

ИММУНОМЕТАБОЛИЗМ И МЕТАВОСПАЛЕНИЕ ПРИ ОЖИРЕНИИ



© Т.И. Романцова*, Ю.П. Сыч

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия

Исследования последних лет показали, что клетки иммунной системы принимают активное участие в регуляции метаболического гомеостаза. Нарушение взаимодействия между иммунной системой и процессами метаболизма вносит важнейший вклад в современную эпидемию целого ряда неинфекционных метаболических заболеваний. Вследствие центральной и периферической инсулинорезистентности ожирение тесно ассоциировано с сахарным диабетом 2 типа. В генезе инсулинорезистентности задействованы многие механизмы, в том числе хроническое воспаление в метаболически активных тканях (жировой ткани, кишечнике, мышцах, поджелудочной железе, печени), а также в центральной нервной системе. Потенциальными триггерами индуцированного ожирением метавоспаления являются клеточная гипоксия, механический стресс адипоцитов, избыток свободных жирных кислот и липополисахаридов. Снижение массы тела является ключевым фактором для устранения воспаления и улучшения чувствительности тканей к инсулину. В обзоре представлены данные литературы о механизмах развития метавоспаления при ожирении. Обсуждены возможности и перспективы терапии ожирения с учетом вклада метавоспаления в патогенез заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; инсулинорезистентность; жировая ткань; воспаление; сибутрамин; метформин; Редуксин.

IMMUNOMETABOLISM AND META-INFLAMMATION IN OBESITY

© Tatiana I. Romantsova*, Yulia P. Sych

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Recent studies have shown that immune system cells take an active part in the regulation of metabolic homeostasis. Disruption of the interaction between the immune system and metabolic processes makes a major contribution to the current epidemic of a number of non-communicable metabolic diseases. Due to central and peripheral insulin resistance, obesity is closely associated with type 2 diabetes mellitus. Many mechanisms are involved in the genesis of insulin resistance including chronic inflammation in metabolically active tissues (adipose tissue, intestines, muscles, pancreas, liver), as well as in the central nervous system. Potential triggers of obesity-induced meta-inflammation are cellular hypoxia, mechanical stress of the fat cells, excess of free fatty acids and lipopolysaccharides. Weight loss is a key factor to eliminating inflammation and improving tissue insulin sensitivity. This review presents literature data on the mechanisms of meta-inflammation in obesity. Taking into account the contribution of meta-inflammation to the pathogenesis of the disease, the possibilities and prospects of obesity therapy are discussed.

KEYWORDS: obesity; insulin resistance; adipose tissue; inflammation; sibutramine; metformin; Reduxine.

ВВЕДЕНИЕ

Обеспечение энергией необходимо для выполнения любой биологической функции, совершенство контроля метаболизма – предопределяющее условие жизни. С момента появления на планете простейших одноклеточных организмов возникла необходимость надежной защиты от патогенного воздействия окружающей среды, что послужило мощным прессингом для эволюции иммунной системы. Тесная взаимосвязь между метаболизмом и иммунитетом прослеживается в течение многих миллионов лет, нарушение данного взаимодействия кардинально влияет на риск развития целого ряда неинфекционных метаболических заболеваний – ожирения, сахарного диабета 2 типа (СД2), а также сердечно-сосудистой патологии и онкозаболеваний [1, 2]. Одно из новых, активно развивающихся направлений междисциплинарных научных исследований посвящено проблемам иммуноме-

таболизма – динамическим взаимоотношениям между метаболическими процессами и иммунной системой. Изучение иммунометаболизма включает два основных аспекта: 1) эффекты иммунной системы на органы и ткани, контролирующие системный метаболизм; 2) влияние метаболического статуса организма на биоэнергетику иммунных клеток [2, 3].

Ожирение – хроническое мультифакторное гетерогенное заболевание, характеризующееся широкой распространенностью, прогрессирующим ростом заболеваемости, высоким кардиометаболическим риском. Вследствие центральной и периферической инсулинорезистентности (ИР) ожирение тесно ассоциировано с СД2. В генезе нарушения чувствительности тканей к инсулину задействованы многие механизмы: липотоксичность, глюкотоксичность, стресс эндоплазматического ретикула (нарушение распада поврежденных белков в клетке), митохондриальная дисфункция,



оксидативный стресс, а также хроническое воспаление в метаболически активных тканях (жировой ткани, кишечника, мышцах, поджелудочной железе, печени). Все эти механизмы присущи ожирению [3]. Взаимосвязь между хроническим воспалением жировой ткани и нарушением чувствительности к инсулину впервые была установлена G.S. Hotamisligel и соавт. в 1993 г.: при ожирении адипоциты вырабатывают избыточное количество α -ФНО – адипоцитокина, ассоциированного с кахексией при раке; нейтрализация α -ФНО снижает ИР [4]. В настоящее время установлено, что ожирение характеризуется нарушением врожденного и приобретенного иммунитета, центральным и периферическим метавоспалением [5]. В отличие от классической пентады симптоматики острого воспаления, известной со времен работ Цельса и Галена (покраснение (rubor), отек (tumor), жар (color), боль (dolor), нарушение функции (functio laesa)), метавоспаление, обусловленное ожирением, обладает рядом специфических особенностей: 1) носит метаболический характер, поскольку индуцируется преимущественно нутриентами и поражает метаболические ткани; 2) ассоциировано с умеренной гиперэкспрессией провоспалительных медиаторов, т.е. является латентным, подострым, низкоуровневым; 3) сопровождается модификацией структуры метаболических тканей, благоприятствующей инфильтрации иммунными клетками; 4) является хроническим, не имеет спонтанного разрешения – воспалительные реакции в метаболических тканях и иммунных клетках взаимнообразно подкрепляются [6]. Ключевыми триггерами метавоспаления при ожирении являются клеточная гипоксия, механический стресс адипоцитов, избыточное содержание свободных жирных кислот и липополисахаридов [7].

ТКАНЕСПЕЦИФИЧЕСКОЕ МЕТАВОСПАЛЕНИЕ

Жировая ткань

Помимо основной роли – депонирования запасов энергии в виде триглицеридов (ТГ) и мобилизации свободных жирных кислот – жировая ткань обеспечивает регуляцию иммунного гомеостаза. Белые адипоциты составляют до 90% объема жировой ткани и до 20–40% количества всех ее клеток. Адипоциты вырабатывают порядка 600 адипокинов – биологически активных субстанций, действующих на основе паракринных, аутокринных либо эндокринных эффектов и осуществляющих коммуникации с центральной нервной системой, сердцем, мышечной тканью, сосудами, поджелудочной железой, другими органами и тканями. Адипокины включают классические цитокины, хемокины, белки альтернативной системы комплемента; белки, регулирующие сосудистый гомеостаз, ангиогенез, артериальное давление, метаболизм липидов, углеводов. Стромальный сосудистый комплекс представлен преадипоцитами, фибробластами, клетками эндотелия и гладкой мускулатуры, а также клетками иммунной системы – макрофагами, лимфоцитами, дендритными клетками, эозинофилами, мастоцитами. Стромальные клетки участвуют в поддержании гомеостаза жировой ткани, регулируя образование капилляров, формирование внеклеточного комплекса, продукцию цитокинов и гормонов [8, 9]. Макрофаги – наиболее многочисленная популяция им-

мунных клеток жировой ткани. В стабильном состоянии на их долю приходится 5–10% всех лейкоцитов (макрофаги-резиденты), при ожирении их количество возрастает до 50% вследствие рекрутирования из сосудистого русла (макрофаги-рекруты). В зависимости от экспрессии поверхностных маркеров и профиля цитокинов макрофаги подразделяют на 2 типа. Альтернативно активируемые М2-макрофаги характеризуются экспрессией участвующих в фагоцитозе рецепторов маннозы (CD206) и галактозы-С-лектина 1 типа (MGL1), а также противовоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-10 (ИЛ-10) и трансформирующий фактор роста- β (ТФР- β). Классически активируемые М1-макрофаги экспрессируют CD11c и вырабатывают провоспалительные цитокины ИЛ-6, α -ФНО и др. При положительном энергобалансе здоровая экспансия жировой ткани развивается преимущественно путем рекрутирования и дифференциации новых клеток-предшественников адипоцитов, что способствует формированию гиперпластического, инсулин-чувствительного фенотипа ожирения [10, 11]. Сосудистое русло – источник мезенхимальных стволовых клеток, которые рекрутируются жировой тканью для преобразования их в преадипоциты. По мере потребности организма преадипоциты включаются в программу адипогенеза. Учитывая доминирующую роль в процессе запасаения и обеспечения организма энергией, жировая ткань нуждается в гарантированной доставке должного количества кислорода и нутриентов. Соответственно, реализация функций жировой ткани напрямую зависит от состояния ее сосудов. Внеклеточный матрикс (ВКМ) присутствует во всех тканях организма, обеспечивая сохранность их архитектоники, морфогенез и дифференциацию. ВКМ, преимущественно представленный коллагеном, фибронектином и протеогликанами (бигликан, декорин), постоянно адаптируется к динамическим изменениям объема адипоцитов. ВКМ служит резервуаром для секретируемых жировой тканью ростовых факторов, цитокинов и протеаз, доступность которых играет важнейшую роль для структурной интеграции адипоцитов и процессов адипогенеза [12, 13]. Под влиянием противовоспалительных адипокинов (адипонектина, фактора роста фибробластов-21, ИЛ-33) активируются врожденные лимфоидные клетки (ILC2s), вырабатывающие ИЛ-5 и ИЛ-13. Эти молекулы, в свою очередь, стимулируют продукцию ИЛ-4 эозинофилами и рекрутирование макрофагов-резидентов, а также повышают количество термогенных бежевых адипоцитов. Макрофаги-резиденты (М2-фенотип) вносят важный вклад в процессы ангиогенеза и модификацию компонентов ВКМ, предопределяющих его эластичность. На начальных этапах увеличения массы тела воспалительные процессы обеспечивают адаптацию клеток к избытку нутриентов, предотвращая гипоксию, чрезмерный поток липидов в тощие ткани и развитие ИР.

При ожирении жировая ткань подвергается патологическому ремоделированию. Нарушение адипогенеза приводит к формированию гипертрофического ожирения. Гипертрофированные адипоциты вырабатывают большое количество цитокинов, включая α -ФНО, ИЛ-6, ИЛ-8, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1), С-реактивный белок (СРБ) и др. Гипертрофия адипоцитов в соче-

тании со снижением васкуляризации жировой ткани (как следствие несовершенного ангиогенеза) способствует развитию выраженной гипоксии. Исследования показали тесную взаимосвязь между снижением парциального давления кислорода и уровнем ингибитора активатора плазминогена-1, ИЛ-6, лептина. Гипоксия является триггером гибели адипоцитов путем ишемического некроза и апоптоза. В свою очередь, это стимулирует инфильтрацию жировой ткани активированными макрофагами-рекрутами (M1 фенотип) [13, 14]. Макрофаги образуют коронеподобные структуры вокруг погибших адипоцитов. Каждый килограмм лишнего жира приводит к накоплению до 30 млн макрофагов; продукция провоспалительных цитокинов резко возрастает [15]. Поляризация макрофагов в сторону преобладания провоспалительного M1 фенотипа в конечном итоге нарушает проведение сигналов инсулина [16]. Свой вклад в развитие воспаления вносят также клетки неспецифического иммунитета. Доля лимфоидных клеток составляет до 10% стромальной фракции, они представлены Т-клетками, В-клетками, клетками натуральными киллерами (NK), врожденными лимфоидными клетками 2 типа. Установлено, что Т- и В-лимфоциты входят в состав коронеподобных структур, окружающих погибшие адипоциты. Накопление в жировой ткани CD8⁺ Т-клеток

и В-клеток повышает содержание провоспалительных медиаторов и иммуноглобулина G [17].

