

## АДИПОЦИТОКИНЫ В РАЗВИТИИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ ОЖИРЕНИИ

Ярмыш Н. В., Кравченко Н. А.<sup>1</sup>, Войтенко Е. И.<sup>1</sup>

*Харьковский национальный медицинский университет;*

<sup>1</sup> *ГУ «Институт терапии им. Л. Т. Малой АМН Украины», г. Харьков*

Адиipoзная ткань является ключевым регулятором энергетического баланса и играет активную роль в накоплении липидов, а также синтезе и секреции широкого спектра адипокинов, которые потенциально могут быть вовлечены в патогенетические события, связанные с ожирением [1–3]. Кроме адипоцитов, адипозная ткань содержит соединительную ткань (коллаген и ретикулярные фибриллы), нервные волокна, сосудистую строму, лимфатические узлы, иммунные клетки (лейкоциты, макрофаги), фибробласты и преадипоциты (недифференцированные адипозные клетки) [4]. При хроническом потреблении избыточных калорий возникают нарушения в адипозной ткани между образованием и потреблением энергии. Дефицит адипозной ткани и ее избыток

вызывают негативные эффекты и приводят к медицинским проблемам. Ожирение и связанные с ним метаболические нарушения коррелируют с повышением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа (СД2Т). Ожирение сопровождается протромботическими и провоспалительными состояниями, гипертензией, дислипидемией, гипергликемией, инсулинорезистентностью (ИР) жировой печени [3, 5]. ВОЗ отмечает значительное увеличение (более, чем на 300 млн) случаев клинического ожирения. Все эти проблемы повышают интерес к изучению жировой ткани как источнику адипокинов, оказывающих мощные метаболические эффекты, и как регулятору баланса энергии.

### **Функциональные особенности адипозной ткани в зависимости от локализации и размера адипоцитов**

В состав жировой ткани входят клетки разных типов, в том числе адипоциты, макрофаги, фибробласты, эндотелиальные клетки сосудов и преадипоциты (адипобласты). Последний тип клеток происходит из полипотентных стволовых клеток мезодермы. Из преадипоцитов во взрослом организме человека образуются новые дифференцированные «малые» адипоциты [6]. В результате накопления нейтральных триглицеридов (ТГ) из поступающих с пищей жирных кислот (ЖК) адипоциты увеличива-

ются в размере и образуются «большие» адипоциты.

Оментальные или мезентериальные адипоциты, являющиеся основными компонентами висцерального абдоминального жира, эндокринно более активны по сравнению с адипоцитами подкожного жира [7, 8]. При избыточном весе происходят не только морфологические изменения адипоцитов, но также изменяется их метаболическая активность, связанная с чувствительностью этих клеток к инсулину [9].

Адиipoзная ткань осуществляет баланс между подавлением высвобождения неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) и клиренсом циркулирующих ТГ [10]. Основные процессы в адиipoзной ткани происходят под влиянием внутриклеточной гормон-чувствительной липазы, активность которой контролируется катехоламинами (положительная регуляция) и инсулином (отрицательная регуляция). Гормон-индуцированное высвобождение НЭЖК более выражено в висцеральной адиipoзной ткани, в которой липофильный эффект катехоламинов проявляется в большей степени, а антилиполитический эффект инсулина снижен [11].

В состоянии натоцка жировая ткань высвобождает ЖК, используя их в качестве субстрата для окисления другими тканями, а после потребления пищи абсорбирует ЖК из циркуляторного русла, предупреждая избыточное поступление в другие ткани. При высококалорийном питании в течение длительного времени эффективное хранение жиров преобразуется в избыточное накопление липидов, приводящее к ожирению, которое способствует хроническому выбросу большого количества ЖК в кровоток, приводящему к липотоксичности, поскольку липиды и их метаболиты вызывают оксидативный стресс в эндоплазматической сети, митохондриях, во всех тканях организма [12]. Избыток НЭЖК в плазме крови ингибирует липогенез, предотвращая клиренс ТГ, что в результате приводит к гипертриглицеридемии. Липотоксичность вызывает нарушение функции инсулинового рецептора, развитие ИР и уменьшает секрецию инсулина панкреатическими  $\beta$ -клетками

[5, 13]. Длительная ИР создает гипергликемию с компенсированным глюконеогенезом, который увеличивает продукцию глюкозы печенью, усиливая тем самым гипергликемию, вызванную самой же ИР. НЭЖК также уменьшают стимулированную инсулином утилизацию глюкозы мышцами, внося дополнительный вклад в развитие гипергликемии [14].

