Ожирение и метаболизм. 2017;14(3):3-10
DOI: 10.14341/OMET201733-10

Висцеральное ожирение и кардиометаболический риск: особенности гормональной и иммунной регуляции

Кологривова И.В.*, Винницкая И.В., Кошельская О.А., Суслова Т.Е.

ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск

Вопрос прогностического значения ожирения в развитии сердечно-сосудистых заболеваний до сих пор остается открытым. Различный вклад висцеральной и подкожной жировой ткани в формирование кардиометаболического риска освещен во многих исследовательских работах. Данные ряда эпидемиологических исследований подтверждают связь висцерального ожирения с формированием аномального метаболического профиля и повышенным сердечно-сосудистым риском, в то время как подкожной жировой ткани приписывают относительные протективные свойства. Патофизиологические механизмы, опосредующие связь висцерального ожирения с развитием атеросклероза, остаются недостаточно изученными. Установлено, что половые гормоны, эстрогены и андрогены принимают участие в перераспределении жировой ткани, поддержании энергетического гомеостаза, оказывают влияние на секрецию адипокинов и иммунорегуляцию жировой ткани. При этом широко представленные в жировой ткани клетки иммунной системы, в том числе и адаптивного иммунитета, вносят вклад в развитие системного воспаления при ожирении и участвуют в атерогенезе. По данным последних исследований, нарушение продукции стероидных гормонов может быть взаимосвязано с развитием локального субклинического воспаления и влиять на характер кардиометаболических эффектов жировой ткани. В обзоре обсуждаются возможные механизмы, за счет которых осуществляется данная взаимосвязь и реализуется сердечно-сосудистый риск при ожирении.
Ключевые слова: висцеральное ожирение, подкожное ожирение, сердечно-сосудистый риск, атеросклероз, половые гормоны, Т-лимфоциты, адипокины.

Visceral obesity and cardiometabolic risk: features of hormonal and immune regulation

Kologrivova I.V.*, Vinnitskaya I.V., Koshelskaya O.A., Suslova T.E.
Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

The issue of the prognostic value of obesity in the development of cardiovascular diseases still remains open. Different input of visceral and subcutaneous adipose tissue in the formation of cardiometabolic risk is highlighted in many research works. A range of epidemiological studies provides data confirming relation of the visceral adiposity with abnormal metabolic profile and increased cardiovascular risk, while subcutaneous adipose tissue is attributed with relative protective properties. Pathophysiological mechanisms mediating interconnection of visceral adiposity with the development of atherosclerosis remain studied incompletely. It was stated that sex hormones, estrogens and androgens, participate in the redistribution of adipose tissue, sustenance of energy homeostasis, influence on the secretion of adipokines and immune regulation of adipose tissue. Meanwhile cells of immune system, including cells of the adaptive immunity, widely presented in adipose tissue contribute to the development of the local subclinical inflammation and influence on the features of cardiometabolic effects of adipose tissue. The review discusses possible mechanisms, by which abovementioned relationships are executed and cardiovascular risk in obesity is realized.
Keywords: visceral obesity, subcutaneous adipose tissue, cardiovascular disease, atherosclerosis, sex steroid hormones, T-lymphocytes, adipokines.

**Автор для переписки/Correspondence author – ikologrivova@gmail.com*
DOI: 10.14341/OMET201733-10

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), с 1980 г. число лиц во всем мире, страдающих ожирением, более чем удвоилось. В 2014 г. более 1,9 млрд людей в возрасте 18 лет и старше имели избыточный вес, из этого числа свыше 600 млн страдали от ожирения [1]. Эпидемия ожирения стала одной из наиболее важных проблем, лежащих в основе развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и метаболических нарушений, таких как артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, дислипидемия. Данные об ассоциации ожирения с кардиоваскулярными заболеваниями до настоящего времени неоднозначны и противоречивы. Многие популяционные исследования демонстрируют парадоксальные выводы относительно прогностического значения ожирения

Ожирение и метаболизм. 2017;14(3):3-10
DOI: 10.14341/OMET201733-10

в развитии сердечно-сосудистой патологии. Так, в исследованиях A. Romero-Corral и C.J. Lavie показано, что ожирение, определенное по индексу массы тела (ИМТ), ассоциируется с лучшей выживаемостью среди пациентов с кардиоваскулярной патологией [3, 4]. Эти и другие данные позволили выделить отдельную группу пациентов с так называемым «метаболически здоровым ожирением», при котором, несмотря на ИМТ≥30 кг/м^2, пациенты отличаются отсутствием инсулинорезистентности и умеренным сердечно-сосудистым риском [5].

Результаты исследований, учитывающих характер распределения жировой ткани, позволили до некоторой степени объяснить существование этого «парадокса ожирения». Установлено, что именно индексы абдоминального ожирения (окружность талии, соотношение окружности талии к окружности бедер), а не ИМТ, являлись предикторами повышенной смертности среди пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) с нормальными и повышенными значениями ИМТ [6]. Тем не менее, увеличение окружности талии не обязательно указывает на большой объем висцеральной жировой ткани и может отражать либо накопление подкожной жировой клетчатки, либо комбинацию этих факторов, поэтому антропометрических методов для оценки степени висцерального ожирения зачастую бывает недостаточно. По этим причинам в соответствии с европейским руководством по профилактике ССЗ в клинической практике (2016) для оценки распределения жировой ткани рекомендуется использовать дополнительные инструментальные методы, такие как двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) [7].

Висцеральная и подкожная жировая ткань: взаимосвязь с кардиометаболическим риском

Как известно, многочисленные данные свидетельствуют о различном значении висцеральной (ВЖТ) и подкожной жировой ткани (ПЖТ) в определении кардиометаболического риска [8].