В зависимости от условий клетки-предшественники адипоцитов могут менять программу дифференциации от адипогенеза к фиброгенезу. Toll-подобные рецепторы (TLRs, от англ. Toll-like receptors, от нем. toll – замечательный), входящие в состав клеточной мембраны макрофагов, лейкоцитов, эпителиальных клеток, играют важнейшую роль в кооперации иммунного ответа и метаболического гомеостаза. У человека идентифицировано 10 видов TLRs, среди которых наиболее подробно изучены свойства TLR-4. В частности, установлено, что их активация липополисахаридами и другими провоспалительными факторами стимулирует фиброгенез. Пролиферация фибробластов приводит к избыточному накоплению коллагена, что снижает пластичность жировой ткани. Экспансия адипоцитов в условиях фиксированного микроокружения ассоциирована с развитием механического стресса, способствующего гиперпродукции провоспалительных цитокинов. Фиброз ВКМ ограничивает возможность адипоцитов накапливать липиды (размер адипоцита обратно пропорционален степени фиброза), начинается эктопия жира в «тощие» ткани (рис. 1) [15, 17].

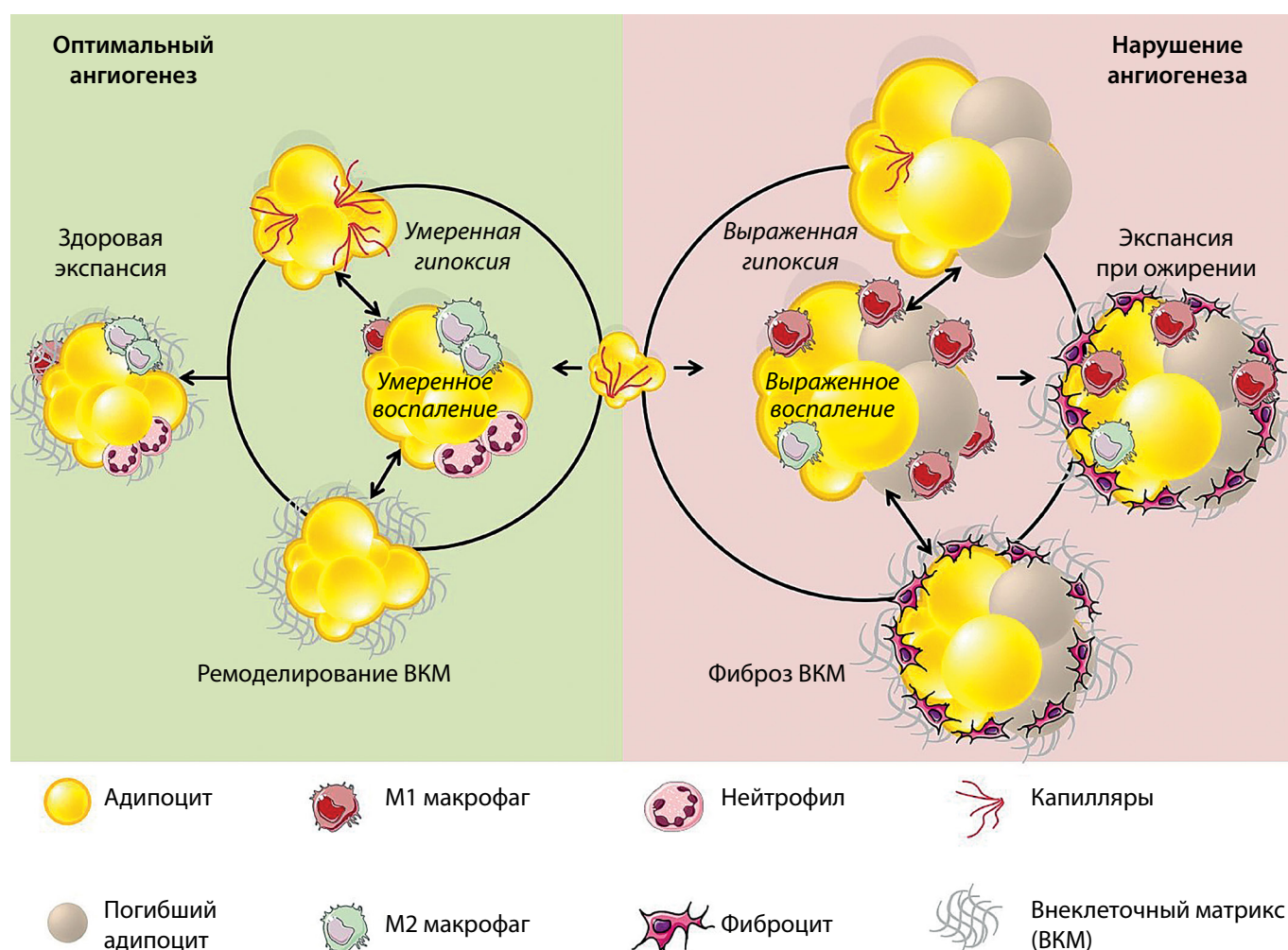


Рис. 1. Роль ангиогенеза, гипоксии и фиброза в генезе метавоспаления жировой ткани. При здоровой экспансии жировой ткани (слева) умеренная гипоксия индуцирует ангиогенез, умеренное накопление иммунных клеток и реорганизацию внутриклеточного матрикса для предотвращения эктопии липидов в тощие ткани. При ожирении (справа) чрезмерная гипертрофия адипоцитов приводит к выраженной гипоксии, нарушению ангиогенеза, фиброзу внеклеточного матрикса, инфильтрации жировой ткани провоспалительными макрофагами (адаптировано из работы С. Crewe и соавт., 2017 [14]).

Ожирение сопровождается ИР вследствие нарушения передачи сигнала от рецептора инсулина к его мишеням по механизму отрицательной обратной связи во внутриклеточных инсулинзависимых сигнальных каскадах [18]. Инсулиновый каскад включает рецептор инсулина, субстрат инсулинового рецептора (белок IRS), PI3-киназный каскад и систему активации глюкозного транспортера Glut-4. Протеинкиназа Akt служит ключевой мишенью PI3-киназного каскада. Она фосфорилирует белок AS160 (Akt substrate of 160 kDa), который регулирует выход транспортера глюкозы Glut-4 на клеточную мембрану и транспорт глюкозы в клетку. Тирозинное фосфорилирование инсулинового рецептора и его субстрата IRS определяет активность инсулинового каскада, а инсулинзависимое, сайт-специфическое фосфорилирование Akt и AS160 – показатель его активности. Большинство индуцированных ожирением цитокинов снижают чувствительность тканей к инсулину путем активации ряда киназ: NF-κB (nuclear factor κ-light-chain-enhancer of activated B cells), IKK (inhibitor of κB kinase), JNK (c-jun N-terminal kinase). Указанные киназы используют IRS как один из субстратов, фосфорилируя его по нескольким сериновым остаткам, переводя в неактивное состояние и прерывая передачу сигнала по инсулиновому каскаду. Наряду с цитокинами провоспалительным действием обладают также свободные жирные кислоты (СЖК), уровень которых резко повышен при ожирении. СЖК запускают тот же воспалительный каскад с участием NF-κB, IKK, JNK. В итоге в адипоцитах усиливается сериновое фосфорилирование IRS и инсулиновый каскад выключается [1, 18, 19]. Ожирение сопровождается воспалением не только в белой, но и в бурой жировой ткани. Под влиянием α-ФНО, вырабатываемого M2-макрофагами, снижаются термогенная активность бурой жировой ткани, захват глюкозы бежевыми и бурыми адипоцитами, нарушается их чувствительность к норадреналину [20].

ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ ТРАКТ

Врожденная иммунная система кишечника функционирует как первая линия защиты от инфекции, а также обеспечивает иммунную толерантность к бактериям-комменсам и антигенам пищи. К основным компонентам врожденной иммунной системы относятся кишечные эпителиальные клетки (КЭК), клетки Панета, врожденные лимфоидные клетки, макрофаги и нейтрофилы. Адаптивная, неспецифическая иммунная система представлена Т-лимфоцитами, В-лимфоцитами и плазматическими клетками, вырабатывающими различные антитела, включая иммуноглобулин А (ИгА). Т- и В-клетки нередко присутствуют в ассоциированной с кишечником лимфоидной ткани (gut-associated lymphoid tissue-GALT), включающей пейеровы бляшки (дистальные отделы кишечника), изолированные лимфоидные фолликулы и брыжеечные лимфоузлы. Кишечная микробиота выполняет множество важнейших функций, в том числе регулирует перистальтику кишечника, метаболизм желчных кислот, иммунную систему; участвует в электролитном обмене, процессах детоксикации, синтезе витаминов и веществ с антибактериальной активностью и т.д. Кишечные бактерии способствуют

экстракции дополнительной энергии из ЖКТ путем бактериальной ферментации углеводов пищи до моносахаридов и короткоцепочечных жирных кислот. Кроме того, микробиота активирует липопротеиновую липазу (ЛПЛ) путем блокады ее ингибитора – адипоцитарного фактора, индуцируемого голодом (fasting-induced adipose factor, FIAF). Активация ЛПЛ сопровождается усилением захвата жирных кислот и синтеза ТГ в адипоцитах [21].

Важнейшими функциями кишечного иммунитета являются распознавание и реагирование на ассоциированные с микробами молекулярные паттерны (microbe-associated molecular patterns, MAMPs), экспрессируемые как бактериями-комменсалами, так и патогенами. В распознавании MAMPs задействованы паттерн-распознающие рецепторы (PPR): Toll-подобные рецепторы, RIG-подобные рецепторы (RLRs, от англ. retinoic acid-inducible gene-like receptors) и NOD-подобные рецепторы (NLRs, от англ. nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors) [22]. Для поддержания зубиоза бокаловидные клетки продуцируют слизь, в состав которой входят гликированные муцины, и протективные молекулы, такие как трефиловые факторы, способствующие повышению барьерной функции слизистой оболочки. Кишечные эпителиальные клетки для обеспечения барьерной функции и бактериальной толерантности вырабатывают противовоспалительные медиаторы: антимикробные пептиды (АМП), трансформирующий фактор роста-β (ТФР-β), ИЛ-25, ИЛ-33, ретиноидную кислоту, тимусный стромальный лимфопоэтин (ТСЛП) и др. Клетки Панета продуцируют лизоцим и антибиотик полипептидной природы дефензин. Иммунная система переходит в состояние воспаления при патогенной инвазии либо в ответ на появление барьерных брешей. MAMPs стимулируют секрецию провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-18 в эпителиальных клетках, дендритных клетках и макрофагах. При нормальной массе тела микробные метаболиты, включая короткоцепочечные жирные кислоты, укрепляют барьерную функцию кишечника путем взаимодействия с Т-регуляторными клетками, Трег. Данные клетки, вырабатывая ИЛ-10, повышают продукцию муцинов. Кроме того, бактерии-комменсалы, взаимодействуя с PPR, усиливают выработку противовоспалительных медиаторов – ТФР-β, ретиноидной кислоты, ТСЛП, обеспечивающих кишечную толерантность. Лиганды арил-гидрокарбонового рецептора (АГР), образуемые в процессе переваривания фруктов и овощей, обеспечивают энергией иммунные клетки (врожденные лимфоидные клетки ILC3s, интраэпителиальные лимфоциты CD8αα), сохраняющие эпителиальный барьер. Ряд микроорганизмов, таких как сегментированные филаментные бактерии (СФБ), преимущественно индуцируют ответ Th17-клеток, другие усиливают выработку ИЛ-10 Т-регуляторными клетками [23].

