

Жировая ткань как эндокринный орган

И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, С.А.Бутрова

ГУ Эндокринологический научный центр РАМН
(дир. – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

В последнее десятилетие XX века традиционный взгляд на жировую ткань как пассивный энергонакопитель существенно изменился. Ранее полагали, что основная роль жировой ткани заключается в отложении про запас энергии в форме триглицеридов и ее выделении в виде свободных жирных кислот в зависимости от потребностей организма. В конце же 80-х годов было обнаружено, что жировая ткань является местом интенсивного метаболизма половых стероидов. А выделение затем ряда активных молекул, секретируемых адипоцитами, и особенно открытие в 1994 году лептина убедили нас в том, что жировая ткань является сложным гормонально активным органом, играющим важнейшую роль в регуляции энергетического баланса и гомеостаза всего организма в целом (рис. 1).

Было обнаружено, что секретируемые жировой тканью вещества – адипокины – обладают разнообразными метаболическими эффектами. Оказывая воздействие ауто/паракринным способом, они регулируют рост, развитие и метаболизм адипоцитов. Поступая в общую циркуляцию, адипокины действуют как эндокринные сигналы, оказывая влияние на функцию различных органов и систем организма: мозг, печень, мышцы, почки, эндотелий, иммунную систему и др.

Было также показано, что адипоциты секретируют важные регуляторы липопротеинового метаболизма, такие как липопротеиновая липаза, аполипопротеин Е, переносящий эфиры холестерина протеин.

К тому же было обнаружено, что жировая ткань экспрессирует ряд рецепторов, позволяющих ей реа-

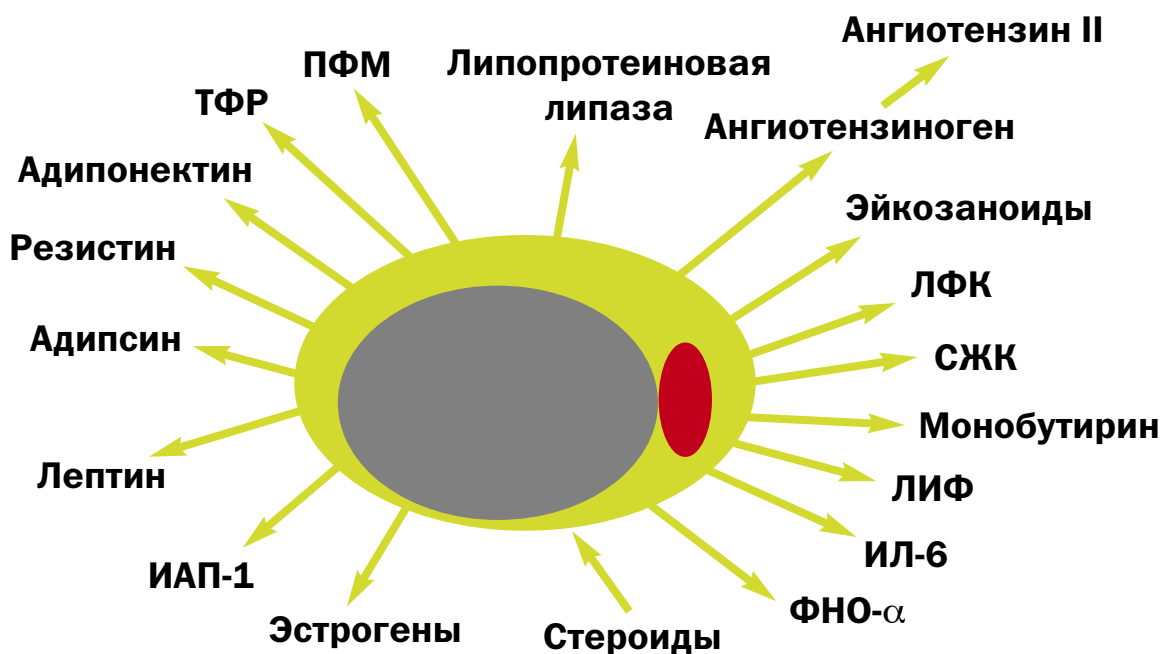
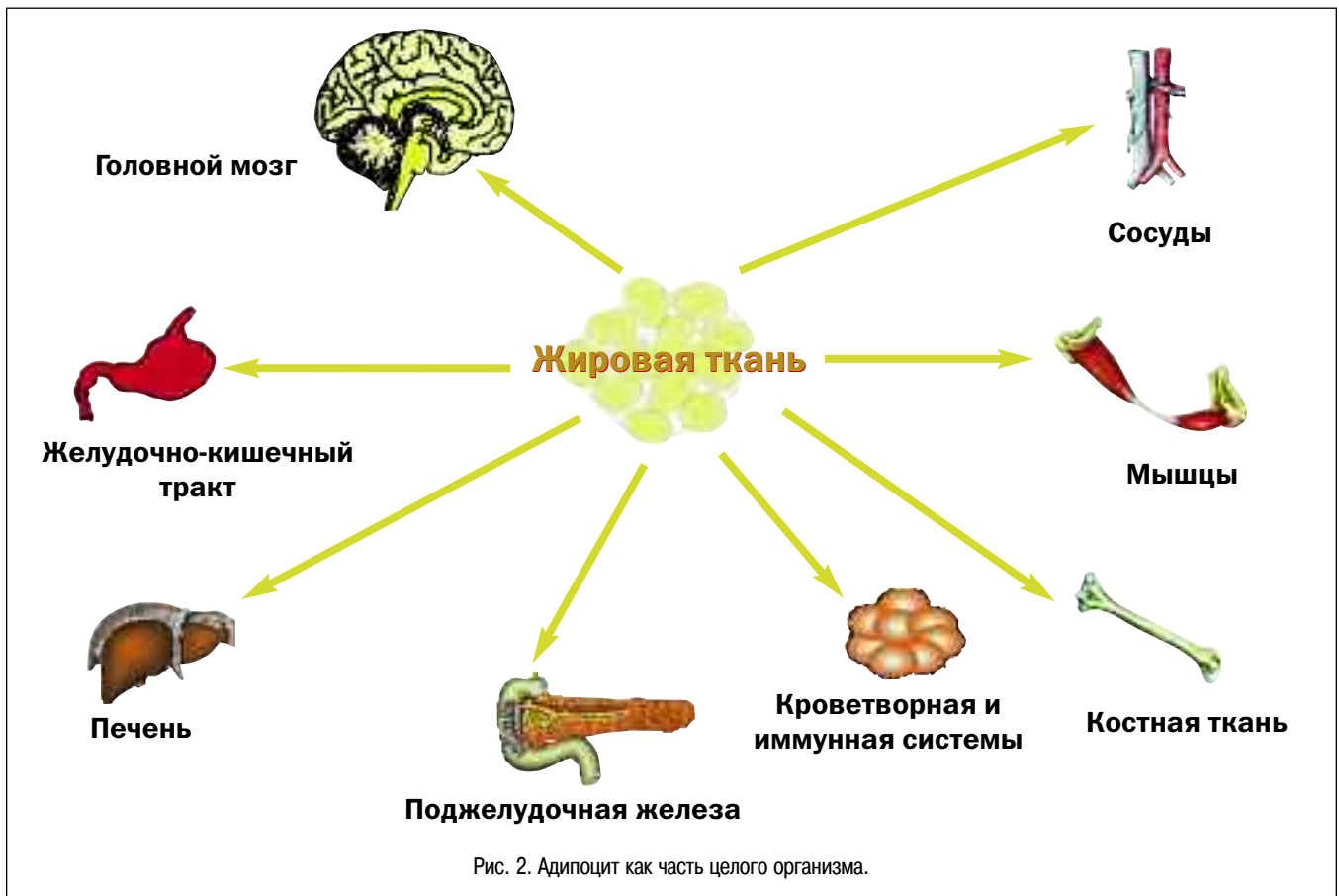