Висцеральное ожирение ассоциируется с формированием аномального метаболического профиля пациентов, что обусловлено нарушением обменных процессов в ВЖТ, ее патологической гормональной активностью, выраженной васкуляризацией, а также более высокой, в сравнении с ПЖТ, плотностью липолитических бета-адренорецепторов, глюкокортикоидных и андрогенных рецепторов [9, 10].

Вместе с тем степень возрастания кардиометаболического риска при наличии висцерального ожирения, по-видимому, обусловливается и многими другими факторами. Так, установлено, что у пациентов с висцеральным ожирением и нормальной массой тела высокая вероятность развития ИБС имеет место в случае сочетания не менее двух факторов риска и площади ВЖТ ≥100 см^2, тогда как у пациентов с ВЖТ менее 100 см^2 присутствие даже нескольких факторов риска не ассоциировалось с увеличением риска ИБС [11].

В поперечном исследовании R.M. Abazid (2015) была показана связь ВЖТ с индексом коронарного кальция, к тому же эта ассоциация была более выраженной по сравнению с традиционными факторами риска ИБС [12]. Другими авторами установлена прямая корреляционная взаимосвязь между площадью ВЖТ и прогрессированием некальцинированных атеросклеротических бляшек, которая не зависела от других кардиоваскулярных факторов [13].

Показано, что удаление ПЖТ при липосакции не приводило к улучшению углеводного и липидного обмена, тогда как удаление части ВЖТ при оментэктомии в ходе бандажирования желудка способствовало снижению уровней глюкозы и инсулина в плазме крови пациентов [14, 15]. Более того, ПЖТ приписывают защитную роль в отношении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, особенно при депонировании ее в глютео-феморальной области [16].

Особую клиническую значимость в оценке кардиометаболического риска может иметь соотношение между объемами ВЖТ и ПЖТ: преобладание ВЖТ над подкожным жировым депо является определяющим фактором развития атеросклероза сонных артерий у лиц с сахарным диабетом, вне зависимости от абсолютных объемов жировой ткани [17]. Существует также предположение, что характер взаимосвязи ПЖТ с риском сердечно-сосудистых заболеваний может определяться количественными характеристиками ВЖТ. Так, сообщается, что в случае небольших объемов ВЖТ повышенное накопление ПЖТ имеет связь с признаками субклинического атеросклероза в виде увеличения толщины комплекса «интима-медиа» сонных артерий, в то время как при значительном накоплении ВЖТ тот же объем ПЖТ ассоциируется с существенно меньшей толщиной комплекса «интима-медиа» [18]. Тем не менее, конкретные механизмы, лежащие в основе потенциальных протективных эффектов ПЖТ в присутствии больших объемов ВЖТ, до сих пор не установлены.

Популяционные исследования подтверждают наличие гендерных различий в отношении влияния висцерального ожирения на кардиометаболический риск. Так, в исследовании D. Ditomasso и соавт. (2010) установлено, что ВЖТ демонстрирует наиболее стабильную и выраженную ассоциацию с коронарным кальцием у женщин, а поскольку у них был отмечен меньший, чем у мужчин, объем ВЖТ, это предполагает большую чувствительность женского пола к проатерогенным и провоспалительным эффектам жировой ткани [19].

Большой интерес представляют собой жировые депо, расположенные в непосредственной анатомической близости к миокарду и коронарным артериям. Эпикардиальная жировая ткань (ЭЖТ) рассматривается как один из возможных факторов сердечно-сосудистого риска ввиду ее метаболической и гуморальной активности, потенциального воздействия на состояние стенки коронарных артерий и миокард с помощью паракринных и вазокринных механизмов [20]. Как и в случае абдоминального висцерального жира, толщина ЭЖТ увеличивается при ожирении, однако

DOI: 10.14341/OMET201733-10

данные последних исследований свидетельствуют о потенциальных различиях вклада повышенного накопления ЭЖТ и абдоминального ожирения в развитие и прогрессирование сердечно-сосудистой патологии. Избыточный объем абдоминальной жировой ткани ассоциируется преимущественно с развитием метаболического синдрома, тогда как эпикардиальное ожирение, особенно при накоплении жировой ткани в области левой атриовентрикулярной борозды, имеет преимущественную связь с коронарной болезнью сердца [21]. При этом ЭЖТ обладает большей способностью к захвату свободных жирных кислот и характеризуется меньшей скоростью утилизации глюкозы, по сравнению с другими жировыми депо [20]. В физиологических условиях это свойство является функционально оправданным, поскольку свободные жирные кислоты ответственны за 50–70% энергетической продукции сердца. Однако при ожирении метаболические особенности ЭЖТ способствуют преимущественной гипертрофии и развитию дисфункции данного жирового депо [20].

Особенности функционирования бурой жировой ткани у человека

Как известно, клеточный состав жировой ткани гетерогенен: и в подкожных, и в висцеральных жировых депо присутствует фракция собственно жировой ткани, представленная адипоцитами, и стромально-сосудистая фракция, представленная преадипоцитами, фибробластами, клетками эндотелия, гладкомышечными клетками, макрофагами и лимфоцитами [5]. В соответствии с метаболическими и функциональными особенностями адипоцитов в жировой фракции традиционно выделяют белую жировую ткань, которая преимущественно запасает энергию в виде триглицеридов, и бурую жировую ткань, которая специализируется на расщеплении жиров и отвечает за термогенез [22]. Эти качественные различия в составе жировой ткани также определяют степень кардиометаболического риска у пациентов.

