

С.Ю. Новиков, П.В. Шумилов, А.В. Шестопалов, И.Г. Морено

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ОЖИРЕНИЕМ

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
МЗ РФ, Москва, РФ



В обзоре представлены современные понятия о патогенетических особенностях ассоциированной с ожирением артериальной гипертензии, в частности, о роли периваскулярной жировой ткани, инсулинорезистентности, гиперактивности симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, системы эндоканнабиноида в регуляции сосудистого тонуса и формировании дисфункции эндотелия.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, инсулинорезистентность, дисфункция эндотелия, периваскулярная жировая ткань, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, система эндоканнабиноида.

Цит.: С.Ю. Новиков, П.В. Шумилов, А.В. Шестопалов, И.Г. Морено. Патогенетические механизмы артериальной гипертензии, ассоциированной с ожирением. *Педиатрия*. 2018; 97 (3): 161–166.

S.Yu. Novikov, P.V. Shumilov, A.V. Shestopalov, I.G. Moreno

PATHOGENETIC MECHANISMS OF ARTERIAL HYPERTENSION ASSOCIATED WITH OBESITY

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The review presents modern concepts of the pathogenetic features of obesity-associated arterial hypertension, in particular, the role of perivascular fat tissue, insulin resistance, hyperactivity of the sympathetic nervous system and renin-angiotensin-aldosterone system, endocannabinoid system in regulating vascular tone and endothelial dysfunction formation.

Keywords: arterial hypertension, obesity, insulin resistance, endothelial dysfunction, perivascular fat tissue, renin-angiotensin-aldosterone system, endocannabinoid system.

Quote: S.Yu. Novikov, P.V. Shumilov, A.V. Shestopalov, I.G. Moreno. Pathogenetic mechanisms of arterial hypertension associated with obesity. *Pediatrics*. 2018; 97 (3): 161–166.

Изменения характера питания в сочетании со снижением уровня физической активности среди генетически предрасположенных пациентов привели к росту распространенности ожирения в мире [1].

Связанная с ожирением артериальная гипертензия (АГ) рассматривается в качестве основного медиатора развития индуцированных ожирением сердечно-сосудистых заболеваний [2]. Хотя важность ожирения, как причины АГ, является обще-

признанным фактом, физиологические и молекулярные механизмы, которые формируют высокое артериальное давление (АД) у людей с избыточным весом, только начинают проявляться.

В последние несколько лет были выявлены следующие механизмы развития ассоциированной с ожирением АГ: эндотелиальная дисфункция, прогрессирующее сужение периферических сосудов и увеличение почечной канальцевой реабсорбции натрия, сдавление почки избыточ-

Контактная информация:

Новиков Сергей Юрьевич – асп. каф. госпитальной педиатрии им. акад. В.А. Таболина ПФ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
Адрес: Россия, 117997, г. Москва, Ленинский пр-т, 117
Тел.: (495) 936-93-74, E-mail: sergo12007@rambler.ru
Статья поступила 27.11.17, принята к печати 20.05.18.

Contact Information:

Novikov Sergey Yurievich – post-graduate student of Hospital Pediatrics Department named after Academician V.A. Tabolin, Pirogov Russian National Research Medical University
Address: Russia, 117997, Moscow, Leninsky prospect, 117
Tel.: (495) 936-93-74, E-mail: sergo12007@rambler.ru
Received on Nov. 27, 2017, submitted for publication on May 20, 2018.

ной околопочечной жировой тканью, чрезмерное выделение периваскулярной жировой тканью (ПВЖТ) адипокинов, повышение активности симпатической нервной системы, избыточная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, инсулинорезистентность [3, 4]. Революционным в понимании механизмов, регулирующих аппетит и метаболизм при ожирении, стало открытие системы эндоканнабиноида. Эта система активируется у лиц, страдающих ожирением, и, возможно, опосредует влияние ожирения на развитие метаболических и сосудистых изменений при АГ [5].

Эндотелиальная дисфункция при ассоциированной с ожирением АГ

Сосудистый эндотелий играет важную роль в контроле сосудистого гомеостаза. Он обеспечивает физический барьер между просветом и стенкой сосуда, активно регулирует базальный тонус и реактивность сосудов [6].

Эндотелиальная дисфункция представляет собой нарушение взаимоотношений между многочисленными факторами, поддерживающими гомеостаз сосудистой стенки и регулирующими функции эндотелия. Нарушения функционального состояния эндотелия описаны при разнообразных патологических состояниях [6]. Эндотелиальная дисфункция является важным фактором риска для АГ, так как она приводит не только к функциональным изменениям, но и структурным изменениям (утолщению интимы и меди) стенки сосуда [7].