Рис. 1. Адипоцит как секреторная клетка (по R. Negrel, 2003).



гировать на афферентные сигналы из эндокринных органов и центральной нервной системы.

Содержащиеся в жировой ткани нервные, стромальные и иммунные клетки также обладают определенной секреторной активностью.

Многие гормоны — катехоламины, инсулин, кортикостероиды, андрогены и др. — в свою очередь оказывают влияние как на функцию адипоцитов, так и на эффекты адипокинов.

Таким образом, помимо депонирования энергии, жировая ткань через адипокины обладает способностью взаимодействовать с различными органами и системами, включая и ЦНС, и тем самым участвовать в регуляции разнообразных функций организма (рис. 2), а через взаимодействие с нейроэндокринной системой в адаптации организма к различным внешним воздействиям, таким как голод, стресс, переедание.

Неблагоприятные метаболические последствия, развивающиеся как при избытке, так и при недостатке жировой ткани, подтверждают важность ее секреторной активности для нормального функционирования организма.

К настоящему времени накоплена обширная информация о каузальной связи между ожирением и такими заболеваниями как сахарный диабет, сердечно-сосудистые, онкологические и др.

Избыточное развитие жировой ткани, особенно в висцеральной области, прямо коррелирует с инсулинорезистентностью, гипергликемией, дислипидемией, артериальной гипертензией, протромботическим и провоспалительным состояниями.

Распространенность ожирения и связанных с ним метаболических нарушений и заболеваний в последние годы достигли эпидемических размеров.

По сведениям ВОЗ, около 1,7 млрд человек на планете имеют избыточную массу тела. Распространенность ожирения колеблется от 7,65% в Китае и Японии до 25% в странах Западной Европы и 30% в США. В России, по данным выборочных исследований, ожирение предположительно имеют 25% трудоспособного населения.

Ожирение — самый важный модифицируемый фактор риска развития сахарного диабета 2 типа (СД-2), около 90% больных СД-2 имеют избыточную массу тела или ожирение. Ожирение сопровождается развитием таких тяжелых заболеваний как артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, ишемическая болезнь сердца (ИБС), онкологические заболевания, синдром обструктивных апноэ во сне, заболевания желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата.

Ожирение является независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений: сочетание ожирения с АГ увеличивает риск ИБС в 2–3 раза, мозговых инсультов — в 7 раз.

Женщины с ожирением имеют высокую частоту ановуляций, нарушений менструального цикла, бесплодия; мужчины — эректильной дисфункции, вторичного гипогонадизма.

Поэтому рассмотрение вопросов, касающихся секреторной активности жировой ткани, представляется, на наш взгляд, интересным не только для эндокринологов, но и терапевтов, кардиологов, неврологов, гинекологов, андрологов.