Уникальные свойства бурой жировой ткани обусловлены наличием в митохондриях белка термогенина или разобщающего белка 1 [2]. Бурая жировая ткань в основном представлена у новорожденных и защищает их от переохлаждения. Долгое время считалось, что она отсутствует у взрослых людей, но последние данные опровергли эту гипотезу [23]. Включения бурых адипоцитов были обнаружены как в ПЖТ, так и в ВЖТ взрослых [23]. Бурая жировая ткань обладает потенциальным протективным эффектом по отношению к развитию общего ожирения. Ее стимуляция ведет к увеличению расходования избыточных энергетических запасов в организме, активации липолиза и, таким образом, вносит вклад в поддержание нормальной массы тела. Физиологическими стимуляторами бурой жировой ткани являются симпатическая нервная система (краткосрочная активация) и гормоны щитовидной железы (долгосрочная активация). Однако длительная хроническая активация бурой жировой ткани может приводить к запуску компенсаторных механизмов, направленных на сохранение запасов энергии (снижение содержания лептина, снижение активности симпатической нервной системы, гормонов щитовидной железы), предрасполагая к увеличению объема белой жировой ткани [23]. С возрастом наблюдается атрофия бурых адипоцитов, более выраженная у мужчин, чем у женщин, и усугубляющаяся при ожирении [22].

В исследованиях на животных было обнаружено, что, помимо классических бурых адипоцитов, под влиянием определенных стимулов могут образовываться индуцируемые бурые жировые клетки или так называемые бежевые адипоциты. К индукторам образования бежевой жировой ткани относятся холодная температура, β3-адренергические рецепторы и агонисты PPARγ-рецепторов (тиазолидиндионы) [24]. Это открытие позволяет рассматривать бурую жировую ткань в качестве терапевтической мишени при ожирении и ассоциированных метаболических и кардиоваскулярных патологиях.

Гормональная регуляция и гендерный диморфизм в распределении жировой ткани

Пол является важным фактором, определяющим региональное распределение жировой ткани в организме и его взаимосвязь с кардиометаболическими факторами риска [17]. Хотя механизмы, регулирующие половой диморфизм в перераспределении жировых отложений, не выяснены, характерные андроидные и гиноидные типы распределения жировой ткани появляются уже в период полового созревания, что свидетельствует об участии половых гормонов в этом процессе [25]. Предполагается, что у женщин ведущую роль в развитии висцерального ожирения и метаболических нарушений играют андрогены. В постменопаузальном периоде на фоне развивающегося дефицита эстрогенов у женщин сохраняется продукция андрогенов в надпочечниках, а жировая ткань становится единственным источником эстрогенов [26]. У мужчин, напротив, развитие висцерального ожирения, метаболического синдрома и формирование высокого сердечно-сосудистого риска ассоциируется с низким уровнем тестостерона [27].

Продукция циркулирующих эстрогенов жировой тканью происходит под влиянием фермента ароматазы. Фермент экспрессируется в белой жировой ткани и катализирует превращение андростендиона в эстрон с дальнейшей его внутриклеточной конверсией в эстрадиол – наиболее активный эстроген. Ароматаза активно функционирует как в женской, так и в мужской белой жировой ткани [28]. Ее активность увеличивается с возрастом, что может рассматриваться как своеобразная компенсаторная реакция женского организма в условиях дефицита эстрогенов [29]. Экспрессия ароматазы выше в глютеальном, чем в абдоминальном жировом депо, и не зависит от приема экзогенных эстрогенов [30]. Предполагается, что продукция эстрогенов посредством ароматазы происходит в стромальных клетках жировой ткани, а не в адипоцитах, как считалось ранее [31].

Ожирение и метаболизм. 2017;14(3):3-10
DOI: 10.14341/OMET201733-10

Эстрогены играют важную роль в перераспределении жировой ткани, способствуя преимущественному накоплению жира в подкожных депо и снижению объема висцеральной жировой ткани. Дефицит эстрогенов приводит к увеличению объема жировой ткани, причем наиболее значительно увеличивается именно висцеральное депо [32]. Однако механизмы, опосредующие данные эффекты, начинают проясняться только в последние годы.

Эстрадиол оказывает свое действие, связываясь с рецепторами, локализованными в цитоплазме и транслоцируемыми в ядро. В настоящее время доказано, что рецепторы могут также связываться с цитоплазматической мембраной. Идентифицировано два вида классических рецепторов к эстрадиолу: ERα и ERβ, а также их различные сплайсинговые варианты и новые формы эстрадиолсвязывающих белков: mER-Gαq, GPR30, эстрогенсвязанные рецепторы-гамма (ERR-γ). Установлено, что, помимо регуляции репродуктивной функции, эстрогены принимают активное участие в поддержании энергетического гомеостаза [33].

Под влиянием эстрадиола увеличивается экспрессия антилиполитических α2A-адренергических рецепторов в подкожной жировой клетчатке, в особенности в феморальной области, в то время как в ВЖТ данный эффект отсутствует [34]. Назначение эстрадиола крысам с удаленными яичниками приводило к увеличению утилизации глюкозы адипоцитами, снижению артериального давления, концентрации инсулина, увеличению экспрессии рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом-гамма (PPAR-γ) в адипоцитах, в то время как экспрессия PPAR-α возрастала в печени [35].

С другой стороны, в экспериментальных работах на мышах под влиянием 17β-эстрадиола было обнаружено увеличение экспрессии таких маркеров липолиза, как протеинкиназа A, гормончувствительная липаза, триглицеридлипаза, снижение активности липогенных генов и возрастание плотности рецепторов к лептину [32, 34, 36]. В совокупности эти процессы могут способствовать нормализации липидного обмена и снижению окислительного стресса в жировой ткани, а также обладают протективным эффектом в отношении развития гипертрофии адипоцитов [32, 34].

Кроме того, показано, что введение эстрадиола мышам вызывает увеличение транскрипции генов, специфичных для бурой жировой ткани и ответственных за утилизацию жирных кислот на эпигенетическом уровне [32].

Половые гормоны могут играть определенную роль в манифестации кардиоваскулярной патологии при ожирении. Делеция эстрогенового рецептора, связанного с G-белком (GPER), в норме регулирующего эндотелий-зависимую вазоконстрикцию и активность вазоактивных пептидов, приводила к ускорению процессов атерогенеза и усилению воспаления на фоне развития висцерального ожирения и продиабетического метаболического профиля [37]. В то же время имеются сведения о снижении массы подкожного жира, уровня холестерина и выраженности атеросклероза сосудов под влиянием андрогенов [38].