У людей с избыточным весом отмечают нарушение вазодилатации в резистентных артериях в ответ на применение ацетилхолина, а также снижение капиллярного наполнения в ответ на пробу с реактивной гиперемией, а выраженность сдвига и эндотелиальной дисфункции коррелирует со степенью висцерального ожирения [8]. Экспериментальные данные указывают на потенциальную роль сосудистых факторов, провоспалительных цитокинов и оксидативного стресса в развитии эндотелиальной дисфункции при АГ, ассоциированной с ожирением [9].

Одним из важных факторов эндотелиальной дисфункции при ассоциированной с ожирением АГ является гиперпродукция активных форм кислорода. У больных с гиперхолестеринемией выявлена инактивация продукции оксида азота (NO) из L-аргинина избытком супероксидрадикалов. Также отмечается гиперактивность фермента NAD(P)H-оксидазы, основного источника супероксидного анионрадикала в сосудах. Его чрезмерная продукция в результате ангиотензин 1-зависимой активации NAD(P)H-оксидазы была продемонстрирована у спонтанно гипертензивных крыс [10] и у крыс в модели ожирения и инсулинорезистентности [11].

Другим фактором эндотелиальной дисфункции при связанной с ожирением АГ является гиперпродукция сосудосуживающих простаноидов.

Выявлены увеличение уровня тромбксана A₂ и снижение уровня простаглицлина у крыс с ожирением [12].

Гиперпродукция сосудосуживающих веществ, таких как эндотелин-1 и ангиотензин II, также участвует в эндотелиальной дисфункции при ассоциированной с ожирением АГ [13].

ПВЖТ и ее роль в патогенезе ассоциированной с ожирением АГ

К ПВЖТ относятся ее скопления вокруг сосудов различного калибра, жировая клетчатка сосудистых сетей сердца, почек, брыжейки, мышц. ПВЖТ не имеет барьеров, отделяющих ее от адвентиции сосуда, и является полноценным фрагментом сосудистой стенки, тесно связанным с другими ее составляющими [14]. Как и жировая ткань другой локализации, ПВЖТ активно секретирует множество адипокинов. В ПВЖТ идентифицированы: висфатин, резистин, лептин, адипонектин, оментин, хемерин, несфатин, васпин, апелин; а также интерлейкины 1, 6, 8, макрофагальный хемотаксический протеин 1, фактор некроза опухоли α, пептиды группы ангиотензина, супероксидный радикал, перекись водорода, сероводород [15].

В отличие от секретора висцерального и подкожного жира, в ПВЖТ секретируется фактор роста гепатоцитов – медиатор, способствующий пролиферации эндотелия и высвобождению цитокинов из гладкомышечных клеток [16]. Продукция фактора роста гепатоцитов в ПВЖТ повышается при ожирении, что может служить достоверным маркером избытка ПВЖТ [17].

Ожирение характеризуется увеличением размеров адипоцитов, значительными изменениями их пара- и эндокринной активности, развитием хронического медленно прогрессирующего воспаления, перестройкой метаболизма жировой ткани. Эти изменения затрагивают и ПВЖТ [18].

О важной роли ПВЖТ в патогенезе ассоциированной с ожирением АГ свидетельствуют: постепенное уменьшение размера адипоцитов, снижение уровня воспаления, восстановление антиконтрактильных свойств и увеличение концентрации оксида азота и адипонектина после бариатрических операций [19].

Роль адипокинов ПВЖТ в патогенезе ожирения и АГ

Лептин секретируется преимущественно адипоцитами пропорционально массе жировой ткани, играет роль в регуляции приема пищи и оказывает прямой сосудорасширяющий эффект, способствует повышению проницаемости сосудистой стенки, стимулирует пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудов. Лептин является связующим звеном между ожирением и повышенной симпатической активностью сердечно-сосудистой системы [20].

Исследования демонстрируют, что лептин является важным фактором, стимулирующим

альдостерон [21]. Ожирение характеризуется сопутствующей гиперлептинемией и гиперальдостеронизмом. При избыточной массе тела (МТ) гиперлептинемия поначалу способствует включению в ПВЖТ компенсаторных механизмов, направленных на восстановление баланса про- и противовоспалительных цитокинов, нормализацию функционирования эндотелия и поддержание нормальной работы сосудистой стенки. Однако при дальнейшем увеличении МТ происходят «срыв» адаптационных механизмов и прогрессирование патологических изменений в ПВЖТ [22].