1. Адипокины, секретируемые жировой тканью, и их эффекты

Жировая ткань играет важнейшую роль в регуляции энергетического гомеостаза, чувствительности к инсулину, метаболизма глюкозы и липидов — через секрецию протеинов и гормонов. Ряд адипокинов и их функции к настоящему времени изучены в большей степени (лептин, адипонектин, фактор некроза опухолей- α и т. п.), другие в меньшей (адипофилин, адипсин, монобутирин, стимулирующий ацетилирование протеин и др.), третьи только что выделены (висфатин), а многие, надо полагать, еще не открыты. Наиболее изученными и значимыми для организма на сегодняшний день признаны: лептин, фактор некроза опухолей- α , интерлейкин-6, адипонектин, ингибитор активатора плазминогена -1, резистин, протеины ренин-ангиотензиновой системы.

Лептин

Лептин (от греческого *leptos*, что значит тонкий, худой) является 16 кДа полипептидом, содержащим 167 аминокислотных остатков.

Адипоциты секретируют лептин в количествах, пропорциональных массе жировой ткани, причем экспрессия лептина более выражена в адипоцитах подкожной локализации. У женщин секреция лептина примерно в 2 раза выше, чем у мужчин, что, по-видимому, в большой степени обусловлено влиянием половых гормонов на секрецию лептина (стимулирующим эстрогенов, тормозящим андрогенов).

В крови лептин циркулирует как в свободном, так и связанном с белком состоянии, транспортируется в цереброспинальную жидкость, а в гипоталамусе связывает и активирует специфические рецепторы, участвующие в регуляции энергетического обмена.

Рецепторы лептина относятся к классу цитокиновых типа 1. Выделено пять изоформ лептиновых рецепторов, которые обнаруживаются как в ЦНС, так и на периферии. Причем форма рецептора лептина, содержащая длинный внутриклеточный домен, локализуется преимущественно в гипоталамусе, и лишь отчасти в периферических тканях, в том числе и жировой. Как предполагают, именно эта форма рецептора служит для осуществления эффектов лептина, отвечающих за регуляцию массы тела: пищевое поведение и энергетический баланс.

Эффекты лептина. Гипоталамус играет первостепенную роль в реализации эффектов лептина на массу тела. Через взаимодействие с нейропептидом Y и другими нейропептидами, контролирующими потребление пищи (агути-подобный белок, меланокортины и др.) лептин участвует в регуляции пищевого поведения, способствуя снижению потребления пищи и соответственно массы тела. Через стимуляцию активности симпатической нервной системы лептин также может снижать потребление энергии и увеличивать ее расход.

Уровень лептина резко падает при уменьшении поступления пищи и снижении веса. Это падение секреции лептина является адаптивной реакцией организма на голодание, сопровождается повышением аппе-

тита, снижением расхода энергии и направлено на увеличение массы тела.

Предполагается, что функция лептина в регуляции энергетического баланса как сигнала «адипостата» направлена в большей степени на предотвращение снижения энергетических запасов в организме, чем их увеличения, и таким образом предотвращение развития ожирения.

У большинства лиц с ожирением имеется повышенный уровень лептина в крови и лептинорезистентность, подобно тому, что наблюдается у *db/db* мышей с ожирением. В настоящее время точные механизмы лептинорезистентности при ожирении неизвестны, но — предположительно — они могут быть результатом либо нарушения передачи сигнала лептина, либо его прохождения через гематоэнцефалический барьер.

Мутации гена лептина и его рецепторов у человека, встречаясь чрезвычайно редко, сочетаются с гиперфагией, нарастанием веса с раннего детства с последующим развитием массивного ожирения и гипогонадизма.

Лептин участвует в регуляции функций гипофизарно-надпочечниковой, гонадной и тиреоидной систем. Недостаточность лептина у *ob/ob* мышей сочетается с активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и снижением активности гипоталамо-гипофизарно — тиреоидной и гонадной систем.

Данные, полученные при изучении взаимодействия между лептином и гипофизарно-тиреоидной системой, в настоящее время достаточно противоречивы. Немалое число исследований *in vivo* у человека, на культуре адипоцитов *in vitro* и у экспериментальных животных позволяют предположить, что тиреоидные гормоны оказывают тормозящее влияние на продукцию лептина адипоцитами. Однако имеется ряд работ, в которых этот эффект не наблюдался.

Лептин необходим для полового созревания, о чем свидетельствует его способность ускорять пубертат как у людей, так и экспериментальных животных с дефицитом лептина, и восстанавливать фертильность у *ob/ob* мышей. Предполагается, что лептин является сигналом, информирующим гипоталамус о достаточных запасах энергии, необходимых для его вступления в репродуктивный цикл.

Результаты, полученные при изучении взаимодействия лептина и кортизола, довольно неоднозначны. Суточный ритм лептина и кортизола носит противоположный характер: пик секреции лептина совпадает с минимальным уровнем кортизола. В культуре клеток коры надпочечника физиологические дозы лептина тормозят продукцию кортизола, стимулированную адренкортикотропным гормоном. А в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса лептин, наоборот, увеличивает экспрессию кортиколиберина. По-видимому, лептин и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система находятся в реципрокных отношениях и осуществляют свое взаимодействие на различных уровнях. Значимость лептина в регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой активности у человека, как в норме, так и при патологии в настоящее время активно изучается.

Присутствие рецепторов лептина не только в гипоталамусе, но и периферических органах и тканях (жировой, печени, скелетной мускулатуре, поджелудочной железе, яичниках, предстательной железе, плаценте, почках, легких) свидетельствует о том, что лептин обладает не только центральными, но и разнообразными периферическими эффектами — влияет на гемопоез, ангиогенез, иммунные реакции, уровень артериального давления, метаболизм костной ткани и др.