Иммунорегуляторные механизмы в поддержании гомеостаза жировой ткани

Как известно, одной из функций стероидных гормонов является их участие в иммунорегуляции. В то же время показано, что иммунные клетки широко представлены в жировой ткани, вносят вклад в развитие системного воспаления при ожирении и участвуют в атерогенезе [39, 40].

Наличие Т-лимфоцитов в жировой ткани было доказано сравнительно недавно. Данные об их роли в развитии ожирения и его осложнений являются немногочисленными. Т-регуляторные лимфоциты (Treg) играют важную роль в подавлении воспаления [41]. Treg в норме составляют до 50–70% всех CD4+-клеток жировой ткани, в отличие от других тканей (включая селезенку, лимфатические узлы, легкие, печень), в которых численность Treg в норме не превышает 15% всех CD4+ лимфоцитов [41]. Примечательно, что висцеральная жировая ткань отличается высокой аккумуляцией Treg по сравнению с подкожным жировым депо [41]. Однако при развитии ожирения их количество значительно снижается [39].

Было показано, что Treg в жировой ткани составляют отдельную клеточную субпопуляцию, отличную от Treg, обнаруживаемых на периферии и других тканях [41]. Treg-лимфоциты ВЖТ отличаются высокой экспрессией PPAR-γ, который является важным молекулярным регулятором их функциональной активности [42]. Под воздействием агонистов PPAR-γ-рецепторов, тиазолидиндионов, содержание Treg в жировой ткани увеличивается [43]. Специфичность Т-клеточных рецепторов (TCR) на Treg-лимфоцитах жировой ткани отличается от Treg на периферии и в лимфоидных органах, а также от TCR нерегуляторных клеток жировой ткани [41]. Можно предположить, что в висцеральном жировом депо существуют специфические антигены, которые вызывают привлечение особой субпопуляции Treg, однако природа этих антигенов на сегодняшний день остается неустановленной.

Перенос Treg-лимфоцитов мышам с ожирением приводил к увеличению чувствительности к инсулину у животных, в то время как инактивация Treg вызывала спонтанное нарушение внутриклеточной передачи сигнала инсулина в жировой ткани, печени и мышцах [41]. Исследование in vitro показало, что протективное действие Treg в отношении инсулинорезистентности может быть связано с их способностью продуцировать IL-10 и таким образом подавлять локальное воспаление в жировой ткани [39].

В настоящее время отсутствует единое мнение о природе Treg-лимфоцитов в жировой ткани, равно как и объяснение их динамики по мере прогрессирования инсулинорезистентности. Возможными механизмами могут быть влияние адипокинов, активация Т-клеток специфическими антигенами жировой ткани, влияние неблагоприятного микроокружения [41].

Обычно количество Treg-лимфоцитов обратно взаимосвязано с количеством Т-лимфоцитов-хелперов 17-го типа (Th17-лимфоцитов), обладающих про-

DOI: 10.14341/OMET201733-10

воспалительными свойствами. Факторы дифференцировки Th17 и Treg обладают антагонистической природой, их экспрессия является взаимоисключающей [44]. До недавнего времени сведения о Th17 в жировой ткани отсутствовали. Однако в последних публикациях появились данные, свидетельствующие об избыточной активации Th17 в жировой ткани при ожирении. Так, у мышей на диете с высоким содержанием жиров было зарегистрировано увеличение содержания CD4+IL-17+-Т-клеток в жировой ткани [40]. Стволовые клетки жировой ткани при добавлении к фракции мононуклеарных лейкоцитов периферической крови (фракция включала все клетки крови с несегментированными ядрами: лимфоциты и моноциты) in vitro способствовали увеличению секреции IL-17. Кроме того, секреция IL-17 свойственна клеткам из стромально-сосудистой фракции жировой ткани пациентов с ожирением, но отсутствует у лиц с нормальным весом. Это свидетельствует в пользу активации Th17-лимфоцитов при ожирении [45]. При этом количество Th17-лимфоцитов увеличивается исключительно в висцеральной жировой ткани «метаболически компрометированных» лиц с ожирением, в то время как у пациентов с ожирением и нормальным метаболическим профилем, а также у пациентов с нормальным весом активации Th17 выявлено не было [46].

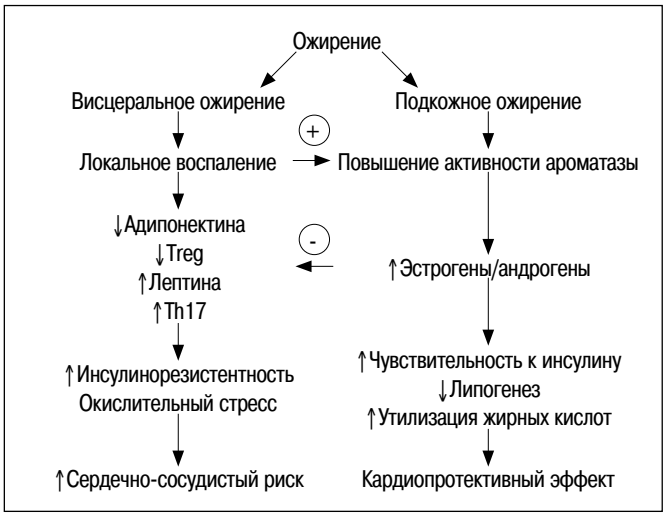

Рис. 1. Иммунометаболические и гормональные особенности жировой ткани в реализации кардиометаболического риска.