Негативное влияние ожирения на иммунную систему кишечника обусловлено как особенностями рациона (повышение насыщенных жиров, снижение пищевых волокон), так и нарушением состава кишечной микробиоты (дисбиозом), что приводит к развитию метавоспаления в кишечнике. Снижение выработки ИЛ-10, гиперпродукция α-ФНО нарушают секрецию муцинов,

иммуноглобулина А, гормонов ЖКТ, в том числе глюкагоноподобного пептида-2, который играет важную роль в интеграции плотных соединений. На фоне приема жирной пищи в кишечнике грызунов повышение содержания α -ФНО и NF- κ B отмечается в среднем через 2 нед. Сокращение спектра бактериального разнообразия в сочетании с уменьшением содержания лигандов АГР снижает активность иммунных клеток, отвечающих за сохранность барьерной функции. Липополисахариды (ЛПС) и пептидогликан, входящие в состав внешней мембраны грамотрицательных бактерий, являются одними из важнейших триггеров воспаления. Рацион, включающий в изобилии жирную пищу, способствует преобладанию грамотрицательных бактерий. В экспериментах у животных применение подобного рациона сопровождалось резким возрастанием ЛПС в плазме, увеличением количества жира и массы тела, накоплением ТГ в печени, развитием ИР и диабета. Повышенная проницаемость стенки кишечника при ожирении обусловлена изменением состава белков плотных соединений (tight junctions) между клетками, истончением слизистого слоя интестинального эпителиального барьера, что приводит к транслокации пищевых и бактериальных антигенов в кровяное русло, затем в жировую ткань, печень, головной мозг. Трансэпителиальный транспорт ЛПС осуществляется не только параклеточно (сквозь брешу), но и путем транцитоза: проникая в энтероциты, ЛПС внедряются в обогащенные липидами хиломикроны, затем в составе транспортных везикул поступают в циркуляцию, таким образом развивается метаболическая эндотоксемия. Связываясь с TLR4 иммунных клеток, ЛПС инициируют каскад воспалительных реакций [24, 25].

СКЕЛЕТНЫЕ МЫШЦЫ

Скелетная мускулатура составляет до 40% массы тела, мышцы являются важнейшим регулятором энергетического гомеостаза. Для обеспечения структурных и функциональных потребностей мышечной ткани требуется большое количество энергии. Мышцы утилизируют до 75% углеводов, поступающих с пищей. Процесс захвата глюкозы и ее катаболизм во время физической активности вносят важный вклад в развитие отрицательного энергобаланса. Захват глюкозы осуществляется преимущественно с помощью аденозинмонофосфат-активированной протеинкиназы (АМПК), которая активирует транслокацию GLUT4 к сарколемме. Инсулинорезистентность на уровне мышечной ткани является одним из ключевых патогенетических факторов СД2. В зависимости от доступности субстратов энергии, помимо глюкозы, скелетные мышцы утилизируют жирные кислоты. При голодании окисление жирных кислот в мышцах обеспечивает до 90% их энергетической потребности. У здорового человека липопротеиновая липаза успешно реализует катаболизм неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК), при ожирении и СД2 их утилизация ухудшается. Нарушения метаболизма СЖК приводят к эктопическому накоплению липидов в мышцах и других «тощих» тканях. В условиях экстремального дефицита энергии в качестве ее субстрата для мышечных сокращений используются белки. Повы-

шение содержания аминокислот в плазме и нарушение синтеза мышечных протеинов подтверждены на многих моделях ожирения у животных [26].

Мышечная ткань вырабатывает множество миокинов – пептидных молекул, которые паракринным либо эндокринным путем принимают участие в метаболическом и иммунном гомеостазе. В то время как большинство адипокинов являются провоспалительными (что ярко проявляется при ожирении и СД2), миокины оказывают благоприятное влияние на метаболизм глюкозы и липидов, противодействуя негативным эффектам адипокинов. К числу миокинов относятся ирисин, миостатин, интерлейкины (ИЛ-4, -6, -7, -8, -15), ингибирующий фактор лейкемии, мионектин, фоллистатин, висфатин, мусклин и др. Ряд этих молекул продуцируются и жировой тканью (адипомиокины). Среди семейства интерлейкиновых миокинов в плане клинической значимости наиболее изучены эффекты ИЛ-6. Его продукция снижается при чрезмерном поступлении глюкозы, повышение уровня в плазме крови наблюдается при физической активности (содержание возрастает в 100 раз) либо низком содержании гликогена в мышцах. ИЛ-6 участвует в ангиогенезе, росте мышечных волокон, а также способствует их регенерации. ИЛ-6 оказывает лептиноподобное действие: активируя АМПК в мышцах и жировой ткани, он усиливает захват глюкозы и окисление липидов. Внутривенное введение рекомбинантного ИЛ-6 усиливает базальный и инсулин-стимулированный захват глюкозы миоцитами и повышает чувствительность тканей к инсулину в целом. Кроме того, ИЛ-6 подавляет активность α -ФНО, индуцируя выработку ряда противовоспалительных цитокинов: антагониста рецепторов ИЛ-1, растворимого рецептора α -ФНО, ИЛ-10. При ожирении избыточное содержание ИЛ-6 способствует развитию хронического воспаления. Другой миокин, ирисин, активно участвует в процессе митохондриального биогенеза в мышцах, регулирует активность нейронов в ЦНС, способствует формированию термогенных бежевых адипоцитов в белой жировой ткани. С учетом выявленной ирисинорезистентности у больных ожирением, применение препаратов на основе эффектов ирисина, вероятно, относится лишь к отдаленным перспективам терапии [26–28].

Содержание жира в мышечной ткани у взрослого здорового составляет 1,5%, возрастая до 5% при ожирении и до 11% в пожилом возрасте. Внутримышечная жировая ткань располагается как между миоцитами (интермиоцитарная, ИМЖТ), так и вокруг мышечных волокон (перимиоцитарная, ПМЖТ), т.е. оба данных депо локализованы внеклеточно. Непосредственно внутри миоцитов ТГ хранятся в виде липидных капель (интрамиоцитарные ТГ). Внутримышечные адипоциты имеют двойственное происхождение, они могут образовываться как из классических адипогенных предшественников, так и из предшественников миоцитов – сателлитных клеток. Предположительно, адипогенные прогениторы в мышечной ткани дифференцируются в зрелые адипоциты в период перегрузки липидами в качестве буферной системы, предотвращающей излишнее накопление липидов внутри миофибрилл. Наряду с глюкозой и аминокислотами содержащиеся внутри мышечных волокон ТГ являются важнейшим источником энергии во время мышечных сокращений.

При нормальной массе тела мышечная и жировая ткани оказывают взаимообразное многофакторное положительное влияние на метаболическое здоровье. В частности, адипонектин участвует в регенерации мышечной ткани путем активации пролиферации и дифференциации сателлитных клеток; в отсутствие адипоцитов регенерация мышц после травмы замедляется. В свою очередь, физическая активность способствует трансдифференциации белых адипоцитов в бежевые клетки, что вносит вклад в повышение чувствительности к инсулину [29].

При ожирении и СД в скелетных мышцах наблюдается увеличение содержания жировой ткани, липидов и возрастание маркеров воспаления, что нарушает проведение сигналов инсулина. Необходимо отметить, что у профессиональных спортсменов содержание интрамиоцитарных жировых капель еще выше, чем у больных диабетом, тем не менее мышцы спортсменов сохраняют чувствительность к инсулину («парадокс атлетов»). Соответственно, развитие ИР предопределяется не столько количеством липидных капель, сколько их размером, локализацией, составом липидов и состоянием белков, стабилизирующих липидную каплю (перелипин, адипофилин) [30]. Поступая из кровяного русла, вырабатывающиеся в жировой ткани цитокины, а также СЖК и ЛПС индуцируют воспаление внутримышечной жировой ткани. Увеличение массы тела сопровождается накоплением как ИМЖТ, так и ПМЖТ (свойства, определяющие «мраморность» окраски продуктов говядины). Как ИМЖТ, так и ПМЖТ представляют собой классические эктопические депо жировой ткани, соответственно, при ожирении они вовлечены в схожие процессы патологической реорганизации, в том числе, сопровождающиеся накоплением М1 макрофагов и Т1-лимфоцитов. Накапливаясь вокруг погибших адипоцитов в виде короноподобных структур, макрофаги внутримышечной жировой ткани продуцируют традиционный кластер цитокинов: α -ФНО, ИЛ-1 β , интерферон- γ , MCP-1 и др. Провоспалительные процессы также активируются непосредственно внутри миоцитов (рис. 2) [3, 28].

ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА

При ожирении хроническое метаболическое воспаление играет важнейшую роль в развитии ИР. ИР провоцирует компенсаторную экспансию β -клеток поджелудочной железы и гиперинсулинемию. Нарушение этой компенсаторной реакции приводит к развитию СД2. Механизмы, задействованные в процессах экспансии β -клеток и прогрессирующего снижения их функциональной активности, на сегодняшний день изучены недостаточно. В качестве потенциальных триггеров ассоциированного с ожирением нарушения функции β -клеток рассматривается целый ряд факторов: отложение амилоида, глютокотоксичность, стресс эндоплазматического ретикулума, окислительный стресс. Общим знаменателем этих механизмов является инициация и амплификация воспалительных процессов. Ожирение сопровождается воспалением островков Лангерганса и характеризуется накоплением иммунных клеток, повышением продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов. Как у животных, так

и у человека ожирение ассоциировано с накоплением в островках клеток миелоидной линии (преимущественно моноцитов и макрофагов). В период развития поджелудочной железы макрофаги принимают непосредственное участие в морфогенезе. Гибель макрофагов вследствие дефицита колониестимулирующего фактора-1 у мышей линии ор/ор подавляет развитие островков и экспансию β -клеток. С другой стороны, макрофаги играют ключевую роль в инициации, спецификации и разрешении тканеспецифического воспаления. Кроме того, внутриостровковые макрофаги распознают сигналы от нескольких ассоциированных с повреждением молекулярных паттернов, таких как церамиды, жирные кислоты, конечные продукты гликирования и амилоид, что усиливает выработку ИЛ-1 β в NLRP3-инфламмосах и гибель β -клеток [31, 32]. Ряд исследований показал, что при ожирении ИЛ-1 β является чрезвычайно активным провоспалительным цитокином макрофагального происхождения, его избыточная выработка в жировой ткани, печени и островках поджелудочной железы приводит к ИР. Основным источником ИЛ-1 β являются инфламмосомы – крупные белковые комплексы, которые образуются в цитозоле клеток иммунного надзора (макрофагах, моноцитах, дендритных клетках, нейтрофилах) в ответ на сигналы опасности или наличие патогенных организмов. Паттерн-распознающий рецептор в составе инфламмосом реагирует на биомолекулы, имеющие определенную конфигурацию, – ассоциированные с повреждением молекулярные паттерны (damage-associated molecular patterns, DAMPs) либо патоген-ассоциированные паттерны (PAMP), после чего происходит сборка инфламмосомной частицы, которая служит платформой для активации каспазы-1 – цистеиновой протеазы, опосредующей протеолитический процессинг и активацию цитокинов ИЛ-1 и ИЛ-18. Большинство видов инфламмосом содержат 3 основных компонента – один из белков семейства NLR (NOD-подобного рецептора), белок ASP (белок-адаптер с доменом активации каспазы) и молекулы каспазы-1. Инфламмосомные молекулы обозначают по типу NLR-белка. Наибольшее внимание исследователей привлекает инфламмосома NLRP3, которая распознает сигналы опасности и опосредует развитие стерильного воспаления. Инфламмосома NLRP3 участвует в иммунном ответе против бактерий, вирусов, а также реагирует на различные метаболические сигналы повреждения клетки. В ответ на эти раздражители начинается процесс активации инфламмосомы, он протекает в два этапа. На первом этапе PAMP и DAMP стимулируют Toll-подобные рецепторы, что приводит к активации сигнального пути ядерного фактора NF- κ B. В ответ на это усиливается транскрипция компонентов инфламмосомы, таких как неактивный белок NLRP3, про-ИЛ-1 β , про-ИЛ-18. На втором этапе активации происходит олигомеризация NLRP3 и последующее его объединение с ASC и каспазой-1 в мультимолекулярный комплекс, трансформирующий прокаспазу-1 в каспазу-1. Каспаза-1 расщепляет незрелые формы интерлейкинов до активных ИЛ-1 β и ИЛ-18, инициирующих и усиливающих иммунный ответ [33, 34]. Удаление NLRP3-инфламмосом у животных с индуцированным высококалорийной пищей ожирением оказывает про-

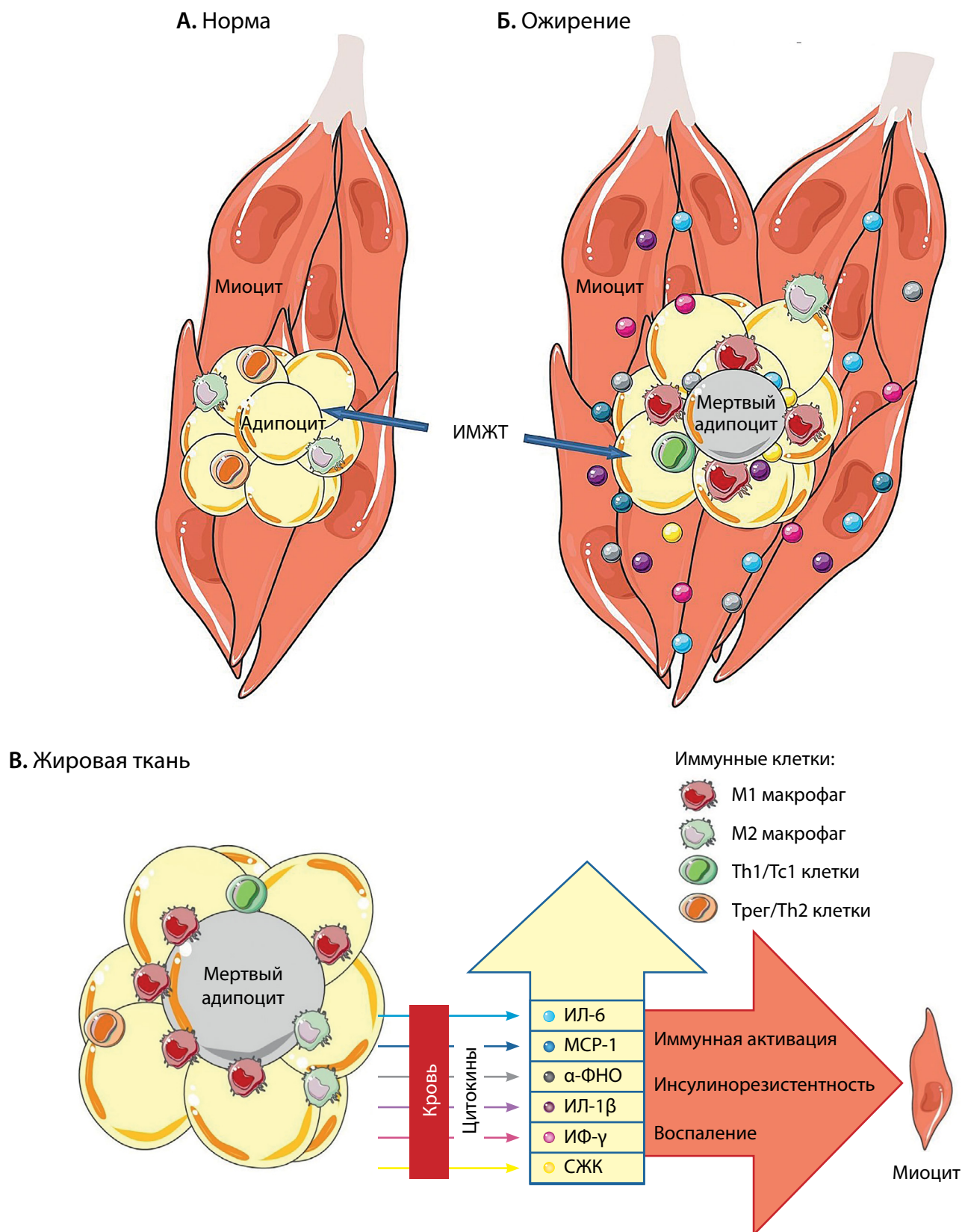


Рис. 2. Воспаление в скелетных мышцах при ожирении.

А. Здоровые мышцы содержат незначительное количество иммунных клеток. **Б.** При ожирении развивается экспансия внутримышечной жировой ткани (интермиоцитарной и перимиоцитарной). Иммунные клетки (макрофаги, Т-лимфоциты) инфильтрируют внутримышечную жировую ткань, что приводит к мышечному воспалению. В условиях воспаления миоциты экспрессируют цитокины и хемокины. **В.** Провоспалительные цитокины и хемокины, вырабатываемые миоцитами, адипоцитами и иммунными клетками, наряду со свободными жирными кислотами накапливаются внутримышечно, вызывая прогрессию рекрутирования иммунных клеток и образуя самоподдерживающийся порочный круг воспаления (адаптировано из работы H. Wu, Ch.M. Ballantyne, 2017 [27]).

Сокращения: ИМЖТ – интермиоцитарная жировая ткань; Th1 – Т-хелперы 1 типа; Tc1 – цитотоксические Т-клетки 1 типа; Treg – Т-регуляторные клетки, Th2 – Т-хелперы 2 типа; ИЛ-6 – интерлейкин-6; МСР-1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок-1; α-ФНО – α-фактор некроза опухоли; СЖК – свободные жирные кислоты; ИЛ-1β – интерлейкин-1β; ИФ-γ – интерферон-γ.

тективное действие на β -клетки [34]. Недавно проведенные эксперименты показали присутствие в островках двух уникальных пулов макрофагов, отличающихся по транскриптным характеристикам от классических фенотипов M1 и M2. Один из этих пулов располагается в периостровковой зоне, другой – непосредственно внутри островков. Оба пула вырабатывают фактор роста тромбоцитов (platelet-derived growth factor, PDGF), который путем взаимодействия со своими рецепторами, расположенными на β -клетках, способствует их пролиферации. Таким образом было подтверждено, что экспансия β -клеток в ответ на ИР находится под контролем сигналов макрофагов. Оба пула макрофагов увеличиваются при ожирении, однако рекрутирования периостровковых макрофагов в островки не происходит. Кроме того, не наблюдается инфильтрация островков Т-клетками и В-клетками, соответственно, при ожирении воспаление в островках развивается без значимо-

го участия адаптивного иммунитета. Установлено, что именно внутриостровковые резидентные макрофаги являются доминирующими иммунными клетками, провоцирующими воспаление и дисфункцию β -клеток путем тесного клеточного контакта, т.е. без участия классических цитокинов. Удаление внутриклеточных макрофагов приводит к восстановлению глюкозостимулированной секреции инсулина. Во внутриостровковых макрофагах поджелудочной железы присутствуют инсулин-содержащие везикулы. Как установлено, при ожирении макрофаги с помощью особых микровыростов (филоподий) «похищают» инсулин-содержащие везикулы и встраивают их в свое внутриклеточное пространство, что снижает глюкозостимулированную продукцию инсулина. Эти данные в определенной мере объясняют механизм перехода состояния гиперинсулинемии в гипoinsулинемию по мере прогрессии СД2 (рис. 3) [35, 36].