Введение лептина нормализует подавленную иммунную функцию, наблюдаемую при недоедании и недостаточности лептина. Лептин активирует лимфоциты, стимулирует пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественников в гранулоциты и лимфоциты, влияет на продукцию цитокинов иммунными клетками, стимулирует рост эндотелиальных клеток и ангиогенез.

В эксперименте обнаружено разнонаправленное воздействие лептина на метаболизм костной ткани. В культуре клеток лептин стимулирует дифференцировку остеобластов и угнетает остеокластогенез, т. е. осуществляет костнопротективное действие (периферическое). Через воздействие на ЦНС лептин может оказывать тормозящее влияние на формирование костной ткани (центральное действие).

Недавно Frünberg G. и соавт. опубликовали данные, свидетельствующие об ауто/паракринном влиянии лептина на метаболическую активность адипоцитов: тормозящем в отношении липогенеза и стимулирующем в отношении липолиза.

Важнейшей функцией лептина является его антистеатогенное действие. Воздействуя на активность АМФ-киназы, он способствует увеличению окисления жирных кислот в мышцах, и тем самым снижению содержания интрамиоцеллюлярных липидов и улучшению чувствительности к инсулину. Предполагается, что подобно инсулину, регулирующему внутриклеточный гомеостаз глюкозы и предотвращающему развитие глюкотоксичности, лептин регулирует внутриклеточный гомеостаз жирных кислот, предотвращая от развития липотоксикоза.

Как свидетельствуют большинство крупных исследований, лептин тормозит транскрипцию гена инсулина и его секрецию, активируя АТФ-зависимые калиевые каналы или взаимодействуя с сигнальным путем цАМФ протеиновой киназы, возможно, также активируя фосфодиэстеразу В3. Влияние лептина на секрецию инсулина, как показано в эксперименте, может опосредоваться через симпатическую нервную систему.

Биологическая активность лептина может усиливаться или ослабляться в зависимости от взаимодействия с рецепторами и/или специфическими связывающими протеинами.

Регуляция секреции лептина. Стимулируют секрецию лептина фактор некроза опухолей- α (ФНО- α), инсулин, глюкокортикоиды, эстрогены, интерлейкин-1. Повышение концентрации лептина, обусловленное цитокинами, может способствовать развитию анорексии и потере веса, сопровождающих воспалительные состояния.

Тормозят секрецию лептина следующие внутренние и внешние факторы: катехоламины, андрогены, свободные жирные кислоты, гормон роста, тиреоидные гормоны, агонисты активируемого пролифератором пероксисом рецептора- γ ; а также переедание и высокожировая диета.

Фактор некроза опухолей- α

Фактор некроза опухолей- α является 26 кДа протеином, образующим при распаде 17 кДа биологически активный протеин, осуществляющий свои эффекты через растворимые рецепторы ФНО- α типа I и II. В жировой ткани ФНО- α экспрессируется как адипоцитами, так и преадипоцитами. По данным ряда исследований, его секреция не зависит от топографических особенностей жировой ткани, хотя в то же время имеются работы, свидетельствующие о преимущественной секреции ФНО- α либо висцеральной, либо подкожной жировой тканью.

Свои эффекты ФНО- α осуществляет через взаимодействие с растворимыми рецепторами типа I и II, а также мембранными рецепторами. Эти рецепторы дифференцированы по распределению в клетках и тканях, а также экспрессии, регулируемой различными механизмами.

На сегодняшний день взаимодействие и значение различных типов рецепторов ФНО- α точно не установлены. Предполагается, что оба растворимых рецептора служат для нейтрализации ФНО- α , непосредственно не связанного с мембранными рецепторами. Как показано *in vitro*, растворимые рецепторы связывают ФНО- α и тормозят его биологическую активность, конкурируя с рецепторами ФНО- α , связанными с мембраной. Имеются сообщения о том, что растворимые рецепторы способствуют стабилизации ФНО- α . Что касается связанных с мембраной рецепторов ФНО- α , то предполагается, что они необходимы для реализации эффектов ФНО- α и имеют значение в развитии обусловленной ФНО- α инсулинорезистентности, причем посредством разных механизмов. Однако относительный вклад как растворимых, так и мембранных рецепторов в реализацию эффектов ФНО- α и механизмы их взаимодействия пока остаются неясными. Адипоциты экспрессируют оба типа рецепторов ФНО- α .

Эффекты ФНО- α . Содержание ФНО- α в общей циркуляции ниже его концентрации в жировой ткани, что свидетельствует скорее об ауто- и паракринных, чем эндокринных свойствах ФНО- α .

В жировой ткани ФНО- α влияет на дифференцировку адипоцитов, оказывая тормозящее воздействие на экспрессию транскрипционных факторов, вовлеченных в адипо- и липогенез. Предполагается также, что ФНО- α может влиять на апоптоз пре- и адипоцитов.

Полагают, что ФНО- α оказывает в основном ауто- и паракринное действие и имеет большое значение для развития инсулинорезистентности преимущественно в жировой ткани. Под его влиянием снижается активность тирозинкиназы инсулинового рецептора, усиливается фосфорилирование серина субстрата инсулино-

вого рецептора 1; уменьшается экспрессия ГЛЮТ-4 в жировой и мышечной тканях. Через активацию гормон-чувствительной липазы в адипоцитах ФНО- α стимулирует липолиз, а также тормозит активность липопротеиновой липазы. Через влияние на скорость липолиза в адипоцитах этот цитокин также может способствовать развитию инсулинорезистентности.