Особенности распределения жировой ткани при ожирении оказывают непосредственное влияние на патофизиологические процессы, которые лежат в основе повышения риска сердечно-сосудистых заболеваний. Висцеральное ожирение сопровождается развитием локального воспаления в жировой ткани, при котором снижаются выработка адипонектина и содержание противовоспалительных Т-регуляторных лимфоцитов, а продукция лептина и провоспалительных Th17-лимфоцитов, напротив, увеличивается. Это способствует развитию инсулинорезистентности и окислительного стресса и приводит к увеличению сердечно-сосудистого риска. В норме развитие воспаления должно запускать компенсаторные процессы, такие как активация синтеза эстрогенов с помощью ароматазы в подкожной жировой ткани. Увеличение соотношения эстрогены/андрогены нормализует продукцию адипоцитокинов, иммунорегуляторные процессы и энергетический обмен в жировой ткани и обладает кардиопротективным эффектом. Нарушение равновесия между разнонаправленными эффектами жировой ткани является одним из ключевых звеньев повышенного кардиометаболического риска у пациентов с ожирением (По данным Polari L. et al., 2015; Stubbins R.E. et al., 2012; Al-Qahtani S.M. et al., 2016; Gormsen L.C. et al. 2012; Barton M., Prossnitz E.R., 2015; Feuerer M. et al., 2009; Cipolletta D., 2014; Chen Y. Et al., 2014; Pandolfi J.B. et al., 2016; VanSinderen M.L. et al., 2015; Tao Y. Et al., 2015; Subbaramaiah K. Et al., 2011; McKarns S., 2015; Chen R.Y. etal., 2015; Kasahara K., 2014).

Взаимосвязь Т-лимфоцитов и половых гормонов в реализации кардиометаболических эффектов жировой ткани

Установлена взаимосвязь между продукцией стероидных гормонов в жировой ткани и развитием локального субклинического воспаления. У мышей активность ароматазы в преадипоцитах возрастала под влиянием провоспалительных цитокинов TNF-α, IL-1β и Cox-2, продуцируемых мононуклеарными лейкоцитами [47]. Можно предположить, что активность ароматазы и продукция эстрадиола увеличиваются компенсаторно для подавления воспаления. Вероятно, нарушение продукции стероидных гормонов в процессе ожирения может быть одним из механизмов развития иммунорегуляторного дисбаланса в жировой ткани.

Активность различных субпопуляций Т-лимфоцитов находится в тесной зависимости от гормонального фона в организме. Так, было установлено, что 17β-эстрадиол усиливает супрессорную активность Treg-клеток посредством стимуляции продукции IL-10 и TGF-β1 [48]. Более того, наличие функционально активного эстрогенового рецептора ERα оказалось обязательным условием для нормального функционирования Treg-лимфоцитов [49]. В то же время эстрадиол ингибирует специфический транскрипционный фактор Th17-лимфоцитов RORγT, таким образом угнетая дифференцировку клеток в данном направлении [50].

Выявлены гендерные различия в стероидной регуляции активности иммунокомпетентных клеток. В частности, андрогены приводили к увеличению экспрессии транскрипционного фактора FoxP3 у женщин, но не у мужчин [51]. В соответствии с последними данными, для мужчин характерна повышенная экспрессия рецептора PPAR-α, активация которого приводит к повышению продукции провоспалительных цитокинов IFN-γ и TNF-α, в то время как рецепторы PPAR-γ участвуют в подавлении воспаления [52].

В настоящее время доказано, что воспаление в стенке сосуда является важным фактором развития и усугубления атеросклероза [53, 54]. В ходе атерогенеза происходит аккумуляция моноцитов в субэндотелиальном пространстве или интиме сосудов, дифференцировка их в макрофаги и тучные клетки, которые секретируют провоспалительные цитокины и вызывают активацию Т-лимфоцитов. Как в жировой ткани при ожирении, так и в стенке сосуда при атеросклерозе провоспалительная субпопуляция Th1-лимфоцитов доминирует над Th2/Treg-лимфоцитами [53]. Важная роль в этом процессе может принадлежать нарушению соотношения между регуляторными и эффекторными субпопуляциями Т-лимфоцитов. Воздействия, направленные на нормализацию данного соотношения, ассоциировались со стабилизацией атеросклеротических бляшек и снижением моноцитоза в стенке сосуда [54].

Ожирение и метаболизм. 2017;14(3):3-10
DOI: 10.14341/OMET201733-10

Адипокины как медиаторы гормонально-клеточных эффектов в жировой ткани

Синтез стероидных гормонов и их функциональная активность в жировой ткани тесно взаимосвязаны с продукцией адипокинов – биологически активных веществ, продуцируемых преимущественно в жировой ткани. Адипокины способны оказывать как метаболические, так и иммуномодулирующие эффекты [55, 56].

Установлена ингибирующая роль эстрогенов в отношении продукции лептина [57, 58]. Учитывая, что лептин негативно влияет на пролиферативную активность FoxP3+-Т-регуляторных лимфоцитов, можно рассматривать данное свойство эстрогенов как один из механизмов подавления развития воспаления [55]. В то же время показано, что для эстрогенов характерен лептиноподобный эффект в отношении метаболизма: снижается потребление пищи и увеличивается расход энергии [59].

Данные в отношении влияния эстрогенов на продукцию адипонектина расходятся [57, 58]. В некоторых исследованиях было установлено подавление продукции адипонектина под влиянием эстрогенов [57]. Другие авторы доказали обратное [58]. Наиболее вероятно, что эстрогеновая стимуляция способствует увеличению синтеза адипонектина, поскольку при относительной гиперандрогении у женщин в постменопаузальном периоде продукция адипонектина снижается и формируются крупные висцеральные жировые депо [60]. Как известно, адипонектин рассматривается как адипокин с противовоспалительными и кардиопротективными свойствами, способствующий повышению чувствительности к инсулину [58]. Тем не менее, имеются данные, что адипонектин усиливает иммунный ответ с участием провоспалительных Th1- и Th17-лимфоцитов и может вносить вклад в развитие воспаления при ряде патологических состояний [56].

