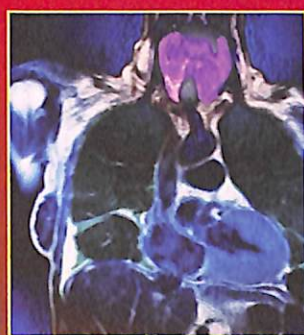
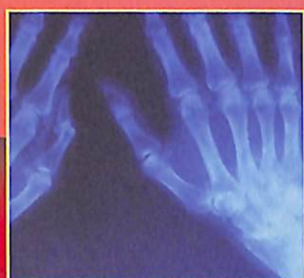


**Генри М. Кроненберг, Шломо Мелмед,
Кеннет С. Полонски, П. Рид Ларсен**

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ПО ВИЛЬЯМСУ



ОЖИРЕНИЕ И НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

**Перевод с английского под редакцией
акад. РАН и РАМН И.И. Дедова,
чл.-кор. РАМН Г.А. Мельниченко**



**ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»**

EDITION

11

Williams Textbook of ENDOCRINOLOGY

Henry M. Kronenberg, MD

Professor of Medicine

Harvard Medical School

Chief, Endocrine Unit

Massachusetts General Hospital

Boston, Massachusetts

Shlomo Melmed, MD, FRCP

Helene and Philip Hixon Chair

in Investigative Medicine

Senior Vice President for Academic Affairs

Cedars Sinai Medical Center

Los Angeles, California

Kenneth S. Polonsky, MD

Adolphus Busch Professor and Chairman

Department of Medicine

Washington University School of Medicine

St. Louis, Missouri

P. Reed Larsen, MD, FACP, FRCP

Professor of Medicine

Harvard Medical School

Chief, Division of Endocrinology, Diabetes,
and Hypertension

Brigham and Women's Hospital

Boston, Massachusetts



Генри М. Кроненберг, Шломо Мелмед,
Кеннет С. Полонски, П. Рид Ларсен

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ПО ВИЛЬЯМСУ

ОЖИРЕНИЕ И НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

Перевод с английского под редакцией
акад. РАН и РАМН И.И. Дедова,
чл.-кор. РАМН Г.А. Мельниченко

Москва
Рид Элсивер
2010

Издание представляет собой перевод с английского книги
«**Williams Textbook of Endocrinology, 11th edition**»
авторов **Henry M. Kronenberg, Shlomo Melmed, Kenneth S. Polonsky и P. Reed Larsen.**
Перевод опубликован по контракту с издательством «Elsevier Ltd.».

Научное редактирование перевода

Дедов Иван Иванович,
акад. РАН и РАМН, д-р мед. наук, проф., директор Эндокринологического научного центра
Росмедтехнологий, зав. кафедрой эндокринологии ММА им. И.М. Сеченова
Мельниченко Галина Афанасьевна,
чл.-кор. РАМН, д-р мед. наук,
проф. кафедры эндокринологии ММА им. И.М. Сеченова,
директор Института клинической эндокринологии Эндокринологического научного центра
Росмедтехнологий

Перевод с английского осуществлен
ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

О-45 **Ожирение и нарушения липидного обмена** / Генри М. Кроненберг, Шломо Мелмед, Кеннет С. Полонски, П. Рид Ларсен ; пер. с англ. под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. — М. : ООО «Рид Элсивер», 2010. — 264 с. — (Серия «Эндокринология по Вильямсу»). — Перевод изд. Williams Textbook of Endocrinology, 11th edition / Henry M. Kronenberg, Shlomo Melmed, Kenneth S. Polonsky и P. Reed Larsen.

ISBN 978-5-91713-028-6 (рус.)

В книге представлены три главы из фундаментального руководства «Эндокринология по Вильямсу», посвященные ожирению и нарушению липидного обмена. Вниманию читателей предлагаются великолепные обзорные статьи, в которых полностью освещены биохимические процессы происходящие в организме в норме и при патологии, результаты последних генетических и эпидемиологических исследований, и современные представления о патогенезе, этиологии и клинических проявлениях нарушения липидного обмена, используемые и перспективные методы лечения и их возможные осложнения. Руководство предназначено для врачей-эндокринологов, студентов медицинских вузов, ординаторов, интернов и аспирантов, специализирующихся на лечении эндокринологических расстройств, а также кардиологов, терапевтов и нутрициологов, участвующих в лечении лиц с ожирением и нарушениями липидного обмена.

УДК 616.4-008(035.3)
ББК 54.15я81

Предупреждение. Знания и практический опыт в области эндокринологии постоянно развиваются. Новые исследования и клинический опыт расширяют наши знания, поэтому может возникнуть необходимость в изменении методов диагностики, способов лечения и лекарственной терапии. В любом случае советуем читателям, помимо этой книги, обращаться к другим источникам информации. При назначении больным лекарственных средств необходимо ознакомиться с сопроводительной инструкцией, вложенной в упаковку, чтобы уточнить рекомендуемую дозу, способ и продолжительность применения, а также определить противопоказания. Только профессионал, полагаясь на собственный опыт и знания о больном, отвечает за постановку диагноза, выбор дозировки и оптимальной схемы лечения для каждого пациента. По закону ни издатель, ни автор не несут какой-либо ответственности за любой вред и/или ущерб, нанесенный людям или собственности в результате любого использования материала, содержащегося в этой книге, или в связи с ним.

Все права защищены. Не допускается воспроизведение или распространение в любой форме или любым способом (электронным или механическим, включая фотокопирование, видеозапись или любую систему хранения и поиска информации) без письменного разрешения издателя. Разрешение можно запросить непосредственно у Elsevier's Health Sciences Rights Department в Филадельфии, Пенсильвания, США. Телефон: +1 (215) 239-38-04; факс: +1 (215) 239-38-05; e-mail: healthpermissions@elsevier.com или on-line на <http://www.elsevier.com>.

© Elsevier Ltd., 2008, 2003, 1998, 1992, 1985, 1981, 1974, 1968, 1962, 1955. Все права защищены

© «ОО «Рид Элсивер», ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», перевод на русский язык, 2010

ISBN 978-5-91713-028-6 (рус.)
ISBN 978-1-4160-2911-3 (англ.)

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|-----|
| Предисловие к русскому изданию | 6 |
| Предисловие к иностранному изданию | 7 |
| Авторы | 8 |
| Список сокращений и условных обозначений | 17 |
| Глава 1. Нейроэндокринный контроль накопления энергии | 21 |
| Введение и исторический аспект | 21 |
| Циклы питания и насыщения | 24 |
| Контроль термогенеза центральной нервной системой | 30 |
| Гормональные регуляторы оси «мозг–кишечник–жировая ткань» | 31 |
| Глюкокортикоиды и гонадные стероиды..... | 41 |
| Цитокины и энергетический баланс..... | 43 |
| Взаимодействие энергетического баланса и кругооборота пищевого поведения..... | 49 |
| Нейроэндокринные нарушения энергетического гомеостаза..... | 49 |
| Глава 2. Ожирение | 69 |
| Определение ожирения..... | 69 |
| Физиология энергетического гомеостаза | 72 |
| Патогенез | 73 |
| Энергетический метаболизм | 76 |
| Жировая ткань и метаболизм триглицеридов | 78 |
| Жировая ткань как эндокринный орган..... | 80 |
| Биология адипоцитов..... | 82 |
| Распространенность ожирения | 84 |
| Клинические особенности и осложнения ожирения | 84 |
| Преимущества намеренной потери массы..... | 90 |
| Лечение ожирения | 93 |
| Руководящие принципы лечения | 106 |
| Глава 3. Нарушения метаболизма липидов | 121 |
| Биохимия липидов и метаболизм холестерина | 121 |
| Липопротеины плазмы. Аполипопротеины, рецепторы и ферменты | 129 |
| Липопротеины плазмы. Структура, функции и метаболизм | 149 |
| Липиды и атеросклероз..... | 163 |
| Гиперлипидемия и дислипидемия. Определения и обзор | 169 |
| Первичные нарушения при гиперхолестеринемии | 173 |
| Первичные нарушения метаболизма липопротеинов высокой плотности..... | 192 |
| Первичные генетические гиподислипидемии..... | 196 |
| Другие редкие первичные липидные нарушения | 199 |
| Вторичные нарушения метаболизма липидов | 200 |
| Лечение липидных нарушений | 205 |
| Предметный указатель | 251 |

ПРЕДИСЛОВИЕ К РУССКОМУ ИЗДАНИЮ

Уважаемые коллеги!

Для нас большая честь представить вашему вниманию первый русский перевод 11-го издания «Эндокринологии по Вильямсу» — настольной книги каждого эндокринолога мира.

Многие поколения врачей всех специальностей обращаются ежедневно к этому уникальному изданию как к основной справочной литературе по всем вопросам, связанным не только с физиологией и патофизиологией, клиническими проявлениями и методами диагностики первичных эндокринопатий, но и с эндокринными проявлениями соматических заболеваний, психических нарушений, болезней репродуктивной системы, с физиологическими и патологическими изменениями в эндокринной сфере при беременностях, родах, старении, тяжелых неэндокринных заболеваниях, последствиях лечения и со многими-многими другими проблемами, возникающими во врачебной практике.

Всеобъемлющий и универсальный характер этого поистине грандиозного учебного пособия таков, что путеводную нить для решения любой клинической проблемы, даже в минимальной степени ассоциированной с гормональной регуляцией деятельности организма человека, и нужное направление поиска всегда можно найти на его страницах.

Этот уникальный справочный и обучающий материал непрерывно пополняется и интегрируется с уже имеющимися сведениями, и каждое новое издание обновляется в соответствии с полученными новыми данными, при этом сохраняются удивительная четкость изложения и стремление сделать даже самую сложную информацию доступной для практического врача.

Неизбежное при переводе на русский язык расширение объема издания стало одной из основных причин решения выпустить его в ином, отличном от оригинала формате (в виде серии книг), что, по нашему мнению, сделает чтение более удобным.

При переводе столь масштабного и концептуального фактического материала мы в осторожной, корректной форме старались включать результаты международных консенсусов, определивших современные международные и отечественные стандарты и алгоритмы (протоколы) в области диагностики, лечения и профилактики всех болезней эндокринной системы.

Разумеется, первый перевод такого фундаментального труда не может не иметь некоторых погрешностей и неточностей, и участники проекта будут благодарны за полученные замечания и уточнения. Мы надеемся, что и студент-медик, и врач любой специальности найдут на страницах книги важную информацию.

Акад. РАН и РАМН, д-р мед. наук, проф.



И.И. Дедов

Чл.-кор. РАМН, д-р мед. наук, проф.



Г.А. Мельниченко

ПРЕДИСЛОВИЕ К ИНОСТРАННОМУ ИЗДАНИЮ

Приглашаем вас ознакомиться с 11-м изданием «Эндокринологии по Вильямсу». Хотя Роберт Вильямс написал эту книгу более 50 лет назад, ее суть не изменилась. Вильямс считал своей целью «собрать и обсудить опыт эндокринологов-практиков и данные лабораторных исследований и обследований пациентов». Естественно, в данную работу мы должны были включить «генетические и эпидемиологические исследования и результаты анализа медицинских баз данных» как основные факты для постановки диагноза в современной медицине. В действительности синтетические науки – это самый обширный и непрерывный источник новой информации, поэтому данная книга лучше других поможет врачу-эндокринологу лечить своих пациентов. Чтобы поддержать идею объединить несколько наук, мы продолжаем привлекать к работе над книгой наиболее выдающихся врачей и ученых и стараемся показать читателям наиболее полную картину современной эндокринологии. Задача книги – представить информацию в сжатом виде и обеспечить быстрый и удобный поиск нужной информации, что очень важно для врача.

Текст обновлен цветными иллюстрациями, что способствует лучшему усвоению информации. Чтобы выгоднее представить и применить алгоритмы диагностики и лечения, выбран единый стиль подачи информации в книге.

Мы выражаем глубокую признательность нашим сотрудникам: Ирме Саббаг, Линн Моултон, Грэйс Лабрадо, Льюис Ишибаши и Шерри Тюнер, стараниями которых эта книга издана. Благодарим также наших коллег из издательства «Элсивер» — Долорес Мелони и Энн Снидер, которые следили за всеми переизданиями книги в других странах, стараясь сохранить наши основные идеи и не задерживать выход книги. Их усилия гарантировали успех издания и сохранение высокого качества нашей книги.

*Генри М. Кроненберг,
Шломо Мелмед,
Кеннет С. Полонски,
П. Рид Ларсен*

АВТОРЫ

Джон Ц. Ачерманн (John C. Achermann, MD)

Wellcome Trust Senior Research Fellow in Clinical Science, Developmental Endocrinology Research Group, UCL Institute of Child Health; Honorary Consultant in Paediatric Endocrinology, Great Ormond Street Hospital for Children NHS Trust, London, United Kingdom
Disorders of Sex Development

Эли Ю. Адаши (Eli Y. Adashi, MD)

Dean of Medicine and Biological Sciences, Division of Biology and Medicine, Brown University Medical School, Providence, Rhode Island
The Physiology and Pathology of the Female Reproductive Axis

Ллойд П. Аело (Lloyd P. Aiello, MD, PhD)

Head, Section of Eye Research, Director, Beetham Eye Institute, Joslin Diabetes Center; Associate Professor of Ophthalmology, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Complications of Diabetes Mellitus

Эндрю Арнольд (Andrew Arnold, MD)

Murray-Heilig Chair in Molecular Medicine and Professor of Medicine and Genetics, University of Connecticut School of Medicine; Chief, Division of Endocrinology and Metabolism, and Director, Center for Molecular Medicine, University of Connecticut Health Center, Farmington, Connecticut
Pathogenesis of Endocrine Tumors

Дженифер М. Баркер (Jennifer M. Barker, MD)

Assistant Professor of Pediatrics, University of Colorado School of Medicine; Endocrinologist, Barbara Davis Center for Childhood Diabetes, Aurora, Colorado
The Immunoendocrinopathy Syndromes

Розмари Бессон [Rosemary Basson, MD, FRCP(UK)]

Clinical Professor, University of British Columbia Faculty of Medicine; Director, UBC Sexual Medicine Program, University of British Columbia; Director, Sexual Medicine Program, Vancouver Hospital, Vancouver, British Columbia, Canada
Sexual Dysfunction in Men and Women

Томас П. Берсот (Thomas P. Bersot, MD, PhD)

Associate Investigator, Gladstone Institute of Cardiovascular Disease, Professor of Medicine, University of California, San Francisco
Disorders of Lipid Metabolism

Шалендер Басин (Shalender Bhasin, MD)

Professor of Medicine, Section of Endocrinology, Diabetes, and Nutrition, Boston University School of Medicine; Chief, Section of Endocrinology, Diabetes, and Nutrition, Boston Medical Center, Boston, Massachusetts
Testicular Disorders
Sexual Dysfunction in Men and Women

Эндрю Дж. М. Боултон (Andrew J. M. Boulton, MD, FRCP)

Professor of Medicine, University of Manchester, Consultant Physician, Manchester Royal Infirmary, Manchester, United Kingdom; Division of Endocrinology, Metabolism, and Diabetes, University of Miami School of Medicine, Miami, Florida
Complications of Diabetes Mellitus

Глен Д. Браунштейн (Glenn D. Braunstein, MD)

Professor of Medicine, David Geffen School of Medicine at UCLA; Chairman, Department of Medicine, and James R. Klinenberg Chair in Medicine, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California
Endocrine Changes in Pregnancy

Грегори А. Брент (Gregory A. Brent, MD)

Professor of Medicine and Physiology, David Geffen School of Medicine at UCLA; Chief, Endocrinology and Diabetes Division, VA Greater Los Angeles Healthcare System, Los Angeles, California
Hypothyroidism and Thyroiditis

Ф. Ричард Брингхарст (F. Richard Bringhurst, MD)

Associate Professor of Medicine Harvard Medical School, Physician, Endocrine Division, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts
Hormones and Disorders of Mineral Metabolism

Мишель Браунли (Michael Brownlee, MD)

Anita and Jack Saltz Professor of Diabetes Research, Director, JDRF International Center for Diabetic Complications Research, Department of Medicine and Pathology, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York
Complications of Diabetes Mellitus

Сердар И. Булун (Serdar E. Bulun, MD)

George H. Gardner Professor of Clinical Gynecology and Chief, Division of Reproductive Biology Research, Department of Obstetrics and Gynecology, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois
The Physiology and Pathology of the Female Reproductive Axis

Чарльз Ф. Бурант (Charles F. Burant, MD, PhD)

Professor of Internal Medicine University of Michigan Health System Ann Arbor, Michigan
Type 2 Diabetes Mellitus

Джон Б. Буз (John B. Buse, MD, PhD)

Professor of Medicine, University of North Carolina at Chapel Hill School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina
Type 2 Diabetes Mellitus
Type 1 Diabetes Mellitus

Дэвид А. Бушинский (David A. Bushinsky, MD)

Professor of Medicine, Pharmacology and Physiology, University of Rochester School of Medicine and Dentistry; Chief, Division of Nephrology, University of Rochester Medical Center, Rochester, New York
Kidney Stones

Эрнесто Каналис (Ernesto Canalis, MD)

Professor of Medicine, University of Connecticut School of Medicine, Farmington; Director of Research, St. Francis Hospital Medical Center, Hartford, Connecticut
Metabolic Bone Disease

Кристин Картер-Су (Christin Carter-Su, PhD)

Professor of Molecular and Integrative Physiology, Associate Director and Head of the Michigan Diabetes Research and Training Center, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Michigan
Mechanism of Action of Hormones That Act at the Cell Surface

Роджер Д. Кон (Roger D. Cone, PhD)

Director, Center for the Study of Weight Regulation and Associated Disorders, Oregon Health and Science University, Portland; Senior Scientist, Vollum Institute, Oregon Health and Science University, Portland, Oregon
Neuroendocrine Control of Energy Stores

Марк И. Купер (Mark E. Cooper, MBBS, PhD, FRACP)

Professor of Medicine and Immunology, Eastern Clinical School, Monash University; Professor of Medicine and Physiology, University of Melbourne, Senior Endocrinologist, Alfred Hospital, Melbourne; Head, JDRF Danielle Alberti Memorial Centre for Diabetic Complications, Diabetes and Metabolism Division, Baker Heart Research Institute, Melbourne, Victoria, Australia
Complications of Diabetes Mellitus

Филипп И. Краер (Philip E. Cryer, MD)

Irene E. and Michael M. Karl Professor of Endocrinology and Metabolism in Medicine, Washington University in St. Louis School of Medicine; Physician, Barnes-Jewish Hospital, St. Louis, Missouri
Glucose Homeostasis and Hypoglycemia

Филипп Д. Дарней (Philip D. Darney, MD, MSc)

Professor of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, University of California, San Francisco, School of Medicine; Chief, Obstetrics and Gynecology, San Francisco General Hospital, San Francisco, California
Hormonal Contraception

Терри Ф. Дэвис (Terry F. Davies, MBBS, MD, FRCP, FACE)

Florence and Theodore Baumritter Professor of Medicine, Mount Sinai School of Medicine; Attending Physician, Mount Sinai Hospital; Director, Division of Endocrinology and Metabolism, James J. Peters VA Medical Center, New York, New York
Thyroid Physiology and Diagnostic Evaluation of Patients with Thyroid Disorders
Thyrotoxicosis
Hypothyroidism and Thyroiditis

Мэри Б. Демай (Marie B. Demay, MD)

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School, Massachusetts General Hospital; Boston, Massachusetts
Hormones and Disorders of Mineral Metabolism

Дэниел Дж. Друкер (Daniel J. Drucker, MD)

Director, Banting and Best Diabetes Centre, University of Toronto, Toronto General Hospital, Toronto, Ontario, Canada
Gastrointestinal Hormones and Gut Endocrine Tumors

Джорж С. Эйсенбарт (George S. Eisenbarth, MD, PhD)

Professor, Departments of Pediatrics, Medicine, and Immunology, University of Colorado School of Medicine, Denver; Executive Director, Barbara Davis Center for Childhood Diabetes, Aurora; Physician, University Hospital and The Children's Hospital, Denver, Colorado
Type 1 Diabetes Mellitus
The Immunoendocrinopathy Syndromes

Джоэл К. Элмквист (Joel K. Elmquist, DVM, PhD)

Maclin Family Professor in Medical Science, in Honor of Dr. Roy A. Brinkley, Departments of Medicine and Pharmacology; Director, Division of Hypothalamic Research, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas
Neuroendocrine Control of Energy Stores

Дэниел Д. Федерман (Daniel D. Federman, MD)

Carl W. Walter Distinguished Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
The Endocrine Patient

Себастьяно Филетти (Sebastiano Filetti, MD)

Professor of Internal Medicine, Department of Clinical Sciences, University of Rome La Sapienza School of Medicine; Head, Department of Internal Medicine, Policlinico Umberto I, Rome, Italy
Nontoxic Diffuse and Nodular Goiter and Thyroid Neoplasia

Делберт А. Фишер (Delbert A. Fisher, MD)

Professor of Pediatrics and Medicine Emeritus, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles; Chairman Emeritus, Department of Pediatrics, and Senior Scientist, Walter Martin Research Center, Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, California
Endocrinology of Fetal Development

Роберт Ф. Гегел (Robert F. Gagel, MD)

Professor and Head, Division of Internal Medicine, The University of Texas MD Anderson Cancer Center; Professor of Cell Biology, Baylor College of Medicine, Houston, Texas
Multiple Endocrine Neoplasia

Эззио Хиго (Ezio Ghigo, MD)

Professor of Endocrinology, Department of Internal Medicine, University of Turin Faculty of Medicine; Chief, Division of Endocrinology and Metabolism, University Hospital, Turin, Italy
Hormones and Athletic Performance

Питер А. Готтлиб (Peter A. Gottlieb, MD)

Associate Professor of Pediatrics and Medicine, University of Colorado School of Medicine, Aurora; Physician, University of Colorado Hospital and the Children's Hospital, Denver, Colorado
The Immunoendocrinopathy Syndromes

Стивен К. Гринспун (Steven K. Grinspoon, MD)

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, MGH Program in Nutritional Metabolism, and Clinical Director, Neuroendocrine Clinical Center, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts
Endocrinology of HIV/AIDS

Мелвин М. Грумбач (Melvin M. Grumbach, MD)

Edward B. Shaw Emeritus Professor of Pediatrics and Emeritus Chairman, Department of Pediatrics, University of California, San Francisco, California Puberty: Ontogeny, Neuroendocrinology, Physiology, and Disorders

Джоэл Ф. Хабенер (Joel F. Habener, MD)

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts
Genetic Control of Peptide Hormone Formation

Ян Д. Хей [Ian D. Hay, BSc, MBChB, PhD, MRCP(UK), FACE, FACP, FRCP (Edin Lond), FRCPI (Hon), FRCPS (Glasg)]

Richard F. Emslander Professor in Endocrinology and Nutrition Research and Professor of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine Consultant, Division of Endocrinology, Metabolism, Nutrition & Internal Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
Thyroid Physiology and Diagnostic Evaluation of Patients with Thyroid Disorders
Nontoxic Diffuse and Nodular Goiter and Thyroid Neoplasia

Иеуан А. Хархес (Ieuan A. Hughes, MD, FRCP, FRCPCh, FMedSci)

Professor of Paediatrics and Head, Department of Paediatrics, University of Cambridge; Addenbrooke's Hospital, Cambridge, United Kingdom
Disorders of Sex Development

Джорж Дж. Кли (George G. Klee, MD, PhD)

Professor of Laboratory Medicine, Mayo Medical School; Consultant, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
Laboratory Techniques for Recognition of Endocrine Disorders

Сэмюэль Клейн (Samuel Klein, MD)

William H. Danforth Professor of Medicine and Nutritional Science, Washington University in St. Louis, School of Medicine; Attending Physician, Barnes-Jewish Hospital, St. Louis, Missouri
Obesity

Дэвид Клейнберг (David Kleinberg, MD)

Professor of Medicine, Director, Neuroendocrine Unit, New York University School of Medicine; Chief of Endocrinology, Veterans Administration Medical Center, New York, New York
Anterior Pituitary

Генри М. Кроненберг (Henry M. Kronenberg, MD)

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Endocrine Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts
Principles of Endocrinology
Hormones and Disorders of Mineral Metabolism

Стивен В. Дж. Ламбертс (Steven W.J. Lamberts, MD, PhD)

Professor of Medicine, Erasmus University Faculty of Medicine; Endocrinologist, Erasmus Medical Center, Rotterdam, The Netherlands
Endocrinology and Aging

Фабио Ланфранко (Fabio Lanfranco, MD)

Assistant Professor of Endocrinology, Department of Internal Medicine, University of Turin Faculty of Medicine; Clinical Practice in Endocrinology, University Hospital, Turin, Italy
Hormones and Athletic Performance

П. Рид Ларсен (P. Reed Larsen, MD, FACP, FRCP)

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Division of Endocrinology, Diabetes, and Hypertension, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Principles of Endocrinology
Thyroid Physiology and Diagnostic Evaluation of Patients With Thyroid Disorders
Thyrotoxicosis
Hypothyroidism and Thyroiditis

Митчелл А. Лазар (Mitchell A. Lazar, MD, PhD)

Sylvan H. Eisman Professor of Medicine and Professor of Genetics; Chief, Division of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism; and Director, Institute for Diabetes, Obesity, and Metabolism, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania
Mechanism of Action of Hormones That Act on Nuclear Receptors

Джозеф А. Лоренцо (Joseph A. Lorenzo, MD)

Professor of Medicine, University of Connecticut School of Medicine;
Director, Bone Biology Research, University of Connecticut Health Center;
Attending Physician, John Dempsey
Hospital, Farmington, Connecticut
Metabolic Bone Disease

Малколм Дж. Лоу (Malcolm J. Low, MD, PhD)

Senior Scientist and Associate Director, Center for the Study of Weight Regulation;
Professor of Behavioral Neuroscience, School of Medicine; Affiliate Scientist, Vollum
Institute, Oregon
Health & Science University, Portland, Oregon
Neuroendocrinology

Роберт В. Махлей (Robert W. Mahley, MD, PhD)

President, The J. David Gladstone Institutes, Senior Investigator, Gladstone Institute of Cardiovascular Disease; Professor of Pathology and Medicine, University of California, San Francisco, California
Disorders of Lipid Metabolism

Стефен Дж. Маркс (Stephen J. Marx, MD)

Chief, Metabolic Diseases Branch, Genetics and Endocrinology Section, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Multiple Endocrine Neoplasia

Шломо Мелмед (Shlomo Melmed, MD, FRCP)

Helene and Philip Hixon Chair in Investigative Medicine, Senior Vice President for Academic Affairs, Cedars Sinai Medical Center, Los Angeles, California
Principles of Endocrinology
Anterior Pituitary

Ребека Д. Монк (Rebeca D. Monk, MD)

Associate Professor of Medicine, University of Rochester School of Medicine and Dentistry, Rochester, New York
Kidney Stones

Ричард В. Несто (Richard W. Nesto, MD)

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston; Chair, Department of Cardiovascular Medicine, Lahey Clinic Medical Center, Burlington, Massachusetts
Complications of Diabetes Mellitus

Кджел И. Йоберг (Kjell E. Öberg, MD, PhD)

Professor, Department of Medical Sciences, and Dean, Medical Faculty, Uppsala University; Attending, Department of Endocrine Oncology, University Hospital, Uppsala, Sweden
Carcinoid Tumors, Carcinoid Syndrome, and Related Disorders

Кеннет С. Полонски (Kenneth S. Polonsky, MD)

Adolphus Busch Professor and Chairman, Department of Medicine, Washington University in St. Louis, School of Medicine, St. Louis, Missouri
Principles of Endocrinology
Type 2 Diabetes Mellitus
Type 1 Diabetes Mellitus

Лоуренс Г. Райз (Lawrence G. Raisz, MD)

Board of Trustees Distinguished Professor of Medicine, University of Connecticut School of Medicine; Physician, John Dempsey Hospital, Farmington, Connecticut
Metabolic Bone Disease

Эдвард О. Рейтер (Edward O. Reiter, MD)

Professor of Pediatrics, Tufts University School of Medicine, Boston; Chair, Department of Pediatrics, Baystate Children's Hospital, Springfield, Massachusetts
Normal and Aberrant Growth

Алан Г. Робинсон (Alan G. Robinson, MD)

Professor of Medicine and Executive Associate Dean, David Geffen School of Medicine at UCLA; Associate Vice Chancellor, Medical Sciences, University of California at Los Angeles, Los Angeles, California
Posterior Pituitary

Джоанес А. Ромиджн (Johannes A. Romijn, MD, PhD)

Professor, Department of Endocrinology, Leiden University Medical School; Physician, Department of Endocrinology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands
Obesity

Рон Г. Посенфилд (Ron G. Rosenfeld, MD)

Professor of Pediatrics, Oregon Health & Science University School of Medicine, Portland, Oregon, and Stanford University School of Medicine, Stanford, California; Senior Vice-President for Medical Affairs, Lucile Packard Foundation for Children's Health, Palo Alto, California
Normal and Aberrant Growth

Ричард Сантен (Richard Santen, MD)

Professor of Medicine, University of Virginia School of Medicine; Associate Director, Clinical Research, Division of Endocrinology and Metabolism, University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia
Endocrine-Responsive Cancer

Мартин-Джин Шлумбергер (Martin-Jean Schlumberger, MD)

Professor of Oncology, University of Paris, Paris SWD; Chairman, Department of Nuclear Medicine and Endocrine Oncology, Institute Gustave Roussy, Villejuif, France
Thyroid Physiology and Diagnostic Evaluation of Patients with Thyroid Disorders
Nontoxic Diffuse and Nodular Goiter and Thyroid Neoplasia

Алан Спигел (Allen Spiegel, MD)

Marilyn and Stanley M. Katz Dean, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York
Mechanism of Action of Hormones That Act at the Cell Surface

Пол М. Стьюард (Paul M. Stewart, MD, FRCP, FMedSci)

Professor of Medicine, The University of Birmingham Institute of Biomedical Research; Honorary Consultant Physician, Department of Medicine, University Hospital Birmingham Foundation, NHS Trust, Birmingham, United Kingdom
The Adrenal Cortex

Кристиан Дж. Страсбургер (Christian J. Strasburger, MD)

Professor of Clinical Endocrinology and Division Chief, Department of Medicine, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany
Hormones and Athletic Performance

Гордон Дж. Стревлер (Gordon J. Strewler, MD)

Vice-Chairman, Department of Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center; Professor of Medicine; Master, Walter Bradford Cannon Society, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Humoral Manifestations of Malignancy

Дэннис М. Стайн (Dennis M. Styne, MD)

Rumsey Chair of Pediatric Endocrinology, Professor of Pediatrics, University of California, Davis School of Medicine, Sacramento, California
Puberty: Ontogeny, Neuroendocrinology, Physiology, and Disorders

Симеон И. Тейлор (Simeon I. Taylor, MD, PhD)

Vice President, Discovery Biology, Pharmaceutical Research Institute, Bristol-Myers Squibb, Hopewell, New Jersey
Mechanism of Action of Hormones That Act at the Cell Surface

Джозеф Г. Вербалис (Joseph G. Verbalis, MD)

Professor of Medicine and Physiology and Interim Chair, Department of Medicine,
Georgetown University School of Medicine; Physician-in-Chief of Medicine, Georgetown
University Hospital, Washington, DC
Posterior Pituitary

Аарон И. Виник (Aaron I. Vinik, MD, PhD)

Professor, Internal Medicine, Pathology, Neurobiology, Eastern Virginia Medical School;
Director, Strelitz Diabetes Research Institutes, Norfolk, Virginia
Complications of Diabetes Mellitus

Карл Х. Вейсграбер (Karl H. Weisgraber, PhD)

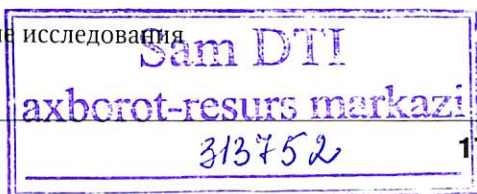
Professor of Pathology, University of California, San Francisco, School of Medicine;
Senior Investigator, Gladstone Institute of Neurological Disease, San Francisco, California
Disorders of Lipid Metabolism

Вильям Ф. Йонг (William F. Young, Jr., MD, MSc)

Professor of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine; Consultant, Division of
Endocrinology, Diabetes, Metabolism, and Nutrition, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
Endocrine Hypertension

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- * — обозначение торгового наименования лекарственного средства
- ° — обозначение не зарегистрированного в РФ лекарственного средства
- ⊙ — обозначение препаратов, аннулированных из Государственного реестра ЛС
- АКТГ — адренокортикотропный гормон
- АЛТ — аланинаминотрансфераза
- апо — аполипопротеин
- АТФ — аденозинтрифосфат
- АХАТ — ацилкоэзим А холестеринацилтрансфераза
- ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
- ГГН — гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая (ось)
- ГМГ-КоА — 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А
- ГПП-1 — глюкагонподобный пептид 1
- ГСПГ — гепарансульфатпротеогликаны
- ГЭБ — гематоэнцефалический барьер
- ДГАТ — диацилглицеролацилтрансфераза
- ДГК — докозагексаеновая кислота
- ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
- ЗДГ — задняя доля гипофиза
- ИБС — ишемическая болезнь сердца
- ИЛ — интерлейкин
- ИМТ — индекс массы тела
- КРГ — кортикотропин-рилизинг-гормон
- КРФ — кортикотропин-рилизинг-фактор
- КПМТ — концевая пластинка мозолистого тела
- ЛП(а) — липопротеин (а)
- ЛПВ — латеральное промежуточное вещество
- ЛПВП — липопротеины высокой плотности
- ЛПЛ — липопротеиновая липаза
- ЛПНП — липопротеины низкой плотности
- ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности
- ЛППП — липопротеины промежуточной плотности
- ЛПС — липополисахарид
- ЛХАТ — лецитинхолестеринацилтрансфераза
- МКГ — меланинконцентрирующий гормон
- МСГ — меланоцитстимулирующий гормон
- НАДН — восстановленная форма никотинамидадениндинуклеотида
- НПУ — нейропептид Y
- ОМ — обезжиренная масса
- ПВЯ — паравентрикулярное ядро
- ПГЕ — простагландин E
- ПЛ — печеночная липаза
- ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты
- ПОМК — проопиомеланокортин
- ПУУ — пептид YY
- РАБ — рецептор-ассоциированный белок
- РКИ — рандомизированные контролируемые исследования



РНК — рибонуклеиновая кислота
 РСБ — рецептор-связывающий белок ЛПНП
 РЭП — расходы энергии в состоянии покоя
 САД — систолическое артериальное давление
 СГХ — семейная гиперхолестеринемия
 СЖК — свободные жирные кислоты
 СЗП — самое заднее поле
 СРБ — С-реактивный белок
 СХ — свободный холестерин
 Тг — триглицериды
 ТХ1 — Т-хэлперы 1-го типа
 ФАДН — восстановленная форма флавинадениндинуклеотида
 ФЛ — фосфолипид
 ФНО — фактор некроза опухоли
 ФР-VI — фагоцитарный рецептор класса В I типа
 ХБМ-1 — хемоаттрактантный белок 1 моноцитов
 ХЦК — холецистокинин
 ХЭ — холестериновые эфиры
 цАМФ — циклический аденозинмонофосфат
 ЦНС — центральная нервная система
 ЭПК — эйкозапентаеновая кислота
 ЭПР — эндоплазматический ретикулум
 ЯОП — ядро одиночного пути
 ABCA — АТФ-связывающий кассетный транспортер
 AgRP (от англ. «Agouti related protein») — агути-родственный белок
 AgRP-ИР — иммунореактивный агути-родственный белок
 CETP — белок-переносчик холестериновых эфиров
 FGF (от англ. «fibroblast growth factor») — основной фактор роста фибробластов
 Fos-IR — Fos-подобная иммунореактивность
 GFP (от англ. «green fluorescent protein») — зеленый флуоресцирующий белок
 IκBα — ингибитор NF-κBα
 MC4 — меланокортин-4
 MCP-1 — моноцитарный хемотаксический фактор 1
 MTP (от англ. «microsomal transfer protein») — белок-переносчик микросомальных триглицеридов
 NARC-1 — нервная апоптоз-регулируемая конвертаза-1
 NCEP — Национальная обучающая программа по холестерину
 NF-κB — ядерный фактор-κB
 OVLT (от англ. «organum vasculosum of the lamina terminalis») — сосудистый орган терминальной пластинки
 PC1 — прогормон конвертазы 1
 PCSK9 — пропротеин конвертаза субтилизинкесина 9
 PDGF (от англ. «platelet-derived growth factor») — фактор роста тромбоцитов
 PPAR (от англ. «peroxisome proliferative activated receptor») — рецептор активирующий пролифератором пероксисом
 SCAP (от англ. «SREBP cleavage-activating protein») — белок, активирующий расщепление SREBP
 SOS — исследование шведских больных ожирением
 SRE (от англ. «sterol regulatory element») — участки ДНК, с которыми связывается ингибитор транскрипции SREBP
 SREBP (от англ. «sterol regulatory element binding proteins») — белок, связывающийся со стерол-чувствительными последовательностями ДНК, ингибитор транскрипции

STAT (от англ. «signal transducer and activator of transcription») — переносчики сигнала и активаторы транскрипции
TGF- β (от англ. «transforming growth factor») — трансформирующий фактор роста β
VCAM-1 (от англ. «vascular cellular adhesion molecule») — молекулы адгезии эндотелия сосудов 1

Глава 1

Нейроэндокринный контроль накопления энергии

Введение и исторический аспект

В настоящее время человечество столкнулось с проблемой увеличения числа людей, страдающих от ожирения и диабета. К счастью, в последнее десятилетие установлен ряд ключевых молекул, включая гормоны и рецепторы, контролирующих энергетический гомеостаз. Действительно, теперь у нас есть примерная карта воздействия ключевых метаболических сигналов в центральной нервной системе (ЦНС). Например, установлено, что основные компоненты центрального контроля энергетического баланса расположены в гипоталамусе. Сегодня считается само собой разумеющимся, что гипоталамус необходим для скоординированного контроля потребления пищи и поддержания энергетического гомеостаза. Тесное взаимодействие гипоталамуса и гипофиза было установлено ранее, тогда как понимание первичной роли гипоталамуса в контроле длительного запаса энергии, а следовательно, и жировых масс, появилось относительно недавно. Например, в конце XIX в. врачи, включая Альфреда Фрелиха (Alfred Fröhlich), описали состояние адипозогенитальной дистрофии у пациентов с опухолями гипофиза. Это заболевание сейчас известно как синдром Фрелиха (Fröhlich) и характеризуется опухолями гипофиза, связанными с подкожным отложением жира и гипогонадизмом [1, 2]. Тем не менее неизвестно, связана ли этиология синдрома с повреждением гипофиза или расположенного над ним гипоталамуса. Некоторые исследователи, включая Кушинга (Cushing) и его коллег, утверждали, что синдром возникает из-за разрушения гипофиза [3–5]. Однако Ашнер (Aschner) в работе на собаках продемонстрировал, что простое удаление гипофиза без повреждения гипоталамуса не приводит к развитию ожирения [6]. Самое точное доказательство жизненно важной роли гипоталамуса было получено Гетерингтоном и Рансоном (Hetherington, Ranson). Они установили, что разрушение медиально-базального гипоталамуса без повреждения гипофиза может привести к болезненному ожирению и нейроэндокринным нарушениям, в значительной степени напоминающим те, которые развивались у пациентов, описанных Фрелихом (Fröhlich) [7]. Эти и последующие исследования доказали, что для нормального гомеостаза энергии и глюкозы необходим неповрежденный гипоталамус.

После открытия роли гипоталамических повреждений в развитии ожирения, стало очевидным, что повреждения в других областях, например латеральном гипоталамусе, могут вызывать истощение. Основываясь на этих результатах, было выдвинуто предположение, что центр питания расположен в латеральном гипоталамусе, а центр насыщения — в вентромедиальном гипоталамусе [8]. В результате этих и других исследований стала понятна важность гипоталамуса как интегратора и эффектора энергетического баланса и нейроэндокринной функции. Люди, как и другие млекопитающие, обладают замечательной способностью соотносить поступление и расход калорий, что приводит к относительной стабильности массы тела и жировой массы в течение

длительных периодов. Основываясь на этом наблюдении, Кеннеди (Kennedy) [9] предложил механизм регулирования массы тела, согласно которому сигнал, связанный с накоплением энергии, вызывает компенсаторные изменения в потреблении пищи и расходах энергии, поддерживая жировую массу в предполагаемом диапазоне. Это представление подтверждено исследованиями на грызунах, у которых увеличение массы вследствие принудительного перекармливания приводило к компенсаторному уменьшению добровольного потребления пищи, увеличению энергетических расходов и восстановлению массы тела на предыдущем уровне, в то время как голодание или липоектомия вызывает усиление питания и снижение энергетических расходов для восстановления массы тела и жировой массы на предыдущем «предполагаемом диапазоне» [10–12]. Однако в течение многих лет были неизвестны сигналы, выполняющие роль посредников во взаимодействии жировой ткани и мозга. Исследования Херви (Hervey) [13–15] способствовали пониманию сути потенциальных сигналов, связывающих энергетические запасы с механизмами энергетического гомеостаза. Он показал, что парабиоз крыс, страдающих ожирением и имеющих повреждения вентромедиального гипоталамуса (ВМГ), и нормальных крыс (с неповрежденным гипоталамусом) приводит к истощению и потере массы у последних. Напротив, крысы с повреждениями ВМГ набрали массу при парабиозе с крысами худощавыми или имевшими повреждения ВМГ. Предположили, что результаты этих исследований подтверждают существование у страдающих ожирением крыс с поврежденным ВМГ циркулирующего «фактора насыщения», способствующего снижению питания у здоровых парабиотических крыс. Напротив, отсутствие ответа у крыс с поврежденным ВМГ совпадало с наличием центра насыщения, существование которого было предложено в более ранних исследованиях [8]. Эта концепция получила дальнейшую поддержку после открытия рецессивных мутаций, *ob* и *db*, у мышей, наличие которых приводило к развитию гиперфагии, снижению расходов энергии и болезненному ожирению [16]. Парабиоз худых (дикий тип) мышей и мышей *ob/ob* подавлял увеличение массы у животных *ob/ob*, в то время как парабиоз мышей дикого типа и мышей *db/db* вызвал развитие глубокой гипофагии и потерю массы у последних [17–19]. Эти результаты позволили предположить, что локус *ob* необходим или участвует в синтезе циркулирующего фактора насыщения, в то время как кодируемый локусом *db* компонент нужен для ответа на фактор насыщения. Предсказания, основанные на исследованиях парабиоза, были подтверждены клонированием генов *ob* и *db* в середине 1990-х гг. [20–22]. Гормональный продукт гена *ob* назвали «лептин» (от корня греческого слова *leptos*, что означает «тонкий»), поскольку он при введении дефицитным по лептину или здоровым мышам сильно ингибирует потребление пищи, увеличение массы тела и жировой массы [23–26]. В дополнение к линиям мышей, страдающих от ожирения и диабета, длительное время были известны мыши с летальной мутацией желтой агути (*A'*), проявляющейся в синдроме ожирения. Так же как молекулярное клонирование локусов *ob* и *db*, которое привело к открытию первичного адипостатического фактора и его рецептора, клонирование и характеристика гена агути [27–29] привели к характеристике одной из важных цепей ЦНС, участвующей в регуляции энергетического гомеостаза, — центральной меланокортиновой системы [30, 31]. Все это, наряду с другими открытиями последнего десятилетия, способствовало пониманию энергетического гомеостаза от анатомического уровня до клеточных и молекулярных основ нейроэндокринного контроля энергетических запасов, представленных в настоящей главе (рис. 1-1).

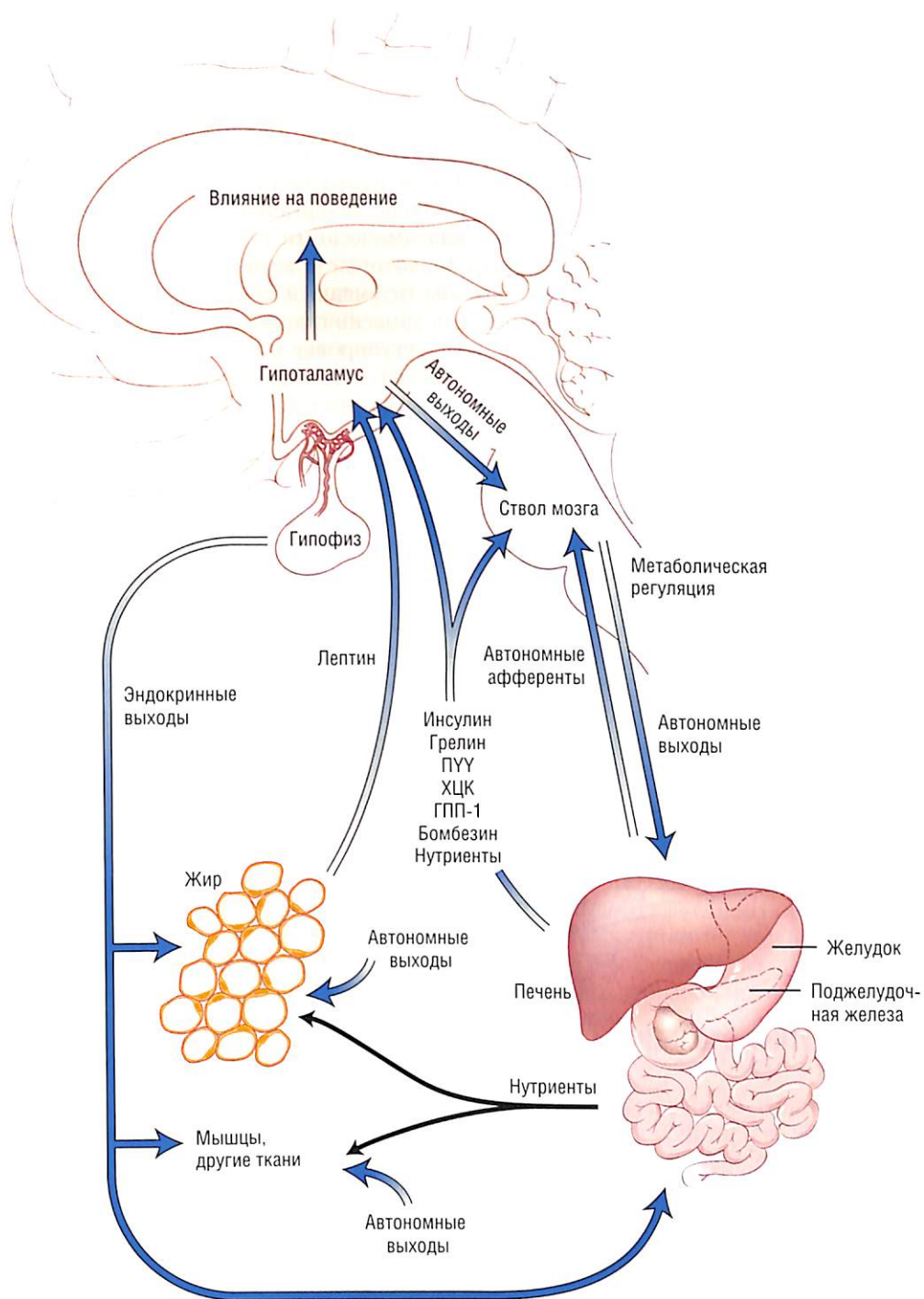


Рис. 1-1. Регуляция энергетического гомеостаза осью мозг-кишечник-жировая ткань. ХЦК — холецистокинин; ГПП-1 — глюкагонподобный пептид 1; ПYY — пептид YY.

Циклы питания и насыщения

Как отмечено выше, ключевые звенья регуляции энергетического гомеостаза и потребления пищи берут начало в гипоталамусе и стволе мозга (рис. 1-2). Гипоталамус — это необходимый и эволюционно консервативный участок мозга млекопитающих, его основная структура, способствующая поддержанию гомеостаза. Разрушение гипоталамуса несовместимо с жизнью [32]. Контроль гомеостаза гипоталамусом связан со способностью нейронов, входящих в его состав, организовывать поведенческие и автономные ответы, что обусловлено анатомическими связями (как входящими сигналами, так и исходящими) гипоталамуса, которые кратко обсуждаются ниже.

Гипоталамус получает сенсорные сигналы от внешней среды (например, свет) и информацию о внутренней среде (например, уровень глюкозы в крови). Кроме того, несколько известных гормонов, ключевых в регулировке потребления пищи и метаболизма (например, глюкокортикоиды, эстроген, лептин, грелин), непосредственно действуют на нейроны гипоталамуса. Гипоталамус объединяет всю эту информацию и, в свою очередь, обеспечивает выходы двигательных нервов ключевых регуляторных участков, включая переднюю и заднюю долю гипофиза, кору головного мозга, предвигательные и двигательные нейроны в стволе мозга и спинном мозге, а также автономные (парасимпатические и симпатические) преганглионарные нейроны. Определенные гипоталамические исходящие сигналы к участкам этих эффекторов в конечном счете приводят к скоординированным эндокринным, поведенческим и автономным ответам, которые поддерживают гомеостаз в нескольких физио-

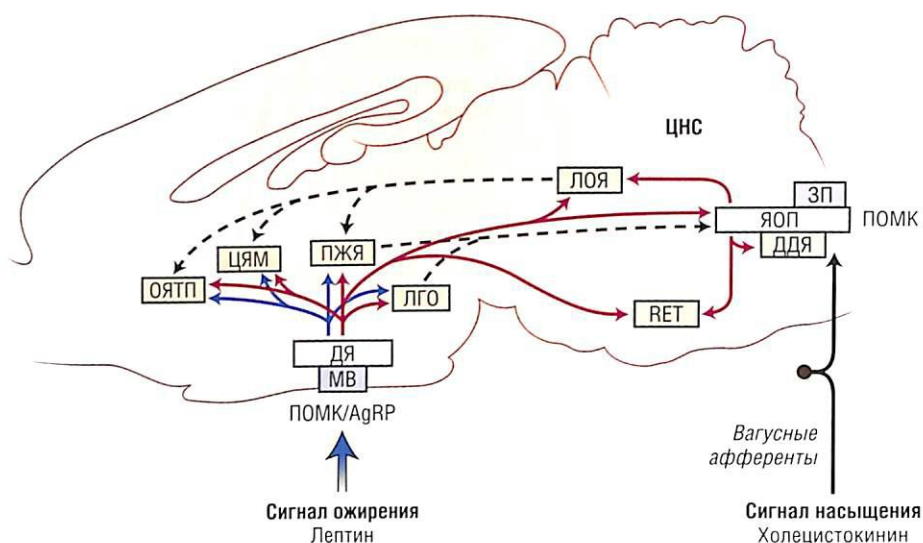


Рис. 1-2. Структуры мозга, участвующие в энергетическом гомеостазе. Поступление длительных адипостатических сигналов и острых сигналов насыщения нейронами в дугообразном ядре (ДЯ) и стволе мозга соответственно: синий цвет — лептин-чувствительные нейроны; желтый — ядра, содержащие нейроны MC4-R, необходимые для интеграции адипостатических сигналов и сигналов насыщения; розовый — некоторые околожелудочковые органы, вовлеченные в энергетический гомеостаз; красные стрелки — направления ПОМК (проопиомеланокортин); синие стрелки — направления AgRP. AgRP — агути-родственный белок; ОЯТП — опорное ядро терминальной полоски; ЦЯМ — центральное ядро миндалины; ПЖЯ — паражелудочковое ядро гипоталамуса; ЛГО — латеральная гипоталамическая область; ЛОЯ — латеральное околоручковое ядро; ЗП — самое заднее поле; RET — ретикулярное вещество; МВ — медиальное возвышение; ДДЯ — дорсальное двигательное ядро блуждающего нерва; ЯОП — ядро одиночного пути. [Fan W. et al. Cholecystokinin-mediated suppression of feeding involves the brainstem melanocortin system // Nat. Neurosci. — 2004. — Vol. 7. — P. 335–336.]

логических системах, включая энергетический баланс. Считается, что в пределах гипоталамуса существует несколько ключевых гипоталамических участков, участвующих в регуляции энергетического гомеостаза (см. рис. 1-1). Первая группа состоит из участков, расположенных в медиальном гипоталамусе. Они включают дугообразное ядро, вентральное и дорсальное медиальные ядра, а также паравентрикулярное ядро. Кроме того, латеральный гипоталамус (латеральная область гипоталамуса и перифорникальный гипоталамус) — ключевое звено в регуляции потребления пищи и энергетического гомеостаза.

Как теперь известно, кроме гипоталамуса, также в скоординированном контроле потребления пищи участвует ствол мозга [33]. Например, в дополнение к вышеупомянутому входящим в гипоталамус сигналам мозг также получает разнообразные сигналы от висцеральных органов, включая желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). К ним относятся висцеральные чувствительные афференты, которые сходятся в дорсальном участке комплекса блуждающего нерва. Последний состоит из ядра одиночного пути, дорсального двигательного ядра блуждающего нерва (двигательные нейроны блуждающего нерва) и заднего поля. К сенсорным чувствительным сигналам, передаваемым языкоглоточным и блуждающим нервами, относят сигналы вкуса, растяжения желудка, уровень глюкозы и липидов в печени и в портальной вене. Нервные окончания, несущие эту информацию, возбуждают ядро одиночного пути. Эта информация передается к дорсальному двигательному ядру блуждающего нерва. Двигательные нейроны блуждающего нерва, в свою очередь, иннервируют весь ЖКТ, включая поджелудочную железу.

Кроме того, ключевые чувствительные входящие сигналы в ядро одиночного пути от желудочно-кишечного тракта и информация о вкусе передаются напрямую к паравентрикулярным, дорсомедиальным и дугообразным ядрам гипоталамуса и латеральной области гипоталамуса, центральному ядру миндалины и опорному ядру краевой полосы, а также к парабранхиальному ядру [32, 34]. Парабранхиальное ядро затем направляется к таламусу, коре головного мозга, миндалине и нескольким участкам гипоталамуса [32].

Область заднего поля — околожелудочковый орган, располагающийся выше ядра одиночного пути. В отличие от последнего, находящегося в гематоэнцефалическом барьере и поэтому напрямую не контактирующего с циркулирующими факторами и гормонами, нейроны в области заднего поля располагаются вне гематоэнцефалического барьера [35] и могут отвечать на циркулирующие гастроинтестинальные гормоны [например, холецистокинин (ХЦК), глюкагонподобный пептид-1 (ГПП-1)], передавать эти сигналы в ядро одиночного пути, а также в парабранхиальное ядро [36–40].

ДУГООБРАЗНОЕ ЯДРО — КЛЮЧЕВОЙ УЗЕЛ ГИПОТАЛАМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО БАЛАНСА

Дугообразное ядро, наверное, наиболее охарактеризованное гипоталамическое ядро, участвующее в контроле энергетического баланса. Считается, что дугообразное ядро играет важную роль в посредничестве влияния метаболических сигналов (например, лептина, инсулина и грелина). Нейроны проопиомеланокортина (ПОМК) и нейропептида Y (НПУ)/белка агуты (AgRP), расположенные в дугообразном ядре, необходимы для регуляции энергетического гомеостаза, потребления пищи и гомеостаза глюкозы. ПОМК представляет собой многофункциональный пропептид, процессинг которого до пептидов, выполняющих ключевые функции, в разных тканях различается [41] (рис. 1-3). В мозге пептиды меланокортина [например, α -меланоцитстимулирующий гормон (α -МСГ)] служат ключевыми продуктами, регулирующими потребление пищи и энергетический гомеостаз. α -MS — агонист рецептора меланокортина-4 (MC4-R), выполняющего функцию ключа в регуляции потребления пищи, энергетического гомеостаза и гомеостаза глюкозы как у мышей,

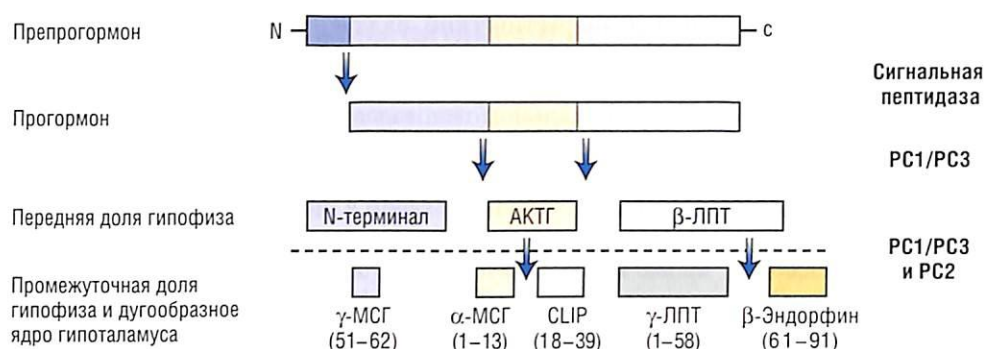


Рис. 1-3. Организация проопиомеланокортина (ПОМК), предшественника гормона кортикотропина (на рисунке — АКТГ), β -ЛПТ и связанных пептидов. Белок предшественника содержит основную последовательность (сигнальный пептид), за которой следует длинный фрагмент, содержащий последовательность 51–62, соответствующую γ -МСГ. Этот фрагмент расщепляется по связи Лиз–Арг для образования кортикотропина 1–39, который, в свою очередь, включает последовательность α -МСГ (кортикотропин 1–13) и кортикотропинподобный промежуточный дольковый пептид (CLIP) (кортикотропин 18–39), и последовательность, соответствующую β -ЛПТ (1–91), которая включает γ -ЛПТ (1–58) и β -эндорфин (61–91). Последовательность β -эндорфина также включает последовательность, соответствующую мет-энкефалину. Молекула предшественника в передней доле гипофиза преимущественно процессируется до кортикотропина и β -ЛПТ. В промежуточной доле гипофиза (у крыс) кортикотропин и β -ЛПТ далее процессируются до α -МСГ и β -эндорфиноподобных соединений. Во всех внегипофизарных тканях посттрансляционный процессинг прогормона напоминает процесс в промежуточной доле. Гипоталамический процессинг подобен, но не идентичен наблюдаемому в промежуточной доле. В последнем β -эндорфин и α -МСГ в основном присутствуют в ацетилированных формах. β -ЛПТ — β -липотропин; γ -МСГ — γ -меланоцитстимулирующий гормон; α -МСГ — α -меланоцитстимулирующий гормон; γ -ЛПТ — γ -липотропин. [Рисунок предоставлен доктором Малкольмом Лоу (Malcolm Low).]

так и у людей [41, 42]. Существует эндогенный антагонист MC4-R — белок, родствен­ ный белку агути, который коэкспрессируется с НПУ в других нейронах дугообразного ядра гипоталамуса.

В дополнение к лептину на нейроны ПОМК и AgRP в дугообразном ядре (рис. 1-4 и 1-5) непосредственно действуют и другие ключевые метаболические сигналы. Например, грелин непосредственно деполяризует нейроны AgRP/НПУ [50]. Кроме того, серотонин активирует нейроны ПОМК [51] и ингибирует нейроны НПУ/AgRP [52]. К тому же анорексигенные свойства фенфлурамина® частично зависят от рецепторов MC4 [52]. Это интересно, поскольку фенфлурамин® использовали в комбинации с фентерамином® (Fen/Phen) для успешного сокращения потребления пищи и массы тела у людей, пока его не перестали применять из-за развития нарушения работы сердечного клапана и легочной гипертензии. Важно, что нейроны НПУ/AgRP посылают интенсивные сигналы к нейронам, секретирующим ПОМК, и, таким образом, возбуждающие аппетит НПУ/AgRP и анорексигенные ПОМК нейроны дугообразного ядра координируются разнообразными гормонами, препаратами и, возможно, питательными веществами (рис. 1-6).

РЕЦЕПТОРЫ МЕЛАНКОРТИНА-4 РЕГУЛИРУЮТ ГОМЕОСТАЗ ЭНЕРГИИ И ГЛЮКОЗЫ

Некоторые данные четко указывают на роль рецепторов MC4 в регуляции энергетического гомеостаза. Например, было обнаружено, что эктопическая экспрессия антагонистов рецепторов MC4 в мозге вызывает ожирение и диабет [42, 53], делеция гена рецептора MC4 у мышей также приводит к ожирению [54] и от ожирения страдают люди с мутациями рецептора MC4 [55–58]. Действительно, предполагается, что

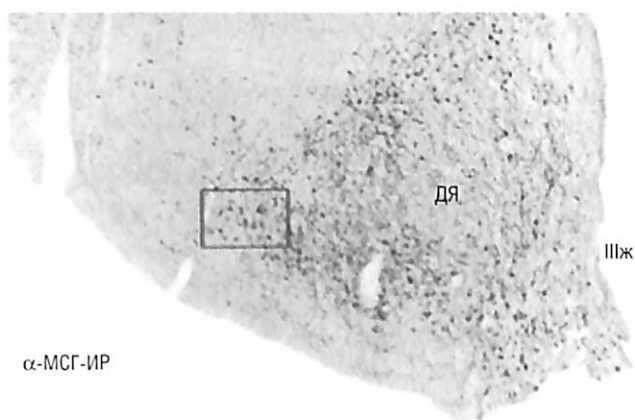


Рис. 1-4. Серия микрофотографий, демонстрирующих, что нейроны иммунореактивного α -меланоцитстимулирующего гормона (α -МСГ-ИР) присутствуют в человеческом гипоталамусе. Нейроны обнаружены в дугообразном ядре гипоталамуса. ДЯ — дугообразное ядро, IIIж — III желудочек. [Elias C.F. et al. Chemically defined projections linking the mediobasal hypothalamus and the lateral hypothalamic area // J. Comp. Neurol. — 1998. — Vol. 402. — P. 442-459, с изменениями.]

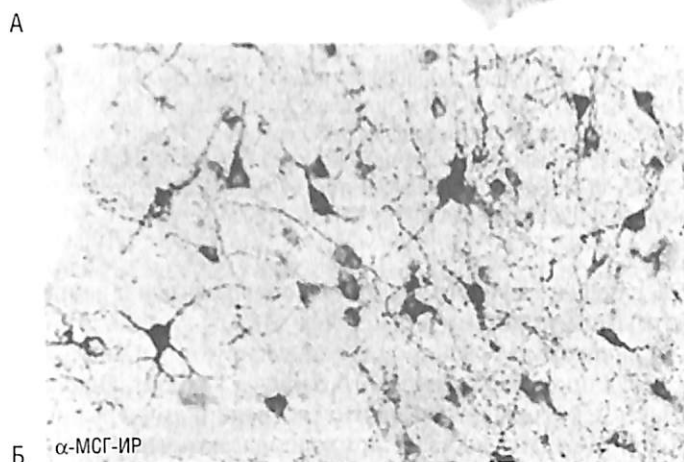
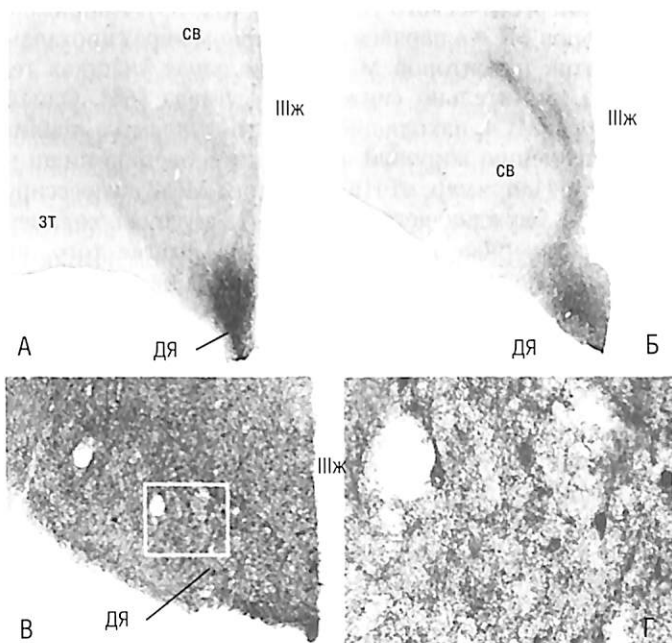


Рис. 1-5. Серия микрофотографий, показывающих, что нейроны иммунореактивного агутродственного белка (AgRP-ИР) присутствуют в человеческом гипоталамусе. А и Б — две микрофотографии со слабым увеличением роstralной и каудальной части демонстрируют, что нейроны AgRP-ИР расположены в дугообразном ядре гипоталамуса (ДЯ); Б — также видны иммунореактивные волокна, располагающиеся дорсально от дугообразного ядра; В и Г — в дугообразном ядре видны нейроны AgRP-ИР; Г — большее увеличение выделенного на В участка. IIIж — третий желудочек; зт — зрительный тракт; св — свод головного мозга. [Elias C.F. et al. Chemically defined projections linking the mediobasal hypothalamus and the lateral hypothalamic area // J. Comp. Neurol. — 1998. — Vol. 402. — P. 442-459, с изменениями.]



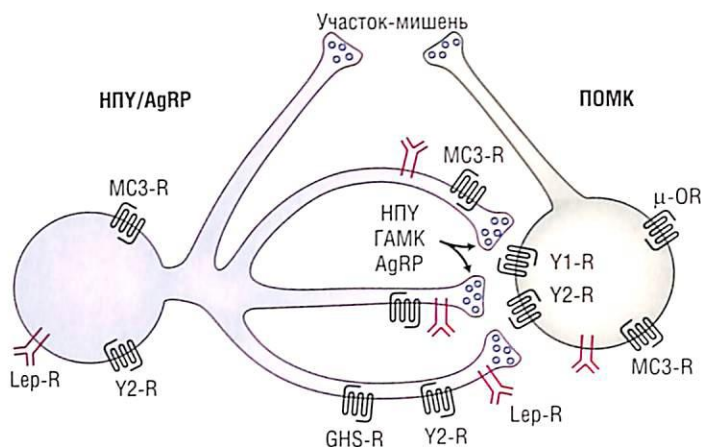


Рис. 1-6. Регуляция дугообразного ядра гипоталамуса различными гормонами и нейропептидами. Нейроны НPY/AgRP ПОМК в пределах дугообразного ядра образуют скоординированно регулируемую сеть благодаря плотному направлению волокон НPY/AgRP к клеточным телам ПОМК. Обозначены некоторые известные рецепторы для большого количества гормонов и нейропептидов, регулирующие сеть. [Cowley M.A., Smart J.L., Rubinstein M. et al. Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus // Nature. — 2001. — Vol. 411. — P. 480–484, с изменениями.]

5% случаев тяжелого ожирения, начавшегося в раннем возрасте, связаны с гетерозиготными мутациями в рецепторе MC4.

Рецепторы MC4 широко экспрессируются в мозге, многие из них могут участвовать в регуляции энергетического баланса [59–61]. Однако в мозге начинают появляться участки, которые оказываются посредниками в различном действии агонистов рецепторов MC4. Исследователи предполагают, что рецепторы MC4 экспрессируются нейронами гипоталамуса, что способствует действию агонистов рецепторов MC4 на регуляцию энергетического гомеостаза [62, 63]. Например, выборочное восстановление рецепторов MC4 в паравентрикулярном ядре гипоталамуса у мышей, испытывающих недостаток рецепторов MC4 в остальных участках тела, нормализует потребление пищи и значительно снижает массу тела [63]. Однако можно предположить, что рецепторы MC4, находящиеся вне гипоталамуса, усиливают действие меланокортина по уменьшению жировой массы, потреблению пищи и увеличению энергетических расходов. Например, мРНК рецептора MC4 экспрессируется в дорсальном двигательном ядре блуждающего нерва [64], включая холинергические парасимпатические преганглионарные нейроны [60, 61]. Кроме того, введение агонистов рецептора MC4 в IV желудочек снижает потребление пищи, а аналогичные инъекции антагонистов рецептора MC4 в дозозависимой манере увеличивают рацион питания [65, 66]. Интересно, что инъекции и агонистов, и антагонистов рецептора MC4 в область дорсального двигательного ядра блуждающего нерва влияют на потребление пищи. Вероятно, это опосредовано действием рецепторов MC4 в стволе мозга, поскольку происходит в дозах, неэффективных при введении в IV желудочек. Эти данные позволяют предположить, что рецепторы MC4, располагающиеся вне гипоталамуса, способствуют действию агонистов рецепторов MC4 на регуляцию приема пищи, секрецию инсулина и расходование энергии. Это предполагает увеличение сигналов насыщения, исходящих от кишечника, например опосредованных кишечным пептидом холецистокинином [67].

ЛАТЕРАЛЬНЫЙ ГИПОТАЛАМУС СВЯЗЫВАЕТ СКООРДИНИРОВАННЫЙ КОНТРОЛЬ ПРИЕМА ПИЩИ И ВОЗБУЖДЕНИЕ

Латеральный гипоталамус включает латеральную гипоталамическую область и перифорникальный гипоталамус. Долгое время, начиная с ранних работ Ананда и Бробека (Anand, Brobeck), считалось, что эта область мозга играет ключевую роль в регуляции глотательного рефлекса [68]. В последнее десятилетие обнаружены два нейропептида, которые экспрессируются нейронами латерального гипоталамуса. К этим метаболически регулируемым пептидам относятся меланинконцентрирующий гормон (МКГ) и орексин, так же известный как гипокретин [69–72]. МКГ и орексин экспрессируются отдельными группами переплетенных нейронов в латеральной гипоталамической области [73, 74]. Однако обе группы широко иннервируют весь спинной мозг, включая моносинаптические пути к другим гипоталамическим участкам, коре головного мозга, миндалине, стволу мозга и спинному мозгу [69, 75]. Хорошо известны схемы рецепторов обоих пептидов [76–78].

Полученные в настоящее время данные подтверждают представление о том, что эти нейропептиды латеральной гипоталамической области играют ключевую роль в регуляции рациона питания, жировой массы и гомеостаза глюкозы. Например, инъекция МКГ в мозг увеличивает потребление пищи [70]. У мышей с недостатком МКГ («нокаутированные») развиваются гипофагия и истощение, а мыши, гиперэкспрессирующие МКГ, становятся тучными и гиперлипидемичными [79, 80]. Кроме того, мыши с недостатком МКГ и лептина имеют меньшую массу тела, чем мыши с дефицитом только лептина, но экспрессирующие МКГ [81]. Роль орексинов в регуляции рациона питания сложна, но ясно, что они необходимы для нормального энергетического баланса [82, 83]. Например, центральные инъекции пептидов орексина увеличивают потребление пищи [71, 84]. Но лучше всего охарактеризована роль орексинов в регуляции контроля состояния и поддержании бодрствования [85, 86], поскольку показано, что нарушенная передача сигнала орексина вызывает нарколепсию у мышей, собак и людей. Другие исследования недавно продемонстрировали способность нейронов орексина определять изменяющийся уровень глюкозы (см. раздел ниже).

Точные участки-мишени нейронов МКГ и орексина для индукции потребления пищи предстоит установить, и в этой области идут активные исследования. Однако нейроны как МКГ, так и орексина имеют аналогичные и широко распространенные типичные структуры, включающие гипоталамус, ствол мозга, кору головного мозга и спинной мозг. В стволе мозга мишенями служат двигательные системы и двигательные ядра черепного нерва, с которыми связаны такие поведенческие реакции, как жевание, облизывание и глотание [33, 40]. Нейроны, экспрессирующие МКГ и орексин, также иннервируют симпатические и парасимпатические преганглионарные ядра в медулле и спинном мозге, и это предполагает, что оба пептида могут быть ключевыми в регуляции автономной нервной системы. Наконец, главная мишень для нейронов, экспрессирующих МКГ и орексин, в координации поведения питания может быть опосредована их реципрокными связями с прилежащим ядром. Прилежащее ядро, как известно, имеет большое значение в посредничестве компонентов некоторых стимулов, включая лекарственные препараты и потенциально полезные аспекты питания. Хотя этот вопрос не до конца изучен, вероятно, нейроны МКГ и орексина могут увеличивать уровень наслаждения пищей [40]. Независимо от определенных участков, которые опосредуют эти эффекты, ясно, что нейроны МКГ и орексина идеально расположены для участия в регуляции сложного поведения, эндокринной функции и автономного оттока, то есть ключевых процессов для скоординированного контроля энергетического баланса.

Контроль термогенеза центральной нервной системой

Скоординированный энергетический гомеостаз обязательно включает баланс между потреблением и расходом энергии. Расход энергии часто группируют в три категории: энергия, необходимая для основного обмена веществ, энергия для произвольной и принудительной физической активности и термического действия пищи. Последнюю группу, часто относимую к термогенезу, индуцированному диетой, оценивают в 8–10% общего расхода и определяют как увеличение энергетического расхода в ответ на потребление энергии [87]. Этот процесс находится под контролем симпатической нервной системы и щитовидной железы, расход энергии увеличивается при стимуляции β -адренергических рецепторов и/или повышении концентрации гормона щитовидной железы. У грызунов тканью, опосредующую этот ответ, служит бурая жировая ткань, содержащая адипоциты с плотными скоплениями митохондрий [88]. Кроме того, коричневые адипоциты экспрессируют разобщающий белок 1, который разобщает митохондриальные процессы дыхания и окислительного фосфорилирования, таким образом вызывая увеличение расхода энергии с образованием тепла. У людей до сих пор не определена ключевая ткань, опосредующая расход энергии в ответ на изменяющееся потребление энергии, но, вероятно, к ней можно отнести скелетные мышцы [88]. Без учета этого понятно, что симпатическая нервная система необходима для координированного контроля расхода энергии и сопротивления развитию алиментарного ожирения. Например, у мышей с недостаточностью β -адренергических рецепторов («тройные нокауты») развивается тяжелое ожирение на диете с высоким содержанием жиров [89]. Таким образом, для контроля термогенеза, индуцированного диетой, необходимо согласованное регулирование симпатической нервной системы.

Как известно, ЦНС объединяет метаболическую информацию в координированный набор эндокринных, автономных и поведенческих ответов для поддержания гомеостаза [32, 90, 91]. Ключевые медиаторы таких ответов — парасимпатические и симпатические преганглионарные нейроны в стволе мозга и спинном мозге [32, 92]. Симпатические преганглионарные нейроны распространяются от верхнего грудного до верхних поясничных сегментов спинного мозга и обнаружены в пределах латерального промежуточного вещества (ЛПВ). Различные рострально-каудальные уровни ЛПВ обеспечивают иннервацию различных органов-мишеней и, таким образом, опосредуют четкие автономные ответы. Например, считается, что симпатические преганглионарные нейроны в верхних грудных уровнях ЛПВ важны для контроля сердца и сердечно-сосудистой системы. К тому же симпатические преганглионарные нейроны на уровне T_{VI-XII} ЛПВ обеспечивают иннервацию надпочечника и эндокринной поджелудочной железы [90, 93–97].

В дополнение к автономным преганглионарными нейронам ключевым компонентом центральной автономной контрольной системы является прямая (моносинаптическая) сниженная иннервация от ключевых регулирующих групп в гипоталамусе и стволе мозга [32, 98, 99]. Направление к симпатическим преганглионарным нейронам в спинном мозге состоит из входов от дугообразного ядра или ретрохиазматической области, паражелудочкового ядра и бокового гипоталамуса [90, 99–105]. Главное направление также возникает в стволе мозга и включает входы от бороздки шара, клеток, синтезирующих катехоламины в группе A5 варолиева моста, и клетки C1 в латеральной области ростральной вентролатеральной медуллы, которые важны для поддержания симпатического тона в сердечно-сосудистой системе [106–109]. Таким образом, существует относительно ограниченное распределение нейронов, обеспечивающих нисходящий вход в симпатические преганглионарные нейроны, регулируя сердечно-сосудистую систему, расход энергии, секрецию надпочечниками катехоламинов и эндокринную поджелудочную железу.

Установлено, что у грызунов центральные меланокортины в дополнение к потреблению пищи регулируют расход энергии. Например, показано, что блокада рецептора MC4 у мышей предотвращает термогенез, индуцированный диетой [110], и блокирует увеличение активности ВАТ [111], предотвращая усиление экспрессии разобщающих белков, обычно наблюдаемое, когда мыши находятся на диете с высоким содержанием жиров [112]. Участки, опосредующие действие агонистов рецептора MC4 на расход энергии, до конца не идентифицированы. Однако участок действия рецептора MC4, контролирующего расход энергии, может располагаться непосредственно в симпатических преганглионарных нейронах, которые экспрессируют рецепторы MC4 [60]. В частности, эти нейроны получают прямые входы от лептин-чувствительных нейронов ПОМК [113]. Таким образом, рецепторы MC4, экспрессирующиеся симпатическими преганглионарными нейронами в спинном мозге, могут способствовать влиянию меланокортина на расходование энергии.

Недавно полученные свидетельства позволяют предположить, что действие агонистов рецептора MC4 на расход энергии опосредовано нейронами, несущими эти рецепторы в *raphe pallidus* (RPa) в стволе мозга [114, 115]. Нейроны в RPa иннервируют симпатические преганглионарные нейроны в ЛПВ [116, 117]. Кроме того, нейроны RPa активизируются «термогенетическими» стимулами и, как показано, контролируют термогенез в бурой жировой ткани [118, 119]. Именно поэтому инъекции агонистов рецептора MC4 в RPa увеличивают активность симпатических нервов в бурой жировой ткани [115]. Таким образом, нейроны, экспрессирующие рецепторы MC4, в *raphe*-ядре могут играть основную роль в способности агонистов рецептора меланокортина увеличивать расходы энергии.

Гормональные регуляторы оси «мозг–кишечник–жировая ткань»

АДИПОСТАТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Лептин — прототипный регулятор энергетического гомеостаза

В последнем десятилетии была открыта молекулярная основа нескольких синдромов ожирения, среди них наиболее заметны исследования гормона лептина [120] и его рецептора [21]. Эти наблюдения в сжатые сроки значительно расширили наше понимание патофизиологии ожирения и связанных нарушений. Лептин — продукт гена *ob* [120] — синтезируется белой жировой тканью и влияет на пищевое поведение, термогенез и нейроэндокринный статус. Лептин — высококонсервативный белок; его гомология между мышью и человеком составляет 84%. К настоящему времени лептин обнаружен у птиц и экспериментально идентифицирован у рыб. Молекула лептина состоит из 167 аминокислот, молекулярная масса — 16 кДа. Этот белок циркулирует в крови в концентрации, пропорциональной отложениям жира, как в виде свободного белка, так и в связанном с растворимой изоформой своего рецептора (Оβ-Re) состоянии. Лептин секретируется прежде всего адипоцитами; однако незначительный уровень регулируемой экспрессии лептина также присутствует в других участках, таких как скелетные мышцы, плацента и живот [121, 122].

У грызунов и людей полное отсутствие лептина или передачи сигнала от него вызывает развитие болезненного ожирения, сопровождающегося множеством нейроэндокринных отклонений. Замещение экзогенным лептином нормализует эти нарушения [123–126]. Голодание, сопровождающееся низким запасанием энергии, приводит к падению уровня лептина в сыворотке, а также в значительной степени воздействует на нейроэндокринные системы, включая активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси, ингибирование гормона роста, щитовидной железы, а также репродуктивной функции [127–129]. Поэтому отсутствие лептина приводит

к множеству физиологических ответов, также присутствующих при истощении. Интересно, что многие из этих вызванных голоданием эндокринных и автономных изменений блокируются или притупляются предварительным введением системного лептина [127]. Доза, необходимая для отмены таких нарушений, меньше, чем та, которая вызывает потерю массы тела у нормальных грызунов. Эти наблюдения привели к предположению о том, что циркулирующий лептин, возможно, является сигналом для мозга о достаточности энергетических запасов, а отсутствие лептина может быть ответственно за множественные нейроэндокринные отклонения, вызванные голоданием [130–131]. Вскоре после открытия лептина стало ясно, что большинство его эффектов опосредовано мозгом. Исследования последних нескольких лет положили начало распутыванию сложной схемы, вовлеченной в передачу сигналов лептина [49].

Распределение рецепторов лептина

После транспорта через гематоэнцефалический барьер лептин связывается с определенными рецепторами гипоталамуса и ствола мозга. «Полная форма» рецептора лептина (OB-Rb) относится к суперсемейству рецепторов цитокинов [20, 21, 132]. Рецептор лептина связывает янус-киназы, тирозиновые киназы, участвующие во внутриклеточной передаче сигналов цитокина. Активация этих ферментов приводит к фосфорилированию членов семейства белков — переносчиков сигнала и активаторов транскрипции (STAT). В свою очередь белки STAT активизируют транскрипцию генов-мишеней лептина.

«Полная форма» рецептора лептина необходима для нормального энергетического гомеостаза, поскольку мутации этого гена приводят к развитию тучного фенотипа мышей *db/db* и крыс Цукера (Zucker) [20, 133, 134]. Рецепторы лептина экспрессируются в большом количестве несколькими гипоталамическими ядрами в пределах медиально-базального гипоталамуса [135–140]. К ним относят дугообразные, дорсомедиальные, вентромедиальные и вентрально-премамиллярные ядра. Интересно, что рецепторы лептина экспрессируются в нескольких участках вне гипоталамуса, включая ядро одиночного пути (где заканчиваются вагусные афференты), черную субстанцию и вентральную тегментальную область.

В настоящее время изучается роль рецепторов лептина, расположенных вне гипоталамуса, но есть доказательство того, что в стволе мозга расположены важные участки действия лептина. Например, введение лептина увеличивает фосфорилирование STAT-3 в нескольких областях вне гипоталамуса, включая парабранхиальное ядро, ядро шва и ядро одиночного пути [141]. Кроме того, введение лептина в IV желудочек и дорсальный вагусный комплекс значительно снижает потребление пищи [33, 142–145].

Роль инсулина и глюкозы в регуляции энергетического гомеостаза

Понятие о том, что ЦНС играет первичную роль в контроле действия гомеостаза инсулина и глюкозы, сформулировано довольно давно. Это наблюдение опубликовано Клодом Бернардом (Claude Bernard) в 1849 г. Автор на основании собственных известных экспериментов сделал предположение, что ЦНС регулирует уровень глюкозы в крови. Он продемонстрировал, что укол основания IV желудочка кроликов способствует увеличению уровня глюкозы в крови, что измеряли по концентрации глюкозы в моче [4, 146]. Было сделано заключение, что такое действие опосредовано стимуляцией вегетативного входа к печени. Последующие исследования повреждения гипоталамуса также разъединяли действия не зависимо от принятия пищи инсулина [4]. Эти ранние наблюдения соответствуют недавним результатам, предсказавшим, что, аналогично ожирению, диабет можно рассматривать как заболевание с основными дефектами в ЦНС [147–151].

Действие инсулина на мозг

Кроме известной роли, связанной с увеличением потребления тканями глюкозы, например мышцами и жиром, инсулин действует на мозг, регулируя энергетический баланс [152]. Рецепторы инсулина экспрессируются в мозге, а инъекции инсулина в мозг уменьшают потребление пищи [152, 153]. К тому же специфическое удаление рецепторов инсулина из нейронов приводит к развитию умеренного ожирения [154]. Позже роль действия инсулина в ЦНС была исследована в контексте регулирования гомеостаза глюкозы. Например, подавление рецепторов инсулина влияет на гомеостаз глюкозы, затрагивая синтез глюкозы печенью [150]. Таким образом, действие инсулина в мозге может быть ключевым в скоординированных физиологических ответах на изменяющиеся уровни метаболического топлива. Однако необходимо отметить, что до сих пор остаются неясными физиологическое значение и относительные вклады центрального и периферийного действия инсулина в регуляции гомеостаза глюкозы, особенно производства глюкозы печенью [155–157]. В перспективе ключевой областью исследования диабета и ожирения будет изучение контроля гомеостаза глюкозы ЦНС, включая синтез глюкозы печенью.

Уровень глюкозы определяется нейронами мозга

Изменения концентрации глюкозы в крови определяются несколькими отдельными популяциями нейронов мозга. Это предположение было сделано впервые на основе классических экспериментов [158], показавших, что некоторые нейроны активируются при возрастающих концентрациях глюкозы, в то время как другие классы нейронов при этом ингибируются. Развитие этой модели позволяет постулировать, что нейроны, которые активизируются в ответ на увеличение концентрации глюкозы, очень похожи на β -клетки поджелудочной железы [159–161]. Остается определить химическую идентичность и локализацию этих нейронов, чувствительных к уровню глюкозы. Например, есть сведения, что несколько популяций глюкозочувствительных нейронов находятся в гипоталамусе, однако нейроны в стволе мозга также чувствительны к глюкозе и способны к стимулированию скоординированных ответов на понижение ее концентрации [162–164].

Клеточные механизмы, лежащие в основе возбуждения нейронов, опосредованные действием глюкозы, вероятно, предусматривают повышение уровня АТФ при увеличении метаболизма глюкозы, что способствует закрытию каналов K_{ATP} [161]. Напротив, механизмы, лежащие в основе способности нейронов ингибироваться при увеличении уровня глюкозы (или, наоборот, активироваться при уменьшении концентрации глюкозы), точно не определены, но могут затрагивать два калиевых канала подсемейства TASK как опосредующих ингибирование нейронов орексина, активированное глюкозой [165]. Допускается, что изменения уровня глюкозы влияют на электрическую активность определенных нейронов, что, в свою очередь, приводит к изменениям в пищевом поведении и образовании глюкозы. Эти модели также предсказывают, что дисрегуляция чувства насыщения в ЦНС может способствовать изменениям в метаболических особенностях диабета и ожирения.

Проопиомеланокортин-нейроны чувствуют изменения концентрации глюкозы

В последнее десятилетие появились данные о ключевой роли центральной системы меланокортина в регуляции гомеостаза глюкозы, и это согласуется с тем, что метаболические стимулы, подобно лептину, напрямую действуют на нейроны ПОМК. Например, нейроны ПОМК увеличивают активность в ответ на повышающиеся концентрации глюкозы [161]. Кроме того, мыши с дефицитом рецепторов MC4 страдают от гиперинсулинемии вплоть до развития ожирения [54, 148]. Полученные в последнее время данные подтверждают, что вход блуждающего нерва в печень является ключевым регулятором синтеза в ней глюкозы, потенциально включая регуляцию,

опосредованную агонистами меланокортина [166]. Парасимпатическая (холинергическая) иннервация поджелудочной железы и печени обеспечивается дорсальным двигательным ядром блуждающего нерва [97, 167, 168]. Симпатическая иннервация поджелудочной железы осуществляется постганглионарными нейронами чревных ганглиев [96, 169], которые иннервируются преганглионарными нейронами срединных грудных уровней спинного мозга.

Кроме того, центральное введение агонистов рецептора МС4 уменьшает уровень инсулина в плазме у тощих и страдающих от ожирения мышей [148]. Этот эффект отсутствует при блокаде α -адренергических рецепторов, вероятно, потому что центральные агонисты рецептора МС4 ингибируют секрецию инсулина, активизируя нейроны симпатической нервной системы. Введение агонистов рецептора МС4 увеличивает толерантность к глюкозе, а у тощих нокаут-мышей без рецептора МС4 приводит к инсулинрезистентности до начала развития ожирения [148]. Более того, люди с недостатком рецептора МС4 страдают от гиперинсулинемии в большей степени, чем это можно было ожидать исходя из их степени ожирения. В частности, от гиперинсулинемии страдают больные младше 12 мес [55, 56]. Необходимо определить участки ЦНС, опосредующие действие этих эффектов, но рецепторы МС4 экспрессируются как парасимпатическими, так и симпатическими преганглионарными нейронами [60, 61]. Таким образом, вероятно, агонисты рецептора МС4 проявляют тоническое ингибирующее влияние на секрецию инсулина, увеличивая симпатический вход к поджелудочной железе, одновременно уменьшая парасимпатический вход [148].

Было обнаружено, что активность нейронов орексина латерального гипоталамуса варьирует при изменении уровня глюкозы в крови. Как правило, нейроны, синтезирующие орексин, активируются физиологически соответствующими снижениями концентрации глюкозы [165, 170–173]. Несмотря на незаконченность исследований, можно предположить, что синтезирующие орексин нейроны оказываются ключевыми в процессе координации эндокринных и автономных ответов на уменьшение уровня глюкозы. Также вероятно, что нейроны орексина могут представлять одну из популяций «глюкозоингибированных» нейронов в латеральном гипоталамусе, отвечающих увеличением активности на физиологическое снижение уровня глюкозы [160, 174]. Из-за уникальных анатомических и физиологических свойств центральная система орексина может связывать чувствительность к глюкозе с бессонницей (то есть нечувствительностью к гипогликемии) и координированные автономные ответы.

ФАКТОРЫ НАСЫЩЕНИЯ И ГОЛОДА

Роль ствола мозга в насыщении или голоде

Ствол мозга классически считают центром обнаружения и ответа на сигналы голода или насыщения. Ядро одиночного пути — первичный участок для иннервации афферентами блуждающего нерва кишки [175] (см. рис. 1-2). Афферентные ветви от различных отделов ЖКТ висцеротопикально отображаются вдоль ядра одиночного пути (ЯОП) от его рострального до каудального отдела [176]. В ростральном участке ядро одиночного пути симметрично с двух сторон, а в каудальной части оно сливается в единственное среднее тело, названное спаечным ядром одиночного пути [177]. Афференты блуждающего нерва, получающие сигналы от верхних отделов ЖКТ, чувствительны к трем основным стимулам: желудочному и дуоденальному расширению или сокращению, химическому составу полости и кишечным пептидам, а также нейромедиаторам, выделяемым желудком и двенадцатиперстной кишкой в ответ на поступление питательных веществ [175]. У крыс афференты блуждающего нерва отвечают на желудочное и дуоденальное расширение, распространяясь до среднего и спаечного участков ядра одиночного пути [178, 179]. Афференты блуждающего нерва, чувствительные к кишечному пептиду ХЦК, также распространяются до каудального отдела ядра одиночного пути [180]. Дорсальное двигательное ядро блуждающего

нерва, расположенное на вентральной части ядра одиночного пути, является первичным участком двигательных эфферентов кишечника и иннервируется волокнами ядра одиночного пути. Эти группы клеток вместе с областью самого заднего поля и околожелудочковым органом образуют дорсальный вагусный комплекс и служат нейроанатомическим основанием ваговазального рефлекса.

Кишечные пептиды, участвующие в насыщении и голоде

В дополнение к сигналам растяжения кишечника секреция кишечных пептидов стимулируется промежуточным насыщением через центры в стволе мозга при потреблении пищи. Считалось, что сигналы, полученные стволом мозга, взаимодействуют прежде всего с центрами длительного регулирования массы тела через нервные связи с гипоталамусом для контроля полного ежедневного приема пищи, регулируя калорийность пищи, ее количество или оба фактора.

С открытием грелина необходимо также учитывать кишечные факторы, которые стимулируют потребление пищи. В данной главе рассмотрены центральные действия гормонов ЖКТ. Как показано ниже, современные данные предполагают, что множество таких гормонов ЖКТ может действовать непосредственно на центры контроля гипоталамуса.

Холецистокинин

Синтезируясь в ЖКТ в ответ на поступление пищи, ХЦК стимулирует синтез панкреатических ферментов и усиливает кишечную подвижность, ингибирует перистальтику желудка и быстро подавляет желание есть. Ранее проведенные эксперименты по периферийному введению ХЦК подтвердили роль повышенного уровня в раннем наступлении насыщения [181, 182]. Открытие, что повторные инъекции ХЦК приводят к уменьшению объема потребляемой пищи без изменения массы тела из-за компенсаторного увеличения частоты еды, предоставило аргументы против того, что ХЦК действует как сигнал, регулирующий длительное запасание энергии [183, 184].

Описано два подтипа рецептора ХЦК, принадлежащих к семейству рецепторов, ассоциированных с G-белком: ХЦК А и ХЦК В. В исследованиях, использующих специфические антагонисты рецептора ХЦК, а также хирургическую или химическую ваготомию, показано, что эффекты насыщения ХЦК специфическим образом опосредованы рецепторами ХЦК А на афференты блуждающего нерва [185–191].

Это взаимодействие острого вагального входа от рецепторов ХЦК А с завершением еды вовлекает активацию клеток в ядре одиночного пути и в самом заднем поле (СЗП), которые образованы нервными связями от гипоталамуса, получающего сигналы инсулина и лептина. Периферийное введение ХЦК в значительной степени активирует большие количества нейронов и в ЯОП, и в СЗП (рис. 1-7). Кроме того, центральное введение инсулина и лептина увеличивает насыщение от периферически введенного ХЦК [192–196], а при повторных инъекциях приводит к длительной потере массы, превышающей ту, которая наблюдается при введении агентов по отдельности [197]. Однако необходимо изучить нейроанатомические основания, обуславливающие эту конвергенцию долгосрочной и краткосрочной информации. Принимая во внимание, что группы клеток базомедиального гипоталамуса, участвующие в передаче сигналов лептина, иннервируются катехоламинергическими нейронами ствола мозга, полученные недавно данные подтверждают, что для ХЦК-индуцированного сокращения приема пищи не требуется норэпинефрин, при этом нокаут-мыши без допамин β-гидроксилазы остаются чувствительными к ХЦК-индуцированному насыщению [198]. Центральная меланокортиновая система может быть одним из элементов этой интеграции насыщения с долгосрочным энергетическим гомеостазом, поскольку блокада рецептора МС4 в стволе мозга ингибирует активность насыщения периферически введенного ХЦК [67].

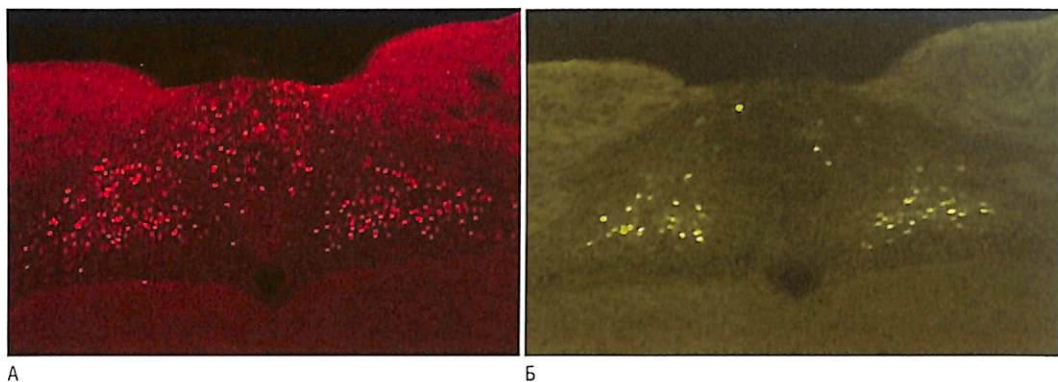


Рис. 1-7. Нейроны ствола мозга, активируемые насыщением. Нейроны, активированные интраперитонеальным введением ХЦК (10 мкг/кг) в ядре одиночного пути мыши (А). Нейроны визуализированы с помощью иммуногистохимической реакции к белку *c-fos*, маркёру нейронной активации. Нейроны в ЯОП, активированные ХЦК, охватывают множество различных нейрохимических подтипов, таких как ГПП-1-позитивные нейроны и ПОМК-позитивные нейроны (Б). Нейроны ПОМК визуализированы с использованием иммуногистохимической детекции зеленого флуоресцирующего белка (GFP) в ткани трансгенной мыши, у которой GFP экспрессируется под контролем промотора ПОМК. [Cowley M.A., Smart J.L., Rubinstein M. et al. Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus // *Nature*. — 2001. — Vol. 411. — P. 480-484. Photos provided by Dr. Kate L.J. Ellacott.]

Кроме возможности наступления насыщения за счет вагальных сигналов, некоторые источники подтверждают центральную роль ХЦК в регуляции питания. Иммуногистохимическое исследование головного и спинного мозга показывает, что рецепторы ХЦК А и ХЦК В широко представлены в ЦНС, включая дугообразное ядро и другие области гипоталамуса. Интрацеребровентрикулярное введение ХЦК для уменьшения потребления пищи устраняет действие введенного ранее антагониста рецептора ХЦК А. Об исследованиях по раздражению рецепторов ХЦК в гипоталамо-аркуатной области для регуляции массы тела при свободном питании неизвестно.

Пептид YY

Пептид YY (ПYY) относится к нейропептиду Y и панкреатическому пептиду, синтезируется постпрандиально эндокринными клетками подвздошной кишки и толстого кишечника [202]. ПYY обнаруживают *in vivo* в виде полноразмерного пептида длиной 36 аминокислот, а также в укороченной форме — 34 аминокислоты (ПYY₃₋₃₆) в приблизительно молярном соотношении от 2:1 до 1:1 [203]. ПYY — мощный агонист как Y1, так и Y2-рецепторов, в то время как ПYY₃₋₃₆ — Y2-специфический агонист, имеющий в 1000 раз большую аффинность к Y2-рецептору, чем к Y1 [204]. Y1 и Y2-связывающие участки расположены в области самого заднего поля и дорсальном вагусном комплексе (ЯОП и дорсальном двигательном ядре блуждающего нерва). Периферическое введение ПYY (300 мг/кг) крысе индуцирует *c-fos* в СЗП, а также в среднем и спаячном ЯОП, последний участок является областью ядра одиночного пути, экспрессирующей ПОМК [205]. Инфузия ПYY в пределах физиологического диапазона оказывает множество эффектов, включая ингибирование опорожнения желудка [206], секрецию кислоты желудочного сока [207], экзокринную секрецию поджелудочной железы [207]. Данные исследований указывают на то, что такая активность ПYY опосредована действием ПYY непосредственно на дорсальный вагусный комплекс, а также на клетки, подобные аргентафильным клеткам слизистой оболочки желудка [208]. Оба типа рецепторов (Y1 и Y2) обнаружены в дорсальном вагусном комплексе [209]. Например, ПYY ингибирует секрецию кислоты желудочного сока прежде всего через иннервацию блуждающим нервом дна желудка [210]. Способность низких доз ПYY и

ПYY₃₋₃₆ ингибировать активность эфферентов DMN обусловлена Y2, в то время как агонисты Y1 возбуждают эти клетки [208].

Периферийное введение ПYY₃₋₃₆ в фармакологических дозах оказывает анорексигенный эффект как на грызунов, так и на людей [211–217], поэтому предположили, что этот пептид функционирует еще и как фактор насыщения. Механизмы, лежащие в основе действия ПYY₃₋₃₆ на сокращение потребления пищи, полностью не объяснены. Показано, что внутрибрюшинное введение ПYY₃₋₃₆ активизировало 12–13% дугообразных нейронов ПОМК, оцененных по увеличению экспрессии c-fos [211, 218]. Тем не менее ваготомия блокирует ингибирование ПYY₃₋₃₆-индуцированного приема пищи [219]. В нескольких исследованиях изучали прямой гипоталамический участок действия. Ингибирование приема пищи ПYY₃₋₃₆ сохраняется у мышей, «нокаутных» по рецептору меланокортина-4 [218], проопиомеланокортину [213] и у страдающих ожирением мышей агути [220]. Таким образом, выделения пептидов меланокортина, полученных из ПОМК, и их последующей активации MC4-R (хорошо охарактеризованного анорексигенного пути) вероятно, не нужно для ингибирования приема пищи с помощью ПYY₃₋₃₆. Кроме того, ПYY вызывает отвращение к пище у грызунов и тошноту у некоторых людей, что предполагает вовлечение участков ствола мозга, например СЗП, в реализацию эффекта отвращения пептидом.

Несмотря на короткодействующие анорексические эффекты пептида в большинстве экспериментальных моделей, предполагается, что он может быть фактором насыщения, как и ХЦК. В двух исследованиях с «нокаутными» животными было показано, что удаление гена, кодирующего пептид, приводит к развитию гиперинсулинемических мышей, страдающих ожирением [221, 222]. Эти данные наводят на мысль, что пептид может также играть важную роль в регуляции длительного накопления запасов энергии. В одном исследовании предположили, что пептид может определенным образом обуславливать насыщающие эффекты от приема белка при соблюдении диеты [221].

Грелин

Идентифицированный как эндогенный лиганд для рецептора, стимулирующего секрецию гормона роста [223, 224], грелин представляет собой ацетилированный пептид длиной 38 аминокислотных остатков. Его секреция желудком регулируется приемом пищи [225–228], а сам он обладает мощным действием на аппетит [227, 228]. Уровень грелина заметно снижен при приеме пищи как у грызунов, так и у людей, но он восстанавливается до исходного уровня до следующего приема пищи или повышается после ночного голодания [226–228] (рис. 1-8). Как показано на грызунах, этот эффект опосредован именно питательными веществами, поскольку аналогичный объем введенного в желудок солевого раствора не влиял на уровень грелина [227]. Рецепторы, стимулирующие секрецию гормона роста, обнаружены в дугообразном НПУ, содержащем нейроны [229], а периферическое или гипоталамическое введение фармакологических доз грелина крысам активирует c-fos и Egr1 исключительно в дугообразных нейронах НПУ [230] и стимулирует прием пищи с развитием ожирения, частично возбуждая НПУ и стимулируя экспрессию AgRP [231–236], которые противодействуют анорексигенному эффекту лептина [235].

Такое возбуждающее аппетит действие наблюдается у грызунов даже при периферическом введении грелина в концентрациях, соответствующих натошачевым [237]. Показано, что у людей введение грелина возбуждает аппетит и прием пищи более чем на 4,5 ч [238]. Кроме того, грелин вызывает опустошение желудка. Установлено, что подобно действию у грызунов грелин может стимулировать аппетит и прием пищи у людей, когда вводится в надфизиологической дозе, но роль физиологических изменений уровней грелина или передачи сигнала у людей в энергетическом гомеостазе остается неизвестной.

Особенности грелина делают его уникальным среди сигнальных молекул, выделяемых кишечником. В отличие от других энтеропанкреатических сигналов, связанных

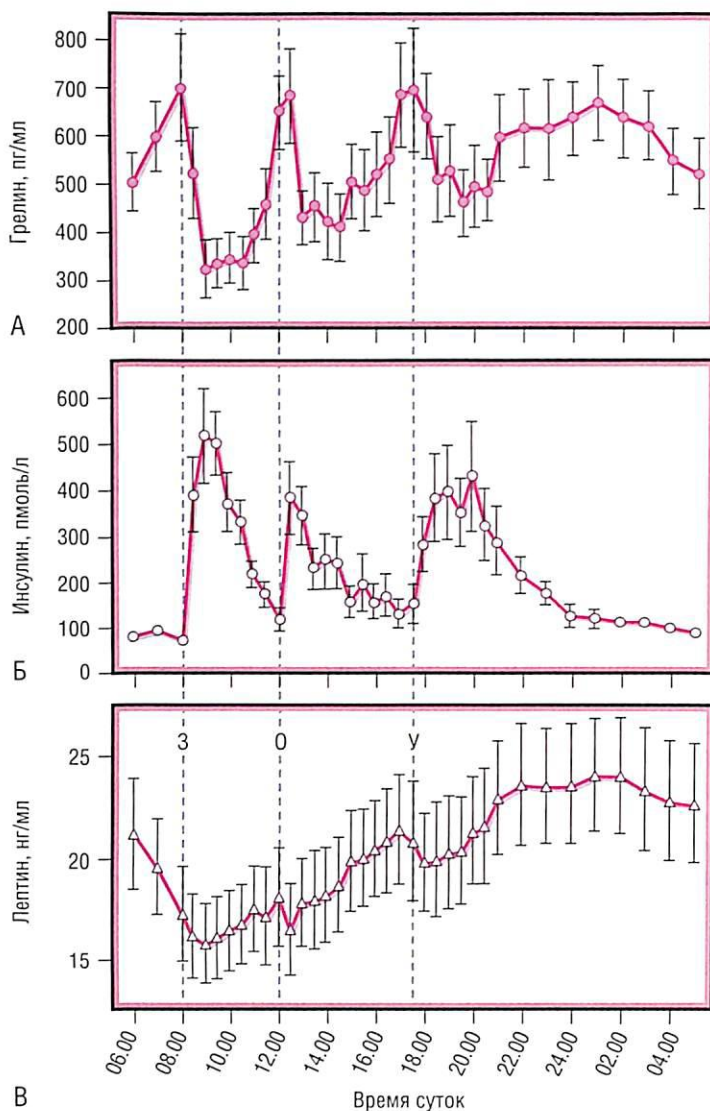


Рис. 1-8. Средние концентрации грелина, инсулина и лептина в плазме в течение 24 ч у 10 человек, принимающих завтрак (З), обед (О) и ужин (У) в конкретное время (08.00, 12.00 и 17.30 соответственно). [Cummings D.E. et al. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggest a role in meal initiation in humans // *Diabetes*. — 2001. — Vol. 50. — P. 1714–1719.]

с энергетическим гомеостазом, секреция грелина ингибируется в ответ на поступление пищи, и вместо того, чтобы действовать как сигнал насыщения (подобно ХЦК или ПУУ₃₋₃₆), грелин стимулирует аппетит, возможно, посредством передачи сигналов через дугообразные нейроны. Эти свойства позволяют рассматривать грелин как кандидата, «инициирующего принятие пищи», что и было предложено Каммингсом (Cummings) с коллегами [228]. Кроме того, было показано, что натощак уровень грелина обратно пропорционален массе тела [239], он выше у тех, чей вес ниже нормы (у больных нервной анорексией и кардиальной кахексией) по сравнению с контрольной группой [225, 240]. Подавление синтеза грелина у людей, страдающих ожирением, предполагает адаптивный ответ на избыток массы тела, в то время как повышение

уровня грелина у людей с небольшой массой соответствует «противорегулирующей» роли для восстановления жировых отложений. Эти свойства обратно пропорциональны действию инсулина, секреция которого стимулируется при приеме пищи и ингибирует прием пищи при введении интрацеребровентрикулярно; инсулин циркулирует в состоянии голода в количестве, прямо пропорциональном массе тела, а его секреция снижается после потери массы.

Впереди большая работа по установлению физиологической роли грелина в иницировании потребления пищи и поддержании энергетического гомеостаза, а также определении механизма его действия. Что касается последнего, существует множество свидетельств того, что меланокортиновая система является центральной по отношению к действию грелина на потребление пищи. Стимуляция принятия пищи при введении грелина блокируется введением НПУ/Y1 и антагонистов Y5 [235], а также снижается у мышей НПУ -/-. Введение агониста меланокортина МТII блокирует дальнейшую стимуляцию увеличения массы тела с помощью GHRP-2 у мышей НПУ -/- (Tschop, 2002) [240a]. Наконец, периферическое введение грелина активизирует экспрессию c-fos только в дугообразных нейронах НПУ/AgRP, но не в других участках или участках гипоталамуса и ствола мозга [241], а удаление дугообразного ядра блокирует действия введенного грелина на принятие пищи, но не увеличивает уровень гормона роста [242]. Несмотря на активацию c-fos в дугообразных нейронах НПУ, периферийно введенный грелин может достичь дугообразного ядра через афференты блуждающего нерва, в которых экспрессируется рецептор, усиливающий секрецию гормона роста (GHS-R). Грелин подавляет возбуждение блуждающих нервов, а хирургическая или химическая ваготомия блокирует стимуляцию потребления пищи и активацию c-fos в дугообразных нейронах при периферическом, а не центральном введении грелина [243]. Периферийный грелин может в значительной степени подавить центры насыщения ствола мозга, что объясняет отсутствие активации c-fos на этих участках. Ядро одиночного пути посылает интенсивные катехоламинергические сигналы в дугообразные нейроны, в то время как конвергенция восходящих сигналов афферентов блуждающего нерва возникает в дугообразных нейронах, и от ствола мозга и промежуточных отделов гипоталамуса, вероятно, нейроны ЯОП ингибируются синапсом грелина непосредственно с дугообразными нейронами НПУ, что объясняет отсутствие других гипоталамических нейронов, активированных периферийным грелином.

Недавно был открыт другой пептидный гормон — обестатин, образуемый из про-грелина, который при введении ингибирует потребление пищи. Предполагается, что он служит лигандом единичного G-белоксопряженного рецептора, названного GPR39 [244]. Тем не менее большинству других исследователей не удалось повторить эти данные, даже идентичность обестатина в качестве лиганда GPR39 подвергнута сомнению [245–247].

Пептиды, синтезируемые из проглюкагона

Используемые в настоящее время стратегии лечения диабета 2-го типа имеют оптимальную эффективность, даже множественные сочетания препаратов часто не способны нормализовать гликемию в течение длительного периода у многих пациентов. Следовательно, поддерживается пристальный интерес к новым способам лечения, которые безопасно и эффективно снижают уровень глюкозы в крови у больных диабетом. Недавно для лечения диабета 2-го типа и ожирения стали применять стратегии, подражающие действиям гормонов класса инкретин [248, 249]. Инкретины — гормоны, секретирующиеся для повышения образования инсулина при пероральном поступлении питательных веществ. Прототипным инкретиновым гормоном служит ГПП-1, кодируемый геном проглюкагона. Полученные из проглюкагона пептиды синтезируются в клетках поджелудочной железы (преимущественно глюкагон), клетках L кишечника (ГПП-1, GLP-2 и глицентин) и мозге (глюкагон, ГПП-1, GLP-2) [248, 249].

Агонисты рецептора ГПП-1 многократно усиливают действия препаратов против диабета и ожирения. В настоящее время доступны протеазоустойчивые аналоги ГПП-1 длительного действия для лечения диабета 2-го типа [248, 249]. Первый из этих препаратов, Байета (экзенатид)[®], является мощным агонистом рецептора ГПП-1 и имитирует ГПП-1-обусловленное повышение секреции инсулина, зависимое от глюкозы, замедляет опустошение желудка, ингибирует секрецию кислоты желудочного сока и сокращает потребление пищи. Последний эффект может развиваться вследствие влияния на мозговые циклы, участвующие в контроле энергетического гомеостаза (см. ниже).

Нейроны ГПП-1 и ГПП-1R в центральной нервной системе

Несмотря на недавний пристальный интерес к ГПП-1 и родственным пептидам, в меньшей степени осознается роль ГПП-1 как эндогенного нейропептида, который экспрессируется нейронами в ЦНС, где его эффект менее понятен. Учитывая увеличивающуюся вероятность того, что один или несколько аналогов ГПП-1 будут все чаще использоваться в лечении больных диабетом, понимание центральных действий ГПП-1 очень важно для предсказания биологических последствий его длительного введения.

Первоначальный интерес к действиям ГПП-1 на ЦНС начинается с наблюдения его ингибирующего влияния на потребление пищи [250–254]. Периферическое введение ГПП-1 в краткосрочных исследованиях здоровых и больных диабетом людей вызывает насыщение и уменьшает потребление пищи [255–258]. Постоянное введение ГПП-1 лицам с диабетом связано с небольшой потерей массы тела [259]. Действие ГПП-1 на аппетит может быть частично обусловлено ингибированием опустошения желудка, а с другой стороны — отражать прямое влияние ГПП-1 на насыщение и индукцию отвращения к пище [38, 260–264].

Экспрессия ГПП-1 ЦНС очень ограничена и включает популяцию нейронов в пределах каудального участка ЯОП. Каудальные нейроны ЯОП получают и обрабатывают висцеросенсорную информацию от грудных и абдоминальных внутренних органов. Соответственно ЯОП связано с различными областями мозга, включая область гипоталамуса, которая, как полагают, регулирует питание [177, 265]. Дополнительно ЯОП располагается смежно с околожелудочковым органом, СЗП. ЯОП содержит перфорированные капилляры, потенциально позволяющие циркулирующим пептидам достигать ядра. Таким образом, нейроны в ЯОП (включая клетки ГПП-1) обрабатывают информацию, полученную от множества нервных и гуморальных источников. Нейроны ГПП-1 прежде всего необходимы либо для быстрого прямого изменения пищевого поведения, либо для временного изменения уровня метаболических стимулов, таких как лептин или глюкоза, а также нервных модуляторов из других участков мозга, включая нейроны ПОМК в дугообразном ядре. Например, лептин, синтезируемый адипоцитами, сигнализирует о состоянии энергетических запасов мозга. Огромная часть работ по исследованию нервных циклов, в которых принимает участие лептин, сфокусирована на гипоталамусе. Однако все более подтверждается существенная роль участков действия лептина, располагающихся вне гипоталамуса [33, 142]. Например, введенный внутривенно лептин увеличивает возбуждение нейронов [индуцирует Fos-подобную реактивность (Fos-IR)] в областях заднего мозга, включая нейроны ГПП-1 в ЯОП [266], а также в некоторых случаях нейроны ПОМК [267].

В дополнение к различным входам нейроны ГПП-1 в ЯОП также имеют широко распространенные пути передачи сигналов в мозг [268]. Они включают прямые иннервации нескольких гипоталамических ядер, включая паравентрикулярное ядро (ПВЯ), латеральную гипоталамическую область и дугообразное ядро. Соответственно мРНК рецептора ГПП-1 обнаружена в этих участках [269]. Местоположение нейронов ГПП-1 в ЯОП и их диффузный рисунок передачи сигналов предполагают, что нейроны ГПП-1 идеально расположены таким образом, чтобы объединять ключевые сигналы и регулировать сложные физиологические процессы.

Амилин

Амилин, или островковый амилоидный полипептид, состоит из 37 аминокислотных остатков, и аналогично инсулину содержится в β -клетках поджелудочной железы. У людей в поджелудочной железе островковый амилоидный полипептид может образовывать крахмалистые фибриллы, и полагают, что он играет роль в снижении функции островковых клеток при диабете 2-го типа [270, 271]. Кроме того, амилин ослабляет перистальтику желудка и, независимо от инсулина, через передачу сигнала гипоталамуса влияет на энергетический гомеостаз.

Амилин секретируется совместно с инсулином в ответ на поступление пищи и введение веществ, повышающих секрецию инсулина [272, 273]. Амилин способен проникать в мозг, где обнаружены высокоаффинные участки связывания с ним, включая гипоталамус и дугообразное ядро [274, 275]. Как периферическое введение, так и инфузии амилина в нижнюю полую вену в значительной степени ингибируют прием пищи, а при постоянном введении приводят к длительному снижению массы тела [274–279]. Такой анорексический эффект, как показали Рашинг (Rushing) и соавт., блокируется совместным центральным введением антагониста амилина AC187. Последний приводит к значительному увеличению массы тела при введении в нижнюю полую вену в течение более 14 дней по сравнению с контрольными животными [279]. Исследование совместного введения амилина с другими гормонами ЖКТ показали, что амилин по острым эффектам насыщения равносителен ХЦК [280], и эффекты складываются при совместном периферическом введении либо с ХЦК [281], либо с инсулином [282]. Точный центральный нейроэндокринный механизм, опосредующий анорексические эффекты амилина, еще предстоит выяснить. Разнообразное связывание амилина с ЦНС предполагает, что в анорексическом действии амилина может участвовать большое количество участков, однако ингибирование аппетита при введении в нижнюю полую вену и сильное связывание с дугообразными нейронами указывает на то, что важным участком действия амилина может быть гипоталамус.

Бариатрическая хирургия и роль желудочно-кишечной системы в контроле энергетического гомеостаза

До сих пор не разработано никакого фармакологического лечения, способного уменьшить жировую ткань, то есть позволяющее поддерживать значительную длительную потерю массы тела. Напротив, определенные типы бариатрической хирургии, такие как обходной желудочный анастомоз по Ру (Roux-en-Y) [283, 284], вызывают не только сильную потерю массы, но также позволяют поддерживать ее в течение длительного времени (рис. 1-9). Кроме того, улучшение диабета после этих процедур часто отмечается до существенной потери массы тела, что в настоящий момент также можно смоделировать на грызунах [285]. Оба результата подразумевают, что процедуры оказывают глубокое влияние на центральный контроль длительных запасов энергии, насыщения и гомеостаза глюкозы. На обычных моделях было показано, что гормоны ЖКТ регулируют насыщение, но индивидуально не оказывают значительного влияния на контроль долгосрочных энергетических запасов. Например, удаление или блокирование ХЦК увеличивает размер порции, но не 24-часовой рацион питания или массу тела. Тот факт, что бариатрическая хирургия может сформировать новый устойчивый контроль массы, а удаление ПУУ вызывает ожирение, предполагает, что гормональные и/или вагусные и пищевые сигналы от кишечника могут действительно оказать более глубокое, чем считалось ранее, влияние на длительный энергетический гомеостаз.

