

Метаболический синдром как протромбогенное состояние

М.А. Берковская, С.А. Бутрова

ФГУ Эндокринологический научный центр,
директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов

Резюме. В настоящее время ожирение достигло масштабов эпидемии. Наиболее неблагоприятным является абдоминальное ожирение, взаимосвязанное с комплексом факторов и маркеров риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета 2 типа (СД2) – метаболическим синдромом (МС). МС ассоциирован также с риском атеротромбоза, поскольку характеризуется как нарушением фибринолиза, так и протромбогенными сдвигами коагуляционного и тромбоцитарного звеньев гемостаза. Обзор освещает механизмы нарушения гемостаза при МС, что расширяет научные представления о патогенезе ССЗ. *Ключевые слова:* ожирение, метаболический синдром, инсулинорезистентность, протромбогенное состояние, фибринолиз, ингибитор активатора плазминогена 1 типа.

Resume. The prevalence of obesity has reached epidemic proportions nowadays. Abdominal obesity is the most unfavorable one, because of its association with the complex of markers and risk factors of cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus, which is called metabolic syndrome (MS). MS also increases risk of atherothrombosis because it is characterized by low fibrinolysis and prothrombogenic changes in coagulation and platelet hemostasis. The review highlights the mechanisms of hemostatic disturbances in MS, which extends our scientific knowledge about pathogenesis of cardiovascular diseases. *Key words:* obesity, metabolic syndrome, insulin resistance, prothrombogenic state, fibrinolysis, plasminogen activator inhibitor-1.

В настоящее время метаболический синдром (МС) имеют 20-30% населения Европейского региона. Клиническая значимость МС определяется его важной прогностической ролью в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета 2 типа (СД2). В проспективных исследованиях показано, что у лиц, имеющих МС, частота развития СД2, ИБС и других атеросклеротических поражений сосудов значительно выше, чем в остальной популяции. Кроме того, МС ассоциирован с большей тяжестью и смертностью от этих заболеваний.

Выявление ассоциации повышенного уровня ингибитора активатора плазминогена 1 типа (ИАП-1) в плазме крови с наличием инсулинорезистентности и развитием атеротромбоза впервые предоставило патофизиологическую основу для обоснования взаимосвязи МС не только с метаболическим и атерогенным риском, но также с риском атеротромбоза [1]. Помимо ИАП-1, при МС имеются и другие нарушения коагуляции, ответственные за этот риск. Изучение взаимосвязи показателей гемостаза с классическими метаболическими факторами риска, ассоциированными с МС, поможет лучше понять патогенез ССЗ.

Общее представление о гемостазе

Человеческий организм имеет развитую сложную гемостатическую систему, которая в физиологических условиях поддерживает жидкое состояние крови и мгновенно реагирует на повреждение кровеносного сосуда, чтобы остановить потерю крови, «заклеивая» дефект сосудистой стенки [2]. Нормальный сосудистый эндотелий поддер-

живает жидкое состояние крови путем блокирования агрегации тромбоцитов, ингибирования процесса коагуляции, управления активацией фибринолиза (рис. 1). Эндотелий также представляет собой барьер, отделяющий клетки и плазменные факторы крови от высоко реактивных элементов, находящихся в глубине сосудистой стенки. Этими элементами, способствующими адгезии тромбоцитов, являются адгезивные белки, такие как коллаген и фактор Виллебранда (vWF). Кроме того, при повреждении сосудистой стенки в кровоток попадает и тканевой фактор – мембранный белок, локализующийся в фибробластах, макрофагах и других клетках, который резко активирует процесс свертывания крови. При повреждении стенки сосуда сокращается, отводя кровь от места его повреждения. При этом кровь подвергается воздействию субэндотелиальных структур, которые стимулируют образование гемостатической пробки, способствуют адгезии и агрегации тромбоцитов, активируя в конечном итоге коагуляцию. Тромбоциты активируются субэндотелиальным коллагеном и через мембранные гликопротеины P_{1b} IIIa, связывающие фибриноген и vWF, которые представляют собой кофакторы агрегации тромбоцитов. Белковый кофактор, такой как фактор V, секретируемый тромбоцитами или поступающий из плазмы, способствует образованию энзим-кофакторных комплексов на поверхности тромбоцитов, таким образом усиливая активацию фактора X и протромбина (фактора II). В результате образуется тромбин (фактор IIa), который ускоряет процесс своего собственного образования, конвертируя факторы V и VIII в активные кофакторы (Va и VIIIa) и стимулируя секрецию тромбоцитов.

Главным субстратом тромбина является фибриноген, после начального протеолиза которого образуются фибрин-мономеры, затем подвергающиеся спонтанной полимеризации, образуя фибриновый сгусток. Ковалентная сшивка сгустка происходит под действием тромбин-активируемого фермента — фактора XIIIa, что увеличивает резистентность фибрина к фибринолизу.

Этот «взрыв» клеточных и молекулярных реакций регулируется антитромботическими липидами эндотелиальных клеток, белками (тромбомодулином и др.), неорганическими соединениями — такими, как окись азота, полисахаридами (гепарин, гепарин-сульфат) и некоторыми плазменными протеазными ингибиторами. Регуляторные механизмы коагуляционного каскада имеют две основные функции: ограничить количество образующегося при коагуляции фибрина с целью предотвращения ишемии тканей и локализовать образование сгустка в точке повреждения сосуда или ткани и таким образом предотвратить широко развивающийся тромбоз.