Адипонектин обладает противовоспалительными и сосудорасширяющими свойствами. Антиконтрактильный эффект адипонектина реализуется как прямо, так и опосредованно через сигнальные пути, присущие ПВЖТ. К ним относятся, в частности, кальций-зависимые калиевые каналы большой проводимости и аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа [23]. Исследования показали, что при ожирении и сахарном диабете выработка адипонектина в ПВЖТ существенно снижается [24].

Висфатин – фактор роста и миграции гладкомышечных клеток сосудов. Данный адипокин представляет собой фермент никотинамидфосфорибозилтрансферазу, который, синтезируя никотинамидмононуклеотид, стимулирует рост и пролиферацию гладкомышечных клеток сосуда. Висфатин обладает провоспалительной активностью [25].

Хемерин усиливает сократительный ответ гладкой мускулатуры [16].

Оментин оказывает прямой вазодилаторный эффект, а также адреномедулин, васпин, адипсин и несфатин, как медиаторы ПВЖТ, предположительно, принимают участие в реализации ее сосудорасширяющего эффекта. Однако соотношение и взаимодействие их в ПВЖТ при сердечно-сосудистых заболеваниях остаются до конца неясным [26].

Апелин – представитель семейства адипокинов, который имеет несколько изоформ: апелин-77, апелин-36, апелин-17, апелин-13, и синтезируется в различных органах и тканях [27]. Синтез апелина стимулируется множеством факторов, участвующих в регуляции АД и обмена веществ, таких как инсулин, ангиотензин II и фактор некроза опухоли α , и ингибируется действием глюкокортикоидов, при ожирении и обезвоживании [28]. Некоторые исследования показывают, что апелин играет существенную роль в регуляции энергетического баланса [29]. Было установлено, что ожирение и гиперинсулинемия связаны с повышением уровня апелина в жировой ткани и плазме [30]. Кроме того, апелин играет роль в регуляции приема пищи [31].

Роль цитокинов ПВЖТ в патогенезе ожирения и АГ

Помимо адипокинов, ПВЖТ продуцирует фактор некроза опухоли α , интерлейкины 1, 6, 8, макрофагальный хемотаксический протеин 1,

ингибитор активатора плазминогена 1, фактор комплемента C3. Данные молекулы ассоциированы с развитием воспалительного ответа и тканевых изменений при гипоксии [32].

При ожирении в ПВЖТ возрастает секреция провоспалительных цитокинов – интерлейкинов 6, 8, макрофагального хемотаксического протеина 1, происходят нарушения в сигнальных путях, задействованных в углеводном и липидном обмене и регулирующих пролиферацию и дифференцировку клеток, в т.ч. эндотелия и адипоцитов. Это способствует инфильтрации ПВЖТ клетками воспаления, что сказывается и на состоянии эндотелия. Важную роль в сохранении и прогрессировании эндотелиальной дисфункции играет молекула адгезии Р-селектин, которая обеспечивает пополнение пула клеток воспаления в сосудистой стенке [18].

Роль ПВЖТ в продукции активных форм кислорода

ПВЖТ вырабатывает активные формы кислорода – супероксид, пероксид водорода, которые участвуют в регуляции тонуса сосудов, оказывая разнонаправленные эффекты: супероксидный радикал способствует сужению сосуда, тогда как перекись водорода совместно с сероводородом и оксидом азота осуществляют вазодилатирующее действие [33].

Изучение лабораторных моделей ожирения свидетельствует об усиленной продукции в ПВЖТ активных форм кислорода. Наибольшую роль играют супероксидный радикал и перекись водорода. Наблюдается также повышение активности фермента NADPH-оксидазы [18].

Роль ПВЖТ в активации ренин–ангиотензин– альдостероновой системы

ПВЖТ секретирует все пептиды группы ангиотензина, входящего в состав ренин–ангиотензиновой системы.

Избыточная продукция активных форм кислорода при ожирении приводит к активации локальной тканевой ренин–ангиотензиновой системы в ПВЖТ, приводящей к формированию стойкого провоспалительного состояния и фиброза ПВЖТ [34].

Роль инсулинорезистентности в развитии ассоциированной с ожирением АГ

Инсулин необходим для нормального развития тканей, поддержания гомеостаза глюкозы и регуляции углеводного, липидного и белкового обмена. Этот гормон также имеет важное сосудистое действие, включающее контроль эндотелий-зависимого высвобождения оксида азота и эндотелина 1 [35].