Глюкокортикоиды и гонадные стероиды

Как глюкокортикоиды, так и гонадные стероиды действуют центрально на циклы, участвующие в энергетическом гомеостазе. Орхиэктомия уменьшает потребление

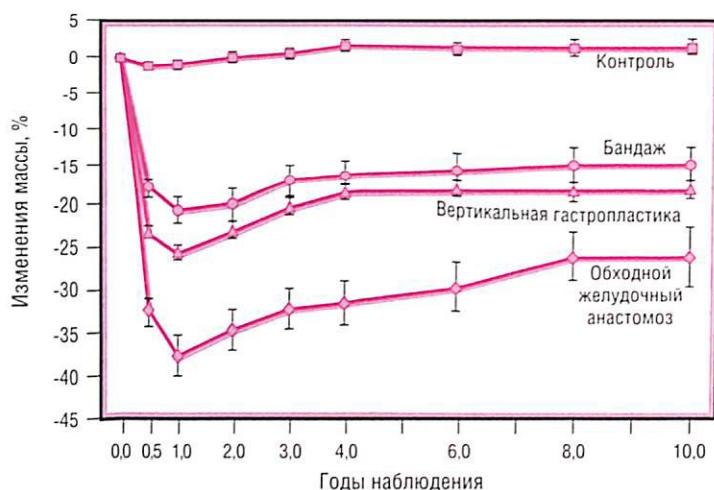


Рис. 1-9. Очевидное изменение заданного адипостатического уровня после бариатрической хирургии. [Sjostrom L. et al. and Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 351. — P. 2683–2693, с изменениями.]

пищи у грызунов, тогда как овариэктомия приводит к противоположному результату [286]. Рецепторы эстрогена в значительном количестве экспрессируются в дугообразном ядре гипоталамуса. Недавно полученные данные предполагают, что эстроген может действовать как в нейронах, экспрессирующих ПОМК, так и НПУ/AgRP, что, возможно, объясняет часть клеточного механизма действия гормона в ЦНС [288, 289]. Кроме того, у мышей, нокаутных по рецептору эстрогена α , развиваются увеличенное висцеральное ожирение, повышенный уровень инсулина и сниженная толерантность к глюкозе [290]. Тем не менее ожирение у такой нокаутной модели не является следствием гиперфагии. Более того, удаление эстрогеновых рецепторов α исключительно в нейронах вентромедиального гипоталамуса приводит к развитию подобного синдрома, ожирению и метаболическому синдрому, что предполагает важную роль эстрогена в контроле расходов энергии и участие вентромедиального гипоталамуса в действии эстрогена [291]. Блуждающий нерв также оказывается участком действия эстрогена, где гормон изменяет восприимчивость к факторам насыщения, например ХЦК [286].

В отличие от эстрогена глюкокортикоиды стимулируют потребление пищи и увеличение массы тела. Избыточный уровень глюкокортикоидов связан с необычным отложением излишков жировой ткани, например при болезни Кушинга (Cushing), однако глюкокортикоиды по-разному действуют на периферии и в ЦНС, где широко экспрессируется глюкокортикоидный рецептор [292]. В ЦНС глюкокортикоиды обладают противовоспалительной активностью и обеспечивают ингибирование по принципу обратной связи гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Оба эти действия вторичным образом влияют на энергетический гомеостаз. Глюкокортикоиды также важны в определении тона адипостатических циклов [286]. Например, способность НПУ, введенного центрально, вызывать ожирение, а также ожирение, развившееся вследствие недостатка лептина, резко уменьшается при проведении адrenaлэктомии. Введение дексаметазона в желудочки мозга крысам с удаленными надпочечниками также в дозозависимой манере снижает активность лептина.

Сложность влияния глюкокортикоидов на энергетический гомеостаз возникает из-за большого количества пораженных тканей, участия множества физиологиче-

ских систем, а также действия в различные временные рамки. Быстрые действия глюкокортикоидов в гипоталамусе, не опосредованные обычным рецептором глюкокортикоидов, были также связаны с участками, такими как парагипоталамическое ядро гипоталамуса, для быстрого синтеза и ретроградной секреции эндоканнабиноидов, которые подавляют синаптическое возбуждение через предсинаптические рецепторы каннабиноида 1 (РК1). В поддержку этого недавно выявленного пути говорит то, что лептин блокирует опосредованную глюкокортикоидами секрецию эндоканнабиноидов [293].

Цитокины и энергетический баланс

Сильное воздействие цитокинов иммунной системы на энергетический баланс наиболее очевидно при истощении или кахексии. При кахексии наблюдается набор симптомов, возникающих при множественных независимых инфекционных и хронических болезнях, включая некоторые формы рака, сердечную и почечную недостаточность, синдром приобретенного иммунодефицита. К таким симптомам относят анорексию, увеличенное расходование энергии и потерю безжировой компоненты массы тела. Важно, что нормальный ответ на анорексию и начальную потерю жировой ткани состоит в снижении энергетических расходов и нейроэндокринных изменениях для сохранения энергии, например, развивается гипотиреоз; такие же признаки отмечаются при нервной анорексии, а вот при кахексии их нет. Исследование на грызунах и людях показало, что кахексия возникает при действии различных цитокинов в ЦНС, и в особенности дисфункциональном ответе циклов, вовлеченных в центральный контроль энергетического гомеостаза.

НЕЙРОЭНДОКРИННО-ИММУННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Возбуждение иммунной системы чужеродными патогенами приводит к стереотипному набору ответов, регулируемому ЦНС. Эти ответы происходят вследствие сложного взаимодействия иммунной системы и ЦНС и часто относятся к мозговому компоненту острой фазы реакции [294]. Эта плеяда стереотипных ответов адаптивна и в значительной степени опосредована гипоталамусом, так же как при нормальном контроле энергетического гомеостаза, включает скоординированные автономные, эндокринные и поведенческие компоненты. К ним относят лихорадку, изменения в деятельности почти каждой нейроэндокринной оси, изменения в цикле сна и бодрствования, анорексию и инертность. Теперь ясно, что цитокины, синтезируемые лейкоцитами иммунной системы, опосредуют ответы ЦНС. Доказательство, поддерживающее эту гипотезу, основывалось на оригинальных наблюдениях, согласно которым цитокины, например ИЛ-1 β , могут активизировать ось ГГН [295–297]. Хотя установлено, что цитокины модулируют активность гипоталамуса, также важно отметить, что иммунная система определяется активностью нервной системы. В значительной степени это происходит посредством двух путей: эндокринными механизмами и прямой иннервацией. Такая иннервация включает лимфатические органы, например тимус и селезенку, которые получают прямые сигналы от автономной нервной системы [298, 299]. Признаком действия цитокина на гипоталамус служит активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Возникающая секреция глюкокортикоидов действует как классическая отрицательная обратная связь по отношению к иммунной системе для подавления иммунного ответа (рис. 1-10). Вообще глюкокортикоиды ингибируют большинство участников иммунного ответа, включая пролиферацию лимфоцитов, синтез иммуноглобулинов, цитокинов и цитотоксичность. Эти ингибирующие реакции составляют основу противовоспалительного действия глюкокортикоидов.

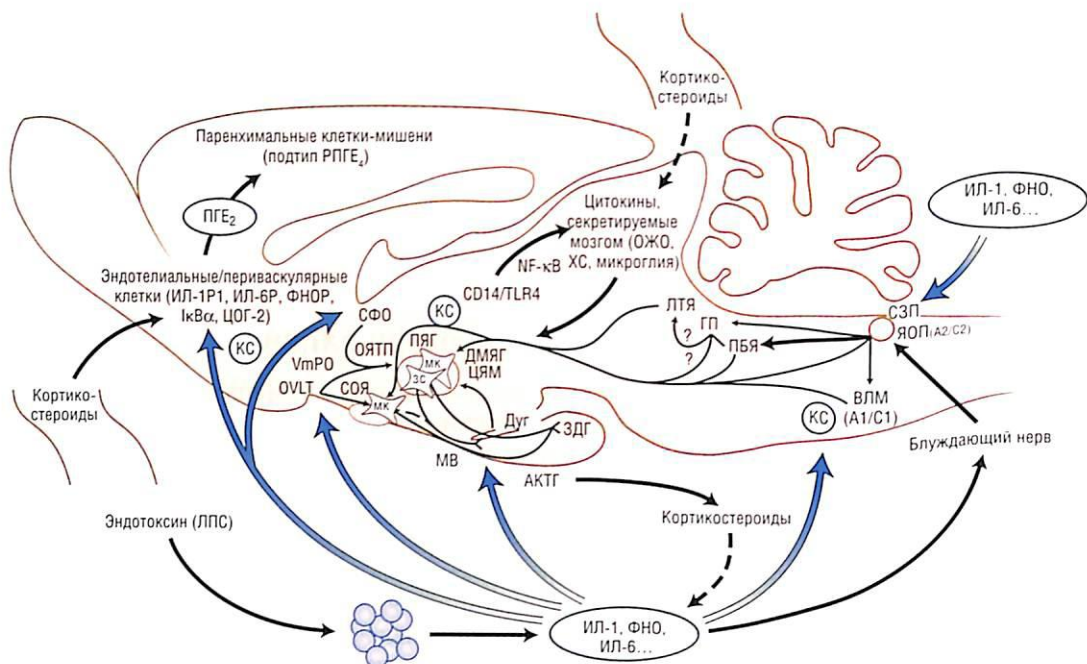


Рис. 1-10. Схема активации цитокинами ЦНС. Околожелудочковые органы (органы, лишенные гематоэнцефалического барьера, ОЖО) и кровеносные сосуды служат основными целевыми участками цитокинов системного происхождения, секретируемых во время ответа острой фазы. Среди этих интегральных структур ПЯГ важен в координировании автономных и эндокринных ответов, включая деятельность оси ГГН. Например, нейроны кортикотропин-релизинг-фактора (КРФ) парвоклеточных ПЯГ активируют ось ГГН у животных, подвергавшихся воздействию эндотоксинов. АКГГ — аденокортикотропный гормон; СЗП — самое заднее поле; Дуг — дугообразное ядро гипоталамуса; ОЯТП — опорное ядро терминальной полоски; КС — кровеносные сосуды; ХС — хориоидное сплетение; ЦЯМ — центральное ядро миндалины; ЦОГ-2 — циклооксигеназа-2; ДМЯГ — дорсомедиальное ядро гипоталамуса; РПГЕ — рецептор простагландина Е; ИЛ-1 β — интерлейкин 1 β ; ИЛ-1Р1 — рецептор 1 типа ИЛ-1; ИЛ-6 — интерлейкин 6; I κ B α — ингибитор NF- κ B; ГП — голубое пятно; ЛТЯ — латеродорсальное тегментальное ядро; ЛПС — липополисахарид; ЛСРЯ — латеральное среднее ретикулярное ядро; МВ — медианное возвышение; МПП — медиальное предзрительное поле; NF- κ B — ядерный фактор- κ B; ЯОП — ядро одиночного пути; ОВЛТ — сосудистый орган терминальной пластинки; ПГЕ $_2$ — простагландин Е $_2$; ПБЯ — парабранхиальное ядро; ЗДГ — задняя доля гипофиза; ПЯГ — паражелудочковое ядро гипоталамуса [парвоклеточная (пч) и магноклеточная части (мч)]; СФО — субфорникальный орган; СОЯ — супраоптическое ядро; ФНО- α — фактор некроза опухоли- α ; VmPO — вентромедиальная преоптическая область; мк — моторная кора; зс — задняя спайка; ВЛМ — вентролатеральная медулла. [Rivest, 2000, с изменениями.]

В этом разделе будут рассмотрены несколько гипотетических механизмов, посредством которых цитокины влияют на нервные пути для достижения нейроэндокринных и автономных эффектов. Необходимо отметить, что многие клетки, кроме лимфоцитов, включая эндокринные, жировые клетки и нейроны, также синтезируют цитокины, которые проявляют эффекты, независимые от иммуномодуляции. Примерами секретируемых адипоцитами цитокинов могут быть лептин и ФНО- α , которые в значительной степени влияют на метаболизм [300].

МЕХАНИЗМЫ ПЕРЕДАЧИ СИГНАЛА ЦИТОКИНАМИ В ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ

Цитокины, синтезированные вне ЦНС, могут изменить деятельность и функцию популяций нейронов гипоталамуса. В экспериментальных моделях широко используется введение липополисахаридов, вызывающее секрецию нескольких пирогенных цитокинов, включая интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), ФНО- α и интерлейкин 6 (ИЛ-6), что

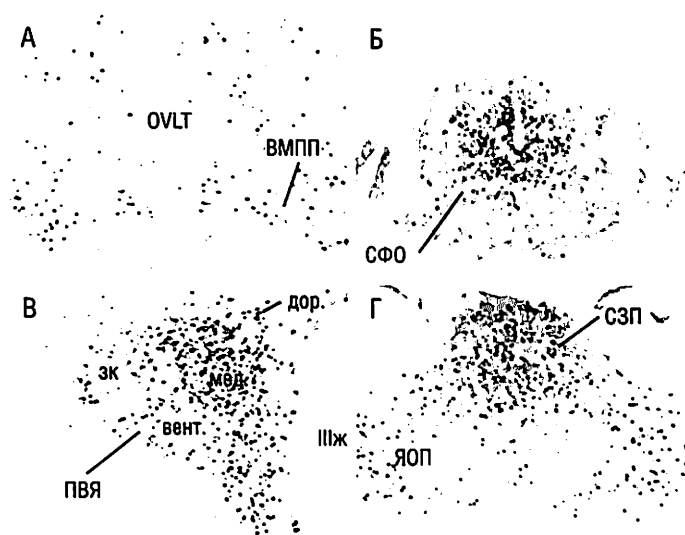


Рис. 1-11. Стимулятор иммунной системы активизирует ключевые отделы головного мозга, вовлеченные в энергетический гомеостаз. Ряд микрофотографий, демонстрирующих распределение Fos-подобной иммунореактивности (Fos-IR) в мозге крысы через 2 ч после внутривенных инъекций липополисахарида (ЛПС), 125 мкг/кг. Введение ЛПС — это обычно используемая модель иммунной стимуляции, а Fos-IR — широко используемый маркер нейронной активации. ЛПС активизируют (индуцируют Fos-IR) в вентральном медиальном предзрительном поле и сосудистом органе тонкой терминальной пластинки (ВМПП и OVLT); А — в субфornикальном органе (СФО); Б — в паравентрикулярном ядре гипоталамуса (ПВЯ); В — в самом заднем поле и ядре одиночного пути в стволе мозга (СЗП, ЯОП); Г — заметьте, что видимый Fos-IR отмечается всюду в подгруппах ПВЯ, включая дорсальную (дор), вентральную (вент.) и медиальную (мед.) парвоклеточную и заднюю крупноклеточную (зк) подгруппы. Также видно, что ЛПС активизируют нейроны в околожелудочковых органах (КПМТ, СФО, ЯОП). III ж — третий желудочек, ВМПП — вентральное медиальное предзрительное поле.

соответствует паттерну продукции цитокинов при инфекциях [301–304]. Во многих других исследованиях для стимуляции ЦНС применяли системные инъекции цитокинов, например ИЛ-1 β и ФНО- α . Ниже обсуждаются три модели, построенные на этих методологиях, для объяснения того, каким образом сигналы иммунной системы могут действовать на ЦНС (рис. 1-11).

Взаимодействие цитокинов с паравентрикулярными структурами

Паравентрикулярные структуры (подробно описаны выше) — это специализированные области вдоль краев вентрикулярной системы, имеющие капилляры и поэтому без гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [35]. Множество циркулирующих гормонов, таких как ангиотензин II, действуют на нейроны в них, преобразуя переносимые кровью сигналы в ответы ЦНС [294]. На основании нескольких моделей возникновения лихорадки была выдвинута гипотеза о том, что цитокины могут входить в ЦНС через паравентрикулярные структуры, особенно в концевую пластинку мозолистого тела (КПМТ) (см. рис. 1-10) [305–308]. Тем не менее четких доказательств, устанавливающих правильность этой модели как основного механизма, до сих пор не получено. Большие повреждения предзрительного поля гипоталамуса, включая КПМТ, блокируют развитие лихорадки, но они неизбежно повреждают соседние области, необходимые для терморегуляции [306]. Незначительные повреждения КПМТ не блокируют лихорадку или ответы кортикотропина [309]. Однако принципиальное ограничение исследований такого типа заключается в том, что повреждение

само нарушает ГЭБ, разрешая вход цитокинов. Кроме того, хирургическое удаление только каудального отдела КПМТ прерывает связи от КПМТ до паравентрикулярного ядра гипоталамуса, не блокируя активацию ИЛ-1 оси ГГН [310, 311]. Другие исследователи сконцентрировались на изучении самого заднего поля, околожелудочковых органов, расположенных в продолговатом мозге, лежащем вдоль поверхности ядра одиночного пути в каудальной части IV желудочка (рис. 1-10). Повреждения самого заднего поля могут блокировать ИЛ-1-индуцированную активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и индуцировать синтез мРНК *c-fos* в паравентрикулярном ядре гипоталамуса [312]. Однако в других исследованиях было показано, что более ограниченные повреждения, не нарушающие ядро одиночного пути, не предотвращают ответы ЦНС на внутривенно введенный ИЛ-1 [313].

Взаимодействия цитокинов в барьерах мозга: необходимость простагландинов

Один из признаков ответа ЦНС на воспаление состоит в том, что многие из его компонентов, включая лихорадку и активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, могут быть предотвращены блокированием синтеза простагландинов. Обычно это осуществляют введением нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), таких как ацетилсалициловая кислота (аспирин^{*}) и индометацин [314–316]. Действительно, несколько десятилетий назад в работе Милтона (Milton) и Вендланда (Wendlandt) было показано, что центральные инъекции простагландинов увеличивают температуру тела [317, 318]. Существует две изоформы циклооксигеназы (COX). COX-1 является конститутивной формой фермента и считается, что она не регулируется воспалительными стимулами. COX-2 — индуцибельная изоформа, ее количество в нескольких типах клеток увеличивается в ответ на иммунологические стимулы [319, 320]. В здоровом мозге мРНК и белок COX-2 обнаруживают исключительно в нейронах [303, 321–323]. В отличие от этого иммунное возбуждение липополисахаридами или цитокинами индуцирует транскрипцию мРНК и синтез белка COX-2 по всему мозгу в ненейронных клетках, связанных с кровеносными сосудами, оболочками мозга и хориоидном сплетении. Кроме того, системное введение ИЛ-1 β вызывает экспрессию мРНК синтазы простагландина Е [324]. Вероятно, это затрагивает эндотелиальные и периваскулярные микроглиальные клетки, а также менингеальные макрофаги [325–327]. Независимо от типа клетки циркулирующие ЛПС или цитокины индуцируют COX-2 в клетках периваскулярного пространства, которая, в свою очередь, синтезирует простагландины для стимуляции соседних отделов головного мозга в ГЭБ.

Простагландин Е₂, преобладающая эндогенная изоформа простагландина Е (ПГЕ) в мозге, считается медиатором, необходимым для модуляции цитокинами функции гипоталамуса [328]. Это подтверждает тот факт, что после микроинъекций агонистов рецептора ПГЕ в мозг у крыс [308–330] и других видов животных [332, 333] развивается лихорадка. Важной в ответе на ПГЕ считается предоптическая область гипоталамуса, окружающая КПМТ. Например, микроинъекции 1 нг ПГЕ₂ в антеровентральную предоптическую область крыс достоверно вызывает у них лихорадку [329]. Наоборот, ингибитор COX-2 кеторолак уменьшает ЛПС-вызванную лихорадку с инъекциями в ту же область [333]. Эта ПГЕ-чувствительная зона — та же самая область, содержащая самые высокие концентрации участков, связывающих ПГЕ₂ [334, 335]. Недавно проведенное клонирование рецепторов простагландина Е (РПГЕ) в конечном счете позволит провести более точный анализ рецепторов гипоталамуса, опосредующих действие ПГЕ как при лихорадке, так и при анорексии (см. рис. 1-11).

Идентифицированы четыре рецептора простагландина Е (РПГЕ): EP1, EP2, EP3 и EP4 [302, 336, 337]. Все четыре подтипа экспрессируются в предоптической области гипоталамуса [302, 338–342]. Данные фармакологических исследований позволяют предположить, что введение агонистов рецепторов EP1 и EP3 подражает ПГЕ₂-индуцированной лихорадке [344, 345]. Кроме того, антагонист рецептора EP1

блокирует развитие лихорадки ПГЕ2 [344]. Напротив, направленная делеция гена, кодирующего EP3, приводит к рождению мышей, у которых не наблюдается ранней фазы лихорадки после инъекции в желудочки мозга ЛПС или ПГЕ2 [337]. Рецепторы EP1 и EP3 по отдельности несущественны для анорексии, вызванной раком на модели грызунов [345]. Интересно, что после иммунной стимуляции обнаруживают активацию экспрессии рецептора EP4 в нескольких областях мозга, включая нейроны паравентрикулярных ядер, синтезирующие кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ) [338, 341]. Кроме того, паравентрикулярные нейроны, экспрессирующие Fos, после введения ПГЕ2 в желудочки мозга также экспрессируют рецепторы EP4 [341]. Таким образом, синтез ПГЕ2 оказывается обязательным этапом в патогенезе ответной лихорадки. Кроме того, нокаут гена фермента микросомальной простагландин Е-синтазы-1, необходимого для синтеза ПГЕ2, блокирует развитие ИЛ-1 β -индуцированной анорексии [346]. Однако у таких животных остается незатронутой ЛПС-индуцированная анорексия, что предполагает наличие как ПГЕ2-зависимых, так и ПГЕ2-независимых путей, участвующих в анорексичном компоненте кахексии [346].

Поступление цитокинов в мозг

Циркулирующие цитокины — это белки, которые не могут проникать через ГЭБ. Кинетика входа цитокинов в мозг в настоящее время изучена, и полученные данные предполагают, что происходит насыщаемый транспорт ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α в мозг [347–349]. Однако неясно, достаточен ли уровень цитокинов в мозге после однократного внутривенного введения для получения ответов ЦНС на острую инфекцию. Физиологическое регулирование и значение этого механизма еще предстоит установить. Кроме того, примечательно, что уровень циркулирующего ИЛ-1 β значительно не повышается во время иммунологической стимуляции [350, 351]. В отличие от ИЛ-1 β во время лихорадки в кровотоке и мозге значительно увеличивается уровень ИЛ-6. Предполагается, что синтез ИЛ-6 в ГЭБ и непериферийного ИЛ-6, проходящего ГЭБ, важен в развитии лихорадки [352]. Кроме того, в нескольких недавних исследованиях было показано, что клетки, расположенные в ГЭБ и оболочках мозга, отвечают на возбуждение ЛПС с индукцией ИЛ-1 β и ФНО- α , IkB α (ингибитор NF- κ B) и рецептора ЛПС CD14 [302, 353–355]. Клетки с подобной морфологией выстилки кровеносных сосудов, проникающие через ЦНС и оболочки мозга, также имеют рецепторы ИЛ-1, и это предполагает, что они могут отвечать на цитокины [356]. Следовательно, эндотелиальные и периваскулярные клетки на гематоэнцефалической поверхности могут секретировать цитокины после воздействия ЛПС или цитокинового сигнала. Недавно была подробно рассмотрена физиологическая роль центрально синтезируемых цитокинов в ответ на периферийные иммунные стимулы [302, 351].

Отделы головного мозга, участвующие в цитокиновом ответе

Во многих исследованиях была использована непосредственная экспрессия ранних генов, например c-fos или его белкового продукта Fos [357] в качестве маркера нейрональной активности. Это позволило исследователям оценить причастность расширенных нейрональных систем во время сложных физиологических ответов после воздействия иммунных стимулов. Картирование рисунка активации в ЦНС после ИЛ-1 β или после введения ЛПС позволило по-новому взглянуть на суть функциональной нейроанатомии, лежащей в основе координированных автономных, эндокринных и поведенческих ответов во время лихорадки [311, 314, 358–369]. Иммунное воздействие с применением умеренных или больших доз ЛПС и ИЛ-1 β активирует центральные автономные и эндокринные структуры почти на каждом уровне спинного мозга, включая несколько нейроэндокринных регуляторных участков, например центральное ядро миндалины, паравентрикулярное ядро гипоталамуса, дугообразное ядро гипоталамуса, субфornикальный орган, КПМТ и вентральную среднюю преоптическую область. Занятые участки ствола мозга включают парабранхиальное ядро,

ядро одиночного пути, самое заднее поле, а также ростральные и каудальные уровни вентролатеральной медуллы [311, 314, 358–369]. В паравентрикулярном ядре ЛПС и цитокины активируют нейроны, секретирующие парвиецеллюлярный кортикотропин-рилизинг-гормон.

Хотя установлено, что гипоталамус ответствен за стимуляцию ответа лихорадки и анорексию, важно отметить, что также существуют гипоталамические системы, снижающие повышение температуры тела. Они включают дугообразные нейроны ПОМК (см. рис. 1-2 и 1-10) и нейроны аргинин-вазопрессина, оба из которых, как считается, служат эндогенными жаропонижающими нейромодуляторами [370–373]. Таким образом, принципы нейронной активации, определяемые ЛПС или цитокинами, вероятно, включают нейроны, участвующие в ограничении повышения температуры тела. Действительно, Татро (Tatro) с коллегами обнаружили, что введение экзогенного α -МСГ может блокировать ЛПС-индуцированную лихорадку [375]. Открытие того, что агонисты центрального меланокортина могут как ингибировать потребление пищи [30], так и увеличивать расход энергии [374], позволило предположить, что возбуждение центральной меланокортиновой системы может быть связующим звеном при развитии кахексии. Прямой экспериментальный анализ этой гипотезы показал, что центральная меланокортиновая система действительно способствует развитию анорексии при системном заболевании [375–377]. У грызунов блокирование рецептора меланокортина-4 предотвращает вызванную болезнью анорексию и кахексию, связанную с раком и почечной недостаточностью [378, 379].

В недавно проведенной экспериментальной работе для исследования схемы активации с помощью периферических иммунных сигналов были объединены методы отслеживания нейроанатомического пути и оценки непосредственной экспрессии ранних генов. Например, внутривенное введение ИЛ-1 β активирует Fos в С1-адренергических нейронах в вентролатеральной медулле, которые направлены к ПВЯ. Группа адренергических клеток С1 предназначена для средней мелкоклеточной подгруппы ПВЯ, участка 7–26 нейронов для кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) [311]. Повреждения, прерывающие вход от клеток С1 до ПВЯ, предотвращают ответ ГГН на ИЛ-1 β . Эти исследования предполагают, что активация клеток С1 локально синтезируемыми простагландинами [313] может играть критическую роль в формировании ответа оси ГГН на ИЛ-1 β .

Симпатические преганглионарные нейроны в ЛПВ, распространяясь от I грудного позвонка через верхние поясничные сегменты спинного мозга, также экспрессируют Fos в ответ на ЛПС [368]. Преганглионарные нейроны верхних грудных уровней (ТI–IV) опосредуют термогенез бурой жировой ткани [380, 381], что служит ключевым механизмом, используемым крысами для контроля образования тепла и температуры тела [382]. Симпатические преганглионарные нейроны уровней ТII–V важны для контроля деятельности сердца [90, 383], поскольку при лихорадочном состоянии происходят изменения в сердечном выбросе. Важно помнить, что симпатические преганглионарные нейроны имеют прямой моносинаптический вход от ряда конкретных ядер в стволе мозга и гипоталамусе (см. рис. 1-2). Эти клетки обеспечивают другой путь, в котором гипоталамус способствует скоординированному автономному ответу на воспалительные сигналы. Главный сигнал для симпатической преганглионарной клетки возникает из нейронов гипоталамуса [384]. Эта иннервация включает паравентрикулярное ядро (дорсальное, вентральное и латеральное мелкоклеточные субъядра), латеральную гипоталамическую область, дугообразное ядро и ретрохиазматическую область [100, 177]. Прямые проекции к ЛПВ также возникают в стволе мозга из группы норадренергических клеток А5 в вентральной части варолиева моста, каудальной части ядра одиночного пути, вентромедиальной медулле, включая медуллярные ядра шва и ростральную вентролатеральную медуллу и группу адренергических клеток С1 [90, 177, 385].

Недавно была определена экспрессия Fos в нейронах гипоталамуса и ствола мозга, направленная на ЛПВ, после введения ЛПС [385]. ЛПС-активированные клетки, иннервирующие ЛПВ, обнаружены в ростральной вентролатеральной медулле (группа адренергических клеток C1) и группе норадренергических клеток A5 в стволе мозга. Кроме того, важная популяция клеток обнаружена в дорсальном мелкоклеточном отделе паравентрикулярного ядра гипоталамуса. Это позволяет предположить, что нейроны в мелкоклеточном ПВЯ определенным образом иннервируют симпатические преганглионарные нейроны спинного мозга, регулирующие ЛПС-индуцированную лихорадку. Кроме того, как отмечено выше, активация нейронов КРГ в ПВЯ служит признаком ответа ЦНС на иммунную стимуляцию. Таким образом, паравентрикулярное ядро гипоталамуса — ключевой участок, связывающий нейроэндокринные и вегетативные ответы на иммунную стимуляцию.

Взаимодействие энергетического баланса и кругооборота пищевого поведения

Относительно недавно появилось представление о том, что пищевые и медикаментозные воздействия имеют некоторые общие нервные точки приложения [40, 386]. Потенциально это очень важно, поскольку для развития рациональных стратегий борьбы с ожирением необходимо понять молекулярные механизмы пищевого поведения [40]. Мотивация и подкрепление изучены в контексте наркомании [387–389]. При этом показано, что в передаче нескольких подкрепляющих стимулов участвовали прилежащее ядро и его допаминовые входы [387, 390].

Хотя допамин, как известно, участвует в процессах подкрепления, стало ясно, что отношения между допином и подкреплением сложны [40]. Например, повреждения прилежащего ядра действительно уменьшают потребление пищи [391] или способность отображать рабочее состояние, возникающее в ответ на прием пищи [392]. Однако лишь недавно показан конкретный допаминовый компонент пищевого подкрепления. Например, мыши, не способные синтезировать допамин, обычно умирающие от голода, продолжают питаться после повторного введения допина в полосатое тело [393, 394].

На основании недавно полученных данных было выдвинуто предположение о том, что ключевые метаболические сигналы действуют непосредственно на нейроны допина в среднем мозге. Например, нейроны допина среднего мозга экспрессируют рецепторы лептина и грелина [395–397]. Примечательно, что Фултон (Fulton) с коллегами продемонстрировали, что лептин также влияет на самостоятельную стимуляцию мозга [398], и это предполагает, что лептин способен затрагивать пути ЦНС, классически вовлеченные в подкрепление. В совокупности эти результаты позволяют предположить, что изменения сигналов, например лептина и грелина, затрагивают не только гипоталамические пути, но могут также действовать непосредственно на допиновые нейроны среднего мозга. Хотя эта область исследования все еще развивается, полученные результаты приводят к модели с потенциально широкими значениями. Такие модели могли бы объяснить механизм сигналов, регулирующих потребление пищи, пересечения с мозговой схемой, важной в регуляции мотивированных поведений. Кроме того, дисрегуляция этих путей может затрагивать патофизиологию ожирения, а также расстройства пищевого поведения, например анорексию [399].

Нейроэндокринные нарушения энергетического гомеостаза

Известно множество нарушений работы гипоталамуса и нейроэндокринной функции, которые приводят к развитию ожирения. Например, как упоминается во введе-

нии к этой главе, нарушения функции базального гипоталамуса, включая синдром Фрелиха (Fröelich) и краниофарингиому, вызывают ожирение. За прошедшие 10 лет сделано много важных открытий, связанных с генетическими синдромами, лежащими в основе определенных синдромов ожирения у человека. Два самых информативных моногенных заболевания в контексте их действия на нейроэндокринный контроль энергетических запасов обсуждаются ниже.

ДЕФИЦИТ ЛЕПТИНА И ЕГО РЕЦЕПТОРА У ЛЮДЕЙ

Несмотря на очень редкую встречаемость, дефицит лептина [400] и дефекты рецептора лептина [401] у людей указывают на физиологическую значимость этого гормона. Например, сывороточные уровни лептина у людей обычно пропорциональны жировой массе [129, 402]. Таким образом, подавляющее большинство тучных людей, как полагают, относятся к лептин-резистентным, а не дефицитным по лептину [42, 128, 403]. Несмотря на всевозрастающее понимание сущности ожирения и действия лептина, молекулярная основа резистентности к лептину остается плохо понятной.

В настоящее время с помощью клинических исследований показано, что лечение лептином безопасно и хорошо переносится, а также обладает четкой эффективностью у людей с врожденным дефицитом лептина [126] и у пациентов, имеющих очень мало жировой ткани [404, 405]. Например, метионил-лептин^н вводят больным с врожденным дефицитом лептина, у которых уровень этого гормона достигает 10% предсказанного на основе количества жира тела. Лептин в этом исследовании хорошо переносился и приводил к резкому снижению аппетита, потребления пищи и массы тела [126]. Кроме того, введение рекомбинантного гена лептина женщинам с гипоталамической аменореей из-за интенсивной физической нагрузки и очень низкого количества жира в теле нормализовало некоторые эндокринные параметры репродуктивной функции и плотности костей [405]. К сожалению, у людей с общим ожирением лептин лишь незначительно влияет на аппетит и массу тела [406].

Недавно появилась гипотеза о том, что лептин очень сильно влияет на общий уровень глюкозы в теле и гомеостаз липидов, независимо от своего действия на массу тела [49, 147]. Эти исследования действия лептина могут затрагивать модели, связывающие диабет и гипоталамическую устойчивость к метаболическим сигналам. Недостаток лептина, как отмечено у липодистрофичных мышей и людей, вызывает тяжелую инсулинрезистентность, которая лечится заместительной терапией лептина [407–409]. Это можно объяснить действием лептина в дугообразном ядре гипоталамуса. Восстановление рецепторов лептина только в дугообразном ядре у мышей с отсутствующими рецепторами по всему телу резко улучшает гомеостаз глюкозы [411, 412]. Таким образом, действия лептина в дугообразном ядре достаточно, чтобы добиться противодиабетической активности лептина.

ОЖИРЕНИЕ, ВОЗНИКАЮЩЕЕ ПРИ НАРУШЕННОЙ ПЕРЕДАЧЕ СИГНАЛА МЕЛАНКОРТИНОМ

Доказательство того, что синдром ожирения, связанный с меланокортином, наблюдается у людей, возникло из-за тонкого наблюдения подобного синдрома в двух семьях мышей-агути, несущих нулевые мутации в гене *POMC* [412] (рис. 1-12). У таких пациентов редкий синдром включает недостаток АКТГ, рыжие волосы и ожирение из-за нехватки пептида АКТГ в сыворотке, а также нехватки меланокортина в коже и мозге соответственно. Эти данные впервые показали, что центральный меланокортиновый цикл способствует энергетическому гомеостазу у людей, подобно тому, как это наблюдается у мышей. Вскоре были обнаружены гетерозиготные мутации сдвига рамки считывания у людей в гене *MC4R*, которые связаны с несиндромным ожирением в двух отдельных семьях [413, 414]. Дополнительные данные [415–417] позволили увидеть более ясную картину частоты и разнообразия мутаций *MC4R*



Рис. 1-12. Синдром моногенного нейроэндокринного ожирения, при котором вследствие нуль-мутации в гене проопиомеланокортина развивается недостаток адренокортикотропного гормона, ожирение и рыжий цвет волос. [Фото предоставлено доктором А. Грутерсом (Gruters A.), Берлин.]

и показали, что в настоящее время самой общей причиной моногенного тяжелого ожирения оказывается гаплонедостаточность MC4-R у людей, что составляет до 5% случаев заболевания. Клиническую картину синдрома можно составить по двум недавним работам [418, 419]. Поразительно, что синдром фактически идентичен наблюдаемому у мышей [31, 110, 374] с увеличенной жировой массой, ускоренным линейным ростом и массой нежировой ткани. Гиперинсулинемию наблюдают в большем проценте случаев по сравнению с контрольной группой страдающих ожирением, а также тяжелой гиперфагией.

Список литературы

1. Bramwell B. Intracranial Tumours. — Edinburgh: Pentland, 1888.
2. Fröhlich A. Ein fall von tumor der hypophysis cerebri ohne akromegalie // Wien Klin. Rundsch. — 1901. — Vol. 15. — P. 883.
3. Crowe S.J., Cushing H., Homans J. // Bulletin Hopkins Hospital. — 1910. — Vol. 21. — P. 127.
4. Stevenson J.A.F. Neural control of food and water intake // Haymaker W., Anderson E., Nauta W.J.H. (eds). The Hypothalamus. — Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1969. — P. 524–621.
5. Elmquist J.K., Elias C.F., Saper C.B. From lesions to leptin: hypothalamic control of food intake and body weight // Neuron. — 1999. — Vol. 22. — P. 221–232.
6. Aschner B. Über die funktion der hypophyse // Pflugers Arch. Physiol. — 1912. — Vol. 146. — P. 1.
7. Hetherington A.W. et al. Hypothalamic lesions and adiposity in the rat // Anat. Rec. — 1940. — Vol. 78. — P. 149–172.
8. Stellar E. The physiology of motivation // Physiol. Rev. — 1954. — Vol. 61. — P. 5–22.
9. Kennedy G.C. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat // Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. — 1953. — Vol. 140. — P. 579–592.
10. Harris R.B., Kasser T.R., Martin R.J. Dynamics of recovery of body composition after overfeeding, food restriction or starvation of mature female rats // J. Nutr. — 1986. — Vol. 116. — P. 2536–2546.

11. Harris R.B. Role of set-point theory in regulation of body weight // *Faseb. J.* — 1990. — Vol. 4. — P. 3310–3318.
12. Faust I.M., Johnson P.R., Hirsch J. Surgical removal of adipose tissue alters feeding behavior and the development of obesity in rats // *Science.* — 1977. — Vol. 197. — P. 393–396.
13. Hervey G.R. The effects of lesions in the hypothalamus in parabiotic rats // *J. Physiol.* — 1959. — Vol. 145. — P. 336–352.
14. Hervey G.R. Physiological mechanisms for the regulation of energy balance // *Proc. Nutr. Soc.* — 1971. — Vol. 30. — P. 109–116.
15. Parameswaran S.V., Steffens A.B., Hervey G.R. et al. Involvement of a humoral factor in regulation of body weight in parabiotic rats // *Am. J. Physiol.* — 1977. — Vol. 232. — P. R150–R157.
16. Ingalls A.M., Dickie M.M., Snell G.D. Obese, a new mutation in the house mouse // *J. Hered.* — 1950. — Vol. 41. — P. 317–318.
17. Coleman D.L., Hummel K.P. Effects of parabiosis of normal with genetically diabetic mice // *Am. J. Physiol.* — 1969. — Vol. 217. — P. 1298–1304.
18. Coleman D.L. Obese and diabetes: two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice // *Diabetologia.* — 1978. — Vol. 14. — P. 141–148.
19. Coleman D.L. Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice // *Diabetologia.* — 1973. — Vol. 9. — P. 294–298.
20. Lee G.H., Proenca R., Montez J.M. et al. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice // *Nature.* — 1996. — Vol. 379. — P. 632–635.
21. Tartaglia L.A., Dembski M., Weng X. et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R // *Cell.* — 1995. — Vol. 83. — P. 1263–1271.
22. Zhang Y., Proenca R., Maffei M. et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue // *Nature.* — 1994. — Vol. 372. — P. 425–432.
23. Campfield L.A., Smith F.J., Guisez Y. et al. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks // *Science.* — 1995. — Vol. 269. — P. 546–549.
24. Halaas J.L., Gajiwala K.S., Maffei M. et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene // *Science.* — 1995. — Vol. 269. — P. 543–546.
25. Halaas J.L., Boozer C., Blair-West J. et al. Physiological response to long-term peripheral and central leptin infusion in lean and obese mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1997. — Vol. 94. — P. 8878–8883.
26. Pelleymounter M.A., Cullen M.J., Baker M.B. et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice (see comments) // *Science.* — 1995. — Vol. 269. — P. 540–543.
27. Miller M.W., Duhl D.M., Vrieling H. et al. Cloning of the mouse agouti gene predicts a novel secreted protein ubiquitously expressed in mice carrying the lethal yellow (Ay) mutation // *Genes and Dev.* — 1993. — Vol. 7. — P. 454–467.
28. Bultman S.J., Michaud E.J., Woychik R.P. Molecular characterization of the mouse agouti locus // *Cell.* — 1992. — Vol. 71. — P. 1195–1204.
29. Lu D., Willard D., Patel I.R. et al. Agouti protein is an antagonist of the melanocyte-stimulating hormone receptor // *Nature.* — 1994. — Vol. 371. — P. 799–802.
30. Fan W., Boston B.A., Kesterson R.A. et al. Role of melanocortinergic neurons in feeding and the agouti obesity syndrome // *Nature.* — 1997. — Vol. 385. — P. 165–168.
31. Huszar D., Lynch C.A., Fairchild-Huntress V. et al. Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice // *Cell.* — 1997. — Vol. 88. — P. 131–141.
32. Saper C.B. Central autonomic system // Paxinos G. (ed.). *The Rat Nervous System.* — San Diego: Academic Press, 1995. — P. 107–135.
33. Grill H.J., Kaplan J.M. The neuroanatomical axis for control of energy balance // *Front. Neuroendocrinol.* — 2002. — Vol. 23. — P. 2–40.
34. Herbert H., Moga M.M., Saper C.B. Connections of the parabrachial nucleus with the nucleus of the solitary tract and the medullary reticular formation in the rat // *J. Comp. Neurol.* — 1990. — Vol. 293. — P. 540–580.
35. Broadwell R.D., Brightman M.W. Entry of peroxidase into neurons of the central and peripheral nervous systems from extracerebral and cerebral blood // *J. Comp. Neurol.* — 1976. — Vol. 166. — P. 257–283.
36. Herbert H., Saper C.B. Cholecystokinin-, galanin-, and corticotropin-releasing factor-like immunoreactive projections from the nucleus of the solitary tract to the parabrachial nucleus in the rat // *J. Comp. Neurol.* — 1990. — Vol. 293. — P. 581–598.

37. Billig I., Yates B.J., Rinaman L. Plasma hormone levels and central c-Fos expression in ferrets after systemic administration of cholecystokinin // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2001. — Vol. 281. — P. R1243–R1255.
38. Rinaman L. A functional role for central glucagon-like peptide-1 receptors in lithium chloride-induced anorexia // *Am. J. Physiol.* — 1999. — Vol. 277(5 Pt 2). — P. R1537–R1540.
39. Yamamoto H., Kishi T., Lee C.E. et al. Glucagon-like peptide-1 responsive catecholamine neurons in the area postrema link peripheral glucagon-like peptide-1 with central autonomic control sites // *J. Neurosci.* — 2003. — Vol. 23. — P. 2939–2946.
40. Saper C.B., Chou T.C., Elmquist J.K. The need to feed: homeostatic and hedonic control of eating // *Neuron.* — 2002. — Vol. 36. — P. 199–211.
41. Cone R.D. Anatomy and regulation of the central melanocortin system // *Nat. Neurosci.* — 2005. — Vol. 8. — P. 571–578.
42. Barsh G.S., Farooqi I.S., O'Rahilly S. Genetics of body-weight regulation // *Nature.* — 2000. — Vol. 404. — P. 644–651.
43. Schwartz M.W., Seeley R.J., Woods S.C. et al. Leptin increases hypothalamic pro-opiomelanocortin mRNA expression in the rostral arcuate nucleus // *Diabetes.* — 1997. — Vol. 46. — P. 2119–2123.
44. Stephens T.W., Basinski M., Bristow P.K. et al. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product // *Nature.* — 1995. — Vol. 377. — P. 530–532.
45. Cowley M.A., Smart J.L., Rubinstein M. et al. Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus // *Nature.* — 2001. — Vol. 411. — P. 480–484.
46. Spanswick D., Smith M.A., Groppi V.E. et al. Leptin inhibits hypothalamic neurons by activation of ATP-sensitive potassium channels // *Nature.* — 1997. — Vol. 390. — P. 521–525.
47. Balthasar N., Coppari R., McMinn J. et al. Leptin receptor signaling in POMC neurons is required for normal body weight homeostasis // *Neuron.* — 2004. — Vol. 42. — P. 983–991.
48. Dhillon H., Zigman J.M., Ye C. et al. Leptin directly activates SF1 neurons in the VMH, and this action by leptin is required for normal body-weight homeostasis // *Neuron.* — 2006. — Vol. 49. — P. 191–203.
49. Elmquist J.K., Coppari R., Balthasar N. et al. Identifying hypothalamic pathways controlling food intake, body weight, and glucose homeostasis // *J. Comp. Neurol.* — 2005. — Vol. 493. — P. 63–71.
50. Cowley M.A., Smith R.G., Diano S. et al. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis // *Neuron.* — 2003. — Vol. 37. — P. 649–661.
51. Heisler L.K., Cowley M.A., Tecott L.H. Activation of central melanocortin pathways by fenfluramine // *Science.* — 2002. — Vol. 297. — P. 609–611.
52. Heisler L.K., Jobst E.E., Sutton G.M. et al. Serotonin reciprocally regulates melanocortin neurons to modulate food intake // *Neuron.* — 2006. — Vol. 51. — P. 239–249.
53. Fan W., Boston B.A., Kesterson R.A. et al. Role of melanocortinergic neurons in feeding and the agouti obesity syndrome // *Nature.* — 1997. — Vol. 385. — P. 165–168.
54. Huszar D., Lynch C.A., Fairchild-Huntress V. Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice // *Cell.* — 1997. — Vol. 88. — P. 131–141.
55. Farooqi I.S., Keogh J.M., Yeo G.S. et al. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348. — P. 1085–1095.
56. Farooqi I.S., Yeo G.S., Keogh J.M. et al. Dominant and recessive inheritance of morbid obesity associated with melanocortin 4 receptor deficiency // *J. Clin. Invest.* — 2000. — Vol. 10. — P. 271–279.
57. Yeo G.S., Farooqi I.S., Aminian S. et al. A frameshift mutation in MC4R associated with dominantly inherited human obesity (letter) // *Nat. Genet.* — 1998. — Vol. 20. — P. 111–112.
58. Vaisse C., Clement K., Guy-Grand B. et al. A frameshift mutation in human MC4R is associated with a dominant form of obesity // *Nat. Genet.* — 1998. — Vol. 20. — P. 113–114.
59. Mountjoy K.G., Mortrud M.T., Low M.J. et al. Localization of the melanocortin-4 receptor (MC4-R) in neuroendocrine and autonomic control circuits in the brain // *Mol. Endocrinol.* — 1994. — Vol. 8. — P. 1298–1308.
60. Kishi T., Aschkenasi C.J., Lee C.E. et al. Expression of melanocortin 4 receptor mRNA in the central nervous system of the rat // *J. Comp. Neurol.* — 2003. — Vol. 457. — P. 213–235.
61. Liu H., Kishi T., Roseberry A.G. et al. Transgenic mice expressing green fluorescent protein under the control of the melanocortin-4 receptor promoter // *J. Neurosci.* — 2003. — Vol. 23. — P. 7143–7154.

62. Cowley M.A., Pronchuk N., Fan W. et al. Integration of NPY, AGRP, and melanocortin signals in the hypothalamic paraventricular nucleus: evidence of a cellular basis for the adipostat // *Neuron*. — 1999. — Vol. 24. — P. 155–163.
63. Balthasar N., Dalgard L.T., Lee C.E. et al. Divergence of melanocortin pathways in the control of food intake and energy expenditure // *Cell*. — 2005. — Vol. 123. — P. 493–505.
64. Mountjoy K.G., Mortrud M.T., Low M.J. et al. Localization of the melanocortin-4 receptor (MC4-R) in neuroendocrine and autonomic control circuits in the brain // *Mol. Endocrinol.* — 1994. — Vol. 8. — P. 1298–1308.
65. Grill H.J., Ginsberg A.B., Seeley R.J. et al. Brainstem application of melanocortin receptor ligands produces long-lasting effects on feeding and body weight // *J. Neurosci.* — 1998. — Vol. 18. — P. 10128–10135.
66. Williams D.L., Kaplan J.M., Grill H.J. The role of the dorsal vagal complex and the vagus nerve in feeding effects of melanocortin-3/4 receptor stimulation // *Endocrinology*. — 2000. — Vol. 141. — P. 1332–1337.
67. Fan W., Ellacott K.L., Halatchev I.G. et al. Cholecystokinin-mediated suppression of feeding involves the brainstem melanocortin system // *Nat. Neurosci.* — 2004. — Vol. 7. — P. 335–336.
68. Anand B.K., Brobeck J.R. Localization of a «feeding center» in the hypothalamus of the rat // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* — 1951. — Vol. 77. — P. 323–324.
69. Bittencourt J.C., Presse F., Arias C. et al. The melanin-concentrating hormone system of the rat brain: an immuno- and hybridization histochemical characterization // *J. Comp. Neurol.* — 1992. — Vol. 319. — P. 218–245.
70. Qu D., Ludwig D.S., Gammeltoft S. et al. A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour // *Nature*. — 1996. — Vol. 380. — P. 243–247.
71. Sakurai T., Amemiya A., Ishii M. et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior // *Cell*. — 1998. — Vol. 92. — P. 573–585.
72. de Lecea L., Kilduff T.S., Peyron C. et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1998. — Vol. 95. — P. 322–327.
73. Elias C.F., Saper C.B., Maratos-Flier E. et al. Chemically defined projections linking the mediobasal hypothalamus and the lateral hypothalamic area // *J. Comp. Neurol.* — 1998. — Vol. 402. — P. 442–459.
74. Broberger C., De Lecea L., Sutcliffe J.G. et al. Hypocretin/orexin- and melanin-concentrating hormone-expressing cells form distinct populations in the rodent lateral hypothalamus: relationship to the neuropeptide Y and agouti gene-related protein systems // *J. Comp. Neurol.* — 1998. — Vol. 402. — P. 460–474.
75. Peyron C., Tighe D.K., van den Pol A.N. et al. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems // *J. Neurosci.* — 1998. — Vol. 18. — P. 9996–10015.
76. Marcus J.N., Aschkenasi C.J., Lee C.E. et al. Differential expression of orexin receptors 1 and 2 in the rat brain // *J. Comp. Neurol.* — 2001. — Vol. 435. — P. 6–25.
77. Saito Y., Cheng M., Leslie F.M. et al. Expression of the melanin-concentrating hormone (MCH) receptor mRNA in the rat brain // *J. Comp. Neurol.* — 2001. — Vol. 435. — P. 26–40.
78. Kilduff T.S., de Lecea L. Mapping of the hypocretin/orexin and melanin-concentrating hormone receptors: networks of overlapping peptide systems // *J. Comp. Neurol.* — 2001. — Vol. 435. — P. 1–5.
79. Shimada M., Tritos N.A., Lowell B.B. et al. Mice lacking melanin-concentrating hormone are hypophagic and lean // *Nature*. — 1998. — Vol. 396. — P. 670–674.
80. Ludwig D.S., Tritos N.A., Mastaitis J.W. et al. Melanin-concentrating hormone overexpression in transgenic mice leads to obesity and insulin resistance // *J. Clin. Invest.* — 2001. — Vol. 107. — P. 379–386.
81. Segal-Lieberman G., Bradley R.L., Kokkottou E. et al. Melanin-concentrating hormone is a critical mediator of the leptin-deficient phenotype // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2003. — Vol. 100. — P. 10085–10090.
82. Willie J.T., Chemelli R.M., Sinton C.M. et al. To eat or to sleep? Orexin in the regulation of feeding and wakefulness // *Annu. Rev. Neurosci.* — 2001. — Vol. 24. — P. 429–458.
83. Hara J., Beuckmann C.T., Nambu T. et al. Genetic ablation of orexin neurons in mice results in narcolepsy, hypophagia, and obesity // *Neuron*. — 2001. — Vol. 30. — P. 345–354.

84. Clegg D.J., Air E.L., Woods S.C. et al. Eating elicited by orexin-a, but not melanin-concentrating hormone, is opioid mediated // *Endocrinology*. — 2002. — Vol. 143. — P. 2995–3000.
85. Chemelli R.M., Willi J.T., Sinton C.M. et al. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation // *Cell*. — 1999. — Vol. 98. — P. 437–451.
86. Lin L., Faraco J., Li R. et al. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene (see comments) // *Cell*. — 1999. — Vol. 98. — P. 365–376.
87. Rothwell N.J. CNS regulation of thermogenesis // *Crit. Rev. Neurobiol.* — 1994. — Vol. 8. — P. 1–10.
88. Lowell B.B., Bachman E.S. Beta-adrenergic receptors, diet-induced thermogenesis, and obesity // *J. Biol. Chem.* — 2003. — Vol. 278. — P. 29385–29388.
89. Bachman E.S., Dhillon H., Zhang C.Y. et al. BetaAR signaling required for diet-induced thermogenesis and obesity resistance // *Science*. — 2002. — Vol. 297. — P. 843–845.
90. Jansen A.S., Nguyen X.V., Karpitskiy V. et al. Central command neurons of the sympathetic nervous system: basis of the fight-or-flight response // *Science*. — 1995. — Vol. 270. — P. 644–646.
91. Loewy A.D. Forebrain nuclei involved in autonomic control // *Prog. Brain. Res.* — 1991. — Vol. 87. — P. 253–268.
92. Loewy A.D., Spyer K.M. Central regulation of autonomic functions. — New York: Oxford University Press, 1990:xii. — P. 390.
93. Strack A.M., Sawyer W.B., Platt K.B. et al. CNS cell groups regulating the sympathetic outflow to adrenal gland as revealed by transneuronal cell body labeling with pseudorabies virus // *Brain Res.* — 1989. — Vol. 491. — P. 274–296.
94. Strack A.M., Sawyer W.B., Marubio L.M. et al. Spinal origin of sympathetic preganglionic neurons in the rat // *Brain Res.* — 1988. — Vol. 455. — P. 187–191.
95. Strack A.M., Sawyer W.B., Hughes G.H. et al. A general pattern of CNS innervation of the sympathetic outflow demonstrated by transneuronal pseudorabies viral infections // *Brain Res.* — 1989. — Vol. 491. — P. 156–162.
96. Jansen A.S., Hoffman J.L., Loewy A.D. CNS sites involved in sympathetic and parasympathetic control of the pancreas: a viral tracing study // *Brain Res.* — 1997. — Vol. 766. — P. 29–38.
97. Rinaman L., Miselis R.R. The organization of vagal innervation of rat pancreas using cholera toxin-horseradish peroxidase conjugate // *J. Auton. Nerv. Syst.* — 1987. — Vol. 21. — P. 109–125.
98. Saper C.B., Loewy A.D., Swanson L.W. et al. Direct hypothalamo-autonomic connections // *Brain Res.* — 1976. — Vol. 117. — P. 305–312.
99. Loewy A.D., McKellar S., Saper C.B. Direct projections from the A5 catecholamine cell group to the intermediolateral cell column // *Brain Res.* — 1979. — Vol. 174. — P. 309–314.
100. Cechetto D.F., Saper C.B. Neurochemical organization of the hypothalamic projection to the spinal cord in the rat // *J. Comp. Neurol.* — 1988. — Vol. 272. — P. 579–604.
101. Loewy A.D., Burton H. Nuclei of the solitary tract: efferent projections to the lower brain stem and spinal cord of the cat // *J. Comp. Neurol.* — 1978. — Vol. 181. — P. 421–449.
102. Loewy A.D. Descending pathways to sympathetic and parasympathetic preganglionic neurons // *J. Auton. Nerv. Syst.* — 1981. — Vol. 3. — P. 265–275.
103. Loewy A.D. Descending pathways to the sympathetic preganglionic neurons // *Prog. Brain. Res.* — 1982. — Vol. 57. — P. 267–277.
104. Tucker D.C., Saper C.B. Specificity of spinal projections from hypothalamic and brainstem areas which innervate sympathetic preganglionic neurons // *Brain Res.* — 1985. — Vol. 360. — P. 159–164.
105. Tucker D.C., Saper C.B., Ruggiero D.A. et al. Organization of central adrenergic pathways: I. Relationships of ventrolateral medullary projections to the hypothalamus and spinal cord // *J. Comp. Neurol.* — 1987. — Vol. 259. — P. 591–603.
106. Chan R.K., Sawchenko P.E. Spatially and temporally differentiated patterns of c-fos expression in brainstem catecholaminergic cell groups induced by cardiovascular challenges in the rat // *J. Comp. Neurol.* — 1994. — Vol. 348. — P. 433–460.
107. Morrison S.F., Milner T.A., Reis D.J. Reticulospinal vasomotor neurons of the rat rostral ventrolateral medulla: relationship to sympathetic nerve activity and the C1 adrenergic cell group // *J. Neurosci.* — 1988. — Vol. 8. — P. 1286–1301.
108. Haselton J.R., Guyenet P.G. Electrophysiological characterization of putative C1 adrenergic neurons in the rat // *Neuroscience*. — 1989. — Vol. 30. — P. 199–214.

109. Reis D.J., Ruggiero D.A., Morrison S.F. The C1 area of the rostral ventrolateral medulla oblongata. A critical brainstem region for control of resting and reflex integration of arterial pressure // *Am. J. Hypertens.* — 1989. — Vol. 2(12 Pt 2). — P. 363S–374S.
110. Butler A.A., Marks D.L., Fan W et al. Melanocortin-4 receptor is required for acute homeostatic responses to increased dietary fat // *Nat. Neurosci.* — 2001. — Vol. 4. — N. 6. — P. 605–611.
111. Yasuda T., Masaki T., Kakuma T. et al. Hypothalamic melanocortin system regulates sympathetic nerve activity in brown adipose tissue // *Exp. Biol. Med.* (Maywood). — 2004. — Vol. 229. — P. 235–239.
112. Voss-Andreae A., Murphy J.G., Ellacott K.L. et al. Role of the central melanocortin circuitry in adaptive thermogenesis of brown adipose tissue // *Endocrinology.* — 2007. — Vol. 148. — P. 1550–1560.
113. Elias C.F., Lee C., Kelly J. et al. Leptin activates hypothalamic CART neurons projecting to the spinal cord // *Neuron.* — 1998. — Vol. 21. — P. 1375–1385.
114. Morrison S.F. Central pathways controlling brown adipose tissue thermogenesis // *News Physiol. Sci.* — 2004. — Vol. 19. — P. 67–74.
115. Fan W., Voss-Andreae A., Cao W.H. et al. Regulation of thermogenesis by the central melanocortin system // *Peptides.* — 2005. — Vol. 26. — P. 1800–1813.
116. Loewy A.D. Raphe pallidus and raphe obscurus projections to the intermediolateral cell column in the rat // *Brain Res.* — 1981. — Vol. 222. — P. 129–133.
117. Bacon S.J., Zagon A., Smith A.D. Electron microscopic evidence of a monosynaptic pathway between cells in the caudal raphe nuclei and sympathetic preganglionic neurons in the rat spinal cord // *Exp. Brain. Res.* — 1990. — Vol. 79. — P. 589–602.
118. Bamshad M., Song C.K., Bartness T.J. CNS origins of the sympathetic nervous system outflow to brown adipose tissue // *Am. J. Physiol.* — 1999. — Vol. 276 (6 Pt 2). — P. R1569–R1578.
119. Morrison S.F. Differential control of sympathetic outflow // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2001. — Vol. 281. — P. R683–R698.
120. Zhang Y., Proenca R., Maffei R. et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue // *Nature.* — 1994. — Vol. 372. — P. 425–432.
121. Wang J., Liu R., Hawkins M., Barzilai N. et al. A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat // *Nature.* — 1998. — Vol. 393. — P. 684–688.
122. Masuzaki H., Ogawa Y., Sagawa N. et al. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans // *Nat. Med.* — 1997. — Vol. 3. — P. 1029–1033.
123. Pelleymounter M.A., Cullen M.J., Baker M.B. et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice // *Science.* — 1995. — Vol. 269. — P. 540–543.
124. Campfield L.A., Smith F.J., Guisez Y. et al. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks // *Science.* — 1995. — Vol. 269. — P. 546–549.
125. Halaas J.L., Gajiwala K.S., Maffei M. et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene // *Science.* — 1995. — Vol. 269. — P. 543–546.
126. Farooqi I.S., Jebb S.A., Langmack G. et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 341. — P. 879–884.
127. Ahima R.S., Saper C.B., Flier J.S. et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting // *Nature.* — 1996. — Vol. 382. — P. 250–252.
128. Spiegelman B.M., Flier J.S. Obesity and the regulation of energy balance // *Cell.* — 2001. — Vol. 104. — P. 531–543.
129. Frederich R.C., Hamann A., Anderson S. et al. Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet-induced resistance to leptin action // *Nat. Med.* — 1995. — Vol. 1. — P. 1311–1314.
130. Ahima R.S., Saper C.B., Flier J.S. et al. Leptin regulation of neuroendocrine systems // *Front. Neuroendocrinol.* — 2000. — Vol. 21. — P. 263–307.
131. Flier J.S. Clinical review 94: what's in a name? In search of leptin's physiologic role // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — Vol. 83. — P. 1407–1413.
132. Tartaglia L.A. The leptin receptor // *J. Biol. Chem.* — 1997. — Vol. 272. — P. 6093–6096.
133. Chen H., Charlat O., Tartaglia L.A. et al. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice // *Cell.* — 1996. — Vol. 84. — P. 491–495.
134. White D.W., Wang D.W., Chua Jr.S.C. et al. Constitutive and impaired signaling of leptin receptors containing the Gln>Pro extracellular domain fatty mutation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1997. — Vol. 94. — P. 10657–10662.

135. Mercer J.G., Hoggard N., Williams L.M. et al. Coexpression of leptin receptor and preproneuropeptide Y mRNA in arcuate nucleus of mouse hypothalamus // *J. Neuroendocrinol.* — 1996. — Vol. 8. — P. 733–735.
136. Mercer J.G., Hoggard N., Williams L.M. et al. Localization of leptin receptor mRNA and the long form splice variant (Ob-Rb) in mouse hypothalamus and adjacent brain regions by in situ hybridization // *FEBS Lett.* — 1996. — Vol. 387. — P. 113–116.
137. Fei H., Okano H.J., Li C. et al. Anatomic localization of alternatively spliced leptin receptors (Ob-R) in mouse brain and other tissues // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1997. — Vol. 94. — P. 7001–7005.
138. Schwartz M.W., Seeley R.J., Campfield L.A. et al. Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus // *J. Clin. Invest.* — 1996. — Vol. 98. — P. 1101–1106.
139. Elmquist J.K., Bjorbaek C., Ahima R.S. et al. Distributions of leptin receptor mRNA isoforms in the rat brain // *J. Comp. Neurol.* — 1998. — Vol. 395. — P. 535–547.
140. Cheung C.C., Clifton D.K., Steiner R.A. Proopiomelanocortin neurons are direct targets for leptin in the hypothalamus // *Endocrinology.* — 1997. — Vol. 138. — P. 4489–4492.
141. Hosoi T., Kawagishi T., Okuma Y. et al. Brain stem is a direct target for leptin's action in the central nervous system // *Endocrinology.* — 2002. — Vol. 143. — P. 3498–3504.
142. Grill H.J., Schwartz M.W., Kaplan J.M. et al. Evidence that the caudal brainstem is a target for the inhibitory effect of leptin on food intake // *Endocrinology.* — 2002. — Vol. 143. — P. 239–246.
143. Finn P.D., Cunningham M.J., Rickard D.G. et al. Serotonergic neurons are targets for leptin in the monkey // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86. — P. 422–426.
144. Mercer J.G., Moar K.M., Hoggard N. Localization of leptin receptor (Ob-R) messenger ribonucleic acid in the rodent hindbrain // *Endocrinology.* — 1998. — Vol. 139. — P. 29–34.
145. Mercer J.G., Moar K.M., Findlay P.A. et al. Association of leptin receptor (OB-Rb), NPY and GLP-1 gene expression in the ovine and murine brainstem // *Regul. Pept.* — 1998. — Vol. 75–76. — P. 271–278.
146. Bernard C. Chiens rendus diabetiques // *CR Soc. Biol. (Paris).* — 1849. — Vol. 1. — P. 60.
147. Elmquist J.K., Marcus J.N. Rethinking the central causes of diabetes // *Nat. Med.* — 2003. — Vol. 9. — P. 645–647.
148. Fan W., Dinulescu D.M., Butler A.A. et al. The central melanocortin system can directly regulate serum insulin levels // *Endocrinology.* — 2000. — Vol. 141. — P. 3072–3079.
149. Obici S., Feng Z., Arduini A. et al. Inhibition of hypothalamic carnitine palmitoyltransferase-1 decreases food intake and glucose production // *Nat. Med.* — 2003. — Vol. 9. — P. 756–761.
150. Obici S., Feng Z., Karkanias G. et al. Decreasing hypothalamic insulin receptors causes hyperphagia and insulin resistance in rats // *Nat. Neurosci.* — 2002. — Vol. 5. — N. 6. — P. 566–572.
151. Schwartz M.W. Progress in the search for neuronal mechanisms coupling type 2 diabetes to obesity // *J. Clin. Invest.* — 2001. — Vol. 108. — P. 963–964.
152. Schwartz M.W., Woods S.C., Porte Jr.D. et al. Central nervous system control of food intake // *Nature.* — 2000. — Vol. 404. — P. 661–671.
153. Woods S.C., Lotter E.C., McKay L.D. et al. Chronic intracerebroventricular infusion of insulin reduces food intake and body weight of baboons // *Nature.* — 1979. — Vol. 282. — P. 503–505.
154. Bruning J.C., Gautam D., Burks D.J. et al. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction // *Science.* — 2000. — Vol. 289. — P. 2122–2125.
155. Buettner C., Patel R., Muse E.D. et al. Severe impairment in liver insulin signaling fails to alter hepatic insulin action in conscious mice // *J. Clin. Invest.* — 2005. — Vol. 115. — P. 1306–1313.
156. Okamoto H., Obici S., Accili D. et al. Restoration of liver insulin signaling in *Insr* knockout mice fails to normalize hepatic insulin action // *J. Clin. Invest.* — 2005. — Vol. 115. — P. 1314–1322.
157. Edgerton D.S., Lautz M., Scott M. et al. Insulin's direct effects on the liver dominate the control of hepatic glucose production // *J. Clin. Invest.* — 2006. — Vol. 116. — P. 521–527.
158. Oomura Y., Ono T., Ooyama H. et al. Glucose and osmosensitive neurones of the rat hypothalamus // *Nature.* — 1969. — Vol. 222. — P. 282–284.
159. Levin B.E. Metabolic sensing neurons and the control of energy homeostasis // *Physiol. Behav.* — 2006. — Vol. 89. — P. 1107–1121.
160. Levin B.E., Routh V.H., Kang L. et al. Neuronal glucosensing: what do we know after 50 years? // *Diabetes.* — 2004. — Vol. 53. — P. 2521–2528.
161. Ibrahim N., Bosch M.A., Smart J.L. et al. Hypothalamic proopiomelanocortin neurons are glucose responsive and express K(ATP) channels // *Endocrinology.* — 2003. — Vol. 144. — P. 1331–1340.

162. DiRocco R.J., Grill H.J. The forebrain is not essential for sympathoadrenal hyperglycemic response to glucoprivation // *Science*. — 1979. — Vol. 204. — P. 1112–1114.
163. Ritter S., Bugarith K., Dinh T.T. Immunotoxic destruction of distinct catecholamine subgroups produces selective impairment of glucoregulatory responses and neuronal activation // *J. Comp. Neurol.* — 2001. — Vol. 432. — P. 197–216.
164. Ritter S., Dinh T.T., Zhang Y. Localization of hindbrain glucoreceptive sites controlling food intake and blood glucose // *Brain Res.* — 2000. — Vol. 856. — P. 37–47.
165. Burdakov D. et al. Tandem-pore K⁺ channels mediate inhibition of orexin neurons by glucose // *Neuron*. — 2006. — Vol. 50. — P. 711–722.
166. Obici S., Feng Z., Tan J. et al. Central melanocortin receptors regulate insulin action // *J. Clin. Invest.* — 2001. — Vol. 108. — P. 1079–1085.
167. Fox E.A., Powley T.L. Tracer diffusion has exaggerated CNS maps of direct preganglionic innervation of pancreas // *J. Auton. Nerv. Syst.* — 1986. — Vol. 15. — P. 55–69.
168. Loewy A.D., Franklin M.F., Haxhiu M.A. CNS monoamine cell groups projecting to pancreatic vagal motor neurons: a transneuronal labeling study using pseudorabies virus // *Brain Res.* — 1994. — Vol. 638. — P. 248–260.
169. Berthoud H.R., Fox E.A., Powley T.L. Localization of vagal preganglionics that stimulate insulin and glucagon secretion // *Am. J. Physiol.* — 1990. — Vol. 258 (1 Pt 2). — P. R160–R168.
170. Cai X.J., Widdowson P.S., Harrold J. et al. Hypothalamic orexin expression: modulation by blood glucose and feeding // *Diabetes*. — 1999. — Vol. 48. — P. 2132–2137.
171. Griffond B., Risold P.Y., Jacquemard C. et al. Insulin-induced hypoglycemia increases preprohypocretin (orexin) mRNA in the rat lateral hypothalamic area // *Neurosci. Lett.* — 1999. — Vol. 262. — P. 77–80.
172. Moriguchi T., Sakurai T., Nambu T. et al. Neurons containing orexin in the lateral hypothalamic area of the adult rat brain are activated by insulin-induced acute hypoglycemia // *Neurosci. Lett.* — 1999. — Vol. 264. — P. 101–104.
173. Scott M.M., Marcus J.N., Elmquist J.K. Orexin neurons and the TASK of glucosensing // *Neuron*. — 2006. — Vol. 50. — P. 665–667.
174. Oomura Y., Yoshimatsu H. Neural network of glucose monitoring system // *J. Auton. Nerv. Syst.* — 1984. — Vol. 10. — P. 359–372.
175. Schwartz G.J. The role of gastrointestinal vagal afferents in the control of food intake: current prospects // *Nutrition*. — 2000. — Vol. 16. — P. 866–873.
176. Altschuler S.M. et al. Viscerotopic representation of the upper alimentary tract in the rat: sensory ganglia and nuclei of the solitary and spinal trigeminal tracts // *J. Comp. Neurol.* — 1989. — Vol. 283. — P. 248–268.
177. Saper C.B. Central autonomic system // Paxinos G. (ed.). *The Rat Nervous System*. — San Diego: Academic Press, 1995. — P. 107–135.
178. Raybould H.E., Gayton R.J., Dockray G.J. CNS effects of circulating CCK8: involvement of brain-stem neurones responding to gastric distension // *Brain Res.* — 1985. — Vol. 342. — P. 187–190.
179. Zhang X., Fogel R., Renahan W.E. Relationships between the morphology and function of gastric- and intestine-sensitive neurons in the nucleus of the solitary tract // *J. Comp. Neurol.* — 1995. — Vol. 363. — P. 37–52.
180. Rinaman L. et al. Distribution and neurochemical phenotypes of caudal medullary neurons activated to express cFos following peripheral administration of cholecystokinin // *J. Comp. Neurol.* — 1993. — Vol. 338. — P. 475–490.
181. Gibbs J., Falasco J.D., McHugh P.R. Cholecystokinin-decreased food intake in rhesus monkeys // *Am. J. Physiol.* — 1976. — Vol. 230. — P. 15–18.
182. Gibbs J., Young R.C., Smith G.P. Cholecystokinin decreases food intake in rats // *J. Comp. Physiol. Psych.* — 1973. — Vol. 84. — P. 488–495.
183. Crawley J.N., Beinfeld M.C. Rapid development of tolerance to the behavioural actions of cholecystokinin // *Nature*. — 1983. — Vol. 302. — P. 703–706.
184. West D., Fey D., Woods S. Cholecystokinin persistently suppresses meal size but not food intake in free-feeding rats // *Am. J. Physiol.* — 1984. — Vol. 246. — P. R776–R787.
185. Smith G.P. et al. Abdominal vagotomy blocks the satiety effect of cholecystokinin in the rat // *Science*. — 1981. — Vol. 213. — P. 1036–1037.
186. South E.H., Ritter R.C. Capsaicin application to central or peripheral vagal fibers attenuates CCK satiety // *Peptides*. — 1988. — Vol. 9. — P. 601–612.

187. Hewson G. et al. The cholecystokinin receptor antagonist L364,718 increases food intake in the rat by attenuation of the action of endogenous cholecystokinin // *Br. J. Pharmacol.* — 1988. — Vol. 93. — P. 79–84.
188. Dourish C.T. et al. Evidence that decreased feeding induced by systemic injection of cholecystokinin is mediated by CCK-A receptors // *Eur. J. Pharmacol.* — 1989. — Vol. 173. — P. 233–234.
189. Dourish C., Rycroft W., Iversen S. Postponement of satiety by blockade of brain cholecystokinin (CCKB) receptors // *Science*. — 1989. — Vol. 245. — P. 1509–1511.
190. Reidelberger R.D., O'Rourke M.F. Potent cholecystokinin antagonist L 364718 stimulates food intake in rats // *Am. J. Physiol.* — 1989. — Vol. 257 (6 Pt 2). — P. R1512–R1518.
191. Gutzwiller J.P. et al. Interaction between CCK and a preload on reduction of food intake is mediated by CCK-A receptors in humans // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2000. — Vol. 279. — P. R189–R195.
192. Riedy C.A. et al. Central insulin enhances sensitivity to cholecystokinin // *Physiol. Behav.* — 1995. — Vol. 58. — P. 755–760.
193. Figlewicz D.P. et al. Intraventricular insulin enhances the meal-suppressive efficacy of intracerebroventricular cholecystokinin octapeptide in the baboon // *Behav. Neurosci.* — 1995. — Vol. 109. — P. 567–569.
194. Matson C.A. et al. Synergy between leptin and cholecystokinin (CCK) to control daily caloric intake // *Peptides*. — 1997. — Vol. 18. — P. 1275–1278.
195. Matson C.A., Ritter R.C. Long-term CCK-leptin synergy suggests a role for CCK in the regulation of body weight // *Am. J. Physiol.* — 1999. — Vol. 276. — P. R1038.
196. Emond M., Schwartz G.J., Ladenheim E.E. et al. Central leptin modulates behavioral and neural responsiveness to CCK // *Am. J. Physiol.* — 1999. — Vol. 276 (5 Pt 2). — P. R1545–R1549.
197. Matson C.A. et al. Cholecystokinin and leptin act synergistically to reduce body weight // *Am. J. Physiol.* — 2000. — Vol. 278. — P. R882.
198. Cannon C.M., Palmiter R.D. Peptides that regulate food intake: norepinephrine is not required for reduction of feeding induced by cholecystokinin // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2003. — Vol. 284. — P. R1384–R1388.
199. Lodge D.J., Lawrence A.J. Comparative analysis of the central CCK system in Fawn Hooded and Wistar Kyoto rats: extended localisation of CCK-A receptors throughout the rat brain using a novel radioligand // *Regul. Pept.* — 2001. — Vol. 99. — P. 191–201.
200. Mercer L.D., Beart P.M. Histochemistry in rat brain and spinal cord with an antibody directed at the cholecystokininA receptor // *Neurosci. Lett.* — 1997. — Vol. 225. — P. 97–100.
201. Hirose Y. et al. Cholecystokinin octapeptide analogues suppress food intake via central CCK-A receptors in mice // *Am. J. Physiol.* — 1993. — Vol. 265 (3 Pt 2). — P. R481–R486.
202. Adrian T.E. et al. Human distribution and release of a putative new gut hormone, peptide YY // *Gastroenterology*. — 1985. — Vol. 89. — P. 1070–1077.
203. Grandt D. et al. Two molecular forms of peptide YY (PYY) are abundant in human blood: characterization of a radioimmunoassay recognizing PYY 1–36 and PYY 3–36 // *Regul. Pept.* — 1994. — Vol. 51. — P. 151–159.
204. Grandt D. et al. Characterization of two forms of peptide YY, PYY (1–36) and PYY (3–36), in the rabbit // *Peptides*. — 1994. — Vol. 15. — P. 815–820.
205. Bonaz B., Taylor I., Tache Y. Peripheral peptide YY induces c-fos-like immunoreactivity in the rat brain // *Neurosci. Lett.* — 1993. — Vol. 163. — P. 77–80.
206. Allen J.M. et al. Effects of peptide YY and neuropeptide Y on gastric emptying in man // *Digestion*. — 1984. — Vol. 30. — P. 255–262.
207. Adrian T.E. et al. Effect of peptide YY on gastric, pancreatic, and biliary function in humans // *Gastroenterology*. — 1985. — Vol. 89. — P. 494–499.
208. Yang H. Central and peripheral regulation of gastric acid secretion by peptide YY // *Peptides*. — 2002. — Vol. 23. — P. 349–358.
209. Dumont Y. et al. Autoradiographic distribution of (125I) Leu31, Pro34) PYY and (125I) PYY3–36 binding sites in the rat brain evaluated with two newly developed Y1 and Y2 receptor radioligands // *Synapse*. — 1996. — Vol. 22. — P. 139–158.
210. Lloyd K.C. et al. Candidate canine enterogastrones: acid inhibition before and after vagotomy // *Am. J. Physiol.* — 1997. — Vol. 272 (5 Pt 1). — P. G1236–G1242.
211. Batterham R.L. et al. Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake // *Nature*. — 2002. — Vol. 418. — P. 650–654.

212. Adams S.H. et al. Effects of peptide YY(3-36) on short-term food intake in mice are not affected by prevailing plasma ghrelin levels // *Endocrinology*. — 2004. — Vol. 145. — P. 4967–4975.
213. Challis B.G. et al. Mice lacking pro-opiomelanocortin are sensitive to high-fat feeding but respond normally to the acute anorectic effects of peptide-YY(3-36) // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2004. — Vol. 101. — P. 4695–4700.
214. Chelikani P.K., Haver A.C., Reidelberger R.D. Intravenous infusion of peptide YY(3-36) potently inhibits food intake in rats // *Endocrinology*. — 2005. — Vol. 146. — P. 879–888.
215. Cox J.E., Randich A. Enhancement of feeding suppression by PYY(3-36) in rats with area postrema ablations // *Peptides*. — 2004. — Vol. 25. — P. 985–989.
216. Pittner R.A., Moore C.X., Bhavsar S.P. et al. Effects of PYY(3-36) in rodent models of diabetes and obesity // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 2004. — Vol. 28. — P. 963–971.
217. Moran T.H. et al. Peptide YY(3-36) inhibits gastric emptying and produces acute reductions in food intake in rhesus monkeys // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2005. — Vol. 288. — P. R384–R388.
218. Halatchev I.G. et al. Peptide YY3-36 inhibits food intake in mice through a melanocortin-4 receptor-independent mechanism // *Endocrinology*. — 2004. — Vol. 145. — P. 2585–2590.
219. Abbott C.R. et al. The inhibitory effects of peripheral administration of peptide YY(3-36) and glucagon-like peptide-1 on food intake are attenuated by ablation of the vagal-brainstem-hypothalamic pathway // *Brain Res.* — 2005. — Vol. 1044. — P. 127–131.
220. Martin N.M. et al. Pre-obese and obese agouti mice are sensitive to the anorectic effects of peptide YY(3-36) but resistant to ghrelin // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 2004. — Vol. 28. — P. 886–893.
221. Batterham R.L. et al. Critical role for peptide YY in protein-mediated satiation and body-weight regulation // *Cell Metab.* — 2006. — Vol. 4. — P. 223–233.
222. Boey D. et al. Peptide YY ablation in mice leads to the development of hyperinsulinaemia and obesity // *Diabetologia*. — 2006. — Vol. 49. — P. 1360–1370.
223. Kojima M. et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach // *Nature*. — 1999. — Vol. 402. — P. 656–660.
224. Kojima M. et al. Ghrelin: discovery of the natural endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 12. — P. 118–122.
225. Ariyasu H. et al. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86. — P. 4753–4758.
226. Tschop M. et al. Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels // *J. Endocrinol. Invest.* — 2001. — Vol. 24. — P. RC19–RC21.
227. Tschop M., Smiley D.L., Heiman M.L. Ghrelin induces adiposity in rodents // *Nature*. — 2000. — Vol. 407. — P. 908–913.
228. Cummings D.E. et al. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggest a role in meal initiation in humans // *Diabetes*. — 2001. — Vol. 50. — P. 1714–1719.
229. Willesen M., Kristensen P., Romer J. Co-localization of growth hormone secretagogue receptor and NPY mRNA in the arcuate nucleus of the rat // *Neuroendocrinol.* — 1999. — Vol. 70. — P. 306–316.
230. Hewson A.K., Dickson S.L. Systemic administration of ghrelin induces Fos and Egr-1 proteins in the hypothalamic arcuate nucleus of fasted and fed rats // *J. Neuroendocrinol.* — 2000. — Vol. 12. — P. 1047–1049.
231. Kamegai J. et al. Central effect of ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, on hypothalamic peptide gene expression // *Endocrinology*. — 2000. — Vol. 141. — P. 4797–4800.
232. Kamegai J. et al. Chronic central infusion of ghrelin increases hypothalamic neuropeptide Y and Agouti-related protein mRNA levels and body weight in rats // *Diabetes*. — 2001. — Vol. 50. — P. 2438–2443.
233. Asakawa A. et al. Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin // *Gastroenterology*. — 2001. — Vol. 120. — P. 337–345.
234. Nakazato M., Murakami N., Date Y. A role for ghrelin in the central regulation of feeding // *Nature*. — 2001. — Vol. 409. — P. 194–198.
235. Shintani M. et al. Ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, is a novel orexi-genic peptide that antagonizes leptin action through the activation of hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathway // *Diabetes*. — 2001. — Vol. 50. — P. 227–232.

236. Wren A.M. et al. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion // *Endocrinology*. — 2000. — Vol. 141. — P. 4325–4328.
237. Wren A.M. et al. Ghrelin causes hyperphagia and obesity in rats // *Diabetes*. — 2001. — Vol. 50. — P. 2540–2547.
238. Wren A.M. et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86. — P. 5992.
239. Tschöp M. et al. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity // *Diabetes*. — 2001. — Vol. 50. — P. 707–709.
240. Nagaya N. et al. Chronic administration of ghrelin improves left ventricular dysfunction and attenuates development of cardiac cachexia in rats with heart failure // *Circulation*. — 2001. — Vol. 104. — P. 1430–1435.
- 240a. Tschöp M. et al. GH-releasing peptide-2 increases fat mass in mice lacking NPY: Indication for a crucial mediating role of hypothalamic agouti-related protein // *Endocrinology*. — 2002. — Vol. 143. — P. 558–568.
241. Wang L., Saint-Pierre D.H., Tache Y. Peripheral ghrelin selectively increases Fos expression in neuropeptide Y-synthesizing neurons in mouse hypothalamic arcuate nucleus // *Neurosci. Lett.* — 2002. — Vol. 325. — P. 47–51.
242. Tamura H. et al. Ghrelin stimulates GH but not food intake in arcuate nucleus ablated rats // *Endocrinology*. — 2002. — Vol. 143. — P. 3268–3275.
243. Date Y. et al. The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats // *Gastroenterology*. — 2002. — Vol. 123. — P. 1120–1128.
244. Zhang J.V. et al. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake // *Science*. — 2005. — Vol. 310. — P. 996–999.
245. Tremblay F. et al. Normal food intake and body weight in mice lacking the G protein-coupled receptor GPR39 // *Endocrinology*. — 2007. — Vol. 148. — P. 501–506.
246. Lauwers E. et al. Obestatin does not activate orphan G protein-coupled receptor GPR39 // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2006. — Vol. 351. — P. 21–25.
247. Nogueiras R. et al. Effects of obestatin on energy balance and growth hormone secretion in rodents // *Endocrinology*. — 2007. — Vol. 148. — P. 21–26.
248. Drucker D.J. The biology of incretin hormones // *Cell Metab.* — 2006. — Vol. 3. — P. 153–165.
249. Drucker D.J., Nauck M.A. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes // *Lancet*. — 2006. — Vol. 368. — P. 1696–1705.
250. Thiele T.E. et al. Central infusion of GLP-1, but not leptin, produces conditioned taste aversions in rats // *Am. J. Physiol.* — 1997. — Vol. 272 (2 Pt 2). — P. R726–R730.
251. Thiele T.E. et al. Central infusion of glucagon-like peptide-1-(7-36) amide (GLP-1) receptor antagonist attenuates lithium chloride-induced c-Fos induction in rat brainstem // *Brain Res.* — 1998. — Vol. 801. — P. 164–170.
252. Tang-Christensen M. et al. Central administration of GLP-1-(7-36) amide inhibits food and water intake in rats // *J. Physiol.* — 1996. — Vol. 271. — P. 848–856.
253. Turton M.D. et al. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding // *Nature*. — 1996. — Vol. 379. — P. 69–72.
254. McMahon L.R., Wellman P.J. PVN infusion of GLP-1-(7-36) amide suppresses feeding but does not induce aversion or alter locomotion in rats // *Am. J. Physiol.* — 1998. — Vol. 274 (1 Pt 2). — P. R23–R29.
255. Flint A. et al. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans // *J. Clin. Invest.* — 1998. — Vol. 101. — P. 515–520.
256. Gutzwiller J.P. et al. Glucagon-like peptide-1 promotes satiety and reduces food intake in patients with diabetes mellitus type 2 // *Am. J. Physiol.* — 1999. — Vol. 276 (5 Pt 2). — P. R1541–R1544.
257. Toft-Nielsen M.B., Madsbad S., Holst J.J. Continuous subcutaneous infusion of glucagon-like peptide 1 lowers plasma glucose and reduces appetite in type 2 diabetic patients // *Diabetes Care*. — 1999. — Vol. 22. — P. 1137–1143.
258. Verdich C. et al. A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide on ad libitum energy intake in humans // *JCEM*. — 2001. — Vol. 86. — P. 4382–4389.
259. Zander M. et al. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study // *Lancet*. — 2002. — Vol. 359. — P. 824–830.

260. Nakabayashi H. et al. Vagal hepatopancreatic reflex effect evoked by intraportal appearance of tGLP-1 // *Am. J. Physiol.* — 1996. — Vol. 271 (5 Pt 1). — P. E808–E813.
261. Imeryuz N. et al. Glucagon-like peptide-1 inhibits gastric emptying via vagal afferent-mediated central mechanisms // *Am. J. Physiol.* — 1997. — Vol. 273 (4 Pt 1). — P. G920–G927.
262. Lachey J.L. et al. The role of central glucagon-like peptide-1 in mediating the effects of visceral illness: differential effects in rats and mice // *Endocrinology.* — 2005. — Vol. 146. — P. 458–462.
263. Rinaman L. Interoceptive stress activates glucagon-like peptide-1 neurons that project to the hypothalamus // *Am. J. Physiol.* — 1999. — Vol. 277 (2 Pt 2). — P. R582–R590.
264. Rinaman L., Rothe E.E. GLP-1 receptor signaling contributes to anorexigenic effect of centrally administered oxytocin in rats // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2002. — Vol. 283. — P. R99–R106.
265. Sawchenko P.E., Swanson L.W. The organization of forebrain afferents to the paraventricular and supraoptic nuclei of the rat // *J. Comp. Neurol.* — 1983. — Vol. 218. — P. 121–144.
266. Elias C.F. et al. Chemical characterization of leptin-activated neurons in the rat brain // *J. Comp. Neurol.* — 2000. — Vol. 423. — P. 261–281.
267. Ellacott K.L., Halatchev I.G., Cone R.D. Characterization of leptin-responsive neurons in the caudal brainstem // *Endocrinology.* — 2006. — Vol. 147. — P. 3190–3195.
268. Larsen P.J. et al. Distribution of glucagon-like peptide-1 and other preproglucagon-derived peptides in the rat hypothalamus and brainstem // *Neuroscience.* — 1997. — Vol. 77. — P. 257–270.
269. Merchenthaler I., Lane M., Shughrue P. Distribution of pre-pro-glucagon and glucagon-like peptide-1 receptor messenger RNAs in the rat central nervous system // *J. Comp. Neurol.* — 1999. — Vol. 403. — P. 261–280.
270. Kahn S.E., Andrikopoulos S. CB Verchere CB: Islet amyloid: a long-recognized but underappreciated pathological feature of type 2 diabetes // *Diabetes.* — 1999. — Vol. 48. — P. 241–253.
271. Hoppener J.W., Ahren B., Lips C.J. Islet amyloid and type 2 diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 343. — P. 411–419.
272. Hartter E. et al. Basal and stimulated plasma levels of pancreatic amylin indicate its co-secretion with insulin in humans // *Diabetologia.* — 1991. — Vol. 34. — P. 52–54.
273. Butler P.C., Chou J., Carter W.B. et al. Effects of meal ingestion on plasma amylin concentration in NIDDM and nondiabetic humans // *Diabetes.* — 1990. — Vol. 39. — P. 752–756.
274. Banks W.A. et al. Permeability of the blood-brain barrier to amylin // *Life Sci.* — 1995. — Vol. 57. — P. 1993–2001.
275. Beaumont K. et al. High affinity amylin binding sites in rat brain // *Mol. Pharmacol.* — 1993. — Vol. 44. — P. 493–497.
276. Morley J.E., Flood J.F. Amylin decreases food intake in mice // *Peptides.* — 1991. — Vol. 12. — P. 865–869.
277. Arnelo U. et al. Effects of acute and chronic infusion of islet amyloid polypeptide on food intake in rats // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1996. — Vol. 31. — P. 83–89.
278. Rushing P.A. et al. Amylin: a novel action in the brain to reduce body weight // *Endocrinology.* — 2000. — Vol. 141. — P. 850–853.
279. Rushing P.A. et al. Inhibition of central amylin signaling increases food intake and body adiposity in rats // *Endocrinology.* — 2001. — Vol. 142. — P. 5035.
280. Reidelberger R.D. et al. Comparative effects of amylin and cholecystokinin on food intake and gastric emptying in rats // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2001. — Vol. 280. — P. R605–R611.
281. Bhavsar S., Watkins J., Young A. Synergy between amylin and cholecystokinin for inhibition of food intake in mice // *Physiol. Behav.* — 1998. — Vol. 64. — P. 557–561.
282. Rushing P.A. et al. Amylin and insulin interact to reduce food intake in rats // *Horm. Metab. Res.* — 2000. — Vol. 32. — P. 62–65.
283. Cummings D.E. et al. Hormonal mechanisms of weight loss and diabetes resolution after bariatric surgery // *Surg. Obes. Relat. Dis.* — 2005. — Vol. 1. — P. 358–368.
284. Sjostrom L., Swedish Obese Subjects Study Scientific Group et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 351. — P. 2683–2693.
285. Rubino F. et al. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes // *Ann. Surg.* — 2006. — Vol. 244. — P. 741–749.

286. Asarian L., Geary N. Modulation of appetite by gonadal steroid hormones // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* — 2006. — Vol. 361. — P. 1251–1263.
287. Lopez M. et al. Tamoxifen-induced anorexia is associated with fatty acid synthase inhibition in the ventromedial nucleus of the hypothalamus and accumulation of malonyl-CoA // *Diabetes*. — 2006. — Vol. 55. — P. 1327–1336.
288. Acosta-Martinez M., Horton T., Levine J.E. Estrogen receptors in neuropeptide Y neurons: at the crossroads of feeding and reproduction // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 18. — P. 48–50.
289. Gao Q. et al. Anorectic estrogen mimics leptin's effect on the rewiring of melanocortin cells and Stat3 signaling in obese animals // *Nat. Med.* — 2007. — Vol. 13. — P. 89–94.
290. Heine P.A. et al. Increased adipose tissue in male and female estrogen receptor- α knockout mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2000. — Vol. 97. — P. 12729–12734.
291. Musatov S. et al. Silencing of estrogen receptor (α) in the ventromedial nucleus of hypothalamus leads to metabolic syndrome // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2007. — Vol. 104. — P. 2501–2506.
292. Aronsson M. et al. Localization of glucocorticoid receptor mRNA in the male rat brain by in situ hybridization // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1988. — Vol. 85. — P. 9331–9335.
293. Tasker J.G. Rapid glucocorticoid actions in the hypothalamus as a mechanism of homeostatic integration // *Obesity (Silver Spring)*. — 2006. — Vol. 14 (suppl 5). — P. 259–265.
294. Saper C., Breder C. The neurologic basis of fever // *N. Engl. J. Med.* — 1994. — Vol. 330. — P. 1880–1886.
295. Besedovsky H. et al. Immunoregulatory feedback between interleukin-1 and glucocorticoid hormones // *Science*. — 1986. — Vol. 233. — P. 652–654.
296. Berkenbosch F. et al. Corticotropin-releasing factor-producing neurons in the rat activated by interleukin-1 // *Science*. — 1987. — Vol. 238. — P. 524–526.
297. Sapolsky R. et al. Interleukin-1 stimulates the secretion of hypothalamic corticotropin-releasing factor // *Science*. — 1987. — Vol. 238. — P. 522–524.
298. Ader R., Cohen N., Felten D. Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and the immune system // *Lancet*. — 1995. — Vol. 345. — P. 99–103.
299. Felten D.L. et al. Noradrenergic and peptidergic innervation of lymphoid tissue // *J. Immunol.* — 1985. — Vol. 135 (suppl 2). — P. 755–765.
300. Spiegelman B.M., Flier J.S. Obesity and the regulation of energy balance // *Cell*. — 2001. — Vol. 104. — P. 531–543.
301. Chen T.Y. et al. Lipopolysaccharide receptors and signal transduction pathways in mononuclear phagocytes // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* — 1992. — Vol. 181. — P. 169–188.
302. Rivest S. et al. How the blood talks to the brain parenchyma and the paraventricular nucleus of the hypothalamus during systemic inflammatory and infectious stimuli // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* — 2000. — Vol. 223. — N. 1. — P. 22–38.
303. Elmquist J.K., Scammell T.E., Saper C.B. Mechanisms of CNS response to systemic immune challenge: the febrile response // *Trends Neurosci.* — 1997. — Vol. 20. — P. 565–570.
304. Reichlin S. Neuroendocrinology of infection and the innate immune system // *Recent Prog. Horm. Res.* — 1999. — Vol. 54. — P. 133–181.
305. Hellon R., Townsend Y. Mechanisms of fever // *Pharmacol. Ther.* — 1982. — Vol. 19. — P. 211–244.
306. Blatteis C.M. Role of the OVLT in the febrile response to circulating pyrogens // *Prog. Brain Res.* — 1992. — Vol. 91. — P. 409–412.
307. Hunter W.S., Sehic E., Blatteis C.M. // Milton A.S. (ed.). *Temperature regulation: recent physiological and pharmacological advances*. — Basel: Birkhauser, 1994. — P. 75–85.
308. Stitt J.T. Differential sensitivity in the sites of fever production by prostaglandin E1 within the hypothalamus of the rat // *J. Physiol. (Lond)*. — 1991. — Vol. 432. — P. 99–110.
309. Katsuura G. et al. Involvement of organum vasculosum of lamina terminalis and preoptic area in interleukin 1 beta-induced ACTH release // *Am. J. Physiol.* — 1990. — Vol. 258 (1 Pt 1). — P. E163–E171.
310. Kovacs K.J., Sawchenko P.E. Mediation of osmoregulatory influences on neuroendocrine corticotropin-releasing factor expression by the ventral lamina terminalis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1993. — Vol. 90. — P. 7681–7685.

311. Ericsson A., Kovacs K.J., Sawchenko P.E. A functional anatomical analysis of central pathways subserving the effects of interleukin-1 on stress-related neuroendocrine neurons // *J. Neurosci.* — 1994. — Vol. 14. — P. 897–913.
312. Lee H.Y., Whiteside M.B., Herkenham M. Area postrema removal abolishes stimulatory effects of intravenous interleukin-1 β on hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and c-fos mRNA in the hypothalamic paraventricular nucleus // *Brain Res. Bull.* — 1998. — Vol. 46. — P. 495–503.
313. Ericsson A., Arias C., Sawchenko P.E. Evidence for an intramedullary prostaglandin-dependent mechanism in the activation of stress-related neuroendocrine circuitry by intravenous interleukin-1 // *J. Neurosci.* — 1997. — Vol. 17. — P. 7166–7179.
314. Sagar S.M. et al. Anatomic patterns of Fos immunostaining in rat brain following systemic endotoxin administration // *Brain Res. Bull.* — 1995. — Vol. 36. — P. 381–392.
315. Vane J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs // *Nature New Biol.* — 1971. — Vol. 231. — P. 232–235.
316. Johnson R.W., von Borell E. Lipopolysaccharide-induced sickness behavior in pigs is inhibited by pretreatment with indomethacin (published erratum appears in *J. Anim. Sci.* — 1994. — Vol. 72. — N. 3. — P. 801) // *J. Anim. Sci.* — 1994. — Vol. 72. — N. 2. — P. 309–314.
317. Milton A.S., Wendlandt S. A possible role for prostaglandin E1 as a modulator for temperature regulation in the central nervous system of the cat // *J. Physiol. (Lond).* — 1970. — Vol. 207. — P. 76P–77P.
318. Milton A.S., Wendlandt S. Effects on body temperature of prostaglandins of the A, E and F series on injection into the third ventricle of unanaesthetized cats and rabbits // *J. Physiol. (Lond).* — 1971. — Vol. 218. — P. 325–336.
319. Goppelt-Strube M. Regulation of prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase) isozyme expression // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* — 1995. — Vol. 52. — P. 213–222.
320. Robertson R.P. Molecular regulation of prostaglandin synthesis implications for endocrine systems // *Trends Endocrinol. Metab.* — 1995. — Vol. 6. — P. 293–297.
321. Breder C.D., Dewitt D., Kraig R.P. Characterization of inducible cyclooxygenase in rat brain // *J. Comp. Neurol.* — 1995. — Vol. 355. — P. 296–315.
322. Breder C.D. et al. Distribution and characterization of cyclooxygenase immunoreactivity in the ovine brain // *J. Comp. Neurol.* — 1992. — Vol. 322. — P. 409–438.
323. Yamagata K. et al. Expression of a mitogen-inducible cyclooxygenase in brain neurons: regulation by synaptic activity and glucocorticoids // *Neuron.* — 1993. — Vol. 11. — P. 371–386.
324. Ek M. et al. Inflammatory response: pathway across the blood-brain barrier // *Nature.* — 2001. — Vol. 410. — P. 430–431.
325. Elmquist J.K. et al. Intravenous lipopolysaccharide induces cyclooxygenase-II immunoreactivity in rat brain perivascular microglia // *J. Comp. Neurol.* — 1997. — Vol. 381. — P. 119–129.
326. Elmquist J.K. et al. Leptin activates neurons in ventrobasal hypothalamus and brainstem // *Endocrinology.* — 1997. — Vol. 138. — P. 839–842.
327. Rivest S. What is the cellular source of prostaglandins in the brain in response to systemic inflammation? Facts and controversies // *Mol. Psychiatry.* — 1999. — Vol. 4. — P. 500–507.
328. Blatteis C.M., Sehic E. Cytokines and fever // *Ann. NY Acad. Sci.* — 1998. — Vol. 840. — P. 608–618.
329. Scammell T.E. et al. Ventromedial preoptic prostaglandin E2 activates fever-producing autonomic pathways // *J. Neurosci.* — 1996. — Vol. 16. — P. 6246–6254.
330. Williams J.W. et al. An extensive exploration of the rat brain for sites mediating prostaglandin-induced hyperthermia // *Brain Res.* — 1977. — Vol. 120. — P. 251–262.
331. Feldberg W., Saxena P.N. Further studies on prostaglandin E 1 fever in cats // *J. Physiol. (Lond).* — 1971. — Vol. 219. — P. 739–745.
332. Morimoto A. et al. Pattern differences in experimental fevers induced by endotoxin, endogenous pyrogen, and prostaglandins // *Am. J. Physiol.* — 1988. — Vol. 254 (4 Pt 2). — P. R633–R640.
333. Scammell T.E. et al. Microinjection of a cyclooxygenase inhibitor into the anteroventral preoptic region attenuates LPS fever // *Am. J. Phys.* — 1998. — Vol. 274. — P. R783–R789.
334. Watanabe Y., Watanabe Y., Hayaishi O. Quantitative autoradiographic localization of prostaglandin E2 binding sites in monkey diencephalon // *J. Neurosci.* — 1988. — Vol. 8. — P. 2003–2010.
335. Matsumura K. et al. High density of prostaglandin E2 binding sites in the anterior wall of the 3rd ventricle: a possible site of its hyperthermic action // *Brain Res.* — 1990. — Vol. 533. — P. 147–151.

336. Coleman R.A. et al. A novel inhibitory prostanoid receptor in piglet saphenous vein // *Prostaglandins*. — 1994. — Vol. 47. — P. 151–168.
337. Ushikubi F. et al. Impaired febrile response in mice lacking the prostaglandin E receptor subtype EP3 // *Nature*. — 1998. — Vol. 395. — P. 281–284.
338. Oka T. et al. Relationship of EP(1-4) prostaglandin receptors with rat hypothalamic cell groups involved in lipopolysaccharide fever responses // *J. Comp. Neurol.* — 2000. — Vol. 428. — P. 20–32.
339. Ek M. et al. Distribution of the EP3 prostaglandin E(2) receptor subtype in the rat brain: relationship to sites of interleukin-1-induced cellular responsiveness // *J. Comp. Neurol.* — 2000. — Vol. 428. — P. 5–20.
340. Sugimoto Y. et al. Distribution of the messenger RNA for the prostaglandin E receptor subtype EP3 in the mouse nervous system // *Neuroscience*. — 1994. — Vol. 62. — P. 919–928.
341. Zhang J., Rivest S. A functional analysis of EP4 receptor-expressing neurons in mediating the action of prostaglandin E2 within specific nuclei of the brain in response to circulating interleukin-1-beta // *J. Neurochem.* — 2000. — Vol. 74. — P. 2134–2145.
342. Nakamura K. et al. Immunocytochemical localization of prostaglandin EP3 receptor in the rat hypothalamus // *Neurosci. Lett.* — 1999. — Vol. 260. — P. 117–120.
343. Oka T., Hori T. EP1-receptor mediation of prostaglandin E2-induced hyperthermia in rats // *Am. J. Physiol.* — 1994. — Vol. 267 (1 Pt 2). — P. R289–R294.
344. Oka K., Oka T., Hori T. PGE2 receptor subtype EP1 antagonist may inhibit central interleukin-1beta-induced fever in rats // *Am. J. Physiol.* — 1998. — Vol. 275 (6 Pt 2). — P. R1762–R1765.
345. Wang W. et al. Anorexia and cachexia in prostaglandin EP1 and EP3 subtype receptor knock-out mice bearing a tumor with high intrinsic PGE2 production and prostaglandin related cachexia // *J. Exp. Clin. Cancer. Res.* — 2005. — Vol. 24. — P. 99–107.
346. Elander L. et al. IL-1(beta) and LPS induce anorexia by distinct mechanisms differentially dependent on microsomal prostaglandin E synthase-1 // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2007. — Vol. 292. — P. R258–R267.
347. Banks W.A., Kastin A.J., Durham A. Bidirectional transport of interleukin-1 alpha across the blood-brain barrier // *Brain Res. Bull.* — 1989. — Vol. 23. — P. 433–437.
348. Banks W.A. et al. Human interleukin (IL) 1 alpha, murine IL-1 alpha and murine IL-1 beta are transported from blood to brain in the mouse by a shared saturable mechanism // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1991. — Vol. 259. — P. 988–996.
349. Banks W.A., Kastin A.J. Blood to brain transport of interleukin links the immune and central nervous systems // *Life Sci.* — 1991. — Vol. 48. — P. PL117–PL121.
350. Hopkins S.J., Rothwell N.J. Cytokines and the nervous system. I: Expression and recognition (see comments) // *Trends Neurosci.* — 1995. — Vol. 18. — P. 83–88.
351. Rothwell N.J., Hopkins S.J. Cytokines and the nervous system II: actions and mechanisms of action (see comments) // *Trends Neurosci.* — 1995. — Vol. 18. — P. 130–136.
352. Klir J.J., McClellan J.L., Kluger M.J. Interleukin-1 beta causes the increase in anterior hypothalamic interleukin-6 during LPS-induced fever in rats // *Am. J. Physiol.* — 1994. — Vol. 266 (6 Pt 2). — P. R1845–R1848.
353. Breder C.D. et al. Regional induction of tumor necrosis factor alpha expression in the mouse brain after systemic lipopolysaccharide administration // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1994. — Vol. 91. — P. 11393–11397.
354. Quan N. et al. Induction of inhibitory factor kappaBalpha mRNA in the central nervous system after peripheral lipopolysaccharide administration: an in situ hybridization histochemistry study in the rat // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1997. — Vol. 94. — P. 10985–10990.
355. Laflamme N., Lacroix S., Rivest S. An essential role of interleukin-1beta in mediating NF-kappaB activity and COX-2 transcription in cells of the blood-brain barrier in response to a systemic and localized inflammation but not during endotoxemia // *J. Neurosci.* — 1999. — Vol. 19. — P. 10923–10930.
356. Ericsson A. et al. Type 1 interleukin-1 receptor in the rat brain: distribution, regulation, and relationship to sites of IL-1-induced cellular activation // *J. Comp. Neurol.* — 1995. — Vol. 361. — P. 681–698.
357. Sagar S.M., Sharp F.R., Curran T. Expression of c-fos protein in brain: metabolic mapping at the cellular level // *Science*. — 1988. — Vol. 240. — P. 1328–1331.
358. Elmquist J.K. et al. Induction of Fos-like immunoreactivity in the rat brain following Pasteurella multocida endotoxin administration // *Endocrinology*. — 1993. — Vol. 133. — P. 3054–3057.

359. Elmquist J.K. et al. Distribution of Fos-like immunoreactivity in the rat brain following intravenous lipopolysaccharide administration // *J. Comp. Neurol.* — 1996. — Vol. 371. — P. 85–103.
360. Elmquist J.K., Saper C.B. Activation of neurons projecting to the paraventricular hypothalamic nucleus by intravenous lipopolysaccharide // *J. Comp. Neurol.* — 1996. — Vol. 374. — P. 315–331.
361. Wan W. et al. Differential induction of c-fos immunoreactivity in hypothalamus and brain stem nuclei following central and peripheral administration of endotoxin // *Brain Res. Bull.* — 1993. — Vol. 32. — P. 581–587.
362. Wan W. et al. Neural and biochemical mediators of endotoxin and stress-induced c-fos expression in the rat brain // *Brain Res. Bull.* — 1994. — Vol. 34. — P. 7–14.
363. Brady L.S. et al. Systemic interleukin-1 induces early and late patterns of c-fos mRNA expression in brain // *J. Neurosci.* — 1994. — Vol. 14. — P. 4951–4964.
364. Chan R.K. et al. A comparison of two immediate-early genes, c-fos and NGFI-B, as markers for functional activation in stress-related neuroendocrine circuitry // *J. Neurosci.* — 1993. — Vol. 13. — P. 5126–5138.
365. Hare A.S., Clarke G., Tolchard S. Bacterial lipopolysaccharide-induced changes in FOS protein expression in the rat brain: correlation with thermoregulatory changes and plasma corticosterone // *J. Neuroendocrinol.* — 1995. — Vol. 7. — P. 791–799.
366. Rivest S., Rivier C. Stress and interleukin-1 beta-induced activation of c-fos, NGFI-B and CRF gene expression in the hypothalamic PVN: comparison between Sprague-Dawley, Fisher-344 and Lewis rats // *J. Neuroendocrinol.* — 1994. — Vol. 6. — P. 101–117.
367. Rivest S., Laflamme N. Neuronal activity and neuropeptide gene transcription in the brains of immune-challenged rats // *J. Neuroendocrinol.* — 1995. — Vol. 7. — P. 501–525.
368. Tkacs N.C., Strack A.M. Systemic endotoxin induces Fos-like immunoreactivity in rat spinal sympathetic regions // *J. Auton. Nerv. Syst.* — 1995. — Vol. 51. — P. 1–7.
369. Veening J.G. et al. Intravenous administration of interleukin-1 beta induces Fos-like immunoreactivity in corticotropin-releasing hormone neurons in the paraventricular hypothalamic nucleus of the rat // *J. Chem. Neuroanat.* — 1993. — Vol. 6. — P. 391–397.
370. Huang Q.H. et al. Antipyretic role of endogenous melanocortins mediated by central melanocortin receptors during endotoxin-induced fever // *J. Neurosci.* — 1997. — Vol. 17. — P. 3343–3351.
371. Kasting N.W., Cooper K.E., Veale W.L. Antipyresis following perfusion of brain sites with vasopressin // *Experientia.* — 1979. — Vol. 35. — P. 208–209.
372. Cooper K.E. et al. Evidence supporting a role for endogenous vasopressin in natural suppression of fever in the sheep // *J. Physiol. (Lond.)* — 1979. — Vol. 295. — P. 33–45.
373. Shih S.T. et al. Central administration of alpha-MSH antiserum augments fever in the rabbit // *Am. J. Physiol.* — 1986. — Vol. 250 (5 Pt 2). — P. R803–R806.
374. Fan W. et al. The central melanocortin system can directly regulate serum insulin levels // *Endocrinology.* — 2000. — Vol. 141. — P. 3072–3079.
375. Huang Q.H., Hruby V.J., Tatso J.B. Role of central melanocortins in endotoxin-induced anorexia // *Am. J. Physiol.* — 1999. — Vol. 276 (3 Pt 2). — P. R864–R871.
376. Marks D.L., Cone R.D. Central melanocortins and the regulation of weight during acute and chronic disease // *Recent Prog. Horm. Res.* — 2001. — Vol. 56. — P. 359–375.
377. Marks D.L., Ling N., Cone R.D. Role of the central melanocortin system in cachexia // *Cancer Res.* — 2001. — Vol. 61. — P. 1432–1438.
378. Mak R.H. et al. Orexigenic and anorexigenic mechanisms in the control of nutrition in chronic kidney disease // *Pediatr. Nephrol.* — 2005. — Vol. 20. — P. 427–431.
379. Markison S. et al. The regulation of feeding and metabolic rate and the prevention of murine cancer cachexia with a small-molecule melanocortin-4 receptor antagonist // *Endocrinology.* — 2005. — Vol. 146. — P. 2766–2773.
380. Bamshad M. et al. Central nervous system origins of the sympathetic nervous system outflow to white adipose tissue // *Am. J. Physiol.* — 1998. — Vol. 275 (1 Pt 2). — P. R291–R299.
381. Rothwell N.J., Stock M.J. Effects of denervating brown adipose tissue on the responses to cold, hyperphagia and noradrenaline treatment in the rat // *J. Physiol. (Lond.)* — 1984. — Vol. 355. — P. 457–463.
382. Lowell B.B., Flier J.S. Brown adipose tissue, beta 3-adrenergic receptors, and obesity // *Annu. Rev. Med.* — 1997. — Vol. 48. — P. 307–316.

383. Jansen A.S., Wessendorf M.W., Loewy A.D. Transneuronal labeling of CNS neuropeptide and monoamine neurons after pseudorabies virus injections into the stellate ganglion // *Brain Res.* — 1995. — Vol. 683. — P. 1–24.
384. Saper C.B. et al. Direct hypothalamo-autonomic connections // *Brain Res.* — 1976. — Vol. 117. — P. 305–312.
385. Zhang Y.H. et al. Lipopolysaccharide activates specific populations of hypothalamic and brain-stem neurons that project to the spinal cord // *J. Neurosci.* — 2000. — Vol. 20. — P. 6578–6586.
386. Kelley A.E. et al. Opioid modulation of taste hedonics within the ventral striatum // *Physiol. Behav.* — 2002. — Vol. 76. — P. 365–377.
387. Nestler E.J. Is there a common molecular pathway for addiction? // *Nat. Neurosci.* — 2005. — Vol. 8. — P. 1445–1449.
388. Berke J.D., Hyman S.E. Addiction, dopamine, and the molecular mechanisms of memory // *Neuron.* — 2000. — Vol. 25. — P. 515–532.
389. Laakso A. et al. Experimental genetic approaches to addiction // *Neuron.* — 2002. — Vol. 36. — P. 213–228.
390. Wise R.A. Brain reward circuitry: insights from unsensed incentives // *Neuron.* — 2002. — Vol. 36. — P. 229–240.
391. Ikemoto S., Panksepp J. Dissociations between appetitive and consummatory responses by pharmacological manipulations of reward-relevant brain regions // *Behav. Neurosci.* — 1996. — Vol. 110. — P. 331–345.
392. Balleine B., Killcross S. Effects of ibotenic acid lesions of the nucleus accumbens on instrumental action // *Behav. Brain Res.* — 1994. — Vol. 65. — P. 181–193.
393. Szczypka M.S. et al. Dopamine production in the caudate putamen restores feeding in dopamine-deficient mice // *Neuron.* — 2001. — Vol. 30. — P. 819–828.
394. Szczypka M.S. et al. Viral gene delivery selectively restores feeding and prevents lethality of dopamine-deficient mice // *Neuron.* — 1999. — Vol. 22. — P. 167–178.
395. Figlewicz D.P. et al. Expression of receptors for insulin and leptin in the ventral tegmental area/substantia nigra (VTA/SN) of the rat // *Brain Res.* — 2003. — Vol. 964. — P. 107–115.
396. Zigman J.M. et al. Expression of ghrelin receptor mRNA in the rat and the mouse brain // *J. Comp. Neurol.* — 2006. — Vol. 494. — P. 528–548.
397. Figlewicz D.P. Adiposity signals and food reward: expanding the CNS roles of insulin and leptin // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2003. — Vol. 284. — P. R882–R892.
398. Fulton S., Woodside B., Shizgal P. Modulation of brain reward circuitry by leptin // *Science.* — 2000. — Vol. 287. — P. 125–128.
399. Zigman J.M., Elmquist J.K. Minireview: from anorexia to obesity — the yin and yang of body weight control // *Endocrinology.* — 2003. — Vol. 144. — P. 3749–3756.
400. Montague C.T. et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans // *Nature* — 1997. — Vol. 387. — P. 903–908.
401. Clement K. et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction // *Nature.* — 1998. — Vol. 392. — P. 398–401.
402. Considine R.V. et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 334. — P. 292–295.
403. Friedman J.M. Leptin, leptin receptors, and the control of body weight // *Nutr. Rev.* — 1998. — Vol. 56 (2 Pt 2). — P. s38–s46. Discussion s54–s75.
404. Chan J.L., Mantzoros C.S. Role of leptin in energy-deprivation states: normal human physiology and clinical implications for hypothalamic amenorrhoea and anorexia nervosa // *Lancet.* — 2005. — Vol. 366. — P. 74–85.
405. Welt C.K. et al. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 351. — P. 987–997.
406. Heymsfield S.B. et al. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial // *JAMA.* — 1999. — Vol. 282. — P. 1568–1575.
407. Shimomura I. et al. Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy // *Nature.* — 1999. — Vol. 401. — P. 73–76.
408. Ebihara K. et al. Transgenic overexpression of leptin rescues insulin resistance and diabetes in a mouse model of lipodystrophic diabetes // *Diabetes.* — 2001. — Vol. 50. — P. 1440–1448.
409. Oral E.A., Simha V., Ruiz E. et al. Leptin-replacement therapy for lipodystrophy // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 346. — P. 570–578.

