

## **Взаимосвязь интерлейкина-15 с ожирением:**

### **интерлейкин-15 как потенциальный регулятор массы жировой ткани**

Association between interleukin-15 and obesity: interleukin-15 as a potential regulator of fat mass

Nielsen A.R., Hojman P., Erikstrup C., Fischer C.P., Plomgaard P., Mounier R., Mortensen O.H., Broholm C., Taudorf S., Krogh-Madsen R., Lindegaard B., Petersen A.M., Gehl J., Pedersen B.K.  
J Clin Endocrinol Metab. 2008 Nov;93(11):4486-93

Интерлейкин-15 (ИЛ-15) экспрессируется в скелетных мышцах человека и известен как анаболический фактор, стимулирующий рост мышечной ткани. Примечательно, что ИЛ-15 оказывает свой эффект на полностью дифференцированные мышечные волокна, независимо от инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1). В культуре скелетных мышечных волокон ИЛ-15 стимулирует синтез белков и подавляет их разрушение.

Помимо анаболического эффекта, ИЛ-15, по всей видимости, способствует снижению массы жировой ткани, что было показано в ряде исследований на экспериментальных животных. Тем не менее, ни в преадипоцитах, ни в зрелых адипоцитах не было выявлено м-РНК ИЛ-15. Введение ИЛ-15 в культуру дифференцирующихся преадипоцитов линии 3T3-L1 подавляет в них аккумуляцию жира и стимулирует секрецию адипонектина, подтверждая предположение о значении ИЛ-15 как звена цепи мышцы – жировая ткань, участвующего в регуляции композиционного состава тела.

Настоящее исследование было проведено с целью изучения взаимосвязи между экспрессией м-РНК ИЛ-15 в скелетных мышцах, плазменным уровнем ИЛ-15 и массой жировой ткани.

В исследование было включено 199 человек, которые были разделены на 4 группы в зависимости от

наличия у них ожирения (ИМТ  $\geq 30$ ) и сахарного диабета 2 типа (СД2).

При проведении мультифакториального регрессионного анализа выявлена независимая от наличия СД2 отрицательная ассоциация между уровнем ИЛ-15 в плазме крови и общей массой жировой ткани ( $p < 0,05$ ), массой жировой ткани туловища ( $p < 0,01$ ) и процентным содержанием жировой ткани в организме ( $p < 0,05$ ). У лиц без СД2 была выявлена отрицательная корреляция между содержанием м-РНК ИЛ-15 в биоптатах скелетных мышц и параметрами ожирения (ИМТ ( $p < 0,001$ ), общей массой жировой ткани ( $p < 0,001$ ), массой жировой ткани туловища ( $p < 0,01$ ), конечностей ( $p < 0,001$ ), процентным содержанием жира в организме ( $p < 0,01$ )). У пациентов с СД2 подобных взаимосвязей выявлено не было.

Изучение повышенной экспрессии ИЛ-15 в скелетных мышцах мышей показало, что данное повышение приводит к снижению количества интраабдоминального, но не подкожного жира в организме экспериментальных животных.

Полученные результаты позволяют предположить, что ИЛ-15 участвует в регуляции массы жировой ткани в организме.

## **Чувствительность к глюкокортикоидам in vivo и in vitro у лиц с ожирением и кушингоидной внешностью**

In vivo and in vitro glucocorticoid sensitivity in obese people with cushingoid appearance

Syed A.A., Redfern C.P., Weaver J.U.

Obesity (Silver Spring). 2008 Oct;16(10):2374-8

Согласно предположению ряда исследователей, участие глюкокортикоидов (ГК) в создании и поддержании положительного энергетического баланса – функция, которая усиливается при синдроме Кушинга – играет определенную роль и в этиопатогенезе первичного ожирения. Лица с идиопатическим ожирением имеют нормальные циркулирующие концентрации кортизола, не зависящие от запасов жира в организме, однако демонстрируют повышенный уровень метаболизма кортизола и увеличенную реактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. У здоровых людей отмечается значительная инди-

видуальная вариабельность чувствительности к ГК. Данный факт особенно отчетливо виден, когда у некоторых пациентов развивается медикаментозный синдром Кушинга на фоне приема низких доз ГК по поводу таких заболеваний, как бронхиальная астма, в то время как другие больные оказываются резистентны к гораздо более высоким дозам этих препаратов. В связи с этим было предположено, что ожирение с кушингоидной внешностью является состоянием повышенной чувствительности к ГК.