Адиipoциты способны увеличиваться в размере, но клеточный гомеостаз и секреторный профиль больших адиipoцитов значительно отличается от маленьких адиipoцитов. Увеличение адиipoцитарной массы связано с изменением функции жировой ткани, ИР, метаболическим синдромом (МС). У пациентов с нарушением толерантности к глюкозе и СД2Т средний диаметр адиipoцитов выше даже после снижения массы тела. Большой диаметр адиipoцитов коррелирует с 7-кратным увеличением случаев СД2Т независимо от базальной чувствительности к инсулину. Нарушение чувствительности к инсулину ингибирует липолиз и приводит к повышению высвобождения НЭЖК у лиц с ожирением и СД2Т [15]. Все эти процессы могут отвечать за снижение способности адиipoцитов аккумулировать НЭЖК, что приводит к перегрузке адиipoцитов липидами вопреки увеличению массы адиipoзной ткани. Увеличение поступления НЭЖК из оментального жирового депо в печень через портальную вену способствует развитию ИР печени и стеатозу [16]. Аналогичная ситуация происходит при липодистрофии, когда дефицит адиipoзной ткани ведет к снижению ее буферной способности и к ИР (рис. 1) [17].

### Эндокринные и паракринные свойства адиipoзной ткани

Помимо буферной функции липидов, адиipoзная ткань обладает также эндокринной функцией, экспрессируя и секретирова ряд метаболически активных гормонов — адиipoцитокинов или адиipoкинов (резистин, лептин, адипонектин, оментин, висфатин и др.) [8, 13]. Метаболически активные молекулы адиipoцитарного происхождения и НЭЖК способны влиять на различные органы и ткани (печень, скелетные мыш-

цы, поджелудочную железу) или оказывать локальный паракринный эффект. Идентифицировано более 100 факторов, секретироваемых адиipoзной тканью, многие из них имеют непосредственное или опосредованное отношение к развитию ИР [8, 18–20] (см. табл.).

Адиipoкины влияют на функции различных органов непосредственно или через эндокринные механизмы, взаимодей-

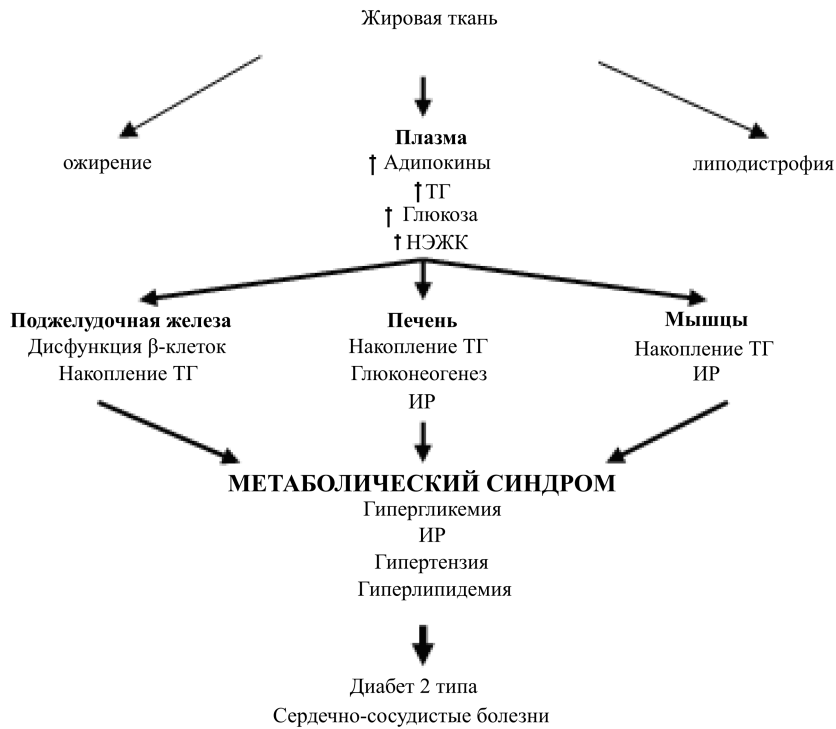


Рис. 1. Изменения метаболической активности белой адипозной ткани, индуцированные ожирением.

ствую с рецепторами гипофиза, инсулином, катехоламинами [8].

Адипокины оказывают влияние на факторы иммунных / воспалительных процессов (гаптоглобин, фактор некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкин-6 (ИЛ-6)), на эндокринную (лептин, половые гормоны, ростовые факторы), метаболическую (НЭЖК,

адипонектин, резистин), кардиоваскулярную (НЭЖК, ангиотензиноген, ингибитор активатора плазминогена (РАI-1)) и другие функции [19–21]. Кроме адипонектина, секретируемого только адипоцитами, все другие адипокины могут секретироваться в разной степени другими клетками адипозной ткани [8, 13] (рис. 2).