Актуальным является дальнейшее изучение роли адипокинов в реализации кардиометаболического риска и их взаимосвязи с функционированием иммунокомпетентных клеток в жировой ткани.

Заключение

Таким образом, современные сведения о патофизиологических механизмах, опосредующих связь висцерального ожирения и других факторов риска с развитием атеросклероза, все еще отражают недостаточную изученность этой проблемы. Тем не менее, в настоящее время существуют строгие доказательства того, что гормональный дисбаланс, дисрегуляция продукции адипоцитокинов, активация провоспалительных медиаторов и дисфункция субпопуляций Т-лимфоцитов при висцеральном ожирении действительно могут рассматриваться в качестве ключевых звеньев атерогенеза. На рисунке представлена обобщенная схема, отражающая вклад иммунных и гормональных механизмов в развитие кардиометаболического риска при висцеральном и подкожном ожирении (рис. 1). Несмотря на большое количество проведенных исследований, касающихся характера распределения и функциональной активности ВЖТ, поиск новых информативных маркеров, характеризующих участие ожирения в патогенезе сердечно-сосудистой патологии, открывает новые возможности стратификации кардиометаболического риска.

Дополнительная информация

Источник финансирования

Работа выполнена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. ВОЗ. Ожирение и избыточный вес // Информационный бюллетень. – 2015. – №311. [WHO. Obesity and overweight. Fact sheet. 2015;311.] available from http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/ ссылка активна на 1.09.2017
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Патогенетические аспекты ожирения // *Ожирение и метаболизм*. – 2004. – Т. 1. – №. 1. – С. 3–9. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Romantsova TI. Patogeneticheskie aspekty ozhireniya. *Obesity and metabolism*. 2004;1(1):3–9. (In Russ)]. doi: 10.14341/2071-8713-517
3. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *The Lancet*. 2006;368(9536):666-678. doi: 10.1016/s0140-6736(06)69251-9.
4. Lavie CJ, Milani RV, Artham SM, et al. The Obesity Paradox, Weight Loss, and Coronary Disease. *The American Journal of Medicine*. 2009;122(12):1106-1114. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.06.006.
6. Coutinho T, Goel K, Corrêa de Sá D, et al. Central Obesity and Survival in Subjects With Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(19):1877-1886. doi: 10.1016/j.jacc.2010.11.058.
7. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.
8. Shah RV, Murthy VL, Abbasi SA, et al. Visceral Adiposity and the Risk of Metabolic Syndrome Across Body Mass Index. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2014;7(12):1221-1235. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.07.017.
9. Fisher FM, McTernan PG, Valsamakis G, et al. Differences in Adiponectin Protein Expression: Effect of Fat Depots and Type 2 Diabetic Status. *Horm Metab Res*. 2002;34(11/12):650-654. doi: 10.1055/s-2002-38246.
10. McTernan PG, McTernan CL, Chetty R, et al. Increased Resistin Gene and Protein Expression in Human Abdominal Adipose Tissue. *J Clin Endocr Metab*. 2002;87(5):2407-2407. doi: 10.1210/jcem.87.5.8627.
11. Hiuge-Shimizu A, Kishida K, Funahashi T, et al. Coexistence of Visceral Fat and Multiple Risk Factor Accumulations is Strongly Associated with Coronary Artery Disease in Japanese (The VACATION-J Study). *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2012;19(7):657-663. doi: 10.5551/jat.13037.
12. Abazid R, Kattea M, Sayed S, et al. Visceral adipose tissue influences on coronary artery calcification at young and middle-age groups using computed tomography angiography. *Avicenna Journal of Medicine*. 2015;5(3):83. doi: 10.4103/2231-0770.160242.
13. Kang SJ, Kim D, Park HE, et al. Visceral adipose tissue area is associated with coronary stenosis and noncalcified plaques. *Int J Obes*. 2013;38(2):272-278. doi: 10.1038/ijo.2013.105.
14. Thörne A, Lönnqvist F, Apelman J, et al. A pilot study of long-term effects of a novel obesity treatment: omentectomy in connection with adjustable gastric banding. *Int J Obes*. 2002;26(2):193-199. doi: 10.1038/sj.ijo.0801871.
15. Klein S, Fontana L, Young VL, et al. Absence of an Effect of Liposuction on Insulin Action and Risk Factors for Coronary Heart Disease. *N Engl J Med*. 2004;350(25):2549-2557. doi: 10.1056/NEJMoa033179.