Целью настоящего исследования было выяснение, является ли повышенная чувствительность к

ГК (при отсутствии их избытка) отличительной характеристикой пациентов с ожирением и кушингоидными чертами.

В исследование было включено 12 пациентов с ожирением и кушингоидной внешностью; группу контроля составили 6 лиц с нормальной массой тела. Чувствительность к ГК *in vivo* определялась на основании результатов малой дексаметазоновой пробы с 0,25 мг дексаметазона. С целью исследования чувствительности к ГК *in vitro* проводился анализ дексаметазон-индуцированной супрессии секреции интерлейкина-6 (ИЛ-6) в культурах фибробластов кожи. *In vitro* повышенная чувствительность к ГК была выявлена у 5 пациентов с ожирением, у остальных 7 этот показатель оказался в пределах нормальных значений. При проведении малой дексаметазоновой пробы медиана снижения уровня кортизола в сыворотке крови составила 32% у пациентов с нормальной чувствительностью к ГК и 60% — у пациентов с повышенной. Значимых отличий по каким-либо другим клиническим или биохимическим параметрам между этими двумя группами выявлено не было. Результаты этих двух независимых определений чувствительности к ГК говорят о том, что повышенная чувствительность к ГК может являться отличительной чертой существенной части пациентов с ожирением и кушингоидными чертами.

Ожирение с кушингоидной внешностью, разделяя ряд общих клинических черт с синдромом Кушинга, повышает вероятность наличия гиперчувствительности к нормальным циркулирующим уровням эндогенных ГК. Для измерения клеточной чувствительности к ГК авторы разработали биологическую пробу для определения чувствительности к ГК, основанную на измерении ГК-индуцированного подавления секреции ИЛ-6 в фибробластах кожи. Результаты данной пробы не зависят от циркулирующего уровня ГК *in vivo* и отражают устойчивое, наследственно-обусловленное свойство клеток отдельно взятого пациента.

С целью выявления синдрома гиперкортицизма обычно проводится малая дексаметазоновая проба с 1 мг дексаметазона, однако эта доза приводит к значительному подавлению гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, что делает невозможным выявление индивидуальных различий в чувствительности к ГК. В то же время, на фоне малой дексаметазоновой пробы с 0,25 мг дексаметазона отмечается достаточно широкий разброс

концентраций кортизола, что дает возможность углубленного изучения чувствительности к ГК и дифференцирования нормальной регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси от нарушенной. Результаты настоящего исследования позволяют предположить, что данная проба может быть использована в клинической практике для выявления пациентов с ожирением, имеющих повышенную чувствительность к ГК, что, однако, требует подтверждения в исследованиях на больших когортах.

Секреция лептина — адипокина, участвующего в регуляции потребления пищи по механизму обратной отрицательной связи — индуцируется ГК как у лиц с нормальной массой тела, так и при ожирении. Сам же лептин, наоборот, способен подавлять секрецию ГК в надпочечниках. Таким образом, было предположено, что на тканевом уровне существуют «петли» обратной связи, регулирующие концентрации кортизола в пределах индивидуальных физиологических значений, что приводит к ослаблению обратной отрицательной связи на более высоких уровнях гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. В настоящем исследовании не было выявлено значимых отличий по уровням лептина, резистина и ИЛ-6 между группами с повышенной и нормальной чувствительностью к ГК, однако эти показатели были значимо выше у пациентов с ожирением, по сравнению с контрольной группой. Подобным же образом, несмотря на то, что в целом пациенты с ожирением имели значимо большую инсулинорезистентность, чем лица с нормальной массой тела, значимых различий в этом показателе между группами с повышенной и нормальной чувствительностью к ГК выявлено не было. Такой результат позволяет предположить, что инсулинорезистентность является скорее непосредственной чертой ожирения, нежели признаком чувствительности к ГК.

В заключение авторы предполагают, что повышенная чувствительность к ГК может являться характеризующей чертой части пациентов с ожирением и кушингоидной внешностью. Учитывая тот факт, что клинические особенности пациентов не имеют необходимой диагностической ценности, для первичного выявления лиц с повышенной чувствительностью к ГК может быть использована малая дексаметазоновая проба с 0,25 мг дексаметазона.