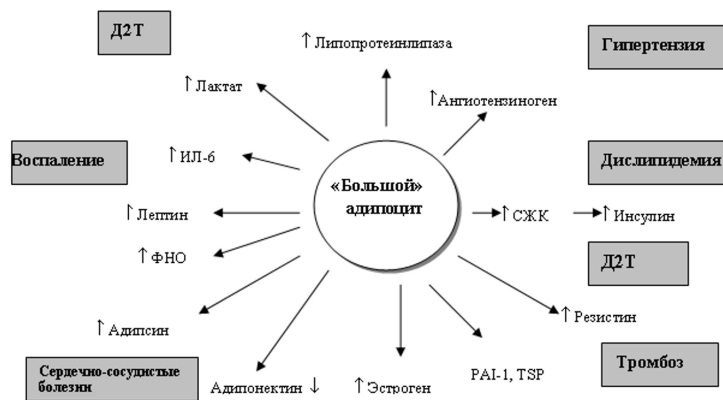


Рис. 2. Связь между избыточным накоплением липидов в адипоцитах, экспрессией гормонов и клиническими фенотипами.

Адипонектин играет важную роль в метаболизме глюкозы и липидов в скелетных мышцах и печени, повышая чувствительность к инсулину [23, 24]. В первичной структуре протеина различают глобу-

лярный домен (gADP), коллагеноподобный домен и вариабельную область. Идентифицировано два типа рецепторов адипонектина, которые содержат семь трансмембранных доменов. Рецептор AdipoR1 экспресси-

**Паракринные и эндокринные эффекты факторов адипоцитарного происхождения, связанных с инсулинорезистентностью**

Субстраты / место экспрессии	Сигнальные молекулы	Биологический эффект
Лептин (адипоциты)	Jak2/STAT(3,5,6); IRS-1; ERK1/2; p38; Rho/ROCK; актин/F-актин PI3K/Akt; PKC; NO; SOCS3	Стимулирует липолиз, ингибирует липогенез, улучшает чувствительность к инсулину, усиливает метаболизм глюкозы, стимулирует окисление ЖК
Адипонектин (Acpr 30, AdipoQ, pM1) (адипоциты)	ERK1/2; AMPK; ФНО $\alpha$ , iNOS; eNOS; COX-2, APPL1	Антивоспалительный, усиливает чувствительность к инсулину, снижает развитие атеросклероза, стимулирует окисление ЖК и снижение их уровня в плазме, снижает уровень глюкозы и концентрацию адипонектина в плазме при ИР
Резистин (FIZZ, ADSF) (адипоциты)	ERK; ФНО $\alpha$ ; NF-kB; PI3K/Akt PKC	Снижает чувствительность к инсулину и стимулирует липолиз
Ангиотензиноген (адипоциты)	ADD1/SREBP-1c; PKC; JAK/STATs; PDK1/Akt; JNK; P38/MAPKAPKKK-2; ERK1/2; ERK5; c-Src	Регулирует артериальное давление, стимулирует дифференциацию адипоцитов, снижает эффект инсулина, усиливает липогенез
PAI -1 (адипоциты)	ФНО $\alpha$ , TGF, TSP1	Ингибирует активацию плазминогена и фибринолиза
Висфатин (PBEF) (адипоциты)	Не известны	Проявляет инсулиноподобное действие, гипогликемические эффекты путем стимуляции захвата глюкозы, проадипогенное и липолитическое действие
Апелин (адипоциты и стромальные сосудистые клетки)	PKC; Na-H-обменник	Увеличивается уровень в плазме при ожирении, связанном с ИР и гиперинсулинемией
Оментин (стромальные сосудистые клетки)	Не известны	Усиливает стимулированный инсулином транспорт глюкозы в подкожном жире и в адипоцитах, модулирует действие инсулина
Адипсин (адипоциты)	Не известны	Усиливает накопление ТГ, ингибирует липолиз
Васпин (адипоциты)	Не известны	Улучшает чувствительность к инсулину, угнетает продукцию резистина, лептина и ФНО $\alpha$
ИЛ-6 (адипоциты)	JNK; IKK $\beta$ ; SOCS	Снижает концентрацию инсулина и лептина при ожирении
ФНО $\alpha$ (адипоциты/макрофаги)	JNK; IKK $\beta$ ; SOCS	Индуктирует ИР и усиливает липолиз в адипоцитах, снижает экспрессию адипонектина и повышает экспрессию ИЛ-6
Липин (адипоциты, скелетные мышцы)	Не известны	Снижает ИР, при ожирения и при МС снижается экспрессия у женщин
Адипонутрин (ADPN, PNPLA3) (адипоциты)	Не известны	Повышается в ответ на инсулин, обладает фосфолипазной активностью