Наиболее важными плазменными протеазными антикоагулянтами являются: ингибитор пути тканевого фактора (TFPI) (т.е. внешнего пути свертывания) и антитромбин III для факторов IXa, Xa и тромбина (фактора IIa); протеины C и S для факторов Va и VIIIa; C1-ингибитор для ферментов контактной системы активации (т.е. внутреннего пути свертывания) — факторов XIIa, XIIf и калликреина; 1-антитрипсин для фактора XIa; и 2-макроглобулин, общий для всей системы.

Ингибитор пути тканевого фактора (TFPI). Как известно, коагуляция инициируется при взаимодействии между циркулирующим в плазме фактором VII и тканевым фактором (ТФ), высвобождающимся при повреждении сосуда или ткани. Образующийся в результате этого комплекс ТФ-VIIa может затем активировать небольшое количество факторов IX и X, в конце концов приводя к образованию ограниченного количества тромбина. TFPI — это белок, участвующий в ингибировании комплекса ТФ-VIIa, что приводит к уменьшению активации как фактора IX, так и фактора X. В этом процессе для достижения эффективного ингибирования требуется небольшое количество фактора Xa (то есть активированного фактора X). Таким образом, фактор Xa замедляет свой собственный синтез посредством воздействия на него TFPI.

Важно отметить, что присутствие гепарина усиливает действие TFPI примерно в два-четыре раза. Кроме того, гепарин значительно ускоряет процесс высвобождения TFPI из эндотелиальных клеток.

Антитромбин III (АТIII). Этот белок, синтезируемый печенью и клетками эндотелия, связывается и напрямую инактивирует тромбин и ряд других сериновых протеаз (факторы IXa, Xa и XIa). Необходимо отметить, что без катализа эти реакции протекают довольно медленно. Другими словами, у сериновых протеаз остается достаточно времени для генерации тромбина и образования фибрина перед тем, как они будут инактивированы АТIII. Однако в присутствии катализатора, которым является гепарин или подобные сульфатированные глюкозами-

ногликаны, реакция между АТIII и сериновыми протеазами протекает практически мгновенно, приводя фактически к блокаде образования фибрина. Нормальные эндотелиальные клетки секретируют гепарин-сульфат, связываясь с которым АТIII приобретает способность инактивировать любые находящиеся рядом сериновые протеазы, предотвращая таким образом образование фибринового сгустка в области сосуда, незатронутого повреждением. При этом очень важно, что в присутствии гепарина прямым непосредственным субстратом АТIII является тромбин.

Активированные протеин C и протеин S. Протеины C и S представляют собой витамин-К-зависимые протеазы — ингибиторы прокоагулянтной системы. Вместе они инактивируют факторы Va и VIIIa. Протеин C циркулирует в крови как неактивный профермент и подвергается активации тромбином, связанным с тромбомодулином. Протеин S является кофактором активированного протеина C, во много раз ускоряя реакции, проходящие с его участием. Таким образом, инактивируя факторы V a и VIIIa, протеины C и S в значительной степени замедляют скорость образования тромбина, ограничивая тем самым свертывающий каскад.

Тромбомодулин представляет собой рецептор эндотелиальных клеток, связывающий тромбин. Образование комплекса между тромбомодулином и тромбином приводит к изменению конформации молекулы тромбина. При этом тромбин становится способным активировать протеин C и теряет свою протеазную активность и способность активировать тромбоциты. Таким образом, связывание тромбомодулина с тромбином превращает последний из активнейшего прокоагулянта в антикоагулянт. Это обстоятельство крайне важно, поскольку нормальные эндотелиальные клетки, генерируя тромбомодулин, связывающий циркулирующий тромбин, предотвращают таким образом образование сгустка в неповрежденных сосудах.

Фибринолитическая система. Непрерывная генерация сшитого фибрина способна создать сгусток, препятствующий нормальному кровотоку. Фибринолитическая система сдерживает этот процесс путем непрерывного лизиса фибриновых нитей. Основной ее компонент — плазминоген — представляет собой неактивный белок, синтезируемый клетками эндотелия, печени и эозинофилами. Он активируется до плазмина под действием активаторов, вырабатываемых эндотелиальными клетками, приобретая тем самым способность разрушать фибриновые нити, предотвращая неконтролируемое разрастание фибринового сгустка. Плазмин обычно не действует на фибриноген в растворе из-за присутствия в плазме крови большого количества α_2 -антиплазмина. Однако на поверхности фибринового сгустка плазмин защищен от действия ингибитора и осуществляет фибринолиз с образованием продуктов деградации фибрина. Продукты деградации фибрина отличаются от продуктов деградации фибриногена наличием поперечно-связанных фрагментов — D-димеров. Процесс фибринолиза регулируется ингибитором активатора плазминогена-1 (ИАП-1), который инактивирует тканевой активатор плазминогена (t-PA), и α_2 -антиплазмином, инактиви-

рующим плазмин. Растворение фибринового сгустка способствует продукции коллагена, образованию фиброзной ткани и заживлению ран.