410. Coppari R. et al. The hypothalamic arcuate nucleus: a key site for mediating leptin's effects on glucose homeostasis and locomotor activity // *Cell Metabolism*. — 2005. — Vol. 1. — P. 63–72.
411. Morton G.J. et al. Leptin regulates insulin sensitivity via phosphatidylinositol-3-OH kinase signaling in mediobasal hypothalamic neurons // *Cell Metab.* — 2005. — Vol. 2. — P. 411–420.
412. Krude H. et al. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans // *Nat. Genet.* — 1998. — Vol. 19. — P. 155–157.
413. Vaisse C. et al. A frameshift mutation in human MC4R is associated with a dominant form of obesity // *Nat. Genet.* — 1998. — Vol. 20. — P. 113–114.
414. Yeo G.S.H. et al. A frameshift mutation in MC4R associated with dominantly inherited human obesity // *Nat. Genet.* — 1998. — Vol. 20. — P. 111–112.
415. Hinney A., Schmidt A., Nottebohm K. et al. Several mutations in the melanocortin-4 receptor gene including a nonsense and a frameshift mutation associated with dominantly inherited obesity in humans // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — Vol. 84. — P. 1483–1486.
416. Farooqi I.S., Yeo G.S., Keogh J.M. et al. Dominant and recessive inheritance of morbid obesity associated with melanocortin 4 receptor deficiency // *J. Clin. Invest.* — 2000. — Vol. 106. — P. 271–279.
417. Vaisse C., Clement K., Durand E. et al. Melanocortin-4 receptor mutations are a frequent and heterogenous cause of morbid obesity // *J. Clin. Invest.* — 2000. — Vol. 106. — P. 253–262.
418. Farooqi I.S., Keogh J.M., Yeo G.S. et al. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348. — P. 1160–1163.
419. Branson R., Potoczna N., Kral J.G. et al. Binge eating as a major phenotype of melanocortin 4 receptor gene mutations // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348. — P. 1096–1103.

Глава 2

Ожирение

Ожирение — хроническое заболевание, ведущее к серьезным медицинским последствиям. В одних только Соединенных Штатах Америки вследствие ожирения ежегодно происходит около 300 000 смертельных случаев [1]. Медицинские расходы и стоимость потери трудоспособности вследствие ожирения ежегодно составляют более 100 млрд долларов [2]. В данном обзоре основное внимание уделено важным клиническим и патофизиологическим аспектам ожирения.

Определение ожирения

ИНДЕКС МАССЫ ТЕЛА

Индекс массы тела (ИМТ) вычисляют по формуле: масса тела (в килограммах), разделенная на рост (в метрах, в квадрате), или масса (в фунтах), умноженная на 704 и разделенная на рост (в дюймах, в квадрате). Выявлена строгая криволинейная зависимость между ИМТ и относительной массой жира тела [3]. Однако в настоящее время практическое определение ожирения основано на соотношении между ИМТ и состоянием здоровья, а не составом тела и ИМТ.

В табл. 2-1 суммированы основополагающие принципы оценки массы тела с помощью ИМТ, предложенные главными национальными и международными организациями здравоохранения [4–7]. В ряде обширных эпидемиологических исследований [8, 9] было установлено, что при значении ИМТ >25 кг/м² возрастает смертность. Мужчин и женщин с ИМТ между 25 и 29,9 кг/м² считают имеющими избыток массы тела, а тех, чей ИМТ более 30,0 кг/м², считают имеющими ожирение. Тучные люди имеют более высокий риск развития неблагоприятных последствий для здоровья, чем те, кто весит больше нормы (рис. 2-1). Эти критерии для избыточной массы и ожирения представлены установленными критическими значениями среди континуума между смертностью и ИМТ. Распространенность болезней, связанных с ожирением, например диабета, начинает увеличиваться при ИМТ выше 25 кг/м² (рис. 2-2).

Таблица 2-1. Классификация по значению индекса массы тела

| Классификация по массе | Степень ожирения | ИМТ, кг/м ² | Риск заболевания |
|------------------------|------------------|------------------------|------------------|
| Недостаток массы тела | — | $<18,5$ | Повышенный |
| Нормальная масса тела | — | 18,5–24,9 | Нормальный |
| Избыточная масса тела | — | 25,0–29,9 | Повышенный |

| | | | |
|------------------------------------|-----|-----------|---------------------|
| Ожирение | I | 30,0–34,9 | Высокий |
| | II | 35,0–39,9 | Очень высокий |
| Морбидное (экстремальное) ожирение | III | ≥40,0 | Чрезвычайно высокий |

National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults – The Evidence Report // *Obes. Res.* – 1998. – Vol. 6 (suppl. 2). – P. 51S–209S.

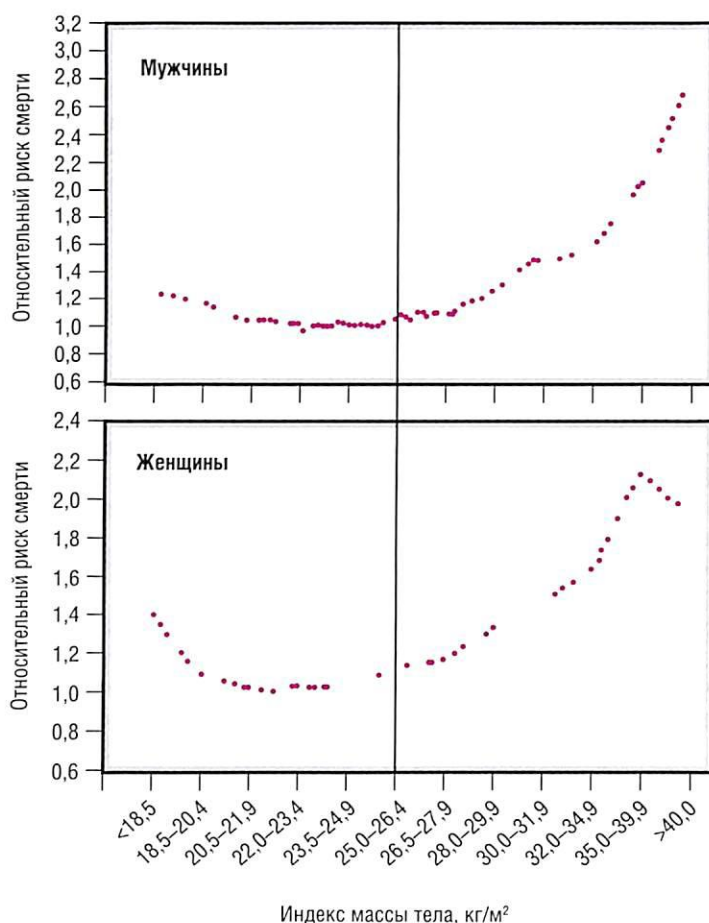


Рис. 2-1. Соотношение между индексом массы тела и сердечно-сосудистой смертностью у здоровых мужчин и женщин в США, которые ранее не имели заболеваний. Вертикальная линия отделяет тех, кто имеет недостаток массы и истощение (левая сторона), от тех, кто имеет избыток массы или ожирение (правая сторона). [С изменениями из Calle E.E., Thun M.J., Petrelli J.M. et al. CW. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 341. — P. 1097–1105.]

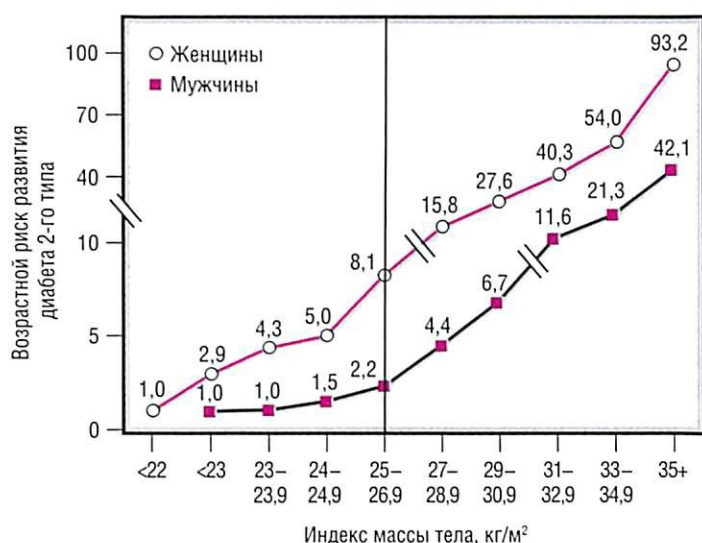


Рис. 2-2. Соотношение между индексом массы тела и диабетом 2-го типа у мужчин и женщин в США. Вертикальная линия отделяет тех, кто имеет недостаток массы и истощение (левая сторона), от тех, кто имеет избыток массы или ожирение (правая сторона). Данные показывают увеличение риска развития диабета в верхней границе нормального значения индекса массы тела. [С изменениями из Colditz G.A., Willett W.C., Rotnitzky A., Manson J.E. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women // *Ann. Intern. Med.* — 1995. — Vol. 122. — P. 481–486 and Chan J.M., Rimm E.B., Colditz G.A. et al. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men // *Diabetes Care.* — 1994. — Vol. 17. — P. 961–969.]

ФАКТОРЫ, ЗАТРАГИВАЮЩИЕ РИСК, СВЯЗАННЫЙ С ИНДЕКСОМ МАССЫ ТЕЛА

Как показано в табл. 2-1, на риск нарушения здоровья, связанный с ИМТ, влияют несколько факторов. Например, тучные люди с лишним абдоминальным жиром имеют более высокий риск развития диабета, гипертензии, дислипидемии и ишемической болезни сердца по сравнению с тучными людьми, чей жир расположен преимущественно в более низких отделах тела [10]. Окружность талии в значительной степени коррелирует с массой абдоминального жира и, следовательно, часто используется в качестве суррогатного маркера абдоминального (верхняя часть тела) ожирения (табл. 2-2). На основе эпидемиологических данных было предложено определение окружности талии для оценки повышенного риска метаболических нарушений. В качестве критических значений для повышенного риска предложены окружность талии у мужчин более 102 см (40 дюймов), а у женщин — более 88 см (35 дюймов) [5]. Однако необходимо понять, что это налагает произвольные ограничения на значения соотношения между окружностью талии и риском нарушения обмена веществ.

Таблица 2-2. Дополнительные факторы риска, связанные с ожирением

| Фактор риска | Количество |
|------------------|---|
| Окружность талии | >40 дюймов у мужчины >35 дюймов у женщин |
| Прибавка массы | ≥5 кг начиная с 18–20 лет |

National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults — The Evidence Report // *Obes. Res.* — 1998. — Vol. 6 (suppl. 2). — P. S1S–209S.

Другим фактором, изменяющим риск осложнений, связанных с ожирением, является увеличение массы во взрослой жизни. Как у мужчин, так и у женщин увеличение массы тела на 5 кг или более, начиная с 18–20 лет, увеличивает риск развития диабета, гипертензии и ишемической болезни сердца, к тому же риск заболевания увеличивается с количеством набранных килограммов [11–16].

Риски развития диабета или сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с ожирением, могут быть изменены при аэробной нагрузке. В когорте, состоящей из более 8000 мужчин, которые в среднем в течение 6 лет страдали от диабета [17], смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [18] была ниже у тех, кто занимался фитнесом с максимальным потреблением кислорода во время упражнений, по сравнению с теми, кто не имел такой нагрузки из-за ожирения тела.

ИМТ-связанный риск нарушения здоровья также связан с этнической принадлежностью [19]. Например, при одинаковых ИМТ риск развития диабета выше у населения Юго-Восточной Азии, чем у европеоидов.

Физиология энергетического гомеостаза

Сложная физиологическая система регулирует энергетический гомеостаз путем объединения сигналов от периферических органов с центральной координацией в мозге. Гипоталамус функционирует как главный мозговой центр, в котором сходятся эти сигналы [20]. Сбалансированное взаимодействие двух типов нейронов происходит в пределах дугообразного ядра гипоталамуса. Активация нейронов, синтезирующих НPY/AgRP, способствуют потреблению пищи, тогда как активация нейронов, синтезирующих проопиомеланокортин (POMC)/транскрипты, родственные кокаину и амфетамину (CART), способствует развитию анорексигенного эффекта. К тому же нейроны НPY/AgRP ингибируют нейроны POMC/CART через γ -аминомасляную кислоту. Сигналы, повышающие аппетит и способствующие анорексии, от нейронов НPY/AgRP и POMC/CART передаются другим ядрам мозга, что в конечном счете приводит к изменениям в потреблении и расходовании энергии.

К главным периферическим органам, участвующим в регулировании потребления пищи, относят желудок, кишечник, поджелудочную железу и жировую ткань [20]. Желудок и двенадцатиперстная кишка секретируют орексигенный пептид грелин, концентрация которого увеличивается до еды и уменьшается после. Инсулин, секретирующийся поджелудочной железой, вызывает анорексигенный эффект через дугообразное ядро. PYY_{3–36} секретируется желудочно-кишечным трактом после приема пищи и также может обладать анорексигенным эффектом [21]. ГПП-1, образующийся из препроглюкагона, секретируется при приеме пищи проксимальным отделом желудочно-кишечного тракта; он обладает плейотропным действием, включая небольшой анорексигенный эффект [22]. Насыщение также опосредовано другими гастроинтестинальными белками, например ХЦК. Лептин, секретирующийся жировой тканью, также служит анорексигенным сигналом.

Недавно было показано, что эндоканнабиноидная система, особенно PK1 и его эндогенные лиганды, анандамид и 2-арахидоноил-глицерол, участвует в регуляции потребления пищи. Отсутствие рецепторов PK1 у мышей с нарушенным геном PK1 вызывает гипофагию и истощение [23]. Введение каннабиноидов увеличивает потребление пищи и способствует прибавлению массы. Кроме того, лечение селективными антагонистами рецептора PK1 уменьшает потребление пищи и массу тела [24]. Недавно полученные данные рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), которые проводились на людях, страдающих ожирением, показали, что лечение антагонистом рецептора PK1 уменьшает массу тела [25, 26]. Именно поэтому каннабиноидная система играет важную роль в регуляции пищевого поведения у животных и людей [27].

ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ БАЛАНС

Ожирение вызвано чрезмерным потреблением калорий по отношению к расходам энергии в течение длительного периода времени. Желудочно-кишечный тракт способен поглощать большое количество питательных веществ. Значительное увеличение жира тела может наблюдаться даже при небольших, но постоянных различиях в потреблении и расходовании энергии. Через 1 год потребление пищи, лишь на 5% превышающее потребность в ней, может способствовать накоплению около 5 кг жировой ткани. Потребление пищи лишь на 8 ккал/сут больше израсходованных в течение более 30 лет может увеличить массу тела на 10 кг. Эти цифры отражают среднее количество массы, набранной американцами в течение 30-летнего периода в промежутке между 25 и 55 годами [28].

ГЕНЫ И ОКРУЖАЮЩАЯ СРЕДА

Размер тела зависит от сложного взаимодействия генетического фона с окружающими факторами. У людей генетический фон объясняет около 40% различий в массе тела [29]. Заметное увеличение распространенности ожирения с 1980-х гг., возможно, в значительной степени явилось следствием изменений в факторах окружающей среды, связанных с увеличением потребления энергии и уменьшением физической активности. Например, сейчас все больше едят вне дома, существует множество удобных закусок, потребляемые размеры пищи стали больше, а ежедневная физическая активность снизилась из-за сидячего образа жизни и производственной деятельности.

Факторы окружающей среды в популяциях высокого риска

Драматические примеры влияния окружающей среды на массу тела наблюдаются во всем мире. Люди с определенными генетическими особенностями склонны к набору массы и развитию заболеваний, связанных с ожирением, под воздействием «современного» образа жизни.

С 1950-х гг. поразительные изменения в образе жизни индейцев племени пима, живущих в Аризоне, привели к эпидемии ожирения и диабета в этой группе [30]. Диета урбанизированных индейцев этого племени стала содержать намного больше жира (50% энергии в виде жира) по сравнению с их традиционной диетой (15% энергии в виде жира). Кроме того, эти урбанизированные индейцы стали вести более сидячий образ жизни, чем их соплеменники, оставшиеся в горах Сьерра-Мадре Северной Мексики и изолированные от влияния Запада. Сельские индейцы племени пима едят традиционную пищу и физически активны, работают на ферме и лесопилке, и у них намного реже наблюдаются ожирение и диабет, чем у их аризонских родственников.

Другой популяцией высокого риска, масса тела и состояние здоровья в которой поставлены под угрозу из-за воздействия окружающей среды, стали аборигены северной Австралии. Урбанизированные аборигены в большей степени страдают от ожирения по сравнению с их обычно очень худыми (ИМТ $<20 \text{ кг/м}^2$) родственниками, охотниками-собираателями, и имеют высокую распространенность диабета 2-го типа и гипертриглицеридемии [31]. Традиционный образ жизни охотника-собираателя аборигена включает обезжиренную низкокалорийную диету из дичи, рыбы и растений и связан с высоким уровнем физической активности. Краткосрочное (7 нед) возвращение к традиционному образу жизни привело к потере массы и существенным улучшениям или нормализации толерантности к глюкозе и уровня глюкозы в крови натощак, концентраций инсулина и триглицеридов у урбанизированных аборигенов с диабетом 2-го типа и гипертриглицеридемией [32].

Влияния детского и родительского ожирения

Риск развития ожирения во взрослом возрасте зависит как от того, наблюдалось ли ожирение в детстве и страдал ли от него по крайней мере один из родителей. Риск развития ожирения увеличивается с возрастом и в зависимости от тяжести этого заболевания в детстве. Например, риск ожирения с 21 до 29 лет колеблется от 8% у людей, которые страдали ожирением в возрасте 1–2 лет и имели здоровых родителей с нормальной массой тела, до 79% у людей, которые страдали ожирением в возрасте 10–14 лет и имели по крайней мере одного тучного родителя [33]. Хотя риск развития возрастного ожирения у лиц, страдавших ожирением в возрасте 1–2 лет и имевших худощавых родителей, не был увеличен, те, кто стал толстеть после 6 лет, имели 50% вероятность развития ожирения в старшем возрасте.

МОНОГЕННЫЕ ПРИЧИНЫ ОЖИРЕНИЯ

Начиная с открытия лептина — белка, синтезируемого жировой тканью, достигнут явный прогресс в понимании молекулярных основ регуляции в организме жиров. Тем не менее остается неутешительным то, что генетическая причина ожирения была обнаружена только у очень немногих людей. В последние годы описано несколько редких моногенных причин ожирения.

Мутации гена лептина

Патофизиологическая значимость лептина была установлена у двух чрезвычайно тучных двоюродных братьев пакистанского происхождения, страдающих от гиперфагии [34]. Они были гомозиготны по делеции единственного нуклеотида в положении 398 гена лептина. Мутация привела к сдвигу рамки считывания лептин-кодирующей области и преждевременной остановке синтеза лептина. Родители кузенов были гетерозиготны по этому полиморфизму. У трех очень тучных людей был обнаружен другой полиморфизм, предусматривающий гомозиготную замену одного нуклеотида в гене лептина, связанную с заменой Арг→Трп в зрелом пептиде и низким сывороточным уровнем лептина. Двое из этих больных (мужчина и женщина) были взрослыми, страдали от гиперинсулинемии [35]. У мужчины в анамнезе присутствовали гипоталамический гипогонадизм и дисфункция симпатической нервной системы, а у женщины — первичная аменорея.

Лечение лептином пациентов с его дефицитом оказалось весьма успешным. Лечение рекомбинантным человеческим лептином приводит к потере от 1 до 2 кг массы в месяц в течение года, при этом 95% массы составляет жир [36].

Вероятность снижения уровня лептина у людей, страдающих ожирением, исследовали на больших группах пациентов. Тем не менее уровень сывороточного лептина экспоненциально возрастает с ростом жировой массы, и это предполагает, что большинство тучных людей устойчивы или нечувствительны к регулированию массы тела эндогенным лептином [37].

Мутация рецептора лептина

У трех чрезвычайно тучных сестер из родственной семьи с очень высоким уровнем лептина в сыворотке были выявлены гомозиготные замены одного нуклеотида на участке соединения экзона 16 в гене рецептора лептина [38]. Этот полиморфизм приводил к синтезу укороченного белка, в котором отсутствовали как трансмембранный, так и внутриклеточный домены рецептора. Сестры страдали от гипогонадотропного гипогонадизма, нарушения полового развития, задержки роста и вторичного гипотиреоза. Эти данные подтверждают наличие эндокринных нарушений у больных с недостатком лептина и предусматривают влияние системы лептин–рецептор лептина на центральную регуляцию энергетического баланса и гипоталамические эндокринные функции у людей.

Мутация гена прогормона конвертазы 1

Мутация в гене прогормона конвертазы 1 (*PC1*) была обнаружена у 43-летней тучной женщины, в анамнезе которой присутствовало тяжелое детское ожирение [39]. У нее наблюдались нарушенная толерантность к глюкозе, постпрандиальная гипогликемия, низкие плазменные уровни кортизола и гипогонадотропный гипогонадизм. Кроме того, в плазме оказались увеличены концентрации проинсулина и РОМС, но концентрация инсулина была очень низкой. Данная больная была гетерозиготна по двум мутациям в гене *PC1*, связанным с потерей способности аутокаталитического расщепления *PC1*.

Недавно описан второй пациент [40]. Меланокортины, включая α -меланокортин-стимулирующий гормон (МСГ), образуются путем воздействия *PC1* на РОМС. Именно поэтому сниженный синтез меланокортина, возможно, ответствен за ожирение данного пациента.

Мутация гена проопиомеланокортина

Мутация в гене проопиомеланокортина (*РОМС*) была описана у двух детей с гиперфагией, страдающих ожирением [41]. Дети также имели рыжие волосы и дефицит адренокортикотропного гормона (АКТГ). Мутации привели к полной потере способности синтезировать α -МСГ и АКТГ. Предполагается, что рыжие волосы и ожирение возникают вследствие дефицита α -МСГ.

Мутация рецептора меланокортина 4

Редкие мутации в гене рецептора меланокортина 4 *MC4R* служат самой обычной моногенной причиной ожирения [42]. В отличие от других моногенных форм ожирения, имеющих только рецессивный тип наследования, такие мутации *MC4R* характеризуются как доминантным, так и рецессивным типом наследования. У детей с мутациями *MC4R* степень ожирения и гиперфагии коррелирует со степенью ухудшения передачи сигналов *MC4R*. Однако взрослых носителей мутаций невозможно фенотипически отличить от других больных ожирением [43].

TrkB

Выживание и дифференцировка нейронов в периферической нервной системе зависят от нейротропных факторов, которые секретируются тканями-мишенями. Нейротропные влияния происходят через активацию рецептора тирозиновых киназ семейства Trk. У 8-летнего мальчика был описан синдром, включающий нарушения развития и тяжелое ожирение. Он оказался гетерозиготным по *de novo* миссенс-мутации, приводящей к замене Y722C в рецепторе нейротропина TrkB. Эта мутация заметно ослабляет аутофосфорилирование рецептора и передачу сигнала к киназе митогенактивируемого белка. Мутация гена, кодирующего TrkB, вероятно, приводит к уникальному синдрому гиперфагического ожирения людей [44].

ОЖИРЕНИЕ ПРИ ПЛЕЙОТРОПНЫХ СИНДРОМАХ

Описано около 30 нарушений, имеющих менделевский тип наследования, при которых ожирение оказывается клинической особенностью и часто связывается с задержкой умственного развития, дисморфическими особенностями и нарушениями развития определенных органов, плейотропными синдромами. Позиционные генетические методы позволили идентифицировать различные мутации, лежащие в основе этих синдромов. Однако в большинстве случаев эти гены кодируют белки, чья функция до сих пор не определена [45].

СИНДРОМЫ ОЖИРЕНИЯ ИЗ-ЗА ХРОМОСОМНЫХ ПЕРЕСТРОЕК

Синдром Прадера–Вилли

Синдром Прадера–Вилли (Prader–Willi) характеризуется ожирением, задержкой умственного развития, маленьким ростом и вторичным гипогонадизмом. Это самая

общая причина синдрома ожирения, наблюдается у 1:25 000 новорожденных [46]. У таких пациентов отсутствует отцовский сегмент 15q11.2–q12. Удаление может возникать из-за делеции отцовского участка (75%) или потери всей хромосомы 15 отца при наличии двух материнских гомологов (однородительская материнская дисомия). Роль генов, закодированных в отцовском участке, и механизмы, посредством которых они вызывают синдром ожирения, до сих пор непонятны [46].

Мутация гена *SIM1*

Сбалансированная *de novo* транслокация между хромосомами 1 и 6 была обнаружена у девочки с тяжелой формой ожирения, которая весила 47 кг в возрасте 67 мес [47]. Мутация вызвала нарушение в гене *SIM1*, человеческом гомологе однонаправленного гена *Drosophila* (*Sim*), регулирующего нейрогенез. Ген *SIM1* кодирует фактор транскрипции, участвующий в формировании паравентрикулярного и супраоптического ядер. Вероятно, это нарушение изменило энергетический баланс путем стимуляции принятия пищи, поскольку измеренные расходы энергии в состоянии покоя были в норме.

ПОЛИГЕННЫЕ ПРИЧИНЫ ОЖИРЕНИЯ

В отличие от небольшого количества единичных генных мутаций, вызывающих ожирение, идентифицировано много генов человека, различающихся по последовательностям ДНК, которые могли бы также способствовать развитию ожирения. В целом с человеческим ожирением ассоциированы более 600 генов, маркеров и хромосомных областей. Электронная версия Карты генов ожирения с ссылками на полезные публикации, геномные и другие соответствующие участки представлена на сайте <http://obesitygene.pbrc.edu> [48]. Некоторые из представленных ассоциаций, несомненно, более важны, чем другие. Основной проблемой остается выявление генов, способствующих развитию ожирения у человека, поскольку потенциальные взаимодействия множества генов и взаимодействия генов с окружающей средой могут привести к проявлению в фенотипе ожирения.

Энергетический метаболизм

Ежедневное общее расходование энергии включает расходы энергии в состоянии покоя (РЭП), что составляет приблизительно 70% общего расходования энергии; энергию, израсходованную при физической активности, составляющую около 20% общего расходования энергии; термический эффект пищи, составляющий приблизительно 10% общего расходования энергии. РЭО — энергия, необходимая для нормального функционирования клеток и органов после поглощения пищи в состоянии покоя. Энергия, которая расходуется на физическую активность, включает затраты энергии как на добровольную волевою деятельность, например упражнения, так и вынужденную активность, например спонтанные мышечные сокращения, поддержание положения тела и волнение. Термический эффект пищи включает энергию, необходимую для пищеварения, поглощение и активацию симпатической нервной системы после приема пищи.

В одномоментных поперечных углубленных исследованиях было исследовано вовлечение в развитие ожирения изменений энергетического метаболизма. У людей с ожирением по сравнению с худощавыми людьми того же роста обычно увеличено РЭП, поскольку первые имеют большую массу клеток безжировой и жировой ткани [49].

Дефекты в РЭП, или общем расходовании энергии, не были обнаружены у «диет-резистентных» пациентов, масса тела которых не меняется, несмотря на утверждение о строгом следовании низкокалорийной диете [50, 51]. Вероятно, такие пациенты

недооценивают свой рацион питания и фактически потребляют в два раза больше, чем записывают в дневниках потребления пищи. В настоящее время неизвестно, расходуют ли тучные люди меньше общей энергии при ежедневной физической активности, поскольку они менее активны, чем худощавые люди. Во время невесовой нагрузки, не предусматривающей поднятия груза (например, езда на велосипеде), тучные люди расходуют то же самое количество энергии, что и худощавые, выполняющие тот же самый объем работы [52]. Однако при поднятии тяжести люди с ожирением расходуют больше энергии, чем худые, поскольку они выполняют большую работу для несения увеличенной массы тела.

Данные, полученные в ходе исследований тучных и худощавых людей, сходных по массе жира или безжировой массе, предполагают, что тучные пациенты имеют небольшое (~75 ккал/сут), но потенциально важное сокращение термического эффекта пищи. Это уменьшение могло быть результатом инсулинрезистентности и притупленной активности симпатической нервной системы, которая наблюдается при ожирении [53].

Хотя в обширном исследовании не были выявлены существенные дефекты в энергетическом метаболизме людей, страдающих ожирением, остается вероятность того, что развитию ожирения способствуют врожденные аномалии в энергетическом метаболизме. Однако доступные в настоящее время технологии исследования имеют ограниченную способность обнаружения небольших, но, возможно, клинически важных хронических дефектов в энергетическом метаболизме. Кроме того, трудно установить причинные отношения между расходом энергии и развитием ожирения, потому что измерения энергетического метаболизма затрагивали лишь небольшой промежуток времени и, следовательно, могли не обнаружить отклонений, которые появляются в определенных жизненных ситуациях.

В большинстве исследований причастность дефекта в метаболизме к развитию ожирения не подтверждена. В долгосрочном исследовании показано, что ежедневное общее расходование энергии у младенцев в возрасте 3 мес, которые позже стали грузными по сравнению с теми, кто поддерживал нормальную массу тела [54], было на 21% ниже. Однако большие последующие исследования [55] не подтвердили эти данные. В долгосрочном исследовании 126 индейцев племени пима, имеющих самый низкий термил РЭП, обнаружена самая высокая накопленная частота увеличения массы на 10 кг через 1–4 года [56]. Напротив, в проспективном исследовании пожилых жителей Балтимора, проводимом в течение 10 лет, в котором участвовали 775 мужчин, взаимоотношения начального РЭП с изменением массы тела не обнаружено [57].

Когда потребление энергии превышает ее расходование, обычно происходит увеличение массы тела. Однако на количество массы, набранной при переедании, могут влиять генетические факторы. Бочард (Bouchard) с коллегами [58] наблюдали различное увеличение массы среди 12 монозиготных пар близнецов, которых постоянно перекармливали на 1000 ккал/сут. Однако близнецы увеличивали массу одинаково. В другом исследовании увеличение жира тела после 8 нед переедания было обратно пропорционально связано с изменениями в вынужденных расходах энергии (например, при волнении) [59]. Именно поэтому у некоторых людей вынужденные расходы энергии при переедании могли быть механизмом, ограничивающим увеличение массы посредством разложения поглощенного избытка энергии.

Потеря массы, вызванная диетой, снижает РЭП, что способствует возвращению массы. Это наблюдение лежит в основе теории «точки контроля», которая устанавливает такую предопределенную массу тела, чтобы потеря массы (или набор) способствовала уменьшению (или увеличению) скорости метаболизма, действующей для восстановления массы тела до установленного уровня. И у худощавых, и у тучных людей низкокалорийное питание снижает РЭП на 15–30%. Такое сокращение РЭП не может полностью объяснить сопровождающее уменьшение тела или его безжировой

массы и считается нормальной частью физиологической адаптации к ограничению энергии [60].

Сокращение РЭП, происходящее во время отрицательного баланса энергии, является переходным и не сохраняется во время поддержания более низкой массы тела. По сообщениям нескольких исследователей, длительная потеря массы не связана с неправильным снижением РЭП или РЭО, когда происходят приспособления для изменений в составе тела [61, 62]. В метаанализе 15 исследований РЭП людей, ранее страдающих от ожирения, был аналогичен РЭПу тех, кто никогда не был тучен [63]. Хотя уменьшение энергетического метаболизма с потерей массы в значительной степени соответствует сопутствующим изменениям в составе тела, это снижение могло бы, тем не менее, способствовать ее возвращению.

Жировая ткань и метаболизм триглицеридов

Триглицериды, откладываемые в жировой ткани, составляют главный запас энергии тела (табл. 2-3). Это намного более компактное «топливо», чем гликоген, из-за плотности энергии и гидрофобной природы жира. При окислении триглицеридов выделяется 9,3 ккал/г, они компактно сохраняются в жировой клетке, составляя 85% массы адипоцита. Окисление гликогена дает только 4,1 ккал/г, и он сохраняется внутриклеточно в виде геля, содержащего приблизительно 2 г воды на каждый 1 г гликогена.

Таблица 2-3. Эндогенные запасы энергии у мужчины массой 70 кг

| Источник энергии | Масса | |
|--------------------------|--------|---------|
| | граммы | ккал |
| Жировая ткань | | |
| Триглицериды | 13 000 | 120 000 |
| Печень | | |
| Гликоген | 100 | 400 |
| Триглицериды | 50 | 450 |
| Мышцы | | |
| Гликоген | 500 | 2 000 |
| Триглицериды | 300 | 2 700 |
| Кровь | | |
| Глюкоза | 15 | 60 |
| Триглицериды | 4 | 35 |
| Свободные жирные кислоты | 0,5 | 5 |

Жировая ткань — эффективный механизм хранения транспортабельного «топлива», которое при недостатке пищи обеспечивает движение и выживание. Во время голодания продолжительность выживания определена размером жировой ткани. Худощавые люди умирают только после 60 дней голодания, когда потеряно более 35% массы тела [64]. Тучные люди, напротив, переносили терапевтическое голода-

ние более года без отрицательных воздействий. В самом длинном голодании 207-килограммовый человек принимал только безкалорийные жидкости, витамины и минералы в течение 382 дней и потерял 126 кг, или 61% своей начальной массы [65].

ХРАНИЕНИЕ ТРИГЛИЦЕРИДОВ

Главная функция адипоцитов — хранение триглицеридов для будущего использования в качестве энергетического субстрата. Липогенез из глюкозы вносит лишь ограниченный вклад в хранение триглицеридов в адипоците [66]. Большая часть триглицеридов в адипоцитах синтезируется из хиломикронов и ЛПОНП, получаемых соответственно из поступающей пищи и печени. Плазменные триглицериды гидролизуются липопротеиновой липазой (ЛПЛ) — ключевым регулятором поступления триглицерида в жировую клетку из циркулирующих триглицеридов. Липопротеиновая липаза синтезируется адипоцитами и транспортируется на эндолуминальную поверхность эндотелиальных клеток. Взаимодействие ЛПЛ с хиломикронами и ЛПОНП выделяет жирные кислоты из плазменных триглицеридов, поглощаемые местными адипоцитами. Свободные жирные кислоты плазмы могут также поглощаться жировой тканью, независимо от ЛПЛ.

Инсулин и кортизол — основные гормоны, участвующие в регуляции активности и экспрессии ЛПЛ [67]. Активность ЛПЛ в пределах отдельных тканей служит ключевым фактором в разделении триглицеридов среди различных тканей тела. Инсулин влияет на это разделение через свою активацию деятельности ЛПЛ в жировой ткани [68]. Он также способствует отложению триглицеридов в адипоцитах посредством других механизмов, включая ингибирование липолиза, стимуляцию дифференцировки адипоцитов и увеличение поглощения глюкозы. Важность кортизола в распределении жира подтверждена и клиническими проявлениями у пациентов с синдромом Кушинга. Действие кортизола, способствующее развитию ожирения, может вовлекать синергистический эффект кортизола и инсулина на индукцию ЛПЛ в жировой ткани, что было продемонстрировано *in vitro*. Тестостерон, гормон роста, катехоламины, ФНО и другие родственные цитокины ингибируют активность липопротеиновой липазы [67].

ЛИПОЛИЗ

Баланс между запасанием триглицеридов и липолизом регулируется сложными гормональными и нейронными механизмами. Для того чтобы стать доступными в качестве энергетических субстратов, триглицериды, хранящиеся в адипоцитах, должны гидролизоваться с образованием жирных кислот гормончувствительной липазой. Эти жирные кислоты могут секретироваться из адипоцитов в кровоток. Время полужизни жирных кислот плазмы при кровообращении составляет 3–4 мин. В состоянии покоя выделение жирных кислот жировой тканью превышает уровень их окисления [69]. Избыточная доступность жирных кислот в плазме обеспечивает поставку окисленного субстрата в ответ на внезапные изменения уровней необходимой энергии, например вызванные физическими упражнениями. Плазменные жирные кислоты, избегающие непосредственного окисления, обычно повторно этерифицируются до триглицерида в жировой ткани, мышцах или печени. Такие жирные кислоты являются главными предшественниками синтеза в печени триглицерида ЛПОНП [70]. В свою очередь триглицериды ЛПОНП секретируются печенью и перераспределяются всюду по телу, в зависимости от тканеспецифичных факторов, таких как активность ЛПЛ. Эти наблюдения подразумевают, что существует непрерывное перераспределение триглицеридов между жировой тканью и остальной частью тела.

Скорость липолиза значительно различается, следовательно, различается и уровень жирных кислот в плазме как у одного человека, так и у разных людей. Инсулин и катехоламины — главные циркулирующие гормоны, влияющие на липолиз в адипо-

цитах. Инсулин ингибирует липолиз через действие на гормончувствительную липазу, тогда как катехоламины стимулируют липолиз. Небольшие изменения концентраций инсулина и катехоламинов в плазме в основном влияют на скорость липолиза. Когда после приема пищи уровень инсулина повышается, происходит подавление липолиза наполовину, а максимальное подавление липолиза происходит при концентрациях инсулина, наблюдаемых после регулярного приема пищи [71]. Незначительное увеличение уровня катехоламина в состоянии покоя стимулирует липолиз. Другие факторы также влияют на скорость липолиза. Например, соматотропин и кортизол стимулируют этот процесс. Вообще действие других факторов проявляется в меньшей степени, чем влияние инсулина и катехоламинов.

В отличие от трудного обратного регулирования секреции инсулина уровнем глюкозы липолиз или уровни жирных кислот неспособны влиять на концентрации инсулина и катехоламина. Хотя уровень свободных жирных кислот влияет на стимулируемую глюкозой секрецию инсулина, нет никакой обратной связи между секрецией инсулина и скоростью липолиза. Широкие физиологические отличия концентраций свободных жирных кислот плазмы у отдельных людей могут быть частично объяснены тонко настроенными влияниями доза-эффект инсулина и катехоламинов на липолиз в комбинации с отсутствием жесткой регуляции обратной связи уровней инсулина и катехоламина свободными жирными кислотами.

Базальные плазменные концентрации жирных кислот часто увеличены у людей с ожирением, особенно у тех, кто страдает абдоминальным ожирением. Возрастное увеличение секреции свободных жирных кислот в плазму из-за увеличенной скорости липолиза в подкожном жире верхней части тела ответственно за более высокие уровни циркулирующих жирных кислот [72, 73]. Избыток доступных свободных жирных кислот в плазме мог бы привести к увеличенному их поглощению печенью, синтезу триглицерида ЛПОНП, внутримышечному образованию триглицеридов и инсулинрезистентности.

Жировая ткань как эндокринный орган

Традиционно адипоциты рассматривали как хранилище энергии, запасающее триглицериды во время нормального питания и секретирующие жирные кислоты во время голодания для обеспечения «топливом» других тканей. Однако жировая ткань секретирует многочисленные белки, имеющие важные физиологические функции (табл. 2-4). Эти факторы участвуют в аутокринной и паракринной регуляции в пределах жировой ткани и могут затронуть функции отдаленных органов, например мышц, поджелудочной железы, печени и центральной нервной системы.

Таблица 2-4. Белки, секретируемые адипоцитами

| Категория | Белки |
|------------------------------|---|
| Гормоны | Лептин, резистин, ангиотензиноген, ACRP 30, висфатин |
| Цитокины | Интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α |
| Внеклеточные матричные белки | Коллаген I, III, IV и VI типов; фибронектин, остеоонектин, ламинин, энтактин, MMP-2 |
| Комплементарные факторы | Адипсин, комплемент C3, фактор В |
| Ферменты | Белок-переносчик холестерина эфиров, липопротеиновая липаза |
| Белки ответа острой фазы | α -1 кислый гликопротеин, гаптоглобин |
| Другие | Жирные кислоты, ингибитор-1 активатора плазминогена, простациклин |

Функция жировой ткани как эндокринного органа важна для того, чтобы понять патофизиологические отношения между избытком жира в теле и патологическими состояниями, например инсулинрезистентностью и сахарным диабетом 2-го типа [74, 75]. Не все продукты, секретируемые жировой тканью, производятся адипоцитами. Другие клетки, находящиеся в этой ткани, включая эндотелиальные клетки, макрофаги и клетки-предшественники адипоцитов, могут также принимать участие в эндокринных функциях. Ниже рассматриваются некоторые белки, синтезируемые жировой тканью.

ЛЕПТИН

Адипоциты синтезируют лептин и секретируют его в кровоток. Лептин обладает плейотропным действием на потребление пищи, нейроэндокринную регуляцию гипоталамуса, репродуктивную функцию и энергетические затраты [76, 77]. Концентрации лептина плазмы и ИМТ или процент жира в организме связаны напрямую [78]. Однако может наблюдаться значительная изменчивость концентрации лептина среди людей с одинаковым ИМТ, и это предполагает, что синтез лептина также регулируется факторами, отличающимися от собственно массы жировой ткани. Уровень лептина быстро уменьшается в течение 12 ч после начала голодания, и наоборот, при ответе на избыточное потребление пищи его уровень увеличивается [79]. Следовательно, концентрации лептина в плазме отражают массу жировой ткани и подвергаются влиянию энергетического баланса. В этой перспективе лептин является двуполярным сигналом, переключающим физиологическую регуляцию между состояниями после еды и истощения. Концентрация лептина в плазме увеличивается с ростом общей массы и быстро снижается на ранних этапах голодания. Относительная важность центрального, а не периферического эффекта лептина в регуляции массы тела у большинства тучных людей до сих пор неясна [80].

РЕЗИСТИН

Резистин служит другим сигнальным полипептидом, секретируемым адипоцитами [81]. Его уровень увеличен у мышей с диет-индуцированными и генетическими формами инсулинрезистентности и ожирения. Введение рекомбинантного гена резистина нормальным мышам ослабляет толерантность к глюкозе и действие инсулина. Нейтрализация резистина уменьшает гипергликемию у тучных инсулинрезистентных мышей, частично улучшая чувствительность к инсулину. Поэтому резистин предложен в качестве гормона, который связывает ожирение с диабетом, вызывая инсулинрезистентность.

АДИПОНЕКТИН

Адипонектин — самый многочисленный секреторный белок, образуемый адипоцитами. В отличие от других секреторных продуктов адипоцитов плазменные концентрации адипонектина снижены при инсулинрезистентности и ожирении. Обнаружена тесная ассоциация между гипoadипонектинемией, инсулинрезистентностью и гиперинсулинемией [82]. Наоборот, экспрессия адипонектина увеличивается при улучшенной чувствительности к инсулину и потере массы [83]. Вмешательства, улучшающие чувствительность к инсулину, например потеря массы или лечение тиазолидинеонами, связаны с повышенной экспрессией гена адипонектина в жировой ткани и увеличением концентраций в плазме [84]. Кроме того, введение рекомбинантного гена адипонектина вызывает снижение уровня глюкозы и улучшает инсулинрезистентность на мышинных моделях ожирения или диабета [85]. Эти данные позволяют предположить, что сниженные плазменные уровни адипонектина способствуют некоторым метаболическим осложнениям, которые связаны с ожирением.

ВИСФАТИН

Недавно выделен новый адипоцитокин, названный висфатином [86]. Экспрессия этого белка увеличивается с уровнем ожирения. Висфатин относится к белку, ранее известному как пре-В колониестимулирующий фактор. Висфатин обладает свойствами инсулина как *in vitro*, так и *in vivo*. Он проявляет инсулиноподобное действие на культивируемых клетках, а также снижает уровень глюкозы в крови у мышей. Удивительно, что висфатин связывает и активизирует рецептор инсулина, но с помощью другого механизма, нежели инсулин. При одинаковых концентрациях висфатин и инсулин имеют сходные эффекты на формирование передачи сигналов инсулина. Однако плазменные концентрации висфатина намного ниже (10%), чем инсулина. Для объяснения потенциальной физиологической и патофизиологической роли висфатина необходимы дополнительные исследования.

ЭСТРОГЕНЫ

Жировая ткань обладает P450 ароматазной активностью. Этот фермент важен для преобразования андростендиона в эстрон. Эстрон — второй главный секретируемый эстроген у женщин в предклимактерическом периоде и самый важный эстроген у женщин после наступления менопаузы [75]. Скорость превращения андростендиона в эстрон увеличивается с возрастом и ожирением, она выше у людей с расположением жира в нижней части тела, чем у тех, кто имеет отложения жира в верхней части тела. В дополнение к роли в эндокринной регуляции действие ароматазы P450 на метаболизм эстрогена могло бы проявляться на аутокринном и паракринном действии, поскольку в жировой ткани присутствуют рецепторы эстрогена.

ФАКТОР НЕКРОЗА ОПУХОЛИ α

Адипоциты секретируют ФНО- α , экспрессия которого повышена в увеличенных адипоцитах тучных людей [87]. Однако концентрации ФНО- α в плазме часто ниже или на уровне предела чувствительности доступного анализа, поэтому можно предположить, что секретируемый жировой тканью ФНО- α обладает паракринной, а не эндокринной функцией. К множественным эффектам ФНО- α на адипоциты относят ухудшение передачи сигналов инсулина. Именно поэтому было предложено, что ФНО- α может частично способствовать развитию инсулинрезистентности при ожирении [74].

ИНТЕРЛЕЙКИН-6

Секреция жировой тканью ИЛ-6 может составлять до 30% циркулирующего ИЛ-6 [88, 89]. Ожирение связано с увеличенными концентрациями ИЛ-6 в плазме, которые могли бы способствовать системному воспалению и инсулинрезистентности. Фактически чувствительность к инсулину обратно пропорционально связана с уровнем ИЛ-6 в плазме [90], а ИЛ-6 непосредственно ослабляет передачу сигналов инсулина [91]. Введение ИЛ-6 человеку вызывает дозозависимое увеличение глюкозы в крови натошак, вероятно, путем стимуляции секреции глюкагона и других противорегулирующих гормонов или вызывая периферическую резистентность к действию инсулина, либо с помощью обоих механизмов [92].

Биология адипоцитов

Ожирение связано с увеличенным количеством адипоцитов. У худощавого взрослого человека присутствует около 35 млрд адипоцитов, каждый из которых содержит приблизительно от 0,4 до 0,6 мкг триглицеридов. У очень тучного человека может присутствовать в четыре раза больше адипоцитов (125 млрд), при этом каждый содержит вдвое больше липидов (0,8–1,2 мкг) триглицеридов [93].

Наше понимание дифференцировки адипоцитов в значительной степени получено из исследований, проводимых на преадипоцитарной культуре. В настоящее время считается, что адипоциты образуются из предшественников фибробластов после согласованных действий внеклеточных сигналов, а также определенных факторов транскрипции и коактиваторов.

Многие внеядерные факторы и внутриклеточные пути трансдукции влияют на адипогенный потенциал клеток *in vitro* и *in vivo* (рис. 2-3) [94]. Хотя в будущем возможно регулирование адипогенеза *in vivo*, уменьшение адипогенеза без изменения энергетического баланса может привести к отложению триглицеридов в других тканях. Чрезмерное количество триглицеридов в нежировых тканях может иметь отрицательные эффекты, так, при предотвращении адипогенеза у мышей наблюдаются стеатоз печени, дислипидемия и диабет [95].

Краеугольный камень лечения ожирения — увеличение использования эндогенных отложений жира в качестве «топлива» путем превышения расхода энергии над ее запасанием. При соблюдении диеты потеря массы составляет приблизительно 75–85% жира и 15–25% обезжиренной массы (ОМ) [96]. Для окисления 1 фунта жировой ткани требуется дефицит энергии приблизительно в 3500 ккал. Однако из-за окисления безжировой ткани и связанных с этим потерь воды дефицит энергии в 3500 ккал снизит массу тела более чем на 1 фунт.

Распределение потери жира характеризуется неоднородностью [97, 98]. Большие относительные потери жира этой локализации наблюдаются особенно у мужчин и женщин с первоначально большим количеством интраабдоминального жира по сравнению с общей массой жира тела. Большинство, если не все, потерь жира, происходят из-за уменьшения (за счет содержания триглицеридов) существующих адипоци-

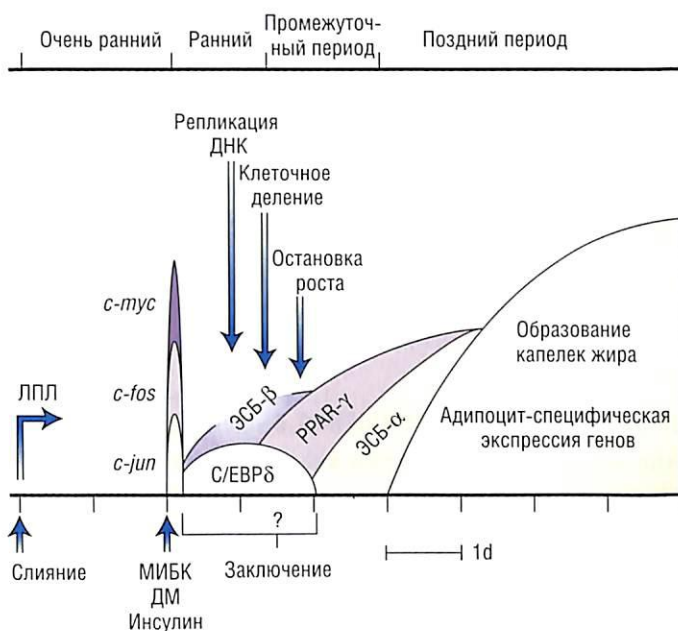


Рис. 2-3. Прогрессия 3Т3-Л1 дифференцировки преадипоцитов с последующими изменениями особенностей клеток. Представлены отличительные стадии дифференцировки (очень ранняя, ранняя, промежуточная и поздняя). ЗСБ — ССААТ/энхансер-связывающий белок; ДМ — дексаметазон; ЛПЛ — липопротеиновая липаза; МИБК — метилизобутилксантин; PPAR — рецептор активации пероксисом. [Ntambi J.M., Kim Y.C. Adipocyte differentiation and gene expression // J. Nutr. — 2000. — Vol. 130. — P. 3122S–3126S.]

тов [99]. Еще есть данные о том, что у людей количество адипоцитов сокращается при значительной долгосрочной потере жира [100]. Однако, возможно, это утверждение неверно, поскольку стандартные методы подсчета клеток могли не обнаружить адипоциты, подвергшиеся значительному сжатию.

Существует два возможных механизма, посредством которых потеря массы может привести к удалению жировых клеток: дедифференцировка (морфологическое и биохимическое возвращение зрелых адипоцитов к преадипоцитам) и апоптоз. Дедифференцировка адипоцитов обнаружена *in vitro*, но до сих пор не получено доказательств того, что она может происходить *in vivo* [101]. Апоптоз адипоцитов также был получен в опытах *in vitro* [102], а у некоторых больных раком этот процесс наблюдался *in vivo* [103]. До настоящего времени остается неизвестным, вызывает ли опосредованная диетой потеря массы апоптоз адипоцитов.

Распространенность ожирения

Распространение ожирения во всем мире резко увеличилось за последние несколько десятилетий. Только в США тучными считают приблизительно одну треть взрослых в возрасте 20–74 лет [104]. Согласно национальным популяционным обзорам, проводимым с 1960 г., распространенность ожирения (ИМТ >30 кг/м²) более чем удвоилась — от 13 до 32% [104, 105]; она прогрессивно увеличивается в возрасте от 20 до 50 лет, но снижается после 60–70 лет.

Распространенность ожирения также повысилась среди детей и подростков. Как установлено с помощью ИМТ, больше, чем 95-я процентиль для возраста и пола от пересмотренных диаграмм роста Национальным центром статистики здоровья, 17% детей и подростков от 6 до 17 лет в США весят больше нормы [104, 106]. Эти данные указывают, что скорость распространения избыточной массы у детей и подростков, определенная ранее в обзорах, удвоилась. Все чаще у детей наблюдаются болезни, обычно связанные с ожирением у взрослых, например сахарный диабет 2-го типа, гипертензия, гиперлипидемия, заболевание желчного пузыря, неалкогольный стеатогепатит, апноэ во сне и ортопедические осложнения [107].

Клинические особенности и осложнения ожирения

Ожирение вызывает множество серьезных медицинских осложнений, снижающих качество жизни и приводящих к увеличенной заболеваемости и преждевременной смерти [108] (рис. 2-4). Осложнения, связанные с ожирением, были подробно рассмотрены ранее [5].

ЭНДОКРИННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

Метаболический синдром, или синдром инсулинрезистентности

При метаболическом синдроме, или синдроме инсулинрезистентности, так же известном как синдром X, определенный фенотип ожирения верхней части тела, или абдоминальное ожирение, связан с группой метаболических факторов риска для ишемической болезни сердца (ИБС). К особенностям этого синдрома относят инсулинрезистентность, связанную с гиперинсулинемией; сниженную толерантность к глюкозе; нарушенную инсулиноопосредованную утилизацию глюкозы и сахарный диабет 2-го типа; дислипидемия характеризуется гипертриглицеридемией и низким уровнем сыровоточного холестерина липопротеинов высокой плотности (холестерин ЛПВП), а также гипертензией. Также связаны с абдоминальным ожирением и другие метаболические факторы риска: увеличенный уровень аполипопротеина В

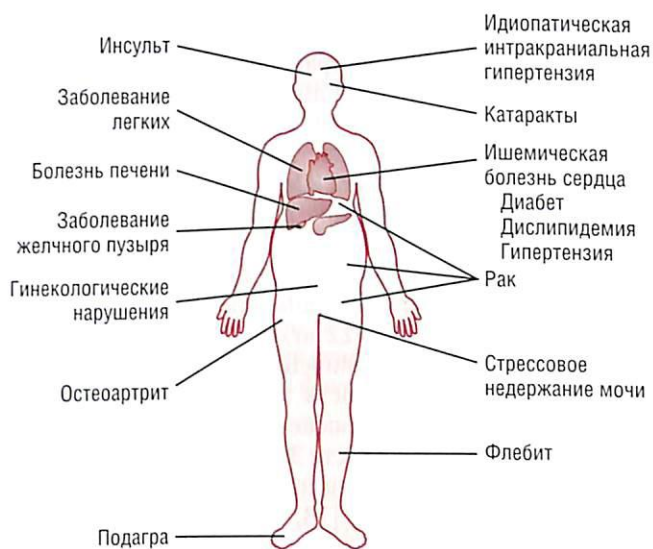


Рис. 2-4. Медицинские осложнения, связанные с ожирением.

в сыворотке, небольшие плотные частицы ЛПНП, ингибитор 1 активатора плазминогена (PAI-1) с нарушенным фибринолизом [109, 110]. Метаболический синдром обычно возникает у людей с выраженным ожирением, но также у людей с нормальной массой, которые, по-видимому, имели увеличенное количество абдоминального жира [111].

Метаболический синдром первоначально был идентифицирован и определен на основе эпидемиологических ассоциаций. Основной патогенез и взаимосвязи отдельных особенностей полностью не объяснены. Вероятно, инсулинрезистентность служит основным патогенетическим механизмом [112]. Однако, согласно факторному анализу данных, полученных от пациентов, не страдающих диабетом, представленному в Фрамингемском исследовании (Framingham Offspring Study), инсулинрезистентность не может быть единственным предварительным нарушением, к тому же в развитие такого заболевания может быть вовлечено более одного независимого физиологического процесса [113].

Абдоминальное ожирение четко связано с инсулинрезистентностью. Тем не менее неясно, связано ли более тесно с инсулинрезистентностью висцеральное (сальниковое и мезентериальное) или подкожное отложение абдоминального жира, поскольку данные различных исследований противоречивы. Кроме того, трудно определить отношения между абдоминальным и подкожным отложением жировой ткани и инсулинрезистентностью, поскольку размер отложений полностью коррелирует. Более того, неизвестно, участвует ли висцеральный жир в патогенезе метаболического синдрома или просто является маркером увеличенного риска для метаболических осложнений ожирения [114].

Все большее количество данных указывает на то, что эктопическое распределение триглицеридов в нежировой ткани может участвовать в развитии осложнений ожирения. В одномоментных поперечных углубленных исследованиях инсулинрезистентность коррелировала с внутримышечной концентрацией триглицеридов [115]. Неясно, влияют ли триглицериды *per se* на действие инсулина или служат искусственными маркерами для другого пути образования жирных кислот из плазменных или внутриклеточных источников, которые ослабляют передачу сигналов инсулина [116].

Сахарный диабет 2-го типа

Заметный рост распространенности ожирения сыграл важную роль в 25% увеличении распространенности диабета, который произошел в США за последние 20 лет [117]. Согласно данным 3-го Национального исследования здоровья и питания жителей США (NHANES III), две трети мужчин и женщин в США с диагностированным диабетом 2-го типа имеют ИМТ 27,0 кг/м² или больший [106]. Риск развития диабета увеличивается линейно с ростом ИМТ: распространенность диабета увеличилась с 2% у лиц с ИМТ от 25 до 29,9 кг/м² до 8% у больных с ИМТ от 30 до 34,9 кг/м² и до 13% с ИМТ более 35 кг/м² [117]. В исследовании состояния здоровья медсестер было обнаружено, что риск диабета начинает увеличиваться, когда ИМТ превышает «нормальное» значение 22 кг/м² (см. рис. 2-2) [13, 118]. Кроме того, риск развития диабета растет с увеличением массы абдоминального жира, окружности талии или отношения окружности талии к окружности бедра при любом значении ИМТ [119–121]. Риск диабета также растет с увеличением массы во взрослой жизни. Среди мужчин и женщин в возрасте 35–60 лет риск диабета был в три раза больше у тех, кто поправился на 5–10 кг, начиная с 18–20 лет, по сравнению с теми, чья масса изменилась лишь в пределах 2 кг [13, 14].

Дислипидемия

Ожирение связано с несколькими нарушениями концентраций сывороточных липидов, включая гипертриглицеридемию, сниженный уровень холестерина ЛПВП и уменьшенную фракцию маленьких плотных частиц ЛПНП [122, 123]. Эта ассоциация особенно сильна у людей с абдоминальным ожирением. Кроме того, большинство исследователей предполагают, что при ожирении увеличены концентрации общего холестерина и холестерина ЛПНП в сыворотке. Анализ данных NHANES III показал, что у мужчин при увеличении ИМТ наблюдается прогрессивное увеличение распространенности гиперхолестеринемии (общий холестерин в крови >240 мг/дл или 6,21 ммоль/л) [124]. В отличие от этого у женщин распространенность гиперхолестеринемии была самой высокой с ИМТ от 25 до 27 кг/м² и не увеличивалась при больших значениях ИМТ. Отклонения сывороточных концентраций липидов, связанные с ожирением, являются важными факторами риска развития ишемической болезни сердца [125, 126].

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ

Гипертензия

Между гипертензией и ИМТ существует линейная зависимость [127, 128]. Согласно NHANES III, приспособленная по возрасту распространенность гипертензии (определенная как систолическое кровяное давление >140 мм рт.ст., диастолическое кровяное давление >90 мм рт.ст. или применение противогипертензивного лечения) у тучных мужчин и женщин составляла 42 и 38% соответственно. Эти значения распространенности более чем в два раза выше, чем распространение гипертензии среди худощавых мужчин и женщин (~15% распространенность, как у мужчин, так и у женщин) [124]. Риск развития гипертензии также растет с увеличением массы тела. Среди больных, участвующих в Фрамингемском исследовании, наблюдалось повышение кровяного давления на 6,5 мм рт.ст. при увеличении массы тела на каждые 10% [129].

Ишемическая болезнь сердца

Риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) увеличен у тучных людей, особенно с абдоминальным расположением жира и у тех, кто набрал массу в юности. Кроме того, риск ИБС начинает увеличиваться при «нормальных» уровнях ИМТ 23 кг/м² у мужчин и 22 кг/м² у женщин [130]. В исследовании состояния здоровья медсестер риск смертельных и несмертельных инфарктов миокарда был больше

у женщин с самым низким ИМТ, но самым высоким соотношением окружности талии к окружности бедра, по сравнению с женщинами, имевшими самый высокий ИМТ, но самое низкое соотношение окружностей [131]. При любом значении ИМТ риск ИБС увеличивается при наличии абдоминального жира. Риск смертельного и несмертельного инфаркта миокарда также растёт при увеличении массы на 5 кг или более после 18 лет [132].

Связанные с ожирением факторы риска ИБС, особенно гипертензия, дислипидемия, нарушенная толерантность к глюкозе и диабет, в значительной степени ответственны за увеличение ИБС. Однако даже при учете других известных факторов риска в нескольких долгосрочных эпидемиологических исследованиях было обнаружено, что избыточная масса тела и ожирение связаны с увеличенным риском развития ИБС [132]. В результате этого Американская ассоциация сердца недавно классифицировала ожирение в качестве главного предотвратимого фактора риска развития ИБС [133, 134].

Цереброваскулярная и тромбозмболическая болезнь

Риск смертельного и несмертельного ишемического инсульта приблизительно в два раза больше у людей, страдающих от ожирения, по сравнению с худощавыми, к тому же он прогрессивно увеличивается с ростом ИМТ [135, 136]. Риски венозного застоя, глубокого тромбоза вены и легочной эмболии также увеличены при ожирении, особенно у людей с абдоминальным ожирением [137]. Заболевания венозной системы нижних конечностей может развиваться из-за увеличенного внутрибрюшного давления, нарушенного фибринолиза и увеличения уровня воспалительных медиаторов [138, 139].

БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ

Рестриктивное легочное заболевание

Ожирение увеличивает давление на грудную клетку и ее стенку, ограничивая функцию легких, уменьшая дыхательную растяжимость, увеличивая работу дыхания, ограничивая вентиляцию (уменьшенная общая способность легкого, форсированная жизненная емкость и максимальная вентиляция во время дыхания) и ограничивая вентиляцию оснований легкого [140].

Синдром гиповентиляции вследствие ожирения

При синдроме гиповентиляции вследствие ожирения pCO_2 составляет менее 50 мм рт.ст. из-за снижения вентиляционной восприимчивости на гиперкапнию или гипоксию (или на оба состояния) и неспособности дыхательных мышц удовлетворить увеличенные вентиляционные требования, возникшие вследствие механического действия ожирения. Из-за поверхностной и неэффективной вентиляции, связанной с уменьшенным дыхательным объемом, неадекватной дыхательной силой и поднятием диафрагмы наблюдается сниженная альвеолярная вентиляция. Симптомы усугубляются, когда пациенты ложатся, поскольку увеличивается абдоминальное давление на диафрагму. Получающееся в результате увеличение внутригрудного давления в дальнейшем отражается на функции легких и дыхательной способности.

Пиквикский синдром — тяжелая форма синдрома гиповентиляции при ожирении. Названный в честь тучного персонажа произведения Чарльза Диккенса «Посмертные записки Пиквикского клуба», этот синдром включает развитие сильного ожирения, нерегулярное дыхание, сонливость, цианоз, вторичную полицитемию и дисфункцию правого желудочка.

Обструктивное апноэ во время сна

При обструктивном апноэ во время сна частые эпизоды одышки и гипопноэ во время сна вызваны частичной или полной обструкцией верхних дыхательных путей,

несмотря на постоянные дыхательные усилия. Следствием прерывистого ночного сна и артериальной гипоксемии являются дневная сонливость и сердечно-легочная дисфункция. Вообще пациенты с апноэ характеризуются ИМТ больше 30 кг/м², излишним абдоминальным жиром и большим обхватом шеи (>17 дюймов у мужчин и >16 дюймов у женщин) [141–143].

СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ

Подагра

С ожирением связаны гиперурикемия и подагра [144, 145].

Остеоартрит

Риск развития остеоартрита суставов, несущих вес тела, увеличен у людей с избытком массы и ожирением. Чаще всего поражаются колени, поскольку на них давит большая масса тела, во время деятельности, связанной с нагрузкой на ноги [146]. Более значительные соотношения между размером тела и остеоартритом отмечены у женщин по сравнению с мужчинами: у женщин даже небольшое увеличение массы тела может способствовать развитию остеоартрита. В исследовании близнецов симптоматический или бессимптомный остеоартрит нижних конечностей был обнаружен у тех, кто был лишь на 3–5 кг тяжелее своего близнеца — брата или сестры [147].

РАК

Избыточная масса тела и ожирение увеличивают риск развития рака. В проспективном исследовании, основанном на данных более 900 000 взрослых американцев [148], установлено, что избыточная масса и ожирение могут составлять 14% всех смертельных случаев от рака у мужчин и 20% смертельных случаев у женщин. Как у мужчин, так и у женщин высокий ИМТ также в значительной степени связан с более высокой смертностью из-за рака пищевода, ободочной и прямой кишки, печени, желчного пузыря, поджелудочной железы и почек, неходжкинской лимфомы и множественной миеломы. Существенные тенденции увеличения риска с большими значениями ИМТ наблюдались при смерти от рака желудка и простаты у мужчин и смерти от рака груди, матки, шейки матки и яичников у женщин [148]. В большинстве [148, 149], но не во всех [150] эпидемиологических исследованиях обнаружено прямое соотношение между ИМТ и раком ободочной кишки, как у мужчин, так и у женщин. Риски смертности от рака груди и эндометрия увеличиваются с ожирением и при увеличении массы начиная с 18 лет [151]. В частности, риск развития рака молочной железы повышается с увеличением ИМТ только у женщин после наступления менопаузы, однако у женщин в предклимактерическом периоде повышенный ИМТ фактически может защищать от рака молочной железы [152].

Ожирение часто коррелирует с потреблением высококалорийной пищи с высоким содержанием жиров, которая может быть другим фактором риска развития рака. Поэтому трудно различить, какая часть соотношения между ожирением и раком принадлежит к ожирению по существу, а какая относится к факторам диеты.

МОЧЕПОЛОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ЖЕНЩИН

Тучные женщины часто страдают от нерегулярных менструаций, аменореи и бесплодия [153]. Беременные женщины, страдающие ожирением, находятся в группе повышенного риска развития гестационного диабета и гипертензии [154], родовых осложнений [155], а их дети — в группе повышенного риска развития врожденных уродств [156]. У тучных женщин также увеличен риск недержания мочи [157]. У женщин с чрезмерным ожирением недержание обычно проходит после значительной потери массы, обычно вследствие бариатрической хирургии [158].

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Ожирение увеличивает частоту ишемического инсульта, оно связано с идиопатической внутричерепной гипертензией, так же известной как «ложная опухоль головного мозга». Этот синдром проявляется головной болью, нарушениями зрения, звоном в ушах и парезом VI нерва. Хотя распространенность идиопатической внутричерепной гипертензии увеличивается с повышением ИМТ, риск развития идиопатической внутричерепной гипертензии повышен у людей, чья масса увеличена лишь на 10% идеальной массы тела [159, 60]. Потеря массы у пациентов с чрезмерным ее избытком и идиопатической внутричерепной гипертензией снижает внутричерепное давление и устраняет проявление клинических признаков и симптомов, предполагая, что существуют причинные соотношения между ожирением и идиопатической внутричерепной гипертензией [161, 162].

КАТАРАКТА

Избыточная масса тела и ожирение связаны с повышенной распространенностью катаракты [163]. Кроме того, люди с абдоминальным ожирением находятся в группе более высокого риска, чем те, у которых жир локализован в нижней части тела, и это предполагает, что в патогенезе развития катаракты может участвовать инсулинрезистентность.

ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Соотношение между гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и ожирением неясно из-за противоречивых данных, полученных в различных исследованиях. В больших эпидемиологических исследованиях чаще обнаруживали более высокий уровень симптомов рефлюкса у страдающих ожирением людей по сравнению с худощавыми [164, 165], но не всегда [166]. Кроме того, в исследованиях по оценке гастроэзофагеального рефлюкса кислоты с помощью 24-часового мониторинга pH обнаружено существенное соотношение [167] и никаких соотношений [168] между ИМТ и патологическим рефлюксом, определенным как pH пищевода менее 4 в течение более 5% времени.

Желчные камни

Риск возникновения симптоматических желчных камней увеличивается линейно с ростом ИМТ [16, 169]. При исследовании состояния здоровья медсестер было обнаружено, что ежегодное выявление симптоматических желчных камней составляет 1% у женщин с ИМТ более 30 кг/м² и 2% у женщин с ИМТ более 45 кг/м² [169]. Риск возникновения желчных камней возрастает при потере массы, особенно когда она проходит быстро. Такой увеличенный риск связан с повышенным перенасыщением холестерином желчи, увеличенной частотой образования центров кристаллизации холестерина и уменьшенной сокращаемостью желчного пузыря [170].

Когда скорость потери массы превышает 1,5 кг/нед (~1,5% массы тела), риск формирования желчнокаменных образований экспоненциально увеличивается [171]. У тучных пациентов, быстро сбрасывающих массу на очень низкокалорийной (<600 ккал/сут), низкожировой диете (1–3 г/сут) или с помощью хирургической операции на желудке, соответствующая частота возникновения новых желчных камней составляет приблизительно 25 [172, 173] и 35% [174]. Формированию желчных камней также способствует низкое содержание жиров в низкокалорийных диетах, поскольку для стимуляции максимальной сокращаемости желчного пузыря необходимо, чтобы с пищей поступало более 4–10 г жира [175]. Именно поэтому при увеличении содержания жира в низкокалорийной диете можно предотвратить развитие новых желчных камней [176]. Однако увеличение потребления жира не столь важно

в предотвращении формирования желчных камней у пациентов, потребляющих низкое количество калорий, по сравнению с потребляющими очень низкое количество калорий. Введение урсодезоксихолевой кислоты (600 мг/сут) во время потери массы заметно уменьшает образование желчных камней [177].

Панкреатит

Можно предположить, что пациенты с ожирением будут иметь увеличенный риск развития панкреатита из-за повышенной распространенности желчных камней. Однако к этой проблеме обратились лишь немногие исследователи. В нескольких работах показано, что пациенты, страдающие панкреатитом, с избытком массы тела и ожирением имеют более высокий риск развития местных осложнений тяжелого панкреатита и смерти по сравнению с худощавыми пациентами [178]. Вероятно, увеличенное отложение жира в перипанкреатическом и забрюшинном пространствах предрасполагает к развитию некроза перипанкреатического жира, а также последующим локальным и системным осложнениям у тучных людей.

Заболевание печени

Ожирение связано со спектром нарушений работы печени, объединяемых в настоящее время термином «неалкогольный стеатогепатит» [179]. К этим отклонениям относятся гепатомегалию, нарушенную биохимию печени, стеатоз, стеатогепатит, фиброз и цирроз печени. Активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы обычно увеличена в печени, но не более чем в два раза от верхней границы нормы [180]. Кроме того, активность ферментов часто не коррелирует с тяжестью гистологических отклонений [179]. Большинство известных данных позволяет предположить, что стеатоз затрагивает приблизительно 75%, стеатогепатит — около 20%, а цирроз печени — 2% тучных пациентов [180–182].

Неалкогольный стеатогепатит связан с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом [183, 184]. Однако факторы, лежащие в основе развития неалкогольного стеатогепатита у тучных людей, неясны. Неалкогольный стеатогепатит, вероятно, развивается вследствие двух или более повреждений печени [185]. Первое повреждение — стеатоз, вызванный изменениями в липидном метаболизме, индуцированном ожирением. Одним изменением оказывается увеличенный липолиз триглицеридов жировой ткани, что повышает доставку свободных жирных кислот к печени, другим — увеличенный *de novo* липогенез. Возможное третье изменение — неадекватное окисление жирных кислот в печени. Второе повреждение могло бы затрагивать перекисное окисление липидов печени и цитокинов, связанных с повреждением, которые могут способствовать прямому клеточному повреждению, воспалению и фиброзу [186].

Тучным пациентам с неалкогольным стеатогепатитом обычно советуют похудеть, но неизвестно, изменяет ли потеря массы прогрессирование болезни. При постепенной потере 10% массы или более уменьшаются отклонения в восстановлении химии печени и ее размере, содержании жира в печени и особенностях стеатогепатита [185, 187]. Быстрая потеря массы, наблюдающаяся при операции на желудке [181] или очень низкокалорийной диете [188], также уменьшает содержание жира в печени, но это может способствовать ее воспалению и ухудшить стеатогепатит.

Преимущества намеренной потери массы

ВЛИЯНИЕ НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ

Намеренная потеря массы тела снижает частоту многих медицинских осложнений, связанных с ожирением. Большинство положительных эффектов имеют

дозозависимые соотношения с количеством потерянных килограммов и возникают только после потери 5% начальной массы тела [5]. Кроме того, потеря массы может уменьшить риск развития новых заболеваний, связанных с ожирением, например диабета [189, 190].

Сахарный диабет 2-го типа

У тучных пациентов с сахарным диабетом 2-го типа потеря массы улучшает чувствительность к инсулину и гликемический контроль. Исследование, проводимое на больных диабетом 2-го типа, страдающих ожирением и принимавших внутрь гипогликемические агенты в течение 1 года, показало, что потеря даже 5% массы снижает уровень глюкозы в крови натощак, концентрацию гемоглобина A_{1c} и дозировку гипогликемических препаратов [191]. Все пациенты, потерявшие 15% массы тела или более, снизили дозу или избавились от необходимости гипогликемического лечения. У пациентов с тяжелым ожирением, которым был установлен обходной желудочный анастомоз, средняя потеря приблизительно 30% начальной массы тела способствовала значительным долгосрочным улучшениям гомеостаза глюкозы [192]. В этом исследовании нормальные уровни глюкозы в крови натощак, инсулина и гемоглобина A_{1c} были достигнуты у 83% пациентов с диабетом 2-го типа и у 99% пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе. Однако у части тучных пациентов с тяжелым диабетом не было установлено улучшения гликемического контроля при потере массы [193].

У тучных пациентов с нетяжелым сахарным диабетом 2-го типа и потеря массы благоприятно влияют на действие инсулина и гликемический контроль. Начальный отрицательный баланс энергии, связанный с диетой, резко улучшает чувствительность к инсулину до существенного изменения массы тела. Последующая потеря массы и жира дополнительно оказывает положительное влияние на гликемический контроль и потребление глюкозы, опосредованное действием инсулина [194, 195].

Длительная потеря массы может предотвратить развитие новых случаев диабета [196, 197]. Например, в исследовании шведских больных ожирением (SOS) было показано, что у пациентов, страдающих от тяжелого ожирения (начальный ИМТ 41 kg/m^2), которым был установлен желудочный бандаж, потеря массы на 16% снизила риск развития диабета в пять раз за 8-летний период [197]. Данные, полученные в исследовании предупреждения диабета в Финляндии, показали, что изменения образа жизни привели к небольшой потере массы (~5%), снизили вероятность возникновения диабета в течение 3 лет на 58% у больных с ослабленной толерантностью к глюкозе [198].

В нескольких исследованиях было обнаружено, что пациентам с диабетом 2-го типа потерять массу труднее, чем тем, кто не страдает этим заболеванием [199, 200]. Кроме того, успешная потеря массы может быть обратно пропорционально связана с продолжительностью и тяжестью диабета [200]. Причины того, что тучные пациенты с диабетом хуже отвечают на лечение с потерей массы, неизвестны, но, возможно, на это влияют сохраняющее энергию действие улучшенного гликемического контроля (например, сниженная глюкозурия) и тенденция к увеличению массы, связанная с воздействием большинства препаратов для лечения диабета [201].

Дислипидемия

Потеря массы обычно приводит к снижению уровней сывороточных триглицеридов, общего холестерина, концентрации холестерина ЛПНП и увеличению концентрации в сыворотке холестерина ЛПВП [5, 202]. Самыми частыми во время первых 4–8 нед программы потери массы являются улучшения концентраций триглицеридов в сыворотке, общего холестерина и холестерина ЛПНП [203]. Концентрация холестерина ЛПВП в сыворотке снижается во время активной потери массы, но увеличи-

вается, как только потеря массы стабилизируется [202]. Большее снижение уровня холестерина ЛПНП наблюдают, когда потеря массы вызвана диетой в совокупности с физической активностью, а не одним каким-то типом лечения [204].

Гипертензия

Систолическое и диастолическое кровяное давление понижается с потерей массы независимо от ограничения натрия [205]. В исследованиях фазы II предупреждения гипертензии (ТОНР II), одних из самых больших интервенционных исследованиях, проведенных к настоящему моменту, приблизительно 1200 пациентов с избыточной массой тела и ожирением были рандомизированы на потерю массы вследствие соблюдения диеты или обычное ведение [206]. В этом исследовании было показано дозозависимое соотношение между потерей массы и изменением кровяного давления за 36 мес. В течение первых 6 мес успешно похудевшие пациенты ощутили заметное снижение кровяного давления. Однако среди пациентов, которые вернули большую часть или всю потерянную массу, кровяное давление устойчиво увеличивалось приблизительно до базовых значений.

Заметная потеря массы, вызванная операцией на желудке, улучшает или полностью излечивает гипертензию приблизительно у $2/3$ очень тучных пациентов, страдающих гипертензией [207]. Тем не менее недавно собранные в исследовании SOS данные позволяют предположить, что благоприятное воздействие потери массы на кровяное давление не может сохраняться длительное время [208]. Большая часть улучшения кровяного давления наблюдается в первые 1–2 года после операции на желудке и исчезает к 3-му году. В последующие 5 лет постепенно увеличивалось как систолическое, так и диастолическое кровяное давление. Эти результаты подразумевают, что в контроле кровяного давления также важны текущий энергетический баланс и направленное изменение массы. В исследовании SOS обнаружено значительное влияние потери массы на частоту развития других связанных с ожирением болезней. Например, длительное поддержание основной потери массы после желудочной хирургии было связано со значительным и постоянным сокращением риска развития диабета.

В исследовании SOS обнаружено значительное влияние потери массы на частоту развития других связанных с ожирением болезней. Например, длительное поддержание основной потери массы после желудочной хирургии было связано со значительным и постоянным сокращением риска развития диабета.

В нескольких больших проспективных эпидемиологических и интервенционных исследованиях сообщалось о сниженной частоте возникновения гипертензии при потере массы. Например, в ТОНР II было обнаружено, что у людей, поддержавших потерю массы, по крайней мере, на 4,5 кг в течение 36 мес, наблюдалось уменьшение риска развития гипертензии на 65% по сравнению с представителями контрольной группы, которые прибавили 1,8 кг [206]. Исследование состояния здоровья медсестер выявило прямую корреляцию между риском развития гипертензии и изменениями массы тела среди женщин с нормальным давлением, которых наблюдали в течение 12–15 лет. При потере от 5 до 9,9–10 кг или более риск развития гипертензии снизился на 15 и 26% соответственно [209].

Сердечно-сосудистые заболевания

Небольшая потеря массы может одновременно затронуть всю группу сердечно-сосудистых факторов риска, связанных с ожирением. В Фрамингемском (Framingham) исследовании потеря 5 фунтов (2,25 кг) массы тела или более в течение 16 лет была связана с 48% (у мужчин) и 40% (у женщин) сокращением суммы факторов риска (определенной как самая высокая квинтиль систолического кровяного давления, концентраций сывороточных триглицеридов, общего сывороточного холестерина, уровня глюкозы в крови натощак, ИМТ и самой низкой квинтили холестерина

ЛПВП) [210]. Улучшение сердечно-сосудистой структуры и функции, связанной с потерей массы, включает сокращение объема крови и гемодинамических требований на сердце, массы левого желудочка и размера камеры, а также толщины септической перегородки [211]. Такие улучшения сердечной функции могут быть ответственными за сниженную частоту боли в груди и одышки, на которую жалуются пациенты, похудевшие после бариатрической хирургии [212]. Потеря массы тела могла бы также задержать прогрессию атеросклероза. В одном исследовании прогрессия утолщения интимы сонной артерии за 4 года была в три раза выше у людей, не подвергавшихся лечению и страдающих ожирением, по сравнению с теми, кто похудел после операции на желудке [193].

Заболевания легких

Потеря массы улучшает легочную функцию, течение обструктивного апноэ во время сна и синдром гиповентиляции вследствие ожирения. Даже небольшая потеря массы тела уменьшает тяжесть апноэ, улучшает режим сна и снижает гиперсомнию (повышенная сонливость) в течение дня [213, 214]. Показано, что более заметная потеря массы, вызванная бариатрической хирургией, облегчает синдром гиповентиляции вследствие ожирения коррекцией газов артериальной крови, объема легкого и сердечного давления заполнения [215]. Длительная потеря массы поддерживает такое улучшение апноэ во время сна и гиповентиляции вследствие ожирения, однако с восстановлением массы симптомы заболевания легких возвращаются.

Функция репродуктивных органов и мочевых путей у женщин

Показано, что при значительной потере массы тела (>20% первоначальной) излечивались недержание мочи вследствие переполнения мочевого пузыря [157], аменорея и улучшалась фертильность.

ВЛИЯНИЕ НА СМЕРТНОСТЬ

До настоящего момента нет убедительных доказательств, указывающих на то, что потеря массы у тучных людей уменьшает смертность. Фактически большинство эпидемиологических исследований показало, что потеря массы или ее колебание увеличивает смертность [216]. Однако в этих исследованиях не учитывались отдельно намеренная и неумышленная потеря массы, поэтому на результаты, возможно, повлияла неумышленная потеря массы, вызванная сопутствующей болезнью.

Влияние намеренной потери массы на смертность было оценено в трех исследованиях, основные данные по которым получены между 1959 и 1960 гг., в среднем участники наблюдались в течение 12 лет [217–219]. Общие результаты этих исследований позволяют предположить, что намеренная и, возможно, транзиторная потеря массы тела могла бы увеличить выживание среди людей с избытком массы и ожирением, страдающих сахарным диабетом 2-го типа. Однако эти данные не являются заключительными, поскольку в данных исследованиях участники самостоятельно сообщали о потере массы, к тому же она произошла до первоначального сбора информации и не были определены возможные изменения массы, которые могли произойти в течение исследования. Поэтому необходимо проведение длительных проспективных исследований для определения истинного отношения между намеренной потерей массы тела и выживанием у страдающих ожирением людей.

Лечение ожирения

Многие страдающие ожирением люди могут достичь кратковременной потери массы только с помощью диеты, но успешное длительное поддержание массы намного труднее. «Эффект возвращения массы после его снижения» и резкий сброс и набор

веса — популярные термины, используемые для описания повторных циклов потери массы и последующего ее возвращения [220]. Хотя некоторые неблагоприятные последствия были связаны с циклическим изменением массы [221], доступные данные по влиянию на здоровье такого изменения массы неокончательны и не должны удерживать тучных людей от попытки похудеть [220]. В настоящее время доступное лечение потери массы включает изменение диеты, увеличение физической активности, модификацию поведения, медикаментозное лечение и хирургию.

ИЗМЕНЕНИЕ ДИЕТЫ

Для большинства тучных людей более достижим отрицательный энергетический баланс путем уменьшения потребления пищи, а не повышение физической активности. Поэтому изменение диеты считается краеугольным камнем воздействия для потери массы. Диеты для похудения обычно подразумевают изменения содержания энергии и макропитательного состава. Однако достижимая степень потери массы зависит прежде всего от содержания энергии в диете, а не ее относительного макропитательного состава.

Энергетическое содержание

Диеты для похудения могут быть классифицированы в соответствии с их энергетическим содержанием. Сбалансированная дефицитная диета из обычных продуктов содержит менее 1500 ккал/сут и соответствующий баланс макропитательных веществ. Низкокалорийные диеты содержат 800–1500 ккал/сут и потребляются в виде жидких продуктов, пищевых батончиков, обычной пищи или их комбинации. Очень низкокалорийные диеты содержат менее 800 ккал/сут, богаты белком (70–100 г/сут) и бедны жиром (<15 г/сут). Такие диеты можно применять в виде коммерчески готовой жидкой формулы и они могут включать пищевые батончики. Очень низкокалорийные диеты, потребляемые в виде регулярных приемов пищи (главным образом постного мяса, рыбы или домашней птицы) известны как протеиновые диеты.

Согласно руководящим принципам лечения, недавно выпущенным Национальными институтами здоровья США (NIH) [5], люди, весившие больше нормы (ИМТ 25,0–29,9 кг/м²) и имеющие увеличенный в два или более раз риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также люди с ожирением I класса (ИМТ 30,0–34,9 кг/м²) должны снизить потребление энергии приблизительно на 500 ккал/сут. Такой дефицит в потреблении энергии будет способствовать потере 1 фунта (0,45 кг) в неделю и приведет приблизительно к 10% сокращению начальной массы тела за 6 мес. Для людей с более тяжелым ожирением (ИМТ ≥35,0 кг/м²) NIH рекомендуют более агрессивный недостаток энергии в 500–1000 ккал/сут. У таких людей подобный дефицит энергии будет способствовать потере 1–2 фунтов в неделю и также приведет к 10% потере массы за 6 мес.

Общие ежедневные требования энергии могут быть оценены при использовании стандартных уравнений, таких как уравнение Харриса–Бенедикта (Harris–Benedict) [222] или уравнения Всемирной организации здравоохранения [223], учитывающих массу тела и рост пациента, его возраст, пол и уровень активности. Однако использование стандартных уравнений осложнено и может быть ненадежно у страдающих ожирением людей. Простые руководящие принципы диеты, описанные в общих чертах в табл. 2-5 и 2-6 [5, 6], предложены в качестве альтернативы специфической энергодефицитной диете, основанной на ежедневных энергетических требованиях пациента. Пациенты, следующие этим руководящим принципам, обычно худеют. Поскольку многие больные полностью не придерживаются предписанной им диеты, энергетическое содержание диеты должно постоянно регулироваться согласно потере массы пациентом.

Таблица 2-5. Предполагаемый энергетический состав начальной диеты с ограничением калорий

| Масса тела, фунты | Предполагаемое потребление энергии, ккал/сут |
|-------------------|--|
| 150–199 | 1000 |
| 200–249 | 1200 |
| 250–299 | 1500 |
| 300–349 | 1800 |
| ≥350 | 2000 |

Таблица 2-6. Предполагаемый состав макроэлементов начальной диеты с ограничением калорий

| Макроэлемент | Предполагаемое количество |
|---------------------------------|---------------------------|
| Жир | 20–30% общей калорийности |
| Насыщенные жирные кислоты | 8–10% общей калорийности |
| Мононасыщенные жирные кислоты | До 15% общей калорийности |
| Полиненасыщенные жирные кислоты | До 10% общей калорийности |
| Холестерин | <300 мг/сут |
| Белок | 15–20% общей калорийности |
| Углеводы | 55–65% общей калорийности |

На эффективность потери массы при низкокалорийных диетах были проверены более 30 проспективных рандомизированных контролируемых исследований [5]. Комбинированные результаты этих испытаний показали, что низкокалорийная диета на 1000–1500 ккал/сут вызывает приблизительно 8% потерю массы через 16–26 нед лечения. Однако эти результаты могут быть нетипичными, если низкокалорийная диета предписывается в обычной клинической практике, поскольку участникам испытания предлагали добровольно регистрировать потери массы, и большинство протоколов исследования включало в форму лечения изменения поведения.

Использование очень низкокалорийных диет вызывает потерю массы около 15–20% через 12–16 нед лечения, но обычно эта потеря не поддерживается [224, 225]. К тому же в нескольких рандомизированных исследованиях было показано, что масса возвращается в большей степени после очень низкокалорийной диеты, чем после просто низкокалорийной [226–229]. Именно поэтому спустя 1 год после лечения потеря массы тела при соблюдении очень низкокалорийной диеты часто такая же, как и полученная с помощью низкокалорийной диеты. Кроме того, начальная потеря массы при соблюдении этих диет одинакова, когда они потребляются аналогичным образом. Например, потеря массы, наблюдаемая у пациентов, получающих жидкую диету, обеспечивающую 420 ккал/сут, была незначительно больше, чем наблюдаемая у людей, потреблявших жидкую диету, обеспечивающую 800 ккал/сут [230]. Это предполагает, что пациенты, соблюдающие очень низкокалорийные диеты, либо в меньшей степени следовали диете, либо больше снижают расходование энергии, чем соблюдавшие низкокалорийную диету. При следовании очень низкокалорийным диетам существует риск развития медицинских осложнений, связанных с соблюдением диеты, таких как гипокалиемия, обезвоживание и образование желчных камней. Поэтому пациенты, соблюдающие очень низкокалорийную диету,

требуют более тщательного медицинского наблюдения, чем те, которые придерживаются низкокалорийной диеты.

Состав макроэлементов

Изменение макропитательного состава диеты не вызывает потерю массы, если не снижено общее потребление энергии. Обычно для снижения массы предписывают низкожировые диеты, поскольку они облегчают ограничение энергии. Триглицериды, основной компонент пищевого жира, увеличивают вкусовую привлекательность и энергетическую емкость пищи. Результаты эпидемиологических и интервенционных исследований диеты предполагают, что увеличенное потребление жиров связано с увеличением общего энергетического потребления и повышением массы тела [231]. Наоборот, данные большого количества исследований позволяют предположить, что снижение потребления жира связано с непосредственным уменьшением общего потребления энергии и снижением массы тела, даже когда потребление углеводов и белков не ограничено.

Прямое соотношение между изменением в диетическом потреблении жира и массой тела обнаружено при метаанализе 37 интервенционных исследований I или II этапов низкожировых диет (<30% ккал в качестве жира), рекомендуемых Национальной образовательной программой по холестерину для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний [232]. Данные другого метаанализа способствуют предположению, что количество сброшенных килограммов с помощью диеты с низким содержанием жиров непосредственно связано с тяжестью ожирения [233].

Эффекты потери массы на диете с низким содержанием жиров могут быть связаны с влиянием пищевого жира на энергетическую емкость. Энергетическая емкость определяется как энергия (то есть калории), присутствующая в пище при данной массе (г). Поскольку энергетическая емкость жира настолько велика, существует высокая корреляция между содержанием жира в диете и энергетической емкостью диеты. Согласно краткосрочным исследованиям, длящимся до 14 дней, потребление энергии регулируется в соответствии с массой поглощенной пищи, а не содержания в ней жира или энергии [234]. Например, масса поглощенной пищи была одинакова, когда худощавые и тучные пациенты придерживались по желанию либо высокожировой/высокоэнергоемкой (1,5 ккал/г) диеты, либо низкожировой/низкоэнергоемкой диеты (0,7 ккал/г) [235]. В результате потребление энергии при высокожировой/высокоэнергоемкой диете (3000 ккал/сут) было почти в два раза больше потребления пищи при соблюдении низкожировой/низкоэнергоемкой диеты (1570 ккал/сут). В других исследованиях масса поглощенной пищи также оставалась такой же, когда пациентам давали жидкую пищу с аналогичной энергетической емкостью, но различающуюся по содержанию жира (от 20 до 60%) [236], и когда энергетическая емкость изменялась, но содержание жира оставалось постоянным [237]. Результаты таких краткосрочных исследований показывают, что само по себе содержание жира в пище не влияет на общее потребление энергии, кроме его участия в энергетической емкости диеты и вкусовой привлекательности пищи. Могут ли диеты, содержащие низкую энергетическую плотность, помочь индуцировать и поддержать потерю массы, еще необходимо подтвердить долгосрочными исследованиями на людях, страдающих ожирением.

В нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях были оценены низкоуглеводные диеты как потенциальное средство лечения ожирения. В нескольких краткосрочных (<12 нед) испытаниях [238] сравнивали влияние низко- и высокоуглеводных диет на потерю массы при постоянном потреблении энергии. Эти исследования предполагают, что, несмотря на одинаковое потребление энергии, потеря массы в течение первых 4 нед может быть больше при диете с низким содержанием углеводов, чем с высокой их концентрацией, но потеря массы в промежутке между 6 и 12 нед была одинаковой для обеих диет. Результаты пяти из шести проводимых у взрослых

РКИ [239–244] позволили обнаружить, что пациенты, получающие низкоуглеводную диету (приблизительно 25–40% углеводов), достигли более быстрой (6 мес) [239–241], но недлительной (12 мес) [239, 243, 244] потери массы по сравнению с получающими низкожировую (приблизительно 25–30% жира, 55–60% углеводов). Данные этих исследований также показали, что большее улучшение концентраций сывороточных триглицеридов и холестерина ЛПВП, а не сывороточного холестерина ЛПНП, наблюдалось в группе, соблюдающей низкоуглеводную диету, по сравнению с теми, кто придерживался низкожировой диеты. Механизм, ответственный за снижение массы тела, связанный с низкоуглеводной диетой, может быть объяснен уменьшением общего потребления энергии [245]. Однако механизм, ответственный за уменьшенное потребление энергии при ограничении потребления углеводов, несмотря на неограниченное потребление жира и белков, неизвестен.

ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Скорость метаболизма

Хотя во время физических упражнений происходит абсолютное увеличение расходов энергии, дополнение регулярных упражнений к программе снижения массы незначительно влияет на расходы энергии в состоянии покоя (РЭП). В метаанализе проспективных контролируемых исследований, в которых тучные участники были рандомизированы по соблюдению только диеты или диеты с упражнениями, добавление физических упражнений действительно позволило уменьшить ожидаемое снижение РЭП, когда РЭП был откорректирован по массе тела [246].

Состав тела

Состав тела меняется под влиянием физических упражнений. Объединенные данные двух метаанализов показали, что физическая активность может снизить потерю ОМ, которая наблюдается при похудении [247]. Когда вызванная диетой потеря массы тела составляла приблизительно 10 кг, регулярная физическая активность низкой или умеренной интенсивности снижала процент массы, потерянной в виде ОМ, приблизительно с 25 до 12%. Хотя различие массы, потерянной в виде ОМ, было больше в процентном выражении, оно, тем не менее, составляло лишь незначительное (~1 кг) различие в абсолютном количестве потерянного ОМ. Подобное сохранение ОМ при физической нагрузке необязательно отражает сохранение мышечных белков, но вместо этого может свидетельствовать о задержке воды в теле и мышечного гликогена. Действительно, при исследовании баланса азота не было обнаружено его недостатка при упражнениях во время потери массы у женщин, вызванной соблюдением диеты [248]. Не ясно, существует ли различие между влиянием упражнений на выносливость и с сопротивлением на сохранение ОМ, поскольку доступные данные ограничены и противоречивы.

Диабет и ишемическая болезнь сердца

Физические упражнения на выносливость увеличивают чувствительность к инсулину [249], понижают риск развития диабета [250, 251] и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [252].

Потеря массы

Увеличение только физической активности — неэффективная стратегия для начальной потери массы тела. В большинстве исследований было показано, что умеренная длительная активность, например оживленная ходьба в течение 45–60 мин 4 раза в неделю в течение 1 года, обычно вызывает только незначительную потерю массы [246]. У тучных людей дефицит энергии, образующийся при физической активности, обычно намного меньше и требует большего усилия, чем дефицит энергии при

снижении калорийности диеты. Например, чтобы потерять 1 фунт жира, пациент с ожирением должен был бы проходить или пробегать приблизительно 4,5 мили в день в течение одной недели или потреблять на 500 ккал/сут меньше в течение этого же времени.

Хотя одни только упражнения неэффективны в индукции начальной потери массы, важным компонентом успешного длительного управления массой могло бы быть повышение физической активности. Несколько крупномасштабных поперечных исследований показали, что тучные люди, имеющие опыт успешного поддержания потери массы тела в течение 1 года или более, регулярно занимались физическими упражнениями [253, 254]. При ретроспективном анализе данных проспективных рандомизированных исследований показано, что пациенты, соблюдающие диету и регулярно занимающиеся физическими упражнениями, продолжают в течение значительно более длительного времени поддерживать потерю массы, чем пациенты, прекратившие тренироваться и только соблюдавшие диету [255]. Однако, когда данные оценивали с позиции строгого соответствия с протоколом лечения, в большинстве проспективных рандомизированных исследований не было показано, что упражнения имеют статистически существенное влияние на длительное поддержание потери массы, по-видимому, из-за недостаточного следования программе физической нагрузки [256].

Количество упражнений, связанное с поддержанием потери массы, значительно и требует расходования приблизительно 2500 ккал/нед [257, 258]. Этот уровень расходования энергии может быть достигнут регулярной энергичной активностью (аэробика, езда на велосипеде или бег трусцой) в течение приблизительно 30 мин в день или более умеренной деятельностью (оживленная ходьба) в течение 60–75 мин в день. Большинство людей, страдающих ожирением, не могут легко достичь этого уровня активности. Именно поэтому первоначально следует прописать небольшую активность и постепенно ее увеличивать в течение долгого времени.

ИЗМЕНЕНИЕ ПОВЕДЕНИЯ

Принципы

Лечение с помощью изменения поведения основано на попытке позволить пациентам, страдающим ожирением, признать и впоследствии изменить привычки питания и физической активности, которые привели их к ожирению. Изменение поведения основано на классическом согласованном принципе: поведение часто инициируется предшествующим событием. Ассоциация между предшествующим событием, например просмотром телепередач, и поведением, например едой, усилена повторением таким образом, что чем чаще эти два события соединены, тем более сильной становится ассоциация между ними.

Модификация поведения для лечения ожирения обычно предусматривает множественные стратегии изменения привычки питания и активности. Эти стратегии включают контроль стимула (избегание сигналов, которые стимулируют принятие пищи), самоконтроль (ведение ежедневного учета рациона питания и физической активности), решающие проблему навыки (развитие систематического анализа проблемы и установление возможных решений), когнитивное реструктурирование (позитивное мышление), социальная поддержка (сотрудничество с членами семьи и друзьями в изменении поведения и образа жизни) и предупреждение повторения (методы, способствующие восстановлению после приступов обжорства или возвращения массы).

Эффективность

Использование группового комплексного терапевтического изменения поведения обычно приводит приблизительно к 9% потере начальной массы через 20–26 нед [259]. После окончания лечения обычно возвращается предыдущая масса. Хотя

в течение года после лечения пациенты возвращают приблизительно 30–35% потерянной массы, большинство удерживают клинически существенную потерю более 5% начальной массы тела [260]. Увеличение продолжительности программ изменения поведения только незначительно улучшило потерю общей массы, но, вероятно, это предотвращает ее возвращение, которое обычно происходит после прекращения лечения [261].

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Обзор

Обычное лечение ожирения связано с высокой частотой рецидивов. Именно поэтому самая важная цель медикаментозного лечения состоит в том, чтобы поддержать длительную потерю массы. Медикаментозное лечение нельзя считать быстрым способом потери массы, поскольку пациенты, худеющие с применением медикаментозного лечения, обычно возвращают массу после прекращения воздействия [262, 263]. Некоторые тучные пациенты не отвечают на медикаментозное лечение, к тому же длительный успех маловероятен, если потеря массы не происходит в течение первых 4 нед медикаментозного лечения [264].

Потеря массы тела обычно выходит на плато к 6 мес лечения, и она начинает увеличиваться через 1 год [262, 263]. Это наблюдение подразумевает, что эффективность лекарственной потери массы со временем снижается, либо ожирение является прогрессирующим заболеванием, либо присутствуют обе причины одновременно. Результат лечения менее успешен, когда лекарственные препараты используют в качестве единственного способа лечения, по сравнению с теми случаями, когда медикаментозное воздействие представляет собой часть всесторонней программы потери массы, которая включает диету, физическую активность и изменение поведения (рис. 2-5) [256]. Применение одного только медикаментозного лечения ожирения подвергает пациентов риску отсутствия медицинских преимуществ всестороннего лечения.

В табл. 2-7 перечислены препараты для лечения ожирения, одобренные в настоящее время Управлением по контролю над пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США. Все одобренные в настоящее время лекарства, вызывающие потерю массы тела, действуют на снижение аппетита, за исключением орлистата, ингибирующего поглощение жира пищи. За прошедшие несколько лет три препарата, снижающие аппетит, были изъяты с рынка из-за повышенной частоты возникновения порока клапана сердца (фенфлурамин® и дексфенфлурамин®) [265] или геморрагического инсульта (фенилпропаноламин®) [266], связанных с их использованием.

Таблица 2-7. Лекарственные препараты, одобренные Управлением по контролю над пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США, для лечения ожирения

| МНН | Торговое название |
|--|---|
| Бензфетамин HCl ^р | Дидрекс ^р |
| Фендиметразин тартрат ^р | Бонтрил ^р , Плегин ^р , Прелу-2 ^р , X-Трозин ^р |
| Фентермин ^р | Ионамин ^р , Адипекс-П ^р , Фастин ^р , Оби-трим ^р |
| Диэтилпропион гидрохлорид ^р | Тенуат ^р , Тенуат доспан ^р |
| Мазиндол® | Санорекс ^р , Мазанор ^р |
| Сибутрамин | Меридиа* |
| Орлистат | Ксеникал* |

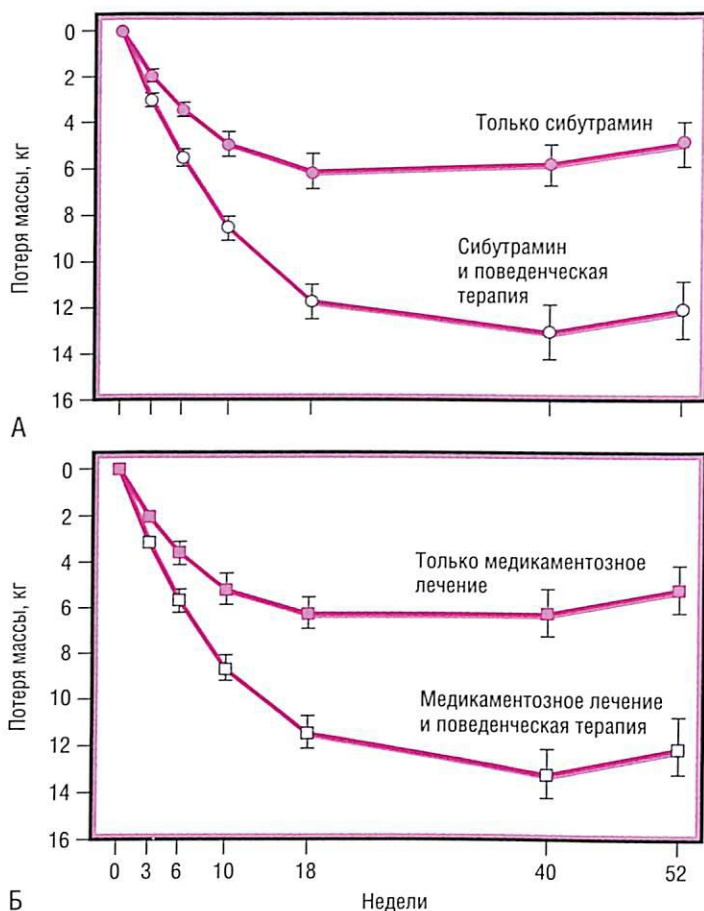


Рис. 2-5. Потеря массы у пациентов с ожирением, лечившихся только с помощью препарата, снижающего аппетит (сибутрамин), либо только поведенческого воздействия (А), либо медикаментозного лечения и поведенческого воздействия (Б). Можно отметить, что большая потеря массы тела достигается при совместном использовании лекарств против ожирения и изменения образа жизни по сравнению с тем, когда их применяют по отдельности. [Wadden T.A., Berkowitz R.I., Womble L.G. et al. Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity // N. Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 353. — P. 2111–2120, с изменениями.]

Все препараты, снижающие аппетит, кроме мазиндола®, получены из β -фенилэтиламина — предшественника амфетамина. Структуры этих лекарственных средств были химически изменены для уменьшения развития зависимости. Препараты, снижающие аппетит, затрагивают моноаминную (артеренол, серотонин и допамин) систему в гипоталамусе и, таким образом, увеличивают насыщение (уровень насыщения во время еды, который влияет на количество потребляемой пищи), чувство сытости (ощущение голода после еды, которое влияет на частоту еды) или оба механизма.

Моноаминные медиаторы синтезируются из тирозина и содержатся в гранулах, выпускающих свое содержимое из пресинаптических нервных окончаний в межнейронную щель между пре- и постсинаптическими нервами. Лишь небольшая часть моноаминов, выпущенных в межнейронную щель, фактически связывается с постсинаптическими рецепторами и, таким образом, передает сигнал от одного нерва к дру-

гому. Большинство высвобождаемых моноаминов поглощается обратно пресинаптическим нервным окончанием, где они либо подвергаются деградации, либо повторно упаковываются в гранулы для последующего высвобождения.

Медикаментозное лечение потери массы тела одобрено для пациентов, у которых нет никаких противопоказаний к лечению, и чей ИМТ более 30,0 кг/м² либо между 27,0 и 29,9 кг/м² и присутствует связанное с ожирением заболевание. Поскольку был опубликован всеобъемлющий обзор медикаментозного лечения ожирения [267], далее будут рассмотрены лишь долгосрочные (>6 мес) проспективные РКИ, которые определяли эффективность потери массы и безопасность: это сибутрамин и орлистат, единственные лекарственные препараты, одобренные в настоящее время для длительного использования в ведении ожирения.

Сибутрамин

Сибутрамин ингибирует нейронное повторное поглощение норэпинефрина, серотонина и, в меньшей степени, допамина. Это увеличивает насыщение, а не чувство сытости. У людей сибутрамин также способствует небольшому увеличению скорости метаболизма через несколько часов после его введения [268]. В настоящее время рекомендуемая начальная доза сибутрамина составляет 10 мг/сут [269]. Эта ежедневная доза может быть уменьшена или увеличена на 5 мг при плохой переносимости или неадекватной потере массы. Введение сибутрамина в дозах между 1 и 30 мг/сут в течение 24 нед демонстрирует дозозависимую потерю массы в пределах от 0,9% начальной массы тела по сравнению с плацебо до 7,7% при применении 30 мг сибутрамина в сутки [270].

Известны результаты двух годичных РКИ по влиянию лечения сибутрамином на потерю и поддержание массы тела [271, 272]. Результаты одного из них появились только в виде абстракта [271], а в другом исследовании принимали участие только ожирелые пациенты с гипертензией, контролируемой лекарственными препаратами [272]. В обоих исследованиях все участники получили минимальное дополнительное лечение для оптимизации массы. Пациенты, принимавшие плацебо, потеряли меньше массы, чем обычно теряют в таких группах в других испытаниях. По сравнению с участниками, принимавшими плацебо, пациенты, использовавшие сибутрамин (10–20 мг/сут), потеряли больше массы. В первом исследовании 39% рандомизированных пациентов потеряли 10% или более первоначальной массы тела по сравнению с 9% рандомизированных пациентов, принимавших плацебо [271]. Во втором исследовании тучных больных гипертензией 13% рандомизированных пациентов при приеме сибутрамина потеряли 10% или более массы тела по сравнению с 4% рандомизированных пациентов, принимавших плацебо [272].

Также опубликованы результаты двух проспективных РКИ, в которых оценивалась эффективность терапии сибутрамином в долгосрочном управлении массой после потери определенного ее количества [273, 274]. В первом испытании люди, страдающие ожирением, которые потеряли по крайней мере 6 кг после 4-недельного соблюдения очень низкокалорийной диеты, возобновляли обычную диету с некоторыми рекомендациями и были случайным образом выбраны на 1 год лечения плацебо или сибутрамином [273]. В течение года после рандомизации пациенты, принимавшие сибутрамин, дополнительно потеряли 5,2 кг, а те, кто принимал плацебо, прибавили 0,5 кг. Общие потери массы в исследовании составляли 12,9 кг у пациентов, принимавших сибутрамин, и 6,9 кг у принимавших плацебо. Начальная потеря массы, достигнутая на очень низкокалорийной диете, сохранялась или увеличилась на 74% у людей, принимавших сибутрамин, по сравнению с 41% тех, кто принимал лишь плацебо.

Во втором испытании тучные пациенты, потерявшие более 5% начальной массы после 6 мес лечения сибутрамином (10 мг/сут) и диеты с дефицитом 600 ккал/сут,

были рандомизированы для лечения либо сибутрамином (увеличенным от 15 до 20 мг/сут), либо плацебо [274]. Все участники получили рекомендации по диете. Почти половина пациентов, начавших участие в исследовании, была не в состоянии закончить 18-месячную программу лечения. Среди пациентов, закончивших исследование, — 43% тех, кто использовал сибутрамин, но только 16% тех, кто с помощью плацебо поддержал 80% или более свою первоначальную 6-месячную потерю массы. В среднем участники, продолжавшие применение сибутрамина, поддерживали свою потерю массы в течение 1 года, после чего наблюдалось небольшое и прогрессивное ее увеличение, но у пациентов, принимавших плацебо, сразу же после прекращения лечения сибутрамином наблюдалось прогрессивное увеличение массы.

Самые общие побочные эффекты терапии сибутрамином — сухость во рту, головная боль, запор и бессонница. Сибутрамин также вызывает небольшое увеличение кровяного давления (~2–4 мм рт.ст.) и частоты пульса (~4–6 в минуту) [270]. Однако у некоторых пациентов наблюдается намного большее увеличение кровяного давления или частоты сердечных сокращений, что требует сокращения дозы или прекращения лечения.

Орлистат

Орлистат синтезируется из липстатина — продукта *Streptomyces toxytricini*; он ингибирует липазы млекопитающих [275]. Орлистат связывает липазы в желудочно-кишечном тракте и таким образом блокирует усвоение триглицеридов пищи. Такое ингибирование усвоения жиров уменьшает мицеллообразование и впоследствии — поглощение длинноцепочечных жирных кислот, холестерина и определенных жирорастворимых витаминов. Степень мальабсорбции жира криволинейно связана с дозой орлистата [276]. Выделение приблизительно 30% принятых с пищей триглицеридов, которые находятся около максимального значения плато, происходит в дозе 360 мг/сут (120 мг три раза в день с приемами пищи). Орлистат никак не влияет на системные липазы, поскольку поглощается менее 1% введенной дозы [277].

Многочисленные клинические испытания орлистата включали лечение низкими дозами (30 и 60 мг три раза в день), которые не были эффективны. Таким образом, в настоящее время рассматриваются только данные, полученные со стандартом рекомендуемой дозы 120 мг три раза в день. Эффективность лечения орлистатом (120 мг три раза в день) в стимулировании и поддержании потери массы была оценена в нескольких проспективных РКИ, которые продлились более 1 года [278–284]. За 1 год приблизительно $\frac{1}{3}$ пациентов, принимающих орлистат, по сравнению с контрольной группой, получавших плацебо, потеряли 5% или больше начальной массы тела; две трети пациентов, принимавших орлистат, потеряли 10% или более. Больные, зарегистрированные в исследовании, сопровождающемся первой помощью, не включающей воздействия на поведение или консультации врача-диетолога [272], не показали таких результатов, как те участники исследования, которым обеспечили формальное изменение поведения и предоставили рекомендации по диете [278, 279]. Успешная потеря массы была достижима труднее для пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [283].

Длительная эффективность орлистата в поддержании первоначальной потери массы оценивалась через 1 год в нескольких РКИ, включая расширенные исследования второго года испытаний [278]. В течение второго года этих исследований с целью предотвращения возвращения массы, а не дополнительной ее потери, было разрешено более свободное потребление энергии. Приблизительно половина первоначально отобранных пациентов завершила второй год. Через 1 год в обеих группах испытуемых, потребляющих как плацебо, так и орлистат, масса увеличивалась. Однако к концу второго года относительная потеря массы была больше при приеме орлистата по сравнению с плацебо.

Результаты нескольких РКИ позволяют предположить, что введение орлистата связано со снижением сывороточных концентраций холестерина ЛПНП, которое не зависит от влияния только потери массы. Даже после учета процента потери массы тела в данных исследованиях было обнаружено, что пациенты, принимавшие орлистат, выдержали большее сокращение концентраций холестерина ЛПНП в сыворотке по сравнению с теми, кто принимал плацебо [278, 279]. Механизм, ответственный за этот эффект, может быть связан с индуцированным орлистатом ингибированием абсорбции холестерина из пищи [285].

Самыми частыми побочными эффектами, связанными с лечением орлистатом, являются желудочно-кишечные жалобы. С ними однажды или несколько раз сталкивались приблизительно 70–80% пациентов, принимавших орлистат, по сравнению с 50–60% принимавших плацебо [278–281, 283]. Нарушения работы ЖКТ умеренной или слабой интенсивности вызваны мальабсорбцией жира и обычно наблюдаются в течение первых 4 нед после начала лечения. Пациенты редко сообщали более чем о двух эпизодах, несмотря на длительное лечение орлистатом. Применение орлистата также может влиять на состояние жирорастворимых витаминов и абсорбцию некоторых липофильных лекарственных препаратов [278–280, 286], поэтому всем пациентам, принимающим это лекарственное средство, рекомендуется ежедневно давать поливитаминные добавки, к тому же орлистат не следует принимать по крайней мере за 2 ч до или после приема витаминных добавок или липофильных препаратов.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Обзор

Желудочно-кишечная хирургия — самый эффективный подход для индукции основной потери массы у чрезвычайно тучных пациентов. В 1991 г. на консенсусной конференции Национального института здоровья США (NIH) были приняты руководящие принципы для хирургического лечения ожирения [287]. Согласно этим принципам, подходящими кандидатами для хирургического вмешательства оказались пациенты с ИМТ 40 кг/м² или более либо те, чей ИМТ варьирует от 35,0 до 39,9 кг/м² и присутствует одно или несколько тяжелых медицинских осложнений ожирения (например, гипертензия, сердечная недостаточность, сахарный диабет 2-го типа, апноэ во время сна). Дополнительными квалификационными критериями служат неспособность поддержать потерю массы тела при обычном лечении, приемлемые риски оперативного вмешательства, отсутствие активной наркотической зависимости, способность следовать длительному лечению и необходимое наблюдение.

В настоящее время хирургические процедуры при ожирении могут быть распределены на те, которые вызывают прежде всего ограничение желудка, и те, которые вызывают нарушение пищеварения и абсорбции. Все процедуры выполняют лапароскопически, но это технически сложный подход, обычно требующий большой практики.

Процедура обходного желудочного анастомоза

Процедура обходного желудочного анастомоза, так же известная как хирургия по Ру (Roux-en-Y), предусматривает создание маленького (10–30 мл) проксимального желудочного мешочка, который опустошается в участок тощей кишки, куда накладывается Y-образный анастомоз по Ру. ИМТ пациента определяет длину фрагмента Ру (рис. 2-6, А). У пациентов с ИМТ менее 50 кг/м² обычно используют фрагмент длиной 45–60 см, а у пациентов с ИМТ 50 кг/м² или больше — 150 см (обходной желудочный анастомоз с длинным фрагментом), что способствует лучшей потере массы без увеличения риска дефицита питательных веществ [2, 8]. Несмотря на то что обходной желудочный анастомоз — это прежде всего ограничительная процедура, в результате обхода желудка, двенадцатиперстной кишки и верхней тощей кишки действительно

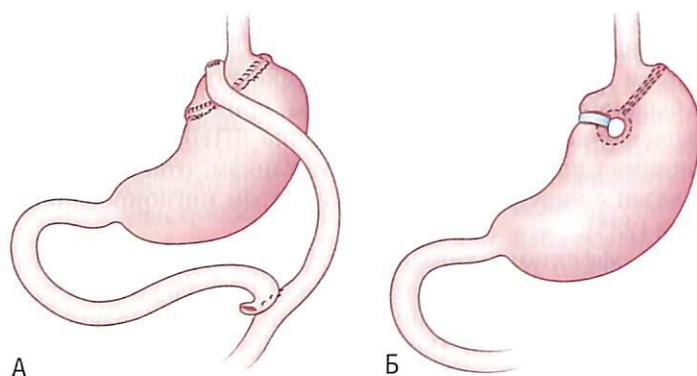


Рис. 2-6. Схематичное изображение процедуры желудочно-кишечного анастомоза (А) и вертикальной гастропластики (Б). [Klein S., Wadden T.A., Sugerman H. AGA technical review on obesity // Gastroenterology. — 2002. — Vol. 123. — P. 882-932.]

наблюдается некоторое нарушение абсорбции. Определенные осложнения, связанные с процедурой желудочного анастомоза, включают краевые язвы, стриктуру стромы, расширение обхода желудка, разрушение основной линии, внутренние грыжи, нарушение абсорбции определенных питательных веществ и демпинг-синдром.

Гастропластика

Вертикальная гастропластика и установка силиконового кольца, так же известные как простое уменьшение желудка, предусматривают создание маленького мешочка в месте соединения желудка с пищеводом вдоль малой кривизны желудка, который имеет стому, ограниченную односантиметровым полипропиленом или силиконовым кольцом, и открывается в остальную часть желудка (рис. 2-6, Б) [289, 290]. К специфическим осложнениям, связанным с гастропластикой, относят разрушение основной линии, стриктуру стомы и гастроэзофагеальный рефлюкс.

Обходной желудочный анастомоз против гастропластики

Данные, полученные из четырех проспективных рандомизированных исследований, показали, что потеря массы спустя несколько лет после хирургии была всегда больше после процедуры обходного желудочного анастомоза (потеря ~65%) по сравнению с гастропластикой (потеря ~40% лишней массы) [291-294] (рис. 2-7). Кроме того, независимые оценки каждой процедуры предполагают лучшие долгосрочные (10-14 лет) результаты в случае проведения обходного желудочного анастомоза, чем гастропластики [177, 295]. В большинстве центров в настоящее время желудочный обход считают «золотым стандартом» для хирургии ожирения.

