

© И.П. Кайдашев
УДК 616-008

И.П. Кайдашев

Активация ядерного фактора kB как молекулярной основы патогенеза метаболического синдрома

Высшее государственное учебное заведение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия»,
Украина, Полтава, 36024, ул. Шевченко, 23

Представлен анализ современных данных о возникновении и развитии патологического состояния при наличии совокупности эволюционно новых причинных факторов. Приводится сравнительная оценка наиболее общепринятых определений понятия «метаболический синдром» и критериев постановки диагноза данного патологического процесса. Сформулирована концепция перманентной активации $NF-kB$ в качестве возможного типового патологического процесса. Рассматривается участие данного фактора в возникновении и формировании «порочного круга»: инсулинорезистентность — воспаление — атеросклероз.

Ключевые слова: метаболический синдром, инсулинорезистентность, $NF-kB$

I.P. Kaidashev

Conception for permanent activation of nuclear factor kB as molecular basis for metabolic syndrom pathogenesis

Ukrainian Medical Stomatological Academy, 23, Shevchenko str., Poltava, Ukraine

The analysis of new data concerning the development of pathology due to the community of evolutionary new pathological factors was done. Author provides the comparison of well-known and new definition for «metabolic syndrome» and diagnostic criteria of this pathology. The conception for permanent activation of nuclear factor kB as possible typical pathological process was discussed. Suppose that $NF-kB$ is the possible key molecule in the initiation and formation of «vicious circle» — insulinresistance — inflammation — atherosclerosis.

Key words: metabolic syndrome, insulinresistance, nuclear factor kB

«Одна из важных задач патологической физиологии состоит в том, чтобы дать научное определение болезни, раскрыть содержание этого понятия. От правильного взгляда на сущность болезни зависит успешное исследование общих закономерностей её возникновения и развития, что, в свою очередь, необходимо для профилактики и лечения», писал Д.Е. Альперн [1]. В его определении: «Болезнь — это сложная реакция организма на действие болезнетворного агента, качественно новый процесс жизнедеятельности, возникающий вследствие расстройства взаимодействия организма с окружающей средой, характеризующийся ограничением или нарушением регуляции функций и приспособляемости, уменьшением работоспособности и полезной трудовой деятельности». В то же время необходимо отличать понятия «патологический процесс» и «патологическое состояние».

Для корреспонденции: Кайдашев Игорь Петрович, д-р мед. наук, проф., проректор по научной работе, зав. каф. внутренних болезней с уходом за больными ВГУЗ Украины «УМСА». E-mail: kaidashev@yandex.ru

С точки зрения рассматриваемой проблемы, также необходимо коснуться определения понятия «этиология». Под этиологией болезни понимают как причину, так и весь комплекс условий, при наличии которых причина проявляет свое болезнетворное действие на организм [1].

Незначительно отличаются взгляды на эти понятия и в более поздних работах классиков отечественной патофизиологии. «Болезнь есть нарушение нормальной жизнедеятельности организма при действии на него повреждающих агентов, в результате чего понижаются его приспособительные возможности» [6]. В то же время начинает употребляться термин «факторы риска». Это помогает из огромного количества внутренних и внешних факторов выделять такие, которые имеют ближайшее отношение к формированию данного заболевания. При этом следует иметь в виду, что к факторам риска относятся такие, которые являются причинами или условиями, или даже звеньями патогенеза данного заболевания, требующими дальнейшего разделения и самостоятельного анализа.

Конец второго тысячелетия вследствие бурного развития информационных технологий, переосмысления

огромного массива накопленных знаний в области общей патологии охарактеризован появлением новых определений понятия «болезнь». В понятие первичного повреждения при болезни включаются также дефекты управления, нарушения информационных процессов в организме. Болеет всегда организм как целое. Именно это имели в виду Г. Риккер, утверждающий, что болезнь может начинаться с «нарушения отношений в организме», Н.М. Амосов с его положением о болезни, как о «нарушении в организме обратных связей, состоянии неустойчивого режима или дефектов собственных программ», Ф. Хофф, считавший имманентным признаком «болезни вообще» нарушение управления [3].

Наиболее универсальные из стереотипных строительных блоков спонтанных болезней запрограммированы в генетическом аппарате организма и называются типовыми патологическими процессами. Типовые патологические процессы сложились эволюционно и генетически запрограммированы, они обладают стереотипностью, универсальностью, относительным полиэтиологизмом и аутохтонностью, эквивинальностью, а также характерной онтогенетической динамикой.