Метаболический синдром и факторы коагуляционного гемостаза

Витамин-К-зависимые протеазы: факторы коагуляции (II, VII, IX и X) и протеины C и S. В ряде научных работ было показано, что МС и инсулинорезистентность ассоциированы с повышением уровней витамин-К-зависимых факторов коагуляции. Так, в исследовании Wannamethee S.G. с соавт., включавшем 2722 мужчин в возрасте 60–79 лет без сахарного диабета, анамнеза инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения (О НМК), была выявлена сильная положительная корреляция уровней факторов VII и IX с показателем инсулинорезистентности HOMA-IR (the Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance), сохраняющаяся после статистической поправки на возраст, физическую активность, курение, употребление алкоголя и окружность талии [3]. Sakkinen A. с соавт. в своей работе представили факторный анализ десяти метаболических факторов риска, ассоциированных с МС, и уровней витамин-К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX и X) среди пожилых мужчин и женщин без сахарного диабета [4]. Факторы VII, IX и X были тесно ассоциированы с уровнем триглицеридов [4, 5]. Взаимосвязь между триглицеридами и уровнем витамин-К-зависимых факторов коагуляции может быть обусловлена значением триглицерид-содержащих липопротеинов как прокоагулянтных поверхностей [6]. В исследовании Neuwald D.M. с соавт. было показано повышение концентрации фактора VII у пациентов с СД2, а также взаимосвязь этой концентрации с показателями инсулинорезистентности [7]. Повышенные уровни фактора VII были также выявлены у родственников больных СД2 первой степени родства.

Примечательно, что в данном случае также отмечалась тесная взаимосвязь фактора VII и инсулинорезистентности [8]. Повышение активности фактора VII было выявлено и во время постпрандиальной гиперлипидемии, что предполагает высокий риск развития острых ССЗ после употребления пищи, богатой жирами [9].

Имеется очень мало данных относительно естественных антикоагулянтных факторов — протеинов C и S при МС. Однако Agewall S. с соавт. в своем исследовании смогли продемонстрировать отрицательную корреляцию между чувствительностью к инсулину и уровнями протеинов C и S [10]. Концентрации обоих белков также были ассоциированы с активностью ИАП-1. Эти данные могут отражать механизм компенсации гипофибринолиза, имеющего место при МС.

Фибриноген. По мнению большинства авторов, фибриноген является, скорее, маркером воспаления, нежели прокоагулянтного состояния, в то же время связь его с инсулинорезистентностью и другими компонентами МС очевидна [4, 5, 11, 12, 13, 14]. Концентрация фибриногена демонстрирует слабую положительную корреляцию с уровнем глюкозы натощак и отрицательную — с уровнем холестерина липопротеинов вы-

сокой плотности (ЛПВП) [4]. Повышение уровня фибриногена и его тесная взаимосвязь с показателями инсулинорезистентности были также выявлены у родственников больных СД2 первой степени родства [8].

Фактор коагуляции VIII и фактор Виллебранда (vWF). По данным литературы последних лет, МС и ассоциированная с ним инсулинорезистентность сопровождаются повышением уровней факторов VIII и vWF в плазме крови, при этом их содержание положительно коррелирует с индексом инсулинорезистентности HOMA-R [3, 14, 15]. Поскольку основным источником vWF в плазме является эндотелий, повышение содержания этого фактора можно расценивать как индикатор эндотелиальной дисфункции у пациентов с инсулинорезистентностью и МС [15]. Помимо vWF, маркерами повреждения и дисфункции эндотелия при МС служат повышенные уровни тканевого фактора (ТФ, или фактор III) и t-PA [3, 15].

Фактор коагуляции XIII. Фактор XIII (фибрин-стабилизирующий фактор) представляет собой фермент транслугтаминазы, катализирующий поперечное «сшивание» нитей фибрина, что ведет к формированию стабильного сшитого сгустка. Также фактор XIII осуществляет образование ковалентных связей между молекулами белков экстрацеллюлярного матрикса — фибронектина, витронектина и коллагена. Кроме того, этот фермент опосредует встраивание α 2-антиплазмина в фибриновую сеть, что ведет к подавлению фибринолиза. В ряде научных работ было показано, что повышенный уровень фактора XIII в плазме крови ассоциирован с инсулинорезистентностью и МС. Так, Warner D. с соавт. обнаружили, что уровень В-субъединицы фактора XIII положительно коррелирует с отношением ОТ/ОБ, уровнями гликозилированного гемоглобина, триглицеридов, общего холестерина и антигена ИАП-1. На основании этих данных было выдвинуто предположение о патогенетической взаимосвязи инсулинорезистентности и В-субъединицы фактора XIII [16, 17]. Было также выявлено, что присутствие распространенного полиморфизма гена фактора XIII (FXIII Val34Leu) предохраняет от развития инфаркта миокарда. Данный факт указывает на роль фибрин-стабилизирующего фактора в патогенезе тромботических состояний. В исследовании, проведенном Kohler H.P. с соавт., были обследованы лица с протективным аллелем Leu, в анамнезе у которых темне менее имелся инфаркт миокарда. У них были выявлены более высокие концентрации ИАП-1, инсулина, проинсулина и более высокий ИМТ по сравнению с участниками с генотипом Val/Val [18]. Данные факты свидетельствуют о том, что при инсулинорезистентности подавление фибринолиза в результате повышения ИАП-1 нивелирует протективный эффект аллеля Leu [17]. Таким образом, литературные данные, касающиеся фактора XIII, позволяют предположить наличие патогенетической взаимосвязи между этим белком и традиционными метаболическими факторами риска, что способствует расширению наших знаний об ассоциации инсулинорезистентности с протромбогенным состоянием.