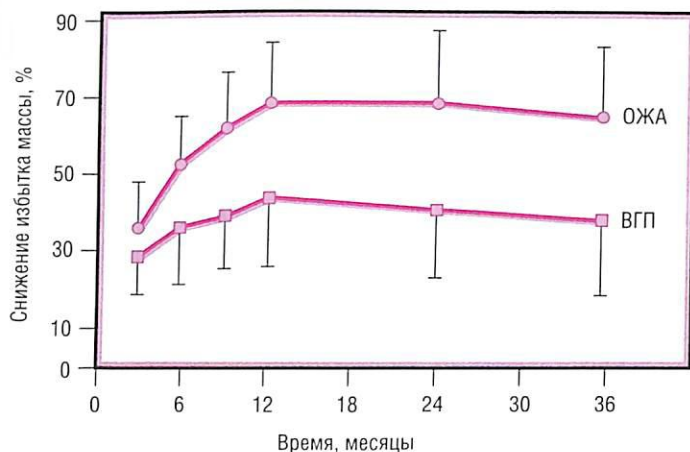


Рис. 2-7. Процент избытка массы (средний \pm среднее квадратическое отклонение), потерянной через 36 мес после процедуры обходного желудочного анастомоза (ОЖА) и вертикальной гастропластики (ВГП). [Sugerman H.J., Starkey J.V., Birkenhauer R. A randomized prospective trial of gastric bypass versus vertical banded gastroplasty for morbid obesity and their effects on sweets versus non-sweets eaters // Ann. Surg. — 1987. — Vol. 205. — P. 613-624.]

Желудочный бандаж

При процедуре лапароскопически введенного регулируемого силиконового желудочного бандажа силиконовая полоска размещается вокруг верхней части желудка под гастрозофагеальным соединением. Объем полоски может быть адаптирован с помощью раздувания или выкачивания воздушного шара, связанного с подкожным имплантированным портом, доступного подкожно. В настоящее время это самая популярная бариатрическая операция, проводимая в Европе, которая недавно была одобрена для использования в США. Степень потери массы, достигаемая с помощью регулируемого силиконового желудочного бандажа, подобна той, которую достигают при вертикальной гастропластике [296], и в течение долгого времени сопоставима с той, которую достигают после обходного желудочного анастомоза [297].

Осложнения, связанные с регулируемым силиконовым желудочным бандажом, включают расширение пищевода, эрозию полоски на желудке, слипание бандажа, инфекцию бандажа или порта, а также протечку баллонного катетера или системы, приводящие к неадекватной потере массы [298, 299]. Расширение пищевода и дисфагия могут быть результатом расположения полоски на гастрозофагеальном соединении [298]. Хотя ослабление ленты обычно уменьшает расширение, иногда необходимо ее удаление [299]. У некоторых пациентов бандажная лента прорывает желудок и должна быть удалена хирургическим путем. Когда задняя стенка желудка образует грыжу через ленту, последняя смещается. Это может вызвать обструкцию желудка и требует исправления.

Частичные процедуры желчно-панкреатического обходного анастомоза

Частичный желчно-панкреатический обходной анастомоз и частичный желчно-панкреатический анастомоз с дуоденальным отключением приводят к ограничению желудка, нарушению пищеварения и поглощения. Обе процедуры предусматривают частичную гастрэктомию и обход значительного количества тонкой кишки от желчного мешка и панкреатической секреции [300, 301]. Частичный желчно-панкреатический обходной анастомоз вызывает нарушение впитывания белков, жиров, жирорастворимых витаминов, железа, кальция и витамина B₁₂, что способствует развитию большого дефицита питательных веществ, чем это наблюдается при процедурах по ограничению желудка [300, 302]. Вероятно, частота развития недостатка белков менее распространена, а побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта не столь тяжелы после частичного желчно-панкреатического анастомоза с дуоденальным отключением, чем после частичного желчно-панкреатического обходного анастомоза. По-видимому, эти процедуры вызывают большую потерю массы (~75%), чем стандартный желудочный обход, но данные методы никогда не сравнивали напрямую в проспективном рандомизированном исследовании.

Еюноилеальный анастомоз

Еюноилеальный анастомоз был впервые описан в 1969 г. Эта процедура разработана для обхода основной части тонкой кишки, что способствует потере массы, вызывая нарушение абсорбции поглощенных питательных веществ [303, 304]. Процедуру еюноилеального анастомоза в настоящее время не проводят из-за высокой частоты возникновения тяжелых побочных эффектов. Последние развиваются вследствие нарушения потребления белковых калорий, чрезмерно быстрого роста и перемещения бактерий и избыточного поглощения оксалата (например, цирроз печени, интерстициальный нефрит, мигрирующий артрит, энтерит обходного анастомоза, нодозная эритема, оксалатный уролитиаз, гипокальциемия и электролитный дисбаланс) [305–309]. Прием метронидазола внутрь эффективен при лечении осложнений еюноилеального анастомоза, связанных с бактериальным ростом (например, мигрирующий артрит, увеличение уровня печеночных ферментов и кровотечения из воспаления в обходном кишечном анастомозе) [308, 309].

Неадекватная потеря массы после хирургического вмешательства

Приблизительно 15% пациентов не в состоянии потерять более 40% своей лишней массы (10–15% общей массы) после обходного желудочного анастомоза [192, 310]. Процент пациентов, которые не в состоянии потерять это количество массы после гастропластики, еще больше [295]. Главная причина неадекватной потери массы после обходного желудочного анастомоза — частый прием высококалорийных легких продуктов и жидкостей (например, мороженого, кексов, молочных коктейлей и газированной воды), а также закусок с высоким содержанием жиров и жареных продуктов (например, чипсов и жареного картофеля). У пациентов после гастропластики или обходного желудочного анастомоза увеличенное потребление пищи может быть связано с разрушением основной линии, особенно если пациент в состоянии съесть большие количества пищи за один раз.

Интраоперационная летальность

Если процедура выполнена опытными хирургами в крупных центрах, смертность после бариатрической хирургии составляет менее 0,5% [192, 291]. Приблизительно три четверти смертельных случаев происходят из-за утечек анастомозов и перитонита, а одна четверть — из-за легочной эмболии.

Руководящие принципы лечения

Недавно Североамериканской ассоциацией исследования ожирения совместно с NIH был разработан практический справочник по ведению избыточной массы и ожирения [269]. Краткий обзор этих принципов представлен в табл. 2-8, где изложен пошаговый подход потери массы. Для пациентов, достигших успешной длительной потери массы без бариатрической хирургии, характерны определенные типы поведения [311], поэтому целью для всех пациентов должны быть следующие четыре вида поведения.

- Соблюдение низкокалорийной диеты (1300–1400 ккал/сут) с низким содержанием жира (~25% ккал в виде жира).
- Регулярные занятия активной физической деятельностью (расходующей ~2800 ккал/нед, что эквивалентно ходьбе ~4 мили в день).
- Контроль рациона питания и физической активности.
- Регулярная проверка массы.

Таблица 2-8. Предполагаемые варианты лечения для потери массы, основанные на ИМТ и факторах риска

| Лечение | Категория ИМТ, кг/м ² | | | | |
|--|---|---|-----------|-----------|-------|
| | 25,0–26,9 | 27,0–29,9 | 30,0–34,9 | 35,0–39,9 | ≥40,0 |
| Диета, физическая активность и коррекция поведения | С риском развития ИБС и связанных с ожирением заболеваний | С риском развития ИБС и связанных с ожирением заболеваний | Да | Да | Да |
| Лекарственное лечение* | – | Со связанным с ожирением заболеванием | Да | Да | Да |

| | | | | | |
|------------|---|---|---|---------------------------------------|----|
| Хирургия** | – | – | – | Со связанным с ожирением заболеванием | Да |
|------------|---|---|---|---------------------------------------|----|

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ИБС — ишемическая болезнь сердца.

* Лекарственное лечение следует назначать только тем пациентам, которые не способны достичь адекватной потери массы с помощью доступных традиционных методов (диета, физическая активность и коррекция поведения), а также тем, кто не имеет никаких противопоказаний для лекарственного лечения.

** Бариатрическую хирургию следует назначать только тем пациентам, кто неспособен потерять массу с помощью общепринятых методов, и тем, кто не имеет абсолютных противопоказаний для хирургического вмешательства.

Управление массой — ключевой компонент лечения пациентов с избыточной массой или ожирением и сахарным диабетом 2-го типа. Даже потеря 5% начальной массы тела улучшает гликемический контроль и снижает потребность в гипогликемическом лечении. Кроме того, незначительная потеря массы также улучшает другие связанные с диабетом факторы риска для ИБС. К сожалению, успешное управление массой тела наиболее трудно достижимо у тучных пациентов с диабетом 2-го типа, чем у тех, кто не страдает этим заболеванием [199, 200]. Фактически лечение самого диабета обычно связано с увеличением массы тела [201], поэтому первый принцип управления массой тела у пациентов с диабетом — необходимость использовать гипогликемическое лечение, связанное с наименьшим количеством увеличения массы. Метформин — предпочтительный гипогликемический препарат для приема внутрь, поскольку он вызывает минимальное увеличение массы тела или небольшую ее потерю [312, 313]. Кроме того, введение инсулина длительного действия вечером связано с меньшим количеством увеличения массы по сравнению с более частым дозированием [314, 315].

Список литературы

1. Allison D.B., Fontaine K.R., Manson J.E. et al. Annual deaths attributable to obesity in the United States // JAMA. — 1999. — Vol. 282. — P. 1530–1538.
2. Wolf A.M., Colditz G.A. Current estimates of the economic cost of obesity in the United States // Obesity Res. — 1998. — Vol. 6. — P. 97–106.
3. Gallagher D., Heymsfield S.B., Heo M. et al. Health percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index // Am. J. Clin. Nutr. — 2000. — Vol. 72. — P. 694–701.
4. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic // Report of a WHO Consultation on Obesity. — Geneva: World Health Organization, 1998.
5. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults — The Evidence Report // Obes. Res. — 1998. — Vol. 6 (suppl. 2). — P. 51S–209S.
6. U.S. Department of Health and Human Services. Nutrition and overweight // Healthy People 2010. — Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office, 2000.
7. U.S. Department of Agriculture, U.S. Department of Health and Human Services. Nutrition and your health: dietary guidelines for Americans. — 5th ed. — Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office, 2000 (Home and Garden Bulletin no. 232).
8. Calle E.E., Thun M.J., Petrelli J.M. et al. CW. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 341. — P. 1097–1105.
9. Flegal K.M., Graubard B.I., Williamson D.F., Gail M.H. Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity // JAMA. — 2005. — Vol. 293. — P. 1861–1867.
10. Kissebah A.H., Videlungum N., Murray R. et al. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1982. — Vol. 54. — 254–260.
11. Willett W.C., Manson J.E., Stampfer M.J. et al. Weight, weight change, and coronary heart disease in women: risk within the «normal» weight range // JAMA. — 1995. — Vol. 273. — P. 461–465.

12. Rimm E.B., Stampfer M.J., Giovannucci E. et al. Body size and fat distribution as predictors of coronary heart disease among middle-aged and older U.S. men // *Am. J. Epidemiol.* — 1995. — Vol. 141. — P. 1117–1127.
13. Colditz G.A., Willett W.C., Rotnitzky A., Manson J.E. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women // *Ann. Intern. Med.* — 1995. — Vol. 122. — P. 481–486.
14. Chan J.M., Rimm E.B., Colditz G.A. et al. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men // *Diabetes Care.* — 1994. — Vol. 17. — P. 961–969.
15. Huang Z., Willett W.C., Manson J.E. et al. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women // *Ann. Intern. Med.* — 1998. — Vol. 128. — P. 81–88.
16. Maclure K.M., Hayes K.C., Colditz G.A. et al. Weight, diet, and risk of symptomatic gallstones in middle-aged women // *N. Engl. J. Med.* — 1989. — Vol. 321. — P. 563–569.
17. Wei M., Gibbons L., Mitchell T. et al. The association between cardiorespiratory fitness and impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus in men // *Ann. Intern. Med.* — 1999. — Vol. 130. — P. 89–96.
18. Lee C.D., Blair S.N., Jackson A.S. Cardiorespiratory fitness, body composition, and all-cause and cardiovascular disease mortality in men // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1999. — Vol. 69. — P. 373–380.
19. McKeigue P., Shah B., Marmot M.G. Relation of central obesity and insulin resistance with high diabetes prevalence and cardiovascular risk in South Asians // *Lancet.* — 1991. — Vol. 337. — P. 382–386.
20. Badman M.K., Flier J.F. The gut and energy balance: visceral allies in the obesity wars // *Science.* — 2005. — Vol. 307. — P. 1909–1914.
21. McGowan B.M., Bloom S.R. Peptide YY and appetite control // *Curr. Opin. Pharmacol.* — 2004. — Vol. 4. — P. 583–588.
22. Deacon C.F. Therapeutic strategies based on glucagon-like peptide 1 // *Diabetes.* — 2004. — Vol. 53. — P. 2181–2189.
23. Cota D., Marsicano G., Tschöp M. et al. The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis // *J. Clin. Invest.* — 2003. — Vol. 112. — P. 423–431.
24. Ravinet C., Arnone M., Delgorge C. et al. Anti-obesity effect of SR141716, a CB1 receptor antagonist, in diet-induced obese mice // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2003. — Vol. 284. — P. R345–R353.
25. Pi-Sunyer F.X., Aronne L.J., Heshmati H.M., RIO-North America Study Group, et al. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial // *JAMA.* — 2006. — Vol. 295. — P. 761–775.
26. Despres J.P., Golay A., Sjostrom L. Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group: Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 353. — P. 2121–2134.
27. Vickers S.P., Kennett G.A. Cannabinoids and the regulation of ingestive behaviour // *Curr. Drug. Targets.* — 2005. — Vol. 6. — P. 215–223.
28. Rosenbaum M., Leibel R.L., Hirsch J. Obesity // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — Vol. 337. — P. 396–408.
29. Bouchard C., Perusse L. Genetics of obesity // *Annu. Rev. Nutr.* — 1993. — Vol. 3. — P. 337–354.
30. Pratley R.E. Gene-environment interactions in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: lessons learned from the Pima Indians // *Proc. Nutr. Soc.* — 1998. — Vol. 57. — P. 175–181.
31. O'Dea K., White N., Sinclair A. An investigation of nutrition-related risk factors in an isolated Aboriginal community in Northern Australia: advantages of a traditionally-orientated life style // *Med. J. Aust.* — 1988. — Vol. 148. — P. 177–180.
32. O'Dea K. Marked improvement in carbohydrate and lipid metabolism in diabetic Australian Aborigines after temporary reversion to traditional lifestyle // *Diabetes.* — 1984. — Vol. 33. — P. 596–603.
33. Whitaker R.C., Wright J.A., Pepe M.S. et al. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — Vol. 337. — P. 869–873.
34. Montague C.T., Farooqi I.S., Whitehead J.P. et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans // *Nature.* — 1997. — Vol. 387. — P. 903–908.
35. Strobel A., Issad T., Camoin L. et al. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity // *Nat. Genet.* — 1998. — Vol. 18. — P. 213–215.

36. Farooqi I.S., Jebb S.A., Langmack G. et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 341. — P. 879–884.
37. Considine R.V., Sinha M.K., Heiman M.L. et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 334. — P. 292–295.
38. Clement K., Vaisse C., Lahlou N. et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction // *Nature.* — 1998. — Vol. 392. — P. 398–401.
39. Jackson R.S., Creemers J.W., Ohagi S. et al. Obesity and impaired prohormone processing associated with mutation of the human prohormone convertase 1 gene // *Nat. Genet.* — 1997. — Vol. 16. — P. 218–220.
40. Jackson R.S., Creemers J.W.M., Farooqi I.S. et al. Small intestinal dysfunction accompanies the complex endocrinopathy of human proprotein convertase 1 deficiency // *J. Clin. Invest.* — 2003. — Vol. 112. — P. 1550–1560.
41. Krude H., Biebermann H., Luck W. et al. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans // *Nat. Genet.* — 1998. — Vol. 19. — P. 155–157.
42. Farooqi I.S., Yeo G.S., Keogh J.M. et al. Dominant and recessive inheritance of morbid obesity associated with melanocortin 4 receptor deficiency // *J. Clin. Invest.* — 2000. — Vol. 106. — P. 271–279.
43. Farooqi I.S., Keogh J.M., Giles S.H. et al. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene // *New Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348. — P. 1085–1095.
44. Yeo G.S., Connie Hung C.C., Rochford J. et al. A de novo mutation affecting human TrkB associated with severe obesity and developmental delay // *Nat. Neurosci.* — 2004. — Vol. 7. — P. 1187–1189.
45. Farooqi I.S., O'Rahilly S. Monogenic obesity in humans // *Annu. Rev. Med.* — 2005. — Vol. 56. — P. 443–458.
46. Goldstone A.P. Prader-Willi syndrome: advances in genetics, pathophysiology and treatment // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 15. — P. 12–20.
47. Holder Jr.J.L., Butte N.F., Zinn A.R. Profound obesity associated with a balanced translocation that disrupts the SIM1 gene // *Hum. Mol. Genet.* — 2000. — Vol. 9. — P. 101–108.
48. Pérusse L., Rankinen T., Zuberi A. et al. The human obesity gene map: the 2004 update // *Obes. Res.* — 2005. — Vol. 13. — P. 381–490.
49. Ravussin E., Burnand B., Schutz Y., Jequier E. Twenty-four-hour energy expenditure and resting metabolic rate in obese, moderately obese, and control subjects // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1982. — Vol. 35. — P. 566–573.
50. Skov A.R., Toubro S., Buemann B., Astrup A. Normal levels of energy expenditure in patients with reported «low metabolism» // *Clin. Physiol.* — 1997. — Vol. 17. — P. 279–285.
51. Lichtman S.W., Pisarka K., Berman E.R. et al. Discrepancy between self-reported and actual caloric intake and exercise in obese subjects // *N. Engl. J. Med.* — 1992. — Vol. 327. — P. 1893–1898.
52. Segal K.R., Presta E., Gutin B. Thermic effect of food during graded exercise in normal weight and obese men // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1984. — Vol. 40. — P. 95–100.
53. de Jonge L., Bray G.A. The thermic effect of food and obesity: a critical review // *Obesity Res.* — 1997. — Vol. 5. — P. 622–631.
54. Roberts S.B., Savage J., Coward W.A. et al. Energy expenditure and intake from infants born to lean and overweight mothers // *N. Engl. J. Med.* — 1988. — Vol. 318. — P. 461–466.
55. Stunkard A.J., Berkowitz R.I., Stallings V.A., Schoeller D.A. Energy intake, not energy output, is a determinant of body size in infants // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1999. — Vol. 69. — P. 524–530.
56. Ravussin E., Stephen Lillioja M.B. et al. Reduced rate of energy expenditure as a risk factor for body-weight gain // *N. Engl. J. Med.* — 1988. — Vol. 318. — P. 467–472.
57. Seidell J.C., Muller D.C., Sorkin J.D., Andres R. Fasting respiratory exchange ratio and resting metabolic rate as predictors of weight gain: the Baltimore Longitudinal Study on Aging // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 1992. — Vol. 16. — P. 667–674.
58. Bouchard C., Tremblay A., Despres J.P. et al. The response to long-term overfeeding in identical twins // *N. Engl. J. Med.* — 1990. — Vol. 322. — P. 1477–1482.
59. Levine J.A., Eberhardt N.L., Jensen M.D. Role of nonexercise activity thermogenesis in resistance to fat gain in humans // *Science.* — 1999. — Vol. 282. — P. 212–214.
60. Wadden T.A., Foster G.D., Letizia K.A., Mullen J.L. Long-term effects of dieting on resting metabolic rate in obese outpatients // *JAMA.* — 1990. — Vol. 264. — P. 707–711.

61. Amatruda J.M., Statt M.C., Welle S.L. Total resting energy expenditure in obese women reduced to ideal body weight // *J. Clin. Invest.* — 1993. — Vol. 92. — P. 1236–1242.
62. Weinsier R.L., Nagy T.R., Hunter G.R. et al. Do adaptive changes in metabolic rate favor weight regain in weight-reduced individuals? An examination of the set-point theory // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2000. — Vol. 72. — P. 1088–1094.
63. Astrup A., Gotzsche P.C., van de Werken K. et al. Meta-analysis of resting metabolic rate in formerly obese subjects // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1999. — Vol. 69. — P. 1117–1122.
64. Leiter L.A., Marliss E.B. Survival during fasting may depend on fat as well as protein stores // *JAMA.* — 1982. — Vol. 248. — P. 2306–2307.
65. Stewart W.K., Fleming L.W. Features of a successful therapeutic fast of 382 days duration // *Postgrad. Med. J.* — 1973. — Vol. 49. — P. 203–209.
66. Angel A., Bray G.A. Synthesis of fatty acids and cholesterol by the liver, adipose tissue and intestinal mucosa from obese and control subjects // *Eur. J. Clin. Invest.* — 1979. — Vol. 9. — P. 355–362.
67. Ramsay T.G. Fat cells // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* — 1996. — Vol. 25. — P. 847–870.
68. Simsolo R.B., Ong J.M., Saffari B. Et al. Effect of improved diabetes control on the expression of lipoprotein lipase in human adipose tissue // *J. Lipid. Res.* — 1992. — Vol. 33. — P. 89–95.
69. Heiling V.J., Miles J.M., Jensen M.D. How valid are isotopic measurements of fatty acid oxidation? // *Am. J. Physiol.* — 1991. — Vol. 261. — P. E572–E577.
70. Lewis G.F. Fatty acid regulation of very low density lipoprotein production // *Curr. Opinion. Lipidology.* — 1997. — Vol. 8. — P. 146–153.
71. Jensen M.D. Diet effects on fatty acid metabolism in lean and obese subjects // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1998. — Vol. 67. — P. 531S–534S.
72. Jensen M.D., Haymond M.W., Rizza R.A. et al. Influence of body fat distribution on free fatty acid metabolism in obesity // *J. Clin. Invest.* — 1989. — Vol. 83. — P. 12168–12173.
73. Martin M.L., Jensen M.D. Effects of body fat distribution on regional lipolysis in obesity // *J. Clin. Invest.* — 1991. — Vol. 88. — P. 609–613.
74. Kahn B.B., Flier J.S. Obesity and insulin resistance // *J. Clin. Invest.* — 2000. — Vol. 106. — P. 473–481.
75. Wajchenberg B.L. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome // *Endocr. Rev.* — 2000. — Vol. 21. — P. 697–738.
76. Friedman J.M. Obesity in the new millenium // *Nature.* — 2000. — Vol. 404. — P. 632–634.
77. Lee Y., Wang M.Y., Wang Z.W. et al. Liporegulation in diet-induced obesity. The antisteatotic role of hyperleptinemia // *J. Biol. Chem.* — 2001. — Vol. 276. — P. 5629–5635.
78. Considine R.V., Sinha M.K., Heiman M.L. et al. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal weight and obese humans // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 334. — P. 292–295.
79. Kolarzysky J.W., Ohammesian J.P., Considine R.V. et al. Response of leptin to short-term and prolonged overfeeding in humans // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 81. — P. 4162–4165.
80. Flier J.S. Clinical review 94: What's in a name? In search of leptin's physiologic role // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — Vol. 83. — P. 1407–1413.
81. Steppan C.M., Bailey S.T., Bhat S. et al. The hormone resistin links obesity to diabetes // *Nature.* — 2001. — Vol. 409. — P. 307–312.
82. Weyer C., Funahashi T., Tanaka S. et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86. — P. 1930–1935.
83. Yang W.S., Lee W.J., Funahashi T. et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86. — P. 3815–3819.
84. Yu J.G., Javorschi S., Hevener A.L. et al. The effect of thiazolidinediones on plasma adiponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetic subjects // *Diabetes.* — 2002. — Vol. 51. — P. 2968–2974.
85. Berg A.H., Combs T.P., Scherer P.E. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 13. — P. 84–89.
86. Fukuhara A., Matsuda M., Segawa K. et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin // *Science.* — 2005. — Vol. 307. — P. 426–430.
87. Peraldi P., Spiegelman B. TNF- α and insulin resistance: summary and future prospects // *Mol. Cell. Biochem.* — 1998. — Vol. 182. — P. 169–171.

88. Mohamed-Ali V., Pinkney J.H., Coppack S.W. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 1998. — Vol. 22. — P. 1145–1158.
89. Bastard J.P., Jardel C., Bruckert E. et al. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85. — P. 3338–3342.
90. Bastard J.P., Maachi M., Van Nhieu J.T. et al. Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87. — P. 2084–2089.
91. Senn J.J., Klover P.J., Nowak I.A., Mooney R.A. Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes // *Diabetes.* — 2002. — Vol. 513391–3399.
92. Tsigos C., Papanicolaou D.A., Kyrou I. et al. Dose-dependent effects of recombinant human interleukin-6 on glucose regulation // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — Vol. 82. — P. 4167–4170.
93. Hirsch J., Knittle J.L. Cellularity of obese and non-obese human adipose tissue // *Fed. Proc.* — 1970. — Vol. 29. — P. 1516–1521.
94. Ntambi J.M., Kim Y.C. Adipocyte differentiation and gene expression // *J. Nutr.* — 2000. — Vol. 130. — P. 3122S–3126S.
95. Shimomura I., Hammer R.E., Richardson J.A. et al. Insulin resistance and diabetes mellitus in transgenic mice expressing nuclear SREBP-1c in adipose tissue: model for congenital generalized lipodystrophy // *Genes Dev.* — 1998. — Vol. 12. — P. 3182–3194.
96. Ballor D.L., Poehlman E.T. Exercise-training enhances fat-free mass preservation during diet-induced weight loss: a meta-analytical finding // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 1994. — Vol. 18. — P. 35–40.
97. Ross R., Rissanen J., Pedwell H. et al. Influence of diet and exercise on skeletal muscle and visceral adipose tissue in men // *J. Appl. Physiol.* — 1996. — Vol. 81. — P. 2445–2455.
98. Smith S.R., Zachwieja J.J. Visceral adipose tissue: a critical review of intervention strategies // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 1999. — Vol. 23. — P. 329–335.
99. Knittle J.L., Ginsberg-Fellner F. Effect of weight reduction on in vitro adipose tissue lipolysis and cellularity in obese adolescents and adults // *Diabetes.* — 1972. — Vol. 21. — P. 754–761.
100. Naslund I., Hallgren P., Sjostrom L. Fat cell weight and number before and after gastric surgery for morbid obesity in women // *Int. J. Obes.* — 1988. — Vol. 12. — P. 191–197.
101. Prins J.B., O'Rahilly S. Regulation of adipose cell number in man // *Clin. Sci.* — 1997. — Vol. 92. — P. 3–11.
102. Prins J.B., Walker N.L., Winterford C.M., Cameron D.P. Apoptosis of human adipocyte in vitro // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1994. — Vol. 201. — P. 500–507.
103. Prins J.B., Walker N.L., Winterford C.M., Cameron D.P. Human adipocyte apoptosis occurs in malignancy // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1994. — Vol. 205. — P. 625–630.
104. Ogden C.L., Carroll M.D., Curtin L.R. et al. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004 // *JAMA.* — 2006. — Vol. 295. — P. 1549–1555.
105. Flegal K.M., Carroll M.D., Kuczmarski R.J., Johnson C.L. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960–1994 // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 1998. — Vol. 22. — P. 39–47.
106. Flegal K.M., Troiano R.P. Changes in the distribution of body mass index of adults and children in the U.S. population // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 2000. — Vol. 24. — P. 807–818.
107. Barlow S.E., Dietz W.H. Obesity evaluation and treatment: Expert Committee recommendations. The Maternal and Child Health Bureau, Health Resources and Services Administration and the Department of Health and Human Services // *Pediatrics.* — 1998. — Vol. 102. — P. E29.
108. Flegal K.M., Graubard B.I., Williamson D.F., Gail M.H. Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity // *JAMA.* — 2005. — Vol. 293. — P. 1861–1867.
109. Landin K., Stigendal L., Eriksson E. et al. Abdominal obesity is associated with an impaired fibrinolytic activity and elevated plasminogen activator inhibitor-1 // *Metabolism.* — 1990. — Vol. 39. — P. 1044–1048.
110. Lemieux I., Pascot A., Couillard C. et al. Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? // *Circulation.* — 2000. — Vol. 102. — P. 179–184.
111. Ruderman N., Chisholm D., Pi-Sunyer X., Schneider S. The metabolically obese, normal-weight individual revisited // *Diabetes.* — 1998. — Vol. 47. — P. 699–713.

112. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes*. — 1988. — Vol. 37. — P. 1595–1607.
113. Meigs J.B., D'Agostino R.B., Wilson W.F. et al. Risk variable clustering in the insulin resistance syndrome // *Diabetes*. — 1997. — Vol. 46. — P. 1594–1600.
114. Frayn K.N. Visceral fat and insulin resistance — causative or correlative? // *Brit. J. Nutr.* — 2000. — Vol. 83 (suppl. 1). — P. S71–S77.
115. Krssak M., Petersen K.F., Dresner A. et al. Intramyocellular lipid concentrations are correlated with insulin sensitivity in humans: a ¹H NMR spectroscopy study // *Diabetologia*. — 1999. — Vol. 42. — P. 113–116.
116. Dobbins R.L., Szczepaniak L.S., Bentley B. et al. Prolonged inhibition of muscle carnitine palmitoyltransferase I promotes intramyocellular lipid accumulation and insulin resistance in rats // *Diabetes*. — 2001. — Vol. 50. — P. 123–130.
117. Harris M.I., Flegal K.M., Cowie C.C. et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994 // *Diabetes Care*. — 1998. — Vol. 21. — P. 518–524.
118. Colditz G.A., Willett W.C., Stampfer M.J. et al. Weight as a risk factor for clinical diabetes in women // *Am. J. Epidemiol.* — 1990. — Vol. 132. — P. 501–513.
119. Ohlson L.O., Larsson B., Svardsudd K. et al. The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus // *Diabetes*. — 1985. — Vol. 34. — P. 1055–1058.
120. Lundgren H., Bengtsson C., Blohme G. et al. Adiposity and adipose tissue distribution in relation to incidence of diabetes in women: results from a prospective population study in Gothenburg, Sweden // *Int. J. Obes.* — 1989. — Vol. 13. — P. 413–423.
121. Kaye S.A., Folsom A.R., Sprafka J.M. et al. Increased incidence of diabetes mellitus in relation to abdominal adiposity in older women // *J. Clin. Epidemiol.* — 1991. — Vol. 44. — P. 329–334.
122. Reaven G.M., Chen Y.D.I., Jeppesen J. et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense, low density lipoprotein particles // *J. Clin. Invest.* — 1993. — Vol. 92. — P. 141–146.
123. Terry R.B., Wood P.D., Haskell W.L. et al. Regional adiposity pattern in relation to lipids, lipoprotein cholesterol, and lipoprotein subfraction mass in men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1989. — Vol. 68. — P. 191–199.
124. Brown C.D., Higgins M., Donato K.A. et al. Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia // *Obes. Res.* — 2000. — Vol. 8. — P. 605–619.
125. Assmann G., Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM Experience) // *Am. J. Cardiol.* — 1992. — Vol. 70. — P. 733–737.
126. Lamarche B., Lemieux I., Despres J.P. The small, dense LDL phenotype and the risk of coronary heart disease: epidemiology, pathophysiology and therapeutic aspects // *Diabetes. Metab.* — 1999. — Vol. 25. — P. 199–211.
127. Hubert H.B., Feinleib M., McNamara P.M., Castelli W.P. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study // *Circulation*. — 1983. — Vol. 67. — P. 968–977.
128. Stamler R., Stamler J., Riedlinger W.F. et al. Weight and blood pressure: findings in hypertension screening of 1 million Americans // *JAMA*. — 1978. — Vol. 240. — P. 1607–1609.
129. Kannel W., Brand N., Skinner J. et al. The relation of adiposity to blood pressure and development of hypertension. The Framingham study // *Ann. Intern. Med.* — 1967. — Vol. 67. — P. 48–59.
130. Stamler J., Wentworth D., Neaton J.D. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary disease continuous or graded? Findings in 356, 222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) // *JAMA*. — 1986. — Vol. 256. — P. 2823–2828.
131. Rexrode K.M., Carey V.J., Hennekens C.H. et al. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women // *JAMA*. — 1998. — Vol. 280. — P. 1843–1848.
132. Manson J.E., Willett W.C., Stampfer M.J. et al. Body weight and mortality among women // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 333. — P. 677–685.
133. Eckel R.H., Krauss R.M. American Heart Association call to action: obesity as a major risk factor for coronary heart disease // *Circulation*. — 1998. — Vol. 97. — P. 2099–2100.
134. Krause R.M., Eckel R.H., Howard B. et al. AHA Dietary guidelines revision 2000: a statement for healthcare professionals from the nutrition committee of the American Heart Association // *Circulation*. — 2000. — Vol. 102. — P. 2296–2311.

135. Walker S.P., Rimm E.B., Ascherio A. et al. Body size and fat distribution as predictors of stroke among U.S. men // *Am. J. Epidemiol.* — 1996. — Vol. 144. — P. 1143–1150.
136. Rexrode K.M., Hennekens C.H., Willett W.C. et al. A prospective study of body mass index weight change, and risk of stroke in women // *JAMA.* — 1997. — Vol. 277. — P. 1539–1545.
137. Hansson P.O., Eriksson H., Welin L. et al. Smoking and abdominal obesity: risk factors for venous thromboembolism among middle-aged men: «The study of men born in 1913» // *Arch. Intern. Med.* — 1999. — Vol. 159. — P. 1886–1890.
138. Sugerman H.J., Windsor A.C.J., Bessos M.K., Wolfe L. Abdominal pressure, sagittal abdominal diameter and obesity co-morbidity // *J. Int. Med.* — 1997. — Vol. 241. — P. 71–79.
139. Visser M., Bouter L.M., McQuillan G.M. et al. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults // *JAMA.* — 1999. — Vol. 282. — P. 2131–2135.
140. Strohl K.P., Strobel R.J., Parisi R.A. Obesity and pulmonary function // Bray G.A., Bouchard C., James W.P.T. (eds). *Handbook of Obesity.* — New York, NY: Marcel Dekker, 1998. — P. 725–739.
141. Vgontzas A.N., Tan T.L., Bixler E.O. et al. Sleep apnea and sleep disruption in obese patients // *Arch. Intern. Med.* — 1994. — Vol. 154. — P. 1705–1711.
142. Davies R.J., Stradling J.R. The relationship between neck circumference, radiographic pharyngeal anatomy, and the obstructive sleep apnoea syndrome // *Eur. Respir. J.* — 1990. — Vol. 3. — P. 509–514.
143. Katz I., Stradling J., Slutsky A.S. et al. Do patients with obstructive sleep apnea have thick necks? // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1990. — Vol. 141. — P. 1228–1231.
144. Roubenoff R., Klag M.J., Mead L.A. et al. Incidence and risk factors for gout in white men // *JAMA.* — 1991. — Vol. 266. — P. 3004–3007.
145. Cigolini M., Targher G., Tonoli M. et al. Hyperuricaemia: relationships to body fat distribution and other components of the insulin resistance syndrome in 38-year-old healthy men and women // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 1995. — Vol. 19. — P. 92–96.
146. Felson D.T., Anderson J.J., Naimark A. et al. Obesity and knee osteoarthritis. The Framingham Study // *Ann. Intern. Med.* — 1988. — Vol. 109. — P. 18–24.
147. Cicuttini F.M., Baker J.R., Spector T.D. The association of obesity with osteoarthritis of the hand and knee in women: a twin study // *J. Rheumatol.* — 1996. — Vol. 23. — P. 1221–1226.
148. Calle E.E., Rodriguez C., Walker-Thurmond K., Thun M.J. Overweight, obesity and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348. — P. 1625–1638.
149. Giovannucci E., Ascherio A., Rimm E.B. et al. Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men // *Ann. Intern. Med.* — 1995. — Vol. 122. — P. 327–334.
150. Potter J.D., Slattery M.L., Bostick R.M., Gapstur S.M. Colon cancer: a review of the epidemiology // *Epidemiol. Rev.* — 1993. — Vol. 15. — P. 499–545.
151. Huang Z., Hankinson S.E., Colditz G.A. et al. Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk // *JAMA.* — 1997. — Vol. 278. — P. 1407–1411.
152. Willett W.C., Browne M.L., Bain C. et al. Relative weight and risk of breast cancer among premenopausal women // *Am. J. Epidemiol.* — 1985. — Vol. 122. — P. 731–740.
153. Grodstein F., Goldman M.B., Cramer D.W. Body mass index and ovulatory infertility // *Epidemiology.* — 1994. — Vol. 5. — P. 247–250.
154. Johnson S.R., Kolberg B.H., Varner M.W., Railsback L.D. Maternal obesity and pregnancy // *Surg. Gynecol. Obstet.* — 1987. — Vol. 164. — P. 431–437.
155. Garbaciak Jr.J.A., Richter M., Miller S., Barton J.J. Maternal weight and pregnancy complications // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1985. — Vol. 152. — P. 238–245.
156. Prentice A., Goldberg G. Maternal obesity increases congenital malformations // *Nutr. Rev.* — 1996. — Vol. 54. — P. 146–152.
157. Dwyer P.L., Lee E.T.C., Hay D.M. Obesity and urinary incontinence in women // *Br. J. Obstet. Gynecol.* — 1988. — Vol. 95. — P. 91–96.
158. Bump R.C., Sugerman H.J., Fantl J.A., McClish D.K. Obesity and lower urinary tract function in women: effect of surgically induced weight loss // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1992. — Vol. 167. — P. 392–399.
159. Durcan F.J., Corbett J.J., Wall M. The incidence of pseudotumor cerebri: population studies in Iowa and Louisiana // *Arch. Neurol.* — 1988. — Vol. 45. — P. 875–877.
160. Giuseffi V., Wall M., Siegel P.Z., Rojas P.B. Symptoms and disease associations in idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri): a case-control study // *Neurology.* — 1991. — Vol. 41. — P. 239–244.

161. Sugerman H.J., Felton W.L., Sismanis A. et al. Effects of surgically induced weight loss on pseudotumor cerebri in morbid obesity // *Neurology*. — 1995. — Vol. 45. — P. 1655–1659.
162. Sugerman H.J., Felton W.L. III, Sismanis A. et al. Gastric surgery for pseudotumor cerebri associated with severe obesity // *Ann. Surg.* — 1999. — Vol. 229. — P. 634–642.
163. Glynn R.J., Christen W.G., Manson J.E. et al. Body mass index: an independent predictor of cataract // *Arch. Ophthalmol.* — 1995. — Vol. 113. — P. 1131–1137.
164. Romero Y., Cameron A.J., Locke G.R. III et al. Familial aggregation of gastroesophageal reflux in patients with Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma // *Gastroenterology*. — 1997. — Vol. 113. — P. 1449–1456.
165. Locke G.R., Talley N.J., Fett S.L. et al. Risk factors associated with symptoms of gastroesophageal reflux // *Am. J. Med.* — 1999. — Vol. 106. — P. 642–649.
166. Lagergren J., Bergström R., Nyrén O. No relation between body mass and gastro-oesophageal reflux symptoms in a Swedish population based study // *Gut*. — 2000. — Vol. 47. — P. 26–29.
167. Fisher B.L., Pennathur A., Mutnick J.L.M., Little A.G. Obesity correlates with gastroesophageal reflux // *Dig. Dis. Sci.* — 1999. — Vol. 44. — P. 2290–2294.
168. Lundell L., Ruth M., Sandberg N., Bove-Nielsen M. Does massive obesity promote abnormal gastroesophageal reflux? // *Dig. Dis. Sci.* — 1995. — Vol. 40. — P. 1632–1635.
169. Stampfer M.J., Maclure K.M., Colditz G.A. et al. Risk of symptomatic gallstones in women // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1992. — Vol. 55. — P. 652–658.
170. Hay D.W., Carey M.C. Pathophysiology and pathogenesis of cholesterol gallstone formation // *Semin. Liver. Dis.* — 1990. — Vol. 10. — P. 159–170.
171. Weinsier R.L., Wilson L.J., Lee J. Medically safe rate of weight loss for the treatment of obesity: a guideline based on risk of gallstone formation // *Am. J. Med.* — 1995. — Vol. 98. — P. 115–117.
172. Broomfield P.H., Chopra R., Sheinbaum R.C. et al. Effects of ursodeoxycholic acid and aspirin on the formation of lithogenic bile gallstones during loss of weight // *N. Engl. J. Med.* — 1988. — Vol. 319. — P. 1567–1572.
173. Shiffman M.L., Kaplan G.D., Brinkman-Kaplan V., Vickers F.F. Prophylaxis against gallstone formation with ursodeoxycholic acid in patients participating in a very-low-calorie diet program // *Ann. Intern. Med.* — 1995. — Vol. 122. — P. 899–905.
174. Wattchow D.A., Hall J.C., Whiting M.J. et al. Prevalence and treatment of gall stones after gastric bypass surgery for morbid obesity // *Br. Med. J (Clin. Res. Ed.)* — 1983. — Vol. 286. — P. 763.
175. Stone B.G., Ansel H.J., Peterson F.J., Gebhard R.L. Gallbladder emptying stimuli in obese and normal weight subjects // *Hepatology*. — 1990. — Vol. 12. — P. 795–798.
176. Festi D., Colecchia A., Orsini M. et al. Gallbladder motility and gallstone formation in obese patients following very low calorie diets. Use it (fat) to lose it (well) // *Int. J. Obes.* — 1998. — Vol. 22. — P. 592–600.
177. Shoheiber O., Biskupiak J.E., Nash D.B. Estimation of the cost savings resulting from the use of ursodiol for the prevention of gallstones in obese patients undergoing rapid weight reduction // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 1997. — Vol. 21. — P. 1038–1045.
178. Funnell I.C., Bornman P.C., Weakley S.P. Obesity: an important prognostic factor in acute pancreatitis // *Br. J. Surg.* — 1993. — Vol. 80. — P. 484–486.
179. Matteoni C., Younossi Z.M., McCullough A. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical pathological severity // *Gastroenterology*. — 1999. — Vol. 116. — P. 1413–1419.
180. Wanless I.R., Lentz J.S. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors // *Hepatology*. — 1990. — Vol. 12. — P. 1106–1110.
181. Luyckx F.H., Desai C., Thiry A. et al. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of a drastic weight loss after gastroplasty // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 1998. — Vol. 22. — P. 222–226.
182. Bellentani S., Saccocio G., Masutti F. et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy // *Ann. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 132. — P. 112–117.
183. Marchesini G., Brizi M., Morselli-Labate M. et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance // *Am. J. Med.* — 1999. — Vol. 107. — P. 450–455.
184. Cigolini M., Targher G., Agostino G. et al. Liver steatosis and its relation to plasma haemostatic factors in apparently healthy men. Role of the metabolic syndrome // *Thromb. Haemost.* — 1996. — Vol. 76. — P. 69–73.
185. Day C.O., James O.F.W. Steatohepatitis: a tale of two «its» // *Gastroenterology*. — 1998. — Vol. 114. — P. 842–845.

186. Tilg H., Diehl A.M. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 343. — P. 1467-1476.
187. Palmer M., Schaffner F. Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients // *Gastroenterology*. — 1990. — Vol. 99. — P. 1408-1413.
188. Andersen T., Gluud C., Franzmann M.B., Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects // *J. Hepatology*. — 1991. — Vol. 12. — P. 224-226.
189. Sjostrom C.D., Lissner L., Wedel H., Sjostrom L. Reduction in incidence of diabetes, hypertension and lipid disturbances after intentional weight loss induced by bariatric surgery: the SOS Intervention Study // *Obes. Res.* — 1999. — Vol. 7. — P. 477-484.
190. Moore L.L., Vioni A.J., Wilson P.W. et al. Can sustained weight loss in overweight individuals reduce the risk of diabetes mellitus? // *Epidemiology*. — 2000. — Vol. 11. — P. 269-273.
191. Wing R.R., Koeske R., Epstein L.H. et al. Long-term effects of modest weight loss in type II diabetic patients // *Arch. Intern. Med.* — 1987. — Vol. 147. — P. 1749-1753.
192. Pories W.J., Swanson M.S., MacDonald K.G. et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus // *Ann. Surg.* — 1995. — Vol. 222. — P. 339-350.
193. Karason K., Wikstrand J., Sjostrom L., Wendelhag I. Weight loss and progression of early atherosclerosis in the carotid artery: a four-year controlled study of obese subjects // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 1999. — Vol. 23. — P. 948-956.
194. Hughes T.A., Gwynne J.T., Switzer B.R. et al. Effects of caloric restriction and weight loss on glycemic control, insulin release and resistance, and atherosclerotic risk in obese subjects with type II diabetes mellitus // *JAMA*. — 1984. — Vol. 77. — P. 7-17.
195. Markovic T.P., Jenkins A.B., Campbell L.V. et al. The determinants of glycemic responses to diet restriction and weight loss in obesity and NIDDM // *Diabetes Care*. — 1998. — Vol. 21. — P. 687-694.
196. Pan X.R., Li G.W., Hu Y.H. et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study // *Diabetes Care*. — 1997. — Vol. 20. — P. 537-544.
197. Sjostrom C.D., Peltonen M., Wedel H., Sjostrom L. Differentiated long-term effects of intentional weight loss on diabetes and hypertension // *Hypertension*. — 2000. — Vol. 36. — P. 20-25.
198. Tuomilehto J., Lindstrom J., Eriksson J.G., Finnish Diabetes Prevention Study Group et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 344. — P. 1343-1350.
199. Wing R.R., Marcus M.D., Epstein L.H., Salata R. Type II diabetic subjects lose less weight than their overweight nondiabetic spouses // *Diabetes Care*. — 1987. — Vol. 10. — P. 563-566.
200. Khan M.A., St Peter J.V., Breen G.A. et al. Diabetes disease stage predicts weight loss outcomes with long-term appetite suppressants // *Obes. Res.* — 2000. — Vol. 8. — P. 43-48.
201. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet*. — 1998. — Vol. 352. — P. 837-853.
202. Dattilo A.M., Kris-Etherton P.M. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoprotein a meta-analysis // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1992. — Vol. 56. — P. 320-328.
203. Wadden T.A., Anderson D.A., Foster G.D. Two-year changes in lipids and lipoproteins associated with the maintenance of a 5% to 10% reduction in initial weight: some findings and some questions // *Obes. Res.* — 1999. — Vol. 7. — P. 170-178.
204. Stefanick M.L., Mackey S., Sheehan M. et al. Effects of diet and exercise in men and postmenopausal women with low levels of HDL cholesterol and high levels of LDL cholesterol // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 339. — P. 12-20.
205. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group: Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. The Trials of Hypertension Prevention, phase II // *Arch. Intern. Med.* — 1997. — Vol. 157. — P. 657-667.
206. Stevens V.J., Obarzanek E., Cook N.R. et al. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II // *Ann. Intern. Med.* — 2001. — Vol. 134. — P. 1-11.
207. Carson J.L., Ruddy M.E., Duff A.E. et al. The effect of gastric bypass surgery on hypertension in morbidly obese patients // *Arch. Intern. Med.* — 1994. — Vol. 154. — P. 193-200.

208. Sjström C.D., Peltonen M., Wedel H., Sjström L. Differentiated long-term effects of intentional weight loss on diabetes and hypertension // *Hypertension*. — 2000. — Vol. 36. — P. 20–25.
209. Huang Z., Willett W.C., Manson J.E. et al. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women // *Ann. Intern. Med.* — 1998. — Vol. 128. — p. 81–88.
210. Wilson P.W., Kannel W.B., Silbershatz H., D'Agostino R.B. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease // *Arch. Intern. Med.* — 1999. — Vol. 159. — P. 1104–1109.
211. MacMahon S.W., Wilcken D., MacDonald G.J. The effect of weight re-reduction on left ventricular mass // *N. Engl. J. Med.* — 1986. — Vol. 314. — P. 334–339.
212. Karason K., Lindroos A.K., Stenlof K., Sjostrom L. Relief of cardiorespiratory symptoms and increased physical activity after surgically induced weight loss: results from the Swedish Obese Subjects study // *Arch. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 160. — P. 1797–1802.
213. Sugerman H.J., Fairman R.P., Sood R.K. et al. Long-term effects of gastric surgery for treating respiratory insufficiency of obesity // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1992. — Vol. 55. — P. 597S–601S.
214. Smith P.L., Gold A.R., Meyers D.A. et al. Weight loss in mildly to moderately obese patients with obstructive sleep apnea // *Ann. Intern. Med.* — 1985. — Vol. 103. — P. 850–855.
215. Sugerman H.J., Baron P.L., Fairman R.P. et al. Hemodynamic dysfunction in obesity hypoventilation syndrome and the effects of treatment with surgically induced weight loss // *Ann. Surg.* — 1988. — Vol. 207. — P. 604–613.
216. Andres R., Muller D.C., Sorkin J.D. Long-term effects of change in body weight on all-cause mortality: a review // *Ann. Intern. Med.* — 1993. — Vol. 119. — P. 737–743.
217. Williamson D.F., Pamuk E., Thun M. et al. Prospective study of intentional weight loss and mortality in never-smoking overweight U.S. white women aged 40–64 years // *Am. J. Epidemiol.* — 1995. — Vol. 14. — P. 1128–1141.
218. Williamson D.F., Pamuk E., Thun M. et al. Prospective study of intentional weight loss and mortality in overweight white men aged 40–64 years // *Am. J. Epidemiol.* — 1999. — Vol. 149. — P. 491–503.
219. Williamson D.F., Thompson T.J., Thun M. et al. Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes // *Diabetes Care*. — 2000. — Vol. 23. — P. 1499–1504.
220. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity: Weight cycling // *JAMA*. — 1994. — Vol. 272. — P. 1196–1202.
221. Lissner L., Odell P.M., D'Agostino R.B. et al. Variability of body weight and health outcomes in the Framingham population // *N. Eng. J. Med.* — 1991. — Vol. 324. — P. 1839–1844.
222. Harris J.A., Benedict F.G. Standard basal metabolism constants for physiologists and clinicians. A biometric study of basal metabolism in man. Publication 279, The Carnegie Institute of Washington. — Philadelphia: JB Lippincott, 1919.
223. World Health Organization: WHO/FAO/UNO report: energy and protein requirements. WHO Technical Report Series, No. 724, Geneva, World Health Organization, 1985.
224. Wing R.R., Marcus M.D., Salata R. et al. Effects of a very-low-calorie diet on long-term glycemic control in obese type 2 diabetic subjects // *Arch. Intern. Med.* — 1991. — Vol. 151. — P. 1334–1340.
225. Torgerson J.S., Lissner L., Lindroos A.K. et al. VLCD plus dietary and behavioral support versus support alone in the treatment of severe obesity: a randomised two-year clinical trial // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 1997. — Vol. 21. — P. 987–994.
226. Wadden T.A., Foster G.D., Letizia K.A. One-year behavioral treatment of obesity: comparison of moderate and severe caloric restriction and the effects of weight maintenance therapy // *J. Consult. Clin. Psychol.* — 1994. — Vol. 62. — P. 165–171.
227. Wadden T.A., Stunkard A.J. A controlled trial of very-low-calorie diet, behavior therapy, and their combination in the treatment of obesity // *J. Consult. Clin. Psychol.* — 1986. — Vol. 4. — P. 482–488.
228. Miura J., Arai K., Ohno M., Ikeda Y. The long term effectiveness of combined therapy by behavior modification and very low calorie diet: 2 year follow-up // *Int. J. Obes.* — 1989. — Vol. 13. — P. 73–77.
229. Rytting K.R., Flaten H., Rossner S. Long-term effects of a very low calorie diet (Nutrilett) in obesity treatment: a prospective, randomized, comparison between VLCD and a hypocaloric diet + behavior modification and their combination // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 1997. — Vol. 21. — P. 574–579.
230. Foster G.D., Wadden T.A., Peterson F.J. et al. A controlled comparison of three very-low-calorie diets: effects on weight, body composition, and symptoms // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1992. — Vol. 55. — P. 811–817.

231. Bray G.A., Popkin B.M. Dietary fat intake does affect obesity! // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1998. — Vol. 68. — P. 1157–1173.
232. Yu-Poth S., Zhao G., Etherton T. et al. Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1999. — Vol. 69. — P. 632–646.
233. Astrup A., Grunwald G.K., Melanson E.L. et al. The role of low-fat diets in body weight control: a meta-analysis of ad libitum dietary intervention studies // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 2000. — Vol. 24. — P. 1545–1552.
234. Rolls B.J., Bell E.A. Dietary approaches to the treatment of obesity // *Med. Clin. North. Am.* — 2000. — Vol. 84. — P. 401–418.
235. Duncan K.H., Bacon J.A., Weinsier R.L. The effects of high and low energy density diets on satiety, energy intake, and eating time of obese and nonobese subjects // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1983. — Vol. 37. — P. 763–767.
236. Stubbs R.J., Harbron C.G., Murgatroyd P.R., Prentice A.M. Covert manipulation of dietary fat and energy density: effect on substrate flux and food intake in men eating ad libitum // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1995. — Vol. 62. — P. 316–329.
237. Bell E.A., Castellanos V.H., Pelkman C.L. et al. Energy density of foods affects energy intake in normal-weight women // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1998. — Vol. 67. — P. 412–420.
238. Yang M.U., Van Itallie T.B. Composition of weight lost during short-term weight reduction // *J. Clin. Invest.* — 1976. — Vol. 58. — P. 722–730.
239. Foster G.D., Wyatt H.R., Hill J.O. et al. A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348. — P. 2082–2090.
240. Samaha F.F., Iqbal N., Seshadri P. et al. A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348. — P. 2074–2081.
241. Brehm B.J., Seeley R.J., Daniels S.R., D'Alessio D.A. A randomized trial comparing a very low carbohydrate diet and a calorie-restricted low fat diet on body weight and cardiovascular risk factors in healthy women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88. — P. 1617–1623.
242. Yancy W.S., Olsen M.K., Guyton J.R. et al. A low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-fat diet to treat obesity and hyperlipidemia // *Ann. Intern. Med.* — 2004. — Vol. 140. — P. 769–777.
243. Stern L., Iqbal N., Seshadri P. et al. The effects of low-carbohydrate versus conventional weight loss diets in severely obese adults: one-year follow up of a randomized trial // *Ann. Intern. Med.* — 2004. — Vol. 140. — P. 778–785.
244. Dansinger M.L., Gleason J.A., Griffith J.L. et al. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial // *JAMA.* — 2005. — Vol. 293. — P. 43–53.
245. Boden G., Sargrad K., Homko C. et al. Effect of a low-carbohydrate diet on appetite, blood glucose levels, and insulin resistance in obese patients with type 2 diabetes // *Ann. Intern. Med.* — 2005. — Vol. 142. — P. 403–411.
246. Ballor D.L., Poehlman E.T. A meta-analysis of the effects of exercise and/or dietary restriction on resting metabolic rate // *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* — 1995. — Vol. 71. — P. 535–547.
247. Garrow J.S., Summerbell C.D. Meta-analysis: effect of exercise, with or without dieting, on the body composition of overweight subjects // *Eur. J. Clin. Nutr.* — 1995. — Vol. 49. — P. 1–10.
248. Warwick P.M., Garrow J.S. The effect of addition of exercise to a regime of dietary restriction on weight loss, nitrogen balance, resting metabolic rate and spontaneous physical activity in three obese women in a metabolic ward // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 1981. — Vol. 5. — P. 25–32.
249. Holloszy J.O., Schultz J., Kusnierkiewicz J. et al. Effects of exercise on glucose tolerance and insulin resistance // *Acta Med. Scand.* — 1986. — Vol. 711. — P. 55–65.
250. Helmrich S.P., Ragland D.R., Leung R.W., Paffenbarger Jr. R.S. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* — 1991. — Vol. 325. — P. 147–152.
251. Wei M., Gibbons L., Mitchell T. et al. The association between cardiorespiratory fitness and impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus in men // *Ann. Intern. Med.* — 1999. — Vol. 130. — P. 89–96.
252. Lee C.D., Blair S.N., Jackson A.S. Cardiorespiratory fitness, body composition, and all-cause and cardiovascular disease mortality in men // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1999. — Vol. 69. — P. 373–380.
253. Klem M.L., Wing R.R., McGuire M.T. et al. A descriptive study of individuals successful at long-term maintenance of substantial weight loss // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1997. — Vol. 66. — P. 239–246.

254. Kayman S., Bruvold W., Stern J.S. Maintenance and relapse after weight loss in women: behavioral aspects // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1990. — Vol. 52. — P. 800–807.
255. Hill J.O., Schlundt D.G., Sbrocco T. et al. Evaluation of an alternating-calorie diet with and without exercise in the treatment of obesity // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1989. — Vol. 50. — P. 284–254
256. Wadden T.A., Berkowitz R.I., Womble L.G. et al. Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 353. — P. 2111–2120.
257. Schoeller D.A., Shay K., Kushner R.F. How much physical activity is needed to minimize weight gain in previously obese women? // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1997. — Vol. 66. — P. 551–556.
258. Jakicic J.M., Wing R.R., Winters D. Effects of intermittent exercise and use of home exercise equipment on adherence, weight loss, and fitness in overweight women // *JAMA.* — 1999. — Vol. 282. — P. 1554–1560.
259. Wadden T.A., Sarwer D.B., Berkowitz R.I. Behavioural treatment of the overweight patient // *Bailliere's Clin. Endocrin. Metab.* — 1999. — Vol. 13. — P. 93–107.
260. Wadden T.A., Foster G.D. Behavioral treatment of obesity // *Med. Clin. N. Am.* — 2000. — Vol. 84. — P. 441–461.
261. Perri M.G., Nezu A.M., Viegner B.J. Improving the Long-Term Management of Obesity: Theory Research and Clinical Guidelines. — New York: John Wiley and Sons, 1992.
262. Sjostrom L., Rissanen A., Andersen T. et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients // *Lancet.* — 1998. — Vol. 352. — P. 167–172.
263. Weintraub M., Sundaesan P.R., Schuster B. et al. Long-term weight control study. V (weeks 190 to 210): follow-up of participants after cessation of medication // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 1992. — Vol. 51. — P. 615–618.
264. Lean M.E. Sibutramine — a review of clinical efficacy // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 1997. — Vol. 21 (Suppl. 1). — P. S30–S36.
265. Khan M.A., Herzog C.A., St Peter J.V. et al. The prevalence of cardiac valvular insufficiency assessed by transthoracic echocardiography in obese patients treated with appetite-suppressant drugs // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 339. — P. 713–718.
266. Kernan W.N., Viscoli C.M., Brass L.M. et al. Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 343. — P. 1826–1832.
267. Bray G.A., Greenway F.L. Current and potential drugs for treatment of obesity // *Endocrine Rev.* — 1999. — Vol. 20. — P. 805–875.
268. Hansen D.L., Toubro S., Stock M.J. et al. Thermogenic effects of sibutramine in humans // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1998. — Vol. 68. — P. 1180–1186.
269. National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute; North American Association for the Study of Obesity. Practical Guide to the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. NIH Publication Number 00-4084. Bethesda: National Institutes of Health, 2000.
270. Bray G.A., Blackburn G.L., Ferguson J.M. et al. Sibutramine produces dose-related weight loss // *Obes. Res.* — 1999. — Vol. 7. — P. 189–198.
271. Jones S.P., Smith I.G., Kelly F., Gray J.A. Long-term weight loss with sibutramine [abstract] // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 1995. — Vol. 19. — P. 41.
272. McMahon F.G., Fujioka K., Singh B.N. et al. Efficacy and safety of sibutramine in obese white and African American patients with hypertension: a 1-year, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial // *Arch. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 160. — P. 2185–2191.
273. Apfelbaum M., Vague P., Ziegler O. et al. Long-term maintenance of weight loss after a very-low-calorie diet: a randomized blinded trial of the efficacy and tolerability of sibutramine // *Am. J. Med.* — 1999. — Vol. 106. — P. 179–184.
274. James W.P.T., Astrup A., Finer N. et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomized trial // *Lancet.* — 2000. — Vol. 356. — P. 2119–2125.
275. Hadvary P., Lengsfeld H., Wolfer H. Inhibition of pancreatic lipase in vitro by the covalent inhibitor tetrahydrolipstatin // *Biochem. J.* — 1998. — Vol. 256. — P. 357–361.
276. Zhi J., Melia A.T., Guercioli R. et al. Retrospective population-based analysis of the dose-response (fecal fat excretion) relationship of orlistat in normal and obese volunteers // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 1994. — Vol. 56. — P. 82–86.
277. Zhi J., Melia A.T., Funk C. et al. Metabolic profiles of minimally absorbed orlistat in obese/overweight volunteers // *J. Clin. Pharmacol.* — 1996. — Vol. 36. — P. 1006–1011.

278. Sjöström L., Rissanen A., Andersen T. et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients // *Lancet*. — 1998. — Vol. 352. — P. 167–172.
279. Davidson M.H., Hauptman J., DiGirolamo M. et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat // *JAMA*. — 1999. — Vol. 281. — P. 235–242.
280. Rössner S., Sjöström L., Noack R. et al. Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity // *Obes. Res.* — 2000. — Vol. 8. — P. 49–61.
281. Finer N., James W.P., Kopelman P.G. et al. One-year treatment of obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study of orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 2000. — Vol. 24. — P. 306–313.
282. Hauptman J., Lucas C., Boldrin M.N. et al. Orlistat in the long-term treatment of obesity in primary care settings // *Arch. Fam. Med.* — 2000. — Vol. 9. — P. 160–167.
283. Hollander P.A., Elbein S.C., Hirsch I.B. et al. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. — 1998. — Vol. 21. — P. 1288–1294.
284. Lindgarde F. The effect of orlistat on body weight and coronary heart disease risk profile in obese patients: the Swedish Multimorbidity Study // *J. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 248. — P. 245–254.
285. Mittendorfer B., Ostlund R., Patterson B.W., Klein S. Orlistat inhibits dietary cholesterol absorption // *Obes. Res.* — 2001. — Vol. 9. — P. 599–604.
286. Colman E., Fossler M. Reduction in blood cyclosporin concentrations by orlistat // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 342. — P. 1141–1142.
287. Consensus Development Conference Panel: NIH Conference: Gastrointestinal surgery for severe obesity // *Ann. Intern. Med.* — 1991. — Vol. 115. — P. 956–961.
288. Brolin R.E., Kenler H.A., Gorman J.H., Cody R.P. Long-limb gastric bypass in the superobese: a prospective randomized study // *Ann. Surg.* — 1992. — Vol. 215. — P. 387–395.
289. Mason E.E. Vertical banded gastroplasty for obesity // *Arch. Surg.* — 1982. — Vol. 117. — P. 701–706.
290. Eckhout G.V., Willibanks O.L., Moore J.T. Vertical ring gastroplasty for morbid obesity: five year experience with 1,463 patients // *Am. J. Surg.* — 1986. — Vol. 152. — P. 713–716.
291. MacLean L.D., Rhode B.M., Sampalis J., Forse R.A. Results of the surgical treatment of obesity // *Am. J. Surg.* — 1993. — Vol. 165. — P. 155–162.
292. Sugerman H.J., Starkey J.V., Birkenhauer R.A. A randomized prospective trial of gastric bypass versus vertical banded gastroplasty and their effects on sweets versus non-sweets eaters // *Ann. Surg.* — 1987. — Vol. 205. — P. 613–624.
293. Hall J.C., Watts J.M., O'Brien P.E. et al. Gastric surgery for morbid obesity. The Adelaide study // *Ann. Surg.* — 1990. — Vol. 211. — P. 419–427.
294. Howard L., Malone M., Michalek A. et al. Gastric bypass and vertical banded gastroplasty: a prospective randomized comparison and 5-year follow-up // *Obes. Surg.* — 1995. — Vol. 1. — P. 55–60.
295. Balsiger B.M., Kelly K.A., Poggio J.L. et al. Long term prospective follow-up (>10 years) after vertical banded gastroplasty (VBG) // *Gastroenterology*. — 2000. — Vol. 118. — P. A1060.
296. Belachew M., Legrand M., Vincent V. et al. Laparoscopic adjustable gastric banding // *World J. Surg.* — 1998. — Vol. 22. — P. 955–963.
297. DeMaria E.J., Sugerman H.J., Kellum J.M. et al. High failure rate following laparoscopic adjustable silicone gastric banding for treatment of morbid obesity // *Ann. Surg.* — 2001. — Vol. 233. — P. 809–818.
298. O'Brien P.E., Dixon J.B. Lap-band: outcomes and results // *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A*. — 2003. — Vol. 13. — P. 265–270.
299. Gustavsson S. Laparoscopic adjustable gastric banding — a caution // *Surgery*. — 2000. — Vol. 127. — P. 489–490.
300. Scopinaro N., Adami G.F., Marinari G.M. et al. Biliopancreatic diversion // *World J. Surg.* — 1998. — Vol. 22. — P. 936–946.
301. Marceau P., Hould F.S., Simard S. et al. Biliopancreatic diversion with duodenal switch // *World J. Surg.* — 1998. — Vol. 22. — P. 947–954.
302. Clare M.W. Reversals on 504 biliopancreatic surgeries over 12 years // *Obes. Surg.* — 1993. — Vol. 3. — P. 169–173.

303. Payne J.H., DeWind L.T. Surgical treatment of obesity // *Am. J. Surg.* — 1969. — Vol. 118. — P. 141–147.
304. Scott Jr.H.W., Dean R.H., Shull H.J., Gluck F. Results of jejunoileal bypass in two hundred patients with morbid obesity // *Surg. Gynecol. Obstet.* — 1977. — Vol. 145. — P. 661–673.
306. Hocking M.P., Duerson M.C., O'Leary J.P., Woodward E.R. Jejunoileal bypass for morbid obesity: late follow-up in 100 cases // *N. Engl. J. Med.* — 1983. — Vol. 308. — P. 995–999.
306. Drenick E.J., Bassett L.W., Stanley T.M. Rheumatoid arthritis associated with jejunoileal bypass // *Arthritis Rheum.* — 1984. — Vol. 27. — P. 1300–1305.
307. Drenick E.J., Stanley T.M., Wills C.E. Renal damage after intestinal bypass // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 1981. — Vol. 5. — P. 501–508.
308. Drenick E.J., Fisler J., Johnson D. Hepatic steatosis after intestinal bypass — prevention and reversal with metronidazole, irrespective of protein-calorie malnutrition // *Gastroenterology.* — 1982. — Vol. 82. — P. 535–548.
309. Drenick E.J., Ament M.E., Finegold S.M., Passaro Jr. E. Bypass enteropathy: an inflammatory process in the excluded segment with systemic complications // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1977. — Vol. 30. — P. 76–89.
310. Sugerman H.J., Kellum J.M., Engle K.M. et al. Gastric bypass for treating severe obesity // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1992. — Vol. 55. — P. 560S–566S.
311. Klem M.L., Wing R.R., McGuire M.T. et al. A descriptive study of individuals successful at long-term maintenance of substantial weight loss // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1997. — Vol. 66. — P. 239–246.
312. De Fronzo R.A., Goodman A.M. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 333. — P. 541–549.
313. Johansen K. Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM: a meta-analysis // *Diabetes Care.* — 1999. — Vol. 22. — P. 33–37.
314. Yki-Jarvinen H., Kauppila M., Kujansuu E. et al. Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* — 1992. — Vol. 327. — P. 1426–1433.
315. Landstedt-Hallin L., Adamson U., Arner P., Bolinder J., Lins P.E. Comparison of bedtime NPH or preprandial regular insulin combined with glibenclamide in secondary sulfonylurea failure // *Diabetes Care.* — 1995. — Vol. 18. — P. 1183–1186.

Глава 3

Нарушения метаболизма липидов

Биохимия липидов и метаболизм холестерина

Липиды — гидрофобные вещества, нерастворимые или минимально растворимые в воде. Они обнаружены в мембранах клетки, которые поддерживают клеточную целостность и позволяют разделить цитоплазму на определенные органеллы. Липиды функционируют как основная форма сохраненных питательных веществ (триглицериды), как предшественники надпочечниковых и гонадных стероидов и желчных кислот (холестерин) и в качестве внеклеточных и внутриклеточных мессенжеров (например, простагландины, фосфатидилинозитол). Липопротеины выполняют функцию переносчиков для транспорта сложных липидов в крови в виде водорастворимых комплексов и поставляют липиды клеткам по всему телу.

КЛАССЫ ЛИПИДОВ. СТРУКТУРА И ФУНКЦИЯ

Жирные кислоты

Жирные кислоты варьируют по длине, количеству и положению двойных связей (рис. 3-1). В насыщенных жирных кислотах отсутствуют двойные связи (все атомы углерода имеют полный набор водорода), а в ненасыщенных жирных кислотах присутствует одна или более двойных связей. Мононенасыщенные жирные кислоты имеют одну двойную связь, а полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) имеют две или больше. Основные жирные кислоты и их источники в продуктах перечислены в табл. 3-1.

Таблица 3-1. Основные жирные кислоты

| Химическое обозначение* | Обычное название | Обычная пища |
|--|------------------|-------------------------------|
| Насыщенные жирные кислоты (не имеют двойной связи) | | |
| C12:0 | Лауриновая | Кокосовое масло |
| C14:0 | Миристиновая | Кокосовое масло, молочный жир |
| C16:0 | Пальмитиновая | Масло, сыр, мясо |
| C18:0 | Стеариновая | Говядина, шоколад |
| Мононенасыщенные жирные кислоты (одна двойная связь) | | |
| C18:1 Δ^9 | Олеиновая | Оливковое масло, масло канолы |

Холестерин

Холестерин — это углеводород с четырьмя кольцами и боковой цепью с восьмью углеродами (рис. 3-1). Он играет критическую роль в качестве главного компонента мембран клетки и как предшественник стероидных гормонов (надпочечниковые и гонадные гормоны). Холестерин также служит предшественником желчных кислот, образующихся в печени, которые откладываются в желчном пузыре и секретируются в кишечник, участвуя в поглощении жира. В крови приблизительно две трети холестерина этерифицировано (жирная кислота этерифицирована по гидроксильной группе в положении 3).

Сложные липиды

Триглицериды (триацилглицерин)

Триглицериды состоят из трех молекул жирных кислот, этерифицированных с молекулой глицерина (см. рис. 3-1). Диглицериды (диацилглицеролы) содержат две молекулы жирных кислот, а моноглицериды включают лишь одну молекулу жирной кислоты (соединенных с молекулой глицерина). Триглицериды запасают жирные кислоты и образуют большие липидные капельки в жировой ткани. Они также транспортируются в виде компонента определенных липопротеинов. Когда триглицериды гидролизуются в адипоцитах или на частицах липопротеина, освобождаются молекулы свободных жирных кислот (СЖК), которые используются в качестве источника энергии.

Фосфолипиды

Фосфолипиды состоят из жирных кислот, этерифицированных по двум из трех гидроксильных групп глицерина (см. рис. 3-1). Третья гидроксильная группа этерифицирована с фосфатом (этот сложный липид относится к фосфатидной кислоте). Как правило, в тканях млекопитающих фосфатидная кислота этерифицирована с гидроксильной группой гидрофильной молекулы, например холином, серином или этаноламином, образуя фосфатидилхолин (обычно называемый лецитином), фосфатидилсерин или фосфатидилэтаноламин соответственно. Лизолецитин — фосфатидилхолин, из которого удалена одна из молекул жирных кислот. Комбинация гидрофобных и гидрофильных областей в фосфолипидах позволяет им смешиваться на водно-липидной поверхности, что делает их идеальными компонентами мембран и поверхностных покрытий липопротеинов. Они являются самыми гидрофильными из сложных липидов.

БИОСИНТЕЗ ХОЛЕСТЕРИНА И СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ РЕЦЕПТОРА ЛИПОПРОТЕИНА НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ

Холестерин либо попадает в организм из пищи, либо синтезируется его клетками. Весь пищевой холестерин животного происхождения (из мяса, молочных продуктов и яиц). Растения не синтезируют холестерин; мембраны растений содержат ситостерол, который не поглощается, кроме случаев редкого генетического заболевания. Холестерин образуется во многих тканях (например, в печени, коже, надпочечниках, половых железах, мозге, кишечнике). У большинства млекопитающих, включая людей, около 10–20% синтеза холестерина происходит в печени [1–4].

Биосинтез холестерина

Синтез холестерина, схематично представленный на рис. 3-2, А, начинается с ацетата. Три молекулы ацетата конденсируются с образованием 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзима А (ГМГ-КоА), который затем с помощью фермента ГМГ-КоА-редуктазы преобразуется в мевалоновую кислоту. Через ряд этапов мевалоновая кислота превращается в холестерин. Ключевым (ограничивающим скорость) этапом в регуляции биосинтеза холестерина оказывается участие ГМГ-КоА-редуктазы. Конкурирующие

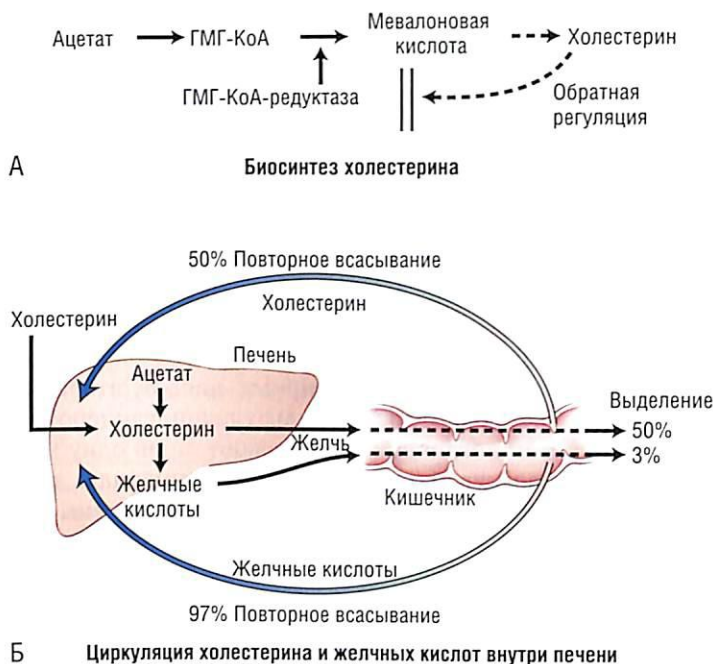


Рис. 3-2. А — биосинтез холестерина. 3-Гидрокси-3-метилглутарил кофермент А (ГМГ-КоА) редуктаза является ограничивающим скорость реакции ферментом, регулирующим биосинтез холестерина. Фермент ингибируется излишком холестерина в клетке; Б — энтерогепатическая циркуляция холестерина и желчных кислот. Приблизительно 50% холестерина и 97% желчных кислот повторно поглощаются в кишечнике и рециркулируют в печени. [Brown M.S., Goldstein J.L. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis // Science. — 1986. — Vol. 232. — P. 34-47, с изменениями.]

ингибиторы этого фермента (статины) уменьшают биосинтез холестерина и понижают его уровень в плазме. Увеличенное содержание холестерина в клетках по типу обратной связи отражается на ГМГ-КоА-редуктазе и снижает ее активность, таким образом уменьшая биосинтез холестерина. Наоборот, дефицит внутриклеточного холестерина повышает активность редуктазы и увеличивает биосинтез холестерина (см. ниже) [1-5].

Холестерин не может удаляться с помощью катаболизма до углекислого газа и воды; он должен либо выделяться в виде свободного холестерина в желчи или преобразовываться в желчные кислоты и секретироваться в кишечник. Приблизительно 50% холестерина, входящего в кишечник, повторно поглощается и повторно циркулирует до печени, остаток выделяется с экскрементами. Почти все секретлируемые желчные кислоты (97%) повторно поглощаются из кишечника и транспортируются обратно к печени. Такую рециркуляцию холестерина и желчных кислот от кишечника до печени называют «энтерогепатической циркуляцией» (рис. 3-2, Б). Повторно поглощенный холестерин и желчные кислоты регулируют *de novo* синтез холестерина и желчных кислот в печени. Например, если количество желчных кислот, возвращающихся в печень, снижено (что наблюдается в кишечнике во время лечения смолами, связывающими желчные кислоты), синтез желчных кислот увеличен, что увеличивает количество холестерина, преобразуемого в желчные кислоты.

7 α -Гидроксилаза холестерина

Этот фермент с молекулярной массой приблизительно 57 кДа (503 аминокислотных остатка), известный как CYP7A (ранее P450 $_7\alpha$), преобразует свободный

холестерин в 7 α -гидроксихолестерин. Это скорость-лимитирующая стадия в синтезе желчных кислот, который регулируется по обратной связи повторно циркулирующими желчными кислотами. Нарушение рециркуляции желчной кислоты увеличивает активность 7 α -гидроксилазы холестерина. Этот фермент и ГМГ-КоА-редуктаза тесно связаны, и их действия обычно изменяются параллельно [4–7]. Таким образом, внутриклеточный уровень холестерина для синтеза желчных кислот остается довольно постоянным.

Рецептор липопротеина низкой плотности

Уровни холестерина в крови контролируются прежде всего с помощью сигнальных путей рецептора ЛПНП [4, 5]. Этот рецептор присутствует на поверхности всех клеток тела, включая гепатоциты, и опосредует поглощение липопротеинов, обогащенных холестерином (например, ЛПНП) из крови. Специфические белки на поверхности определенных липопротеинов (апо-В100 и апо-Е) взаимодействуют с рецептором ЛПНП и облегчают интернализацию липопротеина клетками. С помощью этого механизма клетки, нуждающиеся в холестерине, могут получить предварительно образуемый стерол. Рецептор ЛПНП также позволяет печени (основное место катаболизма ЛПНП) поглощать ЛПНП и удалять холестерин из организма (обсуждено в разделе «Рецепторы липопротеина, контролирующие метаболизм липопротеина»).

Количество рецепторов ЛПНП на поверхности клетки жестко регулируется [4, 5]. Если содержание холестерина в клетках увеличено, синтезируется меньше рецепторов (то есть экспрессия рецептора подавляется). С другой стороны, если клетке необходим холестерин, экспрессия рецепторов ЛПНП активизируется и синтез повышается. Эта система поддерживает внутриклеточную концентрацию холестерина относительно постоянной и предотвращает чрезмерное и, возможно, токсическое его накопление. В пределах клетки холестерин может быть этерифицирован ферментом ацил-коэнзим А холестеринацилтрансферазой (АХАТ).

Ацилкоэнзим А холестеринацилтрансфераза

АХАТ представляет собой фермент эндоплазматического ретикула (ЭПР) (около 45–50 кДа, 550 аминокислотных остатков), катализирующий образование холестериновых эфиров из длинной цепи жирного ацил-КоА (например, олеил-КоА) и свободных субстратов холестерина [8, 9]. Когда липопротеины входят в клетку с помощью рецептор-опосредованного эндоцитоза и деградируют в лизосомах, высвобожденный холестерин может транспортироваться к ЭПР, где он этерифицируется АХАТ. Существуют два фермента АХАТ. АХАТ1 присутствует в макрофагах, стероидогенных тканях и сальных железах, в макрофагах он участвует в формировании ксантомных клеток и атерогенезе. АХАТ2 обнаружен в печени и кишечнике, где он участвует в предоставлении холестериновых эфиров для образования апо-В-содержащих липопротеинов. В кишечнике АХАТ2 способствует поглощению холестерина из пищи. Агенты, ингибирующие кишечную деятельность АХАТ, могут ограничивать поглощение холестерина кишечником.

При гидролизе холестериновых эфиров с помощью гидролазы холестериновых эфиров образуется свободный холестерин, который либо выходит из клеток, либо используется в качестве биосинтетического субстрата (например, для образования стероидных гормонов и мембран клетки) в пределах клеток. Пул внутриклеточного холестерина и холестериновых эфиров постоянно изменяется.

МЕТАБОЛИЗМ ЛИПИДОВ, ПОГЛОЩАЕМЫХ ИЗ ПИЩИ

Усвоение жиров из продуктов питания начинается в желудке и продолжается в проксимальном отделе тонкой кишки [10, 11]. Триглицериды гидролизуются до свободных жирных кислот, небольшого количества моноглицеридов и диглицеридов.

дов. Холестериновые эфиры подвергаются гидролизу до свободного холестерина, а фосфолипиды переводятся прежде всего в лизодецитин. Мицеллы желчных солей рассеивают и частично делают растворимыми изначально водонерастворимые липиды, облегчая кишечный транспорт и доставку липидов до невозмутимого водного слоя кишечных эпителиальных клеток, где они могут этими клетками поглощаться. Желчные кислоты также активизируют панкреатическую липазу, участвующую в гидролизе триглицеридов. Уровень длинноцепочечных жирных кислот увеличен прежде всего в энтероцитах двенадцатиперстной кишки и проксимального отдела тонкой кишки, где они повторно этерифицируются в триглицериды и используются в биосинтезе кишечных липопротеинов (хиломикроны), которые доставляются до брыжеечной лимфы и поступают в общую циркуляцию в грудном лимфатическом протоке. Жирные кислоты, имеющие среднюю длину цепи (≤ 10 атомов углерода), абсорбируются в портальную кровь, не подвергаясь этерификации, и в печени напрямую удаляются из крови. Желчные кислоты реабсорбируют прежде всего из подвздошной кишки, входят в портальную кровь и поглощаются печенью.

МЕТАБОЛИЗМ ТРИГЛИЦЕРИДОВ И СВОБОДНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

Хранение и использование

Свободные жирные кислоты освобождаются из триглицеридов хиломикронов и ЛПОНП посредством ЛПЛ. ЛПЛ связана с капиллярными эндотелиальными клетками, смежными с жировой и мышечной тканью, а также молочными железами, где она образует СЖК из липопротеинового триглицерида. Уровень ЛПЛ в тканях отличается при различных физиологических обстоятельствах. Так, свободные жирные кислоты направляются к тканям, нуждающимся в них, как в субстратах или источнике энергии [12, 13]. Например, во время голодания активность ЛПЛ уменьшается в жировой ткани и увеличивается в сердечной мышце. В груди уровень ЛПЛ низок до родов, во время которых он увеличивается в 10 раз для образования молока.

В жировой ткани высокие уровни глюкозы и инсулина способствуют преобразованию СЖК в триглицерид для хранения. Инсулин стимулирует активность ЛПЛ и этерификацию жирных кислот через формирование фосфата глицерина, а также уменьшает освобождение СЖК через ингибирование гормончувствительной липазы [14]. Недостаток инсулина, например при сахарном диабете, связан со сниженной активностью ЛПЛ. Инсулин и глюкоза также стимулируют биосинтез СЖК в печени и, в меньшей степени, в адипоцитах, когда жир из пищи заменяется углеводами. В результате печеночные СЖК преобразуются в триглицериды и упаковываются в частицы ЛПОНП (обсуждается в разделе, посвященном плазменным липопротеинам).

Ацилкоэнзим А: диацилглицеролацилтрансфераза

Синтез триглицеридов (триацилглицерола) катализируется ферментом ацил-КоА: диацилглицеролацилтрансферазой (ДГАТ) [15–17] (рис. 3-3). Идентифицирован ген ДГАТ, который экспрессируется во всех тканях. Интересно, что инактивация этого гена у мышей показала, что существует множество путей синтеза триглицерида, включая ДГАТ1 и ДГАТ2. Результаты генных исследований инактивации также показывают, что ДГАТ играет большую роль в энергетическом метаболизме.

Секреция жирных кислот жировой ткани

Чистая секреция СЖК и глицерина из запасенных триглицеридов в жировой ткани происходит во время различных физиологических состояний, включая стресс, физическую активность, голодание и неконтролируемый сахарный диабет. Это высвобождение происходит в ответ на гормоны (табл. 3-2), большинство из которых действует через циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), активируя киназу, сопряженную с

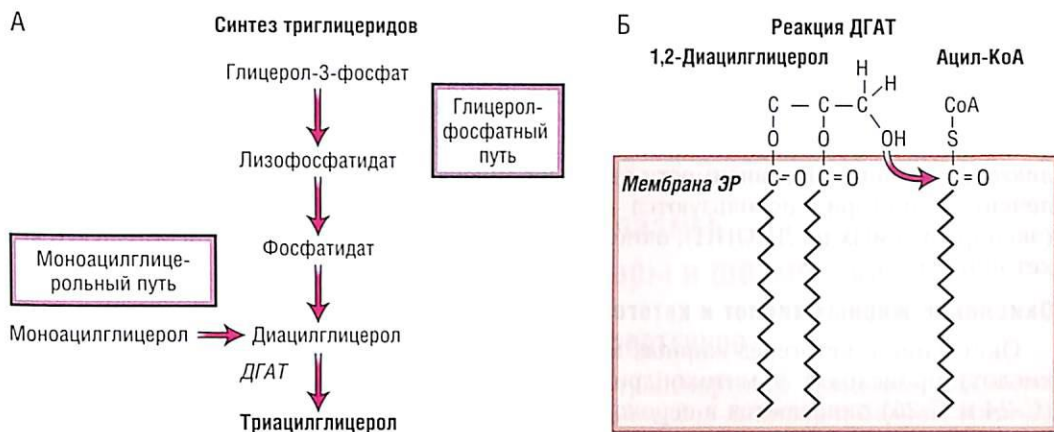


Рис. 3-3. Синтез триглицеридов и реакция диацилглицеролацилтрансферазы (ДГАТ). А — два главных пути синтеза триглицеридов: глицеролфосфатный путь и моноацилглицерольный путь, который осуществляется в тонком кишечнике; Б — ДГАТ катализирует реакцию, в которой взаимодействуют 1,2-диацилглицерол и жирный ацил-КоА, образуя триацилглицерол на поверхности эндоплазматического ретикула. [Farese R.V.Jr., Cases S., Smith S.J. Triglyceride synthesis insights from the cloning of diacylglycerol acyltransferase // Curr. Opin. Lipidol. — 2000. — Vol. 11. — P. 229–234.]

гормональным рецептором, которая, в свою очередь, активирует гормончувствительную липазу [14]. В отличие от многих гормонов инсулин ингибирует, а не стимулирует гормончувствительную липазу в жировой ткани. Гормон роста освобождает СЖК с помощью другого механизма, требующего усиленного синтеза гормончувствительной липазы.

Таблица 3-2. Гормоны, влияющие на липолиз *in vitro*

| Быстрое возбуждение |
|--|
| Катехоламины (β_1 -агонисты) Кортикотропин Глюкагон Плацентарный лактоген Пролактин Секретин Тиротропин Вазоактивный пептид кишечника Вазопрессин |
| Медленное возбуждение |
| Глюкокортикоиды Гормон роста |
| Подавление |
| Желудочный ингибиторный полипептид Инсулин Окситоцин Простагландин Соматомедины |

Bierman E.L., Glomset J.A. Disorders of lipid metabolism // Wilson J.D., Foster D.W. (eds). Williams Textbook of Endocrinology. — 8th ed. — Philadelphia: WB Saunders, 1992. — P. 1367–1395, с изменениями.

После гидролиза триглицеридов в жировой ткани образовавшиеся СЖК связываются с альбумином и циркулируют в плазме. Секретируемый глицерин поглощается печенью и почками для синтеза триглицеридов или для глюконеогенеза. Судьба комплексов СЖК–альбумин частично определяется кровотоком. При интенсивной физической нагрузке и уменьшенном кровотоке к висцеральному ложу СЖК направляются к мышцам. В зависимости от метаболического состояния СЖК, поглощенные печенью, повторно используются для синтеза триглицеридов или фосфолипидов (экспортируемых на ЛПОНП), окисляются до углекислого газа или преобразуются в кетонные тела.

Окисление жирных кислот и кетогенез

Окисление и кетогенез жирных кислот (кроме очень длинноцепочечных жирных кислот) происходят в митохондриях; очень длинноцепочечные жирные кислоты (С-24 и С-26) окисляются в пероксисомах. Поскольку СЖК и их КоА-производные могут проникнуть только через внешнюю митохондриальную мембрану, они преобразуются в производные карнитина в митохондриальной мембране для того, чтобы проникнуть через внутреннюю мембрану. Иногда в митохондриях они повторно преобразуются в производные КоА и подвергаются β -окислению, в результате которого образуются ацетил-КоА и восстановленные формы никотинамидадениндинуклеотида (НАДН) и флавинадениндинуклеотида (ФАДН).

НАДН и ФАДН при нормальном потоке СЖК входят в систему переноса электронов, в результате работы которой образуются аденозинтрифосфат (АТФ) и вода. Конденсация ацетил-КоА с щавелевоуксусной кислотой приводит к образованию солей лимонной кислоты, которые могут войти в цикл лимонной кислоты (цикл Кребса), где они окисляются до углекислого газа или выходят из митохондрий и снова преобразуются в СЖК. Если поток СЖК к печени значительно увеличен, как при инсулин-дефицитных состояниях (например, длительном голодании или неконтролируемом сахарном диабете), образование триглицеридов ЛПОНП из СЖК ограничено. В результате НАДН, ФАДН и ацетил-КоА накапливаются в митохондриях и дают начало продуктам кетогенеза: ацетоацетату, β -гидроксимутирату и ацетону.

Кетогенез проходит в несколько этапов. Первоначально ацетил-КоА конденсируется в два этапа, образуя ацетоацетил-КоА, а затем ГМГ-КоА. Последний расщепляется до ацетоацетата и ацетил-КоА, что приводит к выделению КоА и его использованию в β -окислении СЖК. Ацетоацетат может быть восстановлен с помощью НАДН с образованием β -гидроксимутирата; образуемый при этом никотинамидадениндинуклеотид может использоваться для продолжающегося β -окисления жирных кислот. В ином случае ацетоацетат может разложиться с образованием ацетона. Кетоны выделяются в плазму и при накоплении вызывают кетоацидоз.

Биосинтез жирных кислот

При нормальных условиях с продуктами питания поступает достаточное количество жирных кислот, но увеличение соотношения углеводов к жирам в пище стимулирует синтез в печени и жировой ткани жирных кислот. Жирные кислоты синтезируются из двух атомов углерода ацетил-КоА. Поскольку ацетил-КоА синтезируется в митохондриях, сначала он должен быть преобразован в соль лимонной кислоты путем конденсации с оксалоацетатом, а затем перенесен в цитозоль, где и происходит повторное преобразование в ацетил-КоА и оксалоацетат. Для образования пальмитиновой кислоты (16 атомов углерода) в ряду реакций, вовлекающих синтазу жирных кислот и карбоксилазу ацетил-КоА, конденсируются восемь молекул ацетил-КоА. Более длинноцепочечные жирные кислоты, например стеариновая кислота (18 атомов углерода) или олеиновая кислота (18 атомов углерода с одной двойной связью), синтезируются из пальмитиновой кислоты путем удлинения цепи. Таким образом, синтез жирных кислот может соответствовать большинству потребностей организма.

Определенные необходимые полиненасыщенные жирные кислоты не могут синтезироваться у людей и должны поступать с пищей. К ним относятся линоленовая кислота (18 атомов углерода с двумя двойными связями) и линолевая кислота (18 атомов углерода с тремя двойными связями). Незаменимые жирные кислоты необходимы для многих специальных функций, включая синтез простагландинов [18].

Лipoppoтeины плазмы. Аполипoпpoтeины, рецепторы и ферменты

ОБЩАЯ СТРУКТУРА И ОСНОВНЫЕ КЛАССЫ ЛИПОПРОТЕИНОВ

Липопротеины функционируют в качестве «транспортного средства» для переноса липидов в крови в форме растворимых комплексов липидов и белков. Липиды включают триглицериды, холестериновые эфиры, свободный холестерин и фосфолипиды. С различными липопротеинами связаны двенадцать различных белков, называемых аполипопротеинами, им даны буквенные обозначения (табл. 3-3) [19, 20]. Липопротеины также переносят жирорастворимые витамины (А, D и Е), лекарственные препараты (например, пробукол, циклоспорин), некоторые вирусы и определенные антиокислительные ферменты (например, параоксоназу [21] и тромбоцитарный активирующий фактор гидролазы [22]).

Таблица 3-3. Характеристики и основные функции аполипопротеинов человека

| Аполипо-протеин | Средняя концентрация в плазме, мг/дл | Зрелый белок, число аминокислотных остатков | Основные участки синтеза | Основные функции | Хромосома | Молекулярная масса (×1000) |
|-----------------|--------------------------------------|---|--------------------------|--|-----------|----------------------------|
| AI | 130 | 243 | Печень, кишечник | Структурный белок/ ЛПВП Кофактор ЛХАТ Критическая роль в обратном транспорте холестерина Лиганд ABCA1 и ФР-VI | 11 | -29 |
| AII | 40 | 77 | Печень | Ингибирует связывание апо-Е с рецепторами (через комплекс E-AII) | 1 | -17 (димер) |
| AIV | 40 | 376 | Кишечник | Может облегчать отток холестерина из клеток Активатор ЛХАТ Облегчает секрецию липидов из кишечника | 11 | -45 |
| AV | <1 | 343 | Печень | Активатор ЛПЛ-опосредованного липолиза Может ингибировать синтез ЛПОНП в печени | 11 | 39 |

| | | | | | | |
|-------|-----------|-----------|---|---|----|----------|
| B100 | 85 | 4536 | Печень | Структурный белок/ ЛПОНП и ЛПНП Лиганд рецептора ЛПНП | 2 | -513 |
| B48 | Варьирует | 2152 | Кишечник | Структурный белок/ хиломикроны | – | -241 |
| CI | 6 | 57 | Печень | Модулирует связывание остатков с рецепторами Активирует ЛХАТ | 19 | -6,6 |
| CII | 3 | 79 | Печень | Кофактор ЛПЛ | 19 | 8,9 |
| CIII | 12 | 79 | Печень | Модулирует связывание остатков с рецепторами Ингибитор ЛПЛ | 11 | 8,8 |
| E | 5 | 299 | Печень, мозг, кожа, яички, селезенка | Лиганд ЛПНП и рецеп- торов остатков Локальное перераспре- деление липидов Обратный транспорт холестерина (ЛПВП с апо-Е) | 19 | -34 |
| Апо-А | Варьирует | 4000–6000 | Печень | Модулирует тромбоз/ фибринолиз | 6 | -400–800 |
| D | 10 | 169 | Печень, кишечник | Активатор ЛХАТ (?) | 3 | -20 |

Примечание. ABCA1 — АТФ-связывающий кассетный транспортер А1; апо — аполипопротеин; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛХАТ — лецитинхолестеринацилтрансфераза; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПЛ — липопротеиновая липаза; ФР-В1 — фагоцитарный рецептор В1; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности.

Липопротеины представляют собой сферические частицы с ядром, состоящим в основном из гидрофобных липидов (триглицеридов и холестерина эфиров) и поверхностного слоя из большого количества гидрофильных элементов, состоящих из белков, свободного холестерина и фосфолипидов (рис. 3-4). В транспорте липидов участвуют шесть основных классов липопротеинов (табл. 3-4), а специфические аполипопротеины на поверхности определяют дальнейшую судьбу липопротеинов. Чтобы понять метаболизм липопротеина и заболеваний, связанных с липидными нарушениями, необходимо рассмотреть роли отдельных аполипопротеинов в регуляции липидного метаболизма. Некоторые из их физических свойств суммированы в таблице (см. табл. 3-4) и рис. 3-5 [19, 20].

Таблица 3-4. Основные классы плазменных липопротеинов

| Тип | Плотность, г/мл | Электрофоретическая подвижность | Место происхождения | Главные липиды | Главные липопротеины |
|-------------|-----------------|---------------------------------|---------------------|------------------|---|
| Хиломикроны | <0,95 | Первоначальная | Кишечник | 85% триглицериды | B48, AI, AIV (E, CI, CII, CIII — путем переноса с ЛПВП) |

| | | | | | |
|---------------------------|-------------|----------------|-----------------------------|---|------------------------------|
| Остатки хиломи- кронов | <1,006 | Первоначальная | Кишечник | 60% триглице- ридов, 20% холесте- рина | B48, E |
| ЛПОНП* | <1,006 | Пре-β | Печень | 55% триглице- ридов, 20% холесте- рина | B100, E, CI, CII, CIII |
| ЛППП* | 1,006–1,019 | β | Получаются из ЛПОНП | 35% холестерина, 25% триглице- ридов | B100, E |
| ЛПНП | 1,019–1,063 | β | Получаются из ЛППП | 60% холестерина, 5% триглице- ридов | B100 |
| ЛПВП | 1,063–1,21 | α | Печень, кишечник, плазма | 25% фосфо- липидов, 20% холестерина, 5% триглицеридов (50% белка) | AI, AII, CI, CII, CIII, E |
| ЛПВП ₂ | 1,063–1,125 | α | – | – | – |
| ЛПВП ₃ | 1,125–1,21 | α | – | – | – |
| ЛП(а) | 1,05–1,09 | α | Печень | 60% холестерина, 5% триглице- ридов | B100, apo(a) |

* Маленькие частично липолизированные ЛПОНП и ЛППП часто называются остатками ЛПОНП.

Примечание. ЛППП – липопротеины промежуточной плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛП(а) – липопротеин (а); ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности.

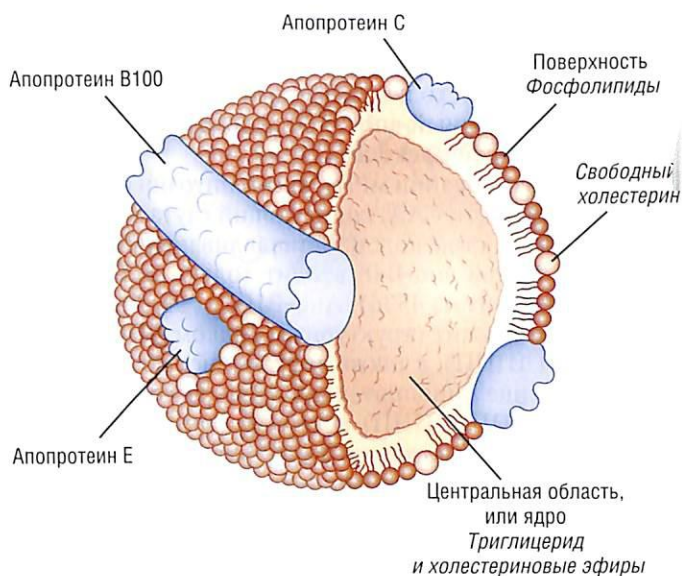


Рис. 3-4. Общая структура липо-
протеинов. Схематическое пред-
ставление частицы липопротеина
очень низкой плотности.

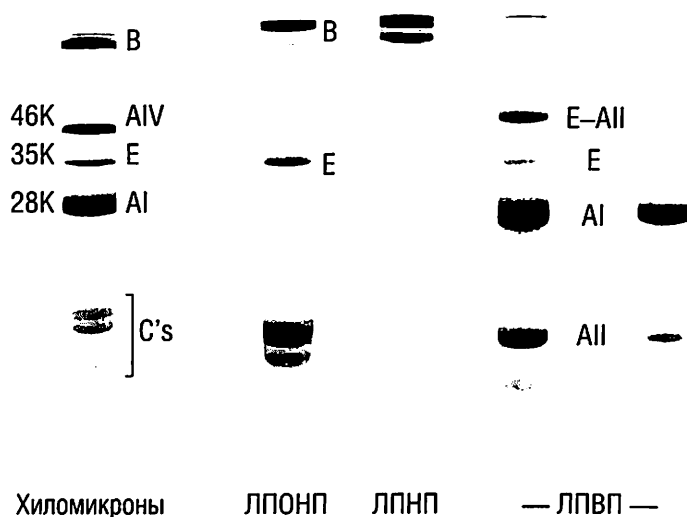


Рис. 3-5. Электрофорез в полиакриламидном геле демонстрирует различные характеристики аполипопротеинов каждого типа плазменной частицы липопротеинов: ЛПВП — липопротеин высокой плотности; ЛПНП — липопротеин низкой плотности; ЛПОНП — липопротеин очень низкой плотности. [Mahley R.W., Innerarity T.L. Lipoprotein receptors and cholesterol homeostasis // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1983. — Vol. 737. — P. 197–222. With permission from Elsevier Science-NL, Sara Burgerhartstraat 25, 1055 KV Amsterdam, the Netherlands, с изменениями.]

ОСНОВНЫЕ АПОЛИПОПРОТЕИНЫ, РЕГУЛИРУЮЩИЕ МЕТАБОЛИЗМ ЛИПОПРОТЕИНОВ

Аполипопротеин В

В плазме человека апо-В встречается в двух формах: апо-В100 и апо-В48, которые транскрибируются с единственного гена на коротком плече хромосомы 2 [23]. Ген апо-В человека имеет длину около 45 bp и включает 29 экзонов и 28 интронов. За синтез апо-В100 и апо-В48 с мРНК апо-В ответствен уникальный редактирующий РНК-механизм (АРОВЕС1) (рис. 3-6) [23–25]. Редактирующий белок (или белки) взаимодействует с мРНК апо-В в кишечнике человека и изменяет единственный нуклеотид, приводит к синтезу усеченной формы апо-В (апо-В48). У людей такая модификация мРНК апо-В происходит только в кишечнике, а не в печени, поэтому печень синтезирует полноразмерный апо-В100. Апо-В100 (но не апо-В48) также экспрессируется в желточном мешке млекопитающих.

При редактировании мРНК апо-В цитозин в положении 6666 заменяется на урацил. В результате кодон САА, кодирующий глутамин в положении 2153 апо-В100, изменяется на UAA — стоп-кодон, останавливающий трансляцию белка (рис. 3-6). Именно поэтому в состав апо-В48 входит только 2152 аминокислотных остатка (тогда как апо-В100 состоит из 4536). Апо-В100 — это белок массой 513 кДа, синтезирующийся в печени; он служит структурным белком ЛПОНП и липопротеинов промежуточной плотности (ЛППП), а также является исключительным белковым элементом ЛПНП. Каждая частица липопротеинов очень высокой, промежуточной и низкой плотности (ЛПОНП, ЛППП, ЛПНП) содержит одну молекулу апо-В100. Первичная структура апо-В включает множество гидрофобных и амфипатических последовательностей, которые образуют α -спирали и β -складчатые листы по всей длине молекулы и, вероятно, функционирующие как липид-связывающие домены. В дополнение к структурной роли апо-В100 служит лигандом для рецептора ЛПНП.

Апо-В48 — это белок массой 241 кДа, который служит структурным элементом хиломикронов [23]. Каждый хиломикрон обладает одной или двумя молекулами

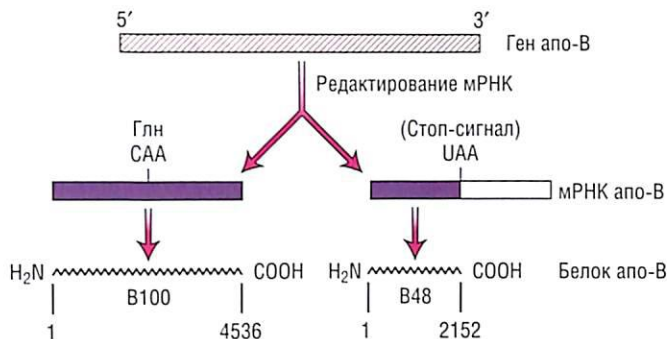
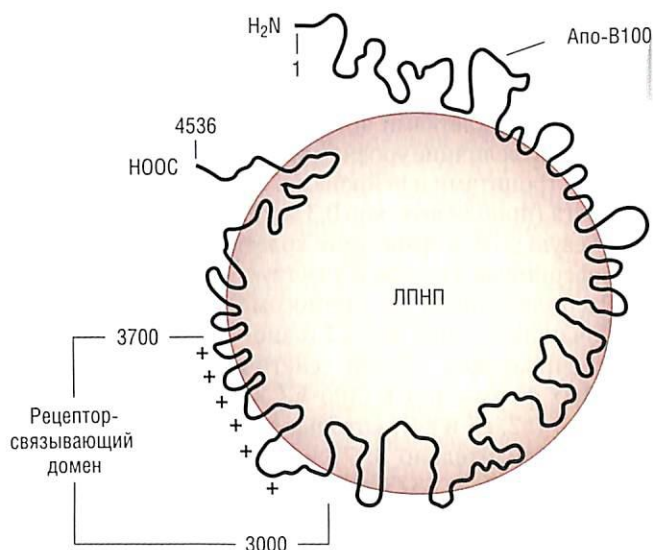


Рис. 3-6. Синтез аполипопротеина В100 (апо-В100) и апо-В48 с помощью уникального механизма мРНК-редактирования. В человеческом кишечнике в последовательности мРНК апо-В определенный цитозин (С) заменяется на урацил (U). Это изменение приводит к образованию стоп-кодона и формированию апо-В48, который содержит только первые 2152 аминокислотных остатка, в то время как полно-размерный апо-В100 состоит из 4536 аминокислотных остатков.

апо-В48. Не имея N-концевого домена апо-В100, апо-В48 не может связываться с рецептором ЛПНП. N-концевой домен апо-В100 на участке между 3000 и 3700 аминокислотными остатками важен для закрепления апо-В100 на рецепторе ЛПНП (рис. 3-7) [26–28]. Селективное химическое изменение апо-В100 ЛПНП показало, что положительно заряженный (основной) аргинин и лизин важны при взаимодействии ЛПНП с его рецептором. После секвенирования апо-В100 были обнаружены несколько областей, обогащенных аргинином и лизином, которые могли бы быть участками связывания с рецептором [26–28]. В настоящее время очевидно, что основные аминокислотные остатки в области 3359–3369 значимы для связывания с рецептором, но также ясно, что карбоксил-терминальная область апо-В100 длиной около 3500 аминокислотных остатков может изменять рецептор-связывающую активность [29]. Пациенты, экспрессирующие апо-В, неспособный связываться с рецептором, характеризуются гиперхолестеринемией и высоким уровнем ЛПНП. Такое генетическое нарушение, семейный дефектный апо-В100 (см. ниже), вызван заменой глутамина на аргинин в положении 3500 в апо-В100 [30].

Рис. 3-7. Схематическое представление аполипопротеина В100 (апо-В100) на поверхности частицы ЛПНП. Рецептор-связывающий домен образует кластер положительно заряженных остатков аргинина и лизина (основной участок), который способен к взаимодействию с критическими отрицательно заряженными остатками глутаминовой и аспарагиновой кислоты в лиганд-связывающем домене рецептора ЛПНП. [Yang C.Y., Gu Z.W., Weng S.A. et al. Structure of apolipoprotein B-100 of human low density lipoproteins // Arteriosclerosis. — 1989. — Vol. 9. — P. 96–108.]



Роль аполипопротеина В в метаболизме липидов

Апо-В100 и апо-В48 играют критические роли в биосинтезе апо-В-содержащих липопротеинов [20, 31, 32]. Кроме того, апо-В100 в составе ЛПНП взаимодействует с рецептором ЛПНП. Несмотря на то что он также является элементом ЛПОНП и ЛППП, апо-В100 не играет главную роль в связывании этих липопротеинов с рецепторами ЛПНП. Апо-Е ответствен за большую часть рецептор-опосредованного выведения ЛПОНП и ЛППП [20, 28]. По-видимому, присутствие липидов или аполипопротеина в ЛПОНП и ЛППП маскирует или изменяет конформацию рецептор-связывающего домена апо-В100 на этих частицах. Однако апо-В100 служит главной (или исключительной) частью белка ЛПНП и ответствен за направление выведения этих липопротеинов через рецептор ЛПНП.

Гиперэкспрессия апо-В в трансгенных мышах увеличивает уровень ЛПНП и других апо-В-содержащих липопротеинов [33–35], что связано с увеличением восприимчивости к атеросклерозу, индуцированному пищей [34]. Нокаут гена апо-В у мышей вызывает смерть эмбрионов [35, 36]. Синтез апо-В в желточном мешке играет существенную роль в поставке липидов развивающемуся эмбриону мыши; доставка α -токоферола особенно важна для эмбриональных тканей [37].

Аполипопротеин Е

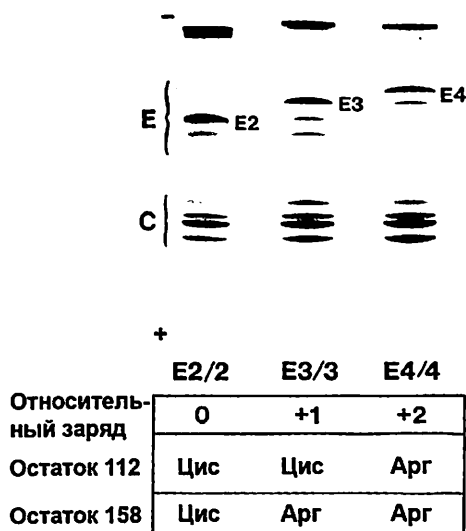
Апо-Е опосредует взаимодействие апо-Е-содержащих липопротеинов с рецептором ЛПНП и с хиломикронным остатком рецептора ЛПНП [38–44]. Как следствие, апо-Е играет критическую роль в определении метаболической судьбы нескольких классов липопротеинов и имеет первоочередную значимость в метаболизме холестерина. Кроме того, апо-Е участвует в транспорте холестерина к пролиферирующим или восстанавливающимся клеткам, он может изменять ответ лимфоцита и пролиферацию гладкомышечных клеток [38, 39, 41].

Апо-Е — это белок массой 34 кДа, состоящий из 299 аминокислотных остатков, циркулирующий в плазме как элемент хиломикронов, остатков хиломикронов, ЛПОНП и ЛППП и как компонент небольшого подкласса ЛПВП, относящийся к ЛПВП с апо-Е или ЛПВП₁ (см. рис. 3-5) [38, 41]. Нормальный уровень апо-Е в плазме колеблется от 30 до 70 мкг/мл, приблизительно половина из него связана с ЛПВП и является пулом апо-Е для перераспределения хиломикронам и ЛПОНП, поскольку они входят в плазму. В лимфе и интерстициальной жидкости апо-Е связан с липидными комплексами (фосфолипид-апо-Е диски) или с ЛПВП.

Приблизительно 75% апо-Е плазмы синтезируются в гепатоцитах, остальные образуются во многих тканях. Макрофаги могут синтезировать и секретировать апо-Е, особенно когда в них достаточно холестерина, и, таким образом, они ответственны за часть апо-Е, обнаруженного в интерстициальной жидкости. Апо-Е также синтезируется гладкими мышечными клетками артерий и кератиноцитами кожи (см. табл. 3-3). Мозг обладает вторым по величине уровнем мРНК апо-Е (после печени), где апо-Е синтезируется прежде всего астроцитами и нейронами. Спинномозговая жидкость содержит апо-Е, полученный из мозга (приблизительно 0,3 мг/дл или от 5 до 10% уровня апо-Е плазмы). Апо-Е играет ключевую роль в транспорте холестерина как в центральную нервную систему, так и в ее периферийные участки, и участвует в патогенезе болезни Альцгеймера [38, 41].

Расположенный на хромосоме 19 ген апо-Е является частью генного кластера, включающего гены апо-С1 и апо-СII. Генный локус апо-Е имеет множество аллелей, обеспечивающих общий генетический полиморфизм данного белка [38–41]. Три главных формы апо-Е (апо-Е2, апо-Е3 и апо-Е4) представляют собой продукты трех аллелей (ϵ 2, ϵ 3 и ϵ 4), которые встречаются в некоторых этнических группах с частотой приблизительно 8; 77 и 15% соответственно (рис. 3-8). Существуют три гомозиготных (Е2/2, Е3/3 и Е4/4) и три гетерозиготных (Е3/2, Е4/2 и Е4/3) фенотипа. Приблизительно 60% людей гомозиготны по апо-Е3.

Рис. 3-8. Изоэлектрические фокусирующие гели аполипопротеинов ЛПОНП трех пациентов, гомозиготных по общему фенотипу апо-Е. Относительные различия зарядов среди различных изоформ апо-Е объясняются определенными аминокислотными заменами, которые ответственны за три изоформы. Незначительные более кислые изоформы апо-Е представляют собой силилированные формы белка. [Mahley R.W., Rall S.C.Jr. Type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia). the role of apolipoprotein E in normal and abnormal lipoprotein metabolism // Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S. et al. (eds). The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. — 7th ed. — New York: McGraw-Hill, 1995. — P. 1953–1980.]



Эти генетические полиморфизмы связаны с аминокислотными различиями в двух участках молекулы белка (рис. 3-8) [20, 28, 38, 39, 41]. В апо-Е3 в положении 112 расположен цистеин, а в положении 158 — аргинин, тогда как у апо-Е2 в обоих положениях расположен цистеин, а у апо-Е4 — аргинин. Кроме того, апо-Е имеет еще второй тип полиморфизма вследствие посттрансляционного гликозилирования. Присоединение углевода к треонину-194 и присутствие множества остатков сиаловой кислоты обуславливает возникновение небольшого количества кислых изоформ.

Функции апо-Е, а также различных его изоформ как при связывании рецептора, так и липида, имеют различные активности. Апо-Е3 и апо-Е4 одинаково способны к взаимодействию с рецепторами ЛПНП, но связывание апо-Е2 с рецепторами ЛПНП нарушено, что ассоциировано с развитием гиперлипопротеинемии III типа при определенных заболеваниях [44, 45]. Изоформы апо-Е также по-другому взаимодействуют с определенными типами липидов и липопротеинов [39, 41]. Апо-Е4 связывается предпочтительно с большими богатыми триглицеридами липопротеинами, например ЛПОНП, тогда как апо-Е3 и апо-Е2 связываются предпочтительно с ЛПВП, которые имеют меньший размер и обогащены фосфолипидами.

Продукт первичной трансляции апо-Е — белок, состоящий из 317 аминокислотных остатков; сигнальный пептид из 18 аминокислотных остатков отщепляется до того, как зрелый белок (299 остатков, относительная молекулярная масса — около 34 кДа) секретируется в плазму. Молекула имеет две области (рис. 3-9, А) [38, 39, 41]. Аминотерминальный домен (аминокислотные остатки 1–191) содержит рецептор-связывающую область. Аминокислоты апо-Е, опосредующие его связывание с рецептором ЛПНП, располагаются в районе остатков 136–150 (рис. 3-9) [38, 39, 44, 45]. Положительно заряженные остатки аргинина и лизина между аминокислотами 136 и 150 взаимодействуют с отрицательно заряженной глутаминовой и аспарагиновой кислотами лиганд-связывающей области рецептора ЛПНП. Как показано с помощью рентгеновской кристаллографии, амини-терминальный домен апо-Е (1–191 остатки) образует связь с четырьмя спиралями [46–48]. Четвертая спираль захватывает остатки 130–165 и, как предполагается, содержит рецептор-связывающую область. Основные аминокислотные остатки в области 134–150 находятся далеко от поверхности молекулы и, вероятно, участвуют в прямом взаимодействии апо-Е с рецептором ЛПНП [47, 48].