Поскольку типовые патологические процессы — эволюционно отобранные программы, мы можем проследить их филогенез и обнаружить их в том или ином виде у различных животных. Эволюционные находки, возникшие на ранних этапах филогенеза типового патологического процесса, не пропадают на последних стадиях, а интегрируются в более сложный процесс как его неотъемлемые компоненты, иногда обогащая свою роль новыми функциями.

Эволюционно организм человека приобретал способности реагировать на различные экзогенные и эндогенные факторы, которые преимущественно представлены экстремальными негативными: недостаток питательных веществ, механические повреждения, термические факторы, волновые воздействия, химические факторы, инфекционные агенты (преимущественно бактерии), психосоциальные факторы и т.д.

В современных условиях развития цивилизации человек сталкивается с изменениями влияющих факторов. Недостаток питательных веществ сменяется их избытком с преобладанием легко усваиваемых углеводов; рафинированных жирных кислот; минимизируются механические повреждения; уменьшается диапазон воздействующих температур; изменяется спектр волновых воздействий; увеличиваются число и концентрации биологически активных ксенобиотиков. Изменяется спектр микроорганизмов, воздействующих на современного человека — уменьшается число бактериальных инфекций при увеличении вирусных и внутриклеточных («гигиеническая теория» развития аллергических заболеваний). Увеличивается продолжительность «искусственного светового дня».

Такое новое сочетание влияющих на человека факторов приводит к необходимости использования уже существующих эволюционно закрепленных типовых реакций, так как быстрое развитие цивилизации не оставляет достаточно времени для эволюционирования новых механизмов или новых регуляторных/управляющих систем и механизмов с целью их «подстройки», «тюнинга» в новых условиях существования.

Таким образом, в современных условиях формируется совокупность эволюционно новых причинных факторов, которые могут вызывать новое патологическое состояние (болезнь?), реализуясь через эволюционно закрепленные типовые патологические процессы, но с определенной специфичностью.

В связи с этим необходимо вспомнить ставший классическим труд В.П. Петленко и соавт. «Детерминизм и теория причинности в патологии» (1976), подчеркивающий, что причина любого патологического процесса или болезни всегда имеет две стороны. Данная концепция настаивает на включении в процесс такого элемента организма, который избирательно реагирует на данный причинный фактор. Согласно этой точке зрения, с начала происходит комплементарное взаимодействие патогенного агента с распознающим механизмом, а в ряде случаев — действие агента и элемента реактивности организма друг на друга, порождающие этиологические агенты второго порядка.

Соответственно, если на организм начинает воздействовать новая эволюционно не закрепленная группа факторов, то это неизбежно приведет к развитию патологического состояния с новым набором типовых патологических процессов, соответственно, это может быть истолковано и как новое отдельное заболевание.

В современных условиях такая группа факторов включает в себя снижение физической активности, избыточное поступление с пищей легко усваиваемых углеводов, рафинированных жиров, изменение спектра инфекционных агентов и т.д. Соответственно, каждый из этих факторов, по отдельности и в совокупности воздействуют на организм, вступая во взаимодействие с первичными элементами организма, вызывают гиподинамию, явления инсулинорезистентности, липотоксичности, ожирения, иммунного воспаления и т.д. При этом очередность возникновения этих связанных между собой явлений определяется реактивностью организма, которая включает в себя весь набор доступных организму адаптивных ответов, в том числе все унаследованные нормы реакции, а также ненаследуемые программы, связанные с индивидуальным онтогенетическим опытом и сохраняемые иммунологической памятью и нейропамятью.

В значительной степени ведущие проявления такого нового патологического процесса будут зависеть от индивидуальной реактивности организма, индивидуальных дефектов клеточных программ (наследствен-

ных и врожденных), которые могут проявляться на различных этапах онтогенеза.

Например, в развитии артериальной гипертензии важную роль могут играть полиморфизмы генов, кодирующих белки ренин-ангиотензиновой системы, инсулинорезистентности — полиморфизмы генов, кодирующих рецепторы, активизирующие пролиферацию пероксисом и т.д., модулирование иммунного воспаления — полиморфизм генов Toll-подобных рецепторов [4, 5]. Однако начало реализации взаимодействия одного из группы воздействующих этиологических факторов не исключает дальнейшего действия остальных и постепенной, последовательной их реализации. Более того, однажды запущившись действием ведущего этиологического фактора, патологический процесс легко активируется остальными, вызывая формирование порочного круга.

Остановившись на некоторых понятиях физиологии, касающихся непосредственной темы изложения, перейдем к анализу понятия «метаболический синдром» и его составляющих.