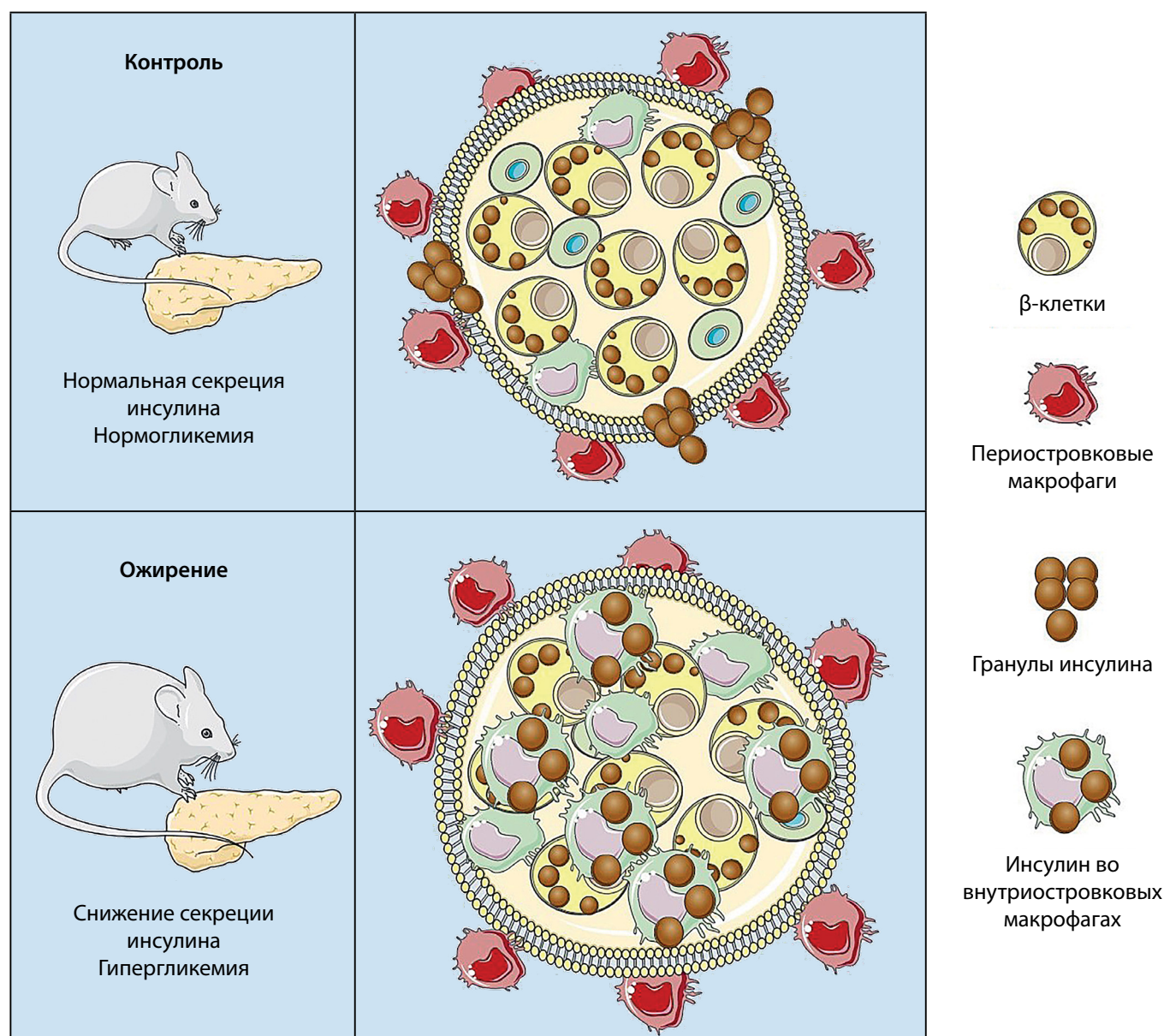


Рис. 3. Роль резидентных внутриостровковых макрофагов в гомеостазе глюкозы. Ожирение у мышей ассоциировано с экспансией внутриостровковых CD11c⁺ макрофагов, которые захватывают везикулы инсулина и нарушают его секрецию поджелудочной железой. Периостровковые и внутриостровковые макрофаги контролируют функцию β -клеток и гомеостаз глюкозы (адаптировано из работы O. Spadaro, V.D. Dixit, 2019 [36]).

ПЕЧЕНЬ

Печень, состоящая на 80% из клеток паренхимы (гепатоцитов) и на 20% – из непаренхиматозных клеток, представляет собой важнейший метаболический орган. Помимо обеспечения гомеостаза углеводов и липидов, печень участвует в регуляции врожденного и приобретенного иммунитета, иммунной толерантности. Непаренхиматозные клетки включают клетки Купфера, синусоидальные эндотелиальные клетки печени (СЭКП), NK-клетки, натуральные киллеры Т-клеток (NKT), звездчатые и дендритные клетки. В ответ на стимуляцию воспалительными факторами (ИЛ-6, ИЛ-1 β) гепатоциты продуцируют множество протеинов острой фазы, которые уничтожают чужеродные антигены и регулируют иммунную реакцию. Клетки Купфера представляют собой макрофаги-резиденты, у здорового человека они составляют до 10% всех клеток печени и до трети всех синусоидальных клеток. Данные клетки, берущие свое начало из эмбриональных клеток желточного мешка, способны к самообновлению, а также могут образовываться из локальных прогениторных клеток печени. При ожирении клетки Купфера способны приобретать свойства M1-макрофагов. Клетки Купфера играют важную роль в инициации ответа на повреждение, при котором они начинают самостоятельно вырабатывать ИЛ-1 β , α -ФНО и другие цитокины и хемокины, что способствует рекрутированию макрофагов из кровяного русла. Поступая в печень, макрофаги-рекруты (M2 фенотип) реализуют провоспалительное и фиброгенное действие. Ядерные рецепторы PPAR- γ подавляют воспаление, способствуя трансформации макрофагов M1 фенотипа в M2 фенотип. NKT-клетки при активации липидными антигенами осуществляют взаимосвязь между врожденным и приобретенным иммунитетом, в ответ на действие липидных антигенов они являются источником анти- либо провоспалительных цитокинов и хемокинов. СЭКП представляют собой патрульные клетки, которые распознают микробное инфицирование путем активации паттерн-распознающих рецепторов, а также являются антигенпрезентирующими клетками. В физиологических условиях звездчатые клетки выполняют роль депо липидов и витамина А. При стимуляции инсулином они продуцируют коллаген 1 типа и фактор роста соединительной ткани, участвуя в реакции воспаления и формирования фиброза печени. Дендритные клетки захватывают антигены, презентуют их окружающим лимфоцитам, а также регулируют работу Т-клеток путем высвобождения ИЛ-10 [37].

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) характеризуется избыточным накоплением жира в печени, ассоциируется с ИР и определяется при наличии стеатоза в более чем 5% гепатоцитов по результатам гистологического исследования или при протонной плотности жировой фракции свыше 5,6% по данным протонной магнитно-резонансной спектроскопии либо МР-томографии. Распространенность НАЖБП в настоящее время уже носит характер пандемии, коррелируя с распространенностью ожирения. НАЖБП объединяет спектр патологических состояний, включая жировой стеатоз (гепатоз), который в большинстве случаев имеет доброкачественное течение, а также неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), характеризующийся потенциалом

к прогрессированию в фиброз, цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному [38, 39]. До 80–90% пациентов с НАЖБП имеют изолированный стеатоз печени, отличающийся преимущественно доброкачественным течением, у 10–30% пациентов развивается НАСГ, ассоциированный с гепатоцеллюлярным повреждением и воспалением. У 25–40% пациентов с НАСГ впоследствии развивается фиброз печени, постепенно ведущий к циррозу органа в 20–30% случаев [38, 40]. В 1988 г. для описания патогенеза НАЖБП была предложена теория «двух ударов». Эта модель описывает последовательность этапов формирования стеатоза печени с последующей трансформацией в стеатогепатит и фиброз. Гипотеза «двух ударов» заключается в том, что нарушение обмена СЖК приводит к формированию стеатоза печени, который ассоциирован с целым рядом механизмов клеточной адаптации, а также нарушением процессов сигнальной трансдукции, делая гепатоцит уязвимым для второго удара. В качестве второго удара рассматривается инициация воспаления, приводящая к некрозу гепатоцитов, что в ряде случаев активизирует процессы фиброгенеза, развитие цирроза печени. По мере накопления новых данных о патогенезе заболевания концепция «двух ударов» трансформировалась в теорию «множественных ударов» [41]. Большое значение в предрасположенности к НАЖБП отводится генетическим особенностям. Однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) rs738409 гена *PLPLA3*, кодирующего белок адипонутрин, ассоциирован с нарушением мобилизации ТГ из липидных капель и, соответственно, с увеличением риска развития стеатоза печени и НАСГ. Среди других генетических факторов развития НАЖБП выделяют полиморфизмы генов, вовлеченных в метаболизм углеводов и липидов, проведение сигналов инсулина, воспалительные реакции, оксидативный стресс и фиброгенез, – ОНП гена *APOC3* (rs2854117 и rs2854116), полиморфизмы генов *TM6SF2*, *APOB*, *SOD2*, *TNF* и др. [42]. Под влиянием генетических и пищевых факторов, а также вследствие нарушения передачи инсулинового сигнала формируется ключевое патогенетическое звено НАЖБ – ИР. Она способствует как липолизу, так и липогенезу, обуславливающим перегрузку печени СЖК. Последствиями этой перегрузки являются инициация дополнительной, «печеночной» ИР, стресс эндоплазматического ретикула (ЭР), активация NF- κ B, жировая дистрофия и окисление СЖК, ведущее к гиперпродукции активных форм кислорода. Стресс ЭР усиливает синтез ТГ, способствует апоптозу гепатоцитов и активирует JNK и макрофаги. NF- κ B стимулирует секрецию продукции α -ФНО, блокирующего рецепторы инсулина и нарушающего выработку адипонектина. Цитокиновые сигналы макрофагов, активных форм кислорода и изменение содержания адипокинов ведут к активации звездчатых клеток печени и гиперпродукции ВКМ, т.е. фиброгенезу [43]. Воспалительные процессы в печени могут быть индуцированы не только воздействием избыточного количества циркулирующих СЖК, но и высокой концентрацией ЛПС вследствие дисбиоза. Повышенная концентрация эндотоксинов в портальном кровотоке активирует клетки Купфера путем индукции NF- κ B, что приводит к синтезу провоспалительных цитокинов и хемокинов (α -ФНО, ИЛ-1 β , ИЛ-6, TGF- β), которые являются субстратом воспалительного компонента трансформации стеатоза

в НАСГ и индукции фиброгенеза [40, 44]. Циркулирующие патоген-ассоциированные молекулярные паттерны и ассоциированные с повреждением молекулярные паттерны взаимодействуют с Toll-подобными рецепторами печени, активируя инфламмосомы. Это сопровождается гибелью гепатоцитов путем пироптоза. Гибель гепатоцитов путем некроза, некроптоза и пироптоза является одним из механизмов прогрессии воспаления при НАЖБ [34, 44].

Головной мозг

Несмотря на то что головной мозг не является классическим метаболическим органом, он осуществляет центральную регуляцию аппетита и энергозатрат в ответ на метаболические сигналы, поступающие с периферии, в том числе на сигналы лептина, инсулина, нутриентов. Дугообразные ядра гипоталамуса относятся к нейронам первого порядка, поскольку благодаря их соседству со срединным возвышением, имеющим неполный гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), они в первую очередь получают и обрабатывают информацию от периферических органов и тканей. Дугообразные ядра содержат два важнейших пула нейронов, оказывающих разнонаправленный эффект на массу тела. Катаболическим действием обладают нейроны, вырабатывающие проопиомеланокортин (ПОМК) и кокаин-амфетамин-регулирующий транскрипт (КАРТ). Анаболический эффект вызывают нейроны, продуцирующие нейропептид Y (НПУ) и агути-подобный белок (АПБ). Активируя ПОМК/КАРТ-нейроны, снижая активность НПУ/АПБ-нейронов, лептин и инсулин оказывают анорексигенное действие [45]. Помимо регуляции массы тела, гипоталамус координирует чувствительность к инсулину и продукцию глюкозы в печени, а также периферическую утилизацию глюкозы и секрецию инсулина. Активация рецепторов фактора роста фибробластов служит отчетливым триггером снижения уровня гликемии. При внеклеточном гипоталамическом нарастании уровня глюкозы поступающие от гипоталамуса сигналы подавляют продукцию глюкозы печенью и активируют секрецию инсулина в β -клетках [46]. Инсулин регулирует гомеостаз глюкозы не только на периферии, но и в ЦНС, что впервые было показано в исследованиях S.C.Woods и соавт.: внутрижелудочковое введение инсулина собакам индуцировало секрецию гормона поджелудочной железой [47]. Позже была установлена роль инсулина в модуляции гипоталамической чувствительности к глюкозе. При ожирении на уровне гипоталамуса развиваются лептино- и ИР, что провоцирует прогрессию нарушений пищевого поведения и дальнейшее увеличение массы тела. В 2005 г. С. Т. De Souza и соавт. впервые продемонстрировали, что у крыс применение корма, богатого жирами, индуцирует воспаление медиобазальных отделов гипоталамуса с вовлечением провоспалительных киназ JNK, NF κ B; это приводит к гиперпродукции α -ФНО, ИЛ-1 β , ИЛ-6 и нарушению проведения сигналов лептина, инсулина [48]. Дальнейшие работы показали, что гипоталамическое воспаление развивается гораздо раньше, чем воспаление на периферии, задолго до экспансии жировой ткани. Наличие маркеров воспаления в ЦНС регистрируется уже через 24 ч при использовании рациона, богатого насыщенными жирными кислотами (НЖК), в то время как воспалительные изменения в жировой ткани начинают проследиваться лишь через