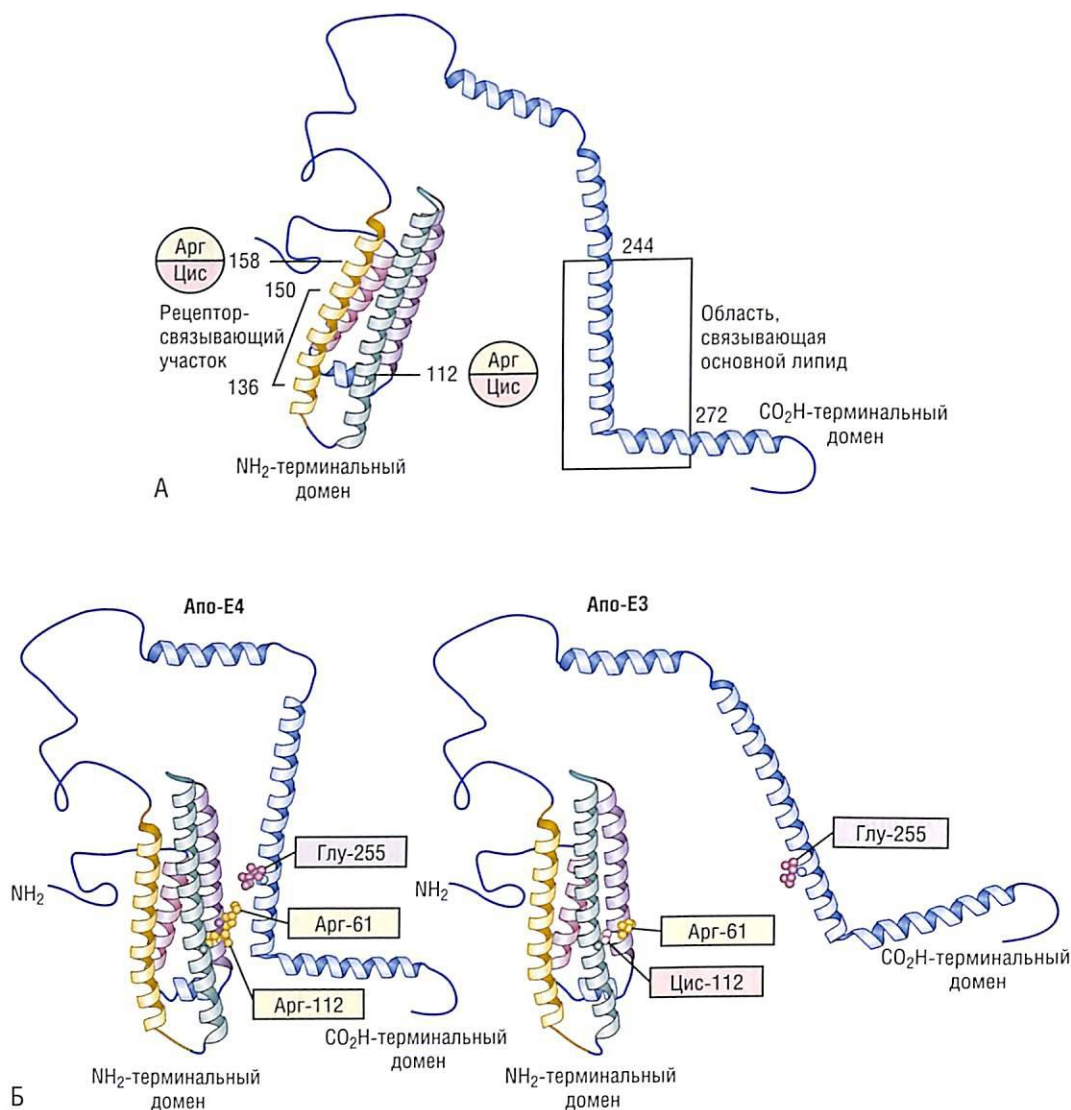


Рис. 3-9. Аминотерминальный домен апо-Е состоит из связки четырех спиралей. Область случайной структуры, охватывающая аминокислотные остатки 165–200, формирует соединительную или стержневую область, связанную с С-концевой областью. Существуют две главные функциональные области: остатки 136–150 (желтая спираль) охватывают рецептор-связывающую область; остатки 240–260 располагаются в карбоксильном домене и охватывают липид-связывающую область. Апо-Е4 обладает уникальной способностью доменного взаимодействия, которая отличает его от апо-Е3 (Арг-61 в аминотерминальном домене взаимодействует с Глу-255 в С-концевом домене).

Карбоксилтерминальный домен (аминокислотные остатки 192–299) имеет три амфифильных α -спирали (одна поверхность — гидрофильная, другая — гидрофобная) и ответствен за связывание липида. Остатки с 240 по 260 являются ключевыми в связывании апо-Е с липопротеинами [39, 41]. Как это ни парадоксально, липид-связывающая область апо-Е располагается в карбоксилтерминальном домене, но аминокислоты, по которым различаются три основные изоформы апо-Е, находятся в аминотерминальном домене (остатки 112 и 158). Действительно, изоформы облада-

Роли аполипопротеина Е в метаболизме липидов

Апо-Е функционирует в двух аспектах транспорта липидов и холестерина [38, 41, 44, 45, 50]. В первом случае глобальная транспортная роль апо-Е обеспечивается вовлечением метаболизма хиломикронов и ЛПОНП. Нокаут гена апо-Е у мышей приводит к значительной гиперлипидемии и развитию тяжелого атеросклероза, что подтверждает значимость этого белка в гомеостазе холестерина и транспорте липидов [51, 52]. Второй аспект предусматривает перераспределение липидов (включая холестерин) среди клеток в пределах ткани или органа. Эта локальная транспортная роль связана с перераспределением липидов от клеток с лишним холестерином тем, которые нуждаются в холестерине, фосфолипидах и других липидах для восстановления, пролиферации или других целей. Этот путь может вовлекать загруженные липидом ЛПВП и апо-Е, захватывать тканевые липиды или комплексы апо-Е-липид, образуемые в интерстициальной жидкости. Апо-Е синтезируется и секретируется множеством клеток и доступен в интерстициальной жидкости для транспорта липидов. Клетки, нуждающиеся в холестерине, усиливают экспрессию рецепторов ЛПНП, а апо-Е предназначается для апо-Е-содержащих ЛПВП или комплексов липидов для клеток, испытывающих недостаток необходимых липидов. Например, локальный путь переноса апо-Е вовлечен в перераспределение липидов в нерве после повреждения и во время регенерации [38, 41, 42].

Аполипопротеин АI

Апо-АI — белок массой 29 кДа, кодирующийся геном на длинном плече хромосомы 11, часть кластера которого включает гены апо-СIII, апо-AIV и апо-AV [19, 53]. Длина гена апо-АI составляет 1863 bp, его мРНК кодирует белок из 267 аминокислотных остатков, включающий препептид из 18 и пропептид из 6 аминокислотных остатков. Пропептид отщепляется вне клетки с образованием зрелого циркулирующего пептида, состоящего из 243 аминокислотных остатков (см. табл. 3-3).

Апо-АI синтезируется у человека в кишечнике и печени, он служит элементом хиломикронов и ЛПВП (см. рис. 3-5), связываясь с липидами этих липопротеинов главным образом через участок из 22 амфифильных аминокислотных остатков, образующих α -спираль, отделенные остатками пролина по которым происходит расщепление спирали [54]. Полярная поверхность амфифильной спирали соприкасается с водной окружающей средой, тогда как неполярная связывается с липидом (прежде всего фосфолипидом) на поверхности частицы. В апо-АI выделяется восемь полных амфифильных спиралей из 22 аминокислотных остатков и два 11-аминокислотных повтора.

Кроме функции структурного белка в ЛПВП, апо-АI активизирует лецитин-холестеринацетилтрансферазу (ЛХАТ), которая этерифицирует свободный холестерин на частицах ЛПВП. Это может облегчить взаимодействие ЛХАТ с фосфатидилхолином, субстратом ЛХАТ и активировать фермент. Выявлены определенные области апо-АI, участвующие в активации ЛХАТ, включая аминокислотные остатки, ответственные за усиленную каталитическую активность [54, 55]. Другие аполипопротеины, такие как апо-AIV и апо-CI, обладающие подобными липид-связывающими свойствами, могут также активировать ЛХАТ (детально обсуждается ниже).

Апо-АI-ассоциированные частицы, либо ЛПВП, либо их богатый фосфолипидом предшественник, пред- β ЛПВП, служат акцепторами холестерина, секретируемого клетками [53, 54]. Отток холестерина к ЛПВП представляет часть обратного пути транспорта холестерина (который изложен в разделе «Метаболические пути, вовлекающие липопротеины высокой плотности») [53]. Апо-АI действует как белок узнавания для связывания с АТФ-связывающим кассетным транспортером А1 (ABCA1), ABCG1 и ABCG4, которые опосредуют отток холестерина из клеток (особенно макрофагов), и с классом В фагоцитарного рецептора I типа (ФР-VI), который опосредует поглощение холестерина печенью [53, 54, 56, 57].

Мутации, которые вызывают дефицит апо-АІ, характеризуются отсутствием или низким уровнем ЛПВП (изложено в разделе «Первичные нарушения метаболизма липопротеинов высокой плотности») [54]. Синтез апо-АІ необходим для образования ЛПВП. Дефицит апо-АІ вызывает множество проявлений: плоскую ксантому, помутнение роговицы, а иногда и преждевременную ишемическую болезнь сердца (ИБС). Апо-АІ часто считают антиатерогенным аполипопротеином. Несмотря на то что у апо-Е-дефицитных мышей обычно развивается обширный атеросклероз [51, 52], гиперэкспрессия человеческого апо-АІ у таких мышей вызывает увеличение уровня липопротеинов высокой плотности и существенное уменьшение атеросклероза [58, 59].

Аполипопротеин АII

Ген апо-АII расположен на длинном плече хромосомы 1 [19, 53, 54]. мРНК кодирует белок из 100 аминокислотных остатков, но зрелая циркулирующая форма апо-АII состоит из 77 аминокислот. В плазме апо-АII человека существует прежде всего в виде гомодимера (см. рис. 3-5). Цистеиновый остаток в положении 6 апо-АII образует дисульфидную связь со второй молекулой апо-АII. Гетеродимеры апо-АII и апо-Е встречаются только у людей с апо-Е2 и апо-Е3, которые имеют свободные цистеиновые остатки. Образование гетеродимера влияет на способность апо-Е связываться с рецептором ЛПНП.

Апо-АII синтезируется прежде всего в печени [19, 53, 54]. Это обнаружено вместе с подразделением апо-АІ на подфракции ЛПВП, которые называют частицами LpAІ/AII. Апо-АII участвует в активации печеночной липазы и ингибировании ЛХАТ. Отсутствие гена апо-АII у двух сестер не имело фенотипических проявлений и не было связано с низким уровнем ЛПВП [60].

Гиперэкспрессия апо-АII у мышей увеличивает восприимчивость к атеросклерозу [61], возможно потому, что апо-АII перемещает апо-АІ от ЛПВП. Это может влиять на нормальную способность апо-АІ-содержащих ЛПВП транспортировать клеточный холестерин к печени для его экскреции. Именно поэтому апо-АII считают проатерогенным аполипопротеином.

Аполипопротеин AV

Апо-AV является самым новым членом кластера генов апо-АІ/СIII/AIV на хромосоме 11 (см. табл. 3-3). Он занимает приблизительно 30 kbp, расположенных дистально от гена апо-AIV [62, 63]. Апо-AV много лет не распознавался из-за очень низкой концентрации в плазме (<0,1 мг/дл). Синтезируемый печенью, апо-AV в значительной степени влияет на уровень триглицеридов в плазме. Гиперэкспрессия апо-AV в трансгенных мышах наполовину снижает уровень триглицеридов, тогда как инактивация гена апо-AV увеличивает его в 4 раза [64].

Апо-AV служит мощным активатором ЛПЛ-опосредованного липолиза [64]. Он предназначен для триглицерид-обогащенных липопротеинов на клеточной поверхности гепаран сульфат протеогликанов на эндотелиальных клетках сосудов, где находится ЛПЛ. С другой стороны, апо-AV ингибирует образование печенью ЛПОНП, препятствуя их сборке. Полиморфизм гена связан с существенной изменчивостью уровня триглицеридов у людей нескольких этнических групп. Интересно, что нонсенс-мутация (Q139X), приводящая к синтезу укороченной формы апо-AV, может вызвать гипертриглицеридемию и хиломикронемию [65].

Аполипопротеины C

Гены апо-СІ и апо-СII расположены на хромосоме 19 около гена, кодирующего апо-Е, тогда как ген апо-СIII является частью кластера генов апо-АІ и апо-AIV на хромосоме 11 [19, 20]. Аполипопротеины C (см. табл. 3-3 и рис. 3-5) легко обмениваются различными липопротеинами и синтезируются прежде всего печенью. (Апо-СІ

также образуется макрофагами и в небольших количествах — кишечником.) ЛПВП служат пулом аполипопротеинов С, которые могут быть переведены в триглицерид-обогащенные липопротеины. Аполипопротеины С регулируют метаболизм триглицеридов и влияют на обратное отношение между уровнем триглицеридов и холестерина ЛПВП. Апо-СІ (6,6 кДа) изменяет поглощение триглицерид-обогащенных липопротеинов (остатки хиломикрона, ЛПОНП и ЛППП), вмешиваясь в способность апо-Е опосредовать связывание с путями рецептора липопротеина. Аналогичным образом апо-СІІІ (8,8 кДа) может предотвращать нормальное взаимодействие обогащенных триглицеридом апо-Е-содержащих липопротеинов с рецепторами и ГСПГ поверхности клетки. Апо-СІ и апо-СІІІ могут перемещать апо-Е с частиц. Апо-СІІ (8,9 кДа) служит кофактором для ЛПЛ, а мутации в гене апо-СІІ связаны с развитием значительной гипертриглицеридемии (см. ниже).

Гиперэкспрессия апо-СІ, апо-СІІ или апо-СІІІ в трансгенных мышах приводит к гипертриглицеридемии [19]. В случае апо-СІ и апо-СІІІ развивающаяся гиперлипидемия вызвана замещением апо-Е из обогащенных триглицеридом частиц, что приводит к нарушению рецептор-опосредованного поглощения, а замещение апо-СІІ нарушает липолитическую обработку. У мышей, лишенных гена апо-СІІІ, обнаружен низкий уровень триглицеридов из-за более быстрого выведения постпрандиальных липопротеинов. Полиморфизм промоторного региона гена апо-СІІІ у мышей также связан с увеличенными уровнями апо-СІІІ и гипертриглицеридемией.

Гипертриглицеридемия развивается вследствие гиперэкспрессии апо-СІІ, что ранее считали удивительным, поскольку апо-СІІ является кофактором, активизирующим ЛПЛ-опосредованный гидролиз триглицеридов [19]. Однако обогащенные триглицеридами липопротеины, накапливающиеся в плазме, бедны апо-Е и недостаточно хорошо взаимодействуют с ГСПГ поверхности клетки, чтобы липаза могла функционировать, или для того, чтобы рецепторы в протеогликан-богатых матриксах поверхности клеток печени могли их поглощать. Таким образом, гипертриглицеридемия может вызвать либо увеличенный, либо недостаточный синтез апо-СІІ.

РЕЦЕПТОРЫ ЛИПОПРОТЕИНА, КОНТРОЛИРУЮЩИЕ МЕТАБОЛИЗМ ЛИПОПРОТЕИНОВ

Семейство генов рецептора липопротеинов низкой плотности

Семейство рецептора ЛПНП состоит из семи членов, тесно связанных структурно: рецептор ЛПНП, рецептор ЛПОНП, рецептор 2 апо-Е, MEGF7, РСБ, РСБ1В и РСБ2 (мегалин, гликопротеин 330) [4, 66–69]. Общие структурные мотивы, которые наблюдаются в одинаковом повторяющемся участке, включают лиганд-связывающие повторы (каждый обогащен цистеиновыми остатками и содержит ~40 аминокислот), мотив YWTD с β -пропеллерным доменом, предшественником эпидермального фактора роста, и короткий цитоплазматический хвост, содержащий один или несколько мотивов NPXY, которые соединяют участки для фосфотирозин-связывающего домена, содержащиеся в адаптерных белках. Функции этого семейства генов выходят за рамки опосредования поглощения липидов клетками и включают функционирование в качестве преобразователей внеклеточных сигналов, участвующих в нормальном развитии мозга и гематоэнцефалического барьера [70].

Рецептор липопротеинов низкой плотности

Рецептор ЛПНП, гликопротеин с молекулярной массой 160 000, экспрессируется на поверхности большинства клеток, а особенно в печени. Он функционирует при поглощении апо-В- и апо-Е-содержащих липопротеинов, включая ЛПНП, остатки хиломикрона, ЛПОНП, остатки ЛПОНП, ЛППП и ЛПВП, [20, 28, 38, 41]. Большинство частиц ЛПВП испытывают недостаток апо-Е и не взаимодействуют с рецептором ЛПНП. Клетки могут получать холестерин из плазмы, поглощая такие липопротеины с помощью рецептора ЛПНП. В 1973 г. был идентифицирован рецептор ЛПНП, его ген охарактеризован в 1985 г. в лаборатории нобелевских лауреатов

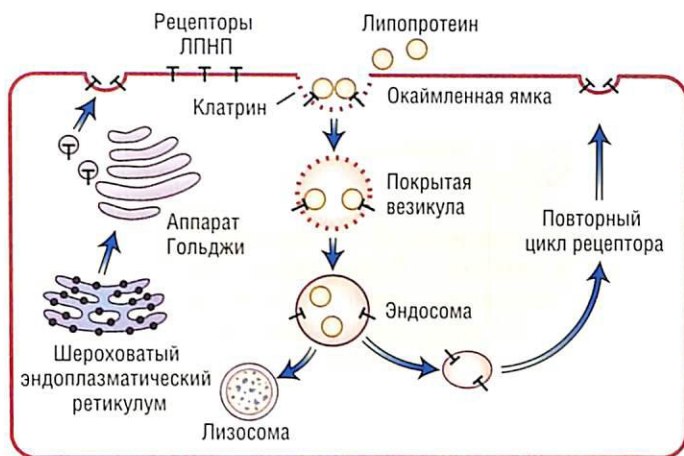


Рис. 3-11. Путь рецептора ЛПНП. ЛПНП взаимодействуют с рецепторами на поверхности клетки. Комплекс входит в окаймленную ямку и интернализируется. Покрытая везикула теряет свое клатриновое покрытие и становится эндосомой, местом диссоциации липопротеина и его рецептора. Рецепторы возвращаются на поверхность клетки, а липопротеины деградируют. В других случаях в шероховатом эндоплазматическом ретикулуме синтезируются новые рецепторы и транспортируются на поверхность клетки. [Brown .S., Goldstein J.L. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis // Science. — 1986. — Vol. 232. — P. 34–47; and Myant N.B. Cholesterol Metabolism, LDL and the LDL Receptor. — San Diego: Academic Press, 1990, с изменениями.]

Джозефа Л. Гольдштейна (Joseph L. Goldstein) и Майкла С. Брауна (Michael S. Brown) [5, 68]. С рецептором ЛПНП связываются два белка на поверхности липопротеина — апо-B100 и апо-E.

После связывания липопротеина с рецептором ЛПНП образующийся комплекс располагается в особой области мембраны клетки, названной окаймленной ямкой. Окаймление содержит белковый комплекс, названный клатрином, объединяющий рецепторы в области клеточной мембраны, которая может впячиваться и образовывать внутриклеточный пузырек, содержащий липопротеин. Поскольку эти усвоенные пузырьки, или эндосомы, движутся в цитоплазму, внутренняя среда постепенно закисляется, вызывая разъединение рецептора и липопротеина. Липопротеины деградируют в лизосомах, а разъединенные рецепторы возвращаются на поверхность клетки (рис. 3-11).

Рецептор ЛПНП синтезируется в ЭПР в виде белка из 839 аминокислотных остатков со средней молекулярной массой 120 000 [68]. Гликозилирование белка в ЭПР и аппарате Гольджи увеличивает его массу до 160 000. Рецептор ЛПНП имеет пять структурных и функциональных доменов [68] (рис. 3-12). Мутации в пределах этих областей разрушают нормальное функционирование рецептора в метаболизме липопротеинов и вызывают генетическое заболевание — семейную гиперхолестеринемия (см. ниже) [68].

Лиганд-связывающий домен

Лиганд-связывающий домен рецептора ЛПНП состоит из 292 аминокислотных остатков на N-конце (см. рис. 3-12). Эта область молекулы богата цистеином, а также содержит глутаминовую и аспарагиновую кислоты, которые опосредуют связывание с апо-B и апо-E. Он состоит из семи повторов, около 40 аминокислотных остатков каждый. Повтор содержит шесть остатков цистеина, создающих три дисульфидных связи внутри повтора, благодаря чему формируется очень устойчивая структура. Кроме того, каждый повтор содержит триплет Сер-Асп-Глу, который опосредует взаимодействие апо-B- и апо-E-содержащих липопротеинов с рецептором ЛПНП. Связывание рецепто-

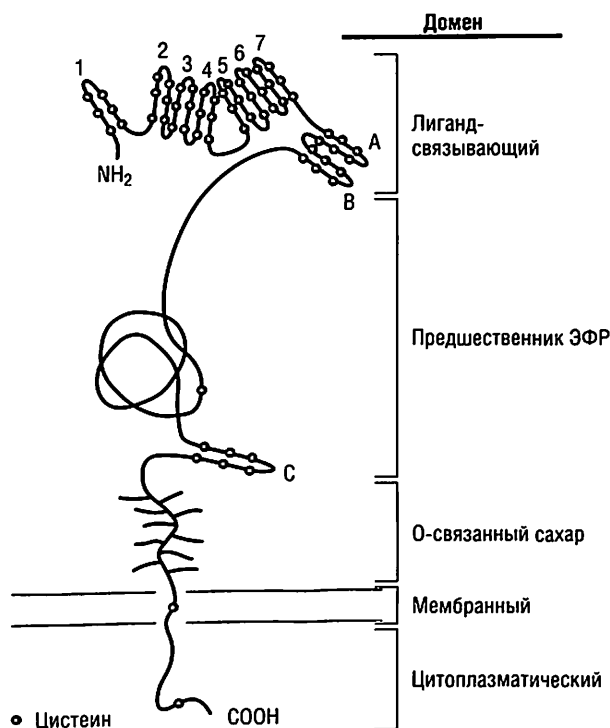


Рис. 3-12. Функциональные домены рецептора липопротеина низкой плотности. Полное описание см. в тексте. ЭФР — эпидермальный фактор роста. Номера 1–7 указывают на повторы.

ра с лигандом — ионное взаимодействие положительно заряженных остатков аргинина и лизина в апо-В100 и апо-Е и отрицательно заряженных остатков аспарагиновой и глутаминовой кислот в лиганд-связывающем домене рецептора ЛПНП [38, 41].

Направленный мутагенез и анализ встречающихся в природе мутантов рецептора ЛПНП, связанного с семейной гиперхолестеринемией, позволили определить роли специфических повторов и аминокислотных остатков в связывании лиганда [68]. Повтор 1 лиганд-связывающего домена не играет главной роли в связывании липопротеинов, содержащих апо-В (ЛПНП) или апо-Е (β-ЛПОНП). Однако делеция повторов 2–7 заметно нарушает связывание ЛПНП. Связывание β-ЛПОНП опосредовано апо-Е и нарушается при делеции лишь повтора 5. Именно поэтому требования для связывания ЛПНП строже, чем для связывания β-ЛПОНП.

Единичные аминокислотные замены критических остатков в лиганд-связывающих повторах также нарушают связывающую активность. Например, у пациентов с семейной гиперхолестеринемией в Пуэрто-Рико, имеющих замену серина на лейцин в лиганд-связывающем триplete (Сер-Асп-Глу) в повторе 4, ЛПНП не способны связаться, хотя апо-Е-содержащий β-ЛПОНП связывается с практически нормальной аффинностью. У мексиканских больных семейной гиперхолестеринемией, у которых лизин заменен на глутаминовую кислоту в лиганд-связывающем триplete повтора 5, ни ЛПНП, ни β-ЛПОНП не связываются нормально.

Дефект у кроликов Ватанабе с генетически обусловленной гиперлипидемией с гиперхолестеринемией и ускоренным атеросклерозом связан с отсутствием четырех аминокислот в повторе 4. Данный дефект связан с уменьшением количества рецепторов, достигающих клеточной поверхности, а те из них, которые действительно достигают поверхности, сохраняют способность связывать β-ЛПОНП (апо-Е), но не ЛПНП (апо-В) [68].

Как показано на кролике с генетически обусловленной гиперлипидемией, мутации в лиганд-связывающей области могут также разрушить нормальный транспорт рецеп-

тора ЛПНП на клеточную поверхность. Сниженный транспорт мутантного рецептора с ЭПР на аппарат Гольджи и на клеточную поверхность, несомненно, вызван неправильным сворачиванием молекулы и увеличенной внутриклеточной деградацией. Например, семейная гиперхолестеринемия буров, вызванная присутствием остатка глутаминовой кислоты, а не аспарагиновой кислоты в триplete повтора 5, приводит к нарушению транспорта и нехватке экспрессии рецептора на клеточной поверхности.

Цитоплазматический домен

С-конец рецептора ЛПНП состоит из 50 аминокислотных остатков, содержит последовательность NРХУ (N — аспарагин, Р — пролин, Х — любая аминокислота, У — тирозин), ответственную за группировку рецепторов в окаймленных ямках и опосредующую интернализацию рецепторов клетки [68]. Одна из ранних мутаций, связанная с семейной гиперхолестеринемией (аллель J.D., семейная гиперхолестеринемия Бари), позволила определить роль критического остатка в направлении интернализации. В мутантной форме рецептора Тир-807 заменен на цистеин. С помощью направленного мутагенеза показано, что для нормальной интернализации это положение должно быть занято ароматической аминокислотой (тирозином, фенилаланином или триптофаном). Тетрамерная последовательность Асп-Про-Вал-Тир, в которую входит Тир-807, служит сигналом, направляющим рецепторы к окаймленной ямке.

Регулирование гена рецептора липопротеина низкой плотности

Рецептор ЛПНП имеет молекулярную массу 45 кДа; его ген расположен в дистальной части короткого плеча хромосомы 19. Синтез рецептора регулируется последовательностями ДНК в 5'-фланкирующей области гена рецептора ЛПНП (рис. 3-13) [71-73]. Последовательность «стерин-регулирующим элементом» (SRE), и два других повтора, которые связывают транскрипционный фактор Sp1, необходимы для регуляции уровня мРНК рецептора ЛПНП. Если внутриклеточный уровень стерина высок, мРНК рецептора ЛПНП не транскрибируется. Когда содержание стерина в клетках уменьшается, экспрессия рецепторов ЛПНП на клеточной поверхности увеличивается, вызывая повышенное поглощение апо-В- и апо-Е-содержащих липопротеинов, а также усиление доставки холестерина к клеткам. Ген рецептора ЛПНП чувствителен к уровню стерина клетки и соответственно, чтобы удовлетворить потребности клетки, контролирует производство мРНК рецептора и биосинтез белка.

Механизм контроля экспрессии рецептора ЛПНП изучен в деталях [71, 72]. В настоящее время обнаружены три структурно связанных транскрипционных фактора — белки, связывающиеся со стерол чувствительными последовательностями ДНК (SREBP) (1a, 1c и 2), которые регулируют уровень рецепторов ЛПНП и других генов кодирующих ферменты, участвующие в биосинтезе холестерина, ненасыщенных жирных кислот и триглицеридов. SREBP-1a и SREBP-1c экспрессируются с одного гена, но используют разные промоторы и имеют различные первые интроны; SREBP-2 синтезируется с отдельного гена. Интактные SREBP — это интегральные мембранные белки массой 125 кДа, имеющие три домена и содержащие две мембран-охватывающих области (см. рис. 3-13). N-концевой домен SREBP включает транскрипционные факторы семейства белков петли-спирали с лейциновой застёжкой и содержит последовательности, которые узнают последовательности SRE (*sterol regulatory element*) на генах, которые они контролируют.

Чтобы стать активными транскрипционными факторами, интактные SREBP должны быть расщеплены определенным образом двумя протеазами в пост-ЭПР компартменте и затем перенесены в ядро для взаимодействия с SRE. Первая протеаза, называемая сайт-1 протеазой (C1П), расщепляет петлю, соединяющую N- и C-концевые домены, оба из которых остаются связанными с мембраной после расщепления. Вторая протеаза, сайт-2 протеаза (C2П), далее расщепляет N-концевой домен в пер-

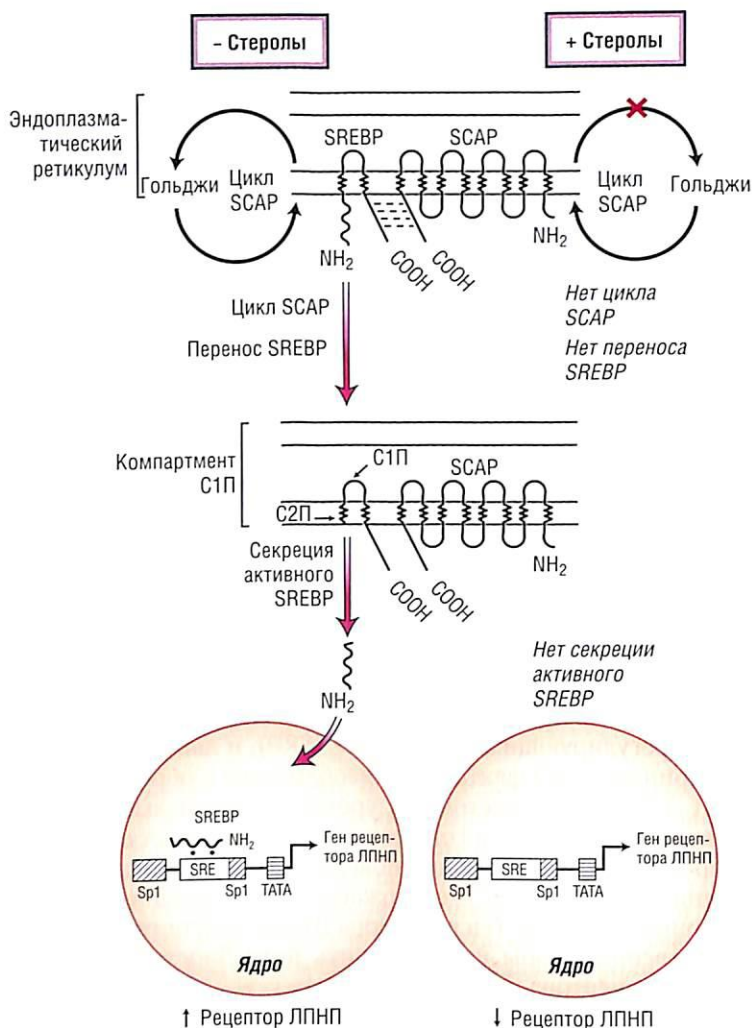


Рис. 3-13. Регуляция гена рецептора ЛПНП. SREBP — ингибитор транскрипции; SCAP — белок, активирующий расщепление SREBP.

вой мембран-охватывающей области, выпуская транскрипционный фактор для переноса его в ядро и взаимодействия со стерол-регулирующими элементами (SRE) (см. рис. 3-13).

Стеро́ловый контроль осуществляется через регулирующий белок с двумя доменами — белок, активирующий расщепление SREBP (SCAP), который необходим для расщепления С1П SREBP. SCAP связан с мембраной (включает восемь трансмембранных областей) и образует комплекс с SREBP через его С-концевой домен. Пять из восьми мембран-охватывающих сегментов представляют собой стерин-чувствительную область. Не ясно, взаимодействует ли чувствительная область со стеролами напрямую или косвенно. В настоящее время известно, что стеролы регулируют способность SCAP транспортировать SREBP к пост-ЭПР компартменту, где располагается С1П [74]. SCAP циркулирует между ЭПР и аппаратом Гольджи, а транспортирует ли SCAP SREBP к компартменту С1П, зависит от процессинга его N-связанных углеводов аппаратом Гольджи. В клетках, истощенных по стеролу, изменены циклы SCAP

к аппарату Гольджи и его N-связанные углеводы; измененный SCAP возвращается к ЭПР для транспорта SREBP. Стероиды блокируют движение SCAP от ЭПР к аппарату Гольджи, предотвращая модификацию углевода и способность SCAP транспортировать SREBP для расщепления с помощью С1П.

Белок, связанный с рецептором липопротеина низкой плотности

Белок, связанный с рецептором липопротеина низкой плотности, — интегральный мембранный рецептор, состоящий из двух компонентов: N-концевого внеклеточного домена массой 515 кДа, а также цитоплазматического и мембран-охватывающего домена массой 85 кДа (белок-предшественник, состоящий из 4525 аминокислотных остатков, расщепляется после синтеза) [66, 67, 75]. Этот большой белок структурно эквивалентен приблизительно четырем рецепторам ЛПНП и включает 31 лиганд-связывающий домен. РСБ содержит четыре структурных мотива, характерных для других членов семейства генов рецептора ЛПНП: множественные лиганд-связывающие повторы, повторы эпидермального фактора роста и гомологические домены предшественника эпидермального фактора роста, единственную мембран-охватывающую область и два сигнала интернализации NPXY. РСБ экспрессируется прежде всего в печени (паренхимальными клетками), мозге (нейронами) и плаценте (синцитиотрофобластами). В мозге РСБ играет ключевую роль [67, 70].

РСБ взаимодействует приблизительно с 18 лигандами и выполняет несколько функций. РСБ с высокой аффинностью связывается с апо-Е-обогащенными остатками хиломикрона и остатками ЛПОНП и усваивает их. Взаимодействие этих липопротеинов с РСБ требует дополнения множества апо-Е молекул на частицу, которые служат лигандами. Начальное связывание липопротеина с клеточной поверхностью ГСПГ необходимо для облегчения взаимодействия или передачи апо-Е-обогащенных остатков к РСБ [50] (описано в разделе «Рецепторы остатков хиломикрона в остаточном катаболизме»). РСБ не связывает ЛПНП.

РСБ может также взаимодействовать с ЛПЛ [76] и липазой печени [77]. Это взаимодействие может опосредовать печеночное связывание и поглощение остатков липопротеинов, обладающих этими ферментами на своей поверхности. К другим лигандам РСБ, которые непосредственно не связаны с липидным метаболизмом, относят α 2-макроглобулин, активаторы и ингибиторы профибринолизина, а также бактериальные токсины [66, 67]. Выключение гена РСБ (нокаут-мыши) смертельно, что указывает на его критическую важность.

Рецептор-ассоциированный белок (РАБ) массой 39 кДа может быть выделен наряду с очищенным РСБ; он эффективно конкурирует со всеми лигандами за связывание РСБ. Еще этот белок связывается с gr330 и рецепторами ЛПОНП (см. ниже), а также блокирует связывание лиганда с этими рецепторами. РАБ не секретируется из клеток, он может функционировать в качестве внутриклеточного шаперона, занимая лиганд-связывающие участки на клеточной поверхности для транспорта РСБ. Нокаут гена РАБ у мышей заметно уменьшает экспрессию РСБ как в печени, так и в мозге, поэтому можно предположить, что белок участвует во внутриклеточном транспорте, в противном случае он может функционировать во внутриклеточной рециркуляции рецепторов. Независимо от его физиологической роли, РАБ ингибирует взаимодействие РСБ и его лигандов как в культивируемых клетках, так и у интактных животных.

Гликопротеин 330

Рецептор gr330/мегалин, также называемый главным нефритовым антигеном Хейманна (Heymann), относится к большим белкам (приблизительно 600 кДа), в состав которого входит множество структурных мотивов рецептора ЛПНП [66, 67]. Он экспрессируется в проксимальных канальцах почек и эпидуральных клетках мозга, но не присутствует в печени. Хотя gr330 связывает апо-Е-содержащие липопротеины и ЛПНП, его роль в метаболизме липопротеинов неизвестна. Нокаут gr330 не оказы-

вает очевидного действия на метаболизм липопротеинов, но вызывает отклонения в развитии центральной нервной системы (голопроэнцефалию) [78].

Рецептор липопротеина очень низкой плотности

Рецептор ЛПОНП очень напоминает рецептор липопротеинов ЛПНП, за исключением того, что он включает восемь лиганд-связывающих повторов [66, 67]. Рецептор ЛПОНП (приблизительно 130 кДа) связывает апо-Е-содержащие липопротеины и присутствует прежде всего в мышцах, жире и мозге. В нервной системе он находится в хорoidalном сплетении и в некоторых нейронах. Данный рецептор не обнаружен в печени, и его роль в метаболизме липопротеинов остается неизвестной. Есть предположение, что, поскольку рецептор присутствует в тканях, метаболизирующих жирные кислоты, полученные из ЛПОНП, он может функционировать в качестве поставщика обогащенных триглицеридами липопротеинов тканям-мишеням.

Рецептор 2 аполипопротеина Е

Рецептор 2 апо-Е (~106 кДа) экспрессируется прежде всего в мозге и в меньшей степени в плаценте. Рецептор способен образовывать различные изоформы путем вариации сплайсинга [66, 67]. Хотя этот рецептор, как рецептор ЛПНП, содержит семь обогащенных цистеином повторов в лиганд-связывающем домене, они структурно более тесно связаны с рецептором ЛПОНП. Поскольку рецептор прежде всего экспрессируется в мозге, можно сделать предположение, что он участвует в метаболизме липопротеина в центральной нервной системе. В дополнение к этому рецептор 2 апо-Е и рецептор ЛПОНП вовлечены в нормальное развитие мозга путем преобразования внеклеточных сигналов [67].

Фагоцитарные рецепторы

Первоначально считалось, что на макрофагах существует единственный фагоцитарный рецептор — рецептор ацетил-ЛПНП. Он характеризуется способностью взаимодействовать с химически модифицированными ЛПНП, но не с нативными. Частицы ЛПНП, которые были изменены путем ацетилирования, ацетоацетилирования или малоновым диальдегидом, поглощались высокоаффинными поверхностными клеточными рецепторами на макрофагах, что приводило к значительному накоплению холестерина. С помощью клонирования было показано, что фагоцитарный рецептор на самом деле представляет большое семейство рецепторов, специфичных по отношению к широкому диапазону несвязанных лигандов, и участвует во многих физиологических процессах, включая атеросклероз, иммунную защиту и заболевания центральной нервной системы [79–82].

В настоящее время известно десять подклассов (от А до J) семейства фагоцитарных рецепторов. Классы А, В, D, Е, F, G и H экспрессируются при атеросклеротических повреждениях и могут участвовать в формировании ксантомных клеток. Рецепторы класса А включают типы I, II, III и MARCO. Рецепторы типа I и типа II образуются путем альтернативного сплайсинга мРНК, кодируемой геном на хромосоме 8 [80–82]. По предварительным данным, они представляют собой тример (~220 кДа), состоящий из трех идентичных субъединиц (каждая около 77 кДа). Рецептор I типа содержит шесть областей: цитоплазматический N-концевой домен (50 аминокислотных остатков), трансмембранную область (26 остатков), спэйсер (74 остатка), домен α -спирали (121 остаток), коллаген-подобный домен (72 остатка с повтором Гли-Х-Тир) и цистеин-богатый домен (110 остатков). Фагоцитарный рецептор типа II идентичен рецептору типа I, за исключением того, что в первом случае отсутствует C-концевой домен, обогащенный цистеином; его коллаген-подобный домен ответствен за связывание лиганда. Группы положительно заряженных остатков (лизины) опосредуют взаимодействие с химически измененными липопротеинами (роль фагоцитарного рецептора в атерогенезе изложена в разделе о парадоксе ЛПНП и окисленных липидах). Кроме взаимодействия с измененными ЛПНП, фагоцитарные рецепторы класса А

также связывают анионные белки, полинуклеотиды и бактериальные эндотоксины (липополисахариды). Дефицит фагоцитарного рецептора А приводит к уменьшению формирования ксантомных клеток [81, 82]. Их главная функция — участие в очищении от микробных патогенов, стареющих клеток и измененных липопротеинов.

Фагоцитарные рецепторы класса В включают CD36 и ФР-В1 (человеческий гомолог CLA-1) [81]. Эти рецепторы имеют две мембран-охватывающие области и связывают как окисленные, так и нативные липопротеины. CD36 экспрессируется на поверхности тромбоцитов, эндотелиальных клеток капилляров, жировых клеток, циркулирующих моноцитов, макрофагов и других типов клеток. Как изложено в разделе «Транспорт, облегчаемый связывающими белками клеточной поверхности» ФР-В1 играет уникальную двойную роль. В печени он участвует в селективном поглощении холестеринавых эфиров от ЛПВП, однако в макрофагах функционирует при поглощении окисленных остатков ЛПНП и β -ЛПОНП, что приводит к формированию ксантомных клеток.

До сих пор ведется дискуссия относительно того, являются ли фагоцитарные рецепторы про- или антиатерогенными. Удаление окисленных ЛПНП макрофагами со стенки артерии может быть полезным, поскольку окисленные ЛПНП для клеток ядовиты. Когда макрофаги нормально функционируют, лишний жир из ксантомных клеток выходит через ABC-транспортёры и доставляется в печень для выделения. Ингибиторы одного или нескольких фагоцитарных рецепторов могут быть применены в дальнейших исследованиях для выяснения того, способствуют ли они атерогенезу или оказывают противоположное действие [80–82].

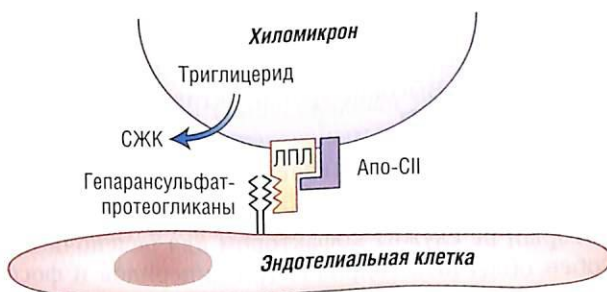
ФЕРМЕНТЫ И БЕЛКИ-ПЕРЕНОСЧИКИ, УЧАСТВУЮЩИЕ В МЕТАБОЛИЗМЕ ЛИПИДОВ И ЛИПОПРОТЕИНОВ

Липопротеиновая липаза

ЛПЛ человека — белок, состоящий из 448 аминокислотных остатков (приблизительно 50 кДа). Он синтезируется адипоцитами, миоцитами в скелетных и сердечной мышцах, а также макрофагами, но не гепатоцитами. После секреции адипоцитами и миоцитами ЛПЛ транспортируется на поверхность эндотелиальных клеток капилляров этих тканей, где он прикрепляется к ГСПГ, взаимодействует с хиломикронами и ЛПОНП в кровотоке и опосредует гидролиз их триглицеридов с образованием СЖК для использования тканями. Жирные кислоты сохраняются в виде триглицеридов в адипоцитах и используются в качестве источника энергии в мышцах и для синтеза триглицеридов при образовании печеночных ЛПОНП [13, 83].

Активной формой ЛПЛ служит димер. Хотя его кристаллическая структура неизвестна, ЛПЛ в значительной степени гомологичен другой сериновой эстеразе, панкреатической липазе, структура которой известна. На основе общих черт между ЛПЛ и панкреатической липазой предложена модель функционирования ЛПЛ (рис. 3-14), а с помощью структурных и мутационных исследований в ЛПЛ идентифицированы пять функциональных областей [13, 83].

Рис. 3-14. Липопротеиновая липаза (ЛПЛ), прикрепленная путем взаимодействия с гликозаминогликанами на эндотелиальных клетках, взаимодействует с хиломикронами для катализа гидролиза триглицеридов (Тг) хиломикрона, чтобы образовать свободные жирные кислоты (СЖК). Аполипопротеин (апо) СII на липопротеине служит в качестве кофактора для ЛПЛ.



Гепарин-связывающий участок

Гепарин-связывающий участок опосредует взаимодействие ЛПЛ с ГСПГ на эндотелиальных клетках. Группы положительно заряженных остатков аргинина и лизина на одной поверхности ЛПЛ, особенно на С-конце, служат посредниками этого взаимодействия.

Липид-связывающий участок

Домен белка, который позволяет ферменту взаимодействовать с поверхностью хиломикрона, располагается на С-конце, в основном в районе остатков 245–253.

Аполипопротеин СII-связывающий участок

Апо-СII — необходимый кофактор для ЛПЛ — связывается с С-концом (участок точно не идентифицирован).

Каталитический участок

Этот участок прежде всего вызывает гидролиз триглицеридов до жирных кислот и моноглицерида. Считается, что в процессе участвуют Сер-132, Асп-156 и Гис-241, расположенные у основания гидрофобного канала, который покрыт створкой или каталитическим колпачком. Принимая открытую или закрытую конформацию, колпачок может способствовать взаимодействию с липидным субстратом. ЛПЛ — сериновая эстераза с активностью гидролазы триглицеридов и, в меньшей степени, с активностью фосфолипазы.

Участок, присоединяющий белок, связанный с рецептором липопротеинов низкой плотности

РСБ-связывающий участок отличается от гепарин-связывающего участка и вовлекает С-концевой домен. Через его взаимодействие с РСБ ЛПЛ может облегчить связывание и поглощение липопротеинов, ассоциированных с ферментом.

Печеночная липаза

Печеночная липаза (около 53 кДа, 477 аминокислотных остатков) является прежде всего фосфолипазой, но также обладает активностью гидролазы триглицеридов [19, 50, 84]. Этот фермент синтезируется гепатоцитами и присутствует прежде всего в эндотелиальных клетках печени и в ГСПГ в пространстве Диссе. Печеночная липаза транспортируется из печени к капиллярному эндотелию надпочечников, яичников и яичек, где она участвует в секреции липидов из липопротеинов для использования в этих органах. Ее активность увеличивается в присутствии андрогенов и снижается при действии эстрогенов. О структурных доменах печеночной липазы известно немного — лишь то, что они аналогичны подобным доменам ЛПЛ, но каталитическая триада включает Сер-145, Асп-171 и Гис-256.

Печеночная липаза выполняет несколько функций в метаболизме липопротеина [84, 85]. Во-первых, она гидролизует триглицериды и, возможно, лишние поверхностные фосфолипиды на окончательных этапах процессинга остатков хиломикрона. Этот фермент может быть активным в пространстве Диссе. Он связывает гепаран сульфат и облегчает взаимодействие остатков липопротеинов с РСБ, таким образом поставляя эти липопротеины рецептору для интернализации гепатоцитами. Во-вторых, он заканчивает процессинг ЛППП до ЛПНП (см. раздел по ЛППП). В-третьих, участвует в преобразовании ЛПВП₂ до ЛПВП₃ путем удаления триглицерида и фосфолипида из ЛПВП₂ (см. раздел «Метаболические пути, вовлекающие липопротеины высокой плотности»). Высокие уровни активности печеночной липазы понижают общие концентрации ЛПВП.

Сравнение липопротеиновой и печеночной липаз

ЛПЛ в качестве кофактора для каталитической активности необходим апо-СII, который не служит кофактором для печеночной липазы [84]. Напротив, апо-Е способен облегчить гидролиз триглицеридов и фосфолипидов с помощью печеночной липазы и может служить кофактором для его ферментативной активности [86].

В других отношениях ферменты схожи. После внутривенной инъекции гепарина оба фермента секретируются эндотелиальными клетками печени и периферических тканей и относятся уже к постгепарин липазе, поэтому измерения общей активности липолитической активности в плазме после введения гепарина отражают активность обоих ферментов.

Мутации, ослабляющие или инактивирующие ЛПЛ, вызывают гипертриглицеридемию [83] (см. ниже). Аналогичным образом дефицит апо-СII предотвращает нормальную активацию ЛПЛ и тоже вызывает гипертриглицеридемию. Дефицит печеночной липазы приводит к изменчивому и разнообразному рисунку изменений липопротеинов, включая накопление остатков липопротеинов ЛППП и ЛПВП₂. Эти изменения можно предсказать на основе функций печеночной липазы. Нокаут гена ЛПЛ у мышей вызывает особенно тяжелую гипертриглицеридемию, которая проявляется с момента вскармливания и приводит к смерти в течение первых 24 ч [19]. Нокаут гена печеночной липазы вызывает менее серьезные проявления, включая изменения в ЛПВП и увеличение уровней фосфолипидов в плазме [87]. У мышей ЛПЛ осуществляет некоторые функции, которые у других видов животных принадлежат печеночной липазе. Гиперэкспрессия печеночной липазы человека у трансгенных мышей [88] и кроликов [89] связана с заметным снижением уровней ЛПВП и ЛППП.

Лецитин: холестеринацилтрансфераза

ЛХАТ циркулирует в ассоциации с ЛПВП в плазме и этерифицирует свободный холестерин [90, 91]. У людей большинство холестеринных эфиров в липопротеинах плазмы образовано с помощью ЛХАТ. Главным субстратом ЛХАТ служит маленькая частица ЛПВП, в меньшей степени — ЛПНП. Фермент катализирует передачу длинноцепочечных жирных кислот от фосфатидилхолина (линолевая кислота с предпочтительным расположением лецитина в положении 2) — гидроксильной группе в 3 положении на холестерине. Структура и функция ЛХАТ подробнее изложены ниже при описании метаболизма ЛПВП.

Белок-переносчик холестеринных эфиров

Белок-переносчик холестеринных эфиров (СЕТР) передает холестеринные эфиры от большого ЛПВП к ЛПОНП и ЛППП, а также к остаткам липопротеинов [92, 93]. В свою очередь, триглицериды из этих липопротеинов передаются ЛПВП. ЛХАТ и СЕТР функционируют совместно в метаболизме ЛПВП. Структура и функция СЕТР изложены в разделе, посвященном ЛПВП.

Липопротеины плазмы. Структура, функции и метаболизм

ХИЛОМИКРОНЫ

Характеристики

Хиломикроны (плотность <0,95 г/мл) — это самые большие липопротеины плазмы (>1000 Å в диаметре), не оседающие после ультрацентрифугирования плазмы. Они состоят из 98–99% липидов (85–90% триглицеридов) и 1–2% белка (см. табл. 3-4). Хиломикроны присутствуют в постпрандиальной плазме (но отсутствуют после ночного голодания) и содержат несколько аполипидов, включая апо-В48, апо-АI, апо-АIV, апо-Е и аполипиды С (см. рис. 3-5). Характерным аполипидом является апо-В48 — форма апо-В, очевидная молекулярная масса которого составляет 48% от массы апо-В100. Поскольку это единственная форма апо-В, синтезируемая кишечником, апо-В48 — маркер для липопротеинов человека, синтезируемых кишечным эпителием [20, 28, 32, 94].

Происхождение

Хиломикроны синтезируются эпителиальными клетками тонкого кишечника (двенадцатиперстной кишки и проксимальной части тощей кишки), когда жиры и холестерин из пищи попадают на щеточную каемку мембран эпителиальных клеток в виде мицеллы желчной кислоты. Свободные жирные кислоты и моноглицериды поглощаются кишечными эпителиальными клетками, метаболизируют в триглицериды в ЭПР в апикальной области кишечных клеток. Триглицериды, фосфолипиды и холестерин (поглощенный или синтезируемый клетками кишечника) используются для образования хиломикронов в аппарате Гольджи, где некоторые из аполипопротеинов подвергаются заключительному процессингу углевода. Хиломикроны секретируются в пространство вдоль боковых границ клеток кишечника, затем они входят в брыжеечный лимфатический проток и через грудной лимфатический проток попадают в общую циркуляцию. Только что образованные хиломикроны включают апо-В48, апо-АI и апо-АIV (синтезируемые кишечником аполипопротеины); в лимфе и крови они приобретают апо-Е и аполипопротеины С, прежде всего, от ЛПВП.

Поглощение кишечником холестерина опосредовано белком, похожим на белок Ниманна-Пика типа С1 (NPC1L1), служащий мишенью для эзетимиба, который ингибирует поглощение холестерина кишечником [95]. Свободный холестерин из пищи этерифицируется изоферментом 2-го типа АХАТ прежде, чем он будет включен в хиломикроны. АХАТ2 в кишечнике также регулирует поглощение холестерина, он может быть мишенью лечения для снижения уровня холестерина в плазме [8, 9]. Синтез триглицеридов регулируется ДГАТ. После синтеза в ЭПР триглицериды транспортируются в апо-В48 для сбора частиц.

Метаболический путь

В кровообращении ЛПЛ катализирует секрецию СЖК из триглицеридов хиломикрона и переводит их в дефицитные по триглицеридам обогащенные холестерином остатки хиломикрона (рис. 3-15). СЖК поглощаются различными тканями и сохраняются в виде триглицеридов, окисляющихся в качестве источника энергии или повторно использующихся при синтезе триглицеридов липопротеина печени. Печеночная липаза, действуя, прежде всего, как фосфолипаза, и во вторую очередь — как глицеридгидролаза, также играет роль в заключительной подготовке остатков хиломикрона для поглощения гепатоцитами. Остатки хиломикрона быстро выводятся из плазмы печенью [44, 45, 50, 66, 67]. Метаболические пути, вовлеченные в их катаболизм, изложены ниже.

Пути, ответственные за выведение остатков хиломикрона, понятны (рис. 3-16). Остатки быстро появляются в пространстве Диссе печени, которое ограничено эндотелиальными клетками, выстилающими синусоиды крови печени и клетками печени, покрытыми микроворсинками. Апо-Е на поверхности остатков хиломикронов и недавно секретируемый гепатоцитами нужен для начала выведения этих липопротеинов из плазмы, но и очищение плазмы, и катаболизм этих частиц сложны [38, 44, 45, 50].

Секвестрация остатков хиломикронов в пространстве Диссе (см. рис. 3-16), предусматривает связывание остатков липопротеинов с ГСПГ, посредством апо-Е (или, возможно, ЛПЛ либо печеночной липазой). Покрытая микроворсинками поверхность гепатоцита имеет ГСПГ, которые в изобилии находятся в пространстве Диссе. ГСПГ связываются с апо-Е через ионное взаимодействие между отрицательно заряженными группами сульфата ГСПГ и основными аминокислотными остатками в области 136–150 апо-Е. Отсутствие протеогликанов на поверхности клетки ослабляет поглощение частиц [50]. Апо-Е, секретирующийся гепатоцитами, связан с поверхностным ГСПГ клетки и далее увеличивает апо-Е-опосредованное связывание остатков липопротеинов.

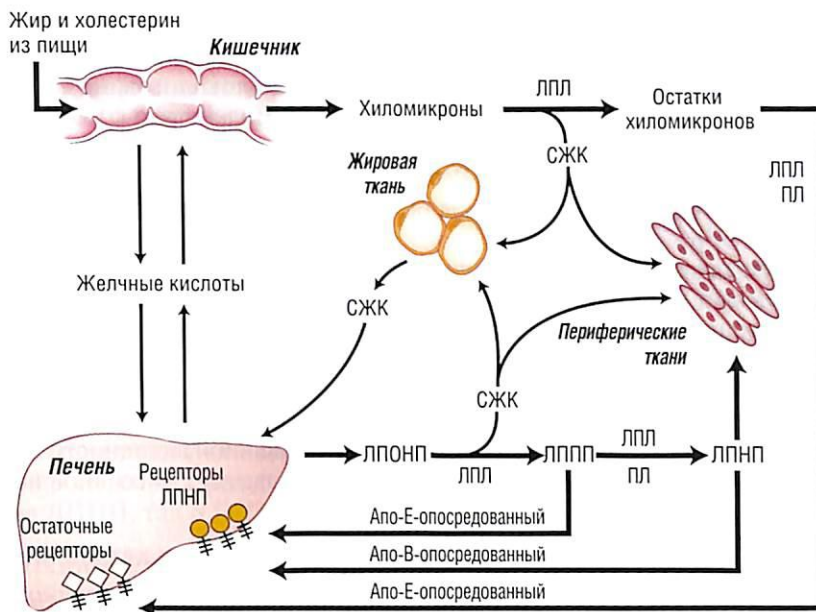


Рис. 3-15. Общая схема, суммирующая главные пути, участвующие в метаболизме хиломикронов, синтезируемых кишечником, и ЛПОНП, синтезируемых печенью. Апо-Е — аполипопротеин Е; СЖК — свободная жирная кислота; ПЛ — печеночная липаза; ЛППП — липопротеины промежуточной плотности; ЛПЛ — липопротеиновая липаза. [Mahley R.W. Biochemistry and physiology of lipid and lipoprotein metabolism // Becker K.L. (ed.). Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. — 2nd ed. — Philadelphia: JB Lippincott, 1995. — P. 1369-1378, с изменениями.]

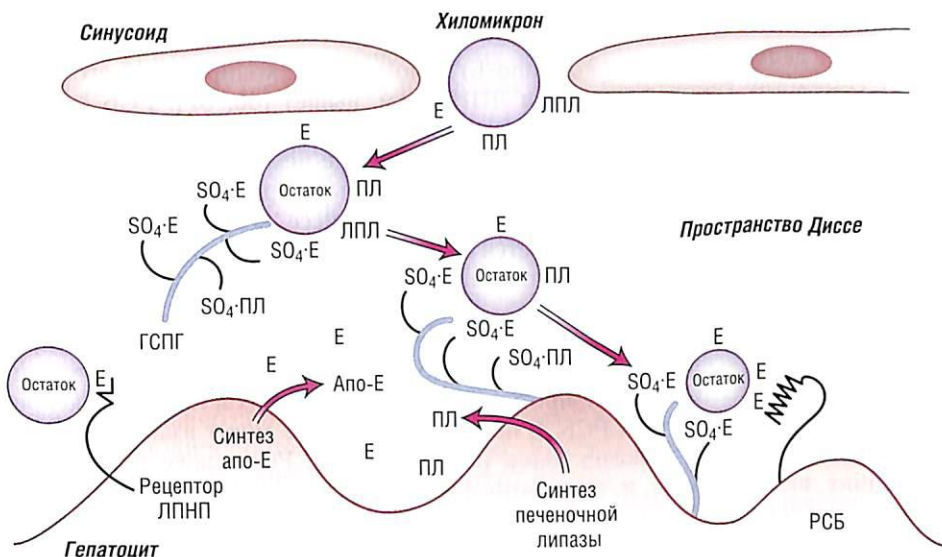


Рис. 3-16. Пути, участвующие в метаболизме остатков хиломикронов. При секвестрации остатки хиломикронов ловятся в пространство Диссе через связывание с протеогликаном, опосредованное аполипопротеином Е (Е). При процессинге ферменты, включая липазы, могут продолжать процессинг остатков до формирования меньших частиц. При поглощении к рецепторам, вовлеченным в поглощение остатков, относят рецептор ЛПНП и рецептор-связывающий белок ЛПНП (РСБ). Апо-Е — аполипопротеин Е; ПЛ — печеночная липаза; ГСПГ — гепарансульфатпротеогликан; ЛПЛ — липопротеиновая липаза.

Остатки хиломикронів далі можуть бути обробчені ліпазами або іншими ферментами в просторанстві Діссе. ЛПЛ переносяться в нього на остатках хиломикронів, а печеночна ліпаза, синтезовувана печінкою, може бути локалізована там. Ці ліпази сприяють зв'язуванню і поглинненню остатків, взаємодіючи з РСБ.

В фактичному поглинненні частинок гепатоцитами може брати участь два або декілька рецепторів (см. рис. 3-16). Рецептор ЛПНП, взаємодіючий з вмістними апо-Е остатками і рецептором остатка хиломикрона, тепер відомий як РСБ [44, 50, 66, 67].

Частинки остатка з ЛПЛ або печеночної ліпазою на їх поверхностях з допомогою цих молекул можуть взаємодіяти з ГСПГ в просторанстві Діссе і сприяють зв'язуванню і поглинненню РСБ [76, 77]; однак апо-Е-опосередоване взаємодія з ГСПГ і РСБ або рецептором ЛПНП важливі при остаточному метаболізмі. У пацієнтів з мутаціями апо-Е, які запобігають взаємодії з ГСПГ або рецепторами ліпопротеїна, розвивається гіперліпідемія, характеризується накопиченням остатків ліпопротеїна, незважаючи на наявність нормальної активності ліпази [45, 50]. Крім того, видалення гену апо-Е (нокаут-миші) викликає масивне накопичення остатків ліпопротеїнів [51, 52].

Роль рецептора ліпопротеїнів низької щільності в остаточному катаболізмі

Рецептор ЛПНП грає ключову роль в поглинненні печінкою остатків хиломикронів [50, 66, 67]. Недостатнє накопичення хиломикронів або їх остатків у пацієнтів з відсутністю або дефектними рецепторами ЛПНП могло відобразити той факт, що видалення остатка потребує декількох етапів. Наприклад, секвестрація частинок в просторанстві Діссе (зв'язування з ГСПГ) не порушено у пацієнтів з дефектними рецепторами ЛПНП і може запобігти накопиченню остатків в плазмі. Крім того, дефіцит рецепторів ЛПНП здатен компенсувати шлях ГСПГ/РСБ. Обидва рецептори, ймовірно, функціонують при поглинненні остатків, і якщо відсутній один з них, то інший продовжує функціонувати.

Рецептори остатків хиломикронів і катаболізм

РСБ служить рецептором остатків (апо-Е) хиломикрона; кодує його ген належить родині генів рецепторів ЛПНП (см. вище) [66, 67]. РСБ з високою аффінітністю зв'язується з апо-Е-збагаченими ліпопротеїнами, але не зв'язує ЛПНП в значимій кількості хиломикронів. Замість РСБ з високою аффінітністю зв'яжеться з ліпопротеїнами, к ним повинен бути приєднаний апо-Е. Апо-Е в високій концентрації знаходиться в просторанстві Діссе, ймовірно тому, що він секретується гепатоцитами і зв'язується з ГСПГ в просторанстві Діссе. ГСПГ може служити пулом для апо-Е, дозволяючи збагачення остатків цим аполіпопротеїном (см. рис. 3-16) [45, 50].

Ці та інші спостереження привели до гіпотези про те, що апо-Е функціонує в процесі, названому «секреція-поглинання» [50, 96, 97]. Припускається, що апо-Е об'єднується з ліпідами або ліпопротеїнами і направляє їх до кліток, експресують рецептори ЛПНП або РСБ. В печінці РСБ і апо-Е можуть взаємодіяти для зв'язування остатків хиломикронів (см. рис. 3-16). РСБ також присутній в інших тканинах, включаючи мозок, і, можливо, функціонує локально при поглинненні ліпідів. Роль секреції-захвату апо-Е проявляється при пошкодженні периферичних нервів і репарації, а також в підтриманні нормального стану нейронів [38, 41].

Як уже було відзначено, РСБ-опосередоване поглинання остатків потребує первинного взаємодіяння апо-Е-вмістних ліпопротеїнів з поверхневими ГСПГ клітки (см. рис. 3-16) [50]. Якщо ГСПГ гідролізуються при обробці клітковою гепариназою *in vitro* або при введенні гепаринази через воротну вену миші, апо-Е-збагачені остатки не зв'язуються з клітковою поверхністю і не взаємодіють з РСБ навіть при наявності рецептора. Після взаємодіяння ліпопротеїнів з ГСПГ

остатки могут быть переданы РСБ для интернализации клетками, либо комплекс ГСПГ/РСБ может быть поглощен. Этот двухступенчатый процесс, вовлекающий протеогликаны поверхности клетки и рецепторы, относится к пути ГСПГ/РСБ; подобный двухступенчатый процесс был также описан для факторов роста [41, 44, 50]. Также возможно, что ГСПГ один может опосредовать поглощение остатка непосредственно без РСБ.

Герц (Herz) с коллегами продемонстрировали, что РСБ служит рецептором остатка хиломикрона (апо-Е) и показали его важность в катаболизме этого остатка [66, 67]. В этих исследованиях для того, чтобы показать роль РСБ в выведении остатков, у мышей использовали РАБ, который блокирует взаимодействие всех лигандов с РСБ. Нокаут РАБ у мышей приводит к отсутствию экспрессии РСБ в печени. У мышей с двойным нокаутом, без РАБ и рецептора ЛПНП, развивается гиперлипидемия, характеризующаяся накоплением остатков липопротеинов в плазме [98].

Обобщая сказанное, катаболизм остатков хиломикронов проходит в несколько этапов (и в нем участвует несколько компонентов): удаление, последующий липолитический процессинг и рецептор-опосредованный эндоцитоз, являющийся путем как рецептора ЛПНП, так и ГСПГ/РСБ.

ЛИПОПРОТЕИНЫ ОЧЕНЬ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ

Особенности

ЛПОНП это частицы диаметром 300–700 Å. При ультрацентрифугировании они располагаются в зоне плотности менее чем 1,006 г/мл (см. табл. 3-4). Они на 85–90% состоят из липидов (приблизительно 55% триглицеридов, 20% холестерина и 15% фосфолипидов) и на 10–15% из белков. Характерным аполипопротеином оказывается апо-В100, печеночная форма апо-В. ЛПОНП также содержат апо-Е и аполипопротеины С (см. рис. 3-5). ЛПОНП имеют пред-β или α₂-электрофоретическую подвижность и ранее назывались пред-β липопротеинами [20, 94].

Происхождение

ЛПОНП синтезируются в печени, а их продукция стимулируется увеличением поступления СЖК к гепатоцитам или высоким потреблением с пищей жиров либо выходом жирных кислот из жировой ткани при голодании, а также неконтролируемым сахарным диабетом. Триглицериды и фосфолипиды, которые участвуют в формировании ЛПОНП, синтезируются в печени, тогда как холестерин ЛПОНП может быть синтезирован *de novo* или использован повторно из холестерина ЛПНП. Частицы ЛПОНП, прежде чем войдут в аппарат Гольджи, сначала обнаруживаются соединенными с шероховатым и гладким ЭПР (переходные элементы) [99]. Несколько аполипопротеинов в аппарате Гольджи подвергаются углеводному процессингу. Большие секреторные пузырьки Гольджи мигрируют к поверхностной границе каемки гепатоцитов, сливаются с плазматической мембраной и выпускают частицы ЛПОНП в пространство Диссе, где они попадают в плазму (рис. 3-17). Главными белковыми элементами недавно образовавшихся ЛПОНП являются апо-В100, апо-Е и небольшие количества аполипопротеинов С. В плазме ЛПОНП приобретают дополнительные аполипопротеины С и апо-Е, прежде всего от ЛПВП.

Присутствуя в плазме в низкой концентрации, апо-АV связывается с ЛПОНП плазмы и модулирует уровень триглицеридов в плазме. Апо-АV способствует ЛПЛ-опосредованному липолизу ЛПОНП [62, 63]. Полиморфизм, снижающий уровни апо-АV, способствует развитию гипертриглицеридемии [64, 65].

Контроль скорости секреции липопротеинов очень низкой плотности

Количество ЛПОНП, секретлируемое печенью, не контролируется изменением уровня мРНК апо-В100. Апо-В100 постоянно экспрессируется и является высоко консер-

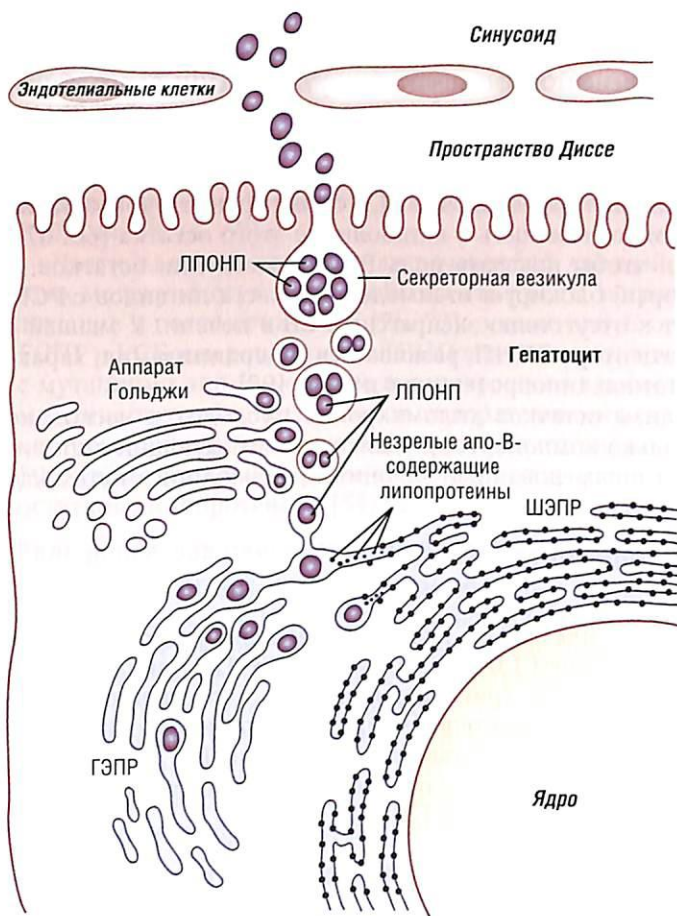


Рис. 3-17. Биосинтез ЛПОНП гепатоцитами. Незрелые аполипопротеин В (апо-В) содержащие аполипопротеины, синтезируемые шероховатым эндоплазматическим ретикулумом (ШЭПР), объединяются с липидами в гладком эндоплазматическом ретикулуме (ГЭПР). ЛПОНП процессируются в аппарате Гольджи и накапливаются в больших секреторных везикулах. Затем они секретируются в пространство Диссе и выходят в плазму. [Alexander C.A., Hamilton R.L., Havel R.J. Subcellular localization of B apoprotein of plasma lipoproteins in rat liver // J. Cell. Biol. — 1976. — Vol. 69. — P. 241–263; by copyright permission of The Rockefeller University Press, с изменениями].

вативной молекулой [31, 94, 100, 101]. Недавно синтезированный апо-В100 может расходоваться в двух направлениях: он либо объединяется с липидом для образования частиц ЛПОНП, либо деградирует, при этом частица ЛПОНП не секретируется. Если есть стимул для производства ЛПОНП, например, поступление в печень СЖК, баланс смещается от деградации апо-В100 до образования и секреции апо-В100-содержащих ЛПОНП.

иосинтез липопротеинов очень низкой плотности

Недавно синтезированный апо-В100 переносится через мембрану шероховатого ЭПР. При нехватке липидов для транслокации апо-В100 подвергается деградации. В случае достаточности количества липида апо-В100 связывает его при входе в ЭПР, образуя богатые триглицеридами частицы. Они могут увеличиться, попасть в секреторный путь и выйти из клетки в виде зрелых ЛПОНП (см. рис. 3-17) [31, 100, 101]. Апо-АV может способствовать скоплению ЛПОНП в печени, однако механизм этого процесса не известен (см. табл. 3-3).

Недавно синтезированный апо-В100 может связаться с внутренней поверхностью ЭПР и служить участком образования липидного ядра, способного принимать триглицериды для формирования центрального ядра частиц ЛПОНП. Триглицериды, а также, возможно, холестерин и фосфолипиды передаются туда белком-переносчиком микросомальных триглицеридов (МТР) [102], но могут быть добавлены дополнительный триглицерид, холестерин и фосфолипид, поскольку предшественник

ЛПОНП проходит через полость шероховатого ЭПР. В печени крысы богатые липидом частицы без апо-В расположены в месте соединения шероховатого и гладкого ЭПР, они могут объединиться с апо-В-содержащим предшественниками ЛПОНП для формирования зрелой частицы. Однако, поскольку печень крысы синтезирует и апо-В100-, и апо-В48-содержащие ЛПОНП, этап соединения может применяться только по отношению к апо-В48 ЛПОНП и в большей степени может относиться к синтезу апо-В48-содержащих хиломикронов кишечника.

Белок-переносчик микросомальных триглицеридов

МТР синтезируется в печени в тех участках, где синтезируются апо-В100-содержащие ЛПОНП, и в кишечнике в тех областях, где синтезируются апо-В48-содержащие хиломикроны. МТР (97 кДа) образуется в виде гетеродимерного комплекса 58 кДа протеин дисульфид изомеразой, эта ассоциация необходима для активности МТР. Протеин дисульфид изомеразы перегруппирует дисульфидные связи остатков цистеина и поэтому может играть роль в изменении структуры апо-В для липидизации. В дополнение к передаче триглицеридов к этим частицам липопротеина, МТР передает холестеринные эфиры и фосфолипиды [102].

На активность МТР влияют более десяти мутаций. Дефектный МТР ответственен за абеталипопротеинемию — заболевание, при котором у пациентов наблюдается недостаток апо-В-содержащих липопротеинов в плазме [102, 103]. Именно поэтому МТР важен для биосинтеза как апо-В100 ЛПОНП в печени, так и апо-В48 хиломикронов в кишечнике.

Люминальные поверхности гепатоцитов экспрессируют рецепторы ЛПНП и РСБ, а ЛПОНП содержат как апо-В100, так и апо-Е, которые могут взаимодействовать с этими рецепторами. Как в таком случае ЛПОНП пересекают пространство Диссе и входят в кровь? Во-первых, липиды, такие как фосфатидилэтаноламин, на поверхности недавно секретированных ЛПОНП могут изменить взаимодействие липопротеинов с рецепторами. Недавно секретированные ЛПОНП богаты фосфатидилэтаноламином, но в ЛПОНП при кровообращении наблюдается недостаток фосфатидилэтаноламина. Этот фосфолипид может препятствовать взаимодействию частицы с рецепторами (т.е. определенные липиды могут маскировать рецептор-связывающие домены апо-В100 и апо-Е).

Во-вторых, другие аполипопротеины могут маскировать рецептор-связывающие домены ЛПОНП апо-В100 и апо-Е. Несмотря на то что они присутствуют в небольших количествах на недавно секретированных ЛПОНП, аполипопротеины С могут изменить конформацию или пригодность аполипопротеинов, взаимодействующих с рецепторами липопротеина. Определенным образом, когда ЛПОНП образуются в печени и приобретают апо-Е, аполипопротеины С могут быть расположены так, чтобы замаскировать апо-Е, блокируя его способность взаимодействовать с рецептором или с протеогликанами в пространстве Диссе. Другим образом, апо-Е, связанный с частицами внутриклеточно, не может быть доступным для связывания с рецепторами; только у недавно приобретенного апо-Е, полученного из ЛПВП, возможна соответствующая конформация для связывания с рецептором.

Метаболический путь

Триглицериды ЛПОНП гидролизуются под действием ЛПЛ и печеночной липазы. Они преобразуются в меньшие частицы, которые все более обогащаются холестерином (см. рис. 3-14). Продуктами катаболизма ЛПОНП являются ЛППП ($d=1,006-1,019$ г/мл). ЛППП сохраняют апо-В100 и апо-Е, но теряют большинство аполипопротеинов С. ЛППП процессируются до ЛПНП ($d=1,019-1,063$ г/мл) с помощью ЛПЛ с заключительной обработкой печеночной липазой. Приблизительно половина ЛПОНП преобразуется в ЛПНП, а остальные выводятся непосредственно печенью в виде остатков ЛПОНП (мелкие ЛПОНП) и ЛППП (см. рис. 3-14). Поглощение

остатков ЛПОНП и ЛППП паренхимальными клетками печени опосредуется апо-Е, а поглощение ЛПНП рецептором ЛПНП опосредуется апо-В100 [4, 5, 38, 94].

ЛИПОПРОТЕИНЫ ПРОМЕЖУТОЧНОЙ ПЛОТНОСТИ

ЛППП ($d=1,006-1,019$ г/мл) в норме присутствуют в плазме в низких концентрациях и являются промежуточными по размеру и составу между ЛПОНП и ЛПНП (см. табл. 3-4). Их первичными белками служат апо-В100 и апо-Е [4, 94]. ЛППП — это предшественники ЛПНП, они представляют собой метаболические продукты катаболизма ЛПОНП в плазме под действием липаз. Как показано на рис. 3-15, далее ЛППП могут метаболизировать с помощью печеночной липазы или удаляются из плазмы рецептором ЛПНП. ЛППП, как часто предполагают, являются атерогенными остатками ЛПОНП.

ЛИПОПРОТЕИНЫ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ

Особенности

Диаметр ЛПНП приблизительно 200 \AA ($d=1,019-1,063$ г/мл). В плазме они служат главными несущими холестерин липопротеинами; приблизительно 70% общего плазменного холестерина находится в ЛПНП. Состав ЛПНП приблизительно следующий: 75% липидов (около 35% холестериновых эфиров, 10% свободного холестерина, 10% триглицеридов, 20% фосфолипидов) и 25% белков (см. табл. 3-4). Апо-В100 — основной белок этих частиц наряду со следовыми количествами апо-Е (см. рис. 3-5). ЛПНП имеют β -электрофоретическую подвижность и ранее назывались β -липопротеинами [2, 94].

Происхождение

ЛПНП — конечные продукты гидролиза ЛПОНП с помощью липазы (см. рис. 3-15). Кроме того, поскольку богатое триглицеридом ядро больших частиц ЛПОНП удалено, поверхностные липиды и белки изменены, а лишние поверхностные элементы переданы на ЛПВП, что приводит к формированию небольших богатых холестерином ЛПНП, которые лишены почти всех аполипопротеинов, кроме апо-В100.

Метаболический путь

Приблизительно 75% ЛПНП поглощаются гепатоцитами (см. рис. 3-15). Другие ткани получают меньшее количество ЛПНП. Приблизительно две трети поглощения происходит с помощью рецептора ЛПНП, а остальное — малоизученным путем без участия рецепторов. Полагают, что ЛПНП являются атерогенными.

Аполипопротеины В и Е определяют скорость выведения липопротеинов из плазмы

Скорость выведения липопротеинов из плазмы определяется аполипопротеином, который опосредует взаимодействие с рецептором, и количеством рецепторов, экспрессируемых на поверхности клетки (прежде всего в печени). ЛПОНП и ЛППП быстро выводятся из плазмы (время их полужизни варьирует от минут до нескольких часов). Апо-Е способствует их связыванию с рецепторами ЛПНП. Большое количество молекул апо-Е на липопротеине могут взаимодействовать более чем с одним рецептором или со множеством сайтов рецептора. Многочисленные взаимодействия увеличивают связывающую аффинность и повышают клиренс этих частиц из плазмы. Очищение от ЛПНП опосредовано апо-В100. Аффинность апо-В100 для рецептора ЛПНП ниже, чем для апо-Е, и выведение ЛПНП происходит намного медленнее (время полужизни составляет 2–3 дня). По сравнению с апо-В100-содержащими ЛПНП апо-Е-содержащие липопротеины имеют в 20 раз большую общую аффинность к рецептору ЛПНП [20, 28, 38].

Это различие в аффинности может затронуть циркулирующие уровни липопротеинов, содержащие апо-В100 и апо-Е. В присутствии высокого уровня апо-Е, связанного с остатками ЛПОНП и ЛППП, эти липопротеины эффективно конкурируют с ЛПНП за связывание с рецептором ЛПНП, и уровень ЛПНП может повыситься. Наоборот, в присутствии низкого уровня апо-Е или дефектных по рецептор-связывающей активности апо-Е (апо-Е2, связанный с гиперлипопротеинемией III типа) эти липопротеины неэффективно конкурируют с ЛПНП за рецептор ЛПНП; в результате концентрация ЛПНП снижается. Таким образом, различие в аффинности апо-В100 и апо-Е играет роль в гомеостазе холестерина в плазме.

Роль липопротеинового холестерина в клеточном метаболизме

Все клетки могут синтезировать холестерин *de novo* [1–4], но для большого количества клеток источником холестерина служит ЛПНП. Холестерин, поглощенный печенью, в дальнейшем используется в нескольких направлениях: для биосинтеза мембран, биосинтеза ЛПОНП, выделения в виде холестерина желчи и преобразования в желчные кислоты. Холестерин служит предшественником гормональных стероидов в надпочечниках, яичниках и яичках. В других периферийных тканях холестерин нужен для биосинтеза мембран при клеточном восстановлении и пролиферации.

Факторы, влияющие на уровень липопротеинов низкой плотности в крови

Уровень ЛПНП в плазме может быть увеличен посредством двух первичных механизмов. Первый усиливает биосинтез ЛПОНП и секрецию, вызванную увеличенным потоком СЖК к печени из жиров пищи или от мобилизации жировой ткани, а другой предусматривает снижение катаболизма ЛПНП. Уменьшенный катаболизм может возникать вследствие снижения числа рецепторов ЛПНП в печеночных и внепеченочных тканях (экспрессия рецептора ЛПНП подавляется, когда клеткам хватает холестерина для метаболических потребностей или когда с пищей поступает избыток насыщенных жиров и холестерина). Катаболизм также может снижаться при увеличении количества высокоаффинных апо-Е-содержащих липопротеинов, конкурирующих с ЛПНП за взаимодействие с рецептором, в случае дефектных рецепторов ЛПНП, неспособных к нормальному взаимодействию с апо-В100, или при дефектном апо-В100, неспособном нормально взаимодействовать с рецепторами ЛПНП.

ЛИПОПРОТЕИНЫ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ

Особенности

ЛПВП — это небольшие частицы (70–120 Å в диаметре), которые плавают при плотности от 1,063 до 1,21 г/мл. Их несколько произвольно делят на два главных подкласса: ЛПВП₂ (d=1,063–1,125 г/мл) и ЛПВП₃ (d=1,125–1,21 г/мл). ЛПВП содержат приблизительно 50% липидов (25% фосфолипидов, 15% холестериновых эфиров, 5% свободного холестерина, 5% триглицеридов) и 50% белков (см. табл. 3-4). Их главные аполипопротеины — апо-АI (65%), апо-АII (25%) и (в меньшей степени) аполипопротеины С и апо-Е (см. рис. 3-5). Апо-Е — минорный компонент подкласса ЛПВП, относящийся к ЛПВП₁, но приблизительно 50% общего апо-Е плазмы находится в этой фракции ЛПВП. Основные классы ЛПВП испытывают недостаток в апо-Е и поэтому не взаимодействуют с рецептором ЛПНП. ЛПВП служат пулом для апо-Е и аполипопротеинов С, которые распределяются по другим липопротеинам при входе в плазму (например, хиломикронам, ЛПОНП). Подклассы ЛПВП могут содержать только апо-АI (так называемый LpAI) или апо-АI и апо-АII (так называемые LpAI/AII). Хотя напрямую LpAI и LpAI/AII не соответствуют фракциям при ультрацентрифугировании, прежде всего LpAI соответствует ЛПВП₂, а LpAI/AII — ЛПВП₃. ЛПВП как класс имеют α-электрофоретическую подвижность и ранее назывались α-липопротеинами [19, 53, 54, 57, 94, 104].

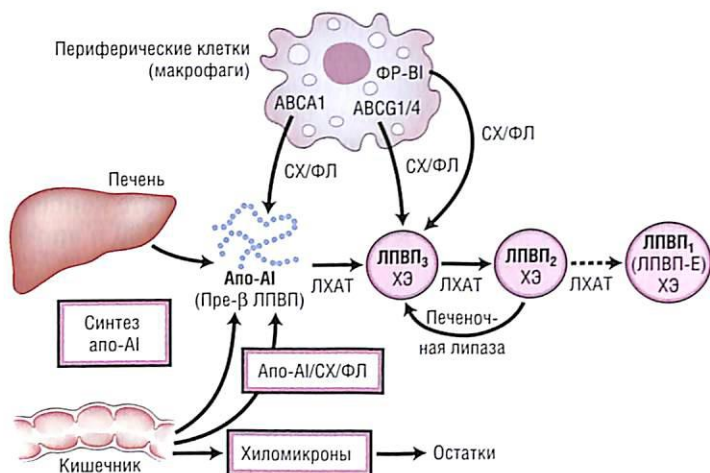


Рис. 3-18. Образование липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в печени и кишечнике, а также из поверхностного материала хиломикронов и ЛПОНП. ABCA — АТФ-связывающий кассетный транспортер; AI — апо-АI; ХЭ — холестерин; CX — свободный холестерин; ЛПВП-Е — ЛПВП с апо-Е; ЛХАТ — лецитин-холестеринацилтрансфераза; ФЛ — фосфолипид; ФР-ВI — фагоцитарный рецептор класса В I типа; Тг — триглицерид.

Происхождение

ЛПВП образуются из трех основных источников (рис. 3-18). Во-первых, печень секретирует апо-АI-фосфолипидный диск, называемый незрелым или предшественником ЛПВП (пред-β ЛПВП). Во-вторых, кишечник напрямую синтезирует небольшие апо-АI-содержащие частицы ЛПВП. В-третьих, ЛПВП образуются из поверхностного материала (прежде всего, апо-АI и фосфолипидов), который переходит из хиломикронов и ЛПОНП во время липолиза. Поскольку хиломикроны и ЛПОНП подвергаются действию ЛПЛ и богатое триглицеридом ядро гидролизуются, лишний материал в комбинации с апо-АI теряется с поверхности частицы, чтобы сформировать маленькие диски ЛПВП. Белок-переносчик фосфолипидов облегчает потерю поверхностного материала во время липолиза обогащенных триглицеридами липопротеинов, чтобы образовать предшественники ЛПВП [105].

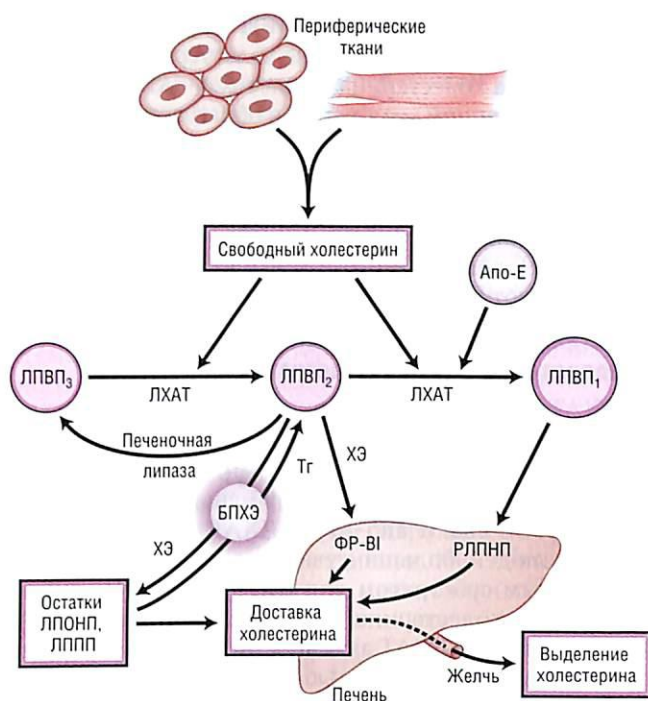
Созревание липопротеинов высокой плотности

Молекулы апо-АI — безлипидные или с малым количеством липидов. В плазме они могут служить акцептором холестерина и фосфолипида (см. рис. 3-18). Незрелые или предшествующие частицы ЛПВП существуют в виде дисков апо-АI-фосфолипида. Эти диски, определяемые как пред-β1, пред-β2 и пред-β3 [53, 54, 57, 94, 104], представляют собой хорошие акцепторы свободного холестерина из клеток, содержащих избыток холестерина, или от других липопротеинов. Пред-β фосфолипидные диски могут предоставлять лишь ограниченное количество свободного холестерина. Однако этерификация холестерина с длинноцепочечной жирной кислотой увеличивает его гидрофобность, и недавно сформированный холестерин эфир удаляется с поверхности диска, начиная процесс формирования ядра, богатого холестеринными эфирами, с преобразованием диска в сферу. В плазме свободный холестерин преобразуется в холестерин эфир с помощью фермента ЛХАТ.

Маленькие сферические зрелые частицы ЛПВП (ЛПВП₃) также служат акцепторами свободного холестерина, поскольку необходимо (и этерифицируется) больше свободного холестерина, частицы увеличиваются, формируя ЛПВП₂. Эти подклассы ЛПВП могут включать LpAI либо они преобразуются в частицы LpAI/AII путем добавления апо-AII.

У некоторых животных и в меньшей степени — у людей ЛПВП₂ далее может быть обогащен холестеринным эфиром и в то же самое время приобрести апо-Е (рис. 3-19). Таких апо-Е-содержащих ЛПВП₁ немного, но они составляют метаболически активный подкласс ЛПВП [20, 28]. Присутствие апо-Е направляет ЛПВП₁ к

Рис. 3-19. Роль ЛПВП в перераспределении липидов от клеток с лишним холестерином к клеткам, требующим холестерин, или к печени для его выделения. Обратный путь транспорта холестерина обозначен стрелками (передача холестерина от клеток → ЛПВП → ЛПНП → печени). ХЭ — холестериновые эфиры; БПХЭ — белок-переносчик холестериновых эфиров; СХ — свободный холестерин; ЛПВП-Е — ЛПВП с аполипопротеином Е; ЛППП — липопротеины промежуточной плотности; ЛХАТ — лецитинхолестерин-ацилтрансфераза; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; РЛПНП — рецептор ЛПНП; ФЛ — фосфолипид; ФР-ВІ — фагоцитарный рецептор класса В І типа; Тг — триглицерид; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности.



клеткам, экспрессирующим рецептор ЛПНП. Типичные ЛПВП не имеют апо-Е и не взаимодействуют с рецептором ЛПНП. ЛПВП₁ представляют собой основной класс ЛПВП во многих видах и у людей с абетапопротеинемией или дефицитом СЕТР.

ЛПВП₁ может также возникнуть из частицы-предшественника, которая обладает γ-электрофоретической подвижностью и названа γLp-E [106]. Эта частица приблизительно на 80% состоит из белков и на 20% — из липидов (прежде всего, сфингомиелина и фосфатидилхолина с небольшим количеством свободного холестерина). γLp-E — хороший акцептор свободного холестерина из клеток, и эта частица преобразуется в большой ЛПВП₁ под действием ЛХАТ. ЛПВП₁ также содержит апо-АІ, а иногда — апо-АІІ. Эти подклассы ЛПВП трудно поддаются дифференцировке.

Получение холестерина с помощью липопротеинов высокой плотности

ЛПВП, особенно ЛПВП₃, предшественники зрелых ЛПВП и с небольшим содержанием липидов апо-АІ могут получать холестерин из клеток с помощью двух механизмов: водной передачи от клеток и транспорта, облегченного связывающим белком клеточной поверхности (см. рис. 3-18) [53, 54, 57, 104].

Водная передача от клеток

ЛПВП вступают в тесный контакт с клетками, имеющими лишний холестерин, и забирают свободный холестерин (но не холестериновые эфиры) с поверхности клетки. Свободный холестерин поступает из клетки в частицу ЛПВП по градиенту физико-химической концентрации, от зоны высокой концентрации свободного холестерина в мембранах клеток с лишним холестерином к области низкой концентрации на поверхности ЛПВП. Этот процесс относится к пассивной десорбции.

Транспорт, облегченный связывающим белком клеточной поверхности

По крайней мере четыре белка поверхности клетки облегчают отток свободного холестерина из клеток, обладающих лишним холестерином (см. рис. 3-18). ФР-ВІ связывает частицы ЛПВП на поверхности клетки. Этот рецептор может изменить организацию липидов мембраны клетки, облегчая отток свободного холестерина из

мембраны к липопротеину. ЛПВП не усваиваются клеткой и секретируются в кровоток после обогащения частицы холестерином [53, 54, 57]. Второй рецептор, участвующий в оттоке холестерина из клеток, — ABCA1. Он связывает апо-АI или пред-β диск ЛПВП с клеточной мембраной и облегчает передачу свободного холестерина и фосфолипидов из клетки для обогащения предшественников ЛПВП этими липидами [53, 104, 107, 108]. Мутации гена ABCA1 предотвращают отток холестерина из клеток, что приводит к отсутствию зрелого ЛПВП, быстрому катаболизму апо-АI и вызывает заболевание, называемое болезнью Танжье [53, 54, 57, 109]. Два других АТФ-связывающих кассетных транспортера (ABCG1 и ABCG4) опосредуют отток холестерина, но они стимулируют утечку к зрелым ЛПВП, включая ЛПВП₂ и ЛПВП₃ [56].

Лецитинхолестеринацилтрансфераза — фермент, участвующий в метаболизме липопroteина высокой плотности

ЛХАТ (47 кДа, 416 аминокислотных остатков) синтезируется в виде гликопротеина (25% общей массы составляют углеводы) прежде всего печенью и в меньшей степени — мозгом и яйцами [90, 91, 94, 110]. В плазме он обычно связан с LpAI или пред-β3, небольшими зрелыми ЛПВП и в меньшей степени — с ЛПНП. Активированная апо-АI (как апо-CI, так и апо-AIV), ЛХАТ ответственна за образование в липопroteинах плазмы людей большинства холестериновых эфиров. Хотя ЛПВП служат предпочтительным субстратом для ЛХАТ, на ЛПНП этерифицируется небольшая фракция свободного холестерина; ЛХАТ обладает как α-ЛХАТ активностью (действующей на ЛПВП), так и β-ЛХАТ активностью (действующей на ЛПНП). При заболевании человека, названном «болезнью рыбьего глаза» единственная аминокислотная замена треонина на изолейцин-123 блокирует способность ЛХАТ к этерификации холестерина на ЛПВП, но дефектный белок все еще катализирует этерификацию холестерина на ЛПНП. Именно поэтому такая форма дефицита ЛХАТ менее тяжела, чем полный дефицит ЛХАТ.

ЛХАТ имеет две различные ферментативные активности. Расщепление лецитина (фосфолипазная активность) вовлекает эфирную связь жирной кислоты во 2 положении лецитина, где обычно располагается линолевая кислота (C18:2), образуя лизолецитин и жирную кислоту. Жирная кислота ковалентно связывается с Сер-181 в молекуле ЛХАТ. Трансэтерификация (трансацилазная активность) вовлекает передачу жирной кислоты, прикрепленной к ЛХАТ, по 3β-гидроксилположению холестерина, формируя холестериновый эфир. Механизм передачи жирной кислоты к холестерину в настоящее время неясен.

Множество данных получено относительно нормальной функции ЛХАТ при метаболизме липопroteина с помощью исследования пациентов, имеющих низкую или неопределяемую активность этого фермента в плазме. Дефицит ЛХАТ может быть вызван мутациями, затрагивающими структуру ЛХАТ или апо-АI. Заболевание проявляется низким уровнем холестериновых эфиров и ЛПВП, а также клиническими особенностями, варьирующими от умеренных симптомов (например, помутнение роговицы, вызванное накоплением свободного холестерина в роговой оболочке) до тяжелых нарушений (например, почечная недостаточность — см. раздел «Дефицит лецитинхолестеринацилтрансферазы»).

Метаболические пути липопroteинов высокой плотности

ЛПВП функционируют при перераспределении липидов среди липопroteинов и клеток путем процесса, названного обратным транспортом холестерина [53, 54, 57]. ЛПВП получают холестерин от клеток и переносят его к печени для экскреции или к другим клеткам, которым он необходим. Схема представлена на рис. 3-19 [54, 90].

Частицы ЛПВП₃ преобразуются в ЛПВП₂, а затем — в ЛПВП₁. Апо-Е, связанный с ЛПВП₁, доставляет этот небольшой подкласс ЛПВП клеткам, экспрессирующим рецепторы ЛПНП [20, 28]. Таким образом, холестерин может быть перераспределен от

клеток с его избытком клеткам, которым он необходим. Этот апо-Е-опосредованный путь может также поставлять холестерин печени для выведения. ЛПВП₁ служит главным транспортным путем доставки холестериновых эфиров печени у некоторых видов животных (мыши, крысы, собаки), но не у людей.

Второй путь перераспределения холестерина вовлекает СЕТР (см. рис. 3-19) [92, 93, 104, 111]. СЕТР передает холестериновые эфиры от ЛПВП₂ к ЛПОНП, ЛППП, ЛПНП и их остаткам. Таким образом, холестерин поставляется не напрямую печени через ЛПОНП и остатки хиломикронов. В обмен на холестериновые эфиры СЕТР отдает триглицериды от ЛПОНП, ЛППП, ЛПНП и их остатки к ЛПВП₂, который обогащается триглицеридами. Путь СЕТР — главный маршрут холестериновых эфиров от ЛПВП к печени у людей, приматов и кроликов.

Третий путь вовлекает ФР-ВІ (см. рис. 3-19). Хolestериновые эфиры удаляются из частицы с помощью селективного поглощения и предпочтительно направляются в печень, надпочечники и гонады [108]. ФР-ВІ может облегчить передачу холестериновых эфиров от ЛПВП в клетку без проникновения частицы липопротеина внутрь и ее деградации. ФР-ВІ переносит холестериновые эфиры через гидрофильный канал, сформированный в мембране клетки [108]. Печеночная липаза может быть вовлечена в селективное поглощение холестерина из ЛПВП с помощью гидролиза фосфолипидов на частицах, а также через создание химического градиента, способствующего передаче холестерина от частицы к клетке. Напоминаем, что печеночная липаза расположена в пространстве Диссе печени, в надпочечниках и яичниках.

ЛПВП₂ повторно преобразуется в ЛПВП₃ для регенерации этих акцепторов холестерина

Как уже упоминалось, частицы ЛПВП₂ с помощью действия СЕТР частично утрачивают холестериновые эфиры и обогащаются триглицеридами. Печеночная липаза может воздействовать на большие, обогащенные триглицеридом ЛПВП₂, гидролизуя триглицериды (и, возможно, лишние фосфолипиды), тем самым способствуя превращению ЛПВП₂ в ЛПВП₃ [85]. ЛПВП₃ служат акцептором свободного холестерина, таким образом поддерживая цикл ЛПВП₂–ЛПВП₃ (см. рис. 3-18 и 3-19) [112].

Механизм катаболизма ЛПВП полностью не изучен, но в конечном счете частицы деградируют в печени. Хотя ЛПВП с апо-Е представляет небольшую фракцию общих ЛПВП, апо-Е направляет эти частицы к печени, где они поглощаются рецепторами ЛПНП. В почках апо-АІ диссоциирует от ЛПВП, фильтруется и деградирует.

Селективное поглощение холестерина стероидогенными клетками

ЛПВП более эффективны, чем ЛПНП, при доставке холестерина к стероидогенным клеткам надпочечника, яичников и яичек. В этих органах липопротеины концентрируются на поверхности клеток в микроворсинчатых канальцах [108, 113]. Канальцы представляют собой створки поверхностной клеточной мембраны, формирующие щели шириной 150–250 Å, в которых липопротеины задерживаются, по крайней мере временно. Здесь холестериновые эфиры и свободный холестерин могут быть экстрагированы из ЛПВП без эндоцитоза или деградации частиц. Печеночная липаза выборочно локализована в этих органах и, как полагают, изменяет ЛПВП для облегчения селективного поглощения холестерина. ФР-ВІ в больших количествах экспрессируется в стероидогенных клетках, где он функционирует при селективном поглощении холестериновых эфиров из ЛПВП без интернализации и деградации липопротеинов. Частицы повторно поступают в кровообращение после экстракции холестерина [113].

Необходимость ЛПВП (и особенно апо-АІ-содержащих ЛПВП) в доставке холестерина стероидогенным клеткам показана на нокаутных мышах с выключенным геном апо-АІ [108]. Ретикулярные и фасцикулярные клетки надпочечников обычно загружены липидными каплями. Однако мыши с выключенным геном не имеют

липидов в этих клетках, липопроотеины отсутствуют в микроворсинчатых канальцах, а в лютеиновых клетках яичников и клетках Лейдига (Leydig) яичек заметно снижен уровень липидов. Однако липидные и поверхностные клеточные частицы липопроотеина присутствуют в надпочечниках, яичниках или яичках нокаутных мышей с отсутствием апо-АII или апо-Е, поэтому апо-АI играет важную роль, возможно, направляя частицы в канальцы или предоставляя им надлежащий состав для входа в канальцы для селективной доставки холестерина к клеткам. Важность пути апо-АI-ЛПВП при доставке холестерина к надпочечникам показана с помощью сниженного синтеза и секреции глюкокортикоидов у мышей, нокаутных по апо-АI, которые были подвергнуты стрессу.

Белок-переносчик холестериновых эфиров

Белок-переносчик холестериновых эфиров (СЕТР) облегчает перенос холестериновых эфиров от ЛПВП липопроотеинам низкой плотности, липопроотеинам, обогащенным триглицеридами (первичным ЛПОНП, ЛППП и остаткам) [92, 93]. СЕТР играет основную роль в метаболизме липидов и может влиять на чувствительность или устойчивость к развитию атеросклероза [114]. Например, в плазме людей, приматов и кроликов поддерживается значительная активность СЕТР. Как следствие, у них образуется лишь немного ЛПВП₁; большинство их холестериновых эфиров ЛПВП образовано путем доставки из липопроотеинов низкой плотности (см. рис. 3-19). В итоге большинство холестериновых эфиров покидают плазму в составе ЛПНП. Эти виды восприимчивы к атеросклерозу и имеют более высокие уровни ЛПНП. С другой стороны, крысы, мыши и собаки не имеют никакой активности СЕТР, но легко формируют ЛПВП₁ и могут доставлять холестерин непосредственно к печени апо-Е-опосредованным путем. У них очень низкий уровень ЛПНП и есть устойчивость к развитию атеросклероза. Такие наблюдения позволяют предположить, что высокий уровень активности СЕТР ускоряет атерогенез и что ингибирование СЕТР может помочь в лечении определенных типов гиперлипидемии.

Однако эта концепция была подвергнута сомнению, когда выяснилось, что, хотя американцы японского происхождения с дефицитом СЕТР имеют увеличенный уровень ЛПВП, тем не менее у них развивается ишемическая болезнь сердца (ИБС) [92, 93]. ЛПВП у таких людей в основном представлены большими ЛПВП₁, а уровень меньших ЛПВП₂ снижены. Если данные относительно атерогенности СЕТР с низкой активностью подтвердятся, это может означать, что низкий уровень ЛПВП₂, самого мощного акцептора клеточного холестерина, служит главным фактором риска для развития ИБС у таких людей; иными словами, высокий уровень больших апо-Е-содержащих ЛПВП₁ может быть атерогенным.

Данные, полученные с помощью гиперэкспрессии СЕТР у трансгенных мышей, не проясняют вопрос о том, являются ли высокие уровни защитными или вредными [19, 92, 114]. В одном исследовании сверхэкспрессия СЕТР привела к ускоренному атерогенезу [115], но при гиперэкспрессии СЕТР у мышей, страдающих от гипертриглицеридемии и экспрессирующих высокий уровень апо-СIII, в меньшей степени развивался атеросклероз даже у особей, у которых проявлялась гиперлипидемия, и они имели низкие уровни ЛПВП [92]. Возможная практическая ценность снижения СЕТР для задержки атерогенеза сомнительна, пока не будут разрешены данные противоречия.

Липопроотеины высокой плотности как антиатерогенные липопроотеины

В многочисленных исследованиях было продемонстрировано, что высокий уровень ЛПВП связан с меньшим развитием ИБС. Наоборот, низкий уровень холестерина ЛПВП связан с большей вероятностью ИБС [116]. Защитный механизм, вовлекающий ЛПВП, может быть связан с его ролью в обратном транспорте холестерина, связанном с перераспределением холестерина далеко от стенки артерии. Другие потенциальные

защитные роли ЛПВП включают ингибирование адгезии моноцитов и антиоксидантную активность, которая способна предотвратить окисление ЛПНП. ЛПВП содержат параоксоназу и PAF-AH, обладающие антиоксидантными свойствами. ЛПВП₃ — самый сильный ингибитор окисления ЛПНП. Нужно учесть, что ЛПВП — гетерогенная группа молекул, имеющих различные метаболические роли. Некоторые обладают протективными функциями (например, LpAI, ЛПВП₂), а другие, возможно, не имеют их (например, LpAI/AII). Поскольку сложная природа ЛПВП изучена, существует возможность установить антиатерогенный спектр частиц ЛПВП и определить метаболические и терапевтические меры, необходимые для селективного изменения этих ЛПВП.

Липиды и атеросклероз

ХОЛЕСТЕРИН И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ

Несмотря на очень существенное уменьшение частоты сосудистых заболеваний, главными причинами смерти в США (в 2001 г. — 39%) остаются ИБС, цереброваскулярная болезнь и болезни сосудов периферии. К главным факторам риска относят увеличенный уровень холестерина ЛПНП, сниженный уровень холестерина ЛПВП, курение, гипертонию, инсулинрезистентность с или без явного сахарного диабета, возраст и присутствие в семейном анамнезе ранней ИБС. Поддающиеся изменению факторы риска составляют 85% избыточного риска ИБС. Особенно важен уровень холестерина в плазме. Общий уровень холестерина менее 160 мг/дл связан с заметным снижением риска ИБС даже в присутствии других факторов риска. Хотя предложено множество новых факторов для увеличения точности предсказания риска развития ИБС, одно из четырех состояний (дислипидемия, гипертензия, курение и диабет) объясняет увеличенный риск ИБС у 90% пациентов [117, 118].

Главная роль гиперхолестеринемии позволила принять гипотезу развития ИБС вследствие потребления холестерина с пищей. Согласно этой гипотезе высокая концентрация холестерина в плазме увеличивает риск развития ИБС, диеты с высоким содержанием жиров (особенно насыщенных жиров животного происхождения) и холестерина увеличивают уровень холестерина в плазме, а понижение уровня холестерина в плазме снижает риск ИБС. Доказательство того, что понижение холестерина предотвращает развитие ИБС, потребовало обширных эпидемиологических исследований и клинических испытаний.

Эпидемиологические данные

В нескольких эпидемиологических исследованиях показано соотношение между уровнем холестерина в плазме и риском развития ИБС. Например, Исследование многофакторного риска с преднамеренным вмешательством (MRFIT) (рис. 3-20) показало, что при концентрации выше 5,2 мм/л (200 мг/дл) наблюдается повышенный риск [119]. Такие исследования, проведенные в семи странах, также продемонстрировали соотношение между увеличенным уровнем ИБС и высоким уровнем холестерина в плазме [120]. Установлена причинная связь между увеличенным уровнем холестерина и ускоренным развитием атеросклероза. Эпидемиологические исследования позволили связать высокий уровень жиров в пище (особенно насыщенных) с увеличенным уровнем холестерина в плазме [10, 11, 120]. Аналогичным образом пища с высоким содержанием холестерина также увеличивает уровень холестерина в плазме [10, 11]. Именно поэтому ограничение насыщенного жира и холестерина служит краеугольным камнем лечебного питания для снижения увеличенного уровня холестерина в крови.

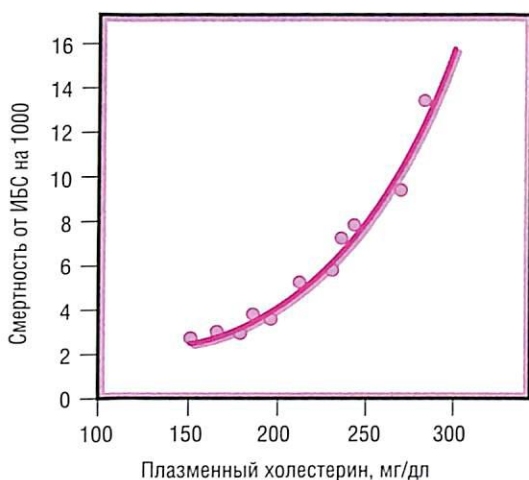


Рис. 3-20. Соотношение между уровнем холестерина в плазме и смертностью от ишемической болезни сердца (ИБС), определенное в Исследовании многофакторного риска с преднамеренным вмешательством. [Stamler J., Wentworth D., Neaton J.D. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) // JAMA. — 1986. — Vol. 256. — P. 2823-2828; Copyright © 1986, by the American Medical Association, с изменениями.]

Клинические испытания

Окончательное убедительное доказательство, поддерживающее гипотезу развития заболевания сердца вследствие потребления холестерина с пищей, формируется из множества клинических испытаний людей по проверке эффективности нескольких снижающих содержание липидов препаратов в уменьшении заболеваемости ИБС (рассмотрено в разделе о лечении липидных нарушений, клинических исследованиях). Во всех исследованных группах, включая пациентов с и без существующей ранее ИБС, с учетом диапазона начального уровня холестерина в плазме, результаты недвусмысленно продемонстрировали, что достаточное снижение уровня холестерина в плазме уменьшает риск развития ИБС независимо от базовых уровней холестерина (см. ниже).

В заключение необходимо отметить, что полученные в настоящее время данные полностью поддерживают гипотезу развития заболеваний сердца вследствие потребления холестерина с пищей. Консенсусная конференция по холестерину о снижающемся уровне холестерина в крови для предотвращения ишемической болезни сердца, организованная Национальным институтом сердца, легких и крови, постановила, что причинно-следственная связь между холестерином и ИБС установлена четко [121].

АТЕРОГЕННЫЕ ЛИПОПРОТЕИНЫ

В дополнение к ЛПНП почти все липопротеины, которые содержат апо-B100 (ЛПОНП, β -ЛПОНП, ЛППП, ЛП(a) и окисленный ЛПНП) или апо-B48 (остатки хиломикрона), как полагают, являются атерогенными. Общая черта этих атерогенных липопротеинов состоит в том, что они содержат холестериновые эфиры. Кроме того, ЛП(a) содержит апо(a) — белок, связанный дисульфидной связью с апо-B и служащий гомологом плазминогена; апо(a) может способствовать атерогенезу с помощью механизмов, связанных с тромбозом [122]. Наконец, атерогенная способность ЛПНП у различных подклассов ЛПНП различается в зависимости от размеров и плотности, самыми атерогенными являются представители подкласса маленьких плотных ЛПНП [123].

Апо-B-содержащие липопротеиновые остатки особенно атерогенны [124, 125], потому что β -ЛПОНП, которые накапливаются в плазме животных, потребляющих холестерин, и у пациентов с гиперлипопротеинемией III типа связаны с ускоренным формированием атеросклеротических повреждений. Эти частицы представляют собой остатки хиломикрона и ЛПОНП (ЛППП), секретируемые макрофагами, включая, по-видимому, макрофаги в стенке артерии по ненасыщаемому типу. Такое потреб-

ление приводит к значительному внутриклеточному накоплению холестериновых эфиров в виде липидных капелек. Макрофаги, наполненные липидами, напоминают ксантомные клетки ранней жирной полосы (см. ниже).

Другой родственный класс потенциально атерогенных апо-В-содержащих липопротеинов — обогащенные триглицеридами липопротеины, которые связаны с постпрандиальной липемией после приема жирной пищи [125]. Хотя хиломикроны и большие богатые триглицеридами ЛПОНП не являются атерогенными, остатки, полученные из этих частиц, атерогенны.

Парадокс липопротеинов низкой плотности и окисленные липиды

Поскольку уровень холестерина ЛПНП в значительной степени может служить для предсказания развития ИБС и атеросклероза, предполагали, что ЛПНП сильно поглощаются макрофагами, формируя ксантомные клетки. Однако эксперименты *in vitro* показали, что макрофагами поглощаются небольшие количества нормального плазменного ЛПНП. Это низкое поглощение, по-видимому, наблюдается из-за хорошо отрегулированного пути рецептора ЛПНП; поступление холестерина ЛПНП макрофагам подавляется экспрессией рецептора ЛПНП, таким образом защищая клетки от чрезмерного накопления холестерина ЛПНП. Эти результаты привели к парадоксу ЛПНП. Как ЛПНП способствуют развитию атеросклероза, если макрофаги поглощают их только в ограниченном количестве [126]? Оказалось, что объяснение заключается в том, что модифицированные ЛПНП поглощаются макрофагами по нерегулируемому типу через рецепторы, не связанные с рецептором ЛПНП. Теперь эти рецепторы относят к так называемым «фагоцитарным» рецепторам (описаны в разделе «Фагоцитарные рецепторы») [81, 82].

Эксперименты *in vitro* продемонстрировали, что многие химические модификации, включая ацетилирование, ацетоацетилирование и реакцию с малоновым диальдегидом, обходят путь рецептора ЛПНП и являются причиной входа в макрофаги с помощью фагоцитарных рецепторов значительного количества модифицированных ЛПНП. Кроме того, макрофаги могут изменить ЛПНП таким образом, чтобы эти частицы могли поглощаться нерегулируемо. Другие клетки, включая гладкие мышечные, также способны изменять ЛПНП [126].

Физиологически важная модификация ЛПНП, вероятно, вовлекает окисление и приводит к перокислению липидов. Гипотеза окисленных ЛПНП предполагает, что ненасыщенные липиды на частице подвергались окислительной модификации, впоследствии приводящей к окислению апо-В, который изменяет аффинность белка к поверхностным рецепторам клетки. Вероятно, неотъемлемая часть модификации состоит в образовании активных форм кислорода (свободных радикалов), что связано с общим процессом старения, компонентом которого может быть перекисное окисление липидов. Два продукта, образованных вследствие этого процесса, — 4-гидроксиноненал и малоновый диальдегид изменяют аминокислоты апо-В100, приводя к их фрагментации. Модификация ингибируется антиоксидантами. В модификации ЛПНП также участвуют фосфолипаза и липоксигеназы. В дополнение к поглощению макрофагами окисленные ЛПНП могут непосредственно участвовать в атерогенезе, поскольку они являются цитостатическими, могут служить в качестве хемоаттрактантов для циркулирующих моноцит-макрофагов и являются иммуногенными [81, 82].

Роль окисленного ЛПНП в качестве главного участника при развитии атеросклероза нужно доказать *in vivo* [127], однако модифицированные формы ЛПНП были обнаружены при атеросклеротических повреждениях и в воспалительной жидкости. Кроме того, в повреждениях наблюдались антигенные детерминанты малондиальдегид- и 4-гидроксиноненал-модифицированных апо-В100, поэтому привлекательное решение парадокса ЛПНП состоит в формировании окисленного ЛПНП, который различными путями может способствовать атерогенезу.

Самый вероятный механизм, с помощью которого окисленные или модифицированные ЛПНП поглощаются макрофагами, заключается в работе одного или нескольких рецепторов мусорщика (см. «Фагоцитарные рецепторы»). Роли различных фагоцитарных рецепторов и их относительная важность в атерогенезе установлены все еще не до конца [81, 82, 126]. Надо установить рецептор, первичная функция которого заключается в поглощении окисленного или модифицированного ЛПНП в стенке артерии, что способствует развитию и прогрессии атеросклероза.

ОБЗОР АТЕРОГЕНЕЗА

В атерогенезе принимает участие несколько процессов, которые начинаются в стенке артерии и в конечном счете приводят к нарушению кровотока к сердечной мышце, мозгу и периферическим органам, вызывая ишемию или инфаркт. В случае одного из процессов, названного ответом на повреждение, дисфункция эндотелиальной клетки происходит вследствие воздействия различных вредных агентов, повреждающих стенку артерии. При этом начинает формироваться повреждение [128]. Богатые холестерином атерогенные липопротеины могут самостоятельно повреждать эндотелий и также способствовать накоплению липидов в интима артерии.

Гипотеза ответа на задержку предполагает, что атерогенные липопротеины связаны с артериальными протеогликаном в интима, где они подвергаются химической модификации [129, 130]. Окисление и другие модификации сохраненных липопротеинов способствуют поглощению их макрофагами и вызывают образование повреждения.

В настоящее время признано, что формирование повреждения вовлекает значительный воспалительный ответ, при котором моноциты становятся загруженными липидом ксантомными клетками макрофагов и лимфоцитами и синтезируют различные воспалительные молекулы и протеолитические ферменты, которые изменяют природу повреждения [131]. В атеросклеротических повреждениях всегда присутствуют Т-клетки (в основном CD4⁺ лимфоциты) [132]. Антигены, такие как окисленные ЛПНП, представляются макрофагами Т-хэлперам 1 типа (ТХ1), которые начинают производить активирующий макрофаги цитокин интерферон- γ . Этот и другие цитокины инициируют синтез воспалительных и цитостатических молекул макрофагами. Такие действия способствуют развитию атеросклероза. Ингибирование ТХ1-пути с помощью препаратов или генетически уменьшает атерогенез у животных. Воспалительные цитокины из активированных иммунных клеток в повреждениях стимулируют образование интерлейкина-6 (синтезируемого различными тканями), который поступает в общую циркуляцию и способствует синтезу в печени реагентов острой фазы, таких как С-реактивный белок (СРБ). У определенных пациентов уровень СРБ в сыворотке может служить в качестве клинического маркера воспаления, вызванного атерогенезом, и последующего риска развития ИБС.

Атерогенный процесс происходит в стенке артерии. Первоначально считалось, что при скоплении макрофагов просвет прогрессивно суживается, пролиферируют гладкие мышечные клетки и откладывается холестерин [131, 133]. Фактически действительно опасное повреждение (предрасполагающее к развитию патологии) может не вызвать отмеченного сужения просвета [134]. При прогрессировании атеросклероза наблюдается компенсаторное расширение просвета, что поддерживает довольно долго его постоянный размер. Поскольку повреждение развивается в интима, осложнение разрыва подлежащей интимы или эндотелиальной эрозии приводит к налипанию на него тромбоцитов и началу тромбоза. Именно острый тромбоз, а не стеноз артериального просвета, в большинстве случаев ответствен за инфаркты. Разрыв или эрозия происходит в том месте, где фиброзное утолщение истончается и происходит активный воспалительный процесс [134, 135].

Образование повреждения не происходит беспорядочно в артериальном древе, оно по природе центральное. Восприимчивые области в большей степени проницаемы для плазменных компонентов, и оборот эндотелиальной клетки больше, хотя эндо-

телиальная поверхность не повреждена. Центральная природа атеросклероза предполагает, что в его развитии участвуют гемодинамические факторы.