Метаболический синдром (МС) представляет собой, в определениях ведущих международных клинических организаций, комплекс взаимосвязанных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и диабета. Эти факторы включают дисгликемию, повышенное кровяное давление, повышенный уровень триглицеридов, низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и ожирение (особенно центральное). В настоящее время внимание сосредоточено на возможной роли инсулинорезистентности как связующего звена среди факторов, составляющих МС. Тем не менее, патогенез остается не ясным, как и установление четких диагностических критериев [16]. Четко показано, что эти факторы риска, объединенные в МС, широко распространены, и распространенность растет по всему миру вследствие увеличения численности людей с ожирением и неправильным образом жизни. Таким образом, МС является комплексной медицинской и социальной проблемой.

Несмотря на то, что ожирение и его осложнения (в том числе МС) вызывают настороженность широких масс клиницистов, остается много неясного в терминологии и диагностических критериях МС. Консенсус может быть достигнут, если термин МС использовать для описания состояния, при котором присутствует множество факторов риска развития ССЗ и диабета. С другой стороны, предложено достаточно много определений для МС. Это привело к некоторому несоответствию диагнозов МС, которые устанавливаются на основании различных критериев. Дискутируется важный вопрос — является ли действительно МС синдромом или совокупностью разнородных феноменов. Обратимся к определению понятия синдром, используемое международными организациями. Синдромом обозначают объединение факторов, которые наблюдаются вместе чаще, чем по отдель-

ности, и для которых причина часто не установлена. Такое определение синдрома, с нашей точки зрения, является весьма неудачным. Тем не менее, метаболический синдром, по мнению таких авторитетных организаций как IDF (Международная диабетическая федерация), АНА (Американская сердечная ассоциация), IAS (Международное атеросклеротическое общество) и др., вполне отвечает этим критериям [10]. Пациенты с МС имеют удвоенный риск развития ССЗ в последующие 5—10 лет по сравнению с лицами, не страдающими этим синдромом. МС приводит к 5-кратному увеличению риска заболевания сахарным диабетом (СД) 2 типа. Наиболее часто используются такие метаболические факторы риска как атерогенная дислипидемия, повышенное артериальное давление (АД) и гипергликемия. Кроме того, лица, у которых наблюдаются такие факторы риска, обычно демонстрируют наличие протромботических и провоспалительных состояний.

Первое формальное определение МС было предложено в 1998 г. консультационной группой по определению диабета для ВОЗ [8]. В этом определении инсулинорезистентность была подчеркнута как основной фактор риска и доказательство наличия этого симптома было необходимым для постановки диагноза МС. Диагноз МС по критериям ВОЗ (1998) базировался на нескольких маркерах инсулинорезистентности и двух дополнительных факторах риска, включая ожирение, гипертензию, высокий уровень триглицеридов, сниженный уровень холестерина ЛПВП или микроальбуминемии. Больные с СД 2 типа не были исключены из диагноза МС (табл. 1).

Затем были предложены в 2001 г. критерии АТР III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) [29]. Критерии АТР III не требовали доказательства присутствия инсулинорезистентности. Более того, не было одного обязательного фактора, а требовалось наличие любых трех из пяти факторов: абдоминальное ожирение (которое четко коррелировало с инсулинорезистентностью), повышенные уровни триглицеридов, сниженный уровень холестерина ЛПВП, повышенное АД и повышенная концентрация глюкозы натощак (или СД 2 типа) (табл. 2).

В 2005 г. Международная диабетическая (IDF) и Американская сердечная ассоциация совместно с Национальным институтом сердца, легких и крови (АНА/NHLBI) приняли новые критерии для клинической диагностики МС [9, 23]. В этих критериях имеются отличающиеся рекомендации относительно окружности талии. IDF опустила требования ВОЗ (1998) относительно инсулинорезистентности, но сделала абдоминальное ожирение одним необходимым фактором из пяти для постановки диагноза, с особым ударением на измерении талии как простом методе скрининга; остальные критерии были идентичны АТР III критериям, но не выдвинули

абдоминальное ожирение как обязательный фактор риска. Более того, отсутствует согласованное определение абдоминального ожирения между IDF и АНА/NHLBI. IDF рекомендовала порог для окружности талии как признак абдоминального ожирения для жителей Европы ≥ 94 см для мужчин и ≥ 80 для женщин; АНА/NHLBI предложили ≥ 102 и ≥ 88 см, соответственно. Последние показатели соответствуют определению абдоминального ожирения руководства по ожирению Национального института здоровья (НИИ, США), что составляет ИМТ приблизительно 30 кг/м^2 у мужчин. Показатели IDF ближе к ИМТ около 25 кг/м^2 у мужчин. В настоящее время дискуссия между IDF и АНА/NHLBI по вопросу различий в определении МС продолжается. Стороны сходятся в том, что абдоминальное ожирение не должно быть определяющим в установлении диагноза, а лишь 1 из пяти критериев, присутствие любых трех из пяти факторов является достаточным для диагностики МС (табл. 3).