Метаболический синдром и фибринолиз

Плазмин- α_2 -антиплазмин. По данным Sakkinen P.A. с соавт., у пожилых мужчин и женщин без сахарного диабета отмечается выраженная положительная корреляция уровня комплексов плазмин- α_2 -антиплазмин с весом, а также с концентрациями инсулина и глюкозы натощак [4]. Исследователи предполагают, что компоненты МС ассоциированы с уровнем данных комплексов, что приводит к подавлению фибринолиза при МС. Тем не менее на учные данные о роли комплексов плазмин- α_2 -антиплазмин в патогенезе инсулинорезистентности очень ограничены.

Ингибитор активатора плазминогена-1. Главным регулятором процесса фибринолиза является ИАП-1, который предотвращает бесконтрольное функционирование этой потенциально разрушительной протеазной системы. ИАП-1 является главным физиологическим ингибитором активации плазминогена *in vivo*, тормозя таким образом растворение нитей фибрина и способствуя тромбозу. Повышение уровня ИАП-1 способствует образованию непрочных атеросклеротических бляшек, склонных к разрыву, с повышенным липидно-гладкомышечным отношением за счет уменьшения миграции клеток. Согласно клиническим наблюдениям, в организме человека повышение содержания ИАП-1 ассоциировано с атеротромбозом [19, 20].

В крупных эпидемиологических исследованиях было показано, что повышенный уровень ИАП-1 в плазме крови является предиктором развития инфаркта миокарда [21, 22, 23]. Примечательно, что предикторное значение ИАП-1 исчезает после статистической поправки на маркеры МС, такие как ИМТ, уровень триглицеридов и холестерина ЛПВП в плазме [21, 24, 25], что позволяет предположить, что МС является предпосылкой для повышения уровня ИАП-1 у пациентов, склонных к атеротромбозу.

В настоящее время взаимосвязь ИАП-1 и МС изучена достаточно хорошо. Многочисленные исследования свидетельствуют об увеличении плазменного уровня ИАП-1, а также об его активности при МС [11, 12, 26]. При этом чем более выражены черты МС, тем выше содержание ИАП-1 в плазме [13, 27, 28]. Например, уровень ИАП-1 в плазме крови у тучных лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе значимо выше, чем у лиц с ожирением без нарушений углеводного обмена. Содержание ИАП-1 в плазме крови повышено также у пациентов с СД2. По данным клинических исследований, улучшение чувствительности к инсулину на фоне терапии МС приводит к снижению уровня ИАП-1. Так, уменьшение концентрации ИАП-1 наблюдается при снижении массы тела в результате соблюдения гипокалорийной диеты [29]. Кроме того, снижение уровня ИАП-1 отмечается на фоне терапии сенситайзерами инсулина (метформином и тиазолидиндионом) у пациентов с СД2 и, в определенной степени, при ожирении без диабета [30]. Учитывая все вышесказанное, в настоящее время повышенный уровень ИАП-1 в плазме крови рассматривается как равноправный компонент МС.

В норме основными источниками синтеза ИАП-1 являются клетки эндотелия, гепатоциты, а также гладкомышечные клетки и тромбоциты. Однако при ожирении

главным источником продукции ИАП-1 становится жировая ткань. Более того, многочисленные клинические исследования последних лет показали, что снижение массы жировой ткани при ожирении приводит к уменьшению и нормализации уровня и активности ИАП-1 в плазме. Ключевую роль жировой ткани в биосинтезе ИАП-1 подтверждает также способность дифференцированных адипоцитов как человека, так и грызунов в культуре клеток продуцировать значительное количество и-РНК ИАП-1 и самого ИАП-1 [31, 32]. Чем больше размер адипоцитов и общая масса жировой ткани в организме, тем больший вклад вносит ИАП-1 жирового происхождения в общий плазменный уровень ИАП-1.

Помимо адипоцитов, синтез ИАП-1 в жировой ткани осуществляется в макрофагах [33]. В этой связи макрофаги, в большом количестве инфильтрирующие жировую ткань при ожирении, могут служить одним из главных источников повышенного уровня ИАП-1 у пациентов с МС.

Многочисленные литературные данные указывают на особенно тесную взаимосвязь повышенного уровня ИАП-1 с висцеральным ожирением. В большом количестве исследований было показано, что висцеральная жировая ткань является более значимым источником ИАП-1 по сравнению с подкожным жиром у одного и того же лица [33, 34]. Снижение уровня ИАП-1 на фоне похудения коррелирует с изменением массы висцерального, а не подкожного жира. При ожирении висцеральная жировая ткань человека продуцирует в пять раз больше ИАП-1, чем подкожная [34].

По результатам исследования Alessi M.C. с соавт., эктопическое отложение жировой ткани в печени человека также тесно ассоциировано с увеличением экспрессии гена ИАП-1 в непосредственной близости от адипоцитов [35].

Описанные данные указывают на то, что уровень ИАП-1 в плазме крови зависит не от общей массы жировой ткани в организме, а, скорее, отражает ее перераспределение и может рассматриваться как биомаркер эктопического накопления жира.