Этапы формирования атеросклеротического повреждения

Обычно эндотелий образует относительно непроницаемый барьер. Эндотелиальные клетки и узкая область под ними (субэндотелиальное пространство), которая иногда содержит гладкие мышечные клетки, составляют интиму стенки артерии (рис. 3-21, А) [136]. Ниже интимы расположен слой гладких мышечных клеток — медиа, которая

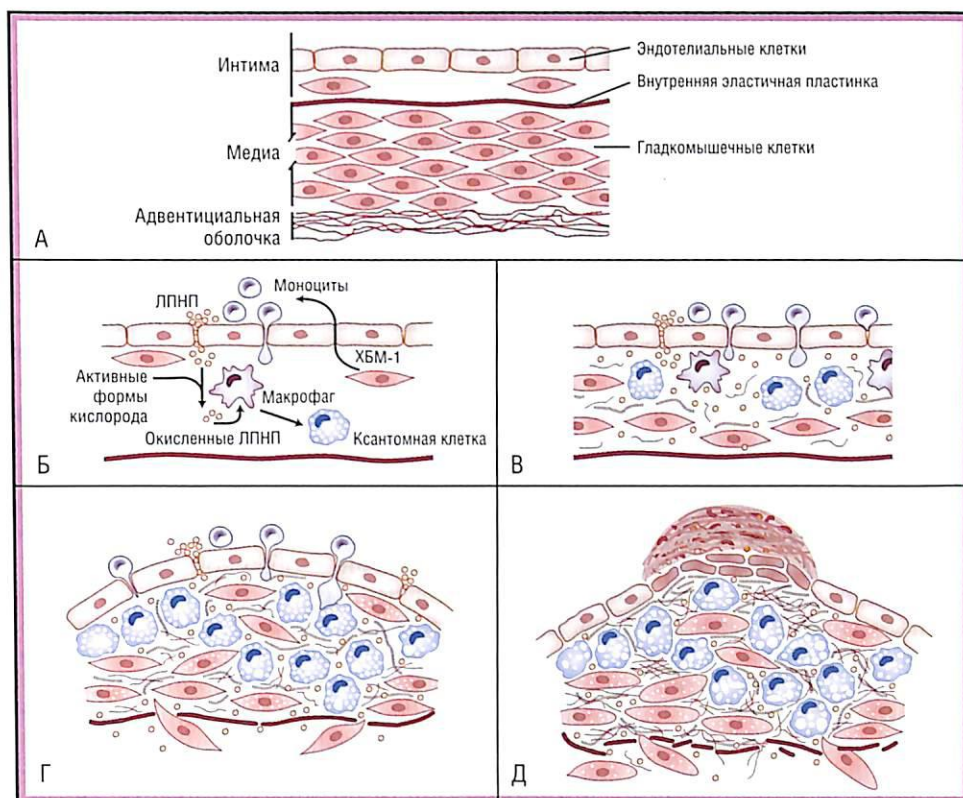


Рис. 3-21. Схематическое представление развития атерогенеза. А — нормальная стенка артерии. Показаны три главные области стенки сосуда, интима, медиа и адвентициальной оболочки. Толщина интимы ниже слоя эндотелиальных клеток увеличена относительно медики, чтобы показать изменения, происходящие в пределах субэндотелиальной интимы; Б — начальные события в формировании повреждения включают привлечение моноцитов-макрофагов к субэндотелиальному пространству и проникновение липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) плазмы (маленькие кружочки), окисленных неизвестными механизмами, которые могут включать активные формы кислорода. Окисленные ЛПНП поглощаются макрофагами, что приводит к формированию ксантомных клеток. ХБМ-1 — хемоаттрактантный белок 1 моноцитов; В — повреждение жирной полосы. Происходит дальнейшее привлечение макрофагов-моноцитов из плазмы наряду с быстрым увеличением гладких мышечных клеток и синтезом коллагена (ряды вертикальных линий). Начинают накапливаться волокна эластина (тонкие кривые линии); Г — пролиферативное или волокнистое повреждение. Поскольку оно распространяется в просвет сосуда, продолжается атерогенез. Начинается некроз ксантомных клеток, и гладкие мышечные клетки начинают мигрировать от медики через разрушенную внутреннюю эластичную тонкую пластинку. Некоторые гладкие мышечные клетки запасают капельки липидов; Д — сложное повреждение. Слой эндотелиальных клеток, покрывающий повреждение, утрачен. В результате поверхность повреждения становится тромбогенной, что способствует формированию тромба. Увеличивается клеточный дебрис. Может произойти отвердение и появление кристаллов холестерина.

образует большую часть стенки артерии. Адвентициальная оболочка — наиболее удаленный слой стенки артерии, состоящий из свободной соединительной ткани.

Принятая в настоящее время модель атерогенеза изображена на рис. 3-21, Б–Д. К главным типам клеток, участвующих в этом процессе, относят эндотелиальные, гладкие мышечные и воспалительные мононуклеарные клетки, такие как макрофаги и лимфоциты. Одним из начальных событий является центральное прикрепление циркулирующих моноцитов к эндотелиальной поверхности (рис. 3-21, В). Окисленные или модифицированные ЛПНП или другие атерогенные липопротеины, сохраненные в субэндотелии, вероятно, выступают главным иницирующим фактором, ответственным за адгезию моноцитов; этому процессу также может способствовать наличие микроран. Моноциты изменяют эндотелиальную поверхность и индуцируют экспрессию молекул адгезии лейкоцитов, таких как молекулы адгезии эндотелия сосудов (VCAM-1) [137]. После прилипания моноциты мигрируют между эндотелиальными клетками, входят в субэндотелиальное пространство и дифференцируются в макрофаги (см. рис. 3-21, В). Кроме того, ЛПНП и другие атерогенные липопротеины могут войти в это пространство, где они подвергаются окислению или дальнейшим химическим модификациям. Макрофаги поглощают окисленные или измененные ЛПНП и начинается формирование ксантомных клеток вследствие накопления липидов. Проникновение лимфоцита очевидно. Эти начальные этапы приводят в движение цепь событий, которая включает экспрессию факторов роста (медиаторы клеточной пролиферации и хемотаксиса) и цитокинов (медиаторы, участвующие в воспалении и иммунитете).

Моноцитарный хемотаксический фактор 1 (MCP-1), синтезируемый эндотелиальными и гладкими мышечными клетками, участвует в дальнейшем привлечении моноцитов к повреждению и может индуцироваться присутствием окисленного ЛПНП. Роль MCP-1 в привлечении макрофагов на ранних стадиях развития повреждения была установлена на MCP-1-дефицитных мышах [138]. Когда MCP-1-дефицитные мыши были скрещены с апо-Е-дефицитными мышами — обычной моделью мышей, используемой для изучения атеросклероза, полученных потомков кормили пищей «западного типа» с высоким содержанием жира в течение 5 нед, при этом в аортах двойных трансгенных мышей присутствовало меньше макрофагов, чем в контрольной группе апо-Е-дефицитных мышей. После 5–26 нед диеты у двойных трансгенных мышей были обнаружены значительно меньшие повреждения. Эти результаты устанавливают роль MCP-1 в привлечении макрофагов в стенку артерии на ранней стадии формирования повреждения и предполагают, что MCP-1 служит важным фактором развития атерогенеза.

Другие факторы, которые были вовлечены в атеросклероз: фактор роста тромбоцитов (PDGF), основной фактор роста фибробластов (FGF), инсулинподобные факторы роста, ИЛ-1, ФНО и трансформирующий фактор роста β (TGF- β) [131, 133]. Такие митогенные факторы, которые могут стимулировать пролиферацию гладких мышечных клеток, не экспрессируются в нормальной стенке артерии, но присутствуют в развивающихся повреждениях. Некоторые из них также являются хемоаттрактантами и могут привлекать гладкие мышечные клетки или макрофаги-моноциты в развивающееся повреждение. Воспалительные цитокины ответа включают ИЛ-1, интерферон γ , ФНО- α , ИЛ-2 и колониестимулирующие факторы. Некоторые из цитокинов, синтезируемых в повреждениях, входят в кровообращение и стимулируют производство СРБ в печени. Уровень СРБ в крови связан с интенсивностью воспаления, вызванного атеросклерозом. У некоторых пациентов измерение СРБ может быть полезным для оценки риска развития ИБС [139, 140]. Маловероятно, что различные факторы действуют в изоляции друг от друга, но, вероятно, их активность проявляется через сеть клеточных взаимодействий, функционирующих паракринно или аутокринно.

Первое заметное атеросклеротическое повреждение называют «жировой полоской» (см. рис. 3-21, В). В субэндотелиальном пространстве в избытке накапливаются макрофаги, преобразующиеся в ксантомные клетки, по-видимому, вследствие поглощения окисленных ЛПНП или остатков липопротеинов. Продолжается привлечение моноцитов, гладкие мышечные клетки начинают мигрировать в интиму. Жировые полосы, вероятно, сменяют друг друга в зависимости от присутствия местных стимулов в стенке артерий.

Поскольку цикл взаимодействий продолжается, жировая полоска созревает в пролиферативную или фиброзную бляшку (см. рис. 3-21, Г). В ксантомных клетках начинается некроз, вероятно, из-за цитотоксичности накопленного липида; повреждение прогрессирует, образуются кристаллы холестерина. Смерть ксантомных клеток приводит к внеклеточному отложению липида, сопровождаемому синтезом коллагена, перемещением гладких мышечных клеток и пролиферацией. В присутствии факторов, которые способствуют развитию атерогенеза (например, высокая концентрация атерогенных липопротеинов в плазме) в течение долгого времени, бляшка прогрессирует до сложной стадии повреждения (см. рис. 3-21, Д).

Поверхности сложных повреждений могут становиться тромбообразующими из-за потери эндотелиальных клеток или разрывов фиброзного утолщения и повреждения субэндотелиального пространства. Тромбоциты способны прилипать к этой выступающей поверхности, способствуя формированию тромба. В таких непостоянных бляшках кровь фактически расслаивает стенку артерии с формированием большого тромба. Особенность последних повреждений состоит в кальцификации. Развившиеся повреждения могут ослабить эластичность и целостность стенки артерии, что потенциально приведет к аневризме сосуда. Как показали клинические исследования, удаление или сокращение атерогенного стимула может вызвать регресс бляшки и стабилизацию, оставляя остаток, лишенный липидов, напоминающий язвенный рубец, потенциально не являющийся ядром для формирования тромба.

Гиперлипидемия и дислипидемия. Определения и обзор

Уровень липидов в плазме различается у отдельных представителей тех или иных популяций вследствие генетических и диетических факторов. Например, стандартизированное по возрасту среднее значение концентрации холестерина в плазме — 5,26 мМ/л (202 мг/дл) у мужчин американского происхождения [141], но у мужчин в Китае она составляет 4,3 мМ/л (165 мг/дл) [142]. На Западе концентрации холестерина у взрослых выше 6,2 мМ/л (240 мг/дл) или концентрации триглицерида выше 1,7 мМ/л (150 мг/дл) указывают на высокий риск развития гиперлипидемии. Однако уровни общего холестерина в сыворотке коррелируют с риском развития ИБС в широком диапазоне. В Фрамингемском исследовании самый низкий риск наблюдался у пациентов с общим уровнем холестерина менее 3,9 мМ/л (150 мг/дл); одна треть заболеваний была у тех, чей уровень холестерина варьировал между 3,9 и 5,2 мМ/л (150–200 мг/дл), и две трети — с концентрацией холестерина более 5,2 мМ/л (200 мг/дл) [143].

Рекомендации Национальной обучающей программы по холестерину (NCEP) за 2001 г. предполагают, что желательный уровень холестерина в плазме составляет менее 5,2 мМ/л (200 мг/дл), верхняя граница концентрации находится между 5,2 и 6,2 мМ/л (200–240 мг/дл) и высокий уровень холестерина — концентрация более 6,2 мМ/л (240 мг/дл) [144]. Поскольку с возрастом происходит увеличение уровня липида в плазме [144], у детей эти значения ниже. Общий холестерин между 4,4 и 5,2 мМ/л (170 и 200 мг/дл) является верхней границей, а высокий уровень считается при концентрации 5,2 мМ/л (200 мг/дл). Для триглицеридов крайней точкой принято значение 1,7 мМ/л (150 мг/дл) [145]. Эти границы произвольны, и обозначение

концентрации холестерина в плазме выше 6,2 мм/л (240 мг/дл) как «высокой», а между 5,2 и 6,2 мм/л (200–240 мг/дл) — как «верхней границы» связаны с тем, что риск постоянно увеличивается при значениях выше 3,9 мм/л (150 мг/дл) (см. рис. 3-20) [146]. Распространенность заболеваемости ИБС у лиц с уровнем холестерина, варьирующем в области желательных значений [3,9–5,2 мм/л (150–200 мг/дл)], составляет фактически 20 из 100 человек. Считается, что у 45% американцев уровень холестерина находится в этом диапазоне, 25 миллионов человек в США составляют группу риска с желательным уровнем холестерина. Проблема заключается в том, как идентифицировать 20 из 100 пациентов, которые находятся в группе риска, чтобы их можно было лечить [143]. У пациентов с желательным уровнем общего холестерина, у которых обычно развивается ИБС, низкий уровень холестерина ЛПВП и высокие значения концентрации триглицеридов. Термин «дислипидемия» часто применяют к пациентам, которые не страдают от гиперхолестеринемии согласно существующим руководящим принципам NCEP.

Гиперлипидемию вызывает повышенный уровень липопротеинов в плазме. В кровотоке могут накапливаться липопротеины одного или нескольких классов вследствие увеличенного образования или секреции в кровообращении, или из-за сниженного выведения либо удаления из обращения; в некоторых случаях сосуществуют оба процесса. Изменения метаболических процессов часто связаны с изменениями белков, участвующих в метаболизме липопротеинов (см. раздел «Плазменные липопротеины. Аполипопротеины, рецепторы и ферменты»). Изменения, возникающие вследствие генетических дефектов, которые непосредственно затрагивают метаболизм липопротеина, классифицируются как первичные нарушения. Другие нарушения, изменяющие метаболизм липопротеина косвенно, например сахарный диабет или гипотиреоз, приводят к изменению концентрации липопротеинов в плазме; они классифицируются как вторичные нарушения липидного метаболизма. Часто гиперлипидемия возникает вследствие смешанных первичных и вторичных причин, как, например, в случае, когда сахарный диабет возникает у больного с наследственным дефектом одного из белков, участвующих в метаболизме липопротеина. Если известная причина гиперлипидемии не может быть определена, нарушение классифицируют как спорадическое или, возможно, полигенное по происхождению.

При рассмотрении причин гиперлипидемии дифференциальную диагностику проводят на основе наличия увеличенной концентрации холестерина или триглицеридов в плазме (или обоих). В табл. 3-5 описана такая диагностическая стратегия. Более обширный перечень первичных и вторичных нарушений представлен в табл. 3-6 и 3-7 [6, 7]. Хотя для определения целей лечения часто не надо диагностировать генетическое нарушение у больного гиперлипидемией, понимание генетических причин может иметь большое значение для членов семьи. Определение вторичных нарушений также очень важно, поскольку лечение должно быть направлено, по крайней мере частично, а коррективку основного нарушения.

Таблица 3-5. Дифференциальная диагностика гиперлипидемии, включая частые вторичные нарушения

| Тип нарушения | Основные нарушения липидов плазмы | | |
|---------------|---|--|---|
| | Увеличение холестерина | Увеличение холестерина и триглицеридов | Увеличение триглицеридов |
| Первичное | Семейная гиперхолестеринемия Семейный дефектный апо-B100 Полигенная гиперхолестеринемия | Семейная объединенная гиперлипидемия Гиперлипопротеинемия III типа (дисбеталипопротеинемия) | Семейная гипертриглицеридемия Дефицит ЛПЛ Дефицит апо-CII Спорадическая гипертриглицеридемия |

| | | | |
|-----------|-------------------------------------|--|--|
| Вторичное | Гипотиреоз Нефротический синдром | Гипотиреоз Нефротический синдром Сахарный диабет | Сахарный диабет Алкогольная гиперлипидемия Лечение эстрогенами |
|-----------|-------------------------------------|--|--|

Примечание. Апо — аполипопротеин; ЛПЛ — липопротеиновая липаза.

Таблица 3-6. Основные генетические гиперлипидотеинемии, возникающие вследствие мутаций в одном гене

| Заболевание | Мутантный ген | Тип наследования | Установленная частота встречаемости в популяции | Повышенный липопротеин в плазме | Типичные клинические проявления | | |
|--|---------------|---|--|---------------------------------|---------------------------------|------------|-------------------------------|
| | | | | | Ксантома | Панкреатит | Раннее сосудистое заболевание |
| Семейная недостаточность LPL | ЛПЛ | Аутосомно-рецессивный | 1/10 ⁶ | Хиломикроны, ЛПОНП | Высыпаящая | + | - |
| Семейная недостаточность апо-CII | Апо-CII | Аутосомно-рецессивный | 1/10 ⁶ | Хиломикроны, ЛПОНП | Высыпаящая (редко) | + | - |
| Семейная гиперхолестеринемия | Рецептор ЛПНП | Аутосомно-доминантный | 1/500 (у гетерозигот) 1/10 ⁶ (у гомозигот) | ЛПНП | Сухожилий; ксантелазма | - | + |
| Аутосомально-рецессивная гиперхолестеринемия | ARH | Аутосомно-рецессивный | Очень редко | ЛПНП | Сухожилий | - | + |
| Семейная недостаточность апо-B100 | Апо-B | Аутосомно-доминантный | 1/1000 | ЛПНП | Сухожилий | - | + |
| Семейная гиперлипидотеинемия III типа | Апо-E | Аутосомно-рецессивный (редко доминантный) | 1/10000 | Остатки липопротеинов (β-ЛПОНП) | Ладоней; туберозная | - | + |
| Семейная объединенная гиперлипидемия | Неизвестен | Аутосомно-доминантный | 1/100 | ЛПОНП, ЛПНП или оба | - | - | + |
| Семейная гипертриглицеридемия | Неизвестен | Аутосомно-доминантный | Неясно | ЛПОНП | - | - | Неясно |

Примечание. Апо — аполипопротеин; ARH — аутосомно-рецессивная гиперхолестеринемия; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПЛ — липопротеиновая липаза; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности.

Таблица 3-7. Клинические нарушения, связанные с вторичной гиперлипидемией

| Нарушение | Повышенный липопротеин плазмы | Предполагаемый механизм | Ссылки* |
|--|-------------------------------|---|--------------|
| Эндокринно-метаболические | | | |
| Сахарный диабет | ЛПОНП, хиломикроны | Увеличенное образование ЛПОНП; сниженный катаболизм ЛПОНП | См. текст |
| Гипотиреоз | ЛПНП (редко β-ЛПОНП) | Сниженное выведение ЛПНП | См. текст |
| Лечение эстрогенами | ЛПОНП | Увеличенное образование ЛПОНП (особенно при генетической предрасположенности) | См. текст |
| Лечение глюкокортикоидами | ЛПОНП, ЛПНП | Увеличенное образование ЛПОНП с превращением в ЛПНП | [147], [148] |
| Гипопитуитаризм (карликовость) | ЛПНП | Увеличенное образование ЛПОНП с превращением в ЛПНП | [149] |
| Акромегалия | Остатки, ЛП(а) | Сниженная активность липопротеиновой липазы | [150], [151] |
| Нервная анорексия | ЛПНП | Пониженная секреция желчным пузырем холестерина и желчных кислот | [152] |
| Липодистрофия (приобретенная или врожденная) | ЛПОНП | Увеличенное образование ЛПОНП, связанное с инсулинрезистентностью | [153] |
| Синдром Вернера (Werner) | ЛПНП | Неизвестен | [154] |
| Острая интермиттирующая порфирия | ЛПНП | Неизвестен | [155] |
| Гликогеноз | ЛПОНП | Увеличенное образование ЛПОНП; сниженный катаболизм ЛПОНП | [156], [157] |
| Неэндокринные | | | |
| Алкоголь | ЛПОНП (редко хиломикроны) | Увеличенное образование ЛПОНП (особенно при генетической предрасположенности) | См. текст |
| Нефротический синдром | ЛПОНП, ЛПНП | Увеличенное образование ЛПОНП | См. текст |
| Уремия | ЛПОНП | Сниженное очищение ЛПОНП, пониженный синтез ЛПВП | [158] |
| Закупорка желчных протоков или холестаз | ЛП-Х | Увеличенный синтез холестерина печенью | [159], [160] |
| Острый гепатит | ЛПОНП | Пониженная ЛХАТ | [161] |
| Парапротеинемия | Различные | Антитела (обычно моноклональные) связываются с липопротеинами или другими белками (например, рецепторами и ферментами), вовлеченными в метаболизм липопротеинов; уровни липидов могут быть повышены или снижены; наблюдаются артефактные результаты измеренных напрямую уровней холестерина ЛПНП и ЛПВП | [162–166] |
| Ингибиторы протеазы (антиретровирусные) | ЛПОНП, хиломикроны | Инсулинрезистентность | [167] |

* Ссылки даны для заболеваний, обсуждаемых в тексте. Полный обзор метаболизма, связанного со многими вторичными гиперлипидемическими нарушениями, представлен в работе Havel R.J., Goldstein J.L., Brown M.S. Lipoproteins and lipid transport // Bondy P.K., Rosenberg L.E. (eds). Metabolic Control and Disease. — 8th ed. — Philadelphia: WB Saunders, 1980. — P. 393–494.

Примечание. ЛППП — липопротеины промежуточной плотности; ЛХАТ — лецитинхолестерин-ацилтрансфераза; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛП(а) — липопротеин (а); ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности; ЛП-Х — липопротеин Х.

Первичные нарушения при гиперхолестеринемии

СЕМЕЙНАЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ

Семейная гиперхолестеринемия (СГХ) — относительно распространенное заболевание, вызванное мутациями в гене рецептора ЛПНП, что приводит к нарушению его работы или отсутствию в клетках печени и периферических тканей, вызывая повышение ЛПНП плазмы и общей концентрации холестерина (см. табл. 3-6) [4, 5, 68, 168]. Концентрация холестерина в плазме обычно увеличена в два-три раза по сравнению со средним значением гетерозиготных пациентов, и в три-шесть раз — по сравнению с гомозиготами.

Клинические особенности

Гетерозиготный генотип при СГХ обнаруживают с частотой около 1 на 500 человек в большинстве этнических групп; в отдельных популяциях частота встречаемости намного выше, чем 1 в 500 [69]. Как правило, концентрация холестерина в плазме выше 7,8 мм/л (300 мг/дл) и концентрация ЛПНП выше 6,5 мм/л (250 мг/дл). Триглицериды в плазме не увеличены. Гиперлипидемия наблюдается уже при рождении, а диагноз можно заподозрить по увеличенной концентрации холестерина в пуповинной крови.

Характерным физическим показателем приблизительно у 75% больных пациентов является ксантома сухожилий (рис. 3-22, В-Г), обычно на ахилловых сухожилиях или сухожилиях разгибателей мышц рук. Ксантома ахиллова сухожилия может вызвать рецидивы тендинита этого сухожилия [169]. Такие ксантомы могут быть едва различимы и проявляться только утолщением сухожилия (см. рис. 3-22, В). К другим общим физическим признакам относят ксантелазму (рис. 3-22, А) и раннее стойкое помутнение роговицы дегенеративного характера (у больных моложе 40 лет) [170]. У многих пациентов не отмечается никаких физических проявлений. Среди мужчин и женщин с СГХ и гетерозиготным генотипом распространено раннее заболевание коронарной артерии, возраст начала которого составляет приблизительно 45 лет. У больных с другими факторами риска симптоматическое сосудистое заболевание развивается еще раньше [171].

СГХ с гомозиготным генотипом встречается редко — с частотой приблизительно 1 на 10^6 человек (то есть ~250 человек среди населения США). Такие пациенты рано попадают под клиническое наблюдение из-за появления ксантомы в возрасте моложе 10 лет, обнаруженной еще при рождении выраженной гиперхолестеринемии или ранней ИБС. Концентрация холестерина в плазме обычно колеблется от 15,5 мм/л (600 мг/дл) до 25,9 мм/л (1000 мг/дл), а диапазон концентраций холестерина ЛПНП — от 14,2 мм/л (550 мг/дл) до 24,6 мм/л (950 мг/дл). В дополнение к ксантелазме и ксантоме сухожилий, обнаруживаемых у гетерозиготных пациентов, гомозиготные пациенты часто страдают от туберозной ксантомы (рис. 3-22, Д), что почти уникально для этого нарушения и почти всегда отмечается в возрасте 6 лет. Такие ксантомы являются кожными выпуклостями макрофагов, заполненных холестерином, которые наблюдаются в коже в области травмы, например на локтях и коленях. Симптоматическая ИБС может возникнуть до достижения 10 лет [172], и при отсутствии лечения такие гомозиготные больные обычно умирают от инфаркта миокарда в возрасте около 20 лет. Известен случай, когда инфаркт миокарда наблюдался уже в возрасте 18 мес [173]. Гомозиготные пациенты также восприимчивы и к вальвулярному и надклапанному стенозу аорты [174].

Происхождение и патогенез

СГХ представляет собой аутосомно-доминантное нарушение, вызванное мутациями в гене рецептора ЛПНП [4, 5, 68]. Описано множество различных типов мута-



Ис. 3-22. Результаты клинического осмотра, связанные с гиперлипидемией. А — ксантелазма; Б — кремневый вид кровеносных сосудов сетчатки; В — ксантома ахиллова сухожилия, обнаружено утолщение сухожилий; Г — ксантома сухожилий; Д — туберозная ксантома; Е — ксантома ладоней; Ж — высыпаящая ксантома. [Рисунки А и Б любезно предоставлены доктором Марком Дрезнером (Mark Dresner) и Hospital Practice (Май 1990, с. 15). Рисунки В, Г, Д и Е любезно предоставлены доктором Томом Берсотом (Tom Bersot), Ж — доктором Аланом Чайтом (Alan Chait).]

ций, включая нулевые мутации или нонсенс-мутации, которые затрагивают синтез функционального белка, мутации, которые затрагивают способность рецептора связывать лиганды на липопротеинах, и мутации, при которых рецепторы нормально связывают ЛПНП, но неспособны интернализировать липопротеин [168]. Более умеренный фенотип наблюдается, когда способность связывать ЛПНП нарушена, но

не отсутствует. В различных этнических группах обнаружены различные мутации рецептора ЛПНП; например, у канадцев французского происхождения увеличена распространенность (приблизительно 60%) большой делеции с гетерозиготной СГХ [69]. СГХ вызывают свыше 900 мутаций в гене рецептора ЛПНП [69].

Отсутствие рецепторов ЛПНП ослабляет выведение липопротеинов, которые для этого используют данный рецептор, включая ЛПНП, в которых лигандом служит апо-В100, и остатки ЛППП, выведенные апо-Е. В результате концентрация холестерина в плазме увеличивается в два-три раза у гетерозиготных пациентов и в три-шесть раз у гомозиготных. При высоком уровне ЛПНП поглощаются из плазмы макрофагами через фагоцитарные рецепторы по ненасыщаемому типу, возможно, после того, как ЛПНП подвергается окислительной модификации [79–82]. Такой процесс приводит к накоплению холестериновых эфиров в макрофагах ткани, стенке артерий и кожи, а также к патологическим процессам в этих тканях. В сухожилиях холестерин, не подвергнутый этерификации, накапливается внеклеточно в ассоциации с фибриллами коллагена, тогда как этерифицированный холестерин обнаруживается внутриклеточно в макрофагах [175].

Диагностика

Предполагается, что диагноз «гетерозиготная СГХ» ставят на основании высокого уровня общего холестерина и холестерина ЛПНП, нормальных триглицеридов в плазме, ксантомы сухожилия и присутствия ранней ИБС в семейном анамнезе. У 25% больных ксантома не обнаруживается. Гетерозиготную СГХ надо подозревать у любого человека с ранним заболеванием сердца. В одном исследовании гетерозиготную СГХ наблюдали у 4% мужчин, переживших инфаркт миокарда ранее 60 лет [176]. Дифференциальная диагностика включает семейный дефектный апо-В100, что проявляется многими теми же самыми фенотипическими особенностями, включая ксантому сухожилия [69]. При более частом заболевании полигенной гиперхолестеринемии наблюдается изолированный высокий уровень холестерина ЛПНП, но для него нехарактерна ксантома сухожилия.

Диагноз «СГХ», прежде всего, является клиническим диагнозом, поскольку тесты для обнаружения одной из многих генных мутаций рецептора ЛПНП или для детекции сниженной функции рецептора ЛПНП выполняют только в специализированных научно-исследовательских лабораториях. Клинический диагноз «СГХ» важен не только для надлежащего лечения больного, но также и для установления других членов семьи, которые могут находиться в группе высокого риска развития ИБС.

Диагноз «гомозиготная СГХ» необходимо подозревать у любого ребенка с чрезвычайно высоким плазменным холестерином [обычно >12,9 мМ/л (500 мг/дл)] или проявлениями ксантомы СГХ. Оба родителя оказываются облигатными гетерозиготами и должны иметь проявления соответствующего фенотипа гетерозиготной СГХ.

Лечение

Поскольку другие факторы риска изменяют риск развития ИБС у пациентов с гетерозиготной СГХ, необходимо установить присутствие дополнительных факторов риска, особенно курения, и низкий уровень холестерина ЛПВП [171]. Лечение гетерозиготной СГХ заключается в соблюдении диеты с низким содержанием общих и насыщенных жиров (приблизительно 20 и 6% калорий соответственно) и низким содержанием холестерина [<2,6 мМоль/сут (100 мг/сут)] плюс медикаментозное лечение [177, 178]. Изменения диеты обычно приводят только к незначительным снижениям уровня холестерина в плазме (5–15%). С развитием более мощных ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы адекватное снижение холестерина у таких пациентов иногда можно достичь приемом только одного лекарственного препарата [178], однако часто для уменьшения холестерина в плазме до желательного уровня необходима комбинация двух или трех препаратов [179].

Первые эффективные сочетания лекарств обычно включали низкие дозы секвестрантов желчных кислот вместе с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы или никотиновой кислотой либо комбинации всех трех агентов [177]. Секвестранты желчных кислот и ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы истощают холестерин печеночных клеток (см. ниже), таким образом вызывая увеличенную экспрессию функциональных рецепторов ЛПНП (с нормальной аллели) на поверхности гепатоцитов, что, в свою очередь, снижает уровень холестерина в плазме [69]. Более современный подход предусматривает объединение лечения максимальной дозой статина с эзетимибом — ингибитором поглощения холестерина в кишечнике [178, 180]. Хирургическую операцию по формированию обходного анастомоза [181], которая, подобно секвестрантам желчных кислот, вызывает снижение реабсорбции желчных кислот в кишечнике, можно рассмотреть у пациентов, не переносящих препараты, снижающие уровни липидов.

Возраст, в котором необходимо начинать медикаментозное лечение при гетерозиготной СГХ, еще не определен. С одной стороны, развитие атеросклероза у таких пациентов — длительный процесс, который начинается в раннем возрасте, и можно утверждать, что лечение необходимо начинать на ранних стадиях развития повреждения. Статины одобрены для лечения детей с гетерозиготной СГХ начиная с 8 лет [178]. С другой стороны, ИБС обычно симптоматически не проявляется до четвертого десятилетия жизни у мужчин и женщин [171]. Поскольку диагностированная ИБС обратима [182, 183], есть мнение, что можно не назначать лекарства до 25-летнего возраста у мужчин и до 35 лет у женщин. При рациональном подходе в раннем возрасте, возможно, необходимо использовать лечебное питание и секвестранты желчных кислот, которые не вызывают системную токсичность, и добавить более мощные сочетания лекарств позже. Присутствие дополнительных факторов риска (например, низкого уровня холестерина ЛПВП в плазме или курения) у больных — показатель для более агрессивного лечения в молодом возрасте.

Кроме незначительного процента связывания остатков ЛПНП, медикаментозное лечение гомозиготной СГХ обычно неэффективно для снижения холестерина в плазме. Большие дозы (80 мг) аторвастатина и симвастатина, объединенные с эзетимибом, могут снизить уровень холестерина ЛПНП примерно до 30% [184], но самым эффективным средством лечения таких пациентов служит селективное удаление ЛПНП из плазмы или крови с помощью экстракорпорального афереза, объединенного с адсорбцией ЛПНП, каждые 1–3 нед [185, 186]. К экспериментальным методам лечения относят трансплантацию печени [187], которая предоставляет функциональные рецепторы ЛПНП, но сопровождается обычными осложнениями, связанными с трансплантацией органа, так же как портокавальный анастомоз [188, 189] и генотерапия. Доставка клеткам печени рецептора ЛПНП с помощью трансгенных методов чревата проблемами эффективности и безопасности. Развитие технологии доставки полного генного локуса рецептора ЛПНП клеткам *in vitro* привело к регулируемой экспрессии гена рецептора ЛПНП. В настоящее время ведутся эксперименты на интактных животных [190].

СЕМЕЙНЫЙ ДЕФЕКТНЫЙ АПОЛИПОПРОТЕИН В100

Семейный дефектный апо-В100 — относительно распространенное нарушение, вызванное мутацией в гене апо-В100, лиганда, связывающего ЛПНП с рецептором ЛПНП. Это приводит к высокому уровню ЛПНП и общего холестерина в плазме и к возрастанию риска ИБС [30]. Фенотипическое проявление напоминает СГХ.

Клинические особенности

Частота этого заболевания составляет от 1 на 500 до 1 на 750 населения европеоидной расы [30, 191]. В этнически разнообразной общей популяции распространенность

семейного дефектного апо-В100 составляет 0,08% [192, 193]. Клинические особенности гетерозиготного семейного дефектного апо-В100 в значительной степени совпадают с таковыми при гетерозиготной СГХ и включают изолированное увеличение ЛПНП в плазме, ксантому сухожилий, ксантелазму и раннее развитие ИБС [194].

Несмотря на то что обнаружено значительное совпадение, гетерозиготный семейный дефектный апо-В100 обычно проявляется мягче, чем гомозиготная СГХ [30, 194]. У больных, гомозиготных по мутации семейного дефектного апо-В100, также наблюдаются более умеренный клинический фенотип, чем при гомозиготной СГХ. Уровни общего холестерина и холестерина ЛПНП существенно ниже у пациентов с семейным дефектным апо-В100, чем с СГХ, а клинически очевидное атеросклеротическое сосудистое заболевание появляется в намного более позднем возрасте [69]. По-видимому, менее тяжелый фенотип формируется потому, что при семейном дефектном апо-В100 связывание апо-В с рецепторами ЛПНП нарушается, но не полностью отсутствует, тогда как апо-Е-опосредованное выведение остатков частиц, нарушенное при СГХ, у пациентов с семейным дефектным апо-В100 остается в норме.

Происхождение и патогенез

Семейный дефектный апо-В100 вызван мутацией гена апо-В100, что нарушает способность данного липопротеина связываться с рецептором ЛПНП [195, 196]. До настоящего времени почти во всех случаях семейного дефектного апо-В100 обнаруживают единственную мутацию, связанную с заменой глутамина на аргинин в положении 3500 [30]. Анализ гаплотипов гена апо-В у больных показал, что почти все случаи могут быть прослежены назад к первичной мутации [192]. Только после обширного скрининга установлена мутация у людей с различными гаплотипами апо-В для аллели, несущей мутацию, одна из которых была китайского происхождения [193], а другая — немецкого [197].

Мутация, вызывающая замену аминокислотного остатка в положении 3500 апо-В, нарушает структуру белка в рецептор-связывающем домене [198] и уменьшает связывание с рецептором ЛПНП у гетерозигот в одной трети нормальных случаев при анализе культуры ткани [195]. Выделение ЛПНП с нарушением связывания показало, что оно отмечается лишь с 4–9% связей с рецепторами ЛПНП от наблюдаемых в норме [199]. Сниженная аффинность дефектного апо-В100 к его рецептору задерживает выход ЛПНП из плазмы (примерно до 50%) и приводит к повышению в ней уровня холестерина ЛПНП. Дефектные частицы ЛПНП накапливаются в плазме в значительных пропорциях относительно нормального ЛПНП. Есть данные о наличии второй мутации, вызывающей аминокислотную замену в положении 3500 (триптофан на аргинин) [200].

Другая мутация, расположенная около рецептор-связывающей области молекулы апо-В (замена цистеина на аргинин в 3531 аминокислотном остатке), также нарушает связывание апо-В с рецептором ЛПНП [201]. Вследствие этого уменьшается связывающееся с рецепторами количество ЛПНП (на 35–40% в исследованных культурах ткани) и происходит незначительное повышение уровня холестерина ЛПНП в плазме.

Диагностика

Как и при гетерозиготной СГХ, диагностика семейного дефектного апо-В100 предполагает повышенный уровень холестерина ЛПНП в плазме и нормальный уровень триглицеридов (особенно у пациентов с ксантомой сухожилий и ранней ИБС в семейном анамнезе). Однако без специализированного анализа семейный дефектный апо-В100 клинически неотличим от СГХ. Поскольку семейный дефектный апо-В100 вызван прежде всего одной мутацией в отличие от множества мутаций, которые служат причиной СГХ [69], можно легко провести скрининг на семейную мутацию дефектного апо-В100, используя полимеразную цепную реакцию — основной метод анализа геномной ДНК [69]. Этот тест доступен только в специализированных лабораториях.

Лечение

Лечение семейного дефектного апо-В100 похоже на лечение гетерозиготной СГХ и включает соблюдение диеты со сниженным содержанием жиров и холестерина и комбинационный режим лекарственного воздействия [178]. Препараты, которые либо снижают образование ЛПНП (например, никотиновая кислота [202]), либо увеличивают экспрессию рецепторов ЛПНП для облегчения выведения нормальных апо-В100-содержащих частиц, эффективно снижают уровень холестерина ЛПНП в плазме [203]. У двух пациентов с гомозиготным семейным дефектным апо-В100, со сродством ЛПНП к рецептору 10–20% от нормы, лечение ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы заметно снизило уровень холестерина в плазме [204]. Члены семьи, находящиеся в группе повышенного риска, также должны быть проверены на наличие доминантной мутации.

РЕДКИЕ МУТАЦИИ В ДРУГИХ ГЕНАХ, СВЯЗАННЫЕ С УВЕЛИЧЕННЫМ УРОВНЕМ ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ

В семьях из Сардинии и Ливана была выявлена аутосомно-рецессивная гиперхолестеринемия [205]. У больных обнаружили клинические особенности гомозиготной СГХ, но уровень липидов у родителей не выходил за пределы нормы. Это заболевание вызвано мутациями в гене *Arh*, кодирующем ARH — предполагаемый адаптерный белок, необходимый для интернализации связывания ЛПНП с рецептором ЛПНП на поверхности гепатоцитов [206]. Мутация влияет на интернализацию рецептора ЛПНП печенью и лимфоцитами, но не фибробластами кожи [205]. В 2003 г. в основном у итальянцев (Сардиния) и ливанцев была показана связь восьми мутаций в *Arh* с аутосомной рецессивной гиперхолестеринемией. В одном случае лечение высокой дозой статина и эзетимиба снизило уровень холестерина ЛПНП намного ниже 2,6 мМ/л (100 мг/дл) [207].

У отдельных кровных родственников выявлено наличие аутосомно-доминантной гиперхолестеринемии, вызванной мутацией в гене, кодирующем холестерин 7 α -гидроксилазу [208]. Уровень холестерина в плазме у гомозиготных пациентов варьирует между 7,8 и 10,4 мМ/л (300–400 мг/дл), и холелитиаз оказывается сопутствующей клинической особенностью. Вызвано это нехваткой синтеза холевой кислоты из холестерина из-за неспособности синтезировать 7 α -гидроксихолестерин — предшественник холевой кислоты. Накопление холестерина в гепатоцитах, связанное с этой мутацией, снижает реактивность к низким и средним дозам статина. Лечение требует комбинированного воздействия максимальными дозами статина и никотиновой кислоты [208].

Другая очень редкая причина аутосомно-доминантной гиперхолестеринемии состоит в мутации пропротеин конвертазы субтилизинкексина 9 (PCSK9), который кодирует нервную апоптоз-регулируемую конвертазу-1 (NARC-1) [209]. NARC-1 в значительной степени экспрессируется в печени и, как полагают, играет роль в катаболизме рецептора ЛПНП, но ее точный субстрат до сих пор не обнаружен. Считается, что мутации в PCSK9, связанные с гиперхолестеринемией, увеличивают алеличность гена, потому что гиперэкспрессия PCSK9 у мышей вызывает гиперхолестеринемию [210]. Интересно, что мутации в PCSK9, связанные с потерей функции, способствуют низкому уровню общего холестерина и холестерина ЛПНП. Распространенность мутаций потери функции составляет около 2% среди негроидов, проживающих в Америке, но менее 0,1% среди европеоидов Америки [210].

СЕМЕЙНАЯ КОМБИНИРОВАННАЯ ГИПЕРЛИПИДЕМИЯ

Первоначально описанная в 1973 г. [176, 211, 212] семейная комбинированная гиперлипидемия — это общее нарушение неизвестной генетической причины, связанное с повышением уровней холестерина и триглицерида в плазме и увеличением

риска развития ИБС, наследуемое по аутосомно-доминантному типу. Фенотип семейной комбинированной гиперлипидемии перекрывается и может быть аналогичен наблюдаемому при семейной гиперapoбеталипопротеинемии [213], когда у пациентов повышается общее количество apo-B (>120 мг/дл, 75-я перцентиль у жителей Северной Америки) и маленьких плотных частиц ЛПНП [214]. Фенотип семейной комбинированной гиперлипидемии также напоминает пациентов с синдромом X — заболеванием, при котором наблюдаются доказанная инсулинрезистентность, повышенные уровни небольших плотных ЛПНП, триглицеридов и apo-B в плазме, а также низкие уровни ЛПВП в плазме [215].

Инсулинрезистентность считается краеугольным камнем гиперapoбеталипопротеинемии, синдрома X и, возможно, семейной комбинированной гиперлипидемии. При диагностике семейной комбинированной гиперлипидемии необходимо обширное исследование членов семьи пробандов. Для постановки диагноза гиперapoбеталипопротеинемии нужны надежные измерения уровня apo-B, а для диагностики синдрома X — измерение уровня инсулина при тестировании толерантности к глюкозе, что считается достаточно трудоемкой процедурой. Кроме того, при определении инсулина существуют проблемы с надежностью и воспроизводимостью результатов. Чтобы помочь клиницистам без проведения специализированных тестов выявлять пациентов, находящихся в группе риска, связанных с инсулинрезистентностью (анализ толерантности к глюкозе, измерения apoлипопротеина), группа NCEP Adult Treatment Panel (ATP) III предложила простой набор диагностических критериев для определения «метаболического синдрома» [216]. Диагностические критерии основаны на доступных клинических тестах: измерение окружности талии, кровяного давления, уровней в крови триглицеридов, холестерина ЛПВП и глюкозы натощак (см. раздел «Метаболический синдром»).

Клинические особенности

Особенности семейной комбинированной гиперлипидемии включают незначительные повышения холестерина или триглицеридов или того и другого в плазме у пациентов, имеющих родственников с заболеванием. Преобладающее нарушение липидов (гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия или обе) может варьировать в течение долгого времени среди пораженных членов семьи или у единственного человека [176]. Изменчивость типа дислипидемии — полезный признак того, что у пациента может присутствовать это нарушение. Уровень холестерина ЛПВП часто незначительно снижается [217], особенно при регулировании увеличенного уровня триглицеридов плазмы.

Хотя первоначально считалось, что нарушения липидов обычно развиваются после наступления половой зрелости, теперь известно, что этот фенотип может быть обнаружен и у детей [176, 218]. Ксантомы не являются особенностью семейной комбинированной гиперлипидемии. К связанным расстройствам обмена веществ относятся нарушение толерантности к глюкозе, ожирение и гиперурикемия. Общим признаком служит раннее развитие ИБС у мужчин моложе 50 лет; в одном исследовании, проводимом в 1970–1971 гг., семейная комбинированная гиперлипидемия была обнаружена в 11,3% случаев среди мужчин моложе 60 лет, оставшихся в живых после инфаркта миокарда [176].

Происхождение и патогенез

Первоначально описанная распространенность (0,5–2,0%), вероятно, больше (5–7% в более поздних популяционных исследованиях) [176, 219]. Неизвестны ни генетическая причина, ни метаболический патогенез этого заболевания. Учитывая доминантный тип наследования, первоначально предполагалось, что семейная комбинированная гиперлипидемия вызвана дефектом одного гена [176]. Теперь считается, что в развитие этого заболевания могут быть вовлечены многие гены, а также

специфические аллели, расположенные выше стимулирующего фактора 1, ядерный фактор 4а гепатоцитов и генный кластер APOA1/C3/A4/A5, участвующий в передаче семейной комбинированной гиперлипидемии [220]. Также был картирован фенотип этого нарушения, локализованный на хромосомах 11, 16 [220] и 19 [221]. Его проявления может определять образ жизни и некоторые дополнительные локусы [222–224]. Другие нарушения, например гетерозиготный дефицит ЛПЛ, которые ухудшают гипертриглицеридемию, изменяют фенотипическое проявление семейной комбинированной гиперлипидемии [225]. Оценка распространенности метаболического синдрома у пациентов, страдающих семейной комбинированной гиперлипидемией, указывает на то, что у двух третей, имеющих диагностические критерии, диагностируют метаболический синдром. Методы регрессивного анализа таких пациентов с семейной комбинированной гиперлипидемией и ИБС показали, что метаболический синдром в значительной степени объясняет увеличенный риск развития ИБС [219].

Существенная проблема с картированием этого заболевания состоит в трудности определения фенотипов отдельных пациентов из-за различий и неясных клинических особенностей. Семейная гиперapoB-липопротеинемия — заболевание, характеризующееся высоким уровнем apo-B и нормальным уровнем холестерина в плазме [213], напоминающее фенотип семейной комбинированной гиперлипидемии. Оба этих семейных синдрома характеризуются наличием небольших плотных ЛПНП, как при синдроме X, который определяют по наличию инсулинрезистентности и других метаболических отклонений [226]. Метаболический дефект, приводящий к гиперхолестеринемии или гипертриглицеридемии либо к обоим синдромам, также неясен, но ему может способствовать повышенное образование apo-B [227, 228], которое приводит к повышению ЛПОНП и ЛПНП в плазме или их обоих [229]. Точно так же при этом заболевании остается неясным патогенез низкого уровня ЛПВП. Низкий уровень холестерина ЛПВП обычно ассоциирован с гипертриглицеридемией, что может быть связано либо со сниженной концентрацией субстрата для образования ЛПВП из-за нарушенного катаболизма apo-B-содержащих липопротеинов, либо с увеличенной CETP-опосредованной передачей холестеринových эфиров от ЛПВП к apo-B-содержащим липопротеинам.

Диагностика

Семейную комбинированную гиперлипидемию надо подозревать у пациентов с умеренной гипертриглицеридемией или умеренной гиперхолестеринемией, или при обеих патологиях, особенно при наличии ранней ИБС в семейном анамнезе. Ксантомы для этого заболевания нехарактерны. Часто наблюдают низкий уровень холестерина ЛПВП в плазме, ожирение, инсулинрезистентность и гиперурикемию. Также не исключена вероятность метаболического синдрома. Первичными диагностическими критериями служат клинические — клинический фенотип больного и членов семьи и исключение других первичных или вторичных нарушений. Недавно показано, что гипертриглицеридемия натощак [$>1,5$ мМ/л (>133 мг/дл)] и apo-B более 125 мг/дл достаточно точно позволяет установить пациентов, имеющих первичные клинические критерии [230]. Это привело к предложению пересмотреть диагностику семейной комбинированной гиперлипидемии, основанную только на уровнях триглицеридов и apo-B, используя описанные крайние значения [231]. Вторичные нарушения, приводящие к развитию подобного фенотипа, включают сахарный диабет, нефротический синдром и иногда гипотиреоз.

Лечение

Снижение массы тела и соблюдение диеты могут помочь скорректировать метаболические нарушения, такие как ожирение и инсулинрезистентность, способствующие развитию гиперлипидемии. Медикаментозное лечение должно быть направлено на коррекцию нарушений уровня липидов. Например, увеличение уровней обще-

го холестерина и холестерина ЛПНП в плазме можно лечить ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, никотиновой кислотой, эзетимибом или секвестрантами желчных кислот [178]. Из них предпочтительны ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, поскольку никотиновая кислота может вызвать или ухудшить толерантность к глюкозе и гиперурикемию, а секвестранты желчных кислот могут ухудшить гипертриглицеридемию [232]. Фибраты могут понизить уровень триглицеридов и увеличить уровень холестерина ЛПВП, также они снижают частоту коронарных приступов у инсулин-резистентных гипертриглицеридемичных пациентов с низким уровнем холестерина ЛПВП [233, 234]. Пациентов с низким уровнем холестерина ЛПВП нужно лечить ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Дополнение лечения никотиновой кислотой, эзетимибом и фибратами может улучшить липидные профили и снизить риск развития ИБС [178]. Поскольку семейная комбинированная гиперлипидемия связана с ранней ИБС, необходимо выявлять больных членов семьи.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

В 2001 г. NCEP ATR III определили критерии метаболического синдрома для того, чтобы помочь врачам в диагностике пациентов, находящихся в группе риска развития ИБС и сахарного диабета 2-го типа, объединив в кластеры метаболические факторы риска [216]. Метаболические факторы риска включают атерогенную дислипидемию (высокий уровень триглицеридов и апо-В, низкий уровень холестерина ЛПВП, доминирование маленьких частиц ЛПНП), повышенное содержание глюкозы в крови, увеличенное кровяное давление, протромбическое и воспалительное состояния. Объединение в кластеры этих факторов риска у некоторых людей было очевидно на протяжении многих лет, предлагались другие названия и определения этих сгруппированных факторов риска, включая синдром X, синдром инсулинрезистентности, смертельный квартет и гипертриглицеридемичную талию.

NCEP ATR III предложил термин «метаболический синдром», поскольку предыдущие парадигмы либо не подошли для объединения всех метаболических факторов риска, либо были не в состоянии обеспечить крайние значения определения факторов риска или было необходимо слишком много времени для тестирования (например, тестирования толерантности к глюкозе) либо требовались сложные методы исследования (например, инсулиновый клэмп) для выявления больных людей. NCEP ATR III определило пять легко измеряемых критериев для идентификации больных метаболическим синдромом: уровни триглицеридов и глюкозы в плазме натощак, уровень холестерина ЛПВП, кровяное давление и окружность талии. Крайние значения определения различных факторов риска перечислены в табл. 3-8. Люди с тремя из пяти критериев, предложенных в данной таблице, соответствуют критериям метаболического синдрома. Однако из-за скопления метаболических факторов риска этого синдрома, вероятно, он не имеет единственной первопричины. Наиболее важно, что этот недавно определенный синдром позволяет установить людей, находящихся в группе высокого риска развития атеросклеротической сосудистой болезни и сахарного диабета 2-го типа.

Таблица 3-8. Критерии для клинической диагностики метаболического синдрома

| Измерение ¹ | Предельные пограничные значения | |
|-----------------------------------|---|---|
| Окружность талии ^{2,3,4} | Европеоиды, негроиды Америки и латиноамериканцы | Монголоиды |
| | Мужчины: ≥ 102 см (≥ 40 дюймов) | Мужчины: ≥ 90 см (≥ 35 дюймов) |
| | Женщины: ≥ 88 см (≥ 35 дюймов) | Женщины: ≥ 80 см (≥ 32 дюймов) |

| | |
|------------------------------------|---|
| Увеличенный уровень триглицеридов | $\geq 1,7$ мм/л (≥ 150 мг/дл) или лечение препаратами в связи с повышением уровня триглицеридов ⁵ |
| Сниженный уровень холестерина ЛПВП | Мужчины: $< 1,03$ мм/л (< 40 мг/дл) Женщины: $< 1,3$ мм/л (< 50 мг/дл) или лечение препаратами, снижающими уровень холестерина ЛПВП ⁵ |
| Повышенное кровяное давление | Систолическое давление крови ≥ 130 мм рт.ст. или диастолическое кровяное давление ≥ 85 мм рт.ст., или лечение пациентов с гипертензией в анамнезе антигипертензивными препаратами |
| Повышенный уровень глюкозы натощак | $\geq 5,6$ мм/л (≥ 100 мг/дл) или прием препаратов в связи с увеличением уровня глюкозы |

¹ Любые три из пяти установленных критерия метаболического синдрома.

² Для измерения окружности талии сантиметр прикладывают к верхней части правого подвздошного гребня, помещают измерительную ленту горизонтально на живот на уровне подвздошного гребня. Перед замером необходимо убедиться, что лента расположена свободно, а не зажата кожей, и расположена параллельно полу. Измерения проводят на выдохе.

³ Избыточная масса и ожирение связаны с инсулинрезистентностью и метаболическим синдромом, однако наличие абдоминального ожирения (показанное с помощью измерения окружности талии) высококоррелирует с метаболическими факторами риска, такими как увеличенный индекс массы тела. Следовательно, для определения компонента массы тела при метаболическом синдроме рекомендуется простое измерение окружности талии.

⁴ Некоторые взрослые американцы немонголоидного происхождения (например, европеоиды, негроиды, латиноамериканцы) с пограничным увеличением окружности талии, например 97–101 см (37–39 дюймов) у мужчин и 80–87 см (31–34 дюйма) у женщин, могут иметь значительную генетическую предрасположенность к развитию инсулинрезистентности и должны улучшить это положение путем изменения привычек, как, например, мужчины с резко увеличенной окружностью талии.

⁵ Волокна и никотиновая кислота — наиболее используемые препараты для увеличения уровня триглицеридов и уменьшения уровня холестерина ЛПВП. Пациенты, принимающие один из этих препаратов, предрасположены к развитию высоких уровней триглицеридов и низких уровней ЛПВП. 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.

Распространенность метаболического синдрома в США, основанная на данных NHANES, собранных в промежутке между 1999 и 2002 г., составляет 34,5% популяционной выборки ($n = 3601$) мужчин и женщин старше 20 лет [235]. Оно увеличилось приблизительно на 10% (с ~25%) начиная с исследований NHANES III, выполненных между 1988 и 1994 г. [236]. Распространенность увеличивается с возрастом. Среди мужчин и женщин старше 50 лет этот показатель (по данным 1999–2002 гг.) составлял приблизительно 50% [235]. Распространенность варьирует в зависимости от этнической принадлежности и в некоторых этнических группах — между полами [235, 236].

Метаболический синдром связан с повышенным относительным риском последующего сердечно-сосудистого заболевания на 65% и увеличивает риск развития сахарного диабета 2-го типа в три раза [237]. Эти данные позволяют предположить, что метаболический синдром обуславливает 12–17% индуцированных атеросклерозом сосудистых заболеваний, 30–52% сахарного диабета 2-го типа и 6–7% всей смертности в США.

Патогенез

Патогенетическая основа метаболического синдрома до сих пор не объяснена [238]. Еще необходимо определить, возникают ли все факторы риска метаболического синдрома из-за единственной причины или вследствие множества причин. Ясно, что избыточная масса и ожирение связаны с синдромом. Увеличивающаяся распространенность метаболического синдрома с 1970-х гг. в большинстве случаев наблюдается из-за увеличивающейся массы. Увеличение массы, вероятно, изменяет каждый из метаболических факторов риска, но есть данные о том, что выраженность каждого фактора риска находится под собственным генетическим контролем. Некоторые исследователи полагают, что инсулинрезистентность является единственным основным фактором, ответственным за метаболический синдром [239]. Однако независимо от первопричины диагноз метаболического синдрома указывает на увеличенный риск развития сердечно-сосудистого заболевания. Величина риска изменяется в зависимости от наличия факторов риска и их тяжести [216].

Инсулинрезистентность распространена среди людей с высоким уровнем триглицеридов и низким уровнем холестерина ЛПВП — это два самых общих фактора риска среди людей с диагнозом метаболического синдрома [236]. Однако натощаковая гипергликемия возникает только у 12% людей, соответствующих диагностическим критериям метаболического синдрома, потому что это последний из факторов риска, развивающийся у больных метаболическим синдромом. Одно из возражений на эти критерии — низкая чувствительность уровня глюкозы натощак в качестве индикатора инсулинрезистентности. В одном исследовании показано, что только у 46% пациентов с инсулинрезистентностью, определенной методом инсулинового клэмпа, служащего «золотым стандартом», было соответствие критериям для диагностики метаболического синдрома. Наоборот, среди больных с диагнозом метаболического синдрома у 24% с помощью методики инсулинового клэмпа инсулинрезистентности обнаружено не было [240]. Простой индикатор инсулинрезистентности у людей с метаболическим синдромом — значение отношения концентрации триглицеридов натощак к уровню холестерина ЛПВП. Значение триглицериды/холестерин ЛПВП = 3,5 указывает на инсулинрезистентность так же достоверно, как увеличенный уровень инсулина натощак [241].

Второй фактор риска для метаболического синдрома — абдоминальное ожирение [216]. Фактически некоторые диагностические схемы определения данного заболевания связаны с абдоминальным ожирением, которое оценивают с помощью измерения обхвата талии над восходящим подвздошным гребнем [235]. Абсолютные значения крайних точек брюшного обхвата, определяющего абдоминальное ожирение, значительно варьируют в зависимости от этнической принадлежности (см. табл. 3-8) [235]. Увеличивающаяся распространенность ожирения, особенно абдоминального, вероятно, объясняет увеличивающуюся распространенность метаболического синдрома [216].

Абдоминальное ожирение способствует повышенной инсулинрезистентности, вследствие чего увеличивается поток СЖК из жировой ткани к печени и ухудшается инсулинрезистентность в мышцах. Экспрессия в адипоцитах ретинол-связывающего белка, RBP4, увеличена у тучных мышей, а уровень RBP4 в сыворотке увеличен у полных людей [242]. Данные, полученные в исследованиях на животных, указывают на то, что RBP4 повышает инсулинрезистентность скелетных мышц и что препараты, снижающие уровень RBP4, также уменьшают инсулинрезистентность. Хотя данных недостаточно, RBP4 может быть соединением, синтезируемым при ожирении, которое ослабляет функцию инсулина в скелетных мышцах, возможно, затрагивая передачу сигналов инсулином [242]. Абдоминальное ожирение также связано с увеличенным синтезом воспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6), ско-

плением макрофагов в висцеральном жире и производством ингибитора 1 активатора плазминогена [243].

Диагностика

Как показано в табл. 3-8, всех пациентов старше 20 лет необходимо проверить на наличие метаболического синдрома. У детей метаболический синдром может быть определен при использовании несколько других критериев: триглицериды натощак — 100 мг/дл; холестерин ЛПВП — менее 50 мг/дл (за исключением мальчиков 15–19 лет — <45 мг/дл); глюкоза натощак — 110 мг/дл; окружность талии — более 75-й процентиля для конкретного возраста и пола; систолическое давление крови — более 90-й процентиля для возраста, пола и роста [244]. Кроме того, известны значения давления крови и окружности талии для детей определенного возраста [245, 246]. Пациенты рассматриваются как имеющие тот фактор риска, по поводу которого назначен препарат. У пациентов с незначительным увеличением окружности талии (мужчины 94–101 см; женщины 80–87 см) метаболический синдром можно рассматривать, если у них есть близкие родственники с сахарным диабетом 2-го типа до достижения 60 лет, поликистозная болезнь яичника, гепатостеатоз, СРБ более 3 мг/л, микроальбуминурия, нарушенная толерантность к глюкозе или увеличенный уровень общего апо-В [216].

Лечение

Всем пациентам с метаболическим синдромом необходимо сообщить, что у них увеличен риск развития сердечно-сосудистого заболевания и сахарного диабета 2-го типа. Потеря массы и увеличенная физическая активность — лучшее лечение и может быть единственным воздействием, которое необходимо для многих пациентов с данным состоянием. Для назначения лечения у всех пациентов необходимо оценить кровяное давление, дислипидемию, гипертензию и гипергликемию согласно существующим руководящим принципам [216]. Лечение ацетилсалициловой кислотой (аспирин^а) показано при протромбическом состоянии [216].

ГИПЕРЛИПОПРОТЕИНЕМИЯ III ТИПА (СЕМЕЙНАЯ ДИСБЕТАЛИПОПРОТЕИНЕМИЯ)

Гиперлипопротеинемия III типа или семейная дисбеталипопротеинемия — необычное нарушение метаболизма липопротеинов, характеризующееся умеренной или тяжелой гипертриглицеридемией и гиперхолестеринемией, вызванной накоплением богатых холестерином остаточных частиц в плазме [44, 45]. При этом распространены раннее развитие периферического сосудистого заболевания и поражение коронарной артерии. Причины этого — мутации в гене апо-Е, которые приводят к дефектному связыванию апо-Е с рецепторами липопротеина. Нарушение связано с изоформой апо-Е2 (см. ранее), в большинстве случаев наследуется по аутосомно-рецессивному типу и для проявления фенотипа требует вторичного усиливающего метаболического фактора (либо генетического, либо экологического) [38, 41, 44, 45, 50]. Несколько редких мутаций апо-Е приводят к доминантному проявлению заболевания.

Клинические особенности

Гиперлипопротеинемия III типа обычно диагностируется у взрослых пациентов и редко обнаруживается у людей моложе 20 лет, за исключением больных с редкими аутосомно-доминантными мутациями апо-Е [45]. Это нарушение чаще распространено среди мужчин и обычно не проявляется у женщин до окончания менопаузы. Оно характеризуется умеренно тяжелым увеличением уровней триглицеридов и холестерина в плазме; обычно эти значения колеблются от 3,4 до 4,5 мм/л (300–400 мг/дл)

и от 7,8 до 10,3 мм/л (300–400 мг/дл) соответственно. Концентрация холестерина ЛПВП в пределах нормы, а холестерина ЛПНП почти всегда снижена.

Ксантомы присутствуют более чем у половины больных [44, 45]. Наблюдаются ксантомы ладоней — плоские ксантомы в ладонных складках (см. рис. 3-22, Е), присутствие которых фактически патогномично для этого заболевания. Также распространены туберозные ксантомы (см. рис. 3-22, Д), но они менее специфичны для этой патологии. У некоторых пациентов встречаются ксантомы сухожилий и ксантелазма. Распространено раннее сосудистое заболевание, до развития ранней ИБС дополнительно возникает периферийная сосудистая болезнь [45]. Гиперлиппротеинемия III типа составляет 0,2–1,0% всех нарушений липидов, связанных с инфарктом миокарда у людей моложе 60 лет. Часто присутствуют сосуществующие метаболические состояния, усиливающие проявление гиперлиппротеинемии III типа, например ожирение, потребление алкоголя, сахарный диабет и гипотиреоз.

Происхождение и патогенез

Гиперлиппротеинемия III типа вызвана накоплением богатых холестерином остатков ЛПОНП, ЛППП и частиц хиломикрон в плазме [44, 45, 50]. Дефектное выведение вызвано мутантным апо-Е, который неправильно связывается с рецепторами остатка, включая рецепторы ЛПНП (см. раздел «Роли аполипотеина Е в метаболизме липидов»). Накапливающиеся остатки потеряли большую часть своих триглицеридов через ЛПЛ-опосредованный гидролиз триглицерида и поэтому обогащены холестерином. Преобладающие частицы остатка, которые называют β-ЛПОНП, могут быть выделены ультрацентрифугированием в диапазоне плотности ЛПОНП (<1,006 г/мл). В отличие от нормальных ЛПОНП, которые мигрируют как пред-β частицы, эти остатки характеризуются β-миграцией в агарозном геле при электрофорезе.

Гомозиготность для ε2 аллелей, кодирующих изоформу апо-Е2, наблюдается с частотой приблизительно 1 на 100 в популяции. Несмотря на высокую распространенность, фенотип гиперлиппротеинемии III типа встречается относительно редко; дислипидемия развивается приблизительно у 1–10% гомозигот апо-Е2 (встречается 1 на 10 000). Проявление дислипидемии, вероятно, требует присутствия вторичного фактора, например метаболического состояния, ухудшающего выведение остатков, лежащее в основе фенотипа. Такие состояния могут быть вызваны синдромами гиперпроизводства липопротеина, такими как ожирение, сахарный диабет или потребление алкоголя, либо заболеваниями, которые нарушают выведение липопротеина, как например, при гипотиреозе. При состояниях, характеризующихся излишним образованием ЛПОНП, увеличенное образование частиц остатка через катаболизм ЛПОНП нарушает способность выводить эти остатки из плазмы. Поскольку больные настолько чувствительны к состояниям, увеличивающим образование липопротеина в печени, необходимо изменить образ жизни для уменьшения продукции липопротеина в печени, например чрезвычайно эффективны изменение диеты, потеря массы тела и прекращение злоупотребления алкоголем.

В дополнение к описанному гомозиготному состоянию обнаружено также шесть полиморфизмов в гене апо-Е с аутосомно-доминантным типом наследования, которые приводят к гиперлиппротеинемии III типа [44, 45]. При таких доминантно наследуемых заболеваниях фенотип проявляется в раннем возрасте и не требует усиливающего фактора в виде сосуществующего метаболического заболевания. Эти редкие доминантные нарушения очень интересны, поскольку показано, что различные полиморфизмы в единственном белке могут дать начало либо рецессивным, либо доминантным наследуемым фенотипам.

Полагают, что взаимодействие данного полиморфизма апо-Е с путем ГСПГ/РСБ, определяется по тому, доминантное или рецессивное проявление связано с ним

[44, 50]. Например, при рецессивном проявлении заболевания, наблюдаемом при гомозиготности апо-Е2, апо-Е2 плохо взаимодействует с рецептором ЛПНП, но в пределах нормы с ГСПГ/РСБ путем так, чтобы в отсутствие вторичных факторов остаточные липопротеины эффективно выводились. Однако в присутствии вторичного фактора, который подавляет или даже немного нарушает нормальные пути, апо-Е2 не может опосредовать эффективное выведение остатка. При доминантном проявлении заболевания апо-Е плохо взаимодействует и с рецептором ЛПНП и с ГСПГ/РСБ путем, поэтому даже при гетерозиготном состоянии нарушается выведение остатков липопротеинов. Другой содействующий фактор — специфическая фракция липопротеина, с которой молекула апо-Е предпочтительно связывается [45] (см. раздел «Роли аполипопротеина Е в метаболизме липидов»).

Накопление богатых холестерином остатков липопротеинов в плазме приводит к отложению холестерина в макрофагах ткани, которые тесно связывают и поглощают β -ЛПОНП [124, 125]. Отложение в макрофагах холестерина, полученного из β -ЛПОНП, приводит к формированию и накоплению ксантомных клеток, что проявляется в виде ксантом кожи и атеросклеротического сосудистого заболевания [45]. В дополнение к частому возникновению ИБС гиперлипидемия β -ЛПОНП вызывает непропорционально высокий уровень периферического сосудистого заболевания. Хотя гиперлипидемия обычно не развивается до 20 лет, начало ранней ИБС происходит приблизительно около 40 лет у мужчин и в возрасте 50 лет у женщин [45]. Развитие клинически очевидного атеросклероза только после 20–30 лет дислипидемии указывает на значительную атерогенность остатков липопротеинов.

Диагностика

Диагноз гиперлипопротеинемии III типа можно ожидать у пациентов со средней тяжестью, почти одинаковыми (основанный на значениях, выраженных в мг/дл) повышенными концентрациями в плазме как триглицеридов, так и холестерина [45]. Обычно уровни холестерина и триглицеридов варьируют от 3,4 до 4,5 мМ/л (300–400 мг/дл) и от 7,8 до 10,3 мМ/л (300–400 мг/дл) соответственно. Поскольку это нарушение обычно рецессивное, часто в семейном анамнезе отсутствуют гиперлипидемия и раннее развитие ИБС. Наличие плоских или туберозных ксантом значительно увеличивает вероятность диагноза.

При отсутствии таких типов ксантом специфическая диагностика сложнее и требует специализированного тестирования. Если доступно прямое измерение уровня холестерина ЛПОНП, оно позволяет обнаружить богатые холестерином частицы остатка. Полезно напрямую измеренное соотношение холестерина ЛПОНП к триглицеридам плазмы (значения липидов в мг/дл); при гиперлипопротеинемии III типа это соотношение обычно больше 0,3 (при наличии гиперлипидемии). Нормальное соотношение холестерина ЛПОНП к триглицеридам обычно около 0,2 (то есть концентрация холестерина ЛПОНП составляет приблизительно 20% уровня триглицеридов в плазме, что служит основанием для оценки концентрации холестерина ЛПОНП, используя формулу Фридвальда [Friedewald] — см. ниже). Соотношение увеличивается, поскольку остатки β -ЛПОНП богаты холестерином и обогащают им фракцию ЛПОНП. Электрофорез образцов плазмы в агарозных гелях обычно позволяет обнаружить широкую полосу в β -мигрирующей области липопротеина, отсюда названия «широкое β -заболевание» и «дисбеталипопротеинемия» для гиперлипопротеинемии III типа. Пациентов с подозрением на гиперлипопротеинемию III типа можно проверить на гомозиготность апо-Е2 с помощью изoeлектрической фокусировки плазмы (см. рис. 3-8) либо, чаще всего, генотипированием ДНК, полученной из лейкоцитов, — эта процедура доступна во многих больших клинических лабораториях [247]. Другие редкие доминантные мутации в апо-Е могут быть диагностированы только в специализированных лабораториях.

Лечение

Поскольку на гиперлиппротеинемии III типа влияют сосуществующие метаболические заболевания, для диагностики и лечения ожирения, сахарного диабета и гипотиреоза, а также снижения потребления алкоголя необходимо предпринять энергичное усилие. Если эти усилия успешны, липидные нарушения могут нормализоваться, и уровень липидов в плазме вернется к норме без применения лекарственных препаратов. Гиперлиппротеинемия III типа, связанная с гипотиреозом, успешно корректируется заместительной терапией гормона щитовидной железы [248]. Диетотерапия должна быть нацелена на ограничение общего содержания жиров, насыщенных жиров и холестерина (лечебная диета образа жизни) [144]. Ограничение калорий для снижения массы тела особенно эффективно, если есть их избыток или ожирение. У женщин в период постменопаузы лечение эстрогеном может существенно улучшить гиперлипидемию [249], вероятно, с помощью стимуляции опосредованного рецептором ЛПНП выведения частиц остатков. Однако это лечение в период постменопаузы увеличивает риск развития ИБС у пожилых женщин с диагностированной болезнью сердца, таким образом, его обычно не рекомендуют для таких пациентов или для более молодых женщин* [250].

Если соблюдение диеты и лечение сосуществующих метаболических нарушений приводят к неудовлетворительным результатам, необходимо использование никотиновой кислоты, производных фиброевой кислоты или ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, каждое из которых достаточно эффективно [45, 178]. Никотиновая кислота, уменьшая синтез и секрецию ЛПОНП, снижает уровни триглицеридов и холестерина ЛПОНП примерно на 40%, а концентрацию холестерина ЛПНП — на 20%, также она может увеличить концентрацию холестерина ЛПВП на 20% [251, 252]. Производные фиброевой кислоты — гемфиброзил, клофибрат®, безафибрат® (недоступный в США) и фенофибрат также могут снизить уровни триглицеридов и холестерина ЛПОНП [253, 254], поскольку они способны уменьшать уровни рецепторов ЛПНП и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы [253, 255]. В случаях когда пациенты невосприимчивы к лечению отдельными препаратами, можно применить комбинацию производных фиброевой кислоты и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, хотя это сочетание необходимо использовать осторожно из-за риска развития миопатии [178, 253, 255]. Фенофибрат — самый безопасный препарат, содержащий фибраты для комбинированного лечения вместе со статином [178]. Поскольку заболевание связано с ранним развитием сосудистой болезни, необходимо проверить близких родственников первой степени, например родных братьев и/или сестер (или детей, если у супруга больного установлена аллель апо-Е2).

ДЕФИЦИТ ЛИПОПРОТЕИНОВОЙ ЛИПАЗЫ

Дефицит ЛПЛ — редкое рецессивное нарушение, возникающее из-за мутаций в гене ЛПЛ [83]. Эти отклонения вызывают дефицит ЛПЛ и тяжелую гипертриглицеридемию, блокируя выведение богатых триглицеридом липопротеинов из плазмы. Массивные скопления этих липопротеинов в плазме — состояние, известное как синдром хиломикронемии [256] [257], может сопровождаться тяжелыми клиническими проявлениями, включая панкреатит.

Клинические особенности

Дефицит ЛПЛ обычно обнаруживают в младенчестве или детстве как синдром хиломикронемии [256, 257], проявляющийся в значительной гипертриглицеридемии, ассоциированной с рецидивирующей абдоминальной болью или панкреатитом, который может быть опасным для жизни. Также иногда наблюдается синдром рецидивирующей абдоминальной боли и тяжелой гипертриглицеридемии, но без явного

* С диагностированной ИБС. (Примеч. ред.)

панкреатита или увеличенных концентраций амилазы в сыворотке [256]. Болевой синдром ассоциирован с уровнем триглицеридов выше 22,6 мМ/л (2000 мг/дл) и уменьшается при его понижении. Когда уровень триглицеридов превышает 22,6 мМ/л (2000 мг/дл), начинается высыпаящая ксантома (см. рис. 3-22, Ж), кровеносные сосуды сетчатки приобретают кремовую окраску (см. рис. 3-22, Б). Плазма может быть явно липемической; при быстром охлаждении в течение ночи верхний слой плазмы может напоминать сливки из-за присутствия хиломикронов. При наличии в плазме мутных инфрантантов концентрация ЛПОНП высокая.

Хиломикроны присутствуют, если концентрация триглицеридов натошак превышает 11,3 мМ/л (1000 мг/дл) [256]. Степень хиломикронемии натошак определяется потреблением жиров с пищей. Накопление триглицеридов в ткани ретикулоэндотелиальных клеток может привести к гепатомегалии и спленомегалии. Хиломикронемия также может вызывать неврологические проявления [258–260] и одышку [258]. ИБС проявляется нечасто, но рецидивы панкреатита могут вызвать преждевременную смерть. Значительное увеличение концентрации триглицеридов может привести к искусственно заниженным значениям сывороточных электролитов, например натрия (псевдогипонатриемия), если сыворотку не очистить центрифугированием от богатых триглицеридом липопротеинов перед измерениями электролита.

Пациенты, гетерозиготные по мутациям ЛПЛ, имеют сниженную активность ЛПЛ и часто незначительную или среднюю степень гипертриглицеридемии, повышенный уровень холестерина ЛПОНП и уменьшенный уровень холестерина ЛПВП [261]. Возраст и наличие ожирения ухудшают липидный спектр.

Происхождение и патогенез

Полный дефицит ЛПЛ возникает при гомозиготном или гетерозиготном генотипе по мутациям в гене ЛПЛ, которые приводят к отсутствию или инактивации белка ЛПЛ [83, 257, 262]. Описано множество мутаций. Общая частота гомозигот и гетерозигот составляет около 1 из 106 человек. Пациенты, гетерозиготные по дефициту ЛПЛ, обладают половиной от нормальной активности ЛПЛ [261], и в присутствии вторичных факторов может развиваться гипертриглицеридемия [261]. Гетерозиготный недостаток ЛПЛ наблюдается с частотой 1 из 500 человек в общей популяции, но в районах Квебека частота достигает 1 на 40 [263]. В отсутствие функционирующих ЛПЛ [257], богатые триглицеридом липопротеины накапливаются в плазме. Из-за нарушенного выведения этих липопротеинов уровень триглицеридов в плазме особенно чувствителен к поступающему из пищи жиру. Хиломикроны в норме выводятся из плазмы через 8 ч после еды, но у людей с этим нарушением выведение может занять дни. Богатые триглицеридом частицы инфильтруют органы, в которых они поглощаются ретикулоэндотелиальными клетками. Накопление этих липопротеинов в плазме может вызвать панкреатит, по-видимому, из-за химического раздражения жирными кислотами и лизолецитином, выделяемыми под действием панкреатических липаз [256].

Диагностика

Дефицит ЛПЛ надо подозревать у младенцев или детей с панкреатитом или рецидивирующей абдоминальной болью. Часто присутствуют высыпаящие ксантомы. Уровень триглицеридов в плазме обычно выше 11,3 мМ/л (1000 мг/дл) и значительно повышается в зависимости от потребления с пищей жиров. Высыпаящие ксантомы, кремовый вид кровеносных сосудов сетчатки и панкреатит часто выявляются только когда уровень триглицеридов достигает значений выше 22,6 мМ/л (2000 мг/дл). Поскольку дефицит ЛПЛ — рецессивное заболевание, семейный анамнез обычно неинформативен (кроме заболеваемости родных братьев или сестер).

Окончательный диагноз ставят на основании отсутствия активности липазы в плазме после введения гепарина [257]. Гепарины при введении внутривенно перемещают ЛПЛ от ее связывающих участков на ГСПГ в капиллярном эндотелии и секретируют

ее в плазму, что можно определить по анализу активности липазы. Недостаток ЛПЛ необходимо отличать от дефицита кофактора ЛПЛ апо-СII [83], что является другой причиной хиломикронемии. Поскольку к дефициту ЛПЛ приводят различные мутации, некоторые из них диагностируют только в специализированных лабораториях.

Лечение

На начальных стадиях лечения панкреатита обезжиренная диета может снизить триглицериды в плазме до безопасного уровня [например, $<11,3$ мм/л (1000 мг/дл)]. После снятия острых явлений панкреатита основной принцип лечения — питание с очень низким содержанием жиров (например, $<10\%$ калорий или 20–25 г/сут). Поскольку триглицериды со средней длиной цепи в отличие от длинноцепочечных триглицеридов адсорбируются напрямую в портальное кровообращение и не нуждаются в формировании хиломикронов для поглощения печенью, они могут обеспечить источник жиров при диете; однако эти агенты могут быть токсичными для печени [264, 265]. Необходимо вводить жирорастворимые витамины и добавки. Цель лечения состоит в том, чтобы поддержать уровень триглицеридов в плазме ниже 11,3 мм/л (1000 мг/дл) для предотвращения дальнейших эпизодов панкреатита [256].

Медикаментозное лечение первичного дефицита ЛПЛ неэффективно. Тем не менее клофибрат®, гемфиброзил, фенофибрат или никотиновая кислота могут снизить синтез ЛПОНП и уменьшить тяжесть гипертриглицеридемии [256]. Орлистат значительно снижает уровень триглицеридов у некоторых пациентов с тяжелой гипертриглицеридемией [266]. Вторичные причины гипертриглицеридемии, такие как сахарный диабет или гипотиреоз, следует исключить и лечить при их наличии (см. раздел «Лечение синдрома хиломикронемии»).

ДЕФИЦИТ АПОЛИПОПРОТЕИНА СII

Дефицит аполипопротеина СII (апо-СII) — редкое аутосомно-рецессивное нарушение, которое наблюдается менее чем у 1 из 106 человек и вызывает синдром хиломикронемии, подобный происходящему при дефиците ЛПЛ [83, 256, 257]. Как и при недостатке ЛПЛ, к особенностям этой патологии относят панкреатит или рецидивирующие приступы абдоминальной боли у детей или молодых взрослых после 12-часового голодания, а также липемическую сыворотку с хиломикронами, возникающими на поверхности сыворотки, находящейся в покое в течение 10–12 ч. Уровень триглицеридов в плазме обычно резко увеличен [$>11,3$ мм/л (1000 мг/дл)], что отражает накопление хиломикронов, ЛПОНП или обоих липопротеинов в плазме. Такая гиперлипопротеинемия возникает из-за отсутствия апо-СII — активирующего кофактора ЛПЛ, что вызывает функциональный дефицит ЛПЛ. Известно более 10 мутаций, служащих причиной дефицита апо-СII [257]. Накопление богатых триглицеридом частиц приводит к патофизиологическому процессу, который почти идентичен описанному при дефиците ЛПЛ. Гетерозиготные по мутациям пациенты имеют несколько повышенные концентрации триглицеридов, но у них не развивается панкреатит.

Для постановки диагноза с помощью специализированных тестов необходимо показать отсутствие апо-СII на электрофорезе аполипопротеинов плазмы или то, что плазма неспособна к формированию ЛПЛ *in vitro* [83, 257]. Лечение недостатка апо-СII аналогично лечению первичного дефицита ЛПЛ, за исключением того, что тяжелую гипертриглицеридемию у пациентов с дефицитом апо-СII и панкреатитом можно лечить переливаниями плазмы, содержащей апо-СII.

СЕМЕЙНАЯ ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИЯ

Семейная гипертриглицеридемия характеризуется увеличенными концентрациями богатых триглицеридом ЛПОНП в плазме, что вызывает повышение в плазме уровня триглицеридов, но не холестерина.

Клинические особенности

У пациентов с семейной гипертриглицеридемией уровень триглицеридов в плазме обычно находится в диапазоне от 2,3 до 5,6 мм/л (200–500 мг/дл), а уровень холестерина ЛПНП — в норме. Поскольку считающийся нормальным уровень холестерина ЛПНП снизился, распространенность людей с установленным повышением триглицеридов в плазме также уменьшилась. Гипертриглицеридемия часто ассоциируется с низким уровнем холестерина ЛПВП в плазме [219, 267]. Повышенное содержание триглицеридов обычно не обнаруживают до взрослого возраста [176], и оно может быть усилено вторичными факторами, включая гипотиреоз, лечение эстрогенами или употребление алкоголя. Такие обострения могут быть связаны с серьезным повышением уровня триглицеридов [$>11,3$ мм/л (1000 мг/дл)], что способствует помещению таких больных в группу высокого риска развития выпячивающей ксантомы и панкреатита. Однако ксантома обычно не наблюдается, чаще присутствуют ожирение и инсулинрезистентность.

Неясно, увеличивается ли риск развития семейной гипертриглицеридемии при развитии ранней ИБС [176, 268]. Недавно проведенные исследования позволяют предположить, что повышенное содержание триглицеридов у пациентов с семейной гипертриглицеридемией связано с увеличенным риском развития ИБС [219, 269]. Среди пациентов с семейной гипертриглицеридемией (или семейной комбинированной гиперлипидемией) риск ИБС был существенно ниже, что объясняется наличием метаболического синдрома, сахарного диабета, гипертензии и низкого уровня холестерина ЛПВП. Более 70% пациентов с семейной гипертриглицеридемией соответствовали критериям метаболического синдрома [219].

Происхождение и патогенез

Семейная гипертриглицеридемия вызвана излишним образованием триглицеридов ЛПОНП в присутствии практически нормального количества апо-В [227, 228], что приводит к секреции больших богатых триглицеридами ЛПОНП. Вторичные нарушения (например, инсулинрезистентность) приводят к усилению образования ЛПОНП и могут усилить синдром. Низкий уровень ЛПВП в плазме, обычно обнаруживаемый при гипертриглицеридемии, связан с расширенным фракционным катаболизмом апо-АI [270, 271]. Показано излишнее образование желчных кислот печенью в связи с нарушенной их кишечной абсорбцией [272, 273]. Была обнаружена увеличенная экспрессия подвздошного апикального гена — транспортера натриевых желчных кислот, SLC10A2, расположенного на хромосоме 13, но мутации в кодировании и 5'-фланкирующих областях не объясняют наблюдаемое снижение кишечного транспорта желчной кислоты [273, 274]. Генетические локусы на хромосоме 15 связаны с уровнем триглицеридов при семейной комбинированной гипертриглицеридемии родственников [275]. Неясно, являются ли большие богатые триглицеридами ЛПОНП атерогенными; увеличенный риск ранней ИБС может быть связан с тем, происходит ли сопутствующее снижение уровня холестерина ЛПВП.

Диагностика

Семейную гипертриглицеридемию следует подозревать у пациентов с увеличенным уровнем триглицеридов и нормальным уровнем холестерина в плазме. Заболевание может быть диагностировано только в том случае, если гипертриглицеридемия обнаружена у половины родственников первой степени, при этом его иногда трудно отличить от семейной комбинированной гиперлипидемии, которая также может быть в виде изолированной гипертриглицеридемии, связанной с повышением в плазме ЛПОНП. Содержание липидов в плазме у детей больных родителей не было изучено, таким образом неизвестно, возможна ли диагностика детей при семейной гипертриглицеридемии родственников. На увеличенный уровень ЛПОНП указывает образование в плазме хлопьев после охлаждения в течение ночи.

Лечение

В дополнение к ограничению потребления жиров необходимо исключить или лечить вторичные нарушения, такие как сахарный диабет, введение эстрогена или потребление алкоголя. Могут быть полезными препараты, понижающие уровень триглицеридов (например, никотиновая кислота, гемфиброзил). Поскольку никотиновая кислота может нарушить толерантность к глюкозе, ее следует использовать осторожно у пациентов с инсулинрезистентностью.

ПОВЫШЕННЫЙ УРОВЕНЬ ЛИПОПРОТЕИНА (А) В ПЛАЗМЕ

Это заболевание предусматривает повышение измененных частиц ЛПНП в плазме, в которых белок апо-В в ЛПНП ковалентно связан с апо(а) [276, 277]. Апо(а) — белок неизвестной функции, который высокоомологичен последовательности плазминогена, но не является каталитически активной протеазой, деградирующей фибрин [278]. В некоторых [217, 279–281], но не во всех [282–286] исследованиях было показано, что увеличенная концентрация ЛП(а) в плазме связана с повышенным риском развития ИБС.

Клинические особенности

Нет никаких характерных физических признаков или схем уровней липопротеинов, предполагающих увеличенное содержание ЛП(а) в плазме, однако повышение ЛП(а) можно предполагать у пациентов с симптоматической ранней ИБС. На концентрацию ЛП(а) в плазме влияют наследственность [287, 288] и этническая принадлежность [289]. Например, у представителей африканских поселений уровень выше [290]. Некоторые данные позволяют предположить, что увеличение ЛП(а) в плазме может быть связано с развитием ИБС только у тех, у кого высокая концентрация ЛПНП или кто находится в группе высокого риска [291–293]. Таким образом, высокий уровень ЛП(а) можно рассматривать как мощный фактор риска для заболеваемости ИБС у предрасположенных к этому пациентов [293].

Происхождение и патогенез

Апо(а) обнаружен только у людей, приматов и ежей [290]. Его функция с точки зрения эволюционной перспективы неясна, однако высокий уровень апо(а) в плазме, вероятно, в определенных популяциях подвергался отбору [289]. Апо(а) прикреплен к белку апо-В ЛПНП единственной дисульфидной связью [294]. Содержание ЛП(а) в плазме при отсутствии воспаления в значительной степени определяется наследственностью и связано с количеством повторов крингл-мотива в молекуле апо(а) [287]. При более низкой концентрации в плазме обнаружены крупные изоформы, содержащие большее количество повторов «двойной петли» [295], что, возможно, связано с нарушенным процессингом этих форм для секреции гепатоцитами.

Факторы, контролирующие образование и выведение ЛП(а), в основном неизвестны. Почечная недостаточность приводит к значительному повышению содержания ЛП(а), которое после трансплантации почки понижается. Молекулярная масса изоформ апо(а) в ЛП(а) выше, из-за чего увеличивается концентрация при почечной недостаточности, а после трансплантации возвращается к нормальной [296]. Предположена увеличенная восприимчивость к атеросклерозу, модулируемому размером частицы ЛП(а), а не концентрацией ЛП(а) [297]. Меньшие частицы ЛП(а) связаны с повышенным риском. ЛП(а) могут способствовать развитию атеросклероза, поскольку нарушенный фибринолиз вызывается конкуренцией за рецепторы плазминогена или ингибирование активации плазминогена [298–300], действия на пролиферацию гладких мышц [301] или неизвестными факторами.

Диагностика

Измерение уровня ЛП(а) осложнено генетически определенной вариабельностью размера апо(а) и стабильности замороженных образцов, а также отсутствием под-

ходящего реактива [302, 303]. Концентрацию ЛП(а) надо определять в нмоль/л белка ЛП(а), причем концентрации выше 75 нмоль/л считают увеличенными [302]. Анализы, предоставляющие данные в мг/дл, не стандартизованы и исключают сравнение данных из различных лабораторий. Сообщалось о противоречивых эффектах статинов на уровне ЛП(а) [302]. ЛП(а) — белок острой фазы, временно повышающейся у пациентов с воспалительными заболеваниями [304]. Это необходимо учитывать при получении образцов крови для измерения уровня ЛП(а).

Лечение

Из доступных в настоящее время гиполипидемических лекарственных препаратов только никотиновая кислота понижает уровень ЛП(а) [305]. Лечение никотиновой кислотой (4 г/сут) понижает уровень ЛП(а) на 35–40%. У женщин в период постменопаузы, принимающих или не принимающих эстрогены, прогестин снижает уровень ЛП(а) на 10–20% [306]. В исследовании влияния гормональной заместительной терапии у пожилых женщин (средний возраст 66,7 года) с ИБС в анамнезе было установлено, что у имевших самые высокие концентрации ЛП(а) больше всего снижался уровень ЛП(а), несмертельные сердечные приступы и ИБС, приводящая к смерти. Женщины со значениями ЛП(а) в нормальном диапазоне в начале лечения после заместительной гормональной терапии имели минимальное изменение ЛП(а), а также на 50% увеличенный риск несмертельного сердечного приступа или ИБС, приводящей к смерти, по сравнению с женщинами с самыми высокими основными значениями ЛП(а) [307]. Скрупулезное отношение к ведению традиционных факторов риска может снизить последствия повышенного содержания ЛП(а) [292, 293].

ПОЛИГЕННАЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ

Гиперхолестеринемия определяется при значении холестерина выше 95-й перцентиля популяции. В исследовании Гольдштейна (Goldstein) с сотрудниками [176] приблизительно 10% мужчин с инфарктом миокарда до 60 лет имели семейную комбинированную гиперлипидемию, а приблизительно у 5% была СГХ. У оставшихся 5% пациентов гиперхолестеринемия, вероятно, связана с комбинацией множества генетических факторов и факторов окружающей среды. К другим генетическим факторам, способствующим развитию гиперхолестеринемии, можно отнести физиологические процессы, влияющие на поглощение холестерина, метаболизм желчной кислоты или внутриклеточный метаболизм холестерина. Диагноз «полигенная гиперхолестеринемия» ставят путем исключения других первичных генетических причин, с отсутствием ксантомы сухожилия, при этом гиперхолестеринемия присутствует не более чем у 10% родственников первой степени родства [176]. Гиперхолестеринемия лечится согласно руководящим принципам NCEP АТР III (см. ниже).

СПОРАДИЧЕСКАЯ ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИЯ

Как и высокий уровень холестерина в плазме, неизвестные генетические и окружающие факторы могут привести к увеличенному содержанию в плазме триглицеридов [176]. Такую спорадическую гипертриглицеридемию можно отличить от семейных синдромов с помощью отсутствия гипертриглицеридемии у родственников. Заболевание оценивают и лечат согласно руководящим принципам NCEP АТР III.

Первичные нарушения метаболизма липопротеинов высокой плотности

Несколько генетических нарушений могут приводить к снижению или увеличенному содержанию холестерина ЛПВП в плазме (табл. 3-9).

Таблица 3-9. Генетические нарушения метаболизма липопротеинов высокой плотности

| Нарушение | Поли-морфный ген | Тип наследо-вания | Частота встречае-мости в популяции | Типичное содержание холестерина ЛПВП в плазме, мм/л (мг/дл) | Типичные клинические проявления | |
|---|----------------------------|-----------------------|------------------------------------|---|---------------------------------|---------------------------------|
| | | | | | Помут-нение роговицы | Раннее сосу-дистое забо-левание |
| Семейная гипоальфа-липопротеинемия | Неизвестен | Аутосомно-доминантный | ~1/400 | 0,5-0,8 (20-30) | - | + |
| Семейная недоста-точность апо-AI и апо-CIII | Апо-AI или апо-AI/апо-CIII | Аутосомно-рецессивный | Редко | <0,1 (5) | + | + |
| Апо-AI Milano | Апо-AI | Аутосомно-доминантный | Редко | -0,3 (10) | - | - |
| Недостаточность ЛХАТ | ЛХАТ | Аутосомно-рецессивный | Редко | <0,3 (10) | + | + |
| Болезнь рыбьего глаза | ЛХАТ | Аутосомно-рецессивный | Редко | <0,3 (10) | + | - |
| Болезнь Танжье [*] | ABCA1 | Аутосомно-рецессивный | Редко | <0,1 (5) | + | + |
| Недостаточность CETP | CETP | Аутосомно-рецессивный | Редко | >2,6 (100) | - | - |

* Клинические проявления также включают оранжевые миндалины.

Примечание. ABCA1 — АТФ-связывающий кассетный транспортер A1; апо — аполипопротеин; CETP — белок-переносчик холестериновых эфиров; ЛХАТ — лецитинхолестеринацилтрансфераза.

СЕМЕЙНАЯ ГИПОАЛЬФАЛИПОПРОТЕИНЕМИЯ

Семейная гипоальфа-липопротеинемия — аутосомно-доминантное заболевание, проявляющееся низким содержанием холестерина ЛПВП в плазме, нормальными уровнями холестерина ЛПНП и триглицеридов натощак и увеличенным риском развития ранней ИБС [217]. Критерием заболевания, основанным на исследовании распределения уровня холестерина ЛПВП в США, является концентрация холестерина ЛПВП менее 10-й перцентили [$<0,77$ мм/л (30 мг/дл)] у мужчин или 15-й перцентили у женщин [1,04 мм/л (40 мг/дл)] [144]. Нет никаких характерных физикальных признаков, но часто в семейном анамнезе присутствуют низкий уровень холестерина ЛПВП и ранняя ИБС. Неизвестны генетические и метаболические дефекты, приводящие к низкому содержанию ЛПВП в плазме, но до 50% низких значений холестерина ЛПВП могут быть связаны с печеночной липазой или генным локусом аро-AI/аро-CIII/аро-AIV/аро-AV [308]. Отсутствие ЛПВП в плазме ускоряет развитие атеросклероза, по-видимому, из-за нарушенного обратного транспорта холестерина или других защитных действий ЛПВП [309].

Медикаментозное лечение должно быть нацелено на увеличение содержания ЛПВП в плазме с помощью статинов или снижение концентрации ЛПНП (табл. 3-10) [310]. Фибраты (гемфиброзил, фенофибрат) аналогично действиям статинов увеличивают уровень холестерина ЛПВП приблизительно на 5–20%. Никотиновая кислота — самый эффективный доступный препарат для увеличения концентрации холестерина ЛПВП. Однако в настоящее время недостаточно данных, показывающих, что фибраты и никотиновая кислота в виде монотерапии снижают частоту заболеваемости сосудов, но есть множество сведений, предполагающих, что статины предупреждают развитие

такой патологии у пациентов с низким уровнем холестерина ЛПВП. Именно поэтому применение статинов должно быть лечением первой линии; никотиновая кислота или фибрат следует добавлять (учитывая риск развития миопатии), если с помощью статиновой монотерапии целевой уровень липидов не может быть достигнут [178]. Определенный образ жизни и медикаментозное лечение могут увеличить содержание ЛПВП. К такому образу жизни, который способствует увеличению уровня холестерина ЛПВП, относят физическую активность, отказ от курения, контроль массы тела, умеренный прием алкоголя и избегание диет, содержащих низкое количество общего жира и высокое простых, а не сложных углеводов [311]. К сожалению, подобный образ жизни менее эффективен у пациентов с низким уровнем холестерина ЛПВП, чем у больных с нормальным уровнем [312].

Низкий уровень ЛПВП обнаружен в определенных этнических группах. Например, у выходцев из Южной и Юго-Восточной Азии, и особенно у жителей Индостана, установлены крайне низкие значения ЛПВП вместе с инсулинрезистентностью [313, 314]. Однако у турок низкий уровень ЛПВП связан с увеличенной активностью печеночной липазы без инсулинрезистентности [315, 316].

Таблица 3-10. Рекомендации, основанные на соотношении общий холестерин/холестерин ЛПВП для лечения популяции с низким уровнем холестерина ЛПВП

| Категория риска | Цели | | | Изменение образа жизни, инициируемое медикаментозным лечением | | | | |
|--------------------|------------------------|---|----------------------------------|---|-----|----------------------------------|------------------------|----------------------------------|
| | Холестерин ЛПНП, мг/дл | | Общий холестерин/холестерин ЛПВП | Холестерин ЛПНП, мг/дл | | Общий холестерин/холестерин ЛПВП | Холестерин ЛПНП, мг/дл | Общий холестерин/холестерин ЛПВП |
| ИБС или эквивалент | <100 | и | <3,5 | ≥100 | или | ≥3,5 | ≥100 | или ≥3,5 |
| 2+ факторы риска | <130 | и | <4,5 | ≥130 | или | ≥4,5 | ≥130 | или ≥6,0 |
| 0–1 фактор риска | <160 | и | <5,5 | ≥160 | или | ≥5,5 | ≥160 | или ≥7,0 |

Мутации аполипопротеина АI

Мутации в гене апо-АI [54, 317, 318] могут уменьшать образование ЛПВП и приводить к низким значениям холестерина ЛПВП в плазме. Дефицит апо-АI может быть вызван точечными мутациями в гене апо-АI либо делециями или генными перестановками в генном локусе аро-АI/аро-СIII/аро-АIV/аро-АV [317]. Дефицит апо-АI обычно приводит к концентрации холестерина ЛПВП в плазме ниже 0,3 мМ/л (10 мг/дл) [317]. Мутации, затрагивающие 121–186 остатки в центральной части молекулы апо-АI, связаны с низким уровнем холестерина ЛПВП. Такие варианты апо-АI плохо активируют ЛХАТ. Мутации, приводящие к заменам в N-концевых остатках с 1 по 90, обычно не связаны с низким содержанием холестерина ЛПВП, но ассоциируются с отложением крахмала [317, 318]. Проявления включают предрасположенность к ранней ИБС, ксантомам и помутнению роговицы [318]. Молекулярная диагностика может быть проведена только с помощью специализированного анализа, включая электрофорез аполипопротеинов плазмы, и анализа ДНК для выявления мутаций. Поскольку при этих нарушениях трудно увеличить уровни апо-АI или холестерина ЛПВП в плазме, лечение не должно быть направлено на снижение содержания холестерина ЛПВП (ЛПОНП и ЛПНП).

Существуют другие редкие варианты апо-АІ [317], включая апо-АІ Milano [319], который вызван заменой цистеина на аргинин в положении 173, что связано с низким уровнем холестерина ЛПВП в плазме. Эта мутация наследуется по аутосомно-доминантному типу и не связана с ранним развитием ИБС. Неизвестно, защищает ли она от развития атеросклероза или у таких родственников есть смягчающие генетические или окружающие факторы, однако результаты небольшого испытания пациентов с острым коронарным синдромом, получавшим еженедельно в виде инъекций апо-АІ Milano, позволяют предположить, что такое лечение могло бы уменьшить объем атеросклеротической бляшки [320]. Другие варианты апо-АІ связаны с амилоидозом [317].

ДЕФИЦИТ БЕЛКА-ТРАНСПОРТЕРА ХОЛЕСТЕРИНОВЫХ ЭФИРОВ

Дефицит СЕТР — наследственный синдром, при котором уровень холестерина ЛПВП в плазме увеличен вследствие сниженной активности в ней СЕТР [111, 321]. Когда-то считавшееся редким, это заболевание часто встречается среди японцев [111]. К его особенностям относят значительно повышенный уровень холестерина ЛПВП в плазме у гомозигот [обычно >2,6 мМ/л (100 мг/дл)], но, несмотря на это, неясно влияние генных мутаций СЕТР, снижающих его активность, на риск развития ИБС [111, 321]. Гетерозиготы характеризуются незначительно увеличенным уровнем холестерина ЛПВП. Сниженная активность СЕТР приводит к уменьшению передачи холестериновых эфиров от ЛПВП к апо-В-содержащим липопротеинам. В результате больше холестериновых эфиров обнаруживается в ЛПВП, а соотношение общего холестерина к холестерину ЛПВП снижено.

Исследования, проведенные на трансгенных мышах, подтвердили отношение между активностью СЕТР и риском развития атеросклероза. Хотя мыши обычно не имеют существенной активности СЕТР в плазме и у них высокий уровень холестерина ЛПВП, у трансгенных мышей, экспрессирующих СЕТР, в плазме уровень холестерина ЛПВП увеличился, холестерина ЛПВП — снизился, а также возросла восприимчивость к атеросклерозу [115]. Как изложено выше, пациенты, гетерозиготные по дефициту СЕТР, страдают ИБС, несмотря на высокое содержание в плазме ЛПВП [111], поэтому остается определить, имеет ли терапевтическую ценность пониженная активность СЕТР у людей. Разработаны ингибиторы СЕТР, и в настоящее время их действие исследуют на людях [322]. Молекулярная диагностика дефицита СЕТР связана с измерением его активности в плазме *in vitro* или определением мутации ДНК. В настоящее время не выработано никакого специфического лечения.

ДЕФИЦИТ ЛЕЦИТИНХОЛЕСТЕРИНАЦИЛТРАНСФЕРАЗЫ

Дефицит ЛХАТ — редкое аутосомно-рецессивное нарушение, вызывающее помутнение роговицы [170], нормохромную анемию и почечную недостаточность у молодых людей [323]. Выявлено приблизительно 30 больных родственников и определено большое количество мутаций [324]. Дефицит ЛХАТ приводит к сниженной этерификации холестерина до холестериновых эфиров на частицах ЛПВП [325]. В результате свободный холестерин накапливается на частицах липопротеина и в периферических тканях, таких как роговая оболочка, мембраны эритроцитов и почечные клубочки, по-видимому, из-за нарушенного обратного транспорта холестерина. Уровень холестерина в плазме при дефиците ЛХАТ варьирует, уровень холестерина ЛПВП снижен, а соотношение свободного (неэтерифицированного) холестерина к этерифицированному в плазме увеличено. Обычно свободный холестерин составляет приблизительно одну треть общего холестерина в плазме; при дефиците ЛХАТ свободный холестерин составляет большую часть холестерина. Накопление свободного холестерина в тканях сосудов может привести к ранней ИБС. В течение 20–30 лет наблюдалось ограниченное число пациентов, гомозиготных по мутациям ЛХАТ. Несмотря на очень низкое

содержание ЛПВП, у них не развивался ранний атеросклероз. Как это ни парадоксально, у гетерозиготных больных был в большей степени выражен атеросклероз, несмотря на более высокое содержание холестерина ЛПВП [324, 326]. В настоящее время нет никакого средства для увеличения активности в плазме ЛХАТ, поэтому лечение профилактическое (ограничение потребления жиров, применение статинов или аферез ЛПНП) [318] и симптоматическое (например, трансплантация почки).

Вариант недостатка ЛХАТ называют болезнью рыбьего глаза [327]. Несмотря на то что это нарушение также вызвано мутациями гена ЛХАТ [324], проявление фенотипа менее тяжелое, чем при полном дефиците ЛХАТ. Болезнь рыбьего глаза характеризуется низким уровнем холестерина ЛПВП в плазме и помутнением роговицы; анемия и заболевание почек не наблюдаются. Прежде считалось, что ранний атеросклероз не является особенностью болезни рыбьего глаза [324]. Фенотипические различия между дефицитом ЛХАТ и болезнью рыбьего глаза основаны на том, образуются ли вследствие мутации в гене ЛХАТ варианты, которые не способны этерифицировать холестерин как ЛПВП, так и апо-В-содержащих липопротеинов (дефицит ЛХАТ) или только ЛПВП (болезнь рыбьего глаза) [328], однако у одного пациента с фенотипом болезни рыбьего глаза была обнаружена нормальная ЛПВП-ассоциированная активность ЛХАТ [323].

БОЛЕЗНЬ ТАНЖЬЕ

Болезнь Танжье (Tangier) — редкое аутосомно-рецессивное нарушение, связанное с гипополипидемией, включая сниженный уровень ЛПВП и холестерина ЛПНП в плазме и оранжевыми миндалинами [329]. К другим особенностям относят помутнение роговицы [170], гепатоспленомегалию, периферическую невропатию и раннее развитие ИБС [330]. Метаболические исследования показали, что заболевание связано с расширенным катаболизмом ЛПВП плазмы [331]. С болезнью Танжье причинно связаны мутации в *ABCA1* [332–334]. *ABCA1* способствует оттоку холестерина из клеток, например макрофагов. Потеря этой функции, очевидно, вызывает нарушение оттока холестерина из клеток Танжье [109], в результате чего большое количество холестериновых эфиров накапливается в макрофагах ретикулоэндотелиальной системы. Появление оранжевых миндалин, наблюдаемое при таком нарушении, вызвано отложениями холестерина. В настоящее время нет никакого специфического лечения. Доступные данные позволяют предположить, что гетерозиготность по мутациям *ABCA1* наблюдается приблизительно у 10% пациентов с наследуемыми синдромами низкого уровня только ЛПВП [335, 336].

Первичные генетические гипополипидемии

СЕМЕЙНАЯ ГИПОБЕТАЛИПОПРОТЕИНЕМИЯ

Семейную гипобеталипопротеинемию определяют по уровню апо-В и холестерина ЛПНП — ниже 5-й процентиля. В большинстве случаев генетические основы гипобеталипопротеинемии неясны [337]. Один хорошо охарактеризованный тип семейной гипобеталипопротеинемии вызван мутациями в гене апо-В100, кодирующим неполные молекулы апо-В100. Сниженный синтез и увеличенное выведение ЛПОНП, содержащих неполный апо-В100, служат причиной уменьшенного уровня ЛПНП. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу [338]. Описана гипобеталипопротеинемия, связанная с двумя нонсенс-мутациями в *PCSK9*. Сниженный уровень ЛПНП также вызван увеличенным поглощением печенью ЛПНП с помощью рецептора ЛПНП. Мутации, вызывающие потерю функции *PCSK9*, присутствуют у 2% негроидов американского происхождения, но они редко встречаются у европеоидов [210].

Клинические особенности

Встречаемость лиц с гетерозиготными мутациями апо-В, вызывающими низкий уровень холестерина ЛПНП, неизвестна, ориентировочно она варьирует в диапазоне между 0,02 и 0,2%. У больных людей обычно нет никаких симптомов, но к ним привлечено внимание из-за обнаружения низкого уровня холестерина в плазме. Как правило, общая концентрация холестерина в плазме менее 5-й процентиля, что может составлять менее 2,6 мм/л (100 мг/дл). Уровень холестерина ЛПНП в плазме также снижен наполовину или больше, уровень холестерина ЛПВП нормальный или немного увеличенный [338]. У некоторых родственников уменьшено содержание в плазме триглицеридов. Хотя гетерозиготные пациенты не проявляют никаких симптомов, сообщалось о нарушении абсорбции жиров [338, 339]. Этот синдром связан с долгожительством, вероятно, в результате низкого риска развития ИБС [338].

Гомозиготные или гетерозиготные по мутациям апо-В пациенты встречаются редко, приблизительно 1 из 106 человек. Гомозиготы могут быть обнаружены в молодом возрасте из-за нарушения абсорбции жиров и низкого уровня холестерина в плазме. Мальабсорбция жиров вызвана неспособностью образовывать хиломикроны в кишечнике и последующим нарушением впитывания жиров и жирорастворимых витаминов. Нарушение абсорбции жиров может быть связано с пигментной дистрофией сетчатки, акантоцитозом эритроцитов и прогрессирующим неврологическим дегенеративным заболеванием, возникающим из-за дефицита витамина Е. Акантоцитоз вызван липидными изменениями мембран эритроцитов. Несмотря на низкий уровень холестерина в плазме, стероидогенез в норме, кроме тех случаев, когда синтетические требования очень высоки [340]. Гомозиготные пациенты, синтезирующие достаточное количество неполной изоформы апо-В для облегчения поглощения жиров, могут иметь менее выраженный фенотип.

Происхождение и патогенез

Описано более 30 мутаций в гене апо-В, большинство из них — либо нонсенс-мутации, либо сдвиг рамки считывания, что приводит к образованию укороченных белков апо-В [338]. Метаболические исследования указывают на то, что в некоторых случаях эти мутации нарушают синтез апо-В-содержащих липопротеинов [341], а в других — увеличивают их выведение из плазмы [342]. Сниженный уровень апо-В-содержащих липопротеинов в плазме служит причиной низкого содержания холестерина и триглицеридов в плазме. Несмотря на то что во многих случаях в развитии гипобеталипопротеинемии участвуют мутации апо-В, к низкому уровню холестерина могут привести дополнительные неопределенные генетические факторы [343, 344].

У гомозиготных пациентов отсутствие апо-В приводит к нарушенному образованию хиломикронов в кишечнике, которое, в свою очередь, вызывает нарушенную абсорбцию жиров и жирорастворимых витаминов. Вероятно, поглощение холестерина тоже нарушено, как показано на трансгенных мышах с отсутствием кишечной экспрессии апо-В и образовании хиломикронов [345]. Как было отмечено, нарушение впитывания витамина Е приводит к низким запасам токоферола в тканях и дегенеративному неврологическому заболеванию. Дегенерация сетчатки также может быть связана с дефицитом жирорастворимых витаминов [346].

Диагностика

Диагноз семейной гипобеталипопротеинемии, наследуемый по аутосомно-доминантному типу, определяется низкими уровнями плазменного общего и ЛПНП холестерина. Гомозиготное состояние предполагает чрезвычайно низкое содержание холестерина и триглицеридов в плазме у младенцев или детей с нарушением абсорбции жиров. Дифференциальная диагностика гомозиготного состояния включает абеталипопротеинемия (см. ниже) и болезнь Андерсона (Anderson) (болезнь задерж-

ки хиломикрон) [347]. Молекулярная диагностика гипобеталипопротеинемии, вызванной мутациями апо-В, может быть выполнена только в специализированных лабораториях с помощью гель-электрофореза апо-В в плазме или анализа ДНК для выявления определенных мутаций.

Лечение и прогноз

Поскольку гетерозиготные пациенты почти не имеют никаких симптомов, специфическое лечение не требуется, но разумно дополнительно принимать жирорастворимые витамины (особенно витамин Е). Гетерозиготным пациентам необходимо сообщить, что если их муж/жена также имеет очень низкий уровень холестерина в плазме, их дети могут унаследовать гомозиготную или гетерозиготную гипобеталипопротеинемия; в этом случае пациентам следует обратиться в клинику для генетической консультации.

Больных с гомозиготной гипобеталипопротеинемией (фенотипической абеталипопротеинемией) необходимо лечить большими дозами витамина Е внутрь (100–300 мг/кг в сутки), что может увеличить концентрацию витамина Е в ткани и предотвратить неврологические осложнения [338]. Необходимо рассмотреть возможность введения больших доз других жирорастворимых витаминов, поскольку у пациенток с тяжелым дефицита витамина К во время родов наблюдаются почти смертельные обескровливающие кровотечения [338]. Надо обязательно провести диагностику и лечение в раннем возрасте, чтобы предотвратить дефицит питательных веществ. Жиры должны присутствовать в пище до разрешенных уровней (обычно 15–20% калорий). Из-за сообщений о токсичности для печени дополнительные триглицериды со средней длиной цепи, вероятно, противопоказаны.

АБЕТАЛИПОПРОТЕИНЕМИЯ

Абеталипопротеинемия — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное дефицитом МТР, что приводит к фактическому отсутствию апо-В-содержащих липопротеинов в плазме [103].

Клинические особенности

Абеталипопротеинемия наблюдается менее чем у 1 человека из 106 и имеет тот же самый фенотип, что гомозиготная гипобеталипопротеинемия, включая нарушение абсорбции жиров и жирорастворимых витаминов из кишечника, что может приводить к неврологическим заболеваниям, связанным с дефицитом витамина Е. Эту патологию обычно обнаруживают в младенчестве из-за нарушения абсорбции жиров, связанной с заметным снижением уровней холестерина и триглицеридов в плазме.

Происхождение и патогенез

Абеталипопротеинемия вызвана дефицитом МТР [103] — белка, передающего триглицериды или фосфолипиды на незрелые апо-В-содержащие липопротеины во время их формирования в ЭПР. Недостаточная липидизация незрелых частиц нарушает синтез и секрецию их кишечником и печенью, в таком случае в плазме обнаруживают незначительные количества апо-В. В гене МТР описано по крайней мере 18 мутаций [103]. Отсутствие МТР в кишечнике приводит к нарушениям образования хиломикрон, а также абсорбции жиров и жирорастворимых витаминов.

Диагностика

Диагноз определяется мальабсорбцией жиров, связанной с чрезвычайно низкими уровнями холестерина [обычно <1,3 мМ/л (50 мг/дл)] и триглицерида в плазме у младенцев или маленьких детей [103]. Уровни холестерина у родителей, которые являются облигатными гетерозиготами, нормальны. Для диагностики молекулярного дефекта необходима специализированная лаборатория, в которой обнаруживают

низкую активность или отсутствие МТР при биопсии кишечника или проводят анализ ДНК для идентификации определенных мутаций. Дифференциальная диагностика абеталипопротеинемии включает гомозиготную гипобеталипопротеинемию, при которой облигатные гетерозиготные родители имеют низкое содержание липидов в плазме и болезнь Андерсона [347]. Болезнь Андерсона, также называемая синдромом задержки хиломикронов, — редкое заболевание, фенотипически схожее с абеталипопротеинемией. Пациенты с болезнью Андерсона не могут секретировать хиломикроны из кишечника. С этим заболеванием связаны восемь мутаций в гене SARA2, кодирующем белок Sar1b, необходимый для транспорта хиломикронов через секреторный путь в энтероцитах [32, 347].

Лечение

Абеталипопротеинемия, вызванная мутациями в МТР или SARA2, лечится таким же образом, как гомозиготная гипобеталипопротеинемия. Для предупреждения неврологических осложнений из-за дефицита витамина Е больным назначают большие дозы витамина Е внутрь.

Другие редкие первичные липидные нарушения

ДЕФИЦИТ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЛИПАЗЫ

Дефицит печеночной липазы — нарушение, связанное с отсутствием в плазме активности секретируемой печенью печеночной липазы [348]. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу, в шести известных семьях с больными членами выявлено пять различных миссенс-мутаций [349]. К особенностям этой патологии относят комбинированную гиперлипидемию с увеличенным уровнем холестерина [6,5–38,8 мМ/л (250–1500 мг/дл)] и триглицеридов [4,5–92,6 мМ/л (395–8200 мг/дл)] в плазме, ксантомы (ладоней и туберозные), а также раннее стойкое помутнение роговицы дегенеративного характера. Уровень β -ЛПОНП увеличен из-за нарушенного преобразования ЛПОНП в ЛППП и ЛПНП (однако соотношение холестерина к триглицериду ЛПОНП $<0,3$ в отличие от гиперлипопротеинемии III типа), а фракции триглицеридов ЛПНП и ЛПВП увеличены в три-пять раз. Уровень холестерина ЛПВП остается в норме или немного увеличен. Считается, что повышена восприимчивость к атеросклерозу. Для диагностики дефицита печеночной липазы необходимо проведение специализированных анализов активности печеночной липазы в плазме *in vitro* или анализ ДНК для выявления мутаций. Ограничение потребления жиров и холестерина с пищей может понизить уровень липидов в плазме. Фенофибрат нормализует липиды плазмы прежде всего за счет увеличения катаболизма ЛПОНП и ЛППП, по-видимому, путем повышения экспрессии ЛПЛ [350].

СИТОСТЕРОЛЕМИЯ

При этом редком заболевании потребляемые с пищей ситостерол и другие растительные стеролы, которые обычно не поглощаются в значительных количествах в кишечнике, абсорбируются в большом количестве, что приводит к их накоплению в плазме и периферических тканях [351]. Вследствие этого может развиваться ранний атеросклероз [352]. Обнаружена молекулярная причина, состоящая в мутациях генов, кодирующих ABCG8 и ABCG5, которые расположены на хромосоме 2p21 [353, 354]. Клиническим проявлением у пораженных пациентов является плоская ксантома, развивающаяся в детстве; уровень холестерина ЛПНП в плазме нормальный или высокий. Дифференциальная диагностика включает СГХ и мозго-сухожильный ксантоматоз. Диагноз может быть подтвержден газо-жидкостной хроматографией липидов плазмы с определением повышенного содержания растительных стеролов. Лечение

закключается в ограничении потребления растительных стеролов с пищей и приеме эзетимиба — препарата, ингибирующего абсорбцию стеролов [355].