Ряд гормонов жировой ткани, таких как лептин, резистин, провоспалительные цитокины вызывают развитие инсулинорезистентности, что ведет к развитию гипергликемии, неферментативному гликированию эндотелиальных белков и формированию эндотелиальной дисфункции.

Также, вероятно, определенный вклад в развитие гипергликемии вносит недавно открытый адипокин аспрозин. У здоровых лиц синтез аспрозина активируется во время голода. Он действует непосредственно на клетки печени, стимулируя продукцию глюкозы гепатоцитами. У лиц с ожирением его уровень повышается, что позволяет рассматривать уровень аспрозина в ассоциации с инсулинорезистентностью [36].

Роль инсулинорезистентности в патофизиологии АГ была подтверждена исследованиями, показывающими, что у пациентов с резистентностью к инсулину без ожирения имеется одинаковая распространенность АГ по сравнению с ожирением [37].

Инсулинорезистентность сопровождается нарушением ионообменных процессов в гладкомышечных клетках сосудов, что приводит к накоплению Ca^{2+} и Na^{+} на сосудистой стенке. Эти изменения облегчают действия сосудосуживающих веществ, таких как ангиотензин II и норадреналина [38].

В экспериментальных моделях АГ инсулинорезистентность сопровождается нарушением продукции NO и усилением секреции эндотелина 1, приводящих к повышенному уровню периферического сопротивления сосудов [39]. Индуцированная инсулинорезистентностью активация рецептора ангиотензина 1 снижает стабильность eNOS и повышает активность NAD(P)H-оксидазы, таким образом, стимулирует продукцию активных форм кислорода. В результате снижается уровень биодоступного NO и повреждается функция эндотелия [40].

Роль симпатической нервной системы в патогенезе связанной с ожирением АГ

Гиперактивность симпатической нервной системы является общей чертой ожирения и тесно связана с сердечно-сосудистыми и почечными изменениями, наблюдаемыми при этом состоянии [41]. Ряд факторов могут быть причиной этого, в т.ч. дисфункция барорефлекса, гипоталамо-гипофизарной дисфункция, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, гиперлептинемия, повышенный уровень неэстерифицированных жирных кислот в крови и гиперактивность ренин-ангиотензиновой системы. Снижение веса снижает АД и активность симпатической нервной системы [42], подтверждая, что длительная симпатическая активация является связующим звеном между ожирением и повышением АД.

Имеются данные о роли пептидов грелина и адипонектина в модуляции симпатической нервной системы при АГ у пациентов с ожирением [43].

Роль ренин-ангиотензиновой системы в ассоциированной с ожирением АГ

Ренин-ангиотензиновая система является еще одной важной системой, участвующей в формировании АГ при ожирении. Повышенная

ее активность проявляется увеличением уровня циркулирующих ангиотензиногена, ренина, альдостерона и ангиотензин-превращающего фермента. При ожирении данные изменения носят как системный, так и местный (в жировой ткани) характер и непосредственно связаны с массой жировой ткани [44].

При ожирении активация данной системы негативно влияет на инсулин-индуцированное поглощение глюкозы. Ангиотензин II снижает чувствительность инсулиновых рецепторов 1-го типа, что способствует развитию инсулинорезистентности в сосудистом русле [45].

Также была продемонстрирована роль повышения неэстерифицированных жирных кислот в активации ренин-ангиотензиновой системы [46].

Также имеются данные о связи ассоциированной с ожирением АГ с минералокортикоидом альдостероном, стероидным гормоном, который участвует в поддержании водно-электролитного баланса в организме человека. Уровень альдостерона повышается при ожирении [47].

Роль системы эндоканнабиноида в развитии АГ, ассоциированной с ожирением

В последние годы появилось много данных о том, что липидные сигнальные системы и соединения, связанные с ними, являются жизненно важными компонентами функционирования клеток и организма в целом. Липидные сигнальные молекулы работают через активацию различных рецепторов, в т.ч. G-белков и ядерных рецепторов, а различные липиды и их производные являются сигнальными молекулами и клеточными посредниками. Сигнальные липиды являются мощными молекулярными мессенджерами и участвуют в регуляции мобилизации кальция, росте клеток, апоптозе, реакциях воспаления и работе иммунной системы, модулируют размножение, обмен веществ и АД [48].