Научные наблюдения показали, что увеличение продукции жировой тканью ИАП-1 при ожирении связано с действием ряда специфических гормонов и/или цитокинов, среди которых выявлены такие, как ФНО- α , трансформирующий фактор роста- β (ТФР- β), инсулин/проинсулин, глюкокортикоиды, ангиотензин-II. Кроме того, триглицериды и свободные жирные кислоты способны стимулировать экспрессию гена ИАП-1 в жировой ткани.

По данным различных исследований, ФНО- α стимулирует биосинтез ИАП-1 в различных культурах клеток и во многих тканях *in vivo*. Хроническое локальное повышение уровня ФНО- α в жировой ткани страдающих ожирением людей путем ауто- и паракринного действия стимулирует биосинтез ИАП-1 в адипоцитах и других клетках жировой ткани.

Многофункциональный цитокин ТФР- β стимулирует продукцию ИАП-1 во многих культурах клеток, в том числе в культуре адипоцитов человека. Таким образом, повышение экспрессии гена ТФР- β в жировой ткани может играть важную роль в регуляции продукции ИАП-1 при МС.

Клинические наблюдения подчеркивают наличие патогенетической взаимосвязи между висцеральным ожирением и глюкокортикоидами. Кортизол является потенциальным индуктором синтеза ИАП-1 в культуре адипоцитов и в жировой ткани человека [36], что позволяет предположить стимуляцию продукции ИАП-1 под действием эндогенного кортизола при висцеральном ожирении. В ряде экспериментальных исследований было показано, что формирование МС патогенетически взаимосвязано с повышенной активностью одного из ферментов стероидогенеза — 11-β-гидроксистероиддегидрогеназы-1 (11-β-ГСД1). 11-β-ГСД1 экспрессируется в большинстве тканей организма и превращает неактивный кортизон в кортизол. Примечательно, что в жировой ткани уровень 11-β-ГСД1 положительно коррелирует с содержанием ИАП-1, что позволяет предположить важную роль этого фермента в синтезе ИАП-1. Кроме того, в исследовании с использованием эксплантов жировой ткани было показано, что «неактивный» кортизон стимулирует секрецию ИАП-1 по механизму, зависящему от 11-β-ГСД1 [37].

Таким образом, причины и механизмы повышения экспрессии ИАП-1 при МС сложны и разнообразны со значительной интерференцией в действиях биологических систем. Позиционирование воспаления и оксидативного стресса на клеточном уровне как основополагающих предпосылок для повышения уровня ИАП-1 представляется очень перспективным и может открыть новые возможности в изучении взаимосвязи МС и ССЗ.

Определение уровня ИАП-1 способствует выявлению в общей популяции групп высокого риска развития атеросклеротических ССЗ и СД2. Действительно, Festa A. с соавт. показали, что высокие концентрации ИАП-1 в плазме крови являются предиктором развития СД2. Более того, согласно недавним данным той же группы исследователей, не только исходно повышенный уровень ИАП-1, но и его увеличение во времени ассоциировано с развитием СД2 [38]. Было предположено, что ИАП-1 участвует в развитии ключевых компонентов МС. В подтверждение этой гипотезы также говорит взаимосвязь полиморфизмов гена ИАП-1, ожирения и инсулинорезистентности, выявленная в популяционных исследованиях. Наиболее изучен 4G/5G полиморфизм гена ИАП-1 в области его промотора в позиции -675; показано, что аллель 4G ассоциирована с более высоким уровнем транскрипции гена ИАП-1 по сравнению с аллелем 5G в исследованиях *in vitro* и с большей концентрацией ИАП-1 в плазме крови *in vivo*. По данным некоторых исследований, носители 4G-аллеля более предрасположены к развитию ожирения и МС, однако в других работах подобной зависимости выявлено не было [36]. Juhan-Vague I. с соавт. недавно продемонстрировали взаимодействие между уровнем инсулина/проинсулина и -675 4G/5G полиморфизмом гена ИАП-1 в формировании риска развития инфаркта миокарда. Пациенты с наиболее высоким уровнем проинсулина имели высокий риск инфаркта миокарда только в том случае, если они были гомозиготны по 4G-аллелю, что предполагает влияние генотипа ИАП-1 на сердечно-

сосудистый риск, ассоциированный с гиперинсулинемией [28]. Все вышесказанное свидетельствует в пользу участия вариативности гена ИАП-1 в модуляции фенотипов, ассоциированных с ожирением.

В исследованиях *in vitro* показано, что ИАП-1 принимает участие в регуляции проведения сигнала инсулина и в дифференцировке адипоцитов. Так, в культуре фибробластов он нарушает действие инсулина [39]. Интересные результаты были получены в исследованиях на культурах адипоцитов. Повышенная (в результате внесения аденовирус-ассоциированного генного вектора) экспрессия ИАП-1 угнетала дифференциацию адипоцитов. Напротив, в культуре преадипоцитов ИАП-1/-мышей отмечалась более активная дифференциация, чем в культуре клеток мышей дикого генотипа, а также повышенный как базальный, так и инсулин-зависимый захват глюкозы [36].