МОЗГО-СУХОЖИЛЬНЫЙ КСАНТОМАТОЗ

Cerebrotendinous xanthomatosis [356] — редкое нарушение метаболизма стерола, связанное с неврологическим заболеванием, ксантомой сухожилия, катарактами в молодом возрасте. Неврологические проявления включают мозжечковую атаксию, слабоумие, парез спинного мозга и отставание в развитии. Распространен ранний атеросклероз. Было сообщение об остеопорозе, вызванном, по-видимому, изменениями в метаболизме витамина D [357]. Заболевание возникает из-за мутаций, вызывающих недостаток 27-гидроксилазы — ключевого фермента в окислении холестерина и синтезе желчной кислоты [356]. В результате высокие уровни холестерина и холестерина, 5 α -дигидропроизводной холестерина, накапливаются в плазме, сухожилиях и тканях нервной системы. Лечение проводят хенодесоксихолевой кислотой® [356] часто в комбинации с ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, хотя проблематично то, что статин-индуцированное увеличенное клеточное поглощение холестерина может ухудшить состояние [356, 358, 359].

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ЛИЗОСОМАЛЬНОЙ КИСЛОЙ ЛИПАЗЫ

Недостаточность лизосомальной кислой липазы — аутосомно-рецессивное заболевание, которое приводит к значительному накоплению холестериновых эфиров и триглицеридов в лизосомах [360–362]. Это состояние называют также болезнью Вольмана (Wolman). Заболевание обычно вызывает смерть на первом году жизни вследствие полного отсутствия лизосомальной липазы. Болезнь хранения холестериновых эфиров является более мягким вариантом, при котором триглицериды накапливаются в меньшей степени, чем при болезни Вольмана, возможно, из-за остаточной активности фермента; пораженные пациенты могут пережить детский период, но у них развивается ранняя ИБС.

СЕМЕЙНЫЙ ИЗОЛИРОВАННЫЙ ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА Е

Семейный изолированный дефицит витамина Е — редкое заболевание, характеризующиеся низким уровнем витамина Е в плазме вместе с прогрессивным дегенеративным неврологическим заболеванием [363, 364]. Оно вызвано отсутствием белка-переносчика печеночного α -токоферола [365], который, как считается, облегчает объединение α -токоферола с незрелыми ЛПОНП во время их формирования в печени. В отсутствие белка наблюдается нехватка витамина Е на ЛПОНП, который является главным транспортным механизмом для поставки витамина Е к периферийным тканям. Лечение заключается в ежедневном приеме внутрь больших доз витамина Е.

Вторичные нарушения метаболизма липидов

Множество метаболических нарушений и медикаментозное воздействие влияют на уровень в плазме липидов [366]. Вторичные заболевания гиперлипидемии перечислены в табл. 3-7. Факторы, влияющие на уровень ЛПВП, перечислены в табл. 3-11.

Таблица 3-11. Факторы, влияющие на уровень липопротеинов высокой плотности в плазме

| Факторы, увеличивающие ЛПВП |
|---|
| Алкоголь Препараты: никотиновая кислота, фибраты, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы Эстрогены Физическая активность |

| Факторы, снижающие ЛПВП |
|--|
| Андрогены Курение Препараты: β -блокаторы, анаболические стероиды Диета с низким содержанием жира Ожирение Прогестогены |

Примечание. ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ГМГ-КоА — 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Из общих болезней сахарный диабет наиболее сильно воздействует на метаболизм липидов плазмы [367–369]. Гипертриглицеридемия обнаруживается у одной трети всех больных диабетом, она связана с критической ролью инсулина в образовании и выведении богатых триглицеридом липопротеинов из плазмы [367]. Кроме того, у больных диабетом в плазме часто встречаются повышенное содержание атерогенных липопротеинов и низкое содержание ЛПВП, что является предрасполагающим фактором к развитию ранней ИБС, которая часто при диабете приводит к смертельному исходу.

При диабете 1-го типа недостаток инсулина и плохой гликемический контроль приводят к увеличению уровней триглицеридов и апо-В-содержащих липопротеинов в плазме из-за влияния на метаболизм липидов в печени и периферических тканях. В последних дефицит инсулина приводит к нарушенной активности ЛПЛ и снижению выведению богатых триглицеридом частиц [370]. Дефицит инсулина также увеличивает липолиз, который повышает приток к печени свободных жирных кислот. В печени повышенное поступление СЖК способствует синтезу триглицеридов, а также синтезу и секреции триглицеридов ЛПОНП. Содержание холестерина ЛПНП в плазме также может быть повышено, возможно, из-за стимуляции инсулином деградации ЛПНП через рецепторы ЛПНП [371], которая снижена при диабете 1-го типа.

Дефицит инсулина при самой тяжелой форме может вызвать синдром хиломикронемии, известный как диабетическая липемия [370, 372]. При этом заболевании значительное увеличение уровня триглицеридов в плазме [$>22,6$ мМ/л (2000 мг/дл)] может привести к кремовому виду кровеносных сосудов сетчатки, высыпаящей ксантоме, жирной печени и панкреатиту. Это нарушение происходит в результате приобретенного дефицита ЛПЛ [370] и относительно редко встречается в настоящее время в связи с применением инсулина. Приобретенное отсутствие активности ЛПЛ приводит к накоплению хиломикрон в плазме аналогично тому, как это наблюдается при первичном генетическом дефиците ЛПЛ. Заболевание может развиваться вследствие сахарного диабета в комбинации с основным нарушением метаболизма триглицеридов [373]. Гиперлипидемия, связанная с дефицитом инсулина и диабетом 1-го типа, обратима с помощью лечения инсулином. Постоянные нарушения липидов у пациентов с диабетом 1-го типа с превосходным гликемическим контролем предполагают, что присутствует другое нарушение метаболизма липидов.

При диабете 2-го типа, встречающемся более чем в 90% случаев, метаболический дефект связан с инсулинрезистентностью и относительным дефицитом инсулина. Инсулинрезистентность вызвана как генетическими, так и приобретенными факторами. Метаболические нарушения, которые сопровождают инсулинрезистентность, включают ожирение, гипергликемию, гипертензию, нарушение липидов в плазме и гиперурикемию, которые относятся к синдрому X или метаболическому синдрому [215, 216]. Одно из самых общих нарушений липидов при диабете 2-го типа —

умеренная гиперлипидемия, характеризующаяся увеличением ЛПОНП, что может сопровождаться хиломикронемией, в зависимости от того, как хорошо регулируется уровень глюкозы в крови, и от потребления жиров с пищей. Это заболевание характеризуется накоплением проатерогенных апо-В-содержащих липопротеинов в плазме. Содержание триглицеридов и холестерина в плазме часто незначительно увеличено, концентрация холестерина ЛПВП обычно низка, также часто увеличены концентрации остатков ЛПОНП и хиломикронов, которые являются атерогенными. У некоторых больных, но не у всех, увеличен уровень ЛПНП в плазме, однако гиперлипидемия при диабете 2-го типа часто характеризуется увеличением маленьких плотных ЛПНП (подкласса ЛПНП типа В) [215], которые особенно атерогенны. Оно происходит даже при отсутствии увеличенных уровней общего холестерина [215]. Кроме того, часть ЛПНП плазмы подвергается гликозилированию, что может увеличить связывание с протеогликанами артериальной стенки и восприимчивость к окислению [374, 375]. При этом заболевании обычно отсутствуют ксантомы.

Факторы, способствующие развитию нарушений липопротеинов при диабете 2-го типа, включают сниженную активность ЛПЛ в мышцах и жировой ткани и увеличенное поступление СЖК в печень из периферийных запасов жировой ткани [215]. Вместе с излишним образованием печеночного апо-В, что происходит при инсулинрезистентности [376], поступление СЖК способствует синтезу триглицеридов и ЛПОНП в печени [215]. Нарушения липидов, связанные с избыточным образованием ЛПОНП, могут быть усилены первичным генетическим нарушением метаболизма липидов [373, 377].

Краеугольный камень лечения больных диабетом 2-го типа с гиперлипидемией — гликемический контроль посредством регулярных упражнений, соблюдения диеты, приема внутрь гипогликемических агентов или применения инсулина. Периодический мониторинг гликозилированного гемоглобина полезен для оценки гликемического контроля. Однако в отличие от ситуации при диабете 1-го типа при диабете 2-го типа невозможно полностью избавиться от гиперлипидемии даже с идеальным гликемическим контролем, поскольку такие больные имеют генетические и приобретенные метаболические нарушения, которые не излечиваются простым восстановлением нормального уровня сахара в крови. Тем не менее уменьшение инсулинрезистентности через потерю массы тела и упражнения может иметь сильное влияние и на гипергликемию, и на гиперлипидемию [378]. Снизить уровень глюкозы и обеспечить незначительное понижение содержания в плазме липидов может гипогликемический агент метформин [379]. В дополнение к гликемическому контролю к лекарственным препаратам для диабетической гиперлипидемии относят ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, применяемые в обязательном порядке всеми пациентами с диабетом 2-го типа, а в определенных случаях может быть полезно дополнение лечения фибратом или никотиновой кислотой. Никотиновую кислоту необходимо применять с осторожностью, потому что она может нарушить или ухудшить толерантность к глюкозе. Лечение инсулином может снизить уровень холестерина ЛПНП в плазме при сахарном диабете как 1-го [380], так и 2-го типа [381].

ГИПОТИРЕОЗ

Изменения функции щитовидной железы могут сильно влиять на уровень липидов плазмы [382, 383], поэтому всех пациентов с гиперлипидемией необходимо проверить на гипотиреоз. Классическим проявлением гипотиреоза служит увеличение содержания в плазме холестерина ЛПНП [от 6,5 до 15,5 мМ/л (250–600 мг/дл)], но это заболевание также может быть связано с высоким уровнем в плазме триглицеридов [383]. Содержание холестерина ЛПВП обычно неизменно или немного ниже при гипотиреозе, но может быть при этом заболеванием и резко снижено [384]; последнее может быть связано с изменением активности печеночной липазы [384]. Увеличение

содержания холестерина ЛПНП в плазме при гипотиреозе связано с нарушением выведения ЛПНП [385], вероятно, вследствие сниженной экспрессии рецептора ЛПНП [386]. Высокий уровень холестерина ЛПНП при гипотиреозе ассоциирован с повышенным риском развития атеросклероза [387], но при этом необязательно увеличен риск инфаркта миокарда [387, 388], возможно, потому что гипотиреоз снижает потребление миокардом кислорода. Субклинический гипотиреоз, при котором метаболические нарушения не проявляются, может также вызвать гиперхолестеринемию, которая чувствительна к лечению тиреоидным гормоном. Гипотиреоз также связан с низкой активностью ЛПЛ [383], что предрасполагает к повышенному уровню триглицеридов в плазме. Гиперлипидемия с гипотиреозом может быть более значительной у тех, кто имеет основную генетическую восприимчивость [248, 389], но она хорошо устраняется заместительной терапией тиреоидными гормонами. У пожилых пациентов с ИБС или факторами риска восполнение дефицита гормонов щитовидной железы должно быть осторожным, во избежание ускорения клинических проявлений ишемической болезни сердца.

ПРИМЕНЕНИЕ ЭСТРОГЕНОВ

Хотя когда-то считалось, что для уменьшения риска развития ИБС женщинам в период постменопаузы показано применение эстрогенов, теперь известно, что такое лечение увеличивает риск ИБС у пожилых женщин с инфарктом миокарда в анамнезе [390]. Лечение эстрогенами увеличивает уровень триглицеридов [391] и может иногда вызывать гипертриглицеридемию, особенно у людей с предрасположенностью [392]. Эта гипертриглицеридемия дозозависима [393]. Несмотря на то что у большинства женщин, принимающих либо пероральные контрацептивы, либо пероральные эстрогены в период постменопаузы, уровень триглицеридов находится в нормальном диапазоне, значительная гипертриглицеридемия может вызвать панкреатит [392]. Именно поэтому необходимо измерять уровень триглицеридов у женщин до назначения эстрогенов. Если гипертриглицеридемия развивается после начала приема эстрогенов внутрь, перевод на трансдермальное введение эстрогена позволяет значительно сократить уровень триглицеридов [394]. Эстрогены вызывают гипертриглицеридемию, увеличивая образование ЛПОНП [395]. Активность ЛПЛ в жировой ткани не изменяется. Тамоксифен, селективный модулятор эстрогеновых рецепторов используемый при раке молочной железы, также может вызвать тяжелую гипертриглицеридемию и панкреатит [392]. Ралоксифен, другой селективный модулятор, не увеличивает содержание триглицеридов [396].

Эстрогеновое воздействие также увеличивает выведение ЛПНП из кровообращения [391] и снижает содержание в плазме холестерина ЛПНП. Усиленное выведение ЛПНП, вероятно, возникает вследствие увеличенной экспрессии рецепторов ЛПНП в печени [397]. Лечение эстрогенами женщин в период постменопаузы может снизить содержание холестерина ЛПНП на 15% [391], а также уменьшить гиперлипидемию при гиперлипидопроteinемии III типа [249].

Эстрогены в значительной степени влияют на метаболизм ЛПВП, увеличивая содержание холестерина ЛПВП у женщин в период постменопаузы более чем на 15% [391], прежде всего путем увеличения субфракции ЛПВП₂. У женщин содержание холестерина ЛПВП выше, чем мужчин в любом возрасте после наступления половой зрелости. По-видимому, это происходит вследствие действия андрогенов, поскольку уровень холестерина ЛПВП снижается у юношей в пубертатный период [398]. Механизм, с помощью которого гонадные гормоны изменяют уровень холестерина ЛПВП у мужчин, но не у женщин, неясен, но в этот процесс может быть вовлечено андроген-опосредованное увеличение активности печеночной липазы, наблюдаемое в присутствии эстрогенов [399]. Однако прием внутрь андрогенов мужчинами с дефицитом печеночной липазы, обусловленным генетическими причинами, способствует

значительному снижению уровней холестерина ЛПВП и апо-А1, не стимулируя активность печеночной липазы [400]. Это позволяет предположить, что андрогены влияют на метаболизм ЛПВП независимо от своего действия на печеночную липазу. Действие экзогенно введенных эстрогенов, увеличивающих содержание ЛПВП и снижающих уровень холестерина ЛПНП, может быть уменьшено, если эстрогены объединить с прогестагенами, понижающими ЛПВП и поднимающими уровень холестерина ЛПНП [391].

ПОТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЯ

Регулярное потребление большого количества алкоголя значительно влияет на метаболизм триглицеридов плазмы [401]. Метаболизм алкоголя приводит к увеличению уровня НАДН, который ингибирует окисление жирных кислот в печени, что ведет к увеличению синтеза триглицеридов, стеатогепатозу и увеличенному синтезу ЛПОНП [401]. Повышенное производство ЛПОНП способствует подъему уровня триглицеридов в плазме и иногда вызывает значительную гипертриглицеридемию и панкреатит, особенно у пациентов с основной гипертриглицеридемией. В плазме накапливаются ЛПОНП, поскольку эти частицы печеночного и кишечного происхождения конкурируют за механизмы насыщаемого очищения; иногда наблюдается хиломикронемия [256]. Больные с гиперлиппротеинемией III типа особенно чувствительны к действию алкоголя, потому что при урегулировании нарушенного выведения остатков наблюдается вызванное алкоголем избыточное образование ЛПОНП и связанных частиц остатков.

Потребление алкоголя также связано с более высоким содержанием холестерина ЛПВП в плазме, и этим можно объяснить, почему умеренное потребление алкоголя способно защитить против ИБС. Действительно, умеренное потребление алкоголя обратно пропорционально коррелирует со смертностью от ИБС [402].

НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Гиперлипидемия почти всегда сопровождает нефротический синдром. Увеличены концентрации общего холестерина, ЛПОНП, холестерина ЛПНП, общих триглицеридов и плазменного апо-В [403]. Повышено соотношение общего холестерина к холестерину ЛПВП, которое согласуется с атерогенным фенотипом. Уровень ЛП(а) также может быть увеличен [404]. Патогенез гиперлипидемии связан с ускорением производства ЛПНП или ЛПОНП либо обоих типов липопротеинов [404, 405]. Причина перепроизводства ЛПОНП неясна, но это может быть связано с генерализованной гиперсекрецией в печени. Поскольку как причина смерти у больных нефротическим синдромом инфаркт миокарда вторичен по отношению к почечной недостаточности, важно лечить гиперлипидемию. Особенно эффективны ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы [404].

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРА ПРОТЕАЗЫ ПРИ ИНФИЦИРОВАНИИ ВИРУСОМ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА

Лечение ингибиторами протеазы при инфицировании вирусом иммунодефицита человека связано с метаболическими изменениями, включая гиперлипидемию, липодистрофию и инсулинрезистентность у многих пациентов [167]. Считается, что причина этого синдрома связана с противодействием ингибиторов протеазы инсулин-опосредованному транспорту глюкозы. С повышением продолжительности жизни пациентов, получающих ингибитор протеазы, значительное беспокойство вызывает риск развития ИБС, непосредственно связанный с ВИЧ-инфекцией и метаболическими побочными эффектами анти-ВИЧ препаратов. Хотя четких данных не хватает, есть доказательства наличия повышенного риска ИБС [406]. В настоящее время многие больные лечатся так же, как и пациенты с инсулинрезистентностью

или диабетом, не связанным с ВИЧ-инфекцией. Появление атазанавира, ингибитора протеазы, который не связан с дисметаболическими действиями ранних ингибиторов протеазы, открывает новую главу в лечении ВИЧ-положительных пациентов [407]. Опубликованы рекомендации по ведению дислипидемии у пациентов с ВИЧ [408].

ДРУГИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

В дополнение к эстрогенам другие терапевтические агенты могут вызвать гиперлипидемию. К таким веществам относят глюкокортикоиды [147–409] и антигипертензивные препараты, такие как диуретики тиазиды и β -адренергические блокаторы [410–412]. Экзогенные андрогены могут снизить уровень холестерина ЛПВП [413, 414].

Лечение липидных нарушений

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, ОБОСНОВЫВАЮЩИЕ ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ

Ясно, что оптимальный контроль факторов риска существенно снижает возможность клинических проявлений атеросклероза. Однако в настоящее время даже «оптимальное» лечение пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза все еще связано с очень высоким остаточным риском смерти. Данные, полученные при Фрамингемском исследовании сердца и других исследованиях, позволяют считать, что 10-летняя смертность (на 2003 г.) после инфаркта миокарда или острого коронарного синдрома составляет приблизительно 40–60% (в зависимости от степени согласованности с руководящими принципами, установленными 10 годами ранее) [415–417].

Успех снижения липидов в клинических испытаниях после инфаркта миокарда суммирован на рис. 3-23. Для сравнения результатов испытаний была выбрана общая конечная точка смертельных и несмертельных проявлений ИБС, хотя в некоторых исследованиях это не была первичная конечная точка [178, 418]. Понижающие концентрацию агенты сравнивали с плацебо в пяти исследованиях: Исследовании защиты сердца (HPS), Скандинавском исследовании влияния симvastатина на смертность (4S), Исследовании «Холестерин и повторные проявления ИБС» (CARE), Длительном интервенционном исследовании действия правастатина при ИБС (LIPID) и Испытании вмешательства на ЛПВП у ветеранов (VA HIT). В трех испытаниях — по оценке эффективности парvastатина и аторvastатина и лечению инфекции (PROVE-IT), лечению до новых целей (TNT) и возрастающему уменьшению конечных точек с помощью агрессивного снижения липидов (IDEAL) — сравнивалось действие более и менее эффективных препаратов, снижающих концентрации липидов (PROVE-IT — 80 мг аторvastатина против 40 мг правастатина; TNT — 80 мг против 10 мг аторvastатина; IDEAL — 80 мг аторvastатина против 20 или 40 мг симvastатина). Во всех исследованиях, кроме PROVE-IT, пациенты обследовались через 3–6 мес после инфаркта миокарда. В PROVE-IT участвовали госпитализированные пациенты с острым коронарным синдром, и средняя продолжительность участия в исследовании составляла 2 года. Во всех других испытаниях средняя или медиана составляли приблизительно 5 лет.

Относительное сокращение риска смертельной или несмертельной ИБС составляло 22–34% в тех испытаниях, где медикаментозное лечение сравнивалось с плацебо. В исследованиях, где проводилось сравнение более и менее эффективного способа снижения уровня холестерина ЛПНП (PROVE-IT, TNT и IDEAL), относительное сокращение риска составляло 11–20%. Эти относительные уменьшения риска и небольшое число пациентов, которым необходимо лечение для предупреждения одного случая заболевания (<25 во всех испытаниях), доказывают, что лечение, снижающее концентрацию липидов, в значительной степени эффективно уменьшает

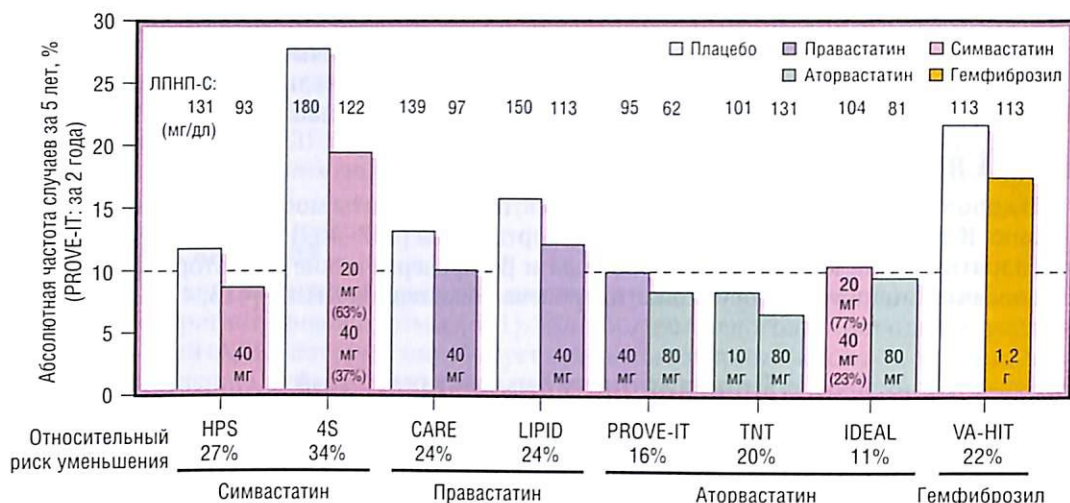


Рис. 3-23. Частота смертельного и несмертельного инфаркта миокарда в последних основных исследованиях, проведенных среди пациентов с ИБС или ИБС-эквивалентными нарушениями. Во всех испытаниях более низкое содержание холестерина ЛПНП-С было связано с более низкими уровнями инфаркта. Относительные сокращения риска составляли 11–34%. Абсолютная вероятность заболеваемости приближилась к 10% за 5 лет (2% ежегодно) для всех пациентов во всех испытаниях независимо от лечения. В PROVE-IT («Оценка правастатина или аторвастатина и инфекционное лечение»), единственного исследования пациентов с острым коронарным синдромом, 2-летняя частота заболеваемости составляла 8,3%, несмотря на среднее количество холестерина ЛПНП-С = 1,61 мМ/л (62 мг/дл) при лечении. 4S — Скандинавское исследование симвастатина на смертность; CARE — «Холестерин и повторные проявления ИБС»; IDEAL — «Испытание по возрастающему уменьшению конечных точек с помощью агрессивного снижения липидов»; LIPID — «Длительное интервенционное исследование действия правастатина при ИБС»; TNT — «Обработка новых мишеней»; VA-HIT — «Испытание вмешательства на ЛПВП у ветеранов».

риск проявления болезни. Однако более пристальный анализ данных показывает, что пациенты остаются в группе высокого риска, несмотря на агрессивное лечение по снижению содержания липидов. Около 6–10% пациентов с уровнем холестерина ЛПНП 77–97 мг/дл имели смертельные или несмертельные случаи ИБС через 5 лет лечения в HPS, CARE, LIPID, TNT и IDEAL. В исследовании PROVE-IT, которое проводили в течение только 2 лет, 8,3% пациентов получили инфаркт миокарда со смертельным или несмертельным исходом, несмотря на среднее значение холестерина ЛПНП при лечении в 62 мг/дл; 5-летний риск был бы намного выше у пациентов с острым коронарным синдромом, а значение 10-летнего риска у пациентов, подвергавшихся наиболее агрессивному лечению из всех испытаний, приближается к 20%. Высокий процент пациентов в PROVE-IT, TNT и IDEAL получали и другое текущее лечение: ацетилсалициловую кислоту (аспирин*), β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента [419]. Метаанализы влияния лечения современными агентами, понижающими концентрации липидов, поддерживают данные о том, что остаточный риск ИБС после инфаркта миокарда через 8–10 лет составляет приблизительно 50% [417, 418, 420] и что в среднем теряется 14,2 лет жизни.

Результаты этих клинических испытаний поддерживают применение лечения, понижающего концентрацию липидов, для снижения риска развития ИБС у больных с индуцированными атеросклерозом случаями ишемических состояний [178]. Кроме того, исследования предоставляют четкие свидетельства безопасности лечения статинами. Рак не ассоциирован с применением статинов [418]. Реальный риск смерти от вызванной статинами миопатии или печеночной недостаточности незначителен:

приблизительно один человек на миллион человеко-лет использования [420]. В клинических испытаниях, в которых участвовало почти 40 000 человек в обеих группах, принимающих плацебо и активное лечение статином, уровень рабдомиолиза был чрезвычайно низок ($N = 9$ против 14), и статистически достоверных различий обнаружено не было [418].

Несмотря на современный передовой опыт, пациенты, имевшие инфаркт миокарда, находятся в группе высокого риска. Очевидно, что предотвращение первых сердечных приступов обеспечивает максимальную возможность предотвратить смерть и заболеваемость. В Фрамингемском исследовании сердца заболеваемость и смертность были самыми низкими у тех, чей уровень холестерина ЛПНП был менее 130 мг/дл, кровяное давление (без лечения) — менее 120/80 мм рт.ст., а холестерина ЛПВП — более 60 мг/дл, кто не курил и не имел сахарный диабет. В этой группе пожизненный риск развития ИБС составлял 8% по сравнению со средним значением 50% у мужчин и 35% у женщин в США [421]. Этот профиль факторов риска может быть достигнут изменением образа жизни у 80–90% населения. К сожалению, только 5% взрослых в США поддерживают подобный образ жизни, обеспечивающий низкий риск развития ИБС [421].

Лечение пациентов высокой группы риска выгодно с экономической точки зрения. Умеренные дозы статинов снижают уровень холестерина ЛПНП приблизительно на 25–35%. Пациенты, находящиеся в группе риска из-за возраста (>40 лет), очень высокого уровня холестерина ЛПНП, низкого уровня холестерина ЛПВП или множественных факторов риска, которых лечили подобным образом, снизили риск развития сосудистых заболеваний на 30–40% [422–424].

ПОДХОД К ПАЦИЕНТАМ С ГИПЕРЛИПИДЕМИЕЙ

Оценка липидного нарушения основана на присутствии атеросклеротического сосудистого заболевания, панкреатита, или ксантомы либо на обнаружении высокого содержания холестерина или низкой концентрации холестерина ЛПВП в плазме. Начальное обследование таких пациентов включает сбор анамнеза и клинический осмотр, оценку факторов риска ИБС (табл. 3-12) и измерение уровня липидов плазмы (табл. 3-13). Важно исключить заболевания, вызывающие вторичные липидные нарушения (см. табл. 3-7) с помощью анамнеза, клинического осмотра и лабораторных анализов.

Таблица 3-12. Основные факторы риска развития ишемической болезни сердца

| Положительные |
|--|
| Возраст (мужчины ≥ 45 лет; женщины ≥ 55 лет) Курение (курение в течение 30 дней до оценки) Сахарный диабет* Семейный анамнез с ранней ИБС (отец или братья < 55 лет, мать или сестры < 65 лет, или дедушка и бабушка) Гипертензия (кровяное давление ≥ 140 мм рт.ст. систолическое или 90 — диастолическое, или прием антигипертензивных препаратов) Низкий уровень холестерина ЛПВП [$< 1,0$ мм/л (< 40 мг/дл)] |
| Отрицательные |
| Высокий уровень холестерина ЛПВП [$\geq 1,6$ мм/л (≥ 60 мг/дл)] |

* Сахарный диабет или другие клинические проявления атеросклероза (хромота, инсульт, аневризма брюшной аорты) рассматриваются как ИБС-эквиваленты, которые имеют $> 20\%$ риск развития ИБС в течение 10 лет.

The Expert Panel. 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.

Таблица 3-13. Классификация уровней липидов плазмы

| Липиды | Уровень, мг/дл | Классификация |
|------------------|----------------|---|
| Общий холестерин | <200 | Желательный |
| | 200–239 | Верхняя граница |
| | ≥240 | Высокий |
| Холестерин ЛПВП | <40 | Низкий (считается, что <50 мг/дл — низкий для женщин) |
| | >60 | Высокий |
| Холестерин ЛПНП | <70 | — |
| | <100 | Оптимальный |
| | 100–129 | Почти оптимальный |
| | 130–159 | Верхняя граница |
| | 160–189 | Высокий |
| | ≥190 | Очень высокий |
| Триглицериды | <150 | Нормальный |
| | 150–199 | Верхняя граница |
| | 200–499 | Высокий |
| | ≥500 | Очень высокий |

The Expert Panel. 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; and Grundy S.M., Cleeman J.I., Merz C.N.B. et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines // *Circulation*. — 2004. — Vol. 110. — P. 227–239.

Факторы риска

Начальный анализ должен включать оценку факторов риска (см. табл. 3-12) атеросклеротического сосудистого заболевания [144]. Ожирение — независимый фактор риска развития ИБС, не включенный в формальный перечень факторов риска NCEP [425]. Оно усугубляет гипертензию и инсулинрезистентность и его лечение необходимо независимо от тяжести традиционных факторов риска ИБС. Особое внимание следует уделить получению детальных данных обо всех родственниках первой степени родства для выявления нарушений холестерина или ранней ИБС.

Клинический осмотр

При проведении полного клинического осмотра особое внимание необходимо уделить сердечно-сосудистой системе, проявлениям гиперлипидемии и заболеваниям, которые вызывают вторичные нарушения липидов. Липиды плазмы (холестерин или триглицериды) могут накапливаться в макрофагах ретикулоэндотелиальных клеток во многих тканях, но с помощью клинического осмотра их можно обнаружить лишь в коже, глазах, печени и селезенке. Отложения в сухожилиях происходят в результате физического взаимодействия между фибриллами коллагена и холестерином. Почти во всех случаях такие липидные отложения в ткани обратимы при лечении, понижающем содержание липидов. Некоторые клинические результаты представлены на рис. 3-22.

Ксантелазмы (см. рис. 3-22, А) — особый тип ксантом. Они представляют собой маленькие возвышающиеся желтоватые пятна, которые обычно появляются внутреннего угла глазной щели. Поражение может распространяться на веки или кожу под глазами. Такие патологии наблюдаются у пациентов с СГХ, семейным дефектным апо-В100 и гиперлипопротеинемией III типа. Ксантелазмы иногда встречаются у пациентов с нормальным уровнем холестерина в плазме, возможно, как результат увеличенного поглощения макрофагами ткани окисленных или модифицированных липопротеинов. Ксантелазмы обычно исчезают после снижения потребления холестерина или эффективного лечения по нормализации содержания холестерина с помощью гипохолестеринемических средств.

Кремовый вид кровеносных сосудов сетчатки (см. рис. 3-22, Б) — состояние, при котором липемическая кровь вызывает опалесценцию мелких артерий сетчатки глаза, может наблюдаться при исследовании глазного дна. Обычно обнаруживают при достижении уровня триглицеридов 22,6 мМ/л (2000 мг/дл) или выше.

Ксантома сухожилий (см. рис. 3-22, В, Г) — узловые отложения холестерина, которые накапливаются в тканевых макрофагах в ахилловом и других сухожилиях, включая сухожилия разгибающей мышцы рук, коленей, локтей. Ксантома сухожилий часто присутствует при СГХ (приблизительно у 75% пациентов), при семейном дефектном апо-В100, иногда и при гиперлипопротеинемии III типа. Небольшую ксантому сухожилий легко не заметить. Осмотр ахиллова сухожилия должен включать оценку толщины и неровностей контура (см. рис. 3-22, В).

Туберозная ксантома (см. рис. 3-22, Д) — подкожные узлы, которые развиваются в коже около областей, подверженных травмам, например на локтях и коленях. Они могут быть одиночными или множественными и варьировать по размеру от горошины до размера лимона. Туберозная ксантома чаще всего наблюдаются при гиперлипопротеинемии III типа и также при СГХ.

Ксантома ладоней (см. рис. 3-22, Е) — кожные отложения на ладонях и складках пальцев рук. Этот тип ксантомы почти патогномичен для высоких уровней β -ЛПОНП в плазме и гиперлипопротеинемии III типа.

Высыпающая ксантома (см. рис. 3-22, Ж) — кожные ксантомы, появляющиеся в виде маленьких желтоватых круглых папул с бледным центром и эриматозным основанием. Они ошибочно могут быть приняты за прыщи. Высыпающая ксантома распространяется на брюшную стенку, спину, ягодицы и другие области, подвергающиеся давлению. Эта патология вызвана накоплением триглицеридов в кожных гистocyтах и обычно наблюдается, когда содержание в плазме триглицеридов достигает 11,3–22,6 мМ/л (1000–2000 мг/дл) или больше. Они могут быстро исчезнуть при снижении уровня триглицеридов.

Скрининг вторичных нарушений

Сбор анамнеза и клинический осмотр должны быть направлены на выявление вторичных нарушений метаболизма липидов (например, сахарного диабета, гипотиреоза или нефротического синдрома), а также агентов, способных вызвать гиперлипидемию (например, эстрогены, алкоголь или β -адренергические блокаторы) (см. табл. 3-7). Необходимы лабораторные исследования по определению уровня сахара в крови натощак или гликозилированного гемоглобина, или обоих показателей, и оценка функции почек и печени, определение наличия белка в моче. Для диагностики гипотиреоза необходимо оценить уровень тиреоид-стимулирующего гормона (тиротропина) в плазме, поскольку частота гипотиреоза у пациентов, страдающих дислипидемией, высока [426].

Измерение липидов плазмы

В идеале липиды плазмы должны быть измерены натощак по крайней мере дважды — в стабильном состоянии, до того, как будет сделано врачебное заключение

(см. табл. 3-13). Обычно их измеряют после 12-часового голодания, чтобы устранить обнаружение значительного увеличения атерогенных остатков липопротеинов. Поскольку холестерин — незначительный компонент хиломикронов, общий холестерин плазмы может быть измерен как натощак, так и после еды. Липиды плазмы могут быть снижены при развитии острого инфаркта миокарда [427], у таких пациентов необходимо последующее наблюдение.

Большинство клинических лабораторий измеряет в плазме уровни общих триглицеридов, общего холестерина и холестерина ЛПВП; последний анализ проводят после удаления из плазмы апо-В-содержащих липопротеинов или образования комплексов с одним из многих полианионных агентов [428]. В таком случае концентрация холестерина ЛПНП в плазме вычисляется на основе этих измерений с помощью формулы Фридвальда (Friedewald) [429]:

Холестерин ЛПНП = общий холестерин – ЛПВП – ЛПОНП – (триглицериды/5).

Эта формула основана на оценке холестерина ЛПОНП и предполагает, что содержание холестерина ЛПОНП составляет приблизительно 20% уровня триглицеридов в плазме натощак. Достоверные данные получаются, если содержание триглицеридов равно 4,5 мм/л (400 мг/дл) или меньше. Концентрация ЛПНП в плазме, вычисленная по этой формуле, неточна при тяжелой гипертриглицеридемии или когда соотношение триглицерида к холестерину ЛПОНП отличается от обычного соотношения 5:1 (что наблюдается в присутствии высоких концентраций остатков липопротеинов). В специализированных лабораториях плазму путем последовательного ультрацентрифугирования разделяют по плотности на различные фракции (например, ЛПОНП, ЛПНП и ЛПВП), и затем измеряют концентрации липидов в каждой фракции. Главное преимущество последней методики состоит в том, что холестерин ЛПОНП, который может отражать атерогенные остатки липопротеинов, измеряется напрямую. Во многих клинических лабораториях также доступно непосредственное измерение содержания холестерина ЛПНП, не требующее ультрацентрифугирования.

Поскольку липиды плазмы грубо можно подразделить на проатерогенные апо-В-содержащие липопротеины и антиатерогенные ЛПВП, определению индивидуального липидного профиля может способствовать оценка соотношений холестерина в этих двух фракциях. Один метод должен оценить абсолютные уровни холестерина ЛПВП и не-ЛПВП [144]. Другой метод должен определить соотношение полного холестерина к холестерину ЛПВП [430, 431]; оптимальное соотношение — около 3,5 или ниже (то есть по крайней мере 30% холестерина плазмы находятся во фракции ЛПВП). Оба метода позволяют объединить потенциально атерогенные апо-В-содержащие липопротеины при оценке сердечно-сосудистого риска от гиперлипидемии, включая уровень холестерина ЛПОНП.

Необходимы некоторые предостережения для интерпретации уровня триглицеридов в плазме. Во-первых, его значения 11,3 мм/л (1000 мг/дл) обычно указывает на присутствие двух или более нарушений метаболизма липидов (например, применение эстрогенов в присутствии основной семейной гипертриглицеридемии) [256]. Во-вторых, увеличенное содержание в плазме триглицеридов может заметно колебаться у конкретного человека за короткие периоды. Колебание происходит потому, что ЛПЛ-опосредованные механизмы выведения богатых триглицеридом частиц насыщаются при концентрации триглицерида в плазме около 5,6 мм/л (500 мг/дл), и уровень триглицеридов в плазме выше этого значения, в основном отражает потребление жиров с пищей. В этом диапазоне содержание в плазме триглицерида способно резко возрасти после поступления жиров с пищей и может быстро упасть при ограничении жирной пищи [256].

В некоторых случаях визуальная оценка плазмы после быстрого охлаждения может быть полезна для диагностики нарушения метаболизма липопротеинов. Для этого

плазма должна быть собрана в пробирку, содержащую этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА) и быстро охлаждена. Слой на поверхности, напоминающий сливки, указывает на присутствие хиломикронов, плотность которых меньше, чем плазмы, поэтому они плавают на поверхности. Мутные плазменные инфранатанты связаны с высоким уровнем ЛПОНП. Комбинация верхнего слоя, напоминающего сливки, и мутной плазмы свидетельствует о присутствии и хиломикронов, и ЛПОНП.

Другие тесты для оценки риска ИБС и ведения пациентов с нарушениями липидов плазмы включают измерение уровней ЛП(а) и аполипопротеинов AI и B в плазме и скрининг геномной ДНК на наличие мутаций (см. раздел «Дефицит аполипопротеина СII. Диагностика»). Анализ ЛП(а) должен различить очень схожие апо(а) белок и плазминоген. Измерение ЛП(а) в плазме иногда полезно при оценке риска развития ИБС, а наличие его высокого уровня может свидетельствовать о необходимости применения в качестве терапевтического агента никотиновой кислоты [305]. Содержание апо-B и апо-AI в плазме может иметь большую ценность в предсказании риска ИБС [432], однако вопрос остается спорным, если анализы этих аполипопротеинов добавляют к оценке степени риска, полученной при измерении холестерина плазмы. В настоящее время в специализированных лабораториях выполняют тесты, такие как анализы *in vitro* активностей ферментов (например, ЛПЛ, CETP) или скрининг ДНК на наличие мутаций (например, мутации семейного дефектного апо-B100).

Отбор пациентов для измерений липидов в плазме

NCEP в 2001 г. разработала руководящие принципы, в которых есть рекомендации, чтобы у всех взрослых старше 20 лет по крайней мере один раз каждые 5 лет измеряли полный профиль липидов плазмы (общий холестерин, холестерин ЛПНП и ЛПВП, триглицериды) [216]. Классификация уровней липидов представлена в табл. 3-13. Анализ больших длительных когортных наблюдений подтверждает, что молодые люди с гиперхолестеринемией находятся в группе существенно увеличенного риска заболеваемости ИБС [433].

Вместе с тем, широкораспространенный акцент на оценке 10-летнего риска и опыт лечения пациентов, имеющих очень высокое содержание холестерина или несколько факторов риска, приводит только к тому, что лечение рекомендуется больным средним лет или старше. Этот подход фактически поддерживает понятие задержки скрининга до 40–50 лет. Менее известна концепция пожизненного риска [144, 434].

Пожизненный риск развития ИБС в США составляет 50% для мужчин и 33% для женщин. Среди людей моложе 65 лет смертность спустя 8 лет после инфаркта миокарда составляет приблизительно 50%, несмотря на оптимальное лечение [417]. Кроме того, внезапная смерть становится первым признаком ИБС приблизительно у 15% пациентов, умерших от данного заболевания. Учитывая высокую распространенность ИБС и результаты лечения оставшихся в живых после сердечного приступа, ожидать среднего возраста для оценки и лечения пациентов не имеет большого смысла. Молодые люди должны быть проинформированы о высокой распространенности ИБС среди населения, им необходимо посоветовать образ жизни, который уменьшает риск развития ИБС. Оптимальный профиль факторов риска, связанный с самым низким риском развития ИБС (пожизненный риск <10%), следующий: холестерин ЛПНП ниже 130 мг/дл, давление крови ниже 120/80 мм рт.ст., отказ от курения, уровень холестерина ЛПВП выше 60 мг/дл и отсутствие сахарного диабета [421]. К достижению этих целей следует стремиться всем.

Триглицериды плазмы необходимо измерять у всех пациентов с панкреатитом.

Отбор пациентов для лечения

Рекомендации по лечению NCEP 2001 г., как и модифицированные в 2004 г. [435], основаны на измерениях уровня холестерина в плазме и оценке факторов риска [216]. Первый шаг оценки степени риска должен определить, присутствует ли ИБС или ее

эквивалент (например, сахарный диабет, симптоматическая церебрально-васкулярная болезнь, периферических артерий болезнь, аневризма брюшной аорты), потому что эти нарушения увеличивают риск развития ИБС в последующие 10 лет более чем на 20%. У остальных необходимо определить присутствие или отсутствие факторов риска, перечисленных в табл. 3-12. У пациентов с двумя или несколькими факторами риска должен быть рассчитан 10-летний риск вероятности развития ИБС согласно фрамингемской шкале риска (табл. 3-14) [216]. Пациенты с множественными факторами риска и значениями 10-летнего риска более 20% также относятся к группе высокого риска. ИБС-эквивалентные пациенты. Варианты лечения, основанные на выделении групп риска, приводятся ниже. Рекомендации для ведения дислипидемии, основанные на оценке степени риска, были также изданы Европейским обществом атеросклероза в 1998 г. [436].

Можно выделить два основных варианта лечения: лечение гиперлипидемии у пациентов с диагностированной ИБС (вторичная профилактика) и лечение пациентов, у которых нет ИБС (первичная профилактика) [178]. Пациентов с гиперлипидемией и установленной ИБС необходимо подвергать активному лечению для снижения холестерина плазмы до уровней, рекомендованных NCEP. Объяснение этой рекомендации заключается в том, что снижение содержания холестерина в плазме у пациентов с диагностированной ИБС уменьшает последующий риск болезней сердца [181, 182, 418, 420] и смертность от них. Также продемонстрировано сокращение общей смертности у лечившихся пациентов [418, 420]. У больных с ИБС лечение, снижающее уровень липидов, вызывает стабилизацию или регресс атеросклеротических повреждений [181–183, 437–439]. Однако, несмотря на обилие данных, демонстрирующих плюсы такого лечения, многих пациентов с гиперхолестеринемией и ИБС до сих пор лечат неправильно [440].

Вопрос о том, когда начинать снижать липиды у больных дислипидемией и не выявленной ИБС (т.е. первичную профилактику), до сих пор обсуждается [441]. Эта проблема возникает отчасти потому, что нет никакого надежного неинвазивного теста для оценки степени атеросклероза в артериях или предсказания времени возникновения клинических проявлений атеросклероза. Рекомендации по лечению для людей без клинических проявлений в значительной степени базируются на данных первичной профилактики в группах высокого риска. Испытания показали, что снижение липидов уменьшает риск у людей среднего возраста или у пожилых пациентов, имеющих высокие уровни общего холестерина и холестерина ЛПНП, низкий уровень холестерина ЛПВП, а также у лиц с тремя или более факторами риска и уровнем холестерина ЛПНП более 100 мг/дл [418, 420, 435]. Ни в одном исследовании не показано, что снижение содержания липидов статистически значимо сокращает общую смертность, хотя в одном испытании, которое было остановлено через 3 года вместо запланированных 5 лет, показано 13% сокращение общей смертности, не достигшее уровня статистической достоверности ($P = 0,16$). Современные рекомендации по ведению дислипидемии при первичной профилактике соответствуют интенсивности лечения к расчетному риску наличия ИБС в течение 10 лет после оценки степени риска [144, 435].

Польза лечения гиперхолестеринемии у людей старше 85 лет пока не доказана, потому что нет проспективных исследований, изучающих плюсы лечения в этой популяции. Однако ИБС составляет высокий процент смертельных случаев в этой возрастной группе, и в нескольких исследованиях продемонстрирована выживаемость после лечения пожилых пациентов до 85 лет с установленной ИБС [418, 435].

Пациенты с сахарным диабетом 2-го типа имеют увеличенный как минимум в два раза, риск ИБС [442], а у больных диабетом без диагностированной ИБС присутствует такой же риск, что и у больных ИБС, не страдающих диабетом [443]. В HPS пациенты с диабетом были включены в предварительно выделенную подгруппу. Лечение симвастатином, 40 мг ежедневно, снижало риск смертельной или несмер-

Таблица 3-14. Фрамингемская шкала риска

| Таблица 3-14. Фрагмент емская шкала риска | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Расчетный 10-летний риск для мужчин | | | | | | Расчетный 10-летний риск для женщин | | | | | |
| Возраст (лет) | | Баллы | | | | Возраст (лет) | | Баллы | | | |
| 20-34 | | -9 | | | | 20-34 | | -7 | | | |
| 35-39 | | -4 | | | | 35-39 | | -3 | | | |
| 40-44 | | 0 | | | | 40-44 | | 0 | | | |
| 45-49 | | 3 | | | | 45-49 | | 3 | | | |
| 50-54 | | 6 | | | | 50-54 | | 6 | | | |
| 55-59 | | 8 | | | | 55-59 | | 8 | | | |
| 60-64 | | 10 | | | | 60-64 | | 10 | | | |
| 65-69 | | 11 | | | | 65-69 | | 12 | | | |
| 70-74 | | 12 | | | | 70-74 | | 14 | | | |
| 75-79 | | 13 | | | | 75-79 | | 16 | | | |
| Баллы | | Баллы | | | | Баллы | | Баллы | | | |
| Общий холестерин, мг/дл | Возраст 20-39 лет | Возраст 40-49 лет | Возраст 50-59 лет | Возраст 60-69 лет | Возраст 70-79 лет | Общий холестерин, мг/дл | Возраст 20-39 лет | Возраст 40-49 лет | Возраст 50-59 лет | Возраст 60-69 лет | Возраст 70-79 лет |
| <160 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | <160 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 160-199 | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 | 160-199 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 |
| 200-239 | 7 | 5 | 3 | 1 | 0 | 200-239 | 8 | 6 | 4 | 2 | 1 |
| 240-279 | 9 | 6 | 4 | 2 | 1 | 240-279 | 11 | 8 | 5 | 3 | 2 |
| ≥280 | 11 | 8 | 5 | 3 | 1 | ≥280 | 13 | 10 | 7 | 4 | 2 |
| Баллы | | Баллы | | | | Баллы | | Баллы | | | |

| Курение | Возраст 20-39 лет | Возраст 40-49 лет | Возраст 50-59 лет | Возраст 60-69 лет | Возраст 70-79 лет | Курение | Возраст 20-39 лет | Возраст 40-49 лет | Возраст 50-59 лет | Возраст 60-69 лет | Возраст 70-79 лет | |
|----------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|------------|
| Некурящие | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Некурящие | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Курящие | 8 | 5 | 3 | 1 | 1 | Курящие | 9 | 7 | 4 | 2 | 1 | |
| ЛПВП, мг/дл | | | | | | ЛПВП, мг/дл | | | | | | Баллы |
| ≥60 | | | | | | ≥60 | | | | | | -1 |
| 50-59 | | | | | | 50-59 | | | | | | 0 |
| 40-49 | | | | | | 40-49 | | | | | | 1 |
| <40 | | | | | | <40 | | | | | | 2 |
| САД, мм рт.ст. | Без лечения | | | | | На лечении | Без лечения | | | | | На лечении |
| <120 | 0 | | | | | 0 | <120 | | | | | 0 |
| 120-129 | 0 | | | | | 1 | 120-129 | | | | | 3 |
| 130-139 | 1 | | | | | 2 | 130-139 | | | | | 4 |
| 140-159 | 1 | | | | | 2 | 140-159 | | | | | 5 |
| ≥160 | 2 | | | | | 3 | ≥160 | | | | | 6 |

| Количество баллов | 10-летний риск, % | Количество баллов | 10-летний риск, % |
|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| <0 | <1 | <9 | <1 |
| 0 | 1 | 9 | 1 |
| 1 | 1 | 10 | 1 |
| 2 | 1 | 11 | 1 |
| 3 | 1 | 12 | 1 |
| 4 | 1 | 13 | 2 |
| 5 | 2 | 14 | 2 |
| 6 | 2 | 15 | 3 |
| 7 | 3 | 16 | 4 |
| 8 | 4 | 17 | 5 |
| 9 | 5 | 18 | 6 |
| 10 | 6 | 19 | 8 |
| 11 | 8 | 20 | 11 |
| 12 | 10 | 21 | 14 |
| 13 | 12 | 22 | 17 |
| 14 | 16 | 23 | 22 |
| 15 | 20 | 24 | 27 |
| 16 | 25 | ≥25 | ≥30 |
| ≥17 | ≥30 | — | — |

Примечание. САД — систолическое артериальное давление; ЛПВП — липопротеины высокой плотности.

The Expert Panel. 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.

тельной ИБС на 27% [444]. Американская ассоциация диабета рекомендует всем пациентам с сахарным диабетом 2-го типа старше 40 лет лечение для уменьшения уровня холестерина ЛПНП по крайней мере на 30% [445]. При «post hoc»-анализе любого клинического исследования с уменьшением уровня холестерина ЛПНП статистически показано 20–55% сокращение заболеваемости ИБС у больных диабетом [418]. По этим причинам Американская ассоциация сердца и Американская ассоциация диабета рекомендовали, чтобы основные принципы лечения гиперлипидемии у больных диабетом были аналогичны таковым для лиц с ИБС [144, 445]. Именно поэтому последние рекомендации NCEP определяют сахарный диабет как эквивалент ИБС, и цели лечения у больных диабетом такие же, что и у лиц с ИБС, независимо от того, присутствует ли ИБС в анамнезе. В качестве первой линии лечения рекомендованы ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы.

Тяжелая гипертриглицеридемия [$>11,3$ мм/л (1000 мг/дл)] должна подвергаться агрессивному лечению, поскольку она ассоциирована с высоким риском развития панкреатита, являющегося потенциально смертельным заболеванием [256].

Цели лечения

Цели лечения, указанные в рекомендациях NCEP 2001 г., измененных в 2004 г., основаны на содержании холестерина ЛПНП и оценке степени риска; они суммированы в табл. 3-15 [144, 435]. Для пациентов с клинической ИБС целью лечения является уровень холестерина ЛПНП ниже 2,6 мм/л (100 мг/дл). У некоторых лиц с очень высоким риском в качестве цели был предложен уровень менее 1,8 мм/л (<70 мг/дл) [435]. Хорошим правилом является снижение общего холестерина примерно до 4,1 мм/л (160 мг/дл) и холестерина ЛПНП — до 2,6 мм/л (100 мг/дл). Эти значения подобны среднему уровню холестерина в популяциях, в которых ИБС реже всего встречается. Основанные на краткосрочной (10-летней) оценке степени риска рекомендации NCEP АТР III требуют, чтобы содержание холестерина ЛПНП было уменьшено до значений менее 4,1 мм/л (160 мг/дл) для лиц с минимальным риском (10-летний риск $<10\%$) и менее 3,4 мм/л (130 мг/дл) для лиц с умеренным риском (10-летний риск 10–20%). Поскольку показатель Фрамингемского риска можно недооценить при первичной профилактике с двумя или несколькими факторами риска и 10–20% 10-летним уровнем риска, предложено считать целевым значением содержание холестерина ЛПНП менее 100 мг/дл, что связано со множеством показателей (см. табл. 3-15) [435]. Также полезно контролировать соотношение общего холестерина к холестерину ЛПВП, которое должно быть 4,5 или меньше. Однако чтобы снизить пожизненный риск развития ИБС (50% риск для мужчин, 33% риск для женщин), всем пациентам необходимо сообщить о поддержании ЛПНП на уровне менее 130 мг/дл независимо от их 10-летнего краткосрочного риска.

Таблица 3-15. Целевые уровни холестерина ЛПНП и критические значения для изменения образа жизни и лекарственного воздействия в различных категориях риска

| Категория риска | Целевой уровень ЛПНП, мм/л (мг/дл) | Уровень ЛПНП, при котором начинают изменение образа жизни*, мм/л (мг/дл) | Уровень холестерина ЛПНП, при котором назначают лекарственное лечение, мм/л (мг/дл) |
|---|------------------------------------|--|---|
| Риск ИБС или эквивалентов ИБС (10-летний риск $>20\%$) | $<2,6$ (100) | Нет границы | Нет границы |
| | $<1,8$ (70)** | | |
| 2 + Факторы риска (10-летний риск $\leq 20\%$) | $<3,4$ (130) | $\geq 3,4$ (130) | 10-летний риск 10–20%: $\geq 3,4$ (130) |
| | $<2,6$ (100)* | $\geq 2,6$ (100) | 10-летний риск $<10\%$: $\geq 4,1$ (160) |

| | | | |
|---------------------|------------|------------|--|
| 0-1 Фактор риска*** | <4,1 (160) | ≥4,1 (160) | >4,9 (190) [4,1-4,9 (160-189): по желанию препараты, снижающие ЛПНП] |
|---------------------|------------|------------|--|

* Для пациентов с 2+ факторами риска 10-20% 10-летний риск и для тех, кто подпадает под 2-5 категории в сноске [**] или для следующих групп пациентов: возраст >50 лет, холестерин липопротеинов высокой плотности ≤40 мг/дл, уровень С-реактивного белка >3 мг/л, уровень кальция в коронарной артерии >75-й процентиля.

** ЛПНП <1,8 мМ/л (70 мг/дл) только для пациентов с ИБС, инсультом, транзиторной ишемической атакой, периферическим сосудистым заболеванием, и одним из следующих заболеваний: острая сердечная недостаточность, сахарный диабет 2-го типа, метаболический синдром, единичные плохо контролируемые факторы риска, три фактора риска независимо от того, хорошо ли они контролируются.

*** Почти все люди с 0-1 фактором риска имеют 10-летний риск <10%, поэтому нет необходимости оценивать 10-летний риск у людей с 0-1 фактором риска.

The Expert Panel. 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; and Grundy S.M., Cleeman J.I., Merz C.N.B. et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines // Circulation. — 2004. — Vol. 110. — P. 227-239.

При тяжелой гипертриглицеридемии целью является снижение уровня триглицеридов в плазме ниже 4,5 мМ/л (400 мг/дл), что заметно уменьшает риск развития панкреатита. В рекомендациях NCEP 2001 г. [144] подчеркивается, что даже незначительная гипертриглицеридемия (>1,7 мМ/л — 150 мг/дл) связана с увеличенным риском ИБС. Если триглицериды плазмы остаются на уровне выше 2,3 мМ/л (200 мг/дл) после того, как достигнуты целевые значения холестерина ЛПНП, дальнейшее снижение требует усиления медикаментозного воздействия.

ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ

Лечение гиперлипидемии направлено прежде всего на снижение уровня холестерина в плазме для предотвращения заболеваемости и смертности от ИБС [178]. Для достижения этой цели обсуждаются соблюдение диеты или использование препаратов [446, 447]. К методам лечения, рекомендуемым NCEP, относят терапевтические изменения образа жизни, включающие рекомендации по диете, управлению массой тела и физической активности, а также медикаментозное лечение [144]. Главная цель лечения тяжелой гипертриглицеридемии состоит в том, чтобы предотвратить панкреатит. Пациенты с ИБС или ИБС-эквивалентным диагнозом должны немедленно начать гиполипидемизирующую терапию и внести изменения в образ жизни (диета и упражнения). Лиц без ИБС или с ИБС-эквивалентным диагнозом необходимо поддерживать в стремлении к изменению образа жизни в течение 3-6 мес перед началом медикаментозного лечения.

Рекомендации NCEP признают увеличенный риск развивающегося сахарного диабета, связанный с метаболическим синдромом, который характеризуется присутствием по крайней мере трех из пяти метаболических факторов риска (см. табл. 3-8) [144, 216]. Поскольку эти факторы также увеличивает риск ИБС, их необходимо корректировать согласно существующим рекомендациям для каждого конкретного фактора [216, 448]. В дополнение к лечению повышенного уровня холестерина ЛПНП при ведении этих пациентов необходимо сосредоточиться на снижении массы тела и увеличении физической активности, поскольку ожирение усиливает метаболические отклонения.

Лечение изменением образа жизни

Все пациенты должны получить инструкцию об ограничении потребления с пищей насыщенных жиров и холестерина. В среднем диеты, потребляемые в странах с высо-

кой распространенностью ИБС, содержат 35–40% калорий в виде жиров (приблизительно 15–20% насыщенных жиров, 10% полиненасыщенных жиров и 10% мононенасыщенных жиров) и приблизительно 380 мг холестерина в день. В прошлом обычная диета во многих слаборазвитых странах содержала около 10% калорий в виде жиров. Это изменение произошло с 1990-х гг., потому что диетический жир стал менее дорогим. В это время приблизительно 80% смертельных случаев ИБС происходят в странах со средним и низким доходом [449]. Американская ассоциация сердца рекомендовала единственную диету (ранее названную лечебной диетой 1 шага NCEP) для всех людей старше 2 лет [450]. Диета состоит из 50% калорий в виде углеводов (предпочтительно сложные углеводы), 20% в виде белков и не более 30% в виде жиров. Энергетическая ценность насыщенных и транс-жиров должна составлять менее 10% общей калорийности, мононенасыщенные жиры – 10–15% калорий и полиненасыщенные жиры – до 10% общего количества калорий. Потребление холестерина должно быть ограничено 300 мг/день или меньше. Более строгое ограничение потребления насыщенных жиров плюс транс-жиров (<7% калорий) и холестерина (≤ 200 мг/сут) (лечебная диета образа жизни) рекомендуется пациентам с увеличенным уровнем холестерина ЛПНП или с диагностированной болезнью коронарных артерий [144]. Состав этого терапевтического изменения образа жизни, как он называется NCEP, представлен в табл. 3-16. У пациентов с диагностированным ИБС медикаментозное лечение должно быть установлено параллельно лечебному питанию.

Таблица 3-16. Национальная образовательная программа по холестерину: терапевтические изменения образа жизни для снижения риска развития ишемической болезни сердца

| Диета лечебного изменения образа жизни |
|---|
| <p>Насыщенные жиры (и транс-этерифицированные жирные кислоты) менее 7% общей калорийности Полиненасыщенные жиры до 10% общей калорийности Мононенасыщенные жиры до 20% общей калорийности Общее содержание жиров 25–35% общей калорийности Углеводы (в основном сложные) 50–60% общей калорийности Волокна 20–30 г/сут* Белок - 15% общей калорийности Холестерин <5,2 мм/л (200 мг/дл) Учитывать растительные станолы или стеролы (2 г/сут) для большего снижения уровня холестерина ЛПНП</p> |
| Снижение массы тела |
| Увеличение физической активности |

* National Cholesterol Education Program Expert Panel. Executive summary of the 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) // JAMA. — 2001. — Vol. 285. — P. 2486–2497.

При изменении диеты с типично высоким содержанием насыщенных жиров и холестерина на диету, рекомендуемую для общей популяции, уровень холестерина в плазме снижается на 5–10%, что должно уменьшить развитие ИБС на 10–20% [451, 452]. Переход на лечебную диету (25% калорий в виде жиров) дал смешанные результаты в двух типах исследований. В одном исследовании ограничение потребления жиров до 25% калорий снизило уровень холестерина только на 5%, однако исследование было амбулаторным, и сомнения в приверженности участников рекомендациям особенно закономерны при сравнении ожидаемой и фактической потери их массы [453]. В двух исследованиях метаболизма в больничных условиях уменьшение потребления жиров до 25% калорий снизило общий уровень холестерина на 15–20%, а холестерина ЛПНП — на 18–23% [454, 455]. Еще более строгое ограничение потребления жиров (например, 10% калорий) также может понизить содержание липидов в плазме. Вместе с изменением других факторов образа жизни эта диета достигла сокращения

содержания общего холестерина в плазме приблизительно на 25%, средняя потеря массы тела составила 10 кг, также был обнаружен ангиографический регресс заболеваний коронарной артерии [438]. Последние исследования предполагают, что ограничение потребления жиров с пищей при соблюдении диеты может снизить уровень холестерина в плазме.

Широко изучено влияние различных типов жиров в питании [456]. Согласно существующим рекомендациям, необходимо снизить потребление жиров с пищей прежде всего за счет ограничения потребления насыщенных жиров, поскольку они обладают самой большой склонностью увеличивать уровень холестерина в плазме [11]. Механизм этого эффекта, вероятно, вовлекает снижение выведения ЛПНП из плазмы, опосредованное рецептором [457]. Аналогичным образом высокие уровни потребления холестерина увеличивают его содержание в плазме, уменьшая катаболизм ЛПНП, опосредованный рецептором, и увеличивая синтез ЛПНП [73].

ПНЖК, например, линолевая кислота, которая в основном обнаруживается в растительных маслах, имеют менее вредное влияние на уровень холестерина в плазме, чем насыщенные жиры [11, 458]. Однако, поскольку долгосрочные эффекты потребления большого количества ПНЖК неизвестны, рекомендации, принятые в настоящее время, предусматривают потребление полиненасыщенных жиров не более 10% общей калорийности [144]. Гидрирование ПНЖК (например, при производстве маргарина) приводит к преобразованию некоторых двойных связей в жирной кислоте от *цис*- к *транс*-конфигурации; эти *транс*-изомеры жирных кислот действуют на уровень холестерина ЛПНП, который сопоставим с таковым из насыщенных жирных кислот, но он также уменьшает содержание холестерина ЛПВП [459].

Жир рыбы богат специфической подгруппой длинноцепочечных ПНЖК, которые содержат двойные связи в *n*-3 или ω -3 положении, например, эйкозапентаеновая кислота (C-20) (ЭПК) или докозагексаеновая кислота (C-22) (ДГК). Поскольку ИБС реже встречается в популяциях, потребляющих относительно большое количество жиров рыбы [460], эти ПНЖК изучали в лечении гиперлипидемии и предупреждении развития ИБС [460]. Ежедневные дозы 4 г ЭПК плюс ДГК снижают уровень ЛПОНП и эффективны для лечения гипертриглицеридемии. Содержание ЛПНП у многих пациентов с гипертриглицеридемией увеличено, но содержание холестерина не-ЛПВП (сумма холестерина ЛПОНП и холестерина ЛПНП) уменьшено примерно на 15% [461]. Однако ежедневный прием всего 1 г ЭПК плюс ДГК снижает внезапный риск смерти у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда на 30–50%. Полагают, что этот эффект происходит вследствие предупреждения желудочковых аритмий [462]. На основе результатов исследований первичной и вторичной профилактики рекомендуется, чтобы люди, не страдающие от ИБС, два раза в неделю потребляли рыбу, а имеющие ИБС принимали капсулы с рыбьим жиром, обеспечивающие приблизительно 1 г/сут ЭПК плюс ДГК [460]. Большие дополнительные дозы рыбьего жира могут ухудшить гликемический контроль у людей с диабетом 2-го типа [463].

Из всех типов жирных кислот мононенасыщенные жиры могли бы оказывать наименее вредное действие на метаболизм липопротеинов плазмы [11, 464]. Мононенасыщенные жиры, такие, как олеиновая кислота, в больших количествах обнаруживаются в оливковом масле и масле канолы. При замене насыщенных жиров мононенасыщенные жиры снижают общий уровень холестерина в плазме, не понижая содержание холестерина ЛПВП [464]. Получены данные, что потребление α -линолевой кислоты может снизить смертность от ИБС [460, 465]. Масло канолы служит наиболее доступным источником α -линолевой кислоты, его необходимо рекомендовать как замену маргарину или кулинарному жиру.

Другие компоненты питания могут влиять на содержание в плазме липидов. Например, растворимые волокна, такие, как псиллим или овсяные отруби, которые

могут связывать желчные кислоты в кишечнике и способствовать выделению холестерина, могут привести к небольшому (<10%) уменьшению уровня холестерина ЛПНП [466–468]. Маргарин, содержащий ситостанол, неабсорбируемый растительный стерин, ингибирующий поглощение холестерина, снижает сывороточный холестерин примерно до 10% [469]. Есть сообщения, что потребление чеснока [470] и грецких орехов [471] приводит к небольшому снижению уровня холестерина в плазме. Комбинация их наряду с ограничением потребления насыщенного жира и холестерина уменьшает содержание холестерина ЛПНП примерно до 30% [472].

Питание изменить трудно, что подтверждается увеличивающейся распространенностью избыточной массы и ожирения во многих странах (включая США). Необходимо модифицировать обучение пациентов по изменению пищевого поведения. Знаний о пригодности многих видов продуктов почти у всех врачей, большинства медсестер и фармацевтов, недостаточно для пациентов, пытающихся пожизненно изменить диетические привычки. Совместный подход, включая консультации опытных диетологов и нутрициологов, работающих с другими лицами, включенными в пищевую промышленность, обещает улучшить результаты лечения. Разработаны рекомендации для ведения пациентов таким совместным способом [473].

Медикаментозное лечение

Медикаменты для лечения липидных нарушений [144, 178] перечислены в табл. 3-17. Они включают препараты, влияющие на поглощение желчной кислоты в кишечнике (например, секвестранты желчных кислот), на биосинтез холестерина в клетках (например, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы) или на поглощение холестерина в кишечнике (эзетимиб). Эти агенты снижают уровень холестерина и увеличивают экспрессию рецептора ЛПНП прежде всего в гепатоцитах, таким образом понижая концентрацию ЛПНП в плазме. Другие агенты, включая никотиновую кислоту, фибраты и ω -3 жирные кислоты, либо ингибируют синтез и секрецию ЛПОНП, либо способствуют увеличению выведения богатых триглицеридом частиц, что приводит к усилению ЛПЛ-опосредованного катаболизма богатых триглицеридом липопротеинов. Выбор препарата для лечения гиперлипидемии зависит прежде всего от типа липидных нарушений (табл. 3-18) и от побочных эффектов каждого препарата. В случаях тяжелой гиперхолестеринемии (например, СГХ) или необходимости достижения очень низкого целевого уровня холестерина ЛПНП [$<1,8$ мм/л (70 мг/дл)] может потребоваться, чтобы комбинации агентов в достаточной степени снижали концентрацию холестерина в плазме.

Таблица 3-17. Лекарственные препараты, обычно используемые для лечения гиперлипидемии

| Класс | Доступные препараты | Доза | Липопротеин, уровень которого снижается в наибольшей степени | Механизм | Побочные эффекты |
|-----------------------------|--|-------------------------|--|--|---|
| Секвестранты желчных кислот | Колестирамин (холестирамин) [®] | 4–12 г два раза в сутки | ЛПНП | Повышенное выведение стерола; увеличение рецептор-ЛПНП-опосредованного удаления ЛПНП | Симптомы со стороны ЖКТ; может увеличить уровень триглицеридов; связываются с другими препаратами |
| | Колестипол [®] | 5–15 г два раза в сутки | | | |

| | | | | | |
|--|--|-------------------------|--|--|---|
| Никотиновая кислота | Колезевелам ^Р | 3,75–4,375 г ежедневно | ЛПОНП (ЛПНП) | Снижение образования ЛПОНП | Покраснение; гипергликемия; дисфункция печени; подагра |
| | Никотиновая кислота (кристаллин ^Р) | 1–2 г три раза в сутки | | | |
| Производные фибровой кислоты | Гемфиброзил | 600 мг два раза в сутки | ЛПОНП (ЛПНП) | Снижение образования ЛПОНП; увеличение действия ЛПЛ | Образование желчных камней; миопатия |
| | Клофибрат ^Р | 1 г два раза в сутки | | | |
| | Фенофибрат [*] | 48–200 мг ежедневно | | | |
| Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы | Ловастатин | 10–80 мг ежедневно | ЛПНП | Снижение синтеза холестерина; увеличение рецептор ЛПНП-опосредованного удаления ЛПНП | Дисфункция печени; миопатия |
| | Правастатин | 10–40 мг ежедневно | | | |
| | Симвастатин | 5–80 мг ежедневно | | | |
| | Флувастатин | 20–80 мг ежедневно | | | |
| | Аторвастатин | 10–80 мг ежедневно | | | |
| | Розувастатин | 5–40 мг ежедневно | | | |
| Ингибитор кишечной абсорбции холестерина | Эзетимиб | 10 мг ежедневно | ЛПНП (также снижает содержание холестерина в хиломикронах) | Ингибирует абсорбцию холестерина | Неизвестны |
| Омега-3 жирные кислоты | Омакор [*] (1 г капсула содержит EPA 465 мг и DHA 375 мг) | 4 г ежедневно | ЛПОНП | Ингибирование синтеза триглицеридов в печени и повышенное окисление жирных кислот в печени (сниженное образование ЛПОНП) | Возможное кровотечение, связанное с антикоагуляционным лечением |

* Есть несколько различных препаратов фенофибрата, которые принимаются в различных дозах. Поэтому до назначения препарата пациентам необходимо изучить предписание для каждого препарата.

Примечание. EPA — высококонцентрированные этиловые эфиры эйкозапентаеновой кислоты; DHA — докозагексаеновая кислота; ГМГ-КоА — 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

Таблица 3-18. Выбор препаратов на основе основного липидного нарушения

| Основные повышенные липиды плазмы | Препарат |
|---|------------------------------|
| Общий холестерин | Ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы |
| | Никотиновая кислота |
| | Секвестранты желчных кислот |
| | Эзетимиб |
| Общий холестерин и триглицериды натошак | Никотиновая кислота |
| | Производные фибровой кислоты |
| | Ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы |
| | Эзетимиб |
| Триглицериды натошак | Никотиновая кислота |
| | Производные фибровой кислоты |
| | Омега-3 жирные кислоты |
| | Ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы |
| ЛП(а) | Никотиновая кислота |

Примечание. ГМГ-КоА — 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А; ЛП(а) — липопротеин(а).

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы

В настоящее время доступны шесть мощных ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, который катализирует этап, ограничивающий скорость, при биосинтезе холестерина (табл. 3-19) [178]. Ингибирование биосинтеза холестерина активирует клеточные рецепторы ЛПНП и увеличивает поступление ЛПНП из плазмы в клетки [69]. Приблизительно две трети рецепторов ЛПНП организма находятся на поверхности гепатоцитов. Структурные различия ингибиторов объясняют различия в ЛПНП-понижающей эффективности [178]. Ловастатин и симвастатин вводятся в виде лактонных пролекарств, которые преобразуются в печени в гидроксикислоты, способные к ингибированию ГМГ-КоА-редуктазы. Другие четыре ингибитора вводятся в виде оксикислот. Относительно малая водорастворимость ловастатина и симвастатина по сравнению с другими препаратами не имеет клинического значения.

Таблица 3-19. Процентное сокращение холестерина липопротеинов низкой плотности с основных значений

| Сокращение с основных значений, % | ДОЗА, мг | | | | | |
|-----------------------------------|--------------|-------------|------------|-------------|-------------|--------------|
| | Аторвастатин | Флувастатин | Ловастатин | Парвастатин | Симвастатин | Розувастатин |
| 20-25 | — | 20 | 10 | 10 | — | — |
| 26-30 | — | 40 | 20 | 20 | 10 | — |
| 31-35 | 10 | 80 | 40 | 40 | 20 | — |
| 36-40 | 20 | — | 80 | — | 40 | 5 |
| 41-50 | 40 | — | — | — | 80 | 10 |
| 51-55 | 80 | — | — | — | — | 20, 40 |

Терапевтические дозы этих агентов снижают уровень общего холестерина и холестерина ЛПНП на 20–55% (см. табл. 3-19). Содержание триглицеридов в плазме более 250 мг/дл уменьшается до значений, сопоставимых со снижением холестерина ЛПНП [474]. Аторвастатин или симвастатин в дозах 80 мг и розувастатин в дозе 40 мг уменьшают уровень триглицеридов на 35–40%. У пациентов с содержанием триглицеридов ниже 250 мг/дл статины снижают их менее чем на 25% [474]. Статины также увеличивают уровень холестерина ЛПВП в плазме на 5–10%. Кроме того, им приписывается множество потенциально кардиопротективных, не связанных со снижением уровней липидов эффектов, включая улучшение эндотелиальной функции, увеличение стабильности тромбоцитов, снижение воспаления, уменьшение окисления липопротеинов и улучшение кровообращения [178, 475].

Ингибиторы редуктазы хорошо переносятся и не вызывают значительного количества побочных эффектов [178]. Самый серьезный потенциальный побочный эффект — это развитие миопатии. Миопатия определяется как десятикратное превышение верхнего предела нормальных значений креатинкиназы наблюдается приблизительно у 0,01% людей, принимающих статины, и способствует возникновению миоглобинурии и почечной недостаточности [476]. У пациентов с развившейся миалгией, принимающих ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, необходимо немедленное измерение сывороточной креатинкиназы, и если этот показатель более чем в пять раз превышает норму, прекратить прием препарата. Риск развития миопатии увеличивается соответственно концентрации ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в плазме. Следовательно, ингибирование катаболизма статина связано с увеличенным риском миопатии. Эта проблема чаще возникает у людей старше 80 лет, у пациентов с печеночной или почечной дисфункцией, во время интраоперационных периодов, у пациентов с мультисистемным заболеванием, у людей с маленьким размером тела и при декомпенсированном гипотиреозе [477, 478]. Использование других препаратов, которые уменьшают катаболизм статина, в 50–60% случаев связано с миопатией [478]. Как показано FDA в промежутке между 1990 и 2002 г. на примере 3339 случаев, самые общие взаимодействия, связанные с рабдомиолизом, были между статином и фибратами (38%), циклоспирином (4%), дигоксином (5%), варфарином (4%), макролидным антибиотиком (3%), мибефрадилом® (2%) и азоловыми фунгицидами (1%). К другим препаратам, увеличивающим риск миопатии, относят (редко) никотиновую кислоту, амиодарон, нефазодон[®] и ингибиторы протеазы ВИЧ [477, 478].

Чтобы минимизировать риск развития миопатии, необходимо избегать таких сочетаний лекарств. Однако статины можно использовать, не увеличивая риск миопатии, с провоцирующим препаратом, если количество последнего не превышает 25% максимальной дозы [178]. Но и при таких комбинациях миопатия может случиться спустя несколько лет после начала лечения. Обычно не обнаруживают никакого предшествующего увеличения уровня креатинкиназы перед началом рабдомиолиза, который отрицает ценность последовательных измерений креатинкиназы. У 1–2% пациентов наблюдают увеличение сывороточной трансаминазы (более чем в три раза выше нормы). Долгосрочные побочные эффекты применения ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы неизвестны, но в случае с ловастатином, который применяют уже более двух десятилетий, установлено отсутствие существенной долгосрочной токсичности. Чрезвычайно редко развивается тяжелая гепатотоксичность (частота печеночной недостаточности — 1 случай на миллион человеко-лет использования) [420]. Пациентам, принимающим статины, нужно измерить сывороточную активность АЛТ в начале и через 3 мес после начала лечения. Если значения нормальны, далее АЛТ следует измерять только при клинической необходимости [420].

Секвестранты желчных кислот

Секвестранты желчных кислот — это анионообменные смолы, обменивающие хлорид на отрицательно заряженные желчные кислоты [178]. В этом случае связанные

желчные кислоты выделяются с экскрементами [479]. Увеличенное выделение желчных кислот вызывает повышенное окисление холестерина для образования желчных кислот в гепатоцитах и активации печеночных рецепторов ЛПНП, что, в свою очередь, снижает концентрацию ЛПНП в плазме [480]. Поскольку секвестранты желчных кислот действуют в кишечнике, побочные эффекты ограничены местным действием в ЖКТ (например, вздутие, газообразование, запор). В терапевтических дозах эти агенты могут снизить уровень холестерина в плазме на 15–25%. Однако они могут увеличить уровень триглицеридов в плазме [481] и должны применяться с осторожностью в отношении пациентов, предрасположенных к развитию гипертриглицеридемии. Кроме того, поскольку эти агенты связывают отрицательно заряженные молекулы в кишечнике, они могут вмешиваться в поглощение других лекарственных препаратов, включая левотироксин натрия, дигоксин, варфарин и тиазидовые диуретики. Поэтому смолы принимаются по крайней мере за 4 ч до или спустя 1 ч после других лекарственных препаратов. Колезевалам[®] не связывает другие препараты в той же степени, что смолы коlestирамин (холестирамин)[®] и коlestипол[®].

Никотиновая кислота

Самый недорогой препарат для лечения гиперлипидемии — витамин В, никотиновая кислота [178]. Терапевтические дозы кристаллической никотиновой кислоты (обычно от 2,0 до 6,0 г/сут) снижают как общий, так и ЛПНП холестерин на 15–30%, более низкий уровень триглицеридов на 30–40% и увеличивают уровень холестерина ЛПВП на 15–25% [178]. Максимальное повышение ЛПВП обычно наблюдается при терапевтических дозах от 1,5 до 2,0 г/сут. Никотиновая кислота также уменьшает концентрации ЛП(а) в плазме на 40% [305, 482]. Препарат должен быть никотиновой кислотой, а не ее амидом, у которого нет никакой эффективности. Механизм, посредством которого никотиновая кислота влияет на липиды плазмы, неясен, но, вероятно, он связан со сниженным образованием ЛПОНП в печени.

Самый неприятный побочный эффект в лечении никотиновой кислотой — это гиперемия, которая возникает вскоре после принятия лекарства. Гиперемия может быть минимизирована при начале лечения маленькими дозами (например, 100 мг) с постепенным увеличением до терапевтического диапазона за недели или месяцы. Повторное дозирование связано с постепенной толерантностью к гиперемии. Кроме того, прием ацетилсалициловой кислоты приблизительно за 1 ч до приема никотиновой кислоты может уменьшить гиперемию, возможно, путем ингибирования простагландин-опосредованных побочных эффектов.

Самым тяжелым осложнением лечения никотиновой кислотой является гепатотоксичность, поэтому оно должно сопровождаться мониторингом сывороточных тестов функции печени. При быстром увеличении доз нередко отмечают небольшое повышение уровней в сыворотке, однако лечение должно быть прекращено, если трансаминазы достигают чрезвычайно высоких значений (например, >3 раз от нормы). Поскольку гепатотоксичность чаще встречается при применении препаратов никотиновой кислоты с замедленным высвобождением [483], предпочтительна непосредственно высвобождающаяся кристаллическая форма. Другие побочные эффекты лечения никотиновой кислотой включают нарушение или ухудшение толерантности к глюкозе и гиперурикемию. Полученные данные позволяют предположить, что никотиновую кислоту можно использовать у лиц с нарушением толерантности к глюкозе или сахарным диабетом [484], но ее надо применять с большой осторожностью у пациентов с подагрой в анамнезе, и он противопоказан при активной пептической язвенной болезни. Препарат никотиновой кислоты, нияспан[®], характеризуется как препарат с пролонгированным, но не длительным высвобождением. Этот препарат обладает сниженной гепатотоксичностью, но в любом случае необходим тщательный контроль активности печеночной АЛТ. Нияспан[®] надо принимать ежедневно перед сном в дозе 500–2000 мг.

Производные фиброевой кислоты

Производные фиброевой кислоты — клофибрат®, гемфиброзил и фенофибрат — снижают уровень триглицеридов плазмы примерно на 40% и увеличивают уровень холестерина ЛПВП примерно на 10% [233], но лишь незначительно влияют на содержание холестерина ЛПНП [178]. Эти агенты действуют через рецептор активатора пероксисом (PPAR-α), ядерный гормональный рецептор, который экспрессируется в печени и других тканях [485]. Это приводит к увеличенному окислению жирных кислот, повышению синтеза ЛПЛ и снижению экспрессии апо-СIII, каждый из которых способствует уменьшению уровня триглицеридов плазмы [485]. Физиологическим результатом оказывается уменьшение образования триглицерида ЛПОНП и увеличение ЛПЛ-опосредованного катаболизма богатых триглицеридом липопротеинов [486]. Этот рецептор также стимулирует экспрессию апо-AI и апо-AII, приводя к увеличению уровня ЛПВП. Фенофибрат можно принимать один раз в день. Другие препараты принимают дважды в день.

К побочным эффектам относят желудочно-кишечный дискомфорт и, возможно, повышенный уровень образования холестериновых желчных камней (зарегистрирован при приеме клофибрата®). Производные фиброевой кислоты необходимо применять с большой осторожностью при почечной недостаточности, поскольку эти препараты выделяются с мочой. У пациентов с такой патологией увеличен риск развития миопатии [487]. Фенофибрат, который не влияет на метаболизм статинов и имеет более низкий риск развития миопатии, предпочтителен при необходимости комбинации со статином [488–492], но у пациентов с почечной недостаточностью доза фенофибрата должна быть снижена.

О клофибрате® составилось неблагоприятное мнение из-за крупного клинического испытания, в котором было небольшое увеличение смертельных случаев от рака [493]. Поздний анализ не подтвердил эти данные [494] и нет никакого убедительного доказательства канцерогенности препарата. В двух последующих испытаниях — Хельсинском исследовании сердца (первичная профилактика) и VA HIT (вторичная профилактика) — лечение гемфиброзилом уменьшило смертельные и несмертельные случаи ИБС без изменений частоты смертности или увеличенной смертности от несердечных причин [233, 234].

Эзетимиб — ингибитор кишечного поглощения холестерина

Эзетимиб — первый препарат, ингибирующий поглощение холестерина энтероцитами в кишечнике [495]. Его применяют в виде монотерапии, стандартная доза в 10 мг понижает содержание холестерина ЛПНП на 15–20%. Этот препарат редко используют кроме как в комбинации со статинами. Эзетимиб снижает уровень холестерина ЛПНП на дополнительные 15–20% в комбинации с любым статином в любой дозе. Увеличение дозы статина с 20 до 80 мг обеспечивает только дополнительное 12% сокращение содержания холестерина ЛПНП, тогда как добавление эзетимиба в дозе 10 мг ежедневно к 20 мг статина уменьшает уровень холестерина ЛПНП на дополнительные 15–20% [496–498]. В настоящее время ожидаются результаты исследований по использованию эзетимиба в комбинации со статином.

Омега-3 жирные кислоты

Полученные из рыбы ω-3 жирные кислоты (эйкозапентаеновая кислота C20:5n-3 и докозагексаеновая кислота C22:6n-3) в значительной степени влияют на уровень липидов в плазме и антиаритмическое действие, уменьшая риск внезапной смерти [460]. В США FDA одобрил препарат омакор® по единственному показанию — снижение содержания триглицеридов у людей с концентрацией триглицеридов, натошак превышающей 5,6 мМ/л (500 мг/дл). Омакор® принимают в виде капсул, которые содержат 1 г жира, включая 900 мг этиловых эфиров ω-3 жирных кислот. Каждая капсула содержит приблизительно 465 мг ЭПК и 375 мг ДГК или, в общей сложности, 840 мг ЭПК плюс ДГК. Рекомендуемая дозировка омакора® — четыре капсулы, ежедневно

получаемые пациентами с уровнем триглицеридов 5,7–22,6 мМ/л (500–2000 мг/дл), понижает содержание триглицеридов примерно на 50%, увеличивает уровень холестерина ЛПВП примерно на 10%, снижает уровень холестерина ЛПОНП примерно на 40% и повышает уровень холестерина ЛПНП примерно на 50%. Во всех случаях соотношение общего количества холестерина к холестерину ЛПВП уменьшается примерно на 20%, а содержание холестерина не-ЛПВП понижается примерно на 10% [461, 499]. Как и в случае с фибратами, распределение частиц ЛПНП переходит с более высоких концентраций плавающего ЛПНП и более низких концентраций маленьких более плотных частиц ЛПНП [500]. Однако в отличие от фибратов ЭПК и ДГК никак не влияют на метаболизм статины, и при использовании омакора* в комбинации со статинами не происходит увеличения риска развития миопатии.

Комбинированное воздействие

Пациентам с серьезным увеличением содержания холестерина в плазме [например, >7,8 мМ/л (300 мг/дл)] или тем, чьи цели лечения заключаются в уменьшении уровней общего холестерина и холестерина ЛПНП в плазме на 50% или больше, обычно необходимо комбинированное медикаментозное лечение [178]. Эти цели могут быть достигнуты сочетаниями лекарств в более низких дозах, чем при монотерапии. Например, комбинированное применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и эзетимиба [501], никотиновой кислоты [502, 503] или секвестрантов желчных кислот [504] может снизить уровень холестерина в плазме более чем на 50% [501]. Виторин[®], препарат симвастатина (10 мг, 20 мг, 40 мг или 80 мг) плюс эзетимиб (10 мг) может понизить уровень холестерина ЛПНП на 60%. В другом случае комбинации ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы, никотиновой кислоты и секвестрантов желчных кислот могут достичь желательного эффекта уменьшения уровня липидов [505]. Пациентам с сахарным диабетом, имеющим высокие уровни триглицеридов и холестерина ЛПОНП в плазме, может помочь комбинированное применение низких доз ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы и гемфиброзила или фенофибрата. Поскольку использование ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы с никотиновой кислотой или гемфиброзилем связано с более высоким риском развития миопатии, такие комбинации надо применять осторожно. Предпочтителен фенофибрат, поскольку он с меньшей вероятностью вызывает миопатию. У большинства пациентов дозы статина должны быть ограничены 25% максимальных. Нежелательно прописывать гемфиброзил с розувастатином в дозах, превышающих 10 мг розувастатина.

Препараты ближайшего будущего

В настоящее время разрабатываются стратегии улучшения лечения дислипидемии [178]. К ним относятся более мощные статины, способные понижать уровень холестерина ЛПНП более чем на 65% [506]. Другую стратегию представляют ингибиторы МТР [507]. У этих агентов есть потенциал для снижения в плазме как уровня триглицеридов, так и холестерина, путем ингибирования образования ЛПОНП в печени. Ингибитор АХАТ2 [508] мог бы быть альтернативой эзетимибу для снижения уровня холестерина в плазме путем ингибирования кишечного поглощения холестерина. Ингибиторы СЕТР увеличивают уровень ЛПВП на 100% и могли бы предотвратить клинические случаи, вызванные осложнениями атеросклероза. В настоящее время активно идут клинические испытания двух ингибиторов СЕТР: JTT705 и торцетрапиба [509].

Была большая заинтересованность в применении антиоксидантов для лечения или предупреждения атеросклероза. Введение апо-АI или мутантных изоформ апо-АI могут замедлить развитие атеросклероза [320, 510]. Пептиды, напоминающие апо-АI, которые синтезируются из D-аминокислот, а не L-аминокислот, перспективны для пероральных методов лечения, увеличивающих обратный транспорт холестерина [511].

Хирургическое лечение

Для уменьшения уровня липидов у пациентов с тяжелой гиперхолестеринемией, не переносящих гиполипидемизирующую терапию, использовали частичный подвздошный обходной анастомоз. Такое хирургическое лечение может уменьшить уровень общего холестерина на 20–25% и вызвать регресс ангиографически измеренных атеросклеротических повреждений [181]. Кроме того, в качестве экспериментальных методов лечения для пациентов, гомозиготных по СГХ, использовали трансплантацию печени [187] и портокавальный анастомоз [188, 189] (см. выше).

Лечение пациентов с низким уровнем липопротеинов высокой плотности

Пациенты с семейной гипоальфалипотеинемией имеют нормальный или немного увеличенный уровень холестерина в плазме, но очень низкое содержание холестерина ЛПВП, что приводит к предрасположенности к развитию ИБС. У них, несмотря на наличие нормального уровня холестерина в плазме, можно обнаружить высокие значения соотношения общего холестерина к холестерину ЛПВП (например, >10). В настоящее время нет никаких достаточно эффективных методов увеличения уровня холестерина ЛПВП [512]. Значительная физическая активность лишь незначительно поддерживает уровень холестерина ЛПВП у людей с низким его содержанием [513]. При обследовании людей, в оздоровительных целях занимающихся бегом, уровень холестерина ЛПВП увеличился приблизительно на 2 мг/дл на каждые 10 миль, пробегаемых в неделю [514]. Незначительное количество алкоголя также может увеличить содержание холестерина ЛПВП [401]. Из доступных медикаментов никотиновая кислота приводит к наибольшему увеличению уровня холестерина ЛПВП (приблизительно на 15–25%) [515]; фибраты и ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы повышают содержание ЛПВП примерно на 10%. Однако мощная способность ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы снижать содержание холестерина ЛПНП и общего холестерина оказывается самым эффективным способом уменьшить соотношение общего холестерина к холестерину ЛПВП [516], а статины понижают риск клинических неблагоприятных событий, значительно не увеличивая уровень холестерина ЛПВП [517].

У пациентов с низким содержанием ЛПВП целью лечения должно быть снижение холестерина ЛПНП, и соотношения общего холестерина к холестерину ЛПВП, потому что целевые уровни холестерина ЛПНП должны быть ниже для пациентов с низким содержанием холестерина ЛПВП по сравнению с теми больными, кто имеет высокое содержание этих липопротеинов. В табл. 3-10 представлены рекомендации для этого подхода [310]. Альтернативный подход используют в настоящих руководящих принципах NCEP АТР III, советуя применение дополнительного лечения пациентов с низким уровнем холестерина ЛПВП, если содержание холестерина ЛПНП находится в целевом диапазоне, и если уровень триглицеридов превышает 2,25 мМ/л (200 мг/дл). У таких пациентов вторичная цель для холестерина не-ЛПВП вычисляется как общий холестерин минус холестерин ЛПВП. Целевой холестерин не-ЛПВП тот же самый, что и у пациентов с целевым уровнем холестерина ЛПНП плюс 0,8 мМ/л (30 мг/дл) [216].

ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА ХИЛОМИКРОНЕМИИ

У пациентов с синдромом хиломикронемии часто присутствуют острый панкреатит и тяжелая гипертриглицеридемия [уровень триглицеридов >22,6 мМ/л (2000 мг/дл)] [256]. Эти люди должны полностью исключить потребление жиров, пока уровень триглицеридов не достигнет безопасного диапазона [например, <11,3 мМ/л (1000 мг/дл)], в это время может быть установлена диета с ограничением жиров (например, <10% калорий) и необходимы проверки уровня триглицеридов. Цель заключается в том, чтобы поддерживать уровень триглицеридов менее 11,3 мМ/л (1000 мг/дл) и предпочтительно менее 4,5 мМ/л (400 мг/дл). Часто этого можно достичь изменением диеты и устранением или изменением вторичных причин гиперлипидемии, напри-

мер приема лекарственных препаратов, нарушения толерантности к глюкозе или потребления алкоголя. Однако таким пациентам часто необходим прием препаратов, понижающего уровень триглицеридов, таких как фибрат или никотиновая кислота, чтобы поддержать содержание триглицеридов плазмы в диапазоне, предотвращающем последующие эпизоды панкреатита. Есть рекомендации для ведения гипертриглицеридемии, ассоциированной с беременностью [518]. У некоторых пациентов с тяжелой гипертриглицеридемией, несмотря на жесткие ограничения потребления жиров, полезно применение орлистата [266].

Список литературы

1. Goldstein J.L., Brown M.S. Regulation of the mevalonate pathway // *Nature*. — 1990. — Vol. 343. — P. 425–430.
2. Myant N.B. Cholesterol Metabolism, LDL, and the LDL Receptor. — San Diego: Academic Press, 1990.
3. Dietschy J.M., Turley S.D., Spady D.K. Role of liver in the maintenance of cholesterol and low density lipoprotein homeostasis in different animal species, including humans // *J. Lipid Res.* — 1993. — Vol. 34. — P. 1637–1659.
4. Rader D.J., Hobbs H.H. Disorders of lipoprotein metabolism // Kasper D.L., Braunwald E., Fauci A.S. (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. — 16th ed. — New York: McGraw-Hill, 2005. — P. 2286–2298.
5. Brown M.S., Goldstein J.L. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis // *Science* — 1986. — Vol. 232. — P. 34–47.
6. Björkhem I., Eggertsen G. Genes involved in initial steps of bile acid synthesis // *Curr. Opin. Lipidol.* — 2001. — Vol. 12. — P. 97–103.
7. Russell D.W. The enzymes, regulation, and genetics of bile acid synthesis // *Annu Rev. Biochem.* — 2003. — Vol. 72. — P. 137–174.
8. Buhman K.F., Accad M., Farese Jr.R.V. Mammalian acyl-CoA: cholesterol acyltransferases // *Biochim. Biophys. Acta* — 2000. — Vol. 1529. — P. 142–154.
9. Buhman K.K., Chen H.C., Farese Jr.R.V. The enzymes of neutral lipid synthesis // *J. Biol. Chem.* — 2001. — Vol. 276. — P. 40369–40372.
10. Gotto A.M. Cholesterol intake and serum cholesterol level // *N. Engl. J. Med.* — 1991. — Vol. 324. — P. 912–913.
11. Grundy S.M., Denke M.A. Dietary influences on serum lipids and lipoproteins // *J. Lipid Res.* — 1990. — Vol. 31. — P. 1149–1172.
12. Kuwajima M., Foster D.W., McGarry J.D. Regulation of lipoprotein lipase in different rat tissues // *Metabolism*. — 1988. — Vol. 37. — P. 597–601.
13. Stein Y., Stein O. Lipoprotein lipase and atherosclerosis // *Atherosclerosis*. — 2003. — Vol. 170. — P. 1–9.
14. Stralfors P., Olsson H., Belfrage P. Hormone-sensitive lipase // Boyer P.D., Krebs E.G. *The Enzymes*. — 3rd ed. — 1987. — Vol 18. — P. 147–177.
15. Chen H.C., Farese Jr.R.V. DGAT and triglyceride synthesis, a new target for obesity treatment? // *Trends Cardiovasc. Med.* — 2000. — Vol. 10. — P. 188–192.
16. Cases S., Stone S.J., Zhou P. et al. Cloning of DGAT2, a second mammalian diacylglycerol acyltransferase, and related family members // *J. Biol. Chem.* — 2001. — Vol. 276. — P. 38870–38876.
17. Chen H.C., Farese Jr.R.V. Inhibition of triglyceride synthesis as a treatment strategy for obesity. Lessons from DGAT1-deficient mice // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2005. — Vol. 25. — P. 482–486.
18. Needleman P., Turk J., Jakschik B.A. et al. Arachidonic acid metabolism // *Annu. Rev. Biochem.* — 1986. — Vol. 55. — P. 69–102.
19. Breslow J.L. Insights into lipoprotein metabolism from studies in transgenic mice // *Annu. Rev. Physiol.* — 1994. — Vol. 56. — P. 797–810.
20. Mahley R.W., Innerarity T.L., Rall J.S.C., Weisgraber K.H. Plasma lipoproteins. apolipoprotein structure and function // *J. Lipid Res.* — 1984. — Vol. 25. — P. 1277–1294.
21. Mackness M.I., Durrington P.N. HDL, its enzymes and its potential to influence lipid peroxidation // *Atherosclerosis*. — 1995. — Vol. 115. — P. 243–253.

22. Tjoelker L.W., Wilder C., Eberhardt C et al. Anti-inflammatory properties of a platelet-activating factor acetylhydrolase // *Nature*. — 1995. — Vol. 374. — P. 549–553.
23. Innerarity T.L., Borén J., Yamanaka S., Olofsson S.O. Biosynthesis of apolipoprotein B48-containing lipoproteins. Regulation by novel post-transcriptional mechanisms // *J. Biol. Chem.* — 1996. — Vol. 271. — P. 2353–2356.
24. Anant S., Davidson N.O. Molecular mechanisms of apolipoprotein B mRNA editing // *Curr. Opin. Lipidol.* — 2001. — Vol. 12. — P. 159–165.
25. Anant S., Davidson N.O. Identification and regulation of protein components of the apolipoprotein B mRNA editing enzyme. A complex event // *Trends Cardiovasc. Med.* — 2002. — Vol. 12. — P. 311–317.
26. Knott T.J., Pease R.J., Powell L.M. et al. Complete protein sequence and identification of structural domains of human apolipoprotein B // *Nature*. — 1986. — Vol. 323. — P. 734–738.
27. Yang C.Y., Gu Z.W., Weng S.A. et al. Structure of apolipoprotein B-100 of human low density lipoproteins // *Arteriosclerosis*. — 1989. — Vol. 9. — P. 96–108.
28. Mahley R.W., Innerarity T.L. Lipoprotein receptors and cholesterol homeostasis // *Biochim. Biophys. Acta*. — 1983. — Vol. 737. — P. 197–222.
29. Borén J., Lee I., Zhu W. et al. Identification of the low density lipoprotein receptor-binding site in apolipoprotein B100 and the modulation of its binding activity by the carboxyl terminus in familial defective apo-B100 // *J. Clin. Invest.* — 1998. — Vol. 101. — P. 1084–1093.
30. Innerarity T.L., Mahley R.W., Weisgraber K.H. et al. Familial defective apolipoprotein B100. A mutation of apolipoprotein B that causes hypercholesterolemia // *J. Lipid. Res.* — 1990. — Vol. 31. — P. 1337–1349.
31. Shelness G.S., Ledford A.S. Evolution and mechanism of apolipoprotein B-containing lipoprotein assembly // *Curr. Opin. Lipidol.* — 2005. — Vol. 16. — P. 325–332.
32. Hussain M.M., Fatma S., Pan X., Iqbal J. Intestinal lipoprotein assembly // *Curr. Opin. Lipidol.* — 2005. — Vol. 16. — P. 281–285.
33. Young S.G., Farese Jr.R.V., Pierotti V.R. et al. Transgenic mice expressing human apoB100 and apoB48 // *Curr. Opin. Lipidol.* — 1994. — Vol. 5. — P. 94–101.
34. Purcell-Huynh D.A., Farese Jr.R.V., Johnson D.F. et al. Transgenic mice expressing high levels of human apolipoprotein B develop severe atherosclerotic lesions in response to a high-fat diet // *J. Clin. Invest.* — 1995. — Vol. 95. — P. 2246–2257.
35. Farese Jr.R.V., Ruland S.L., Flynn L.M. et al. Knockout of the mouse apolipoprotein B gene results in embryonic lethality in homozygotes and protection against diet-induced hypercholesterolemia in heterozygotes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1995. — Vol. 92. — P. 1774–1778.
36. Huang L.S., Voyiaziakis E., Markenson D.F. et al. Apo B gene knockout in mice results in embryonic lethality in homozygotes and neural tube defects, male infertility, and reduced HDL cholesterol ester and apo A-I transport rates in heterozygotes // *J. Clin. Invest.* — 1995. — Vol. 96. — P. 2152–2161.
37. Farese Jr.R.V., Cases S., Ruland S.L. et al. A novel function for apolipoprotein B. lipoprotein synthesis in the yolk sac is critical for maternal-fetal lipid transport in mice // *J. Lipid. Res.* — 1996. — Vol. 37. — P. 347–360.
38. Mahley R.W. Apolipoprotein E cholesterol transport protein with expanding role in cell biology // *Science*. — 1988. — Vol. 240. — P. 622–630.
39. Weisgraber K.H. Apolipoprotein E structure-function relationships // *Adv. Protein Chem.* — 1994. — Vol. 45. — P. 249–302.
40. Davignon J., Gregg R.E., Sing C.F. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis // *Arteriosclerosis*. — 1988. — Vol. 8. — P. 1–21.
41. Mahley R.W., Rall Jr.S.C. Apolipoprotein E. Far more than a lipid transport protein // *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* — 2000. — Vol. 1. — P. 507–537.
42. Mahley R.W., Huang Y. Apolipoprotein E. structure and function in lipid metabolism and neurobiology // Rosenberg R.N., Prusiner S.B., DiMauro S. (eds). *The Molecular and Genetic Basis of Neurologic and Psychiatric Disease*. — 3rd ed. — Philadelphia: Butterworth Heinemann, 2003. — P. 565–573.
43. Mahley R.W., Huang Y. Apolipoprotein E. from atherosclerosis to Alzheimer's disease and beyond // *Curr. Opin. Lipidol.* — 1999. — Vol. 10. — P. 207–217.
44. Mahley R.W., Huang Y., Rall Jr.S.C. Pathogenesis of type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia). questions, quandaries, and paradoxes // *J. Lipid. Res.* — 1999. — Vol. 40. — P. 1933–1949.

45. Mahley R.W., Rall Jr.S.C. Type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia). The role of apolipoprotein E in normal and abnormal lipoprotein metabolism // Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S. (eds). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. — Vol 2. — 8th ed. — New York: McGraw-Hill, 2001. — P. 2835–2862.
46. Dong L.M., Wilson C., Wardell M.R. et al. Human apolipoprotein E. Role of arginine 61 in mediating the lipoprotein preferences of the E3 and E4 isoforms // *J. Biol. Chem.* — 1994. — Vol. 269. — P. 22358–22365.
47. Wilson C., Wardell M.R., Weisgraber K.H. et al. Three-dimensional structure of the LDL receptor-binding domain of human apolipoprotein E // *Science*. — 1991. — Vol. 252. — P. 1817–1822.
48. Wilson C., Mau T., Weisgraber K.H., et al. Salt bridge relay triggers defective LDL receptor binding by a mutant apolipoprotein // *Structure*. — 1994. — Vol. 2. — P. 713–718.
49. Dong L.M., Parkin S., Trakhanov S.D. et al. Novel mechanism for defective receptor binding of apolipoprotein E2 in type III hyperlipoproteinemia // *Nat. Struct. Biol.* — 1996. — Vol. 3. — P. 718–722.
50. Mahley R.W., Ji Z.S. Remnant lipoprotein metabolism. Key pathways involving cell-surface heparan sulfate proteoglycans and apolipoprotein E // *J. Lipid. Res.* — 1999. — Vol. 40. — P. 1–16.
51. Zhang S.H., Reddick R.L., Piedrahita J.A., Maeda N. Spontaneous hypercholesterolemia and arterial lesions in mice lacking apolipoprotein E // *Science*. — 1992. — Vol. 258. — P. 468–471.
52. Plump A.S., Smith J.D., Hayek T et al. Severe hypercholesterolemia and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice created by homologous recombination in ES cells // *Cell*. — 1992. — Vol. 71. — P. 343–353.
53. Linsel-Nitschke P., Tall A.R. HDL as a target in the treatment of atherosclerotic cardiovascular disease // *Nat. Rev. Drug. Discov.* — 2005. — Vol. 4. — P. 193–205.
54. Tall A.R., Breslow J.L., Rubin E.M. Genetic disorders affecting plasma high-density lipoproteins // Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S. (eds). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. — Vol 2. — 8th ed. — New York: McGraw-Hill, 2001. — P. 2915–2936.
55. Cho K.H., Durbin D.M., Jonas A. Role of individual amino acids of apolipoprotein A-I in the activation of lecithin: cholesterol acyltransferase and in HDL rearrangements // *J. Lipid. Res.* — 2001. — Vol. 42. — P. 379–389.
56. Wang N., Lan D., Chen W., et al. ATP-binding cassette transporters G1 and G4 mediate cellular cholesterol efflux to high-density lipoproteins // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2004. — Vol. 101. — P. 9774–9779.
57. Yokoyama S. Assembly of high density lipoprotein by the ABCA1/apolipoprotein pathway // *Curr. Opin. Lipidol.* — 2005. — Vol. 16. — P. 269–279.
58. Plump A.S., Scott C.J., Breslow J.L. Human apolipoprotein A-I gene expression increases high density lipoprotein and suppresses atherosclerosis in the apolipoprotein E-deficient mouse // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1994. — Vol. 91. — P. 9607–9611.
59. Pászty C., Maeda N., Verstuyft J., Rubin E.M. Apolipoprotein AI transgene corrects apolipoprotein E deficiency-induced atherosclerosis in mice // *J. Clin. Invest.* — 1994. — Vol. 94. — P. 899–903.
60. Deeb S.S., Takata K., Peng R. et al. A splice-junction mutation responsible for familial apolipoprotein A-II deficiency // *Am. J. Hum. Genet.* — 1990. — Vol. 46. — P. 822–827.
61. Warden C.H., Hedrick C.C., Qiao J.H. et al. Atherosclerosis in transgenic mice overexpressing apolipoprotein A-II // *Science*. — 1993. — Vol. 261. — P. 469–472.
62. Pennacchio L.A., Olivier M., Hubacek J.A. et al. An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing // *Science*. — 2001. — Vol. 294. — P. 169–173.
63. Pennacchio L.A., Olivier M., Hubacek J.A. et al. Two independent apolipoprotein A5 haplotypes influence human plasma triglyceride levels // *Hum. Mol. Genet.* — 2002 Vol. 11. — P. 3031–3038.
64. Merkel M., Heeren J. Give me A5 for lipoprotein hydrolysis! // *J. Clin. Invest.* — 2005. — Vol. 115. — P. 2694–2696.
65. Marçais C., Verges B., Charrière S. et al. ApoA5 Q139X truncation predisposes to late-onset hyperchylomicronemia due to lipoprotein lipase impairment // *J. Clin. Invest.* — 2005. — Vol. 115. — P. 2862–2869.
66. Willnow T.E. The low-density lipoprotein receptor gene family. Multiple roles in lipid metabolism // *J. Mol. Med.* — 1999. — Vol. 77. — P. 306–315.
67. Willnow T.E., Nykjaer A., Herz J. Lipoprotein receptors. New roles for ancient proteins // *Nat. Cell Biol.* — 1999. — Vol. 1. — P. E157–E162.

68. Goldstein J.L., Hobbs H.H., Brown M.S. Familial hypercholesterolemia // Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S. (eds). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. — Vol. 2. — 8th ed. — New York: McGraw-Hill, 2001. — P. 2863–2913.
69. Rader D.J., Cohen J., Hobbs H.H. Monogenic hypercholesterolemia. New insights in pathogenesis and treatment // *J. Clin. Invest.* — 2003. — Vol. 111. — P. 1795–1803.
70. Herz J. LRP. A bright beacon at the blood-brain barrier // *J. Clin. Invest.* — 2003. — Vol. 112. — P. 1483–1485.
71. Brown M.S., Goldstein J.L. Sterol regulatory element binding proteins (SREBPs). Controllers of lipid synthesis and cellular uptake // *Nutr. Rev.* — 1998. — Vol. 56. — P. S1–S3.
72. Goldstein J.L., DeBose-Boyd R.A., Brown M.S. Protein sensors for membrane sterols // *Cell*. — 2006. — Vol. 124. — P. 35–46.
73. Horton J.D., Goldstein J.L., Brown M.S. SREBPs. Activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver // *J. Clin. Invest.* — 2002. — Vol. 109. — P. 1125–1131.
74. Nohturfft A., DeBose-Boyd R.A., Scheek S. et al. Sterols regulate cycling of SREBP cleavage-activating protein (SCAP) between endoplasmic reticulum and Golgi // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1999. — Vol. 96. — P. 11235–11240.
75. Herz J., Strickland D.K. LRP, a multifunctional scavenger and signaling receptor // *J. Clin. Invest.* — 2001. — Vol. 108. — P. 779–784.
76. Beisiegel U., Weber W., Bengtsson-Olivecrona G. Lipoprotein lipase enhances the binding of chylomicrons to low density lipoprotein receptor-related protein // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1991. — Vol. 88. — P. 8342–8346.
77. Ji Z.S., Lauer S.J., Fazio S. et al. Enhanced binding and uptake of remnant lipoproteins by hepatic lipase-secreting hepatoma cells in culture // *J. Biol. Chem.* — 1994. — Vol. 269. — P. 13429–13436.
78. Willnow T.E., Hilpert J., Armstrong S.A. et al. Defective forebrain development in mice lacking gp330/megalin // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1996. — Vol. 93. — P. 8460–8464.
79. Witztum J.L., Steinberg D. The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis. Does it hold for humans? // *Trends Cardiovasc. Med.* — 2001. — Vol. 11. — P. 93–102.
80. Trigatti B.L., Krieger M., Rigotti A. Influence of the HDL receptor SR-BI on lipoprotein metabolism and atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2003. — Vol. 23. — P. 1732–1738.
81. Witztum J.L. You are right too! // *J. Clin. Invest.* — 2005. — Vol. 115. — P. 2072–2075.
82. van Berkel T.J.C., Out R., Hoekstra M. et al. Scavenger receptors. Friend or foe in atherosclerosis? // *Curr. Opin. Lipidol.* — 2005. — Vol. 16. — P. 525–535.
83. Brunzell J.D., Deeb S.S. Familial lipoprotein lipase deficiency, apo C-II deficiency, and hepatic lipase deficiency // Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S. (eds). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. — Vol. 2. — 8th ed. — New York: McGraw-Hill, 2001. — P. 2789–2816.
84. Kern P.A. Lipoprotein lipase and hepatic lipase // *Curr. Opin. Lipidol.* — 1991. — Vol. 2. — P. 162–169.
85. Cohen J.C., Vega G.L., Grundy S.M. Hepatic lipase. New insights from genetic and metabolic studies // *Curr. Opin. Lipidol.* — 1999. — Vol. 10. — P. 259–267.
86. Thuren T., Weisgraber K.H., Sisson P., Waite M. Role of apolipoprotein E in hepatic lipase catalyzed hydrolysis of phospholipid in high-density lipoproteins // *Biochemistry*. — 1992. — Vol. 31. — P. 2332–2338.
87. Homanics G.E., de Silva H.V., Osada J. et al. Mild dyslipidemia in mice following targeted inactivation of the hepatic lipase gene // *J. Biol. Chem.* — 1995. — Vol. 270. — P. 2974–2980.
88. Busch S.J., Barnhart R.L., Martin G.A. et al. Human hepatic triglyceride lipase expression reduces high density lipoprotein and aortic cholesterol in cholesterol-fed transgenic mice // *J. Biol. Chem.* — 1994. — Vol. 269. — P. 16376–16382.
89. Fan J., Wang J., Bensadoun A. et al. Overexpression of hepatic lipase in transgenic rabbits leads to a marked reduction of plasma high density lipoproteins and intermediate density lipoproteins // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1994. — Vol. 91. — P. 8724–8728.
90. Glomset J.A., Assmann G., Gjone E., Norum K.R. Lecithin: cholesterol acyltransferase deficiency and fish eye disease // Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D. (eds). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. — Vol. 2. — 7th ed. — New York: McGraw-Hill, 1995. — P. 1933–1951.
91. Stein O., Stein Y. Lipid transfer proteins (LTP) and atherosclerosis // *Atherosclerosis*. — 2005. — Vol. 178. — P. 217–230.
92. Tall A. Plasma lipid transfer proteins // *Annu. Rev. Biochem.* — 1995. — Vol. 64. — P. 235–257.

93. Barter P.J., Brewer Jr.H.B., Chapman M.J. et al. Cholesteryl ester transfer protein. A novel target for raising HDL and inhibiting atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2003. — Vol. 23. — P. 160–167.
94. Havel R.J., Kane J.P. Introduction. Structure and metabolism of plasma lipoproteins // Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S. (eds). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* — Vol. 2. — 8th ed. — New York: McGraw-Hill, 2001. — P. 2705–2716.
95. Altmann S.W., Davis Jr.H.R., Zhu L.J. et al. Niemann-Pick C1 like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption // *Science.* — 2004. — Vol. 303. — P. 1201–1204.
96. Brown M.S., Herz J., Kowal R.C., Goldstein J.L. The low-density lipoprotein receptor-related protein. Double agent or decoy? // *Curr. Opin. Lipidol.* — 1991. — Vol. 2. — P. 65–72.
97. Ji Z.S., Fazio S., Lee Y.L., Mahley R.W. Secretion-capture role for apolipoprotein E in remnant lipoprotein metabolism involving cell surface heparan sulfate proteoglycans // *J. Biol. Chem.* — 1994. — Vol. 269. — P. 2764–2772.
98. Willnow T.E., Armstrong S.A., Hammer R.E., Herz J. Functional expression of low density lipoprotein receptor — related protein is controlled by receptor-associated protein in vivo // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1995. — Vol. 92. — P. 4537–4541.
99. Alexander C.A., Hamilton R.L., Havel R.J. Subcellular localization of B apoprotein of plasma lipoproteins in rat liver // *J. Cell. Biol.* — 1976. — Vol. 69. — P. 241–263.
100. Olofsson S.O., Asp L., Borén J. The assembly and secretion of apolipoprotein B-containing lipoproteins // *Curr. Opin. Lipidol.* — 1999. — Vol. 10. — P. 341–346.
101. Fisher E.A., Ginsberg H.N. Complexity in the secretory pathway. the assembly and secretion of apolipoprotein B-containing lipoproteins // *J. Biol. Chem.* — 2002. — Vol. 277. — P. 17377–17380.
102. Gregg R.E., Wetterau J.R. The molecular basis of abetalipoproteinemia // *Curr. Opin. Lipidol.* — 1994. — Vol. 5. — P. 81–86.
103. Berriot-Varoqueaux N., Aggerbeck L.P., Samson-Bouma M.E., Wetterau J.R. The role of the microsomal triglyceride transfer protein in abetalipoproteinemia // *Annu. Rev. Nutr.* — 2000. — Vol. 20. — P. 663–697.
104. Lewis G.F., Rader D.J. New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport // *Circ. Res.* — 2005. — Vol. 96. — P. 1221–1232.
105. Jiang X.C., Bruce C., Mar J. et al. Targeted mutation of plasma phospholipid transfer protein gene markedly reduces high-density lipoprotein levels // *J. Clin. Invest.* — 1999. — Vol. 103. — P. 907–914.
106. Huang Y., von Eckardstein A., Wu S. et al. A plasma lipoprotein containing only apolipoprotein E and with G mobility on electrophoresis releases cholesterol from cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1994. — Vol. 91. — P. 1834–1838.
107. Krieger M. Charting the fate of the «good cholesterol». Identification and characterization of the high-density lipoprotein receptor SR-BI // *Annu. Rev. Biochem.* — 1999. — Vol. 68. — P. 523–558.
108. Williams D.L., Connelly M.A., Temel R.E. et al. Scavenger receptor BI and cholesterol trafficking // *Curr. Opin. Lipidol.* — 1999. — Vol. 10. — P. 329–339.
109. Oram J.F. Tangier disease and ABCA1 // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2000. — Vol. 1529. — P. 321–330.
110. Jonas A. Lecithin cholesterol acyltransferase // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2000. — Vol. 1529. — P. 245–256.
111. Yamashita S., Hirano K.I., Sakai N., Matsuzawa Y. Molecular biology and pathophysiological aspects of plasma cholesteryl ester transfer protein // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2000. — Vol. 1529. — P. 257–275.
112. Tall A.R., Jiang X.C., Luo Y., Silver D. George Lyman Duff Memorial Lecture. Lipid transfer proteins, HDL metabolism, and atherogenesis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2000. — Vol. 20. — P. 1185–1188.
113. Rigotti A., Miettinen H.E., Krieger M. The role of the high-density lipoprotein receptor SR-BI in the lipid metabolism of endocrine and other tissues // *Endocr. Rev.* — 2003. — Vol. 24. — P. 357–387.
114. Morton R.E. Cholesteryl ester transfer protein and its plasma regulator. Lipid transfer inhibitor protein // *Curr. Opin. Lipidol.* — 1999. — Vol. 10. — P. 321–327.
115. Marotti K.R., Castle C.K., Boyle T.P. et al. Severe atherosclerosis in transgenic mice expressing simian cholesteryl ester transfer protein // *Nature.* — 1993. — Vol. 364. — P. 73–75.