руется в мышцах и обладает высокой аффинностью к gADP и низкой — к полной форме адипонектина (fADP) (рис. 3). Рецептор AdipoR2 экспрессируется в печени и обладает средней степенью сродства к фор-

мам fADP и gADP. Биологические эффекты адипонектина зависят не только от концентрации адипокина в кровотоке, но и от типа ткани [8].

В печени, скелетных мышцах и адипоз-

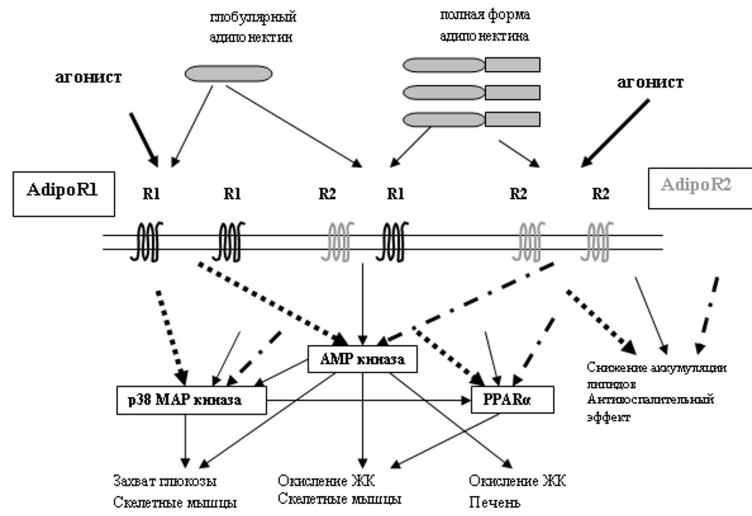


Рис. 3. Молекулярные механизмы действия адипонектина. PPAR $\alpha$  — ядерные рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом; AdipoR — рецепторы адипонектина 1 и 2 типа; ЖК — жирные кислоты; MAP киназа — митогенактивируемая протеинкиназа; AMP киназа — аденозинмонофосфат киназа [24].

ной ткани эффекты адипонектина, тиазолидиндионов (ТЗД) и метформина — препаратов, применяемых при ИР и СД2Т осуществляется через AMP — киназу (рис. 3).

Адипонектин является ключевым аутокринным регулятором секреторной функции адипоцитов, основная роль которого заключается в снижении высвобождения ИЛ-6, ИЛ-8, регуляторов роста, хемотактантного белка моноцитов (MCP-1), воспалительных белков MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$  и тканевых ингибиторов металлопротеиназ — TIMP-1 и TIMP-2 [25]. Снижая уровень TIMPs, адипонектин предотвращает гипертрофию адипоцитов, аккумуляцию жира и отвечает за ремоделирование адипозной ткани, стимулируя появление маленьких адипоцитов. Изменение эндокринной функции адипозной ткани влияет на уровень липидов крови [26].

Адипонектин снижает плазменную концентрацию липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), аполипопротеина В (апоВ), повышая уровень их катаболизма. Эта взаимосвязь не зависит от влияния ИР на секрецию апоВ и ЛПОНП печенью, а является результатом эффекта адипонектина на метаболизм липидов в скелетных мышцах [25]. Поэтому низкий плазменный уровень адипонектина связан с атерогенным липидным профилем: высоким уровнем ТГ, низким уровнем липопротеидов высокой

плотности (ЛПВП), преобладанием в кровотоке маленьких плотных частиц липопротеидов низкой плотности (мЛПНП), отличающихся атерогенными свойствами [25, 26].

Лептин — один из первых идентифицированных адипоцитокинов [8, 10]. Он представляет собой протеин, кодируемый геном ожирения *ob* в адипоцитах. Помимо адипоцитов, экспрессия лептина выявлена в стенке желудка, плаценте, в яичниках, скелетных мышцах и печени [10, 27]. Роль лептина в контроле аппетита обеспечивается сигналом о насыщении в гипоталамус через рецепторы центральной нервной системы [28].