ФНО- α изменяет экспрессию ряда секретируемых адипоцитами факторов, таких как адипонектин, интерлейкин-6 (ИЛ-6), лептин и ингибитор активатора плазминогена-1 (ИАП-1).

В печени ФНО- α подавляет экспрессию генов, участвующих в поглощении и метаболизме глюкозы, окислении жирных кислот; увеличивает экспрессию генов, вовлеченных в синтез *de novo* холестерина и жирных кислот.

ФНО- α оказывает прямое тормозящее воздействие на секрецию тиреоидных гормонов и дейодиназную активность в щитовидной железе.

Экспрессия ФНО- α увеличивается при ожирении и положительно коррелирует с массой жировой ткани и инсулинорезистентностью.

Интерлейкин-6

Интерлейкин-6 является многофункциональным цитокином. В противоположность ФНО- α интерлейкин-6 циркулирует в высокой концентрации в крови, и более 1/3 его содержания в крови обеспечивается жировой тканью. Висцеральные адипоциты секретируют в 2–3 раза больше интерлейкина-6, чем адипоциты подкожной локализации. Рецепторы интерлейкина-6 гомологичны рецепторам лептина и существуют в виде двух форм — связанной с мембраной и растворимой.

Эффекты интерлейкина-6. ИЛ-6 является ауто- и паракринным регулятором функции адипоцита: оказывает тормозящее влияние на адипогенез и способствует снижению секреции адипонектина.

В связи со спецификой расположения висцеральной жировой ткани секретируемый ею ИЛ-6 оказывает прямое воздействие на метаболические процессы в печени путем подавления в ней чувствительности рецепторов инсулина. Он также стимулирует образование С-реактивного белка, являющегося маркером воспалительного процесса сосудистой стенки.

Интерлейкин-6 снижает экспрессию липопротеиновой липазы, оказывая локальное влияние на поглощение СЖК адипоцитами.

ИЛ-6 играет важную роль в энергетическом гомеостазе. Для животных (трансгенных мышей) с гиперсекрецией ИЛ-6 характерно нарушение роста, сочетающееся со снижением массы жировой ткани; а с недостаточностью ИЛ-6 — ожирение и связанные с ним метаболические нарушения, исчезающие при введении ИЛ-6.

Интерлейкин-6 стимулирует активность гипоталамо-гипофизарной системы и термогенез; тормозит активность гипоталамо-гипофизарно-половой системы, секрецию тиреотропного гормона и, возможно, гормона роста.

Обнаружено тормозящее воздействие ИЛ-6 на импульсную секрецию лютеинизирующего гормона.

Регуляция секреции ИЛ-6. ФНО- α , глюкокортикоиды и катехоламины стимулируют продукцию ИЛ-6.

Адипонектин

Адипонектин (Адипо Q, Acrp30) является 30 кДа полипептидом. Продукт его протеолитического расщепления, содержащий сферический домен адипонектина, также циркулирует в крови и обладает биологической активностью. Адипонектин секретируется исключительно зрелыми адипоцитами.

У женщин уровень адипонектина, как и лептина, выше, чем у мужчин, что может быть обусловлено различиями в размерах адипоцитов и композиционном составе тела у лиц разного пола.

Идентифицированы два рецептора адипонектина — *Адипо P1* и *2*. Адипо P1 экспрессирован преимущественно в мышцах, функционирует как высоко аффинный рецептор для сферического адипонектина и как низко аффинный рецептор для полной формы адипонектина. Адипо P2 экспрессирован главным образом в печени и функционирует как рецептор промежуточной аффинности для обеих форм адипонектина. Поэтому биологический эффект адипонектина зависит не только от его концентрации в общей циркуляции, но и от свойств его изоформ, а также от специфичности тканевой экспрессии его рецепторов.

Эффекты адипонектина. В эксперименте показано, что адипонектин уменьшает инсулинорезистентность, стимулируя фосфорилирование тирозина рецептора инсулина; снижает поступление свободных жирных кислот в печень и стимулирует их окисление путем активации протеинкиназы, способствуя сокращению продукции глюкозы печенью, а также синтеза триглицеридов ЛПОНП. В мышечной ткани адипонектин стимулирует — подобно лептину — окисление СЖК, уменьшает интрамиоцеллюлярные накопления липидов и улучшает чувствительность мышечной ткани к инсулину. В эксперименте также показано, что адипонектин обладает противовоспалительными и антиатерогенными эффектами. В сосудистой стенке адипонектин тормозит адгезию моноцитов к эндотелию, снижая экспрессию молекул адгезии, подавляет трансформацию макрофагов в пенистые клетки; снижает пролиферацию и миграцию миоцитов, захват ЛПНП формирующейся атеросклеротической бляшкой и продукцию макрофагами ФНО- α . Более того, адипонектин увеличивает продукцию оксида азота в эндотелиальных клетках; стимулирует ангиогенез.

Низкий уровень адипонектина ассоциируется с уровнем малых плотных частиц ЛПНП, высоким аромомом и триглицеридов.

Регуляция секреции адипонектина. Экспрессия гена адипонектина тормозится фактором некроза опухоли- α , интерлейкином-6, агонистами β -адренергических рецепторов и глюкокортикоидами.

Роль инсулина в регуляции продукции адипонектина окончательно не выяснена.

Ингибитор активатора плазминогена-1

ИАП-1 относится к семейству ингибиторов сериновых протеаз или серинов, экспрессируется в большей степени висцеральными, чем подкожными адипоцитами.

Эффекты ингибитора активатора плазминогена-1. ИАП-1 является основным регулятором фибрино-

литической системы. Он связывает и тормозит активатор плазминогена тканевого типа и активатор плазминогена урокиназы, модулирующих эндогенный фибринолиз.