Как видно из первой графы табл. 3, для определения порогового значения необходимо пользоваться величинами, специфичными для популяции или страны. Несколько авторитетных международных организаций предложили такие значения для разных этнических групп, стран.

Таким образом, в табл. 3 представлены наиболее общепринятые критерии постановки диагноза МС, предложенные IDF и АНА/NHLBI (2009). Это определение предполагает, что риск, связанный с увеличением окружности талии будет определяться отдельно для каждой популяции. Устанавливать ли в настоящее время предел, с которого начинает возрастать риск, или с которого определяется уже существенный риск будет решать согласно рекомендации каждая национальная экспертная группа. Тем не менее, важным является то, чтобы подходы к изучению этиологии, установлению диагноза (критерии) с согласованными пороговыми значениями для каждой этнической группы были сравнимые. Однако современный мир в большой степени состоит из людей смешанной этничности, что еще более затрудняет установление пороговых значений.

Согласно замечаниям экспертов, ожидается создание новой экспертной группы WHO и NHLBI для установления пороговых значений окружности талии.

Несомненно, что учение о МС будет эволюционировать. Развиваться будут не только точка зрения на взаимоотношение значения окружности талии, метаболического риска и сердечно-сосудистых событий,

Критерии метаболического синдрома согласно ВОЗ (1998)

Таблица 1

Инсулинорезистентность, установленная одним из перечисленных признаков	СД 2 типа Измененный уровень глюкозы натощак Нарушение толерантности к глюкозе или те пациенты с нормальным уровнем глюкозы (<110 мг/дл), захват глюкозы у которых менее нижнего квартиля для основной популяции при исследовании эугликемии
С присутствием двух любых дополнительных факторов из перечисленных	Прием антигипертензивных препаратов и/или повышенное АД (≥ 140 мм рт. ст. систолическое или ≥ 90 мм рт. ст. диастолическое) Концентрация триглицеридов в плазме ≥ 150 мг/дл ($\geq 1,7$ ммоль/л) Холестерин ЛПВП <35 мг/дл (<0,9 ммоль/л) у мужчин или <39 мг/дл (<1,0 ммоль/л) у женщин ИМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$ и/или отношение окружностей талии/бедра $> 0,9$ у мужчин, $> 0,85$ у женщин Экспрессия альбумина с мочой ≥ 20 мкг/мин или соотношение альбумин/креатин ≥ 30 мг/г

Критерии метаболического синдрома согласно АТР $\square\square\square$ (2001)

Таблица 2

Фактор риска	Определяющий уровень
Абдоминальное ожирение* представленное как окружность талии	≥ 102 см у мужчин ≥ 88 см у женщин
Триглицериды	≥ 150 мг/дл
Холестерин ЛПВП	<40 мг/дл у мужчин <50 мг/дл у женщин
Артериальное давление	$\geq 130/85$ мм рт. ст.
Уровень глюкозы натощак **	≥ 110 мг/дл

Примечание. * избыточный вес и ожирение ассоциированы с инсулинорезистентностью и МС. Наличие абдоминального ожирения более четко коррелирует с метаболическими факторами риска, чем повышенный индекс массы тела (ИМТ). Отдельные пациенты мужского пола могут проявлять метаболические факторы риска даже при пограничном увеличении окружности талии (94—102 см). ** Американская диабетическая ассоциация установила пограничное значение ≥ 110 мг/дл, выше которого люди относятся или к предиабету или диабету.

но и взгляды на этиологию и патогенез МС. Анализ составляющих МС показывает, что с момента описания этого состояния произошел определенный «дрейф» значимости компонентов от инсулинорезистентности в сторону ожирения.

При этом проблему ожирения, и тем более с точки зрения патогенеза МС, трудно признать полностью изученной. Доказана гетерогенность ожирения, описаны лица с ожирением, но без признаков характерных гормонально-метаболических нарушений, и лица с нормальной массой тела, но с подобными нарушениями. При этом предрасположенность к основным неинфекционным заболеваниям (например, ишемической болезни сердца/атеросклерозу) у «метаболически здоровых лиц с ожирением» ниже, чем у лиц с нормальным весом и метаболическими нарушениями, но все-таки они находятся в большей зоне риска, чем люди с нормальной массой тела без признаков метаболических нарушений [2].

Таким образом, ожирение само по себе является фактором, осложняющим гормонально-метаболические нарушения, но не определяющим развитие МС самостоятельно.

Если проследить пространственно-временную взаимосвязь событий в патогенезе МС, то на первый план выходят такие патологические состояния как гипергликемия, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, эндотелиальная дисфункция и атеросклероз, липотоксичность, воспаление, адипозопатия и нарушение топографии жира в организме.