Эндоканнабиноиды являются частью биологически активной липидной сигнальной системы. Имеются доказательства роли дисрегуляции системы эндоканнабиноида в патогенезе различных сердечно-сосудистых заболеваний, в т.ч. АГ, атеросклероза, инфаркта миокарда, геморрагического или септического шока, сердечной недостаточности и сердечно-сосудистых осложнений цирроза печени [49]. Было показано, что повышенная активность системы эндоканнабиноида способствует повышенному потреблению пищи и развитию сердечно-сосудистых факторов риска, сопровождающих ожирение [50]. Чрезмерная стимуляция системы эндоканнабиноида в висцеральной жировой ткани у лиц с ожирением может способствовать формированию АГ [51]. Но также имеются данные, что эндогенные каннабиноидные лиганды снижают АД и частоту сердечных сокращений и в норме являются мощными вазодилататорами, участвуя в эндотелий-зависимых и независимых механизмах [52].

Таким образом, непосредственное участие чрезмерной стимуляции системы эндоканнабиноида в эндотелиальной дисфункции при АГ у лиц с ожирением не понятно.

Заключение

С учетом современной эпидемии ожирения и АГ важно понимание механизмов, связывающих ожирение с АГ. Рассмотренные механизмы, направленные на поддержание баланса между вазодилатацией и вазоконстрикцией в физиологических условиях, при ожирении

приводят к развитию и прогрессированию АГ. Индивидуальную роль каждого из них оценить сложно. Важные достижения в понимании патофизиологии связанной с ожирением АГ, которые были достигнуты в последние годы, могут значительно повлиять на профилактику и контроль АГ у пациентов с ожирением.

Финансирование и конфликт интересов: авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки исследования, о которых необходимо сообщить.