несколько недель. Нейтрализация сигналов провоспалительных киназ способствует нормализации аппетита у животных, снижению массы тела и восстановлению чувствительности к лептину и инсулину. Таким образом, индуцированное НЖК воспаление на уровне гипоталамуса расценивается как важнейший патогенетический фактор ожирения, а не его следствие [49]. Головной мозг не изолирован от контактов с иммунной системой. Он содержит классическую лимфатическую систему и активно взаимодействует с периферической иммунной системой через лимфатические сосуды, ГЭБ и сосудистое сплетение (plexus choroideus). У здорового человека ГЭБ ограничивает поступление иммунных клеток, иммунный надзор реализуется преимущественно микроглиальными клетками, выполняющими роль макрофагов-резидентов. Избыточное содержание в рационе длинноцепочечных НЖК приводит к накоплению и активации гипоталамической микроглии (микроглиоз) и астроцитов (астроцитоз). Активированные микроглия и астроциты вырабатывают провоспалительные цитокины α -ФНО, ИЛ-1 β , ИЛ-6, которые не только оказывают токсическое действие на нейроны, но и индуцируют в них экспрессию хемокина фракталкина (CX3CL1), который амплифицирует воспаление путем рекрутирования периферических моноцитов в ЦНС. Наличие глиоза в области медиобазального гипоталамуса подтверждено с помощью МР-томографии у больных ожирением. Воспалительные цитокины, вырабатываемые клетками микро- и макроглии, инициируют развитие лептино- и инсулинорезистентности путем дальнейшей активации JNK-зависимых сигналов. α -ФНО индуцирует избыточную экспрессию протеин-тирозин-фосфатазы 1B (ПТФ1B), которая непосредственно нарушает проведение сигналов инсулина. Нейронально-специфическая делеция *Pt1b* у мышей снижает массу тела и улучшает гомеостаз глюкозы [50]. ГЭБ представляет собой высококонсервативную структуру, строго контролирующую пассаж компонентов крови в ЦНС. Эндотелиальные клетки, интегрированные между собой с помощью белков плотных соединений, формируют его основную структуру, в то время как базальная мембрана, перicyты и астроциты выполняют структурные и регуляторные функции. Избыточное содержание ИЛ-1 β является одной из причин повышения проницаемости ГЭБ вследствие транскрипционной репрессии клаудина и окклюдина – белков, образующих плотные соединения. Нарушение интеграции ГЭБ способствует инфильтрации ЦНС лейкоцитами и нейровоспалению. Воспаление приводит к нарушению синаптической пластичности нейрональных клеток, уменьшению количества синаптических соединений, снижению содержания гипоталамических нейрональных стволовых клеток (hypothalamic neuronal stem cells, htNSCs), апоптозу нейронов. Меняются структура и функция таницитов – специализированных глиальных клеток, которые играют важную роль в реализации сигналов лептина и его транспорте. Данные клетки имеют длинные отростки, обеспечивающие взаимодействие между цереброспинальной жидкостью и портовой системой капилляров. NG2-глиальные клетки (предшественники олигодендроцитов) также участвуют в поддержании метаболического гомеостаза, их разрушение приводит к потере чувствительности рецепторов лептина в дугообразных ядрах (рис. 4) [49].

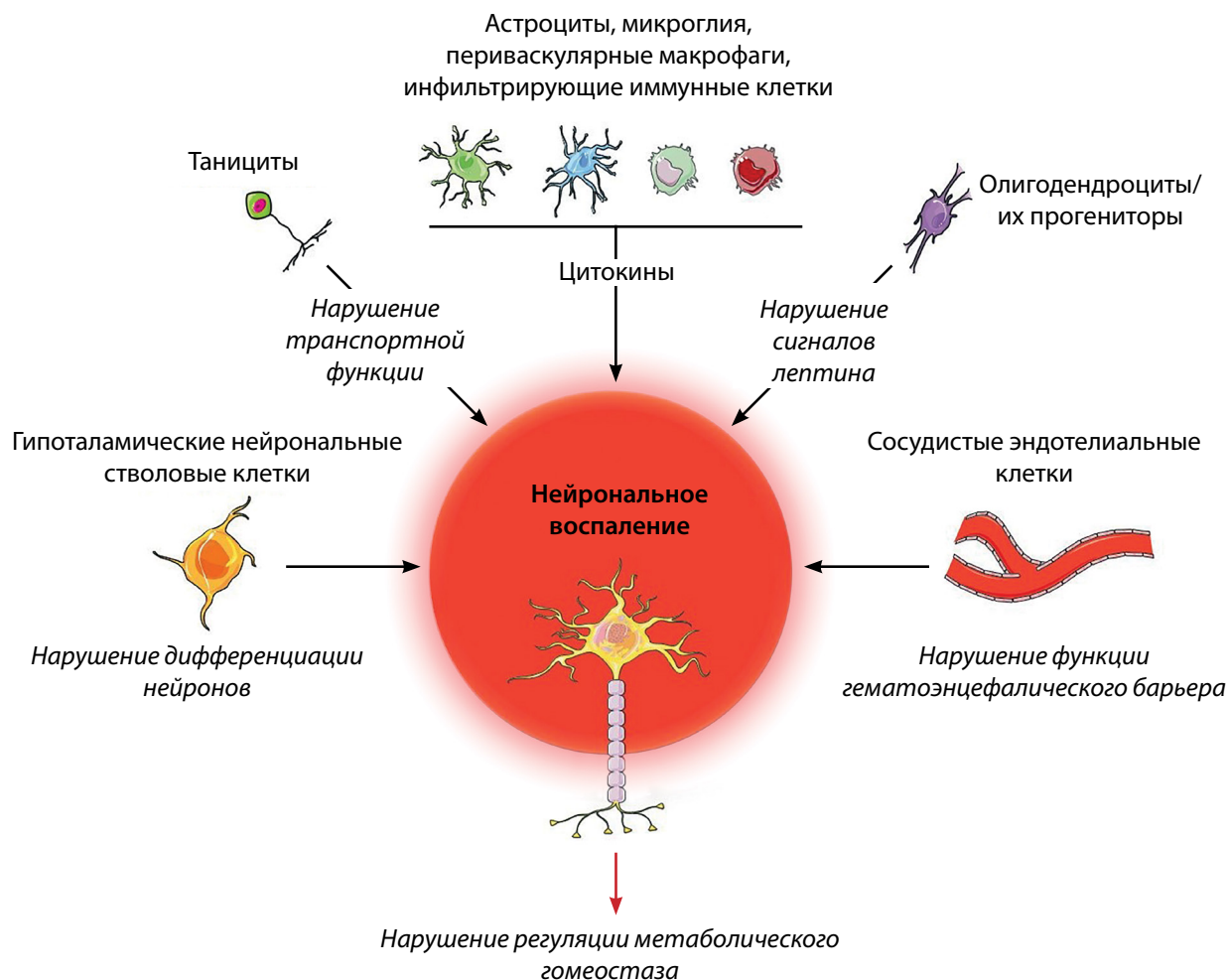


Рис. 4. Вклад клеток центральной нервной системы в патогенез гипоталамического воспаления (адаптировано из работы A. Jais, J.B. Brüning, 2017 [49]).

Гипоталамическое воспаление оказывает широкий спектр негативных эффектов на периферические ткани, в частности, через автономную нервную систему нарушает секрецию инсулина в β -клетках, а также хранение гликогена в печени. Как и в β -клетках, в ПОМК/КАРТ-нейронах, а также астроцитах при метаболическом синдроме снижается чувствительность к глюкозе, что нарушает контроль ее метаболизма и энергетического гомеостаза в целом. У грызунов уже 3 дней приема жирной пищи вполне достаточно, чтобы существенно изменить способность гипоталамического инсулина подавлять липолиз в белой жировой ткани и продукцию глюкозы печенью. Воспалительные процессы при ожирении не ограничиваются гипоталамической зоной. Согласно последним данным, воспаление затрагивает многие другие отделы ЦНС, включая кору, гиппокамп, миндалину, мозжечок [46].

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕРАПИИ

Терапевтические подходы, направленные на снижение индуцированных ожирением воспалительных процессов, в настоящее время идентичны основным подходам к лечению заболевания и включают изменение образа жизни, фармакотерапию, хирургическое лечение. Снижение массы тела является важнейшим фактором элиминации воспаления, что, в частности, подтверждено результатами недавно опубликованного

систематического обзора литературных данных. В обзор включены 76 исследований (с участием 6742 больных), в которых проводилось изучение влияния модификации образа жизни либо хирургического лечения ожирения на продукцию провоспалительных цитокинов. Период наблюдения пациентов составлял от 3 нед до 2 лет, снижение массы тела в среднем составляло 1,1 кг в месяц. В выводах авторы отмечают, что снижение массы тела как на фоне снижения суточного калоража, так и вследствие оперативного вмешательства оказывает важнейший вклад в снижение уровня воспалительных маркеров. Гипокалорийное питание оказывает благоприятный противовоспалительный эффект вне зависимости от состава диеты [51]. В качестве фармакотерапии ожирения в Российской Федерации зарегистрированы орлистат, лираглутид 3 мг и ряд сибутрамин-содержащих препаратов.

Взаимодействия с рецепторами серотонина 5-ГТ_{1A}, 5-ГТ_{1B}, 5-ГТ_{2C}; рецепторами норадреналина α_1 , β_2 , а также дофаминергическими рецепторами (D2) сибутрамина способствуют формированию чувства насыщения. Усиление термогенеза на фоне применения сибутрамина вносит дополнительный вклад в достижение отрицательного энергобаланса. Сибутрамин – препарат с более чем 20-летним опытом применения. В метаанализе ряда рандомизированных плацебо-контролируемых исследований эффективности сибутрамина у больных ожирением, продолжительностью 3–24 мес, было продемонстрировано снижение массы тела на 5% и более у 19–57% па-

циентов. Снижение массы тела на 10% и более было отмечено у 19–39% пациентов. При этом в группе плацебо масса тела уменьшилась на 5% и более у 11–20% пациентов, на 10% и более – у 5–7% пациентов. Наиболее значимые результаты наблюдались при длительном курсе терапии сибутрамином [52]. В 2017 г. были опубликованы результаты метаанализа, продемонстрировавшие положительное влияние сибутрамина на маркеры воспаления и основные адипокины, участвующие в реакциях воспаления. Метаанализ объединил 7 рандомизированных исследований с участием 601 пациента с ожирением. Показано, что применение сибутрамина сопровождается отчетливым снижением уровня С-реактивного белка и лептина, повышением содержания адипонектина [53]. Отечественный препарат Редуксин содержит сибутрамин и микрокристаллическую целлюлозу. В масштабных неинтервенционных исследованиях с участием около 140 000 пациентов показано, что применение препарата Редуксин обеспечивает клинически значимое снижение массы тела на 10% и более у 44% и 83% пациентов за 6 и 12 мес соответственно. Результаты выполненных исследований показали, что назначение Редуксина обеспечивает положительное влияние на основные параметры гликемического контроля и липидного обмена: показатели гликемии натощак снизились на 7%, уровни ТГ и липопротеидов низкой плотности – на 14%, общего холестерина – на 13%; уровень липопротеидов высокой плотности возрос на 14% [54, 55].