ИАП-1 оказывает влияние также на процессы ангиогенеза и атерогенеза.

Высокий уровень ИАП-1 является независимым предиктором инфаркта у мужчин с ИБС. Ряд проспективных исследований выявил связь между повышенным уровнем ИАП-1 и риском развития атеросклероза и тромбоза, особенно коронарного.

Регуляция секреции ИАП-1. Механизмы, приводящие к повышению продукции ИАП-1, полностью не установлены. Недостаточно известно и о регуляции его секреции адипоцитами.

Предполагается, что инсулин и тканевой фактор роста β могут быть основными стимуляторами синтеза ИАП-1 в жировой ткани. Имеются данные, свидетельствующие о стимулирующем влиянии лептина, ФНО- α и ИЛ-1 β на продукцию ИАП-1.

Резистин

Резистин является 12 кДа полипептидом, принадлежащим к семейству протеинов, содержащих богатый цистеином С-терминальный домен. Секретируется преимущественно преадипоцитами и в меньшей степени зрелыми адипоцитами в основном висцеральной жировой ткани.

Эффекты резистина. Введение в культуру адипоцитов рекомбинантного резистина нарушает стимулированное инсулином поглощение глюкозы, тогда как введение антител к резистину предотвращает этот эффект. По экспериментальным данным, резистин нейтрализует тормозящее влияние инсулина на продукцию глюкозы печенью и снижает поглощение глюкозы скелетной мускулатурой независимо от GLUT-4. Однако роль резистина в механизмах развития ИР еще недостаточно ясна. Недавно в опытах на мышах было показано, что при отсутствии резистина улучшается гомеостаз глюкозы в результате снижения глюконеогенеза в печени. Этот эффект осуществлялся частично через увеличение активности АМФ-активированной протеинкиназы и снижение экспрессии ферментов глюконеогенеза в печени. Эти данные подтверждают значение резистина для гомеостаза глюкозы у экспериментальных животных. Подобную роль резистина у человека еще предстоит выяснить.

Ренин-ангиотензиновая система жировой ткани

Жировая ткань продуцирует ряд компонентов ренин-ангиотензиновой системы (РАС): ренин, ангиотензиноген, ангиотензин I, ангиотензин II, рецепторы ангиотензина типа 1 и 2, ангиотензин-превращающий фермент.

Экспрессия рецепторов ангиотензиногена, ангиотензин-превращающего фермента и рецептора ангиотензина типа 1 в висцеральной жировой ткани выше, чем в подкожной.

Эффекты РАС жировой ткани. Ангиотензин II осуществляет многие, хорошо изученные эффекты

РАС, влияющие на уровень артериального давления: увеличение сосудистого тонуса, стимуляция секреции альдостерона надпочечниками и реабсорбции почками натрия и воды. Это позволяет предположить, что РАС жировой ткани может играть существенную роль в развитии артериальной гипертензии при ожирении.

Экспрессия ангиотензиногена в жировой ткани снижается при голодании, увеличивается при перекарпании и при этом сопровождается изменениями артериального давления. Однако роль РАС жировой ткани в развитии артериальной гипертензии при ожирении еще полностью не изучена. Тем не менее, имеются эпидемиологические исследования, свидетельствующие о высокой корреляции между висцеральным ожирением и артериальной гипертензией. Показана также прямая зависимость между уровнем ангиотензиногена плазмы, величиной артериального давления и уровнем лептина.

Установлено, что РАС воздействует на процессы адипогенеза. Ангиотензин II стимулирует рост и дифференцировку преадипоцитов; влияет на кровоток в жировой ткани и симпатическую активность в ней; тормозит липолиз, стимулирует липогенез, снижает инсулинзависимое поглощение глюкозы, увеличивает глюконеогенез в печени и гликогенолиз. У грызунов торможение РАС при применении ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина типа (I) приводит к снижению массы тела и улучшению чувствительности к инсулину.

РАС жировой ткани регулирует экспрессию образующихся в жировой ткани простаглицина, оксида азота, ИАП-1 и лептина.

Регуляция РАС жировой ткани. Глюкокортикоиды увеличивают экспрессию ангиотензиногена в жировой ткани.

2. Ферменты, участвующие в метаболизме стероидных гормонов

Наряду с секрецией адипокинов, жировая ткань содержит целый арсенал ферментов, способных активировать, взаимопревращать и инактивировать половые стероиды — цитохром P450 зависящая ароматаза, 3 β -гидроксистероидная дегидрогеназа (ГСД), 3 α -ГСД, 11 β -ГСД1, 17 β -ГСД, 7 α -гидроксилаза, 5 α -редуктаза и др. Учитывая массу жировой ткани, относительный вклад ее в пул половых гормонов в организме вполне значимый. Так, у женщин в постменопаузе жировая ткань является источником практически всех циркулирующих эстрогенов, у женщин в менопаузе — 50% тестостерона.

Различия в топографии жировой ткани у мужчин и женщин свидетельствуют о вовлечении половых стероидов в регуляцию специфики распределения жира в организме. Причем имеет значение не только уровень циркулирующих половых гормонов и различия в экспрессии их рецепторов, но и особенности их метаболизма в различных депо жировой ткани. Так в подкожной жировой ткани экспрессия 17 β -ГСД относительно ниже, чем ароматазы, а в висцеральной — наоборот. Известно, что ароматаза осуществляет пре-

вращение слабых андрогенов и эстрогенов в более активные: андростендиона в эстрон и тестостерона в эстрадиол. 17 β ГСД способствует превращению андростендиона в тестостерон и эстрона в эстрадиол. Соотношение 17 β ГСД и ароматазы положительно коррелирует с центральным ожирением и свидетельствует о локальном увеличении продукции андрогенов в висцеральных жировых депо.