Литература

1. Yach D, Stuckler D, Brownell KD. Epidemiologic and economic consequences of the global epidemics of obesity and diabetes. *Nat. Med.* 2006; 12: 62–66.
2. Echahidi N, Mohiy D, Pibarot P, Despres JP, O'Hara G, Champagne J, Philippon F, Daleau P, Voisine P, Mathieu P. Obesity and metabolic syndrome are independent risk factors for atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation.* 2007; 116 (11): 213–219.
3. Jonk AM, Houben AJ, de Jongh RT, Serne EH, Schaper NC, Stehouwer CD. Microvascular dysfunction in obesity: a potential mechanism in the pathogenesis of obesity-associated insulin resistance and hypertension. *Physiology.* 2007; 22: 252–260.
4. Canale MP, Manca di Villahermosa S, Martino G, Rovella V, Noce A, De Lorenzo A, Di Daniele N. Obesity-related metabolic syndrome: mechanisms of sympathetic overactivity. *International Journal of Endocrinology.* 2013: 865–965.
5. De Petrocellis L, Di Marzo V. An introduction to the endocannabinoid system: from the early to the latest concepts. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 23: 1–15.
6. Villar IC, Francis S, Webb A, Hobbs AJ, Ahluwalia A. Novel aspects of endothelium-dependent regulation of vascular tone. *Kidney Int.* 2006; 70: 840–853.
7. de Jongh RT, Serne EH, Ijzerman RG, de Vries G, Stehouwer CD. Impaired microvascular function in obesity: implications for obesity-associated microangiopathy, hypertension, and insulin resistance. *Circulation.* 2004; 109: 2529–2535.
8. Verloren S, Dubrovskaya G, Tsang SY, Essin K, Luft FC, Huang Y, Gollasch M. Visceral periaortic adipose tissue regulates arterial tone of mesenteric arteries. *Hypertension.* 2004; 44: 271–276.
9. Kobayashi R, Akamine EH, Davel AP, Rodrigues MA, Carvalho CR, Rossoni LV. Oxidative stress and inflammatory mediators contribute to endothelial dysfunction in high-fat diet-induced obesity in mice. *J. Hypertens.* 2010; 28: 2111–2119.
10. Dantas AP, Franco MC, Silva-Antonialli MM, Tostes RC, Fortes ZB, Nigro D, Carvalho MH. Gender differences in superoxide generation in microvessels of hypertensive rats: role of NAD(P)H-oxidase. *Cardiovasc. Res.* 2004; 61: 22–29.
11. Serpillon S, Floyd BC, Gupte RS, George S, Kozicky M, Neito V, Recchia F, Stanley W, Wolin MS, Gupte SA. Superoxide production by NAD(P)H oxidase and mitochondria is increased in genetically obese and hyperglycemic rat heart and aorta before the development of cardiac dysfunction. The role of glucose-6-phosphate dehydrogenase-derived NAD(P)H. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2009; 297: 153–162.
12. Lobato NS, Filgueira FP, Akamine EH, Davel AP, Rossoni LV, Tostes RC, Carvalho MH, Fortes ZB. Obesity induced by neonatal treatment with monosodium glutamate impairs microvascular reactivity in adult rats: role of NO and prostanoids. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2011; 21: 808–816.
13. Mather KJ, Mirzamohammadi B, Lteif A, Steinberg HO, Baron AD. Endothelin contributes to basal vascular tone and endothelial dysfunction in human obesity and type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 3517–3523.
14. Miao C-Y, Li Z-Y. The role of perivascular adipose tissue in vascular smooth muscle cell growth. *British Journal of Pharmacology.* 2012; 165 (3): 643–658.
15. Albabrouk TAM, Ewart MA, Salt IP, Kennedy S. Perivascular fat, AMP-activated protein kinase and vascular diseases. *British Journal of Pharmacology.* 2014; 171 (3): 595–617.
16. Szasz T, Bomfim Gf, Webb. The influence of perivascular adipose tissue on vascular homeostasis. *Vascular Health and Risk Management.* 2013: 105.
17. Rittig K, Dolderer JH, Balletshofer B, Machann J, Schick F, Meile T, Küper M, Stock UA, Staiger H, Machicao F, Schaller H-E, Königsrainer A, Häring H-U, Siegel-Axel DI. The secretion pattern of perivascular fat cells is different from that of subcutaneous and visceral fat cells. *Diabetologia.* 2012; 55 (5): 1514–1525.
18. Романцова Т.И., Овсянникова А.В. Периваскулярная жировая ткань: роль в патогенезе ожирения, сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистой патологии. *Ожирение и метаболизм.* 2015; 12 (4): 5–13.
19. Kelley DE, Kuller LH, McKolanis TM, Harper P, Mancino J, Kalhan S. Effects of moderate weight loss and orlistat on insulin resistance, regional adiposity, and fatty acids in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27: 33–40.
20. Rodríguez A, Fortuño A, Gómez-Ambrosi J, Zalba G, Díez J, Frühbeck G. The Inhibitory Effect of Leptin on Angiotensin II-Induced Vasoconstriction in Vascular Smooth Muscle Cells Is Mediated via a Nitric Oxide-Dependent Mechanism. *Endocrinology.* 2007; 148 (1): 324–331.
21. Huby AC, Antonova G, Groenendyk J, Gomez-Sanchez CE, Bollag WB, Filosa JA, Belin de Chantemele EJ. Adipocyte-derived hormone leptin is a direct regulator of aldosterone secretion, which promotes endothelial dysfunction and cardiac fibrosis. *Circulation.* 2015; 132 (22): 2134–2145.
22. Fernández-Alfonso MS, Gil-Ortega M, García-Prieto CF, Aranguez I, Ruiz-Gayo M, Somoza B. Mechanisms of Perivascular Adipose Tissue Dysfunction in Obesity. *International Journal of Endocrinology.* 2013; 2013: 1–8.
23. Ketonen J, Shi J, Martonen E, Mervaala E. Periaortic Adipose Tissue Promotes Endothelial Dysfunction via Oxidative Stress in Diet-Induced Obese C57Bl/6 Mice. *Circulation Journal.* 2010; 74 (7): 1479–1487.
24. Meijer RI, Bakker W, Alta CLAF, Sipkema P, Yudkin JS, Viollet B, Richter EA, Smulders YM, Van Hinsbergh VWM, Serné EH, Eringa EC. Perivascular Adipose Tissue Control of Insulin-Induced Vasoreactivity in Muscle Is Impaired in db/db Mice. *Diabetes.* 2012; 62 (2): 590–598.
25. Lobato NS, Neves KB, Filgueira FP, Fortes ZB, Carvalho MHC, Webb RC, Oliveira AM, Tostes RC. The adipokine chemerin augments vascular reactivity to contractile stimuli via activation of the MEK-ERK1/2 pathway. *Life Sciences.* 2012; 91 (13–14): 600–606.
26. Yamawaki H, Tsubaki N, Mukohda M, Okada M, Hara Y. Omentin, a novel adipokine, induces vasodilation in rat isolated blood vessels. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2010; 393 (4): 668–672.
27. O'Carroll AM, Lolait SJ, Harris LE, Pope GR. The apelin receptor APJ: journey from an orphan to a multifaceted regulator of homeostasis. *J. Endocrinol.* 2013; 219: 13–25.
28. Castan-Laurel I, Dray C, Attané C, Duparc T, Knauf C, Valet P. Apelin, diabetes, and obesity. *Endocrine.* 2011; 40: 1–9.
29. Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigne C, Mazzucotelli A, Castan-laurel I, Tack I, Knibiehler B, Carpené C, Audigier Y, Saulnier-Blache J-S, Valet P. Apelin, a newly identified adipokine upregulated by insulin and obesity. *Endocrinology.* 2005; 146 (4): 1764–1771.