У мышей с измененным геном *ob* (мыши *ob/ob*) развивается патологическое ожирение из-за отсутствия сигнала о насыщении. У взрослых особей с дефицитом гена лептина наблюдается увеличение аппетита и ожирение, которое корректируется введением лептина. Фенотипически дефицит проявляется развивающимися гиперинсулинемией, ИР, гиперлипидемией, иммунной дисфункцией, нейроэндокринными нарушениями [29, 30]. Уровень лептина плазмы коррелирует с массой жира. ФНО $\alpha$ , инсулин, глюкоза, эстрогены повышают высвобождение лептина из адипоцитов. Предполагают, что другие вазоактивные факторы (эндотелин, ангиотензин II) также могут приводить к выбросу лептина, но эти данные требуют подтверждения. Рецепто-

ры лептина ОВ-R отличаются длиной цитоплазматического С-концевого фрагмента. Экспрессия лептина выявлена в различных тканях, что может свидетельствовать о его роли в жизненно важных процессах, включающих рост, метаболический контроль, иммунную регуляцию, чувствительность к инсулину, репродукцию [31].

При увеличении уровня адипозного лептина у пациентов с ожирением развивается лептинорезистентность, проявляющаяся отсутствием адекватного органного ответа на высокий уровень лептина. Лептинорезистентность связана с нарушением транспорта лептина через гемато-энцефалический барьер (БВБ) и опосредована JAK-STAT сигнальными механизмами, индуцирующими супрессор сигнального пути цитокинов (SOCS)-3 (рис. 4) [32, 33]. Снижение чувствительности мозга к лептину приводит к избыточному накоплению ТГ в адипозной ткани, мышцах, печени и поджелудочной железе, нарушающему чувствительность к инсулину и его секрецию [29, 33] (рис. 4). Таким образом, при висцеральном ожирении происходит нарушения двух механизмов (повышение лептина и снижение адипонектина), отвечающих за чувствительность тканей к инсулину.

ФНО $\alpha$ , синтезируемый в адипоцитах, рассматривается как один из регуляторов липидного обмена [35], функция которого заключается в ингибировании активности липопротеинлипазы адипозной ткани. Секреция ФНО $\alpha$  возрастает пропорционально увеличению жировой массы тела и сопровождается воспалением в печени и жировых депо поджелудочной железы, брыжейки.

Значительная степень экспрессии цитокина отмечена в адипоцитах и стромальных сосудистых клетках жировой ткани по сравнению с подкожной адипозной тканью. ФНО $\alpha$  регулирует экспрессию других адипокинов в жировой ткани [10, 35].

Другим адипоцитокином, обладающим провоспалительным эффектом и влияющим на метаболизм углеводов, является ИЛ-6. Под действием катехоламинов глюкагона и инсулина в дозах, близких к физиологическим, он вызывает липолиз. Этот эффект является результатом ингибирования липо-

протеинлипазы и увеличения высвобождения НЭЖК и глицерола из адипоцитов. ИЛ-6 секретируется макрофагами и адипоцитами WAT и его экспрессия регулируется катехоламинами [8, 36].

Гораздо больше известно о пептидах ренин-ангиотензиновой системы (РАС), секретируемых почками и жировой тканью. К ним относятся ренин, ангиотензин I и II (АТ). Функция РАС сводится к регуляции сосудистого тонуса и водно-солевого обмена, динамики артериального давления (АД). Другая роль, которой уделяется значительно меньше внимания, связана с влиянием на развитие самой адипозной ткани, включая превращение преадипоцитов в адипоциты. У пациентов с висцеральным ожирением, несмотря на повышенное АД, задержку натрия и жидкости, а также увеличение объема циркулирующей крови, активность ренина плазмы и альдостерона остается нормальной или даже слегка повышенной [37].

Повышенное АД, низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и повышенный ТГ — факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с абдоминальным ожирением. При потере веса на 5 % наблюдается снижение активности всех компонентов РАС и снижение АД на 7 мм рт.ст. [38]. АТII может ослабить внутриклеточную сигнализацию инсулина, что приводит к снижению захвата глюкозы и снижению дифференциации адипоцитов. В последнее время активно исследуется локальная активация РАС в почках, сосудах, сердце и жировой ткани.