Итак, гипергликемия, традиционно рассматриваемая как важный фактор сердечно-сосудистых нарушений, в результате проведенных широкомасштабных клинических исследований, доказавших, что активная нормализация уровня глюкозы в крови не приводит к снижению риска развития ССЗ, сегодня представляется второстепенным фактором по сравнению с дисли-

пидемией и гипертензией [21, 30]. Клинические наблюдения применения инсулина с целью предотвращения развития ССЗ показали его неэффективность. Инсулин вызывает увеличение массы тела, преимущественно за счет жировой ткани [25]. Более того, даже небольшое увеличение уровня инсулина в плазме может вызывать тяжелую инсулинорезистентность [17]. Существует множество опубликованных исследований, показывающих, что инсулин, особенно в высоких дозах, провоцирует развитие атеросклероза, усиливает липогенез *de novo* и повышает синтез ЛПОНП в печени, усиливает транспорт ЛПНП в гладкомышечные клетки артерий, синтез коллагена, стимулирует пролиферацию гладких миоцитов, а также, что особенно важно, запускает экспрессию множества генов, регулирующих процессы воспаления [14]. В свете вышеприведенных факторов гиперинсулинемия и инсулинорезистентность становятся одним из основных звеньев патогенеза. Сама по себе инсулинорезистентность и связанные с ней процессы могут являться причинами развития ССЗ [27, 31]. Были получены результаты, согласно которым пациенты с СД 2 типа и нормальным весом, а также лица с ожирением и нормальной толерантностью к глюкозе, имеют проявления инсулинорезистентности с нарушением пути синтеза гликогена [11]. Получены и подтверждены данные о наличии инсулинорезистентности уже при нарушении толерантности к глюкозе и даже еще до наблюдаемых нарушений толерантности [7, 24].

Возникает обоснованный вопрос о возможности использования понятия инсулинорезистентности в качестве основы синдрома [16]. Такая возможность подтверждена многими клиническими исследованиями — San Antonio Heart Study, Verona Diabetes Study, Insulin Resistance Atherosclerosis Study и др., доказывающими связь между инсулинорезистентностью и развитием ССЗ, в частности атеросклероза.

Таблица 3

Критерии метаболического синдрома согласно IDF и АНА/NHLBI (2005 г. с модификацией 2009 г.)

Фактор риска	Определяющий уровень
Увеличение окружности талии	Значение определяется специфически для страны или популяции
Повышение уровня триглицеридов (альтернативно, использование препаратов, снижающих уровень триглицеридов)*	≥150 мг/дл (1,7 ммоль/л)
Сниженный уровень холестерина ЛПВП (альтернативно, использование препаратов, для сниженного холестерина ЛПВП) *	<40 мг/дл (1,0 ммоль/л) у мужчин <50 мг/дл (1,3 ммоль/л) у женщин
Повышенное артериальное давление (альтернативно, прием антигипертензивных препаратов)	≥130 мм рт. ст. систолическое и/или ≥85 мм рт. ст. диастолическое
Повышение уровня глюкозы натощак (альтернативно, прием сахароснижающих препаратов) **	≥100 мг/дл

Примечание. * наиболее широко применяемыми препаратами для лечения повышенного уровня триглицеридов и сниженного холестерина ЛПВП являются фибраты и никотиновая кислота. Применение высоких доз ω-3 жирных кислот предполагает высокий уровень триглицеридов; ** большинство пациентов с СД 2 типа согласно предложенного критерия будут иметь и МС.

В связи с этим на первый план выступает определение молекулярных основ инсулинорезистентности. Инсулин реализует биологические эффекты путем связывания со специфическими рецепторами клеточной мембраны, активизируются вторичные посредники, которые инициируют каскад фосфорилирования/дефосфорилирования, стимулирующий транспорт глюкозы (через GLUT 4), фосфорилирование глюкозы (через гексокиназу II), гликогенсинтетазу (контролирует синтез гликогена), фосфофруктокиназу и пируватдегидрогеназу (регулируют гликолиз и окисление глюкозы). В мышцах связывание инсулина с рецепторами приводит к фосфорилированию по тирозину IRS-1 (субстрат инсулинового рецептора 1), который опосредует эффекты инсулина, направленные на обмен глюкозы. В печени инсулин реализует свои эффекты через IRS-2. Инсулин имеет важное значение в активации синтазы оксида азота, регулирующей продукцию NO. Дефицит NO приводит к активации множества патогенетических механизмов развития атерогенеза [28]. Таким образом, нарушение передачи инсулинового сигнала не только нарушает утилизацию глюкозы, но и инициирует развитие гипертензии и атеросклероза.