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрирован комбинированный препарат, содержащий 10 или 15 мг сибутрамина и 850 мг метформина в одной таблетке (РедуксинФорте). Показанием к назначению РедуксинФорте является снижение массы тела у больных ожирением при ИМТ от 27 кг/м² в сочетании с дислипидемией, а также при ИМТ от 30 кг/м² у пациентов с предиабетом и дополнительными факторами риска развития СД2, у которых модификация образа жизни не позволила достичь адекватного контроля углеводного обмена. Метформин, входящий в состав данной фиксированной комбинации, помимо влияния на углеводный обмен, обладает отчетливым эффектом на массу тела. Механизм снижения массы тела на фоне применения метформина, в частности, обусловлен его непосредственным воздействием на центральную нервную систему. Преодолевая ГЭБ, в дугообразных ядрах гипоталамуса метформин активирует ПОМК/КАРТ-нейроны и ингибирует НПУ/АПБ-нейроны. Препарат подавляет продукцию грелина в желудке, а также оказывает прямое и косвенное влияние на увеличение содержания глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), обладающего анорексигенным эффектом. Прямое действие заключается в усилении биосинтеза ГПП-1 в L-клетках и повышении их чувствительности к секретатагам (желчным кислотам). Опосредованные эффекты реализуются благодаря устранению влияния липотоксичности на энтероэндокринные клетки и ингибированию активности дипептидилпептидазы-IV. Повышение содержания ГПП-1 на фоне применения метформина обусловлено также его положительным влиянием на состав кишечной микробиоты, которая задействована в процессе экстракции энергии из ЖКТ, развитии ожирения и СД2 [56, 57]. Как отмечено в обзорной работе S.K. Malin и соавт. (2017), несмотря

на то, что снижение массы тела на фоне метформина клинически значимо для метаболического здоровья, динамика по сравнению с исходными значениями достаточно скромная (1–5 кг). Таким образом, метформин не может быть рекомендован в качестве монотерапии для лечения ожирения. Препарат может быть рекомендован в качестве комбинированной терапии, логически оправдано сочетание метформина с другими препаратами, зарегистрированными для снижения массы тела [57].

В последние годы появились работы, подтверждавшие благоприятное действие метформина на метавоспаление. В гипоталамусе мышей с индуцированным диабетом, как и у животных с ожирением, отмечаются глиоз, активация провоспалительных киназ и молекул адгезии, гибель нейронов. Через 22 дня применения метформина наблюдается снижение активности микроглии и астроцитов, снижается содержание маркеров воспаления, улучшается выживаемость нейрональных клеток. Кроме того, метформин уменьшает выраженность нейровоспаления путем подавления активации инфламмасом NLRP3 в микроглии, что снижает выработку цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-18 [58]. В условиях *in vivo* метформин не только снижает содержание провоспалительных цитокинов – ИЛ-6 и α -ФНО в сыворотке крови, но и модулирует поляризацию макрофагов в жировой ткани, ингибируя количество провоспалительного M1 фенотипа и увеличивая содержание противовоспалительного M2 фенотипа [59]. Метформин подавляет развитие фиброза во ВКМ жировой ткани. Это способствует ее доброкачественной экспансии, что, в свою очередь, ограничивает накопление и последующее воспаление эктопического жира: уменьшается количество эпикардальной жировой ткани, содержание ТГ в печени. При ожирении воспаление развивается также в бурой и бежевой жировой ткани, что снижает захват глюкозы и СЖК, которые используются термогенными адипоцитами в качестве энергетического субстрата. Под действием метформина в бурой жировой ткани отмечается повышение экспрессии белка, разобщающего окислительное фосфорилирование (UCP-1). Воздействуя на кишечную микрофлору, метформин уменьшает выраженность системных провоспалительных эффектов метаболической эндотоксемии. Применение препарата меняет (повышает либо снижает) содержание 86 видов бактерий. В конечном итоге это увеличивает содержание короткоцепочечных жирных кислот (бутирата, пропионата, ацетата), что нормализует функцию иммунных клеток; активируется синтез белков плотных соединений и выработка муцинов; повышается парциальное давление кислорода, что негативно влияет на жизнедеятельность анаэробов; активируется глюконеогенез в ЖКТ, что сопровождается подавлением глюконеогенеза в печени [60].

По данным R. Sari (2010), преимуществом применения комбинации метформина с сибутрамином по сравнению с назначением только сибутрамина, помимо влияния на массу тела, является более значимое уменьшение ИР, а также нормализация уровней лептина и С-реактивного белка. В данном рандомизированном исследовании проводилось сравнение эффектов 12-месячного приема комбинации сибутрамина и метформина и применения только сибутрамина в отношении вышеприведенных показателей у женщин с ожирением. Подтверждена более

выраженная эффективность применения комбинации препаратов [61]. С учетом плейотропного воздействия компонентов на различные звенья метаболических нарушений при ожирении рассматриваемая комбинация может способствовать не только повышению эффективности снижения веса, но и улучшению переносимости терапии.

Таким образом, потенциальные клиническая эффективность и безопасность применения метформина в комбинации с сибутрамином в лечении ожирения, а также метаболического синдрома не только у больных СД2, но и при наличии предиабета обусловлены:

- известным механизмом действия компонентов;
- понятным режимом дозирования и удобным способом применения;
- отсутствием сведений о повышении частоты нежелательных явлений и прогнозируемыми побочными эффектами при комбинированном применении сибутрамина и метформина;
- наличием данных об эффективности совместного применения сибутрамина и метформина у больных с факторами риска СД2, а также у пациентов с метаболическим синдромом;
- комплексным воздействием на основные звенья патогенеза заболеваний, ассоциированных с ожирением.

Учитывая важнейшую роль метавоспаления в генезе ИР и ассоциированных с ожирением метаболических заболеваний, в настоящее время разрабатываются препараты, действие которых напрямую связано с иммуномодуляцией. В частности, изучаются перспективы применения сальсалатов (аналогов салицилатов), антител к α -ФНО, антител к ИЛ-1 β (канакинумаб, гевокизумаб), антагонистов рецепторов ИЛ-1 (анакинра), ингибиторов NF- κ B (амлексанокс), ингибиторов активности инфламмасом (IFM 2427), препаратов ω -3 жирных кислот

и др. Наличие множества межтканевых взаимодействий с участием метаболических и иммунных клеток, а также потенциальный риск инфекционных заболеваний предопределяют необходимость проведения длительных и многофакторных клинических исследований по оценке эффективности и безопасности этих препаратов [3, 62, 63].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ожирение является ключевым фактором риска ИР, хронического воспаления метаболических тканей и СД2. Любой вид лечения, обеспечивающий надежное и безопасное снижение массы тела, оказывает благоприятное влияние на метаболическое здоровье. Даже небольшое снижение массы тела – на 5% – сопровождается существенным улучшением мультиорганной чувствительности к инсулину (на уровне жировой ткани, печени, скелетных мышц), функции β -клеток. Снижение массы тела на 11%–16% оказывает наиболее отчетливое действие на ИР и маркеры воспаления [64]. Терапевтические подходы, предусматривающие использование препаратов со свойствами сенситайзеров инсулина, относятся к категории «болезнь-модифицирующих» и обладают явным клиническим преимуществом.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Обзор подготовлен по инициативе авторов при финансовой поддержке компании «Промомед».

Конфликт интересов. Спонсор не оказывал влияния на выбор исследований, анализ и интерпретацию данных.

Участие авторов. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*. 2017;542(7640):177-185. doi: <https://doi.org/10.1038/nature21363>
- Hotamisligil GS. Foundations of Immunometabolism and Implications for Metabolic Health and Disease. *Immunity*. 2017;47(3):406-420. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.08.009>
- Lee YS, Wollam J, Olefsky JM. An Integrated View of Immunometabolism. *Cell*. 2018;172(1-2):22-40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.12.025>
- Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993;259(5091):87-91. doi: <https://doi.org/10.1126/science.7678183>
- McLaughlin T, Ackerman SE, Shen L, Engleman E. Role of innate and adaptive immunity in obesity-associated metabolic disease. *J Clin Invest*. 2017;127(1):5-13. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI88876>
- Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:415-445. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101322>
- Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest*. 2017;127(1):1-4. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI92035>
- Nakamura K, Fuster JJ, Walsh K. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. *J Cardiol*. 2014;63(4):250-259. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2013.11.006>
- Rosen ED, Spiegelman BM. What we talk about when we talk about fat. *Cell*. 2014;156(1-2):20-44. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.12.012>
- Boutens L, Stienstra R. Adipose tissue macrophages: going off track during obesity. *Diabetologia*. 2016;59(5):879-894. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-3904-9>
- Weisberg SP, McCann D, Desai M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;112(12):1796-1808. doi: <https://doi.org/10.1172/jci200319246>
- Kahn CR, Wang G, Lee KY. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2019;129(10):3990-4000. doi: <https://doi.org/10.1172/jci129187>
- Liu R, Nikolajczyk BS. Tissue Immune Cells Fuel Obesity-Associated Inflammation in Adipose Tissue and Beyond. *Front Immunol*. 2019;10:1587. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01587>
- Crewe C, An YA, Scherer PE. The ominous triad of adipose tissue dysfunction: inflammation, fibrosis, and impaired angiogenesis. *J Clin Invest*. 2017;127(1):74-82. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI88883>
- Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res*. 2005;46(11):2347-2355. doi: <https://doi.org/10.1194/jlr.M500294-JLR200>
- Xu H, Barnes GT, Yang Q, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest*. 2003;112(12):1821-1830. doi: <https://doi.org/10.1172/jci200319451>
- Gancheva S, Jelenik T, Alvarez-Hernandez E, Roden M. Interorgan Metabolic Crosstalk in Human Insulin Resistance. *Physiol Rev*. 2018;98(3):1371-1415. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00015.2017>