Действие избытка ИАП-1 изучалось также и *in vivo*. Трансгенные мыши со стимулированной $\alpha P2$ промотором продукцией ИАП-1 демонстрировали повышение экспрессии ИАП-1 в жировой ткани. У этих мышей отмечалась гипотрофия адипоцитов и повышенный уровень и-РНК маркера преадипоцитов, что свидетельствует о снижении потенциала дифференциации адипоцитов. Эти изменения усиливались под воздействием высокожировой диеты, причем меньшая доступность пищи была ассоциирована с меньшей массой тела и меньшим размером адипоцитов [40]. Таким образом, можно сделать вывод, что *in vivo* ИАП-1 нарушает нормальный рост и дифференцировку адипоцитов, что согласуется с результатами исследований *in vitro*. Исследования с синтетическим ингибитором ИАП-1 показали, что подавление ИАП-1 в организме мышей способствует улучшению чувствительности к инсулину. Кроме того, на фоне высокожировой диеты в группе мышей с заблокированным ИАП-1 отмечалась меньшая прибавка в весе, а также меньшие уровни глюкозы и триглицеридов в плазме крови по сравнению с группой, в которой не применялся ингибитор ИАП-1 [36]. Данные результаты позволяют предположить, что угнетение действия ИАП-1 способно уменьшать выраженность ожирения, улучшать чувствительность к инсулину и может представлять интерес в качестве потенциальной новой терапевтической мишени.

Метаболический синдром и тромбоциты

Тромбоциты человека имеют на своей поверхности рецепторы инсулина, что говорит об участии инсулина в регуляции функций этих клеток. Данные исследований *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют о том, что инсулин подавляет агрегацию тромбоцитов у здоровых людей без ожирения [41]. Westerbacka J. с соавт. исследовали регуляцию активации тромбоцитов инсулином у лиц с ожирением и без [42]. Они показали, что *in vivo* инфузия инсулина угнетает адгезию тромбоцитов на коллагене у лиц с нормальным весом, но не имеет такого эффекта при ожирении. Более того, только при отсутствии ожирения инсулин способен значительно повышать концентрацию цГМФ в тромбоцитах, что способствует инактивации тромбоцитов после их адгезии. Эти данные позволяют предположить, что в норме ин-

APC – активированный протеин С

ВМК – высокомолекулярный кининоген

Ф/липиды – фосфолипиды (фрагменты клеточных мембран)

TFPI – ингибитор внешнего пути свертывания

t-PA – тканевый активатор плазминогена

PAI – ингибитор активатора плазминогена

ПДФ – продукты деградации фибрина

VII – фактор неактивный

VIIa – фактор активный

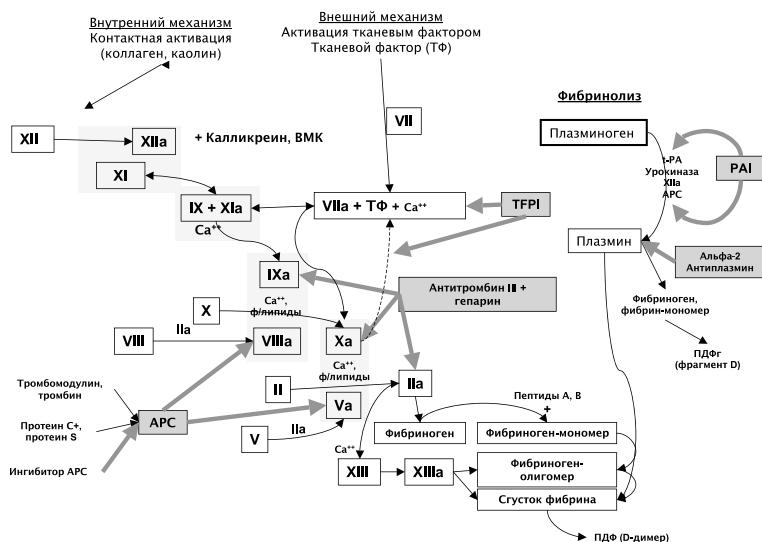
— – комплексы факторов на фосфолипидных мембранах

— – ингибиторы свертывания и фибринолиза

← – активация или трансформация

← – вспомогательная активация

← – ингибирование



сулин подавляет взаимодействие тромбоцитов с коллагеном. При ожирении данный эффект инсулина отсутствует, что предполагает дополнительный механизм патогенетической взаимосвязи инсулинорезистентности и атеротромбоза.

лом тромбоцитов и количеством присутствующих компонентов МС. Таким образом, тромбоцитоз может отчасти объяснять дополнительный сердечно-сосудистый риск у пациентов с МС [43].

Таким образом, МС и лежащие в его основе висцеральное ожирение и инсулинорезистентность тесно ассоциированы с нарушениями в системах коагуляции и фибринолиза, ведущими к формированию про-тромбогенного статуса. Механизмы этих нарушений при ожирении и МС многочисленны и разнообразны, однако все они приводят к значительному повышению риска развития ССЗ. Углубленное изучение состояния систем гемостаза и фибринолиза при МС, возможно, позволит расширить спектр терапевтических влияний, уменьшив тем самым распространенность и тяжесть ССЗ у данной категории пациентов.