В условиях инсулинорезистентности нарушается передача сигнала от инсулинового рецептора IRS-1 к фосфоинозитол-3-киназе (PI-3K), которая регулирует нормальный метаболизм глюкозы. При этом сохраняется передача сигнала по MAP (митоген-активируемая протинкиназа) -киназному пути, после взаимодействия между IRS-1 и адапторным белком переносящем сигнал от рецепторов (SHC) активируется внеклеточнорегулируемая киназа (ERK), транслоцируется в ядро и фосфорилирует транскрипционные факторы [32]. Соответственно, инсулинорезистентность в PI-3-киназном (метаболическом) пути при сохранном MAP-киназном активирует многие провоспалительные внутриклеточные пути, включая NF-kB/ингибитор kB и c-Jun N-концевую киназу (фосфорилирование белка Jun — компонента фактора транскрипции), и гены, участвующие в воспалении [14].

Важным является также и то, что нарушение PI-3-киназного пути при инсулинорезистентности приводит к снижению продукции NO, так как синтаза оксида азота активируется тем же PI-3-киназным путем. Нарушение продукции NO, в свою очередь, вызывает развитие эндотелиальной дисфункции и возникновение атеросклероза [13].

Итак, приведенные данные позволяют четко проследить следующую последовательность событий: инсулинорезистентность — воспаление — атеросклероз. Однажды возникший и зафиксировавшийся дефект инсулиновой сигнализации инициирует «порочный круг». Нарушенная утилизация глюкозы вызывает гипергликемию, которая стимулирует секрецию

инсулина. Вследствие нарушения PI-3-киназного пути наблюдается избыточная стимуляция MAP-киназного пути, что усугубляет тяжесть нарушения PI-3-киназного пути. Результатом продолжительной стимуляции MAP-киназного пути является пролиферация клеток гладкой мускулатуры сосудов, усиление продукции коллагена, избыточная продукция ростовых факторов и воспалительных цитокинов, все это приводит к развитию атеросклероза.

Чрезвычайно важным фактором является участие ядерного транскрипционного фактора NF-kB в этих процессах. Например, гиперинсулинемия удваивает способность ангиотензина II в сосудистых гладкомышечных клетках трансактивировать NF-kB [22]. При этом NF-kB активирует множество воспалительных путей, участвующих в патогенезе атеросклероза, вызывает фосфорилирование по серину IRS-1, что ингибирует передачу инсулинового сигнала [19]. Это является очень важным, так как сама активация NF-kB может приводить к инсулинорезистентности и наоборот. Более того, ангиотензин II не только приводит к активации NF-kB, но и вызывает фосфорилирование по серину IRS-1, тем самым нарушая утилизацию глюкозы и провоцируя инсулинорезистентность [18].

С точки зрения общей патологии возникает закономерный вопрос: нарушения передачи инсулинового сигнала определяются наследственными или приобретенными дефектами? Несомненно, что ответ будет компромиссным. Многие гены включаются в регуляцию обмена глюкозы, MAP-киназного и PI-3-киназного путей, NF-kB сигнализацию, регуляцию сосудистого тонуса и т.д. Соответственно, наследственные изменения этих генов, ряд эпигеномных воздействий могут влиять на активность продуктов этих генов. Возвращаясь к причинам возникновения гипергликемии, гиперинсулинемии, инсулинорезистентности, воспалительной реакции, нельзя еще раз не подчеркнуть важность изменения условий жизнедеятельности современного человека (избыток питания, гиподинамия, стресс, дисбаланс инфекций и т.д.).

Одним из важных патологических звеньев анализируемого процесса является так называемая липотоксичность, нарушение обмена глюкозы под действием накопленной жировой ткани [33]. По-сути, липотоксичность рассматривается в более широком смысле: повышенный уровень неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) в плазме, повышенное содержание жиров в тканях, нарушение топографии жировой ткани в организме, адипозопатия. Внутриклеточные токсические метаболиты обмена триацилглицерина и НЭЖК (диацилглицерин, церамиды, ЖК-ацил CoA) вызывают явления выраженной инсулинорезистентности путем нарушения передачи инсулинового сигнала и нарушений многих механизмов

обмена глюкозы [26]. Эти же патологические изменения тесно связаны с низкоинтенсивным хроническим воспалением [20]. Одной из ключевых молекул, реализующих провоспалительные реакции в клетках, является транскрипционный фактор NF-κB, одновременно участвующий в развитии инсулинорезистентности. Каскад событий упрощенно можно представить в следующем виде: после активации провоспалительными факторами (в том числе ЖК-ацил CoA) свободный NF-κB перемещается в ядро и связывается с κB последовательностями ДНК, стимулируя синтез ФНО-α, IL-1β, IL-6, PRC; в свою очередь фактор некроза опухоли (ФНО-α), IL-6, PRC вызывают фосфорилирование по серину IRS-1, ингибируя передачу инсулинового сигнала и вызывая инсулинорезистентность [15]. Многие вещества липидной природы, включая НЭЖК, могут связываться с мембранными рецепторами, например, TLR4 (толл-подобный рецептор), и активировать NF-κB.