Апелин секретируется преимущественно жировыми клетками на стадии их созревания и в меньшей степени дифференцированными адипоцитами. Адипокин синтезируется также в сердце, легких, почках, пищеварительном тракте, мозге, надпочечниках, эндотелии. Повышение секреции апелина и его уровня в плазме крови наблюдаются в случае ожирения, ассоциированного с гиперинсулинемией. В меньшей степени повышение секреции адипокина регулируется массой жировой ткани или высокожировой диетой. Секреция апелина угнетается при голодании и увеличивается при

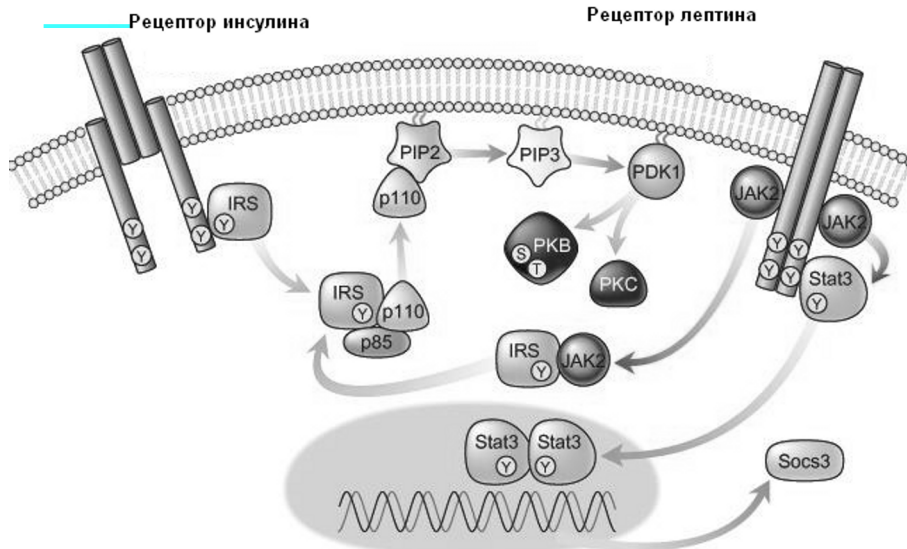


Рис. 4. Механизмы передачи сигнала инсулина и лептина в гипоталамусе [34]. IRS — субстрат инсулинового рецептора; PIP2 — фосфоинозитол-дифосфат; PIP3 — фосфоинозитол-трифосфат, PDK1- пируватдегидрогеназа 1; PKB, PKC — протеинкиназы B и C; JAK2 — JAK-киназа; Stat — фактор транскрипции; p85, p110 — субъединицы фосфоинозитол-3-киназы; Socs3 — супрессор сигнального пути цитокинов.

последующем приеме пищи. Инсулин непосредственно регулирует секрецию апелина жировыми клетками [39].

Висфатин — адипокин, продуцируемый висцеральными адипоцитами. Введение рекомбинантного адипокина действует на инсулиновый рецептор аналогично инсулину. Уровень висфатина возрастает пропорционально степени ожирения. По механизму действия он является пре- $\beta$ -клеточным специфическим фактором, обладающим инсулиноподобной активностью. Вероятно, изучение эффектов висфатина откроет новые возможности в лечении ИР [40].

Резистин — один из самых маленьких по молекулярному весу (12 кД) и «юных» (по сроку обнаружения) адипокинов, относится к семейству протеинов, известных как резистин-подобные молекулы (RELM). Воспалительные процессы, глюкокортикоиды и липополисахариды, семейство печеночных факторов транскрипции, содержащих СААТ/ энхансер-связывающие протеины (С/ЕВР) $\alpha$  повышают экспрессию резистина. Во многих работах подтверждается связь между резистином и ИР [41]. У людей резистин экспрессируется преимущественно в преадипоцитах. Не установлено связи

между резистином и ожирением [42]. Резистин, секретируемый адипоцитами и моноцитами, также как ФНО $\alpha$  и ИЛ-6, обладает провоспалительными свойствами.

Экспрессия липина в адипозной ткани с высокой степенью коррелирует с базальной и опосредованной инсулином экспрессией транспортера глюкозы GLUT4 в подкожной жировой ткани. Аккумуляция жира является основным фактором, регулирующим экспрессию липина. Изменение экспрессии гена липина (LPIN) в адипозной ткани оказывает влияние на массу жира, чувствительность к инсулину, уровень глюкозы и инсулина в крови. Его дефицит изменяет метаболический поток между жировой тканью, мышцами и печенью. Происходит нарушение механизмов переключения между использованием ЖК и глюкозы в качестве энергетических субстратов. Экспрессия липина предшествует активации ядерных рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR $\alpha/\gamma$ ) и является критической в адипогенезе [43].

Адипонутрин обладает липолитическими и липогенными свойствами [44]. Ген адипонутрина (PNPLA3) положительно регулируется инсулином в зависимости от кон-

центрации глюкозы в кровотоке. Гиперинсулинемия натощак при ожирении сопровождается повышением уровня мРНК гена *PNPLA3* по сравнению с лицами нормального телосложения. При ИР отмечается незначительное повышение экспрессии мРНК гена *PNPLA3* в адипозной ткани, несмотря на повышение уровня инсулина. Предполагают, что функция адипонутрина в большей степени липогенная, чем липолитическая [44].