1. Juhan-Vague I., Alessi M.C., Vague P. Increased plasma plasminogen activator inhibitor 1 levels. A possible link between insulin resistance and atherothrombosis. *Diabetologia*. 1991; 34: 457–62.
2. Баркаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушений системы гемостаза. — М.: «Ньюдиамед-АО», 1999. — 224 с.
3. Wannamethee S.G., Lowe G.D., Shaper A.G., Rumley A., Lennon L., Whincup P.H. The metabolic syndrome and insulin resistance: relationship to haemostatic and inflammatory markers in older non-diabetic men. *Atherosclerosis*. 2005 Jul; 181(1):101–8.
4. Sakkinen P.A., Wahl P., Cushman M., Lewis M.R., Tracy R.P. Clustering of procoagulation, inflammation, and fibrinolysis variables with metabolic factors in insulin resistance syndrome. *Am. J. Epidemiol* 2000; 152:897–907.
5. Devaraj S., Rosenson R.S., Jialal I. Metabolic syndrome: an appraisal of the pro-inflammatory and procoagulant status. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2004; Jun; 33(2):431–53.
6. Moyer M.P., Tracy R.P., Tracy P.B., van't Veer C., Sparks C.E., Mann K.G. Plasma lipoproteins support prothrombinase and other procoagulant enzymatic complexes. *Arteriosclerosis Thromb. Vasc. Biol.* 1998; 18:458–65.
7. Heywood D.M., Mansfield M.W., Grant P.J. Factor VII gene polymorphisms, factor VII: C levels and features of insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Thromb. Haemost.* 1996; 75:401–6.
8. Mansfield M.W., Heywood D.M., Grant P.J. Circulating levels of factor VII, fibrinogen, and von Willebrand factor and features of insulin resistance in first-degree relatives of patients with NIDDM. *Circulation* 1996; 94: 2171–6.
9. Miller G.J. Lipoprotein and thrombosis: effects of lipid lowering. *Curr Pin Lipidol* 1995; 6:38–42.
10. Agewall S., Bokemark L., Wlkstrand J., Lindahl A., Fagerberg B. Insulin sensitivity and hemostatic factors in clinically healthy 58-year-old men. *Thromb. Haemost.* 2000; 84:571–5.
11. Nieuwdorp M., Stoes E.S., Meijers J.C., Buller H. Hypercoagulability in the metabolic syndrome. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2005; Apr; 5(2):155–9.
12. Bahia L., Aguiar L.G., Villela N., Bottino D., Godoy-Matos A.F., Geloneze B., Tambascia M., Bouskela E. Relationship between adipokines, inflammation, and vascular reactivity in lean controls and obese subjects with metabolic syndrome. *Clinics*. 2006; Oct; 61(5):433–40.
13. Kahn S.E., Zinman B., Haffner S.M., O'Neill M.C., Kravitz B.G., Yu D., Freed M.I., Herman W.H., Holman R.R., Jones N.P., Lachin J.M., Viberti G.C.; ADOPT Study Group. Obesity is a major determinant of the association of C-reactive protein levels and the metabolic syndrome in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2006 Aug; 55(8):2357–64.
14. Ay C., Tengler T., Vormittag R., Simanek R., Dorda W., Vukovich T., Pabinger I. Venous thromboembolism—a manifestation of the metabolic syndrome. *Haematologica*. 2007 Mar; 92(3):374–80.
15. Ragab A., Abousamra N.K., Higazy A., Saleh O. Relationship between Insulin Resistance and Some Coagulation and Fibrinolytic Parameters in Patients with Metabolic Syndrome. *Lab. Hematol.* 2008; 14(1):1–6.
16. Warner D., Mansfield M.W., Grant P.J. Coagulation factor XIII and cardiovascular disease in UK Asians patients undergoing coronary angiography. *Thromb. Haemost.* 2001; 85:408–11.
17. Cucuianu M., Dican L. Coagulation factor XIII and atherothrombosis. A mini-review. *Rom. J. Intern. Med.* 2003; 41(4):339–55.
18. Kohler H.P., Mansfield M.W., Clark P.S., Grant P.J. Interaction between insulin resistance and factor XIII/Val34Leu in patients with coronary artery disease. *Thromb. Haemost.* 1999; 82: 1202–3.