116. Genest J.J., McNamara J.R., Salem D.N., Schaefer E.J. Prevalence of risk factors in men with premature coronary artery disease // *Am. J. Cardiol.* — 1991. — Vol. 67. — P. 1185–1189.
117. Greenland P., Knoll M.D., Stamler J. et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events // *JAMA.* — 2003. — Vol. 290. — P. 891–897.
118. Khot U.N., Khot M.B., Bajzer C.T. et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease // *JAMA.* — 2003. — Vol. 290. — P. 898–904.
119. The Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: Mortality rates after 10,5 years for participants in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Findings related to a priori hypotheses of the trial // *JAMA.* — 1990. — Vol. 263. — P. 1795–1801.
120. Keys A. Coronary heart disease — the global picture // *Atherosclerosis.* — 1975. — Vol. 22. — P. 149–192.
121. Consensus conference: Lowering blood cholesterol to prevent heart disease // *JAMA.* — 1985. — Vol. 253. — P. 2080–2086.
122. Berg K: Lp(a) lipoprotein. An overview // *Chem. Phys. Lipids.* — 1994. — Vol. 67/68. — P. 9–16.
123. Krauss R.M. Low-density lipoprotein subclasses and risk of coronary artery disease // *Curr. Opin. Lipidol.* — 1991. — Vol. 2. — P. 248–252.
124. Mahley R.W. Atherogenic lipoproteins and coronary artery disease. Concepts derived from recent advances in cellular and molecular biology // *Circulation.* — 1985. — Vol. 72. — P. 943–948.
125. Mahley R.W., Weisgraber K.H., Innerarity T.L., Rall Jr.S.C. Genetic defects in lipoprotein metabolism. Elevation of atherogenic lipoproteins caused by impaired catabolism // *JAMA.* — 1991. — Vol. 265. — P. 78–83.
126. Steinberg D. Lipoproteins and the pathogenesis of atherosclerosis // *Circulation.* — 1987. — Vol. 76. — P. 508–514.
127. Steinberg D. Is there a potential therapeutic role for vitamin E or other antioxidants in atherosclerosis? // *Curr. Opin. Lipidol.* — 2000. — Vol. 11. — P. 603–607.
128. Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 340. — P. 115–126.
129. Williams K.J., Tabas I. The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1995. — Vol. 15. — P. 551–561.
130. Williams K.J., Tabas I. Lipoprotein retention — and clues for atheroma regression // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2005. — Vol. 25. — P. 1536–1540.
131. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 352. — P. 1685–1695.
132. Mallat Z., Ait-Qufella H., Tedgui A. Regulatory T cell responses. Potential role in the control of atherosclerosis // *Curr. Opin. Lipidol.* — 2005. — Vol. 16. — P. 518–524.
133. Libby P. Changing concepts of atherogenesis // *J. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 247. — P. 349–358.
134. Virmani R., Kolodgie F.D., Burke A.P. et al. Lessons from sudden coronary death. A comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2000. — Vol. 20. — P. 1262–1275.
135. Davies M.J. Stability and instability. two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995 // *Circulation.* — 1996. — Vol. 94. — P. 2013–2020.
136. Stary H.C. The sequence of cell and matrix changes in atherosclerotic lesions of coronary arteries in the first forty years of life // *Eur. Heart J.* — 1990. — Vol. 11. — P. 3–19.
137. Cybulsky M.I., Gimbrone Jr.M.A. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis // *Science.* — 1991. — Vol. 251. — P. 788–791.
138. Peters W., Charo I.F. Involvement of chemokine receptor 2 and its ligand, monocyte chemoattractant protein-1, in the development of atherosclerosis. Lessons from knockout mice // *Curr. Opin. Lipidol.* — 2001. — Vol. 12. — P. 175–180.
139. Smith Jr.S.C., Anderson J.L., Cannon III R.O. et al. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease. Application to Clinical and Public Health Practice. Report from the Clinical Practice Discussion Group // *Circulation.* — 2004. — Vol. 110. — P. e550–e553.
140. Koenig W. Predicting risk and treatment benefit in atherosclerosis. the role of C-reactive protein // *Int. J. Cardiol.* — 2005. — Vol. 98. — P. 199–206.
141. Carroll M.D., Lacher D.A., Sorlie P.D. et al. Trends in serum lipids and lipoproteins of adults, 1960–2002 // *JAMA.* — 2005. — Vol. 294. — P. 1773–1781.

142. Wu Z., Yao C., Zhao D. et al. Cardiovascular disease risk factor levels and their relations to CVD rates in China — results of Sino-MONICA project // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* — 2004. — Vol. 11. — P. 275–283.
143. Castelli W.P. Making practical sense of clinical trial data in decreasing cardiovascular risk // *Am. J. Cardiol.* — 2001. — Vol. 88. — P. 16F–20F.
144. The Expert Panel: 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.
145. Kavey R.E.W., Daniels S.R., Lauer R.M. et al. American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood // *Circulation.* — 2003. — Vol. 107. — P. 1562–1566.
146. Martin M.J., Hulley S.B., Browner W.S. et al. Serum cholesterol, blood pressure, and mortality. implications from a cohort of 361, 662 men // *Lancet.* — 1986. — Vol. 2. — P. 933–936.
147. Taskinen M.R., Nikkilä E.A., Pelkonen R., Sane T. Plasma lipoproteins, lipolytic enzymes, and very low density lipoprotein triglyceride turnover in Cushing's syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1983. — Vol. 57. — P. 619–626.
148. Ettinger Jr.W.H., Hazzard W.R. Prednisone increases very low density lipoprotein and high density lipoprotein in healthy men // *Metabolism.* — 1988. — Vol. 37. — P. 1055–1058.
149. Maison P., Griffin S., Nicoue-Beglah M. et al. Impact of growth hormone (GH) treatment on cardiovascular risk factors in GH-deficient adults. a metaanalysis of blinded, randomized, placebo-controlled trials // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89. — P. 2192–2199.
150. Maldonado Castro G.F., Escobar-Morreale H.F., Ortega H. et al. Effects of normalization of GH hypersecretion on lipoprotein (a) and other lipoprotein serum levels in acromegaly // *Clin. Endocrinol.* — 2000. — Vol. 53. — P. 313–319.
151. Twickler T.B., Dallinga-Thie G.M., Zelissen P.M.J. et al: The atherogenic plasma remnant-like particle cholesterol concentration is increased in the fasting and postprandial state in active acromegalic patients // *Clin. Endocrinol.* — 2001. — Vol. 55. — P. 69–75.
152. Weinbrenner T., Züger M., Jacoby G.E. et al. Lipoprotein metabolism in patients with anorexia nervosa. a case-control study investigating the mechanisms leading to hypercholesterolaemia // *Br. J. Nutr.* — 2004. — Vol. 91. — P. 959–969.
153. Garg A. Gender differences in the prevalence of metabolic complications in familial partial lipodystrophy (Dunnigan variety) // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85. — P. 1776–1782.
154. Epstein C.J., Martin G.M., Schultz A.L., Motulsky A.G. Werner's syndrome. A review of its symptomatology, natural history, pathologic features, genetics and relationship to the natural aging process // *Medicine (Baltimore).* — 1966. — Vol. 45. — P. 177–221.
155. Lees R.S., Song C.S., Levere R.D., Kappas A. Hyperbeta-lipoproteinemia in acute intermittent porphyria // *N. Engl. J. Med.* — 1970. — Vol. 282. — P. 432–433.
156. Hülsmann W.C., Eijkenboom W.H.M., Koster J.F., Fernandes J. Glucose-6-phosphatase deficiency and hyperlipaemia // *Clin. Chim. Acta.* — 1970. — Vol. 30. — P. 775–778.
157. Jakovcic S., Khachadurian A.K., Hsia D.Y.Y. The hyperlipidemia in glycogen storage disease // *J. Lab. Clin. Med.* — 1966. — Vol. 68. — P. 769–779.
158. Moestrup S.K., Nielsen L.B. The role of the kidney in lipid metabolism // *Curr. Opin. Lipidol.* — 2005. — Vol. 16. — P. 301–306.
159. Bertolotti M., Carulli L., Concarì M. et al. Suppression of bile acid synthesis, but not of hepatic cholesterol 7 α -hydroxylase expression, by obstructive cholestasis in humans // *Hepatology.* — 2001. — Vol. 34. — P. 234–242.
160. Campbell K.M., Sabla G.E., Bezerra J.A. Transcriptional reprogramming in murine liver defines the physiologic consequences of biliary obstruction // *J. Hepatol.* — 2004. — Vol. 40. — P. 14–23.
161. Miller J.P. Dyslipoproteinaemia of liver disease // *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.* — 1990. — Vol. 4. — P. 807–832.
162. Taylor J.S., Lewis L.A., Battle Jr.J.D. et al. Plane xanthoma and multiple myeloma with lipoprotein-paraprotein complexing // *Arch. Dermatol.* — 1978. — Vol. 114. — P. 425–431.
163. Tsai L.Y., Tsai S.M., Lee S.C., Liu S.F. Falsely low LDL-cholesterol concentrations and artifactual undetectable HDL-cholesterol measured by direct methods in a patient with monoclonal paraprotein // *Clin. Chim. Acta.* — 2005. — Vol. 358. — P. 192–195.
164. Kihara S., Matsuzawa Y., Kubo M. et al. Autoimmune hyperchylomicronemia // *N. Engl. J. Med.* — 1989. — Vol. 320. — P. 1255–1259.

165. Corsini A., Roma P., Sommariva D. et al. Autoantibodies to the low density lipoprotein receptor in a subject affected by severe hypercholesterolemia // *J. Clin. Invest.* — 1986. — Vol. 78. — P. 940–946.
166. Nozaki S., Ito Y., Nakagawa T. et al. Autoimmune hyperlipidemia with inhibitory monoclonal antibodies against low density lipoprotein binding to fibroblasts in a case with multiple myeloma // *Intern. Med.* — 1997. — Vol. 36. — P. 920–925.
167. Lee G.A., Rao M.N., Grunfeld C. The effects of HIV protease inhibitors on carbohydrate and lipid metabolism // *Curr. HIV/AIDS Rep.* — 2005. — Vol. 2. — P. 39–50.
168. Hobbs H.H., Brown M.S., Goldstein J.L. Molecular genetics of the LDL receptor gene in familial hypercholesterolemia // *Hum. Mutat.* — 1992. — Vol. 1. — P. 445–466.
169. Shapiro J.R., Fallat R.W., Tsang R.C., Glueck C.J. Achilles tendinitis and tenosynovitis. A diagnostic manifestation of familial type II hyperlipoproteinemia in children // *Am. J. Dis. Child.* — 1974. — Vol. 128. — P. 486–490.
170. Barchiesi B.J., Eckel R.H., Ellis P.P. The cornea and disorders of lipid metabolism // *Surv. Ophthalmol.* — 1991. — Vol. 36. — P. 1–22.
171. Neil H.A.W., Seagroatt V., Betteridge D.J. et al. Established and emerging coronary risk factors in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia // *Heart.* — 2004. — Vol. 90. — P. 1431–1437.
172. Sprecher D.L., Schaefer E.J., Kent K.M. et al. Cardiovascular features of homozygous familial hypercholesterolemia. Analysis of 16 patients // *Am. J. Cardiol.* — 1984. — Vol. 54. — P. 20–30.
173. Coetsee G.A., van der Westhuyzen D.R., Berger G.M.B. et al. Low density lipoprotein metabolism in cultured fibroblasts from a new group of patients presenting clinically with homozygous familial hypercholesterolemia // *Arteriosclerosis.* — 1982. — Vol. 2. — P. 303–311.
174. Allen J.M., Thompson G.R., Myant N.B. et al. Cardiovascular complications of homozygous familial hypercholesterolaemia // *Br. Heart J.* — 1980. — Vol. 44. — P. 361–368.
175. Tsouli S.G., Kiortsis D.N., Argyropoulou M.I. et al. Pathogenesis, detection and treatment of Achilles tendon xanthomas // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2005. — Vol. 35. — P. 236–244.
176. Goldstein J.L., Schrott H.G., Hazzard W.R. et al. Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia // *J. Clin. Invest.* — 1973. — Vol. 52. — P. 1544–1568.
177. Hopkins P.N. Familial hypercholesterolemia-improving treatment and meeting guidelines // *Int. J. Cardiol.* — 2003. — Vol. 89. — P. 13–23.
178. Mahley R.W., Bersot T.P. Drug therapy for hypercholesterolemia and dyslipidemia // Brunton L.L., Lazo J.S., Parker K.L. (eds). *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.* — 11th ed. — New York: McGraw-Hill, 2006. — P. 933–966.
179. Illingworth D.R. Management of hypercholesterolemia // *Med. Clin. North. Am.* — 2000. — Vol. 84. — P. 23–42.
180. Stein E., Stender S., Mata P. et al. Achieving lipoprotein goals in patients at high risk with severe hypercholesterolemia. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with atorvastatin // *Am. Heart J.* — 2004. — Vol. 148. — P. 447–455.
181. Buchwald H., Varco R.L., Matts J.P. et al. Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. Report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH) // *N. Engl. J. Med.* — 1990. — Vol. 323. — P. 946–955.
182. Brown G., Albers J.J., Fisher L.D. et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B // *N. Engl. J. Med.* — 1990. — Vol. 323. — P. 1289–1298.
183. Kane J.P., Malloy M.J., Ports T.A. et al. Regression of coronary atherosclerosis during treatment of familial hypercholesterolemia with combined drug regimens // *JAMA.* — 1990. — Vol. 264. — P. 3007–3012.
184. Gagné C., Gaudet D., Bruckert E. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia // *Circulation.* — 2002. — Vol. 105. — P. 2469–2475.
185. Ziajka P. Role of low-density lipoprotein apheresis // *Am. J. Cardiol.* — 2005. — Vol. 96. — P. 67E–69E.
186. Bosch T. Practical aspects of direct adsorption of lipoproteins from whole blood by DALI LDL-apheresis // *Transfus. Apheresis. Sci.* — 2004. — Vol. 31. — P. 83–88.

187. Bilheimer D.W., Goldstein J.L., Grundy S.M. et al. Liver transplantation to provide low-density-lipoprotein receptors and lower plasma cholesterol in a child with homozygous familial hypercholesterolemia // *N. Engl. J. Med.* — 1984. — Vol. 311. — P. 1658–1664.
188. Forman M.B., Baker S.G., Mieny C.J. et al. Treatment of homozygous familial hypercholesterolaemia with portacaval shunt // *Atherosclerosis*. — 1982. — Vol. 41. — P. 349–361.
189. McNamara D.J., Ahrens Jr.E.H., Kolb R. et al. Treatment of familial hypercholesterolemia by portacaval anastomosis. Effect on cholesterol metabolism and pool sizes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1983. — Vol. 80. — P. 564–568.
190. Wade-Martins R., Saeki Y., Chiocca E.A. Infectious delivery of a 12-kb LDLR genomic locus leads to regulated complementation of low-density lipoprotein receptor deficiency in human cells // *Mol. Ther.* — 2003. — Vol. 7. — P. 604–612.
191. Tybjaerg-Hansen A., Gallagher J., Vincent J. et al. Familial defective apolipoprotein B-100. Detection in the United Kingdom and Scandinavia, and clinical characteristics of ten cases // *Atherosclerosis*. — 1990. — Vol. 80. — P. 235–242.
192. Ludwig E.H., McCarthy B.J. Haplotype analysis of the human apolipoprotein B mutation associated with familial defective apolipoprotein B100 // *Am. J. Hum. Genet.* — 1990. — Vol. 47. — P. 712–720.
193. Bersot T.P., Russell S.J., Thatcher S.R. et al. A unique haplotype of the apolipoprotein B-100 allele associated with familial defective apolipoprotein B-100 in a Chinese man discovered during a study of the prevalence of this disorder // *J. Lipid. Res.* — 1993. — Vol. 34. — P. 1149–1154.
194. Miserez A.R., Keller U. Differences in the phenotypic characteristics of subjects with familial defective apolipoprotein B-100 and familial hypercholesterolemia // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1995. — Vol. 15. — P. 1719–1729.
195. Innerarity T.L., Weisgraber K.H., Arnold K.S. et al. Familial defective apolipoprotein B-100. Low density lipoproteins with abnormal receptor binding // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1987. — Vol. 84. — P. 6919–6923.
196. Soria L.F., Ludwig E.H., Clarke H.R.G. et al. Association between a specific apolipoprotein B mutation and familial defective apolipoprotein B-100 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1989. — Vol. 86. — P. 587–591.
197. Rauh G., Schuster H., Schewe C.K. et al. Independent mutation of arginine (3500) glutamine associated with familial defective apolipoprotein B-100 // *J. Lipid. Res.* — 1993. — Vol. 34. — P. 799–805.
198. Lund-Katz S., Innerarity T.L., Arnold K.S. et al. ¹³C NMR evidence that substitution of glutamine for arginine 3500 in familial defective apolipoprotein B-100 disrupts the conformation of the receptor-binding domain // *J. Biol. Chem.* — 1991. — Vol. 266. — P. 2701–2704.
199. Arnold K.S., Balestra M.E., Krauss R.M. et al. Isolation of allele-specific, receptor-binding-defective low density lipoproteins from familial defective apolipoprotein B-100 subjects // *J. Lipid. Res.* — 1994. — Vol. 35. — P. 1469–1476.
200. Gaffney D., Reid J.M., Cameron I.M. et al. Independent mutations at codon 3500 of the apolipoprotein B gene are associated with hyperlipidemia // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1995. — Vol. 15. — P. 1025–1029.
201. Pullinger C.R., Hennessy L.K., Chatterton J.E. et al. Familial ligand-defective apolipoprotein B. Identification of a new mutation that decreases LDL receptor binding affinity // *J. Clin. Invest.* — 1995. — Vol. 95. — P. 1225–1234.
202. Schmidt E.B., Illingworth D.R., Bacon S. et al. Hypolipidemic effects of nicotinic acid in patients with familial defective apolipoprotein B-100 // *Metabolism*. — 1993. — Vol. 42. — P. 137–139.
203. Schmidt E.B., Illingworth D.R., Bacon S. et al. Hypocholesterolemic effects of cholestyramine and colestipol in patients with familial defective apolipoprotein B-100 // *Atherosclerosis*. — 1993. — Vol. 98. — P. 213–217.
204. Gallagher J.J., Myant N.B. The affinity of low-density lipoproteins and of very-low-density lipoprotein remnants for the low-density lipoprotein receptor in homozygous familial defective apolipoprotein B-100 // *Atherosclerosis*. — 1995. — Vol. 115. — P. 263–272.
205. Cohen J.C., Kimmel M., Polanski A., Hobbs H.H. Molecular mechanisms of autosomal recessive hypercholesterolemia // *Curr. Opin. Lipidol.* — 2003. — Vol. 14. — P. 121–127.
206. Garuti R., Jones C., Li W.P. et al. The modular adaptor protein autosomal recessive hypercholesterolemia (ARH) promotes low density lipoprotein receptor clustering into clathrin-coated pits // *J. Biol. Chem.* — 2005. — Vol. 280. — P. 40996–41004.

207. Lind S., Olsson A.G., Eriksson M. et al. Autosomal recessive hypercholesterolaemia. Normalization of plasma LDL cholesterol by ezetimibe in combination with statin treatment // *J. Intern. Med.* — 2004. — Vol. 256. — P. 406–412.
208. Pullinger C.R., Eng C., Salen G. et al. Human cholesterol 7 α -hydroxylase (CYP7A1) deficiency has a hypercholesterolemic phenotype // *J. Clin. Invest.* — 2002. — Vol. 110. — P. 109–117.
209. Maxwell K.N., Breslow J.L. Proprotein convertase subtilisin kexin 9. The third locus implicated in autosomal dominant hypercholesterolemia // *Curr. Opin. Lipidol.* — 2005. — Vol. 16. — P. 167–172.
210. Cohen J., Pertsemlidis A., Kotowski I.K. et al. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9 // *Nat. Genet.* — 2005. — Vol. 37. — P. 161–165.
211. Rose H.G., Kranz P., Weinstock M. et al. Inheritance of combined hyperlipoproteinemia. Evidence for a new lipoprotein phenotype // *Am. J. Med.* — 1973. — Vol. 54. — P. 148–160.
212. Nikkilä E.A., Aro A. Family study of serum lipids and lipoproteins in coronary heart-disease // *Lancet.* — 1973. — Vol. 1. — P. 954–959.
213. Sniderman A., Shapiro S., Marpole D. et al. Association of coronary atherosclerosis with hyperapobetalipoproteinemia (increased protein but normal cholesterol levels in human plasma low density (b) lipoproteins) // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1980. — Vol. 77. — P. 604–608.
214. Sniderman A.D. Applying apoB to the diagnosis and therapy of the atherogenic dyslipoproteinemias. A clinical diagnostic algorithm // *Curr. Opin. Lipidol.* — 2004. — Vol. 15. — P. 433–438.
215. Reaven G.M. Compensatory hyperinsulinemia and the development of an atherogenic lipoprotein profile. The price paid to maintain glucose homeostasis in insulin-resistant individuals // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* — 2005. — Vol. 34. — P. 49–62.
216. 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.
217. Genest Jr.J.J., Martin-Munley S.S., McNamara J.R. et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease // *Circulation.* — 1992. — Vol. 85. — P. 2025–2033.
218. Cortner J.A., Coates P.M., Gallagher P.R. Prevalence and expression of familial combined hyperlipidemia in childhood // *J. Pediatr.* — 1990. — Vol. 116. — P. 514–519.
219. Hopkins P.N., Heiss G., Ellison R.C. et al. Coronary artery disease risk in familial combined hyperlipidemia and familial hypertriglyceridemia. A case-control comparison from the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study // *Circulation.* — 2003. — Vol. 108. — P. 519–523.
220. Shoulders C.C., Naoumova R.P. USF1 implicated in the aetiology of familial combined hyperlipidaemia and the metabolic syndrome // *Trends Mol. Med.* — 2004. — Vol. 10. — P. 362–365.
221. Nishina P.M., Johnson J.P., Naggert J.K., Krauss R.M. Linkage of atherogenic lipoprotein phenotype to the low density lipoprotein receptor locus on the short arm of chromosome 19 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1992. — Vol. 89. — P. 708–712.
222. Rotter J.I., Bu X., Cantor R. et al. Multilocus genetic determination of LDL particle size in coronary artery disease families // *Clin. Res.* — 1994. — Vol. 42. — P. 16A.
223. Pajukanta P., Terwilliger J.D., Perola M. et al. Genomewide scan for familial combined hyperlipidemia genes in Finnish families, suggesting multiple susceptibility loci influencing triglyceride, cholesterol, and apolipoprotein B levels // *Am. J. Hum. Genet.* — 1999. — Vol. 64. — P. 1453–1463.
224. Aouizerat B.E., Allayee H., Bodnar J. et al. Novel genes for familial combined hyperlipidemia // *Curr. Opin. Lipidol.* — 1999. — Vol. 10. — P. 113–122.
225. Babirak S.P., Brown B.G., Brunzell J.D. Familial combined hyperlipidemia and abnormal lipoprotein lipase // *Arterioscler. Thromb.* — 1992. — Vol. 12. — P. 1176–1183.
226. Reaven G.M. Pathophysiology of insulin resistance in human disease // *Physiol. Rev.* — 1995. — Vol. 75. — P. 473–486.
227. Chait A., Albers J.J., Brunzell J.D. Very low density lipoprotein overproduction in genetic forms of hypertriglyceridaemia // *Eur. J. Clin. Invest.* — 1980. — Vol. 10. — P. 17–22.
228. Janus E.D., Nicoll A.M., Turner P.R. et al. Kinetic bases of the primary hyperlipidaemias. Studies of apolipoprotein B turnover in genetically defined subjects // *Eur. J. Clin. Invest.* — 1980. — Vol. 10. — P. 161–172.
229. Brunzell J.D., Albers J.J., Chait A. et al. Plasma lipoproteins in familial combined hyperlipidemia and monogenic familial hypertriglyceridemia // *J. Lipid. Res.* — 1983. — Vol. 24. — P. 147–155.

230. Demacker P.N.M., Veerkamp M.J., Bredie S.J.H. et al. Comparison of the measurement of lipids and lipoproteins versus assay of apolipoprotein B for estimation of coronary heart disease risk. A study in familial combined hyperlipidemia // *Atherosclerosis*. — 2000. — Vol. 153. — P. 483–490.
231. Sniderman A.D., Castro Cabezas M., Ribalta J. et al. A proposal to redefine familial combined hyperlipidaemia. Third workshop on FCHL held in Barcelona from 3 to 5 May 2001, during the Scientific Sessions of the European Society for Clinical Investigation // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2002. — Vol. 32. — P. 71–73.
232. Crouse Jr. III Hypertriglyceridemia. A contraindication to the use of bile acid binding resins // *Am. J. Med.* — 1987. — Vol. 83. — P. 243–248.
233. Frick M.H., Elo O., Haapa K. et al. Helsinki Heart Study. Primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease // *N. Engl. J. Med.* — 1987. — Vol. 317. — P. 1237–1245.
234. Rubins H.B., Robins S.J., Collins D et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 341. — P. 410–418.
235. Ford E.S. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S // *Diabetes Care*. — 2005. — Vol. 28. — P. 2745–2749.
236. Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey // *JAMA*. — 2002. — Vol. 287. — P. 356–359.
237. Ford E.S. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome. A summary of the evidence // *Diabetes Care*. — 2005. — Vol. 28. — P. 1769–1778.
238. Special Feature: Metabolic syndrome // *Nat. Med.* — 2006. — Vol. 12. — P. 26–61.
239. Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* — 2004. — Vol. 33. — P. 283–303.
240. Cheal K.L., Abbasi F., Lamendola C. et al. Relationship to insulin resistance of the Adult Treatment Panel III diagnostic criteria for identification of the metabolic syndrome // *Diabetes*. — 2004. — Vol. 53. — P. 1195–1200.
241. McLaughlin T., Reaven G., Abbasi F. et al. Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease? // *Am. J. Cardiol.* — 2005. — Vol. 96. — P. 399–404.
242. Yang Q., Graham T.E., Mody N. et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes // *Nature*. — 2005. — Vol. 436. — P. 356–362.
243. Ruan H., Lodish H.F. Regulation of insulin sensitivity by adipose tissue-derived hormones and inflammatory cytokines // *Curr. Opin. Lipidol.* — 2004. — Vol. 15. — P. 297–302.
244. de Ferranti S.D., Gauvreau K., Ludwig D.S. et al. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey // *Circulation*. — 2004. — Vol. 110. — P. 2494–2497.
245. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents. A working group report from the National High Blood Pressure Education Program // *Pediatrics*. — 1996. — Vol. 98. — P. 649–658.
246. Zhu S., Wang Z., Heshka S. et al. Waist circumference and obesity-associated risk factors among whites in the third National Health and Nutrition Examination Survey. Clinical action thresholds // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2002. — Vol. 76. — P. 743–749.
247. Hixson J.E., Vernier D.T. Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI // *J. Lipid. Res.* — 1990. — Vol. 31. — P. 545–548.
248. Hazzard W.R., Bierman E.L. Aggravation of broad-b disease (type 3 hyperlipoproteinemia) by hypothyroidism // *Arch. Intern. Med.* — 1972. — Vol. 130. — P. 822–828.
249. Kushwaha R.S., Hazzard W.R., Gagne C. et al. Type III hyperlipoproteinemia. Paradoxical hypolipidemic response to estrogen // *Ann. Intern. Med.* — 1977. — Vol. 87. — P. 517–525.
250. Grodstein F., Clarkson T.B., Manson J.E. Understanding the divergent data on postmenopausal hormone therapy // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348. — P. 645–650.
251. Hoogwerf B.J., Bantle J.P., Kuba K. et al. Treatment of type III hyperlipoproteinemia with four different treatment regimens // *Atherosclerosis*. — 1984. — Vol. 51. — P. 251–259.

252. Schaefer E.J. (discussant). Type III hyperlipoproteinemia. Diagnosis, molecular defects, pathology, and treatment. Dietary and drug treatment // *Ann. Intern. Med.* — 1983. — Vol. 98. — P. 633-640.
253. Feussner G., Eichinger M., Ziegler R. The influence of simvastatin alone or in combination with gemfibrozil on plasma lipids and lipoproteins in patients with type III hyperlipoproteinemia // *Clin. Invest.* — 1992. — Vol. 70. — P. 1027-1035.
254. Feussner G., Kurth B., Lohrmann J. Comparative effects of bezafibrate and micronised fenofibrate in patients with type III hyperlipoproteinemia // *Eur. J. Med. Res.* — 1997. — Vol. 2. — P. 165-168.
255. Illingworth D.R., O'Malley J.P. The hypolipidemic effects of lovastatin and clofibrate alone and in combination in patients with type III hyperlipoproteinemia // *Metabolism.* — 1990. — Vol. 39. — P. 403-409.
256. Chait A., Brunzell J.D. Chylomicronemia syndrome // *Adv. Intern. Med.* — 1991. — Vol. 37. — P. 249-273.
257. Santamarina-Fojo S. The familial chylomicronemia syndrome // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* — 1998. — Vol. 27. — P. 551-567.
258. Chait A., Robertson H.T., Brunzell J.D. Chylomicronemia syndrome in diabetes mellitus // *Diabetes Care.* — 1981. — Vol. 4. — P. 343-348.
259. Heilman K.M., Fisher W.R. Hyperlipidemic dementia // *Arch. Neurol.* — 1974. — Vol. 31. — P. 67-68.
260. Mathew N.T., Meyer J.S., Achari A.N., Dodson R.F. Hyperlipidemic neuropathy and dementia // *Eur. Neurol.* — 1976. — Vol. 14. — P. 370-382.
261. Babirak S.P., Iverius P.H., Fujimoto W.Y., Brunzell J.D. Detection and characterization of the heterozygote state for lipoprotein lipase deficiency // *Arteriosclerosis.* — 1989. — Vol. 9. — P. 326-334.
262. Hayden M.R., Ma Y., Brunzell J., Henderson H.E. Genetic variants affecting human lipoprotein and hepatic lipases // *Curr. Opin. Lipidol.* — 1991. — Vol. 2. — P. 104-109.
263. Gagné C., Brun L.D., Julien P. et al. Primary lipoprotein-lipase-activity deficiency. Clinical investigation of a French Canadian population // *Can. Med. Assoc. J.* — 1989. — Vol. 140. — P. 405-411.
264. Illingworth D.R., Connor W.E., Miller R.G. Abetalipoproteinemia. Report of two cases and review of therapy // *Arch. Neurol.* — 1980. — Vol. 37. — P. 659-662.
265. Partin J.S., Partin J.C., Schubert W.K., McAdams A.J. Liver ultrastructure in abetalipoproteinemia. Evolution of micronodular cirrhosis // *Gastroenterology.* — 1974. — Vol. 67. — P. 107-118.
266. Wierzbicki A.S., Reynolds T.M., Crook M.A. Usefulness of orlistat in the treatment of severe hypertriglyceridemia // *Am. J. Cardiol.* — 2002. — Vol. 89. — P. 229-231.
267. Schaefer E.J. Familial lipoprotein disorders and premature coronary artery disease // *Med Clin. North. Am.* — 1994. — Vol. 78. — P. 21-39.
268. Brunzell J.D., Schrott H.G., Motulsky A.G., Bierman E.L. Myocardial infarction in the familial forms of hypertriglyceridemia // *Metabolism.* — 1976. — Vol. 25. — P. 313-320.
269. Austin M.A., McKnight B., Edwards K.L. et al. Cardiovascular disease mortality in familial forms of hypertriglyceridemia. A 20-year prospective study // *Circulation.* — 2000. — Vol. 101. — P. 2777-2782.
270. Schaefer E.J., Zech L.A., Jenkins L.L. et al. Human apolipoprotein A-I and A-II metabolism // *J. Lipid. Res.* — 1982. — Vol. 23. — P. 850-862.
271. Brinton E.A., Eisenberg S., Breslow J.L. Increased apo A-I and apo A-II fractional catabolic rate in patients with low high density lipoprotein-cholesterol levels with or without hypertriglyceridemia // *J. Clin. Invest.* — 1991. — Vol. 87. — P. 536-544.
272. Angelin B., Hershon K.S., Brunzell J.D. Bile acid metabolism in hereditary forms of hypertriglyceridemia. Evidence for an increased synthesis rate in monogenic familial hypertriglyceridemia // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1987. — Vol. 84. — P. 5434-5438.
273. Duane W.C., Hartich L.A., Bartman A.E., Ho S.B. Diminished gene expression of ileal apical sodium bile acid transporter explains impaired absorption of bile acid in patients with hypertriglyceridemia // *J. Lipid. Res.* — 2000. — Vol. 41. — P. 1384-1389.
274. Love M.W., Craddock A.L., Angelin B. et al. Analysis of the ileal bile acid transporter gene, SLC10A2, in subjects with familial hypertriglyceridemia // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2001. — Vol. 21. — P. 2039-2045.

275. Austin M.A., Edwards K.L., Monks S.A. et al. Genome-wide scan for quantitative trait loci influencing LDL size and plasma triglyceride in familial hypertriglyceridemia // *J. Lipid. Res.* — 2003. — Vol. 44. — P. 2161–2168.
276. Scanu A.M., Fless G.M. Lipoprotein (a). Heterogeneity and biological relevance // *J. Clin. Invest.* — 1990. — Vol. 85. — P. 1709–1715.
277. Gaw A., Hobbs H.H. Molecular genetics of lipoprotein (a). New pieces to the puzzle // *Curr. Opin. Lipidol.* — 1994. — Vol. 5. — P. 149–155.
278. McLean J.W., Tomlinson J.E., Kuang W.J. et al. cDNA sequence of human apolipoprotein (a) is homologous to plasminogen // *Nature.* — 1987. — Vol. 330. — P. 132–137.
279. Dahlen G.H., Guyton J.R., Attar M. et al. Association of levels of lipoprotein Lp(a), plasma lipids, and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography // *Circulation.* — 1986. — Vol. 74. — P. 758–765.
280. Sandkamp M., Funke H., Schulte H. et al. Lipoprotein (a) is an independent risk factor for myocardial infarction at a young age // *Clin. Chem.* — 1990. — Vol. 36. — P. 20–23.
281. Genest Jr.J., Jenner J.L., McNamara J.R. et al. Prevalence of lipoprotein (a) [Lp(a)] excess in coronary artery disease // *Am. J. Cardiol.* — 1991. — Vol. 67. — P. 1039–1045.
282. Gurewich V., Mittleman M. Lipoprotein (a) in coronary heart disease. Is it a risk factor after all? // *JAMA.* — 1994. — Vol. 271. — P. 1025–1026.
283. Ridker P.M., Hennekens C.H., Stampfer M.J. A prospective study of lipoprotein (a) and the risk of myocardial infarction // *JAMA.* — 1993. — Vol. 270. — P. 2195–2199.
284. Jauhiainen M., Koskinen P., Ehnholm C. et al. Lipoprotein (a) and coronary heart disease risk. A nested case-control study of the Helsinki Heart Study participants // *Atherosclerosis.* — 1991. — Vol. 89. — P. 59–67.
285. Schaefer E.J., Lamon-Fava S., Jenner J.L. et al. Lipoprotein (a) levels and risk of coronary heart disease in men. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial // *JAMA.* — 1994. — Vol. 271. — P. 999–1003.
286. Rosengren A., Wilhelmsen L., Eriksson E. et al. Lipoprotein (a) and coronary heart disease. A prospective case-control study in a general population sample of middle aged men // *Br. Med. J.* — 1990. — Vol. 301. — P. 1248–1251.
287. Boerwinkle E., Leffert C.C., Lin J. et al. Apolipoprotein (a) gene accounts for greater than 90% of the variation in plasma lipoprotein (a) concentrations // *J. Clin. Invest.* — 1992. — Vol. 90. — P. 52–60.
288. Lamon-Fava S., Jimenez D., Christian J.C. et al. The NHLBI Twin Study. Heritability of apolipoprotein A-I, B, and low density lipoprotein subclasses and concordance for lipoprotein (a) // *Atherosclerosis.* — 1991. — Vol. 91. — P. 97–106.
289. Sandholzer C., Hallman D.M., Saha N. et al. Effects of the apolipoprotein (a) size polymorphism on the lipoprotein (a) concentration in 7 ethnic groups // *Hum. Genet.* — 1991. — Vol. 86. — P. 607–614.
290. Utermann G. The mysteries of lipoprotein (a) // *Science.* — 1989. — Vol. 246. — P. 904–910.
291. Sandholzer C., Saha N., Kark J.D. et al. Apo (a) isoforms predict risk for coronary heart disease. A study in six populations // *Arterioscler. Thromb.* — 1992. — Vol. 12. — P. 1214–1226.
292. Maher V.M.G., Brown B.G., Marcovina S.M. et al. Effects of lowering elevated LDL cholesterol on the cardiovascular risk of lipoprotein (a) // *JAMA.* — 1995. — Vol. 274. — P. 1771–1774.
293. von Eckardstein A., Schulte H., Cullen P., Assmann G. Lipoprotein (a) further increases the risk of coronary events in men with high global cardiovascular risk // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2001. — Vol. 37. — P. 434–439.
294. McCormick S.P.A., Ng J.K., Taylor S. et al. Mutagenesis of the human apolipoprotein B gene in a yeast artificial chromosome reveals the site of attachment for apolipoprotein (a) // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1995. — Vol. 92. — P. 10147–10151.
295. Gavish D., Azrolan N., Breslow J.L. Plasma Lp(a) concentration is inversely correlated with the ratio of Kringle IV/Kringle V encoding domains in the apo(a) gene // *J. Clin. Invest.* — 1989. — Vol. 84. — P. 2021–2027.
296. Kronenberg F., Lhotka K., König P. et al. Apolipoprotein (a) isoform-specific changes of lipoprotein (a) after kidney transplantation // *Eur. J. Hum. Genet.* — 2003. — Vol. 11. — P. 693–699.
297. Holmer S.R., Hengstenberg C., Kraft H.G. et al. Association of polymorphisms of the apolipoprotein(a) gene with lipoprotein(a) levels and myocardial infarction // *Circulation.* — 2003. — Vol. 107. — P. 696–701.

298. Buechler C., Ullrich H., Ritter M. et al. Lipoprotein (a) up-regulates the expression of the plasminogen activator inhibitor 2 in human blood monocytes // *Blood*. — 2001. — Vol. 97. — P. 981–986.
299. Hajjar K.A., Gavish D., Breslow J.L., Nachman R.L. Lipoprotein (a) modulation of endothelial cell surface fibrinolysis and its potential role in atherosclerosis // *Nature*. — 1989. — Vol. 339. — P. 303–305.
300. Miles L.A., Fless G.M., Levin E.G. et al. A potential basis for the thrombotic risks associated with lipoprotein (a) // *Nature*. — 1989. — Vol. 339. — P. 301–303.
301. Grainger D.J., Kirschenlohr H.L., Metcalfe J.C. et al. Proliferation of human smooth muscle cells promoted by lipoprotein (a) // *Science*. — 1993. — Vol. 260. — P. 1655–1658.
302. Marcovina S.M., Koschinsky M.L., Albers J.J., Skarlatos S. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute workshop on lipoprotein (a) and cardiovascular disease. Recent advances and future directions // *Clin. Chem.* — 2003. — Vol. 49. — P. 1785–1796.
303. Dati F., Tate J.R., Marcovina S.M., Steinmetz A. First WHO/IFCC International Reference Reagent for Lipoprotein (a) for Immunoassay — Lp(a) SRM 2B // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 2004. — Vol. 42. — P. 670–676.
304. Min W.K., Lee J.O., Huh J.W. Relation between lipoprotein(a) concentrations in patients with acute-phase response and risk analysis for coronary heart disease // *Clin. Chem.* — 1997. — Vol. 43. — P. 1891–1895.
305. Carlson L.A., Hamsten A., Asplund A. Pronounced lowering of serum levels of lipoprotein Lp(a) in hyperlipidaemic subjects treated with nicotinic acid // *J. Intern. Med.* — 1989. — Vol. 226. — P. 271–276.
306. Espeland M.A., Marcovina S.M., Miller V. et al. Effect of postmenopausal hormone therapy on lipoprotein (a) concentration // *Circulation*. — 1998. — Vol. 97. — P. 979–986.
307. Shlipak M.G., Simon J.A., Vittinghoff E. et al. Estrogen and progestin, lipoprotein (a), and the risk of recurrent coronary heart disease events after menopause // *JAMA*. — 2000. — Vol. 283. — P. 1845–1852.
308. Cohen J.C., Wang Z., Grundy S.M. et al. Variation at the hepatic lipase and apolipoprotein AI/CIII/AIV loci is a major cause of genetically determined variation in plasma HDL cholesterol levels // *J. Clin. Invest.* — 1994. — Vol. 94. — P. 2377–2384.
309. Ansell B.J., Watson K.E., Fogelman A.M. et al. High-density lipoprotein function. Recent advances // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2005. — Vol. 46. — P. 1792–1798.
310. Bersot T.P., Pépin G.M., Mahley R.W. Risk determination of dyslipidemia in populations characterized by low levels of high-density lipoprotein cholesterol // *Am. Heart. J.* — 2003. — Vol. 146. — P. 1052–1060.
311. Ashen M.D., Blumenthal R.S. Low HDL cholesterol levels // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 353. — P. 1252–1260.
312. Williams P.T. The relationships of vigorous exercise, alcohol, and adiposity to low and high high-density lipoprotein-cholesterol levels // *Metabolism*. — 2004. — Vol. 53. — P. 700–709.
313. Dhawan J. Coronary heart disease risks in Asian Indians // *Curr. Opin. Lipidol.* — 1996. — Vol. 7. — P. 196–198.
314. Tai E.S., Emmanuel S.C., Chew S.K. et al. Isolated low HDL cholesterol. An insulin-resistant state only in the presence of fasting hypertriglyceridemia // *Diabetes*. — 1999. — Vol. 48. — P. 1088–1092.
315. Mahley R.W., Palaoglu K.E., Atak Z et al. Turkish Heart Study. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins // *J. Lipid. Res.* — 1995. — Vol. 36. — P. 839–859.
316. Bersot T.P., Vega G.L., Grundy S.M. et al. Elevated hepatic lipase activity and low levels of high density lipoprotein in a normotriglyceridemic, nonobese Turkish population // *J. Lipid. Res.* — 1999. — Vol. 40. — P. 432–438.
317. Sorci-Thomas M.G., Thomas M.J. The effects of altered apolipoprotein A-I structure on plasma HDL concentration // *Trends Cardiovasc. Med.* — 2002. — Vol. 12. — P. 121–128.
318. von Eckardstein A. Differential diagnosis of familial high density lipoprotein deficiency syndromes // *Atherosclerosis* (in press).
319. Franceschini G., Sirtori C.R., Capurso A. et al. A-Milano apoprotein. Decreased high density lipoprotein cholesterol levels with significant lipoprotein modifications and without clinical atherosclerosis in an Italian family // *J. Clin. Invest.* — 1980. — Vol. 66. — P. 892–900.
320. Nissen S.E., Tsunoda T., Tuzcu E.M. et al. Effect of recombinant apoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes. A randomized controlled trial // *JAMA*. — 2003. — Vol. 290. — P. 2292–2300.

321. Boekholdt S.M., Kuivenhoven J.A., Hovingh G.K. et al. CETP gene variation. Relation to lipid parameters and cardiovascular risk // *Curr. Opin. Lipidol.* — 2004. — Vol. 15. — P. 393–398.
322. de Grooth G.J., Klerkx A.H., Stroes E.S. et al. A review of CETP and its relation to atherosclerosis // *J. Lipid. Res.* — 2004. — Vol. 45. — P. 1967–1974.
323. Santamarina-Fojo S., Hoeg J.M., Assmann G., Brewer Jr.H.B. Lecithin cholesterol acyltransferase deficiency and fish eye disease // Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S. (eds). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* — Vol. 2. — 8th ed. — New York: McGraw-Hill, 2001. — P. 2817–2833.
324. Kuivenhoven J.A., Pritchard H., Hill J. et al. The molecular pathology of lecithin: cholesterol acyltransferase (LCAT) deficiency syndromes // *J. Lipid. Res.* — 1997. — Vol. 38. — P. 191–205.
325. Glomset J.A. The plasma lecithin: cholesterol acyltransferase reaction // *J. Lipid. Res.* — 1968. — Vol. 9. — P. 155–167.
326. Ayyobi A.F., McGladdery S.H., Chan S. et al. Lecithin: cholesterol acyltransferase (LCAT) deficiency and risk of vascular disease. 25 year follow-up // *Atherosclerosis.* — 2004. — Vol. 177. — P. 361–366.
327. Carlson L.A., Philipson B. Fish-eye disease. A new familial condition with massive corneal opacities and dyslipoproteinemia // *Lancet.* — 1979. — Vol. 2. — P. 921–924.
328. Carlson L.A., Holmquist L. Evidence for the presence in human plasma of lecithin: cholesterol acyltransferase activity (b-LCAT) specifically esterifying free cholesterol of combined pre-b- and β -lipoproteins. Studies of fish eye disease patients and control subjects // *Acta Med. Scand.* — 1985. — Vol. 218. — P. 197–205.
329. Assmann G., von Eckardstein A., Brewer Jr.H.B. Familial analphalipoproteinemia. Tangier disease // Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S. (eds). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* — Vol. 2. — 8th ed. — New York: McGraw-Hill, 2001. — P. 2937–2960.
330. Serfaty-Lacrosniere C., Civeira F., Lanzberg A. et al. Homozygous Tangier disease and cardiovascular disease // *Atherosclerosis.* — 1994. — Vol. 107. — P. 85–98.
331. Bojanovski D., Gregg R.E., Zech L.A. et al. In vivo metabolism of proapolipoprotein A-I in Tangier disease // *J. Clin. Invest.* — 1987. — Vol. 80. — P. 1742–1747.
332. Bodzioch M., Orsó E., Klucken J. et al. The gene encoding ATP-binding cassette transporter 1 is mutated in Tangier disease // *Nat. Genet.* — 1999. — Vol. 22. — P. 347–351.
333. Brooks-Wilson A., Marcil M., Clee S.M. et al. Mutations in ABC1 in Tangier disease and familial high-density lipoprotein deficiency // *Nat. Genet.* — 1999. — Vol. 22. — P. 336–345.
334. Rust S., Rosier M., Funke H. et al. Tangier disease is caused by mutations in the gene encoding ATP-binding cassette transporter 1 // *Nat. Genet.* — 1999. — Vol. 22. — P. 352–355.
335. Frikke-Schmidt R., Nordestgaard B.G., Jensen G.B., Tybjaerg-Hansen A. Genetic variation in ABC transporter A1 contributes to HDL cholesterol in the general population // *J. Clin. Invest.* — 2004. — Vol. 114. — P. 1343–1353.
336. Cohen J.C., Kiss R.S., Pertsemlidis A. et al. Multiple rare alleles contribute to low plasma levels of HDL cholesterol // *Science.* — 2004. — Vol. 305. — P. 869–872.
337. Wu J., Kim J., Li Q. et al. Known mutations of apoB account for only a small minority of hypobetalipoproteinemia // *J. Lipid. Res.* — 1999. — Vol. 40. — P. 955–959.
338. Linton M.F., Farese Jr.R.V., Young S.G. Familial hypobetalipoproteinemia // *J. Lipid. Res.* — 1993. — Vol. 34. — P. 521–541.
339. Levy E., Roy C.C., Thibault L. et al. Variable expression of familial heterozygous hypobetalipoproteinemia. Transient malabsorption during infancy // *J. Lipid. Res.* — 1994. — Vol. 35. — P. 2170–2177.
340. Illingworth D.R., Kenny T.A., Orwoll E.S. Adrenal function in heterozygous and homozygous hypobetalipoproteinemia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1982. — Vol. 54. — P. 27–33.
341. Aguilar-Salinas C.A., Barrett P.H.R., Parhofer K.G. et al. Apoprotein B-100 production is decreased in subjects heterozygous for truncations of apoprotein B // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1995. — Vol. 15. — P. 71–80.
342. Parhofer K.G., Daugherty A., Kinoshita M., Schonfeld G. Enhanced clearance from plasma of low density lipoproteins containing a truncated apolipoprotein, apoB-89 // *J. Lipid. Res.* — 1990. — Vol. 31. — P. 2001–2007.
343. Vega G.L., von Bergmann K., Grundy S.M. et al. Increased catabolism of VLDL-apolipoprotein B and synthesis of bile acids in a case of hypobetalipoproteinemia // *Metabolism.* — 1987. — Vol. 36. — P. 262–269.

344. Cohen J.C., Pertsemlidis A., Fahmi S. et al. Multiple rare variants in NPC1L1 associated with reduced sterol absorption and plasma low-density lipoprotein levels // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2006. — Vol. — 103. — P. 1810–1815.
345. Young S.G., Cham C.M., Pitas R.E. et al. A genetic model for absent chylomicron formation. Mice producing apolipoprotein B in the liver, but not in the intestine // *J. Clin. Invest.* — 1995. — Vol. 96. — P. 2932–2946.
346. Runge P., Muller D.P.R., McAllister J. et al. Oral vitamin E supplements can prevent the retinopathy of abetalipoproteinaemia // *Br. J. Ophthalmol.* — 1986. — Vol. 70. — P. 166–173.
347. Jones B., Jones E.L., Bonney S.A. et al. Mutations in a Sar1 GTPase of COPII vesicles are associated with lipid absorption disorders // *Nat. Genet.* — 2003. — Vol. 34. — P. 29–31.
348. Breckenridge W.C., Little J.A., Alaupovic P. et al. Lipoprotein abnormalities associated with a familial deficiency of hepatic lipase // *Atherosclerosis.* — 1982. — Vol. 45. — P. 161–179.
349. Ruel I.L., Couture P., Gagné C. et al. Characterization of a novel mutation causing hepatic lipase deficiency among French Canadians // *J. Lipid. Res.* — 2003. — Vol. 44. — P. 1508–1514.
350. Ruel I.L., Lamarche B., Mauger J.F. et al. Effect of fenofibrate on plasma lipoprotein composition and kinetics in patients with complete hepatic lipase deficiency // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2005. — Vol. 25. — P. 2600–2607.
351. Björkhem I., Boberg K.M., Leitersdorf E. Inborn errors in bile acid biosynthesis and storage of sterols other than cholesterol // Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S. (eds). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* — Vol 2. — 8th ed. — New York: McGraw-Hill, 2001. — P. 2961–2988.
352. Salen G., Shefer S., Nguyen L. et al. Sitosterolemia // *J. Lipid. Res.* — 1992. — Vol. 33. — P. 945–955.
353. Berge K.E., Tian H., Graf G.A. et al. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters // *Science.* — 2000. — Vol. 290. — P. 1771–1775.
354. Lee M.H., Lu K., Hazard S. et al. Identification of a gene, ABCG5, important in the regulation of dietary cholesterol absorption // *Nat. Genet.* — 2001. — Vol. 27. — P. 79–83.
355. Salen G., von Bergmann K., Lütjohann D. et al. Ezetimibe effectively reduces plasma plant sterols in patients with sitosterolemia // *Circulation.* — 2004. — Vol. 109. — P. 966–971.
356. Moghadasian M.H. Cerebrotendinous xanthomatosis. Clinical course, genotypes and metabolic backgrounds // *Clin. Invest. Med.* — 2004. — Vol. 27. — P. 42–50.
357. Berginer V.M., Shany S., Alkalay D. et al. Osteoporosis and increased bone fractures in cerebrotendinous xanthomatosis // *Metabolism.* — 1993. — Vol. 42. — P. 69–74.
358. Nakamura T., Matsuzawa Y., Takemura K. et al. Combined treatment with chenodeoxycholic acid and pravastatin improves plasma cholestanol levels associated with marked regression of tendon xanthomas in cerebrotendinous xanthomatosis // *Metabolism.* — 1991. — Vol. 40. — P. 741–746.
359. Peynet J., Laurent A., De Liege P. et al. Cerebrotendinous xanthomatosis. Treatments with simvastatin, lovastatin, and chenodeoxycholic acid in 3 siblings // *Neurology.* — 1991. — Vol. 41. — P. 434–436.
360. Klima H., Ullrich K., Aslanidis C. et al. A splice junction mutation causes deletion of a 72-base exon from the mRNA for lysosomal acid lipase in a patient with cholesteryl ester storage disease // *J. Clin. Invest.* — 1993. — Vol. 92. — P. 2713–2718.
361. Schmitz G., Assmann G. Acid lipase deficiency. Wolman disease and cholesteryl ester storage disease // Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D. (eds). *The Metabolic Basis of Inherited Disease.* — Vol 2. — 6th ed. — New York: McGraw-Hill, 1989. — P. 1623–1644.
362. Anderson R.A., Byrum R.S., Coates P.M., Sando G.N. Mutations at the lysosomal acid cholesteryl ester hydrolase gene locus in Wolman disease // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1994. — Vol. 91. — P. 2718–2722.
363. Sokol R.J., Kayden H.J., Bettis D.B. et al. Isolated vitamin E deficiency in the absence of fat malabsorption — familial and sporadic cases. Characterization and investigation of causes // *J. Lab. Clin. Med.* — 1988. — Vol. 111. — P. 548–559.
364. Kayden H.J. The neurologic syndrome of vitamin E deficiency. A significant cause of ataxia // *Neurology.* — 1993. — Vol. 43. — P. 2167–2169.
365. Cavalier L., Ouahchi K., Kayden H.J. et al. Ataxia with isolated vitamin E deficiency. Heterogeneity of mutations and phenotypic variability in a large number of families // *Am. J. Hum. Genet.* — 1998. — Vol. 62. — P. 301–310.
366. Stone N.J. Secondary causes of hyperlipidemia // *Med. Clin. North. Am.* — 1994. — Vol. 78. — P. 117–141.

367. Bierman E.L. Insulin and hypertriglyceridemia // *Isr. J. Med. Sci.* — 1972. — Vol. 8. — P. 303–308.
368. Reaven G.M., Greenfield M.S. Diabetic hypertriglyceridemia. Evidence for three clinical syndromes // *Diabetes.* — 1981. — Vol. 30 (suppl 2). — P. 66–75.
369. Tomkin G.H., Owens D. Insulin and lipoprotein metabolism with special reference to the diabetic state // *Diabetes Metab. Rev.* — 1994. — Vol. 10. — P. 225–252.
370. Bagdade J.D., Porte Jr.D., Bierman E.L. Acute insulin withdrawal and the regulation of plasma triglyceride removal in diabetic subjects // *Diabetes.* — 1968. — Vol. 17. — P. 127–132.
371. Chait A., Bierman E.L., Albers J.J. Low-density lipoprotein receptor activity in cultured human skin fibroblasts. Mechanism of insulin-induced stimulation // *J. Clin. Invest.* — 1979. — Vol. 64. — P. 1309–1319.
372. Bagdade J.D., Porte Jr.D., Bierman E.L. Diabetic lipemia. A form of acquired fat-induced lipemia // *N. Engl. J. Med.* — 1967. — Vol. 276. — P. 427–433.
373. Brunzell J.D., Hazzard W.R., Motulsky A.G., Bierman E.L. Evidence for diabetes mellitus and genetic forms of hypertriglyceridemia as independent entities // *Metabolism.* — 1975. — Vol. 24. — P. 1115–1121.
374. Bowie A., Owens D., Collins P. et al. Glycosylated low density lipoprotein is more sensitive to oxidation. Implications for the diabetic patient? // *Atherosclerosis.* — 1993. — Vol. 102. — P. 63–67.
375. Edwards I.J., Terry J.G., Bell-Farrow A.D., Cefalu W.T. Improved glucose control decreases the interaction of plasma low-density lipoproteins with arterial proteoglycans // *Metabolism.* — 2002. — Vol. 51. — P. 1223–1229.
376. Sparks J.D., Sparks C.E. Insulin modulation of hepatic synthesis and secretion of apolipoprotein B by rat hepatocytes // *J. Biol. Chem.* — 1990. — Vol. 265. — P. 8854–8862.
377. Eto M., Watanabe K., Sato T., Makino I. Apolipoprotein-E2 and hyperlipoproteinemia in noninsulin-dependent diabetes mellitus // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1989. — Vol. 69. — P. 1207–1212.
378. Bogardus C., Lillioja S., Mott D.M. et al. Relationship between degree of obesity and in vivo insulin action in man // *Am. J. Physiol.* — 1985. — Vol. 248. — P. E286–E291.
379. DeFronzo R.A., Goodman A.M. The Multicenter Metformin Study Group: Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 333. — P. 541–549.
380. Rosenstock J., Vega G.L., Raskin P. Effect of intensive diabetes treatment on low-density lipoprotein apolipoprotein B kinetics in type I diabetes // *Diabetes.* — 1988. — Vol. 37P. 393–397.
381. Taskinen M.R., Kuusi T., Helve E. et al. Insulin therapy induces antiatherogenic changes of serum lipoproteins in noninsulin-dependent diabetes // *Arteriosclerosis.* — 1988. — Vol. 8. — P. 168–177.
382. Koppers L.E., Palumbo P.J. Lipid disturbances in endocrine disorders // *Med. Clin. North. Am.* — 1972. — Vol. 56. — P. 1013–1020.
383. Valdemarsson S., Hansson P., Hedner P., Nilsson-Ehle P. Relations between thyroid function, hepatic and lipoprotein lipase activities, and plasma lipoprotein concentrations // *Acta Endocrinol.* — 1983. — Vol. 104. — P. 50–56.
384. Hansson P., Valdemarsson S., Nilsson-Ehle P. Experimental hyperthyroidism in man. Effects on plasma lipoproteins, lipoprotein lipase and hepatic lipase // *Horm. Metab. Res.* — 1983. — Vol. 15. — P. 449–452.
385. Thompson G.R., Soutar A.K., Spengel F.A. et al. Defects of receptor-mediated low density lipoprotein catabolism in homozygous familial hypercholesterolemia and hypothyroidism in vivo // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1981. — Vol. 78. — P. 2591–2595.
386. Chait A., Bierman E.L., Albers J.J. Regulatory role of triiodothyronine in the degradation of low density lipoprotein by cultured human skin fibroblasts // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1979. — Vol. 48. — P. 887–889.
387. Vanhaelst L., Neve P., Chailly P., Bastenie P.A. Coronary-artery disease in hypothyroidism. Observations in clinical myxoedema // *Lancet.* — 1967. — Vol. 2. — P. 800–802.
388. Steinberg A.D. Myxedema and coronary artery disease — a comparative autopsy study // *Ann. Intern. Med.* — 1968. — Vol. 68. — P. 338–344.
389. Tanis B.C., Westendorp R.G.J., Smelt A.H.M. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolaemia in patients with subclinical hypothyroidism. A reanalysis of intervention studies // *Clin. Endocrinol.* — 1996. — Vol. 44. — P. 643–649.

390. Hulley S., Grady D., Bush T. et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women // *JAMA*. — 1998. — Vol. 280. — P. 605–613.
391. Barrett-Connor E., Slone S., Greendale G. et al. The postmenopausal estrogen/progestin interventions study. Primary outcomes in adherent women // *Maturitas*. — 1997. — Vol. 27. — P. 261–274.
392. Glueck C.J., Lang J., Hamer T., Tracy T. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis when estrogen replacement therapy is given to hypertriglyceridemic women // *J. Lab. Clin. Med.* — 1994. — Vol. 123. — P. 59–64.
393. Knopp R.H., Walden C.E., Wahl P.W. et al. Oral contraceptive and postmenopausal estrogen effects on lipoprotein triglyceride and cholesterol in an adult female population. Relationships to estrogen and progestin potency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1981. — Vol. 53. — P. 1123–1132.
394. Sanada M., Tsuda M., Kodama I. et al. Substitution of transdermal estradiol during oral estrogen-progestin therapy in postmenopausal women. Effects on hypertriglyceridemia // *Menopause*. — 2004. — Vol. 11. — P. 331–336.
395. Glueck C.J., Fallat R.W., Scheel D. Effects of estrogenic compounds on triglyceride kinetics // *Metabolism*. — 1975. — Vol. 24. — P. 537–545.
396. Mosca L., Harper K., Sarkar S. et al. Effect of raloxifene on serum triglycerides in postmenopausal women. Influence of predisposing factors for hypertriglyceridemia // *Clin. Ther.* — 2001. — Vol. 23. — P. 1552–1565.
397. Windler E.E.T., Kovanen P.T., Chao Y.S. et al. The estradiol-stimulated lipoprotein receptor of rat liver. A binding site that mediates the uptake of rat lipoproteins containing apoproteins B and E // *J. Biol. Chem.* — 1980. — Vol. 255. — P. 10464–10471.
398. Heiss G., Tamir I., Davis C.E. et al. Lipoprotein-cholesterol distributions in selected North American populations. The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study // *Circulation*. — 1980. — Vol. 61. — P. 302–315.
399. Herbst K.L., Amory J.K., Brunzell J.D. et al. Testosterone administration to men increases hepatic lipase activity and decreases HDL and LDL size in 3 wk // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 284. — P. E1112–E1118.
400. Bausserman L.L., Saritelli A.L., Herbert P.N. Effects of short-term stanozolol administration on serum lipoproteins in hepatic lipase deficiency // *Metabolism*. — 1997. — Vol. 46. — P. 992–996.
401. Steinberg D., Pearson T.A., Kuller L.H. Alcohol and atherosclerosis // *Ann. Intern. Med.* — 1991. — Vol. 114. — P. 967–976.
402. Hill J.A. In vino veritas. Alcohol and heart disease // *Am. J. Med. Sci.* — 2005. — Vol. 329. — P. 124–135.
403. Joven J., Villabona C., Vilella E. et al. Abnormalities of lipoprotein metabolism in patients with the nephrotic syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 1990. — Vol. 323. — P. 579–584.
404. Saland J.M., Ginsberg H., Fisher E.A. Dyslipidemia in pediatric renal disease. Epidemiology, pathophysiology, and management // *Curr. Opin. Pediatr.* — 2002. — Vol. 14. — P. 197–204.
405. Warwick G.L., Caslake M.J., Boulton-Jones J.M. et al. Low-density lipoprotein metabolism in the nephrotic syndrome // *Metabolism*. — 1990. — Vol. 39. — P. 187–192.
406. Sani M.U., Okeahialam B.N., Aliyu S.H., Enoch D.A. Human immunodeficiency virus (HIV) related heart disease. A review // *Wien Klin. Wochenschr.* — 2005. — Vol. 117. — P. 73–81.
407. Cahn P.E., Gatell J.M., Squires K. et al. Atazanavir once-daily HIV protease inhibitor that does not cause dyslipidemia in newly treated patients. Results from two randomized clinical trials // *J. Int. Assoc. Physicians. AIDS Care*. — 2004. — Vol. 3. — P. 92–98.
408. Dubé M.P., Stein J.H., Aberg J.A. et al. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy. Recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group // *Clin. Infect. Dis.* — 2003. — Vol. 37. — P. 613–627.
409. Bagdade J.D., Porte Jr.D., Bierman E.L. Steroid-induced lipemia. A complication of high-dosage corticosteroid therapy // *Arch. Intern. Med.* — 1970. — Vol. 125. — P. 129–134.
410. Lardinois C.K., Neuman S.L. The effects of antihypertensive agents on serum lipids and lipoproteins // *Arch. Intern. Med.* — 1988. — Vol. 148. — P. 1280–1288.
411. Pollare T., Lithell H., Berne C. A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension // *N. Engl. J. Med.* — 1989. — Vol. 321. — P. 868–873.

412. Rohlfsing J.J., Brunzell J.D. The effects of diuretics and adrenergic-blocking agents on plasma lipids // *West J. Med.* — 1986. — Vol. 145. — P. 210–218.
413. Haffner S.M., Kushwaha R.S., Foster D.M. et al. Studies on the metabolic mechanism of reduced high density lipoproteins during anabolic steroid therapy // *Metabolism.* — 1983. — Vol. 32. — P. 413–420.
414. Webb O.L., Laskarzewski P.M., Glueck C.J. Severe depression of high-density lipoprotein cholesterol levels in weight lifters and body builders by self-administered exogenous testosterone and anabolic-androgenic steroids // *Metabolism.* — 1984. — Vol. 33. — P. 971–975.
415. Allen L.A., O'Donnell C.J., Giugliano R.P. et al. Care concordant with guidelines predicts decreased long-term mortality in patients with unstable angina pectoris and non-ST-elevation myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* — 2004. — Vol. 93. — P. 1218–1222.
416. Lloyd-Jones D.M., Camargo C.A., Allen L.A. et al. Predictors of long-term mortality after hospitalization for primary unstable angina pectoris and non-ST-elevation myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* — 2003. — Vol. 92. — P. 1155–1159.
417. American Heart Association: Heart Disease and Stroke Statistics — 2006 Update. Dallas, American Heart Association, 2006.
418. Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment. Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins // *Lancet.* — 2005. — Vol. 366. — P. 1267–1278.
419. Antman E.M., Anbe D.T., Armstrong P.W. et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction) // *Circulation.* — 2004. — Vol. 110. — P. e82–e293.
420. Law M.R., Wald N.J., Rudnicka A.R. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke. Systematic review and meta-analysis // *Br. Med. J.* — 2003. — Vol. 326. — P. 1423.
421. Wilson P.W.F., D'Agostino R.B., Levy D. et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories // *Circulation.* — 1998. — Vol. 97. — P. 1837–1847.
422. Shepherd J., Cobbe S.M., Ford I. et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 333. — P. 1301–1307.
423. Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A. et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 335. — P. 1001–1009.
424. Sever P.S., Dahlöf B., Poulter N.R. et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). A multicentre randomised controlled trial // *Lancet.* — 2003. — Vol. 361. — P. 1149–1158.
425. Pi-Sunyer F.X., Becker D.M., Bouchard C. et al. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. The Evidence Report, Bethesda, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health (NIH Publ. No. 98-4083). — 1998. — P. 58–59.
426. Diekman T., Lansberg P.J., Kastelein J.J.P., Wiersinga W.M. Prevalence and correction of hypothyroidism in a large cohort of patients referred for dyslipidemia // *Arch. Intern. Med.* — 1995. — Vol. 155. — P. 1490–1495.
427. Watson W.C., Buchanan K.D., Dickson C. Serum cholesterol levels after myocardial infarction // *Br. Med. J.* — 1963. — Vol. 2. — P. 709–712.
428. Warnick G.R., Nauck M., Rifai N. Evolution of methods for measurement of HDL-cholesterol. From ultracentrifugation to homogeneous assays // *Clin. Chem.* — 2001. — Vol. 47. — P. 1579–1596.
429. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge // *Clin. Chem.* — 1972. — Vol. 18. — P. 499–502.
430. Castelli W.P., Garrison R.J., Wilson P.W.F. et al. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study // *JAMA.* — 1986. — Vol. 256. — P. 2835–2838.
431. Castelli W.P., Abbott R.D., McNamara P.M. Summary estimates of cholesterol used to predict coronary heart disease // *Circulation.* — 1983. — Vol. 67. — P. 730–734.

432. Stampfer M.J., Sacks F.M., Salvini S. et al. A prospective study of cholesterol, apolipoproteins, and the risk of myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* — 1991. — Vol. 325. — P. 373–381.
433. Stamler J., Daviglus M.L., Garside D.B. et al. Relationship of baseline serum cholesterol levels in 3 large cohorts of younger men to long-term coronary, cardiovascular, and all-cause mortality and to longevity // *JAMA.* — 2000. — Vol. 284. — P. 311–318.
434. Lloyd-Jones D.M., Leip E.P., Larson M.G. et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age // *Circulation.* — 2006. — Vol. 113. — P. 791–798.
435. Grundy S.M., Cleeman J.I., Merz C.N.B. et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines // *Circulation.* — 2004. — Vol. 110. — P. 227–239.
436. Wood D., De Backer G., Faergeman O. et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention. Summary of recommendations // *Eur. Heart J.* — 1998. — Vol. 19. — P. 1434–1503.
437. Blankenhorn D.H., Nessim S.A., Johnson R.L. et al. Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts // *JAMA.* — 1987. — Vol. 257. — P. 3233–3240.
438. Ornish D., Brown S.E., Scherwitz L.W. et al. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The Lifestyle Heart Trial // *Lancet.* — 1990. — Vol. 336. — P. 129–133.
439. Brown B.G., Zhao X.Q., Sacco D.E., Albers J.J. Lipid lowering and plaque regression. New insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease // *Circulation.* — 1993. — Vol. 87. — P. 1781–1791.
440. Foley K.A., Simpson Jr.R.J., Crouse Jr. III et al. Effectiveness of statin titration on low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in patients at high risk of atherogenic events // *Am. J. Cardiol.* — 2003. — Vol. 92. — P. 79–81.
441. Criqui M.H. Cholesterol, primary and secondary prevention, and all-cause mortality // *Ann. Intern. Med.* — 1991. — Vol. 115. — P. 973–976.
442. Grundy S.M., Benjamin I.J., Burke G.L. et al. Diabetes and cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association // *Circulation.* — 1999. — Vol. 100. — P. 1134–1146.
443. Haffner S.M., Lehto S., Rönnemaa T. et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 339. — P. 229–234.
444. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes. A randomised placebo-controlled trial // *Lancet.* — 2003. — Vol. 361. — P. 2005–2016.
445. American Diabetes Association: Dyslipidemia management in adults with diabetes // *Diabetes Care.* — 2004. — Vol. 27 (suppl. 1). — P. S68–S71.
446. The Expert Panel: Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II) // *JAMA* — 1993. — Vol. 269. — P. 3015–3023.
447. Connor W.E., Connor S.L. The dietary treatment of hyperlipidemia. Rationale, technique and efficacy // *Med. Clin. North. Am.* — 1982. — Vol. 66. — P. 485–518.
448. Kohli P., Greenland P. Role of the metabolic syndrome in risk assessment for coronary heart disease // *JAMA.* — 2006. — Vol. 295. — P. 819–821.
449. Strong K., Mathers C., Leeder S., Beaglehole R. Preventing chronic diseases. How many lives can we save? // *Lancet.* — 2005. — Vol. 366. — P. 1578–1582.
450. Krauss R.M., Eckel R.H., Howard B. et al. AHA dietary guidelines. Revision 2000. A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association // *Circulation.* — 2000. — Vol. 102. — P. 2284–2299.
451. Denke M.A., Grundy S.M. Individual responses to a cholesterol-lowering diet in 50 men with moderate hypercholesterolemia // *Arch. Intern. Med.* — 1994. — Vol. 154. — P. 317–325.
452. Ginsberg H.N., Barr S.L., Gilbert A. et al. Reduction of plasma cholesterol levels in normal men on an American Heart Association Step 1 diet or a Step 1 diet with added monounsaturated fat // *N. Engl. J. Med.* — 1990. — Vol. 322. — P. 574–579.
453. Hunninghake D.B., Stein E.A., Dujovne C.A. et al. The efficacy of intensive dietary therapy alone or combined with lovastatin in outpatients with hypercholesterolemia // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 328. — P. 1213–1219.

454. Cobb M.M., Teitelbaum H.S., Breslow J.L. Lovastatin efficacy in reducing low-density lipoprotein cholesterol levels on high- vs low-fat diets // *JAMA*. — 1991. — Vol. 265. — P. 997–1001.
455. Schaefer E.J., Lichtenstein A.H., Lamon-Fava S. et al. Efficacy of a National Cholesterol Education Program Step 2 diet in normolipidemic and hypercholesterolemic middle-aged and elderly men and women // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1995. — Vol. 15. — P. 1079–1085.
456. Willett W.C. Diet and health. What should we eat? // *Science*. — 1994. — Vol. 264. — P. 532–537.
457. Horton J.D., Cuthbert J.A., Spady D.K. Dietary fatty acids regulate hepatic low density lipoprotein (LDL) transport by altering LDL receptor protein and mRNA levels // *J. Clin. Invest.* — 1993. — Vol. 92. — P. 743–749.
458. Mensink R.P., Katan M.B. Effect of a diet enriched with monounsaturated or polyunsaturated fatty acids on levels of low-density and high-density lipoprotein cholesterol in healthy women and men // *N. Engl. J. Med.* — 1989. — Vol. 321. — P. 436–441.
459. Katan M.B., Zock P.L., Mensink R.P. Trans fatty acids and their effects on lipoproteins in humans // *Annu. Rev. Nutr.* — 1995. — Vol. 473–493.
460. Kris-Etherton P.M., Harris W.S., Appel L.J. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease // *Circulation*. — 2002. — Vol. 106. — P. 2747–2757.
461. Harris W.S., Ginsberg H.N., Arunakul N. et al. Safety and efficacy of Omacor in severe hypertriglyceridemia // *J. Cardiovasc. Risk*. — 1997. — Vol. 4. — P. 385–391.
462. Leaf A., Xiao Y.F., Kang J.X., Billman G.E. Prevention of sudden cardiac death by n-3 polyunsaturated fatty acids // *Pharmacol. Ther.* — 2003. — Vol. 98. — P. 355–377.
463. Friday K.E., Childs M.T., Tsunehara C.H. et al. Elevated plasma glucose and lowered triglyceride levels from omega-3 fatty acid supplementation in type II diabetes // *Diabetes Care*. — 1989. — Vol. 12. — P. 276–281.
464. Grundy S.M. Comparison of monounsaturated fatty acids and carbohydrates for lowering plasma cholesterol // *N. Engl. J. Med.* — 1986. — Vol. 314. — P. 745–748.
465. Sacks F.M., Katan M. Randomized clinical trials on the effects of dietary fat and carbohydrate on plasma lipoproteins and cardiovascular disease // *Am. J. Med.* — 2002. — Vol. 113. — P. 13S–24S.
466. Connor W.E. Dietary fiber — nostrum or critical nutrient? // *N. Engl. J. Med.* — 1990. — Vol. 322. — P. 193–195.
467. Jenkins D.J.A., Wolever T.M.S., Rao A.V. et al. Effect on blood lipids of very high intakes of fiber in diets low in saturated fat and cholesterol // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 329. — P. 21–26.
468. Sprecher D.L., Harris B.V., Goldberg A.C. et al. Efficacy of psyllium in reducing serum cholesterol levels in hypercholesterolemic patients on high- or low-fat diets // *Ann. Intern. Med.* — 1993. — Vol. 119. — P. 545–554.
469. Miettinen T.A., Puska P., Gylling H. et al. Reduction of serum cholesterol with sitostanol-ester margarine in a mildly hypercholesterolemic population // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 333. — P. 1308–1312.
470. Warshafsky S., Kamer R.S., Sivak S.L. Effect of garlic on total serum cholesterol. A meta-analysis // *Ann. Intern. Med.* — 1993. — Vol. 119. — P. 599–605.
471. Sabaté J., Fraser G.E., Burke K. et al. Effects of walnuts on serum lipid levels and blood pressure in normal men // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 328. — P. 603–607.
472. Jenkins D.J.A., Kendall C.W.C., Marchie A. et al. Effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods vs lovastatin on serum lipids and C-reactive protein // *JAMA*. — 2003. — Vol. 290. — P. 502–510.
473. Fletcher B., Berra K., Ades P. et al. Managing abnormal blood lipids. A collaborative approach // *Circulation*. — 2005. — Vol. 112. — P. 3184–3209.
474. Stein E.A., Lane M., Laskarzewski P. Comparison of statins in hypertriglyceridemia // *Am. J. Cardiol.* — 1998. — Vol. 81. — P. 66B–69B.
475. Liao J.K. Effects of statins on 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibition beyond low-density lipoprotein cholesterol // *Am. J. Cardiol.* — 2005. — Vol. 96 (suppl.). — P. 24F–33F.
476. Omar M.A., Wilson J.P., Cox T.S. Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors // *Ann. Pharmacother.* — 2001. — Vol. 35. — P. 1096–1107.
477. Pasternak R.C., Smith Jr.S.C., Bairey-Merz C.N. et al. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins // *Circulation*. — 2002. — Vol. 106. — P. 1024–1028.
478. Thompson P.D., Clarkson P., Karas R.H. Statin-associated myopathy // *JAMA*. — 2003. — Vol. 289. — P. 1681–1690.

479. Ast M., Frishman W.H. Bile acid sequestrants // *J. Clin. Pharmacol.* — 1990. — Vol. 30. — P. 99–106.
480. Shepherd J., Packard C.J., Bicker S. et al. Cholestyramine promotes receptor-mediated low-density-lipoprotein catabolism // *N. Engl. J. Med.* — 1980. — Vol. 302. — P. 1219–1222.
481. Beil U., Crouse J.R., Einarsson K., Grundy S.M. Effects of interruption of the enterohepatic circulation of bile acids on the transport of very low density-lipoprotein triglycerides // *Metabolism.* — 1982. — Vol. 31. — P. 438–444.
482. Gurakar A., Hoeg J.M., Kostner G. et al. Levels of lipoprotein Lp(a) decline with neomycin and niacin treatment // *Atherosclerosis.* — 1985. — Vol. 57. — P. 293–301.
483. McKenney J.M., Proctor J.D., Harris S., Chinchili V.M. A comparison of the efficacy and toxic effects of sustained- vs immediate-release niacin in hypercholesterolemic patients // *JAMA.* — 1994. — Vol. 271. — P. 672–677.
484. Elam M.B., Hunninghake D.B., Davis K.B. et al. Effect of niacin on lipid and lipoprotein levels and glycemic control in patients with diabetes and peripheral arterial disease. The ADMIT study. A randomized trial // *JAMA.* — 2000. — Vol. 284. — P. 1263–1270.
485. Kersten S., Desvergne B., Wahli W. Roles of PPARs in health and disease // *Nature.* — 2000. — Vol. 405. — P. 421–424.
486. Kissebah A.H., Adams P.W., Harrigan P., Wynn V. The mechanism of action of clofibrate and tetracosinoylfructose (bradilane) on the kinetics of plasma free fatty acid and triglyceride transport in Type IV and Type V hypertriglyceridaemia // *Eur. J. Clin. Invest.* — 1974. — Vol. 4. — P. 163–174.
487. Pierides A.M., Alvarez-Ude F., Kerr D.N.S., Skillen A.W. Clofibrate-induced muscle damage in patients with chronic renal failure // *Lancet.* — 1975. — Vol. 2. — P. 1279–1282.
488. Prueksaritanont T., Subramanian R., Fang X. et al. Glucuronidation of statins in animals and humans. A novel mechanism of statin lactonization // *Drug Metab. Disp.* — 2002. — Vol. 30. — P. 505–512.
489. Prueksaritanont T., Tang C., Qiu Y. et al. Effects of fibrates on metabolism of statins in human hepatocytes // *Drug Metab. Disp.* — 2002. — Vol. 30. — P. 1280–1287.
490. Prueksaritanont T., Zhao J.J., Ma B. et al. Mechanistic studies on metabolic interactions between gemfibrozil and statins // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2002. — Vol. 301. — P. 1042–1051.
491. Bergman A.J., Murphy G., Burke J. et al. Simvastatin does not have a clinically significant pharmacokinetic interaction with fenofibrate in humans // *J. Clin. Pharmacol.* — 2004. — Vol. 44. — P. 1054–1062.
492. Martin P.D., Dane A.L., Schneck D.W., Warwick M.J. An open-label, randomized, three-way crossover trial of the effects of coadministration of rosuvastatin and fenofibrate on the pharmacokinetic properties of rosuvastatin and fenofibric acid in healthy male volunteers // *Clin. Ther.* — 2003. — Vol. 25. — P. 459–471.
493. Committee of Principal Investigators: A co-operative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. Report from the Committee of Principal Investigators // *Br. Heart J.* — 1978. — Vol. 40. — P. 1069–1118.
494. Heady J.A., Morris J.N., Oliver M.F. WHO clofibrate / cholesterol trial. Clarifications // *Lancet.* — 1992. — Vol. 340. — P. 1405–1406.
495. van Heek M., Farley C., Compton D.S. et al. Comparison of the activity and disposition of the novel cholesterol absorption inhibitor, SCH58235, and its glucuronide, SCH60663 // *Br. J. Pharmacol.* — 2000. — Vol. 129. — P. 1748–1754.
496. Ballantyne C.M., Houri J., Notarbartolo A. et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia. A prospective, randomized, double-blind trial // *Circulation.* — 2003. — Vol. 107. — P. 2409–2415.
497. Melani L., Mills R., Hassman D. et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia. A prospective, randomized, double-blind trial // *Eur. Heart. J.* — 2003. — Vol. 24. — P. 717–728.
498. Ballantyne C.M., Blazing M.A., King T.R. et al. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with atorvastatin in adults with hypercholesterolemia // *Am. J. Cardiol.* — 2004. — Vol. 93. — P. 1487–1494.
499. Pownall H.J., Brauchi D., Kilinc C. et al. Correlation of serum triglyceride and its reduction by w-3 fatty acids with lipid transfer activity and the neutral lipid compositions of high-density and low-density lipoproteins // *Atherosclerosis.* — 1999. — Vol. 143. — P. 285–297.

500. Stalenhoef A.F.H., de Graaf J., Wittekoek M.E. et al. The effect of concentrated n-3 fatty acids versus gemfibrozil on plasma lipoproteins, low density lipoprotein heterogeneity and oxidizability in patients with hypertriglyceridemia // *Atherosclerosis*. — 2000. — Vol. 153. — P. 129–138.
501. Feldman T., Koren M., Insull Jr.W. et al. Treatment of high-risk patients with ezetimibe plus simvastatin co-administration versus simvastatin alone to attain National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III low-density lipoprotein cholesterol goals // *Am. J. Cardiol.* — 2004. — Vol. 93. — P. 1481–1486.
502. Kane J.P., Malloy M.J., Tun P. et al. Normalization of low-density-lipoprotein levels in heterozygous familial hypercholesterolemia with a combined drug regimen // *N. Engl. J. Med.* — 1981. — Vol. 304. — P. 251–258.
503. Illingworth D.R., Phillipson B.E., Rapp J.H., Connor W.E. Colestipol plus nicotinic acid in treatment of heterozygous familial hypercholesterolaemia // *Lancet*. — 1981. — Vol. 1. — P. 296–298.
504. Mabuchi H., Sakai T., Sakai Y. et al. Reduction of serum cholesterol in heterozygous patients with familial hypercholesterolemia. Additive effects of compactin and cholestyramine // *N. Engl. J. Med.* — 1983. — Vol. 308. — P. 609–613.
505. Malloy M.J., Kane J.P., Kunitake S.T., Tun P. Complementarity of colestipol, niacin, and lovastatin in treatment of severe familial hypercholesterolemia // *Ann. Intern. Med.* — 1987. — Vol. 107. — P. 616–623.
506. Olsson A.G., Pears J.S., McKellar J. et al. Pharmacodynamics of new HMG-CoA reductase inhibitor ZD4522 in patients with primary hypercholesterolaemia // *Atherosclerosis*. — 2000. — Vol. 151. — P. 39.
507. Wetterau J.R., Gregg R.E., Harriety T.W. et al. An MTP inhibitor that normalizes atherogenic lipoprotein levels in WHHL rabbits // *Science*. — 1998. — Vol. 282. — P. 751–754.
508. Buhman K.K., Accad M., Novak S. et al. Resistance to diet-induced hypercholesterolemia and gallstone formation in ACAT2-deficient mice // *Nat. Med.* — 2000. — Vol. 6. — P. 1341–1347.
509. van der Steeg W.A., Kuivenhoven J.A., Klerkx A.H. et al. Role of CETP inhibitors in the treatment of dyslipidemia // *Curr. Opin. Lipidol.* — 2004. — Vol. 15. — P. 631–636.
510. Rader D.J. High-density lipoproteins as an emerging therapeutic target for atherosclerosis // *JAMA*. — 2003. — Vol. 290. — P. 2322–2324.
511. Navab M., Anantharamaiah G.M., Reddy S.T. et al. Apolipoprotein A-I mimetic peptides // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2005. — Vol. 25. — P. 1325–1331.
512. Rosenson R.S. Low levels of high-density lipoprotein cholesterol (hypoalphalipoproteinemia). An approach to management // *Arch. Intern. Med.* — 1993. — Vol. 153. — P. 1528–1538.
513. Gordon D.J., Witztum J.L., Hunninghake D. et al. Habitual physical activity and high-density lipoprotein cholesterol in men with primary hypercholesterolemia. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial // *Circulation*. — 1983. — Vol. 67. — P. 512–520.
514. Williams P.T. High-density lipoprotein cholesterol and other risk factors for coronary heart disease in female runners // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 334. — P. 1298–1303.
515. Packard C.J., Stewart J.M., Third J.L.H.C. et al. Effects of nicotinic acid therapy on high-density lipoprotein metabolism in type II and type IV hyperlipoproteinaemia // *Biochim. Biophys. Acta*. — 1980. — Vol. 618. — P. 53–62.
516. Vega G.L., Grundy S.M. Lipoprotein responses to treatment with lovastatin, gemfibrozil, and nicotinic acid in normolipidemic patients with hypoalphalipoproteinemia // *Arch. Intern. Med.* — 1994. — Vol. 154. — P. 73–82.
517. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals. a randomised placebo-controlled trial // *Lancet*. — 2002. — Vol. 360. — P. 7–22.
518. Sanderson S.L., Iverius P.H., Wilson D.E. Successful hyperlipemic pregnancy // *JAMA*. — 1991. — Vol. 265. — P. 1858–1860.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

А

Абеталипопротеинемия 159, 198
Адипонектин 81
Адиipoциты 79
Акантоцитоз эритроцитов 197
Акромегалия 172
Аменорея 50, 74, 88, 93
Амилин 41
Амилоидоз 195
Анастомоз
– еюноилеальный 105
– обходной
–– желудочный 103
–– частичный желчно-панкреатический 105
–– частичный подвздошный 227
– портокавальный 176, 227
Аневризма 169, 212
Анемия 195
Анорексия нервная 38, 172
Апноэ 84, 87, 103
Аполипопротеин В100 семейный дефектный 176
Аполипопротеины 129
Артрит мигрирующий 105
Атаксия мозжечковая 200
Атеросклероз 138, 162, 176, 186, 191, 203, 226

Б

Бандаж желудочный 105
Белок Ниманна–Пика 150
Болезнь
– Альцгеймера 134
– Андерсона 197
– атеросклеротическая сосудистая 181
– Вольмана 200
– гастроэзофагеальная рефлюксная 89
– ишемическая сердца 71, 86, 97, 139, 162, 170, 173, 193, 201, 205
– Кушинга 42
– легких 87
– пептическая язвенная 224
– периферических артерий 212
– поликистозная яичника 184
– рыбьего глаза 160, 193, 196
– сосудов периферии 163
– Танжье 160, 193, 196
– тромбэмболическая 87
– хранения холестеринowych эфиров 200
– цереброваскулярная 87, 163, 212

В

Висфатин 82

Г

Гастропластика 104
Гепатит 172
Гепатомегалия 90
Гепатоспленомегалия 196
Гепатотоксичность 224
Гиперабеталипопротеинемия 179
Гипергликемия 81, 201, 221
Гиперемия 224
Гиперинсулинемия 34, 51, 74, 81
Гиперкапния 87
Гиперлипидемия 138, 142, 162, 169, 178, 190, 217
Гиперлипопротеинемия 170, 184, 209
Гипертензия 86, 92, 103
– идиопатическая внутричерепная 89
– легочная 26
Гипертриглицеридемия 73, 84, 140, 149, 179, 184, 189, 203
Гиперурикемия 88, 179, 201
Гиперфагия 42, 51, 74
Гиперхолестеринемия 86, 133, 142, 170, 173, 179, 184, 192, 220
Гипоадипонектинемия 81
Гипоальфалипопротеинемия 193, 227
Гипобеталипопротеинемия 196
Гипогликемия 75
Гипогонадизм 21, 74
Гипокалиемия 95
Гипокальциемия 105
Гипоксемия артериальная 88
Гипоксия 87
Гиполипидемия 196
Гипопитуитаризм 172
Гипотиреоз 43, 74, 170, 180, 202
Гипофагия 29, 72
Глюкозурия 91
Голопрозэнцефалия 146
Грелин 37
Грыжи внутренние 104

Д

Дефицит
– аполипопротеина СII 189
– белкатранспортера холестеринowych эфиров 195

- витамина Е изолированный 200
- инсулина 201
- лептина 50, 74
- лецитинхолестеринацилтрансферазы 195
- липазы липопротейна 187
- печеночной липазы 199
- Диабет 50, 81, 86, 91, 102, 107, 163, 170, 180, 181, 201
- Дисбеталипопротеинемия 170, 184
- Дислипидемия 71, 86, 91, 163, 170, 179, 212
- Дистрофия
 - адипозогенитальная 21
 - сетчатки пигментная 197
- Дисфагия 105

Е

Емкость энергетическая 96

З

Заболевание

- неврологическое дегенеративное 197
- периферическое сосудистое 184
- раннее сосудистое 193
- рестриктивное легочное 87

Запор 102

Застой венозный 87

И

Инкретины 39

Инсулин 79

Инсулинрезистентность 34, 50, 81, 163, 172, 179, 194, 201

Инсульт ишемический 87

Инфаркт миокарда 86, 173, 185, 203

К

Камни желчные 89

Катаракта 89, 200

Катехоламины 79

Кахексия кардиальная 38

Квартет смертельный 181

Краниофарингиома 50

Кремневый вид кровеносных сосудов сетчатки 209

Ксантелазма 173, 185, 209

Ксантома 171, 201, 209

- ладоней 185
- плоская 139
- сухожилия 173
- туберозная 199

Ксантоматоз мозгосухожильный 200

Л

Лептин 31, 74, 81

Лецитин 123

Лизолецитин 123

Липаза печеночная 148

Липемия диабетическая 201

Липиды 121

Липодистрофия 172, 204

Липолиз 79

Липопротеины 121, 129

Липостатин 102

Лихорадка 43

М

Миалгия 223

Микроальбуминурия 184

Миндалины оранжевые 196

Миоглобинурия 223

Миопатия 206, 221

Н

Нарколепсия 29

Невропатия периферическая 196

Недостаточность

- лизосомальной кислой липазы 200
- липазы протеина семейная 171
- печеночная 206
- почечная 43, 160, 195, 223
- сердечная 43, 103

Некроз перипанкреатического жира 90

Нефрит интерстициальный 105

Нокаут 29

Нонсенс-мутации 174, 196

О

Обезвоживание 95

Обестатин 39

Обструкция желудка 105

Ожирение 21, 69, 82, 91, 179, 183, 208

Опухоль

- гипофиза 21
- головного мозга ложная 89

Остеоартрит 88

Остеопороз 200

П

Панкреатит 90, 187, 201, 211, 217

Парадокс липопротеинов 165

Парапротеинемия 172

Парез спинного мозга 200

Пептид YY 36
Перитонит 106
Подагра 88, 221
Полицитемия 87
Полоска жировая 169
Помутнение роговицы 139, 160, 173, 193, 199
Порок клапана сердца 99
Порфирия интермиттирующая 172
Приступ сердечный несмертельный 192
Простагландины 121
Пространство Диссе 148, 153
Псевдогипонатриемия 188

Р

Рак 88
Резистин 81
Рефлюкс гастроэзофагеальный 104

С

Синдром
– Вернера 172
– гиперпроизводства липопротеина 185
– гиповентиляции 87, 93
– задержки хиломикронов 199
– инсулинрезистентности 84, 181
– Кушинга 79
– метаболический 42, 84, 179, 181, 201, 217
– нефротический 171, 180, 204
– ожирения 50
– острый коронарный 195, 205
– пикквикский 87
– Прадера–Вилли 75
– приобретенного иммунодефицита 43
– рецидивирующей абдоминальной боли 187
– Фрелиха 21, 50
– Х 84, 179, 181, 201
– хиломикронемии 187, 201, 227
Ситостеролемиа 199
Слипание бандажа 105
Стеатогепатит неалкогольный 84, 90
Стеатоз 90
Стеноз
– аорты 173
– артериального просвета 166
Стриктура стромы 104

Т

Талия гипертриглицеридемичная 181
Тендинит 173
Термогенез 30
Транспорт холестерина обратный 160
Триациглицерин 123
Триглицериды 78, 121
Тромбоз 87, 166

У

Удар геморрагический 99
Уравнение Харриса–Бенедикта 94
Уремия 172
Уролитиаз оксалатный 105

Ф

Фактор насыщения 22
Фиброз 90
Формула Фридвальда 186
Фосфатидилинозитол 121
Фосфатидилхолин 123
Фосфолипиды 123
Фрамингемская шкала риска 212

Х

Хиломикроны 126, 149, 172, 188
Хирургия по Ру 103
Холестаз 172
Холестерин 121, 138, 169
Холецистокинин 35

Ц

Цикл Кребса 128
Циркуляция энтеропатическая 124
Цирроз печени 90, 105

Э

Эмболия легочная 87, 106
Эндосомы 141
Энтерит обходного анастомоза 105
Эритема nodosа 105
Эстрогены 82

Я

Язвы краевые 104
Ямка okayмленная 141

ПРИГЛАШЕНИЕ К СОТРУДНИЧЕСТВУ

**Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа» приглашает к сотрудничеству
авторов и редакторов медицинской литературы.**

**ИЗДАТЕЛЬСТВО СПЕЦИАЛИЗИРУЕТСЯ НА ВЫПУСКЕ
учебников, учебных пособий, атласов, руководств для врачей,
лучших переводных изданий.**

**По вопросам издания рукописей обращайтесь в отдел по работе с авторами.
Тел.: (495) 921-39-07.**

Научно-практическое издание
Серия «Эндокринология по Вильямсу»

**Генри М. Кроненберг, Шломо Мелмед,
Кеннет С. Полонски, П. Рид Ларсен**

ОЖИРЕНИЕ И НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

Перевод с английского под редакцией
И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко

Зав. редакцией *А.В. Андреева*
Выпускающий редактор *Е.А. Мартынова*
Корректоры *Е.В. Маурина, М.В. Галанцева, М.А. Шандренко*
Компьютерная верстка *Р.А. Рябов*

Подписано в печать 02.02.2010. Формат 70×100 ¹/₁₆.
Бумага мелованная. Печать офсетная.
Объем 16,5 п.л. Тираж 2000 экз. Заказ № 230

Издательство ООО «Рид Элсивер».
125009, Москва, ул. Большая Никитская, д. 24/1, стр. 5;
тел.: (495) 937-68-61, факс: (495) 937-68-62.
www.elsevier.ru

Эксклюзивный дистрибьютер в России и СНГ:
Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».
119021, Москва, ул. Россолимо, д. 4;
тел.: (495) 921-39-07, факс: (499) 246-39-47;
e-mail: info@geotar.ru, <http://www.geotar.ru>.

Отпечатано в ООО «Чебоксарская типография №1».
428019, г. Чебоксары, пр. И. Яковлева, 15.

ISBN 978-5-91713-028-6



9 785917 130286

Книги издательской группы «ГЭОТАР-Медиа»

Вы можете приобрести у следующих региональных представителей:

Республика Казахстан, 010000, Астана,
район Сарыарка, ул. Бейбитшилик, д. 47/1, офис 304;
тел./факс: 8 (7172) 28-01-39,
8 (702) 361-85-85 (моб.).

ТОО «ГЭОТАР-Медиа-Казахстан»

Республика Беларусь, 220033, Минск,
пр-т Партизанский, 6Д, оф. 101 «Б»;
тел./факс: +(375) 17-298-42-51,
+(375) 29-342-50-94.

ООО «ГЭОТАР-БелМедиа»

414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121 / Кирова, 51

(около Медицинской академии);

тел.: 8 (512) 60-87-06, тел./факс: 25-87-06,

8 (917) 170-25-22.

Медицинская книга

656015, Барнаул, ул. Новоульянская, д. 24;

тел.: 8 (902) 999-22-22.

ИП Сидоренко П.А.

308600, Белгород, Театральный пр., д. 1;

тел.: 8 (4722) 32-43-22.

МУП Магазины «Школьник»

Украина, 21037, Винница, ул. Блока, 14

(ЧП Максименко Е.В.).

Книга — почтой на Украину: а/я 4539,

тел.: +(3804)326-605-10, +(3806)883-473-89.

E-mail: maxbooks@svitonline.com

Республика Беларусь, 210027, Витебск, ул. Чкалова, 9;

тел.: (0212) 21-59-57 (дом.), 56-54-85 (моб.),

36-38-83 (раб.).

ИП И.А. Баранок

690037, Владивосток,

ул. Адмирала Юмашева, 14Б - 90;

тел.: 8 (4232) 44-12-37.

ООО «Фирма Илмга»

400066, Волгоград, проспект Ленина, 2;

тел.: 8 (8442) 38-33-94, тел./факс: 38-33-96.

Книжный магазин ООО «Современник»

160001, Вологда, ул. Мира, 38;

тел.: 8 (8172) 72-17-43, факс: 72-32-23.

ООО «Дом книги»

394026, Воронеж, ул. Геращенко, д. 4-21;

тел.: 8 (47320) 72-73-44, 72-73-45.

ООО «Регион-книга»

Воронеж, ИП Собацкий Б.Н.

Магазин «Медицинская книга»

тел.: 8-4732-405956 (мобильный)

600017, Владимир, ул. Горького, 44;

тел.: 8 (4922) 33-22-09.

ООО «Книга»

Республика Узбекистан, 700060, Ташкент,

ул. Маштабёб, 3/16;

тел.: (998-71) 233-07-97, (998-71) 255-09-93.

E-mail: ooo_alpota@mail.ru.

Представительство ИГ «ГЭОТАР-Медиа»
в Узбекистане

101990, Москва, ул. Мясницкая, д. 6/3, стр. 1;

тел.: 8 (495) 781-19-00, факс: 628-87-58.

ООО Торговый дом «Библио-глобус»

119180, Москва, ул. Б. Полянка, 28, стр. 1;

тел.: 8 (495) 780-33-70, 8 (499) 238-50-01;

ООО «Дом книги "Молодая гвардия"»

153038, Иваново, ул. Кудряшова, 98;

тел.: 8 (4932) 56-15-76, 56-20-77, 53-78-72.

ООО «Ивкнига»

664003, Иркутск, ул. 3-го июля, 8, ИГМУ,

тел.: 8 (3952) 20-06-68;

м/р Юбилейный, 100, ИИУВ,

тел.: 8 (914) 901-91-17.

Магазин «Медикнига»

Республика Татарстан, 420088, Казань, а/я 73;

тел.: 8 (843)236-32-29, 247-82-72.

«Медилитература» ООО (ЧП Мухаммадиев)

Украина, Киев,

тел.: 8-10-38-044-274-49-79.

ЧП А.С. Сниткина

350000, Краснодар, ул. Красная, 43;

тел.: 8 (8612) 62-31-19.

ГУП «Краснодарский краевой государственный
дом книги»

660130, Красноярск, ул. Гусарова, 27-26;

тел.: 8 (3912) 58-52-66, 8 (902) 925-20-36.

ЧП С.А. Войда

660049, Красноярск, проспект Мира, 86;

тел.: 8 (3912) 27-39-71.

ООО «Книжный мир»

305016, Курск;

тел.: 8 (4712) 55-45-38, 8 (910) 313-44-19.

Волокитин С.Т.

Республика Дагестан, Махачкала, ул. Толстого, 9;

ул. А. Акушкинского, 11-м (напротив старой автостанции)

Магазин «АРБАТ-МЕДИА»

тел.: (8722) 78-06-38.

arbat@td-arbat.ru

Республика Дагестан, 367030, пр-т Имама Шамиля, 55-201;

тел.: 8 (8722) 67-87-92 (раб.),

8 (722) 61-30-67 (дом.).

ЧП Э.С. Хаджиалев

Книги издательской группы «ГЭОТАР-Медиа»

Вы можете приобрести у следующих региональных представителей:

620077, Екатеринбург, ул. А. Вавилова, 12;
тел.: 8 (343) 358-12-00, 358-18-98, 359-41-04.
ООО Книготорговая компания «Дом книги»

119146, Москва, Комсомольский пр-т, 25;
тел.: 8 (495) 245-39-27.
Дом медицинской книги

634034, Томск,
ул. Беллинского, д. 55, офис 10 (НТБ ТПУ).
ООО «Книжное дело — Т»;
тел.: (3822) 56-37-72

603005, Нижний Новгород: а/я 101;
тел.: 8 (8312) 39-11-33.
ЧП Г.А. Толстопятова

630058, Новосибирск, ул. Тихая, 3;
тел.: 8 (383) 334-53-75, 263-66-88.
Спецкнига и К*

630058, Новосибирск, ул. Арбузова, 1/1;
тел.: 8 (383) 336-10-26, 336-10-27, 336-10-32.
Спецкнига и К*

Украина, 65026, Одесса, ул. Дерибасовская, 27;
тел.: (0428) 22-74-50.
Дом книги

644099, Омск, ул. Ленина, 19;
тел.: 8 (3812) 23-23-55, 24-65-35, 24-68-73.
ЧП В.Г. Хорошавин

460052, Оренбург, ул. Липовая, 9-252;
тел.: 8 (3532) 63-06-35, 8(903) 360-23-19.
ООО «Внешторгсервис»
(возможность поставки книг в страны СНГ)

614036, Пермь, ул. Леонова, 10А;
тел.: 8 (3422) 26-66-91; 26-44-10, факс: 26-20-91.
ООО «Лири-2»

410026, Саратов, ул. Московская, 157;
тел.: 8 (8452) 51-87-62, факс: 51-66-34, 52-49-59.
ООО «Читающий Саратов плюс»

Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 15;
тел.: 8(901) 310-31-48.
Магазин «Медицинская книга»

191186, Санкт-Петербург, Невский пр-т, д. 28;
тел.: 8 (812) 318-49-15, 312-01-84.
Санкт-Петербургский дом книги

Санкт-Петербург, ДК им. Н.К. Крупской,
книжная ярмарка, место 54-80;
тел.: 8 (812) 772-77-64, 8(911) 246-86-93.
ЧП И.В. Кузьменок

Украина, 61022, Харьков,
пр. Ленина, д. 4 (Харьковский ГМУ);
тел.: 8 (1038) 067-579-45-01.
«Медицинская академическая книга»: Голов Е.А.

357600, Ессентуки, Ставропольский край,
ул. Октябрьская, 424;
тел.: 8 (8793) 46-93-09.
ООО «РОССЫ» (поставки в города Южного округа)

Кабардино-Балкарская Респ., 360000, Нальчик,
пр-т Ленина, 10;
тел.: 8 (662) 42-39-53, 42-33-71.
Дом книги

Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41;
МАПО. Книжный киоск

195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр-т, д. 47/1;
СПбГМА им. И.И. Мечникова. Книжный киоск.
тел.: 8 (901) 310-31-48

Санкт-Петербург, Финский переулок, д. 4.
Дом быта. Магазин «Медицинская книга»;
тел.: 8 (812) 542-47-22

214004, Смоленск, ул. Октябрьской революции, 13;
тел.: 8 (4812) 65-86-65.
ООО «Кругозор»

432600, Ульяновск, ул. 3-го Интернационала, д. 7;
тел.: 8 (8422) 46-36-59, 8 (927) 800-77-33.
ИП Р.А. Крикова (рабочие дни — вторник и четверг)

Республика Башкортостан, 452580, Уфа,
ул. Рязанская, д. 66;
тел.: 8 (3472) 37-87-93, 56-29-06,
факс: 8 (917) 342-51-63 (56-53-23, 56-52-86).
Сахаутдинов Р. Г.

680045, Хабаровск, ул. Путевая, 1а
(район Института культуры);
тел.: 8 (4212) 36-06-65, 33-95-31, 30-65-66.
ООО «Деловая книга»

Республика Чувашия, 428020, Чебоксары, ул. Петрова, 7;
тел.: 8 (8352) 62-15-67, 62-03-70.
Библиотечный коллектор Республики Чувашия

454092, Челябинск, ул. Воровского, 64;
Челябинская ГМА, главный корпус, 1-й этаж;
тел.: 8 (351) 775-77-47, моб.: 8 (912) 89-52-636.
ЧП А.Ю. Лутовых

Республика Саха, 677007, Якутск,
ул. Ярославского, 16/1;
тел.: 8 (4112) 36-62-47, 49-12-69.
ООО «Книжный рынок»

150000, Ярославль, ул. Революционная, д. 5,
главный корпус, 1-й этаж
(Ярославская ГМА)

Информация для покупателей

По вопросам оптовых закупок просим обращаться
по тел./факсу: (495) 921-39-07, (499) 246-39-47

Директор коммерческого отдела

Горячева Ирина Емельяновна,

тел.: (495) 921-39-07; 8 (916) 876-90-59. E-mail: iragor@geotar.ru

Адрес: 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д. 4.

Фирменные магазины в г. Москве:

м. «Коньково», м. «Юго-Западная»,
ул. Островитянова, д. 1 (РГМУ).

Тел.: (495) 434-55-29.

E-mail: sales@geotar.ru,

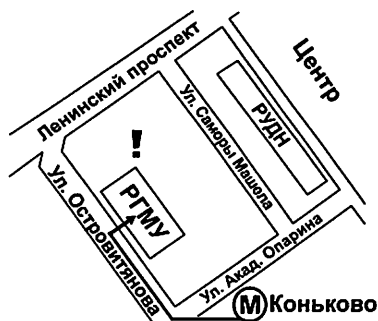
<http://www.geotar.ru>

м. «Фрунзенская», ул. Трубецкая, д. 8
(ММА им. И.М. Сеченова, корпус НИЦ).

Тел.: (495) 622-96-21.

E-mail: sales@geotar.ru,

<http://www.geotar.ru>



119146, Москва, м. «Фрунзенская», Комсомольский пр-т, д. 25.

Тел.: +7 (495) 245-39-27. Дом медицинской книги.

«Книга–почтой»

Тел./факс: (495) 921-39-07, 228-09-74.

Интернет-магазин: www.geotar.ru

www.medknigaservis.ru; e-mail: bookpost@geotar.ru

Представительство в Республике Казахстан

ТОО «ГЭОТАР-Медиа-Казахстан»

010000, Республика Казахстан, г. Астана,

район Сарыарка, ул. Бейбитшилик, д. 47/1, офис 304.

Генеральный директор *Рахметова Алмагул Кабдешевна.*

Тел.: 8 (7172) 28-01-39, моб.: 8 (701) 557-89-65.

E-mail: geotarmedia_kz@mail.ru



Заболевания коры надпочечников и эндокринная артериальная гипертензия



208 с., 2010 г.

Генри М. Кроненберг, Шломо Мелмед, Кеннет С. Полонски, П. Рид Ларсен
Пер. с англ. под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко

Отличительные особенности

- В книге представлены две главы из фундаментального руководства «Эндокринология по Вильямсу», посвященные заболеваниям коры надпочечников и эндокринной гипертензии. Вниманию читателей предлагаются великолепные обзорные статьи, в которых полностью освещены проблемы функционирования коры надпочечников и этиология эндокринной гипертензии, нарушения функции надпочечников, влекущие за собой развитие сопутствующих заболеваний; рассмотрены новейшие методы лечения.
- Руководство предназначено для студентов медицинских вузов, ординаторов, интернов и аспирантов, специализирующихся на лечении эндокринологических расстройств, и нарушений функций коры надпочечников в частности. Его могут использовать также врачи общей практики первичного звена медицинской помощи, чтобы глубже ознакомиться с эндокринологическими заболеваниями.



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

Серия «Эндокринология по Вильямсу»

Сахарный диабет и нарушения углеводного обмена



448 с., 2010 г.

Генри М. Кроненберг,
Шломо Мелмед,
Кеннет С. Полонски,
П. Рид Ларсен
Пер. с англ. под ред.
И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко

Отличительные особенности

- В книге представлены четыре главы из фундаментального руководства «Эндокринология по Вильямсу», посвященные сахарному диабету и нарушениям углеводного обмена. Вниманию читателей предлагаются обзорные статьи, в которых полностью освещены проблемы сахарного диабета 1-го и 2-го типа, диабетические осложнения и состояние гипо- и гипергликемии. Приведены также последние методы лечения сахарного диабета и его осложнений.
- Руководство предназначено для врачей-эндокринологов, студентов медицинских вузов, ординаторов, интернов и аспирантов, специализирующихся на лечении эндокринологических расстройств, и сахарного диабета в частности.



Нейроэндокринология



472 с., 2010 г.

Генри М. Кроненберг, Шломо Мелмед, Кеннет С. Полонски, П. Рид Ларсен
Пер. с англ. под ред.
И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко

Отличительные особенности

- В книге представлены три главы из фундаментального руководства «Эндокринология по Вильямсу», посвященные нейроэндокринологии, заболеваниям гипофиза и гипоталамуса. Вниманию читателей предлагаются обзорные статьи, в которых полностью освещены проблемы физиологии гипофиза и гипоталамуса, их функции, роль в жизнедеятельности организма, а также всевозможные заболевания и методы их лечения.
- Руководство предназначено для врачей-эндокринологов, студентов медицинских вузов, ординаторов, интернов и аспирантов, специализирующихся на лечении эндокринологических расстройств, и заболеваниях гипофиза и гипоталамуса в частности.



Эндокринология



176 с., 2009 г.

Под ред. Николаса А. Буна, Ники Р. Колледжа, Брайана Р. Уолкера, Джона А.А. Хантера
Пер. с англ. под ред.
Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеева

Отличительные особенности

- «Внутренние болезни по Дэвидсону», впервые опубликованные в 1952 г., представляют собой один из старейших учебников по медицине. Всего распространено по меньшей мере 2 000 000 экземпляров этой книги, помогающей студентам-медикам и медицинским работникам. Учебник был переведен на многие языки мира и получил многочисленные призы. Изложение материала во «Внутренних болезнях по Дэвидсону» основано на тесной связи патогенеза с клинической медициной. Это особенно важно не только для студентов, но и для более опытных читателей, которым нужно быстро освежить в памяти ранее изученный материал. Учебник прекрасно иллюстрирован, что вместе со структурированностью и простотой изложения значительно облегчает усвоение материала. В томе по эндокринологии изложены наиболее современные научные данные об этиологии, патогенезе, диагностике, клинической картине, лечении и профилактике эндокринных заболеваний. Книга подготовлена на основании новейших источников информации; в ее создании принимали участие ведущие мировые специалисты в области внутренних болезней.
- Издание предназначено студентам медицинских вузов.



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

Книги издательской группы «ГЭОТАР-Медиа» и издательства «Литтерра» Эндокринология

| № | Наименование | Цена, руб.* | Цена с учетом доставки, руб. (предоплата)* | Цена с учетом доставки, руб. (на- ложенный платеж)* |
|-----|---|----------------|--|--|
| 1. | Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции: руководство (серия «Библиотека врача-специалиста»). Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. 2-е изд., испр. и доп. 2010 г., 280 с., обложка. Издательство «ГЭОТАР-Медиа» | 494 | 561 | 591 |
| 2. | Диабетическая автономная нейропатия (серия «Библиотека врача-специалиста»). Ткачева О.Н., Верткин А.Л. 2009 г., 176 с., обложка. Издательство «ГЭОТАР-Медиа» | 234 | 288 | 303 |
| 3. | Диета при сахарном диабете. Гурвич М.М. 2006 г., 288 с., обложка. Издательство «ГЭОТАР-Медиа» | 156 | 206 | 217 |
| 4. | Доказательная эндокринология. 2-е изд. Абу-Лебдех Х.С., Альмеда Ф.К., Бретт Э.М., Камачо П.М. и др. 2009 г., 640 с., переплет. Издательство «ГЭОТАР-Медиа» | 715 | 824 | 868 |
| 5. | Клинические рекомендации. Эндокринология. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. 2009 г., 304 с., обложка. Издательство «ГЭОТАР-Медиа» | 481 | 547 | 576 |
| 6. | Наглядная эндокринология. Под ред. Г.А. Мельниченко. 2008 г., 120 с., обложка. Издательство «ГЭОТАР-Медиа» | 390 | 452 | 475 |
| 7. | Неотложная эндокринология: учебное пособие. Мкртумян А.М., Нелаева А.А. 2008 г., 128 с., обложка. Издательство «ГЭОТАР-Медиа» | 224 | 309 | 325 |
| 8. | Рак щитовидной железы: современные подходы к диагностике и лечению (серия «Библиотека врача-специалиста»). Румянцев П.О., Ильин А.А., Румянцева У.В., Саенко В.А. 2009 г., 448 с., переплет. Издательство «ГЭОТАР-Медиа» | 624 | 729 | 767 |
| 9. | Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ. Compendium. Арапова С.Д., Асеевская И.Л., Белоусов Ю.Б., Бельцевич Д.Г. и др. Под общей ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. 2008 г., 584 с., обложка. Издательство «Литтерра» | 525 | 594 | 625 |
| 10. | Руководство по детской эндокринологии. Под ред. Чарльза Г.Д. Брука, Розалинд С. Браун. Перевод с англ. под ред. В.А. Петерковой. 2009 г., 352 с., переплет. Издательство «ГЭОТАР-Медиа» | 754 | 865 | 911 |
| 11. | Сахарный диабет у детей и подростков. Руководство для врачей. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. 2008 г., 160 с., обложка. Издательство «ГЭОТАР-Медиа» | 286 | 342 | 360 |
| 12. | Схемы лечения. Эндокринология. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. 2009 г., 320 с., обложка. Издательство «Литтерра» | 375 | 436 | 459 |
| 13. | Элементы эндокринной регуляции. Смирнов А.Н. Под ред. В.А. Ткачука. 2008 г., 352 с., обложка. Издательство «ГЭОТАР-Медиа» | 390 | 452 | 475 |
| 14. | Эндокринная офтальмопатия. Бровкина А.Ф. 2008 г., 184 с., обложка. Издательство «ГЭОТАР-Медиа» | 228 | 281 | 296 |
| 15. | Эндокринная регуляция. Биохимические и физиологические аспекты: учебное пособие. Смирнов А.Н. Под ред. В.А. Ткачука. 2009 г., 368 с., переплет. Издательство «ГЭОТАР-Медиа» | 520 | 588 | 619 |

* Цена указана по состоянию на 17.11.2009 г. В дальнейшем возможно изменение цен с учетом инфляции.



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»



| | | | | |
|-----|--|------|------|------|
| 16. | Эндокринология. 2-е издание. Учебник для вузов. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. 2009 г., 432 с., переплет. Издательство «ГЭОТАР-Медиа» | 1118 | 1248 | 1314 |
| 17. | Эндокринные заболевания: справочник для практикующих врачей. Мельниченко Г.А., Токмакова А.Ю., Колода Д.Е., Лаврищева Н.В. 2009 г., 128 с., обложка. Издательство «Литтерра» | 300 | 357 | 376 |
| 18. | Эндокринология (серия «Внутренние болезни по Дэвидсону»). Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. 2009 г., 176 с., обложка. Издательство «ГЭОТАР-Медиа» | 455 | 520 | 547 |
| 19. | Эндокринология + CD. Национальное руководство. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. 2008 г., 1072 с., переплет. Издательство «ГЭОТАР-Медиа» | 1949 | 2181 | 2294 |
| 20. | Электронная информационно-образовательная система «Консультант врача. Эндокринология». Содержит полный текст национального руководства по эндокринологии. Возможность установки на 2 компьютера. | 1875 | 2013 | 2119 |

Для приобретения книги необходимо:

– заполнить бланк заказа разборчивым почерком и отправить по факсу:

(495) 228-09-74, 246-39-47;

– по электронной почте: bookpost@geotar.ru;

– по почте: 119021, Москва, ул. Россолимо, д. 4, ТД «Медкнигасервис».

Также сделать заказ можно по телефонам: (495) 228-09-74, 921-39-07 или в интернет-магазине: www.medknigaservis.ru.

Полный ассортимент книг ИГ «ГЭОТАР-Медиа» и издательства «Литтерра» представлен на сайте: www.medknigaservis.ru

БЛАНК ЗАКАЗА

Платательщик: юридическое лицо ☐ физическое лицо ☐

Выберите способ оплаты: наложенный платеж ☐ предоплата ☐
наличными ☐ (по Москве)

Ф.И.О./Полное название организации _____

Ф.И.О. и должность руководителя для оформления договора (заполняется
ор. лицами) _____

ИНН/КПП (заполняется юр. лицами) _____

Почтовый адрес для доставки с индексом _____

Телефон с кодом города _____ факс _____

Адрес электронной почты (e-mail) _____

Заказ: _____