Ингибитор активатора плазминогена (РАI)-1 угнетает действие инсулина, пре-

пятствуя взаимодействию интегринов с инсулиновым рецептором. РАI-1, синтезируемый в печени и адипозной ткани, регулирует образование тромба ингибированием активности активатора плазминогена. Концентрация РАI-1 в сыворотке увеличивается пропорционально висцеральному ожирению и связана с размерами адипоцитов и содержанием в них липидов [10, 45]. Высокие плазменные концентрации РАI-1 рассматривают как фактор риска коронарной болезни сердца у диабетических пациентов и связывают со смертностью при СД2Т [46, 47].

### Паракринная связь между факторами моноцитарного происхождения жировой ткани и адипоцитами

При ожирении происходит инфильтрация макрофагов в адипозную ткань [6]

(рис. 5). Количество макрофагов коррелирует со степенью ИР [10].

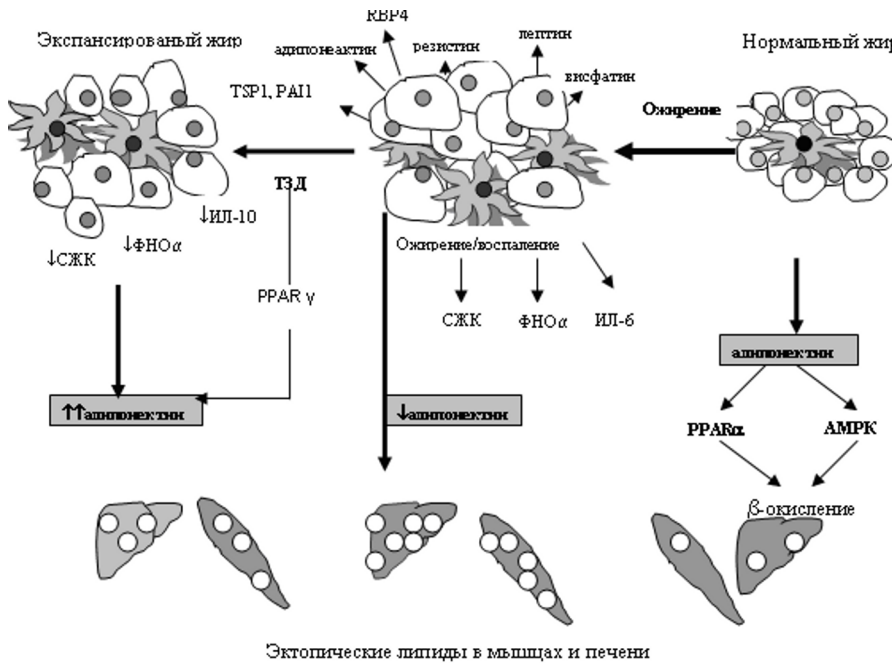


Рис. 5. Изменения в жировой ткани, печени, мышцах при инсулинорезистентности, связанной с ожирением. Тиазолидиндионы (ТЗД), тромбоспондин (TSP1), ингибитор активатора плазминогена (РАI)1, свободные жирные кислоты (СЖК), фактор некроза опухоли (ФНО) $\alpha$ , ретинол-связывающий белок (RBP4), Интерлейкины (ИЛ) 6,10, аденозинмонофосфат киназа (АМРК), ядерные рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (PPAR) $\alpha$ .

Происходит нарушение основной функции адипоцитов, заключающейся в контроле плазменного уровня НЭЖК, нарушение эндокринной функции, развитие ИР и сопутствующих метаболических событий. Механизм, объясняющий увеличение инфильтрации макрофагов в адипозную ткань при ожирении, не исследован. Уро-

вень хемоаттрактантов для моноцитов, таких как MCP-1 и их рецепторов, при ожирении повышен, особенно в висцеральной адипозной ткани по сравнению с подкожной [5, 48]. Макрофаги адипозной ткани являются постоянным основным источником ФНО $\alpha$ , ИЛ-6, фактора, ингибирующего миграцию макрофагов (MMP) и рези-

стина, снижающего чувствительность к инсулину [48, 49]. Для них характерен высокий уровень экспрессии рецепторов лептина и адипонектина [5, 50]. Макрофаги вносят свой вклад в воспалительное состояние как иммуностимуляторы, активируя семейство митоген-активизированных протеинкиназ (С-Jun N-терминальная киназа, киназа b ингибитора ядерного фактора транскрипции капсВ (NF-kB) и фосфатидилинозитол-3-киназа), вызывая дефосфорилирование фактора NF-kB и изменение конформации субстратов инсулинового рецептора (IRS)-1 и -2, что приводит к ингибированию транспортера GLUT4 и снижению чувствительности к инсулину [35, 51–53].