18. Ткачук В.А., Воротников А.В. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину. // Сахарный диабет. — 2014. — Т. 17. — №2. — С. 29-40. [Tkachuk VA, Vоротников AV. Molecular Mechanisms of Insulin Resistance Development. *Diabetes mellitus*. 2014;17(2):29-40. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM2014229-40>
19. Дедов И.И., Ткачук В.А., Гусев Н.Б., и др. Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром: молекулярные механизмы, ключевые сигнальные пути и определение биомаркеров для новых лекарственных средств. // Сахарный диабет. — 2018. — Т. 21. — №5. — С. 364-375. [Dedov II, Tkachuk VA, Gusev NB, et al. Type 2 diabetes and metabolic syndrome: identification of the molecular mechanisms, key signaling pathways and transcription factors aimed to reveal new therapeutic targets. *Diabetes mellitus*. 2018;21(5):364-375. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM9730>
20. Villarroja F, Cereijo R, Gavalda-Navarro A, et al. Inflammation of brown/beige adipose tissues in obesity and metabolic disease. *J Intern Med*. 2018;284(5):492-504. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.12803>
21. Winer DA, Luck H, Tsai S, Winer S. The Intestinal Immune System in Obesity and Insulin Resistance. *Cell Metab*. 2016;23(3):413-426. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.01.003>
22. Yu L, Li Y, Du C, et al. Pattern Recognition Receptor-Mediated Chronic Inflammation in the Development and Progression of Obesity-Related Metabolic Diseases. *Mediators Inflamm*. 2019;2019:5271295. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/5271295>
23. Winer DA, Winer S, Dranse HJ, Lam TK. Immunologic impact of the intestine in metabolic disease. *J Clin Invest*. 2017;127(1):33-42. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI88879>
24. McPhee JB, Schertzer JD. Immunometabolism of obesity and diabetes: microbiota link compartmentalized immunity in the gut to metabolic tissue inflammation. *Clin Sci (Lond)*. 2015;129(12):1083-1096. doi: <https://doi.org/10.1042/CS20150431>
25. Cani PD, Van Hul M, Lefort C, et al. Microbial regulation of organismal energy homeostasis. *Nature Metabolism*. 2019;1(1):34-46. doi: <https://doi.org/10.1038/s42255-018-0017-4>
26. Yang X, Bi P, Kuang S. Fighting obesity: When muscle meets fat. *Adipocyte*. 2014;3(4):280-289. doi: <https://doi.org/10.4161/21623945.2014.964075>
27. Wu H, Ballantyne CM. Skeletal muscle inflammation and insulin resistance in obesity. *J Clin Invest*. 2017;127(1):43-54. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI88880>
28. Liu J, Liu Z. Muscle Insulin Resistance and the Inflamed Microvasculature: Fire from Within. *Int J Mol Sci*. 2019;20(3). doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20030562>
29. Akhmedov D, Berdeaux R. The effects of obesity on skeletal muscle regeneration. *Front Physiol*. 2013;4:371. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00371>
30. Gemmink A, Goodpaster BH, Schrauwen P, Hesselink MKC. Intramyocellular lipid droplets and insulin sensitivity, the human perspective. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2017;1862(10 Pt B):1242-1249. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2017.07.010>
31. Ying W, Lee YS, Dong Y, et al. Expansion of Islet-Resident Macrophages Leads to Inflammation Affecting beta Cell Proliferation and Function in Obesity. *Cell Metab*. 2019;29(2):457-474 e455. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.12.003>
32. Boni-Schnetzler M, Meier DT. Islet inflammation in type 2 diabetes. *Semin Immunopathol*. 2019;41(4):501-513. doi: <https://doi.org/10.1007/s00281-019-00745-4>
33. Пирожков С.В., Литвицкий П.Ф. Роль инфламасом в патогенезе социально-значимых заболеваний. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2018. — Т. 62. — №1. — С. 77-89. [Pirozhkov SV, Litvitskiy PF. Role of inflammasomes in pathogenesis of diseases with a high impact on public health. *Patol Fiziol Eksp Ter*. 2018;62(1):77-89. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2018.01.77-89>
34. Ralston JC, Lyons CL, Kennedy EB, et al. Fatty Acids and NLRP3 Inflammasome-Mediated Inflammation in Metabolic Tissues. *Annu Rev Nutr*. 2017;37:77-102. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071816-064836>
35. Eguchi K, Nagai R. Islet inflammation in type 2 diabetes and physiology. *J Clin Invest*. 2017;127(1):14-23. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI88877>
36. Spadaro O, Dixit VD. Gaining Weight: Insulin-Eating Islet Macrophages. *Immunity*. 2019;50(1):13-15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.12.026>
37. Ma M, Duan R, Zhong H, et al. The Crosstalk between Fat Homeostasis and Liver Regional Immunity in NAFLD. *J Immunol Res*. 2019;2019:3954890. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/3954890>
38. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: пособие для врачей. — М.: Прима Принт; 2017. [Maev IV, Andreev DN, Dicheva DT, Kuznetsova EI. *Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni. Guidelines for doctors*. Moscow: Prima Print; 2017. (In Russ.)]
39. Lonardo A, Nascimbeni F, Maurantonio M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: Evolving paradigms. *World J Gastroenterol*. 2017;23(36):6571-6592. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i36.6571>
40. Arab JP, Arrese M, Trauner M. Recent Insights into the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Annu Rev Pathol*. 2018;13:321-350. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020117-043617>
41. Liu Q, Niu C-Y. From "two hit theory" to "multiple hit theory": Implications of evolution of pathogenesis concepts for treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *World Chinese Journal of Digestology*. 2019;27(19):1171-1178. doi: <https://doi.org/10.11569/wcj.v27.i19.1171>
42. Liu YL, Reeves HL, Burt AD, et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Commun*. 2014;5:4309. doi: <https://doi.org/10.1038/ncomms5309>
43. Бугаев А.О., Богомолов П.О. Неалкогольная жировая болезнь печени без ожирения: проблема, ожидающая решения. // Терапевтический архив. — 2017. — Т. 12. — №2. — С. 226-232. [Bueverov AO, Bogomolov PO. Nonalcoholic fatty liver disease without obesity: the problem to be solved. *Ter Arkh*. 2017;12(2):226-232. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh20178912226-232>
44. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *Metabolism*. 2019;92:82-97. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.014>
45. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Jr, et al. Central nervous system control of food intake. *Nature*. 2000;404(6778):661-671. doi: <https://doi.org/10.1038/35007534>
46. Fuente-Martin E, Mellado-Gil JM, Cobo-Vuilleumier N, et al. Dissecting the Brain/Islet Axis in Metabesity. *Genes (Basel)*. 2019;10(5). doi: <https://doi.org/10.3390/genes10050350>
47. Woods SC, Porte D, Jr. Relationship between plasma and cerebrospinal fluid insulin levels of dogs. *Am J Physiol*. 1977;233(4):E331-334. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1977.233.4.E331>
48. De Souza CT, Araujo EP, Bordin S, et al. Consumption of a fat-rich diet activates a proinflammatory response and induces insulin resistance in the hypothalamus. *Endocrinology*. 2005;146(10):4192-4199. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2004-1520>
49. Jais A, Bruning JC. Hypothalamic inflammation in obesity and metabolic disease. *J Clin Invest*. 2017;127(1):24-32. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI88878>
50. Guillemot-Legris O, Muccioli GG. Obesity-Induced Neuroinflammation: Beyond the Hypothalamus. *Trends Neurosci*. 2017;40(4):237-253. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2017.02.005>
51. Bianchi VE. Weight loss is a critical factor to reduce inflammation. *Clin Nutr ESPEN*. 2018;28:21-35. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2018.08.007>
52. Arterburn DE, Crane PK, Veenstra DL. The efficacy and safety of sibutramine for weight loss: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2004;164(9):994-1003. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.164.9.994>
53. De Vincentis A, Pedone C, Vespasiani-Gentilucci U, et al. Effect of Sibutramine on Plasma C-Reactive Protein, Leptin and Adiponectin Concentrations: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Curr Pharm Des*. 2017;23(6):870-878. doi: <https://doi.org/10.2174/1381612822666161006122934>
54. Аметов А.С. Эффективное лечение ожирения – путь борьбы с Diabetes Mellipidus. // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. — 2013. — Спецвыпуск 3. — С. 7-11. [Ametov AS. Effektivnoe lechenie ozhireniya – put' bor'by s Diabetes Mellipidus. *Effektivnaya farakoterapiya. Endokrinologiya*. 2013;(S3):7-11. (In Russ.)]

55. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Стратегия управления ожирением: итоги Всероссийской наблюдательной программы «ПримаВера». // *Ожирение и метаболизм*. — 2016. — Т. 13. — №1. — С. 36-44. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Romantsova TI. The strategy of obesity management: the results of All-Russian observational program "Primavera". *Obesity and metabolism*. 2016;13(1):36-44. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/OMET2016136-44>
56. Yerevanian A, Soukas AA. Metformin: Mechanisms in Human Obesity and Weight Loss. *Curr Obes Rep*. 2019;8(2):156-164. doi: <https://doi.org/10.1007/s13679-019-00335-3>
57. Malin SK, Kashyap SR. Effects of metformin on weight loss: potential mechanisms. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014;21(5):323-329. doi: <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000095>
58. Ha J-S, Yeom Y-S, Jang J-H, et al. Anti-inflammatory Effects of Metformin on Neuro-inflammation and NLRP3 Inflammasome Activation in BV-2 Microglial Cells. *Biomed Sci Lett*. 2019;25(1):92-98. doi: <https://doi.org/10.15616/bsl.2019.25.1.92>
59. Foretz M, Guigas B, Viollet B. Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(10):569-589. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0242-2>
60. Saisho Y. Metformin and Inflammation: Its Potential Beyond Glucose-lowering Effect. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2015;15(3):196-205. doi: <https://doi.org/10.2174/1871530315666150316124019>
61. Sari R, Eray E, Ozdem S, et al. Comparison of the effects of sibutramine versus sibutramine plus metformin in obese women. *Clin Exp Med*. 2010;10(3):179-184. doi: <https://doi.org/10.1007/s10238-009-0080-y>
62. Ray I, Mahata SK, De RK. Obesity: An Immunometabolic Perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016;7:157. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00157>
63. Goldfine AB, Shoelson SE. Therapeutic approaches targeting inflammation for diabetes and associated cardiovascular risk. *J Clin Invest*. 2017;127(1):83-93. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI88884>
64. Magkos F, Fraterrigo G, Yoshino J, et al. Effects of Moderate and Subsequent Progressive Weight Loss on Metabolic Function and Adipose Tissue Biology in Humans with Obesity. *Cell Metab*. 2016;23(4):591-601. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.02.005>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Романцова Татьяна Ивановна**, д.м.н., профессор [Tatiana R. Romantsova, MD, PhD, professor];
адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 [address: 8/2 Trubetskaya street, 119991 Moscow, Russia];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3870-6394>; eLibrary SPIN: 3855-5410; e-mail: romantsovatatiana@rambler.ru

Сыч Юлия Петровна, к.м.н. [Yulia P. Sych, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7000-0095>;
eLibrary SPIN: 3855-5410; e-mail: juliasytch@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку.

ЦИТИРОВАТЬ:

Романцова Т.И., Сыч Ю.П. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении // *Ожирение и метаболизм*. – 2019. – Т. 16. – №4. – С. 3–17. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12218>

TO CITE THIS ARTICLE:

Romantsova TI, Sych YP. Immunometabolism and metainflammation in obesity. *Obesity and metabolism*. 2019;16(4):3-17. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12218>