30. Wei L, Hou X, Tatemoto K. Regulation of apelin mRNA expression by insulin and glucocorticoids in mouse 3T3-L1 adipocytes. *Regul. Pept.* 2005; 132: 27–32.
31. García-Díaz D, Campión J, Milagro FI, Martínez JA. Adiposity dependent apelin gene expression: relationships with oxidative and inflammation markers. *Mol. Cell. Biochem.* 2007; 305: 87–94.
32. Fitzgibbons TP, Kogan S, Aouadi M, Hendricks GM, Straubhaar J, Czech MP. Similarity of mouse perivascular and brown adipose tissues and their resistance to diet-induced inflammation. *AJP: Heart and Circulatory Physiology.* 2011; 301 (4): 1425–1437.
33. Hayden MR, Sowers KM, Pulakat L, Joginpally T, Krueger B, Whaley-Connell A, Sowers JR. Possible Mechanisms of Local Tissue Renin-Angiotensin System Activation in the Cardiorenal Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes Mellitus. *Cardiorenal Medicine.* 2011; 1 (3): 193–210.
34. Lee YC, Chang HH, Chiang CL, Liu CH, Yeh JI, Chen MF, Chen P-Y, Kuo J-S, Lee T J-F. Role of Perivascular Adipose Tissue-Derived Methyl Palmitate in Vascular Tone Regulation and Pathogenesis of Hypertension. *Circulation.* 2011; 124 (10): 1160–1171.
35. Potenza MA, Marasciulo FL, Chieppa DM, Brigiani GS, Formoso G, Quon MJ, Montagnani M. Insulin resistance in spontaneously hypertensive rats is associated with endothelial dysfunction characterized by imbalance between NO and ET-1 production. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005; 289: 813–822.
36. Romere C, Duerschmid C, Bournat J, Constable P, Jain M, Xia F, Saha PK, Del Solar M, Zhu B, York B, Sarkar P, Rendon DA, Gaber MW, LeMaire SA, Coselli JS, Milewicz DM, Sutton VR, Butte NF, Moore DD, Chopra AR. Asprosin, a Fasting-Induced Glucogenic Protein Hormone. *Cell.* 2016; 165 (3): 566–579.
37. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В., Маркина Н.В., Гарбузова М.А. Уникальные эффекты метформина в лечении метаболического синдрома. *Русский медицинский журнал.* 2009; 10: 692
38. Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN, Pimenta E, Aban I, Oparil S, Calhoun DA. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Arch. Intern. Med.* 2008; 168 (11): 1159–1164.
39. Manrique C, Lastra G, Gardner M, Sowers JR. The Renin Angiotensin Aldosterone System in Hypertension: Roles of Insulin Resistance and Oxidative Stress. *Med. Clin. North. Am.* 2009; 93 (3): 569–582.
40. Esler M, Straznicky N, Eikelis N, Masuo K, Lambert G, Lambert E. Mechanisms of sympathetic activation in obesity-related hypertension. *Hypertension.* 2006; 48: 787–796.
41. Wofford MR, Anderson DC Jr, Brown CA, Jones DW, Miller ME, Hall JE. Antihypertensive effect of alpha- and beta-adrenergic blockade in obese and lean hypertensive subjects. *Am. J. Hypertens.* 2001; 14: 694–698.
42. Rahmouni K, Morgan DA, Morgan GM, Liu X, Sigmund CD, Mark AL, Haynes WG. Hypothalamic PI3K and MAPK differentially mediate regional sympathetic activation to insulin. *J. Clin. Invest.* 2004; 114: 652–658.
43. Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, Ouchi N, Ohishi M, Sugimoto K, Fu Y, Motone M, Yamamoto K, Matsuo A, Ohashi K, Kihara S, Funahashi T, Rakugi H, Matsuzawa Y, Oghihara T. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension.* 2004; 43 (6): 1318–1323.
44. Barton M, Carmona R, Morawietz H, d'Uscio LV, Goettsch W, Hillen H, Haudenschild CC, Krieger JE, Münter K, Lattmann T, Lüscher TF, Shaw S. Obesity is associated with tissue-specific activation of renal angiotensin-converting enzyme in vivo: evidence for a regulatory role of endothelin. *Hypertension.* 2000; 35 (1): 329–336.
45. Watanabe S, Tagawa T, Yamakawa K, Shimabukuro M, Ueda S. Inhibition of the renin-angiotensin system prevents free fatty acid-induced acute endothelial dysfunction in humans. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25: 2376–2380.
46. Ceravolo GS, Fernandes L, Munhoz CD, Fernandes DC, Tostes RC, Laurindo FR, Scavone C, Fortes ZB, Carvalho MHC. Angiotensin II chronic infusion induces B1 receptor expression in aorta of rats. *Hypertension.* 2007; 50 (4): 756–761.
47. Calhoun DA, Sharma K. The role of aldosteronism in causing obesity-related cardiovascular risk. *Cardiology Clinics.* 2010; 28: 517–527.
48. Pagotto U, Marsicano G, Cota D, Lutz B, Pasquali R. The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocr. Rev.* 2006; 27: 73–100.
49. Pacher P, Mukhopadhyay P, Mohanraj R, Godlewski G, Batkai S, Kunos G. Modulation of the endocannabinoid system in cardiovascular disease: therapeutic potential and limitations. *Hypertension.* 2008; 52: 601–607.
50. Blüher M, Engeli S, Kloting N, Berndt J, Fasshauer M, Batkai S, Pacher P, Schön MR, Jordan J, Stumvoll M. Dysregulation of the peripheral and adipose tissue endocannabinoid system in human abdominal obesity. *Diabetes.* 2006; 55: 3053–3060.
51. Cote M, Matias I, Lemieux I, Petrosino S, Almeras N, Despres JP, Di Marzo V. Circulating endocannabinoid levels, abdominal adiposity and related cardiometabolic risk factors in obese men. *Int. J. Obes.* 2007; 31: 692–699.
52. Szekeres M, Nádasy GL, Turu G, Soltész-Katona E, Tóth ZE, Balla A, Catt KJ, Hunyady L. Angiotensin II Induces Vascular Endocannabinoid Release, Which Attenuates Its Vasoconstrictor Effect via CB1 Cannabinoid Receptors. *JBC.* 2012; 287 (37): 31540–31550.