Липотоксичность может проявляться и в форме «адилопатии» [12]. Адипоциты продуцируют ряд биологически активных веществ, которые влияют на состояние миоцитов, гепатоцитов, эндотелиоцитов (адипокины). При этом жировая ткань лиц с ожирением и больных СД2 типа инфильтрирована мононуклеарными клетками и находится в состоянии хронического воспаления. Адипоциты и инфильтрирующие моноциты/макрофаги секретируют ФНО-α, резистин, IL-6, ингибитор активатора плазминогена-1, ангиотензиноген, которые индуцируют инсулинорезистентность и усиливают атерогенез. Нарушение топографии жира в организме (в частности, накопление интраабдоминального жира, висцерального жира) также связывается с инсулинорезистентностью и развитием поражения сердечно-сосудистой системы. Хотя, как указывалось выше, этот признак встречается далеко не у всех пациентов.

Таким образом, приведенные выше соображения подтверждают, что инсулинорезистентность, хроническое воспаление, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция и дислипидемия являются взаимосвязанными проявлениями одного патологического процесса, центральной молекулярной основой которого является активация NF-κB (рисунок).

Анализируя сам термин «метаболический синдром», его нельзя признать удачным для обозначения описываемого состояния. Тем более, нельзя рассматривать этот патологический процесс как совокупность отдельных несвязанных факторов риска ССЗ. В данном случае речь идет о совокупности признаков, которые в силу общего механизма возникновения объединяются друг с другом закономерным и регулярным образом, характеризуя определенное болезненное состояние организма.



NF-κB как молекулярная основа патологического процесса при метаболическом синдроме

Учитывая, что все признаки, составляющие «метаболический синдром», имеют общую молекулярную основу, связанную с активацией NF-κB, предлагается на современном этапе сформулировать концепцию перманентной активации NF-κB в качестве возможного типового патологического процесса.

Создание такой концепции, ее экспериментальное и клиническое подтверждение раскроют широкие перспективы углубления знаний о патогенезе таких распространенных заболеваний как СД2 типа, ишемическая болезнь сердца и атеросклероз, гипертензия и ожирение, соответственно намечая новые направления в экспериментальной терапии и фармакологии.

Список литературы

1. Альперн Д.Е. Патологическая физиология. — М.: Медицина, 1965. — 434 с.
2. Берштейн Л.М., Коваленко И.Г. «Метаболически здоровые» лица с ожирением и метаболические признаки ожирения у лиц с нормальной массой тела: что за этим стоит? // Проблемы эндокринологии. — 2010. — №3 — С. 47-51.
3. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. Часть 1. Основы общей патофизиологии. — СПб.: ЭЛБИ, 1999. — 624 с.
4. Кайдашев І.П., Расін М.С., Нерух І.А. та ін. Поліморфізм гена рецептора ангіотензину II першого типу визначає тяжкість перебігу ренопаренхіматозної гіпертензії // Кровообіг та гемостаз. — 2006. — №2. — С. 54-57.
5. Кайдашев І.П., Куценко Л.О., Шликова О.А. та ін. Вивчення поширеності Pro12Ala поліморфізму гена ППАР-γ2 в українській популяції з симптомами мета-

болічного синдрому // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2008. — №1 (13). — С. 23-26.

6. Патологическая физиология / Под ред. чл.-корр. АМН СССР Н.Н. Зайко. — К.: Вища школа, 1985. — 575 с.

7. **Abdul-Ghani M.A., Jenkinson C.P., Richardson D.K.** et al. Insulin secretion and action in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: results from the Veterans Administration Genetic Epidemiology Study (VAGES) // *Diabetes*. — 2006. — Vol. 55. — P. 1430-1435.

8. **Alberti K., Zimmer P.** Definition, diagnosis and classification of Diabetes mellitus and its complications, part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a World Health Organization consultation // *Diabet. Med.* — 1998. — Vol. 15. — P. 539-553.

9. **Alberti K.G., Zimmer P., Shaw J.** IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The Metabolic Syndrome - a new worldwide definition // *Lancet*. — 2005. — Vol. 366. — P. 1059-1062.

10. **Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M.** et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity // *Circulation*. — 2009. — Vol. 120. — P. 1640-1645.