19. Kohler H.P., Grant P.J. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 1792–801.
20. Sobel B.E., Taatjes D.J., Schneider D.J. Intramural plasminogen activator inhibitor type-1 and coronary atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23: 1979–89.
21. Juhan-Vague I., Pyke S.D.M., Alessi M.C., Jespersen J., Haverkate F., Thompson S.G. Fibrinolytic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *Circulation.* 1996; 94: 2057–63.
22. Collet J.P., Montalescot G., Vicaute E., Ankri A., Walylo F., Lesty C., Choussat R., Beygui F., Borentain M., Vignolles N., Thomas D. Acute release of plasminogen activator inhibitor-1 in ST-segment elevation myocardial infarction predicts mortality. *Circulation.* 2003; 108: 391–4.
23. Smith A., Patterson C., Yarnell J., Rumley A., Ben-Shlomo Y., Lowe G. Which hemostatic markers add to the predictive value of conventional risk factors for coronary heart disease and ischemic stroke? The Caerphilly Study. *Circulation.* 2005; 112: 3080–7.
24. De Maat M.P., Bladbjerg E.M., Drivsholm T., Borch-Johnsen K., Moller L., Jespersen J. Inflammation, thrombosis and atherosclerosis: results of the Glostrup study. *J. Thromb. Haemost.* 2003; 1: 950–7.
25. Anand S.S., Yi Q., Gerstein H., Lonn E., Jacobs R., Vuksan V., Teo K., Davis B., Montague P., Yusuf S. Study of Health Assessment and Risk in Ethnic Groups; Study of Health Assessment and Risk Evaluation in Aboriginal Peoples Investigators. Relationship of metabolic syndrome and fibrinolytic dysfunction to cardiovascular disease. *Circulation.* 2003; 108: 420–5.
26. Dentali F., Romualdi E., Ageno W. The metabolic syndrome and the risk of thrombosis. *Haematologica.* 2007 Mar; 92(3):297–9.
27. Juhan-Vague I., Alessi M.C., Mavri A., Morange P.E. Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk. *J. Thromb. Haemost.* 2003; 1: 1575–9.
28. Ingelsson E., Pencina M.J., Toffler G.H., Benjamin E.J., Lanier K.J., Jacques P.F., Fox C.S., Meigs J.B., Levy D., Larson M.G., Selhub J., D'Agostino R.B. Sr, Wang T.J., Vasan R.S. Multimarker approach to evaluate the incidence of the metabolic syndrome and longitudinal changes in metabolic risk factors: the Framingham Offspring Study. *Circulation.* 2007 Aug 28; 116(9):984–92.
29. Folsom A.R., Qamhieh H.T., Wing R.R., Jeffery R.W., Stinson V.L., Kuller L.H., Wu K.K. Impact of weight loss on plasminogen activator inhibitor (PAI-1), factor VII, and other hemostatic factors in moderately overweight adults. *Arterioscler. Thromb.* 1993; 13: 162–9.
30. Trost S., Pratley R., Sobel B. Impaired fibrinolysis and risk for cardiovascular disease in the metabolic syndrome and type II diabetes. *Curr Diab Rep.* 2006; 6: 47–54.
31. Ihara H., Urano T., Takada A., Loskutoff D.J. Induction of plasminogen activator inhibitor 1 gene expression in adipocytes by thiazolidinediones. *FASEB J.* 2001; 15: 1233–5.
32. Voros G., Maquoi E., Collen D., Lijnen H.R. Differential expression of plasminogen activator inhibitor-1, tumor necrosis factor-alpha, TNF-alpha converting enzyme and ADAMTS family members in murine fat territories. *Biochim. Biophys. Acta.* 2003; 1625: 36–42.
33. Bastelica D., Morange P., Berthet B., Borghi H., Lacroix O., Grino M., Juhan-Vague I., Alessi M.C. Stromal cells are the main plasminogen activator inhibitor-1 producing cells in human fat: evidence of differences between visceral and subcutaneous deposits. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002; 22: 173–8.
34. Fain J.N., Madan A.K., Hiler M.L., Cheema P., Bahouth S.W. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology.* 2004; 145: 2273–82.
35. Alessi M.C., Bastelica D., Mavri A., Morange P., Berthet B., Grino M., Juhan-Vague I. Plasma PAI-1 levels are more strongly related to liver steatosis than to adipose tissue accumulation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23: 1262–8.
36. Alessi M.C., Juhan-Vague I. PAI-1 and the metabolic syndrome: links, causes, and consequences. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006 Oct; 26(10): 2200–7.
37. Ayachi S.E., Paulmyer-Lacroix O., Verdier M., Alessi M.C., Dutour A., Grino M. 11beta-Hydroxysteroid dehydrogenase type 1-driven cortisone reactivation regulates plasminogen activator inhibitor type 1 in adipose tissue of obese women. *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4: 621–7.
38. Festa A., Williams K., Tracy R.P., Wagenknecht L.E., Haffner S.M. Progression of plasminogen activator inhibitor-1 and fibrinogen levels in relation to incident type II diabetes. *Circulation.* 2006; 113: 1753–9.
39. Lopez-Aleman R., Redondo J.M., Nagamine Y., Munoz-Canoves P. Plasminogen activator inhibitor type-1 inhibits insulin signaling by competing with alphavbeta3 integrin for vitronectin binding. *Eur. J. Biochem.* 2003; 270: 814–21.
40. Lijnen H.R., Maquoi E., Morange P., Voros G., Van Hoef B., Kopp F., Collen D., Juhan-Vague I., Alessi M.C. Nutritionally induced obesity is attenuated in transgenic mice overexpressing plasminogen activator inhibitor-1. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23: 78–84.
41. Kohler H.P. Insulin resistance syndrome: interaction with coagulation and fibrinolysis. *Swiss. Med. Wkly.* 2002 May 18; 132(19–20): 241–52.
42. Westerbacka J., Yki-Jarvinen H., Turpeinen A., Rissanen A., Vehkavaara S., Syrjala M., Lassila R. Inhibition of platelet-collagen interaction. An in vivo action of insulin abolished by insulin resistance in obesity. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002; 22: 167–72.
43. Kotani K., Sakane N., Saiga K., Mu H., Kurozawa Y. Clustered components of the metabolic syndrome and platelet counts in Japanese females. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2007; 45(3):376–9.

Бутрова С.А.

к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения терапии с группой ожирения ФГУ ЭНЦ
butrova42@mail.ru

Берковская М.А.

аспирант отделения терапии с группой ожирения ФГУ ЭНЦ
abaita@rambler.ru