РЕФЕРАТЫ

ДАВЛЕНИЕ В ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА, РОЖДЕННЫХ НЕДОНОШЕННЫМИ

Задача исследования: проверить гипотезу о том, что давление в легочной артерии выше у детей школьного возраста, рожденных глубоко недоношенными, чем у доношенных детей. А также оценить, различается ли давление в легочной артерии у недоношенных детей с или без бронхолегочной дисплазии (БЛД), с учетом такого фактора, как режим искусственной вентиляции в неонатальном периоде. **Материалы и методы:** 193 детям, рожденным глубоко недоношенными (106 с БЛД), и 110 доношенным детям в возрасте 11–14 лет проведена трансторакальная эхокардиография. 99 детей находились на высокочастотной осцилляционной ИВЛ и 94 – на обычной ИВЛ. Трикуспидальную регургитацию оценивали из апикальной 4-камерной и модифицированной парастеральной позиции по длинной оси. Для оценки желудочково-предсердного градиента давления использован непрерывно-волновой доплер струи регургитации. **Результаты:** трикуспидальная регурги-

тация была измерима у 71% (137/193) детей, родившихся недоношенными, и у 75% (83/110) доношенных детей. У детей, родившихся преждевременно, по сравнению с доношенными детьми, была более высокая пиковая скорость трикуспидальной регургитации (2,21 против 1,95 м/с, $p < 0,001$), а у недоношенных детей с БЛД также отмечалась более высокая пиковая скорость трикуспидальной регургитации ($p = 0,023$). Существенных отличий в зависимости от метода ИВЛ обнаружено не было. **Выводы:** давление в легочной артерии было выше у детей в возрасте от 11 до 14 лет, рожденных глубоко недоношенными, по сравнению с доношенными детьми, а также у детей с БЛД, но не имело значимых различий в зависимости от метода ИВЛ.

Sanja Zivanovic, Kuberan Pushparajah, Sandy Calvert, Neil Marlow, Reza Razavi, Janet L. Peacock, Anne Greenough. *The Journal of Pediatrics.* 2018; 191: 42–49.