DOI: 10.14341/OMET201733-10

16. Manolopoulos KN, Karpe F, Frayn KN. Gluteofemoral body fat as a determinant of metabolic health. *Int J Obes*. 2010;34(6):949-959. doi: 10.1038/ijo.2009.286.
17. Kaess BM, Pedley A, Massaro JM, et al. The ratio of visceral to subcutaneous fat, a metric of body fat distribution, is a unique correlate of cardiometabolic risk. *Diabetologia*. 2012;55(10):2622-2630. doi: 10.1007/s00125-012-2639-5.
18. Wildman RP, Janssen I, Khan UI, et al. Subcutaneous adipose tissue in relation to subclinical atherosclerosis and cardiometabolic risk factors in midlife women. *Am J Clin Nutr*. 2011;93(4):719-726. doi: 10.3945/ajcn.110.007153.
19. DiTomasso D, Carnethon MR, Wright CM, Allison MA. The associations between visceral fat and calcified atherosclerosis are stronger in women than men. *Atherosclerosis*. 2010;208(2):531-536. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.08.015.
20. Talman AH, Psaltis PJ, Cameron JD, et al. Epicardial adipose tissue: far more than a fat depot. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2014;4(6):416–429. doi: 10.3978/j.issn.2223-3652.2014.11.05
21. Wu F-Z, Wu CC, Kuo P-L, Wu M-T. Differential impacts of cardiac and abdominal ectopic fat deposits on cardiometabolic risk stratification. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16(1). doi: 10.1186/s12872-016-0195-5.
22. Saely CH, Geiger K, Drexel H. Brown versus White Adipose Tissue: A Mini-Review. *Gerontology*. 2012;58(1):15-23. doi: 10.1159/000321319.
23. Tam CS, Lecoultre V, Ravussin E. Brown Adipose Tissue: Mechanisms and Potential Therapeutic Targets. *Circulation*. 2012;125(22):2782-2791. doi: 10.1161/circulationaha.111.042929.
24. Lidell ME, Betz MJ, Enerbäck S. Brown adipose tissue and its therapeutic potential. *J Intern Med*. 2014;276(4):364-377. doi: 10.1111/joim.12255.
25. Stevens J, Katz EG, Huxley RR. Associations between gender, age and waist circumference. *Eur J Clin Nutr*. 2009;64(1):6-15. doi: 10.1038/ejcn.2009.101.
26. Phillips GB, Jing T, Heymsfield SB. Does insulin resistance, visceral adiposity, or a sex hormone alteration underlie the metabolic syndrome? Studies in women. *Metabolism*. 2008;57(6):838-844. doi: 10.1016/j.metabol.2008.01.029.
27. Wang C, Jackson G, Jones TH, et al. Low Testosterone Associated With Obesity and the Metabolic Syndrome Contributes to Sexual Dysfunction and Cardiovascular Disease Risk in Men With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(7):1669-1675. doi: 10.2337/dc10-2339.
28. Polari L, Yatkin E, Martínez Chacón MG, et al. Weight gain and inflammation regulate aromatase expression in male adipose tissue, as evidenced by reporter gene activity. *Mol Cell Endocrinol*. 2015;412:123-130. doi: 10.1016/j.mce.2015.06.002.
29. Nelson LR, Bulun SE. Estrogen production and action. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(3):S116-S124. doi: 10.1067/mjd.2001.117432.
30. Misso ML, Jang C, Adams J, et al. Adipose aromatase gene expression is greater in older women and is unaffected by postmenopausal estrogen therapy. *Menopause*. 2005;12(2):210-215. doi: 10.1097/00042192-200512020-00016.
31. Docanto MM, Yang F, Callaghan B, et al. Ghrelin and des-acyl ghrelin inhibit aromatase expression and activity in human adipose stromal cells: suppression of cAMP as a possible mechanism. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;147(1):193-201. doi: 10.1007/s10549-014-3060-1.
32. Al-Qahtani SM, Bryzgalova G, Valladolid-Acebes I, et al. 17β-Estradiol suppresses visceral adipogenesis and activates brown adipose tissue-specific gene expression. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2016;0(0). doi: 10.1515/hmbci-2016-0031.
33. Sinchak K, Wagner EJ. Estradiol signaling in the regulation of reproduction and energy balance. *Front Neuroendocrinol*. 2012;33(4):342-363. doi: 10.1016/j.yfrne.2012.08.004.
34. Gormsen LC, Host C, Hjerrild BE, et al. Estradiol acutely inhibits whole body lipid oxidation and attenuates lipolysis in subcutaneous adipose tissue: a randomized, placebo-controlled study in postmenopausal women. *European Journal of Endocrinology*. 2012;167(4):543-551. doi: 10.1530/eje-12-0422.
35. Abeles EdG, Cordeiro LMdS, Martins AdS, et al. Estrogen therapy attenuates adiposity markers in spontaneously hypertensive rats. *Metabolism*. 2012;61(8):1100-1107. doi: 10.1016/j.metabol.2011.12.015.
36. Stubbins RE, Najjar K, Holcomb VB, et al. Oestrogen alters adipocyte biology and protects female mice from adipocyte inflammation and insulin resistance. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2012;14(1):58-66. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01488.x.
37. Barton M, Prossnitz ER. Emerging roles of GPER in diabetes and atherosclerosis. *Trends Endocrinol Metab*. 2015;26(4):185-192. doi: 10.1016/j.tem.2015.02.003.
38. Fagman JB, Wilhelmson AS, Motta BM, et al. The androgen receptor confers protection against diet-induced atherosclerosis, obesity, and dyslipidemia in female mice. *The FASEB Journal*. 2014;29(4):1540-1550. doi: 10.1096/fj.14-259234.
39. Feuerer M, Herrero L, Cipolletta D, et al. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. *Nat Med*. 2009;15(8):930-939. doi: 10.1038/nm.2002.
40. Moser M, Chen Y, Tian J, et al. Adipose Tissue Dendritic Cells Enhances Inflammation by Prompting the Generation of Th17 Cells. *PLoS One*. 2014;9(3):e92450. doi: 10.1371/journal.pone.0092450.
41. Cipolletta D. Adipose tissue-resident regulatory T cells: phenotypic specialization, functions and therapeutic potential. *Immunology*. 2014;142(4):517-525. doi: 10.1111/imm.12262.
42. Brooks-Worrell B, Narla R, Palmer JP. Biomarkers and immune-modulating therapies for Type 2 diabetes. *Trends Immunol*. 2012;33(11):546-553. doi: 10.1016/j.it.2012.07.002.
43. Lee B-C, Lee J. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*. 2014;1842(3):446-462. doi: 10.1016/j.bbadis.2013.05.017.
44. Weaver CT, Hatton RD. Interplay between the TH17 and TReg cell lineages: a (co-)evolutionary perspective. *Nature Reviews Immunology*. 2009;9(12):883-889. doi: 10.1038/nri2660.
45. Eljaafari A, Robert M, Chehimi M, et al. Adipose Tissue–Derived Stem Cells From Obese Subjects Contribute to Inflammation and Reduced Insulin Response in Adipocytes Through Differential Regulation of the Th1/Th17 Balance and Monocyte Activation. *Diabetes*. 2015;64(7):2477-2488. doi: 10.2337/db15-0162.
46. Pandolfi JB, Ferraro AA, Sananez I, et al. ATP-Induced Inflammation Drives Tissue-Resident Th17 Cells in Metabolically Unhealthy Obesity. *The Journal of Immunology*. 2016;196(8):3287-3296. doi: 10.4049/jimmunol.1502506.
47. Subbaramaiah K, Howe LR, Bhardwaj P, et al. Obesity Is Associated with Inflammation and Elevated Aromatase Expression in the Mouse Mammary Gland. *Cancer Prevention Research*. 2011;4(3):329-346. doi: 10.1158/1940-6207.capr-10-0381.
48. Luo CY, Wang L, Sun C, Li DJ. Estrogen enhances the functions of CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells that suppress osteoclast differentiation and bone resorption in vitro. *Cellular and Molecular Immunology*. 2010;8(1):50-58. doi: 10.1038/cmi.2010.54.
49. McKarns S. Selective deletion of estrogen receptor alpha in FoxP3+ CD4+ T cells influences peripheral T cell homeostasis. *J Immunol*, 2015;194(1 Supplement):184.21
50. Chen R-Y, Fan Y-M, Zhang Q, et al. Estradiol Inhibits Th17 Cell Differentiation through Inhibition ofRORγTTranscription by Recruiting the ERα/REA Complex to Estrogen Response Elements of theRORγTPromoter. *The Journal of Immunology*. 2015;194(8):4019-4028. doi: 10.4049/jimmunol.1400806.
51. Walecki M, Eisel F, Klug J, et al. Androgen receptor modulates Foxp3 expression in CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T-cells. *Mol Biol Cell*. 2015;26(15):2845-2857. doi: 10.1091/mbc.E14-08-1323.
52. Arredouani MS. New insights into androgenic immune regulation. *OncoImmunology*. 2014;3(9):e954968. doi: 10.4161/21624011.2014.954968.
53. Chalubinski M, Luczak E, Wojdan K, et al. Innate lymphoid cells type 2 – emerging immune regulators of obesity and atherosclerosis. *Immunol Lett*. 2016;179:43-46. doi: 10.1016/j.imlet.2016.09.007.
54. Kasahara K, Sasaki N, Yamashita T, et al. CD3 Antibody and IL-2 Complex Combination Therapy Inhibits Atherosclerosis by Augmenting a Regulatory Immune Response. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3(2):e000719-e000719. doi: 10.1161/jaha.113.000719.
55. De Rosa V, Procaccini C, Calì G, et al. A Key Role of Leptin in the Control of Regulatory T Cell Proliferation. *Immunity*. 2007;26(2):241-255. doi: 10.1016/j.immuni.2007.01.011.
56. Jung MY, Kim HS, Hong HJ, et al. Adiponectin Induces Dendritic Cell Activation via PLC /JNK/NF- B Pathways, Leading to Th1 and Th17 Polarization. *The Journal of Immunology*. 2012;188(6):2592-2601. doi: 10.4049/jimmunol.1102588.
57. Chen X, Van Sinderen ML, Steinberg GR, et al. Effects of Estrogens on Adipokines and Glucose Homeostasis in Female Aromatase Knockout Mice. *PLoS One*. 2015;10(8):e0136143. doi: 10.1371/journal.pone.0136143.
58. Tao Y, Juan LI, Wei-Gang Z, et al. Effects of Estrogen on Insulin Sensitivity and Adipokines in Mice. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2015;37(3):269–273. doi: 10.3881/j.issn.1000-503X.2015.03.004
59. Gao Q, Mezei G, Nie Y, et al. Anorectic estrogen mimics leptin's effect on the rewiring of melanocortin cells and Stat3 signaling in obese animals. *Nat Med*. 2006;13(1):89-94. doi: 10.1038/nm1525.
60. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, et al. Androgens Decrease Plasma Adiponectin, an Insulin-Sensitizing Adipocyte-Derived Protein. *Diabetes*. 2002;51(9):2734-2741. doi: 10.2337/diabetes.51.9.2734.