11. **Bajaj M., De Fronzo R.A.** Metabolic and molecular basis of insulin resistance // *J. Nucl. Cardiol.* — 2003. — Vol. 10. — P. 311-323.

12. **Bays H., Mandarino L., De Fronzo R.A.** Role of the adipocytes, FFA, and ectopic fat in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: PPAR agonists provide a rational therapeutic approach // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89. — P. 463-478.

13. **Behrendt D., Ganz P.** Endothelial function. From vascular biology to clinical applications // *Am. J. Cardiol.* — 2002. — Vol. 21. — P. 40L-48L.

14. **Coletta D.K., Balas B., Chavez A.O.** et al. Effect of acute physiological hyperinsulinemia on gene expression in human skeletal muscle in vivo // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 294. — P. E910-E917.

15. **De Alvaro C., Teruel T., Hernandez R.** et al. Tumor necrosis factor alpha produces insulin resistance in skeletal muscle by activation of inhibitor kappa B kinase in a p38 mark-dependent manner // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279. — P. 17070-17078.

16. **DeFronzo R.A.** Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis : the missing links. The Claude Bernard lecture 2009 // *Diabetologia*. — 2010. — Vol. 53. — P. 1270-1287.

17. **Del Prato S., Leonetti F., Simonson D.C.** Effect of sustained physiologic hyperinsulinaemia and hyperglycaemia on insulin secretion and insulin sensitivity in man // *Diabetologia*. — 1994. — Vol. 37. — P. 1025-1035.

18. **Folli F., Kahn C.R., Bouchie J.** et al. Angiotensin II inhibits insulin signaling in aortic smooth muscle cells at multiple levels // *J. Clin. Invest.* — 1997. — Vol. 100. — P. 2158-2169.

19. **Gao Z., Hwang D., Bataille F.** et al. Serine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 by inhibitor kappa B kinase complex // *J. Biol. Chem.* — 2002. — Vol. 277. — P. 48115-48121.

20. **Garg R., Tripathy D., Dandona P.** Insulin resistance as a proinflammatory state: mechanisms, mediators, and the-

rapeutic interventions // *Curr. Drug Targets*. — 2003. — Vol. 4. — P. 487-492.

21. **Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P.** et al. Effects of intensive glucosae lowering in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 358. — P. 2345-2359.

22. **Golovchenko I., Goalstone M.L., Watson P.** et al. Hyperinsulinemia Enhances Transcriptional Activity of Nuclear Factor-kB Induced by Angiotensin II, Hyperglycemia, and Advanced Glycosylation End Products in Vascular Smooth Muscle Cells // *Circ. Res.* — 2000. — Vol. 87. — P. 746-762.

23. **Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R.** et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement // *Circulation*. — 2005. — Vol. 112. — P. 2735-2752.

24. **Gulli G., Ferrannini E., Stern M.** et al. The metabolic profile of NIDDM is fully established in glucose-tolerant offspring of two Mexican-American NIDDM parents // *Diabetes*. — 1992. — Vol. 41. — P. 1575-1586.

25. **Holman R.R., Thorne K.I., Farmer A.J.** et al. Addition of Biphasic, Prandial, or Basal Insulin to Oral Therapy in Type 2 Diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 357. — P. 1716-1730.

26. **Kashyap S., Belfort R., Berria R.** et al. Discordant effects of a chronic physiological increase in plasma FFA on insulin signaling in healthy subjects with or without a family history of type 2 diabetes // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 287. — P. E537-E546.

27. **Miranda P.J., DeFronzo R.A., Califf R.M.** et al. Metabolic syndrome: evaluation of pathological and therapeutic outcomes // *Am. Heart J.* — 2005. — Vol. 149. — P. 20-45.

28. **Naruse K., Shimizu K., Muramatsu M.** et al. Long-term inhibition of NO synthesis promotes atherosclerosis in the hypercholesterolemic rabbit thoracic aorta. PGH2 does not contribute to impaired endothelium-dependent relaxation // *Arterioscler Thromb.* — 1994. — Vol. 14. — P. 746-752.

29. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report // *Circulation*. — 2002. — Vol. 106. — P. 3143-3421.

30. **Patel A., MacMahon S., Chalmers J.** et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *New Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 358. — P. 2560-2725.

31. **Reaven G.M.** Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes*. — 1988. — Vol. 37. — P. 1594-1607.

32. **Taniguchi C.M., Emanuelli B., Kahn C.R.** Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* — 2006. — Vol. 7. — P. 85-96.

33. **Unger R.H.** Lipid overload and overflow: metabolic trauma and the metabolic syndrome // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 14. — P. 398-403.

Поступила 6.03.12