В последние годы все большее внимание уделяется изучению метаболизма глюкокортикоидов в жировой ткани. Преимущественно в висцеральной жировой ткани содержится фермент 11 β -гидроксистероидная дегидрогеназа-1, катализирующий превращение неактивного 11 β -кетоглюкокортикоида — кортизона в активный 11 β -гидроксистероид — кортизол. Показано, что 11 β ГСД-1 определяет в основном локальную концентрацию глюкокортикоидов в жировой ткани и существенно не влияет на их концентрацию в системной циркуляции. Тем не менее значимость метаболизма глюкокортикоидов под влиянием 11 β ГСД1 подтверждена в эксперименте: повышение экспрессии 11 β ГСД1 в адипоцитах приводит к развитию у животных висцерального ожирения и проявлений метаболического синдрома: инсулинорезистентности, дислипидемии, гипертензии и стеатоза печени. Фармакологическая инактивация 11 β ГСД1 сопровождается улучшением чувствительности к инсулину и уменьшением вышеуказанных нарушений.

Таким образом, результаты исследований показали важность метаболизма стероидных гормонов в жировой ткани для организма и его влияние как на композиционный состав тела, так и на развитие нарушений метаболизма, сопровождающих ожирение.

3. Ожирение и эндокринная функция жировой ткани

Жировая ткань, секретируя молекулы, обладающие аутокринными, паракринными и эндокринными свойствами, является органом, влияющим на многие аспекты энергетического обмена, регулирующим адекватность и специфику отложения жира в организме, различные метаболические процессы в нем.

Ожирение характеризуется увеличением размеров (гипертрофия) и числа (гиперплазия) адипоцитов, приводящим к количественным, а, возможно, и качественным изменениям продукции цитокинов, способствующим развитию инсулинорезистентности и изменений системного метаболизма. Как инсулинорезистентность, так и происходящие при этом изменения липолиза и липогенеза, функциональной активности нейроэндокринной системы, например, активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, в начальных стадиях развития ожирения носят адаптационный характер, в процессе же постоянного нарастания веса они становятся дезадаптивными, патологическими и приводят к развитию осложнений, наблюдаемых у лиц с избыточным весом или ожирением.

Практически все цитокины, секретируемые адипоцитами, оказывают прямое или косвенное влияние на

реализацию эффектов инсулина в периферических тканях. Можно сказать, что цитокины образуют «систему», регулирующую действие инсулина в организме. Развивающееся при ожирении снижение чувствительности тканей к инсулину (инсулинорезистентность) имеет исключительное значение в механизмах развития сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний, являющихся спутниками избыточного отложения жира в организме.

Так, имеющиеся при ожирении гиперлептинемия и лептинорезистентность могут быть одним из ведущих факторов в развитии инсулинорезистентности, а также нарушении функции β -клеток и ускорении процессов атерогенеза. Сочетание периферической лептинорезистентности, повышенной концентрации в плазме СЖК, триглицеридов, ЛПНП и хиломикрон-ов, развивающееся на фоне гиперкортизолеми, приводят при ожирении к развитию липотоксических нарушений, конечным результатом которых являются проявления метаболического синдрома: инсулинорезистентность, гиперлипидемия, гипергликемия, повышение АД, кардиомиопатия.

В условиях лептинорезистентности усиливается также влияние лептина на кальцификацию сосудов, аккумуляцию холестерина макрофагами, инициацию оксидативного стресса, повышение тонуса симпатической нервной системы, повышение АД. Все эти процессы в совокупности способствуют ускоренному развитию атеросклеротических изменений сосудов при ожирении.

Наращение жировой массы в организме сопровождается повышением секреции ФНО- α , ИАП-1, Л-6, способствующих, в свою очередь, также развитию инсулинорезистентности, активации клеточного транскрипционного фактора каппа В (ЯТФ-КВ), воспалительных реакции в сосудистой стенке, внутриклеточной адгезии моноцитов и всего каскада оксидативного стресса. Протективные механизмы адипонектина в отношении развития атеросклероза вследствие снижения его секреции также утрачиваются при ожирении, особенно при его висцеральной форме. Увеличение секреции ангиотензина II, являющегося проатерогенным белком, стимулирующим внутриклеточную адгезию молекул в сосудистую стенку, образование свободных радикалов, нарушение целостности сосудистой стенки, также провоцирует развитие эндотелиальной дисфункции.

Наблюдаемая при ожирении повышенная секреция ИЛ-6, хотя и способствует снижению активности ЛПЛ и тем самым некоторому ограничению нарастания веса, в то же время через воздействие на печень содействует развитию дислипидемии и нарушениям свертывающей системы крови.