Ожирение и метаболизм. 2017;14(3):3-10

DOI: 10.14341/OMET201733-10

Информация об авторах [Authors Info]

Кологривова Ирина Вячеславовна, к.м.н. [Irina V. Kologrivova, Ph.D.]; адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, д. 111А, [address: 111A, Kievskaya street, 634012, Tomsk, Russia]; ORCID: http://orcid.org/0000-0003-4537-0008, eLibrary SPIN: 6987-2021; e-mail: ikologrivova@gmail.com

Винницкая Ирина Владимировна, научный сотрудник [Irina V. Vinnitskaya, MD]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-6489-0650; eLibrary SPIN: 3879-3072; e-mail: irina_khor@list.ru. Кошельская Ольга Анатольевна, д.м.н., профессор [Olga A. Koshelskaya, Sc.D., prof.]; ORCID 0000-0002-6679-1269; eLibrary SPIN: 3093-4903; e-mail: koshel@live.ru. Суслова Татьяна Евгеньевна, к.м.н. [Tatyana E. Suslova, Ph.D.]; ORCID: http://orcid.org/0000-0001-9645-6720; eLibrary SPIN: 9588-9414; e-mail: tes@cardio-tomsk.ru

Цитировать:

Кологривова И.В., Винницкая И.В., Кошельская О.А., Суслова Т.Е. Висцеральное ожирение и кардиометаболический риск: особенности гормональной и иммунной регуляции// Ожирение и метаболизм. — 2017. — Т.14. — №. 3 — С.3-10. doi: 10.14341/OMET201733-10

To cite this article:

Kologrivova IV, Vinnitskaya IV, Koshelskaya OA, Suslova TE. Visceral obesity and cardiometabolic risk: features of hormonal and immune regulation. *Obesity and metabolism*. 2017;14(3):3-10. doi: 10.14341/OMET201733-10