Жировая ткань различной локализации отличается по уровню экспрессии и секреции как адипокинов, так и специфических рецепторов. Например, экспрессия и секреция ИЛ-6, ИАП-1 и адипонектина, экспрессия ангиотензиновых рецепторов 1 типа, β 3-адренергических, глюкокортикоидных и андрогенных рецепторов, а также 11- β ГДГ относительно выше в висцеральной жировой ткани, лептина — в

подкожной. Более того, адипокины, секретируемые висцеральной жировой тканью, вследствие ее топографических особенностей поступают преимущественно в портальную систему и печень, тогда как из подкожных депо в системный кровоток. В связи с этим, висцеральная жировая ткань оказывает, главным образом, влияние на метаболические процессы, происходящие в печени. Увеличенное поступление СЖК в печень приводит к снижению связывания инсулина гепатоцитами, обуславливая развитие инсулинорезистентности на уровне печени, снижение экстракции инсулина печенью и развитие системной гиперинсулинемии. СЖК также подавляют тормозящее действие инсулина на глюконеогенез, способствуя увеличению продукции глюкозы печенью; обуславливают увеличение синтеза триглицеридов ЛПОНП и нарушения метаболизма липидов.

Топографические и функциональные особенности различных компартментов жировой ткани лежат в основе известных метаболических различий между висцеральным и глютео-фemorальным типами ожирения. Однако важно учитывать, что размеры различных депо жировой ткани могут определять их относительный вклад в развитие нарушений метаболизма при ожирении и даже нивелировать метаболические различия между основными типами ожирения.

И, наконец, можно предположить, что висцеральная жировая ткань менее эффективна, чем подкожная в регуляции энергетического баланса, осуществляемой через продукцию лептина.

Имеющаяся функциональная гетерогенность различных депо жировой ткани позволяет высказать предположение, что жировая ткань может быть не единым, а, возможно, группой схожих, но единственных в своем роде эндокринных органов.

Развивающиеся эндокринные и метаболические изменения по мере развития ожирения нарушают энергетический гомеостаз. Причем при ожирении увеличивается не только продукция адипокинов, но и происходят изменения биоактивности цитокинов через нарушение выделения растворимых рецепторов.

Таким образом, не смотря на то, что профиль цитокинов и жирных кислот, выделяемых жировой тканью, определяется метаболическими нуждами организма (характером питания, уровнем стресса, физической активностью, репродуктивной активностью), он также формируется и зависит от степени развития и особенностей распределения жировой ткани в организме, качественных и количественных изменений ее функциональной активности.

При постоянном, избыточном поступлении энергии развивается дисфункция жировой ткани, которая и лежит в основе прогрессирования ожирения и развития совокупности метаболических нарушений и заболеваний, сопровождающих избыточное накопление жира в организме.

Заключение

Значимость жировой ткани, как многофункционального, необычного эндокринного органа, оказывающего глубокие и разнообразные воздействия на организм, не вызывает сомнений.

Ряд секретируемых жировой тканью гормонов идентифицированы; бесспорно, имеется еще множество других неоткрытых факторов, участвующих в регуляции уровня энергетических запасов в организме. Однако, даже те из них, которые хорошо охарактеризованы, как, например, лептин, требуют дальнейших исследований для более точного определения их эффектов.

Продолжаются интенсивные исследования физиологических, клеточных и молекулярных механизмов, регулирующих функцию жировых клеток, взаимодействие жировой ткани с другими системами организма. Идентификация и характеристика новых адипокинов несомненно расширят наши представления об эндокринной функции жировой ткани и различных аспектах регуляции энергетического обмена как в норме, так и при патологии, откроют новые перспективы в разработке эффективных технологий в лечении ожирения и его метаболических последствий.

1. Chadrane M., Phillips S. et al. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? // *Diabetes Care* 2003; 26: 2442-2450.
2. Frayn K., Karpe F. et al. Integrative physiology of human adipose tissue // *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 875-888.
3. Fruhbeck G., Gomes - Ambrosi J. et al. The adipocyte - a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation // *Am. J Physiol Endocrinol Metab.* 2001; 280: E827-E847.
4. Garrapa G., Pantanetti P. et al. Adipose tissue as an endocrine organ? A review of recent data related to cardiovascular complications of endocrine dysfunctions // *J Cardiovascular Risk* 2004; 26: 387-98.
5. Goossens G., Blaak E., van Baak M. Possible involvement of the adipose tissue renin-angiotensin system in the pathophysiology of obesity and obesity-related disorders // *Obes Rev.* 2003; 4: 43-55.
6. Havel P., Update on Adipocyte Hormones // *Diabetes* 2004; 53: S143-S151
7. Kim S., Moustaid-Moussa N. Secretory, Endocrine and Autocrine/Paracrine Function of the Adipocyte // *J. Nutrition* 2000; 130: 3110S-3115S,
8. Lihn A., Pedersen S., Richelsen B. Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity // *Obes. Rev.* 2005; 6: 13-22
9. Mohamed-Ali V., Pinkney J., Coppack S. Adipose tissue as endocrine and paracrine organ // *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 1145-1158.
10. Rajala M., Scherer E. The Adipocyte - at the Crossroads of Energy Homeostasis, Inflammation, and Atherosclerosis // *Endocrinology* 2003; 144: 3765-3773.
11. Reilly M., Lehrke M. et al. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans // *Circulation* 2005; 111: 932-939.
12. Staiger H., Tschirrer O. et al. Relationship of Serum Adiponectin and Leptin Concentrations with Body Fat Distribution in Humans // *Obes. Research* 2003; 11: 368-372.
13. Vendrell J., Montserrat B. et al. Resistin, Adiponectin, Ghrelin, Leptin, and Proinflammatory Cytokines: Relationships in Obesity // *Obes. Research* 2004; 12: 962-971,
14. Yu Y.-H., Ginsberg H. Adipocyte Signaling and Lipid Homeostasis: Sequelae of Insulin-Resistant Adipose Tissue // *Circ. Res.* 2005; 96: 1042-1052.