В совместной культуре адипоцитов с макрофагами ФНО $\alpha$  макрофагально происхождения повышает высвобождение НЭЖК из адипоцитов. Этот эффект, в свою очередь, инициирует воспалительные изменения, опосредованные активацией митогенактивируемой протеинкиназы (МАРК) [54].

Преобладание макрофагов отмечено в адипозной ткани полных субъектов по сравнению с худыми. Жировая ткань у худых секретирует достаточное количество адипонектина, отличается низкой экспрессией провоспалительных цитокинов и содержит незначительное число макрофагов.

Таким образом, секретируемые макрофагами факторы могут индуцировать воспалительный ответ в адипоцитах и развитие ИР. В результате повышается липолиз и снижается эффект инсулина на ингибирование липолиза [55]. Эффект воспалительных цитокинов на снижение чувствительности к инсулину связан с экспрессией NF-kB [52], индукцией супрессоров сигнального пути цитокинов SOCS [56] и инактивированием фосфорилирования субстрата IRS-1 [57].

У животных и человека определены три вида ядерных рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPARs): PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta/\sigma$  и PPAR $\gamma$ , кодирующиеся генами *PPARA*, *PPARD*, *PPARG*, регулирующих обмен липидов и углеводов [58].

В адипозной ткани отмечена высокая степень экспрессии PPAR $\gamma$ . Уровень экспрессии / активности PPAR $\gamma$  тесно связан с чувствительностью адипозной ткани к инсулину. Ядерные рецепторы активируют гены, вовлеченные в дифференциацию адипоцитов и захват ЖК (транспортный протеин ЖК, липопротеинлипаза, белок, связывающий ЖК, адипонектин, ацил-CoA-синтаза) [5, [59–61]. Активация PPAR $\gamma$  в макрофагах подавляет продукцию воспалительных цитокинов и улучшает чувствительность к инсулину [62].

PPARs способны связывать различные лиганды, в том числе, продукты метаболизма ЖК, фармакологические агенты: фибраты, ТЗД, некоторые сартаны. ТЗД снижают экспрессию адипокинов, влияющих на чувствительность к инсулину (рис. 5). Активирование PPAR $\gamma$  может вызывать апоптоз больших адипоцитов и стимулировать дифференциацию преадипоцитов в подкожной жировой ткани и повышать экспрессию генов, вовлеченных в липогенез и накопление ТГ [63]. ТЗД на 58% повышают уровень адипонектина. Повышение экспрессии адипонектина агонистами PPAR $\gamma$  является ключевым звеном в коррекции ИР, так как этот адипокин улучшает чувствительность печени и других тканей к инсулину [64, 65].

Повышение чувствительности тканей к инсулину ТЗД проявляется угнетением образования глюкозы в печени, в жировой ткани — торможением липолиза, накоплением триглицеридов и снижением концентрации СЖК, в мышцах — улучшением усвоения глюкозы. Кроме того, уменьшение концентрации СЖК и глюкозы в крови снижает эффекты липо- и глюкозотоксичности и способствует восстановлению секреторной активности  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [66].

Таким образом, ТЗД обладают определенными преимуществами перед другими пероральными сахароснижающими препаратами. Их применение создает новые возможности для лечения ИР и предупреждения развития сосудистых осложнений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сочетание таких факторов, как избыточное потребление калорий, малоподвижный образ жизни и наследственная предрасположенность, сходным образом влияют на функцию запасания адипозной тканью энергии в форме липидов, а также на ее эндокринную функцию. Функциональные изменения, происходящие в адипоцитах, вызывают изменение секреции гормонов и цитокинов адипозной ткани. При ожирении наблюдается инфильтрация в адипозную ткань макрофагов, секретирующих провоспалительные цитокины, происходит изменения секреторной функции адипоцитов, метаболизма глюкозы и липидов. Ключевым регулятором функции адипоцитов и макрофагов в адипозной ткани являются PPAR $\gamma$ . Уровень экспрессии / активности PPAR $\gamma$  тесно связан с чувствительностью адипозной ткани к инсулину. Ядерные рецепторы

активируют гены, вовлеченные в дифференциацию адипоцитов и захват ЖКК (транспортный протеин ЖКК, липопротеинлипаза, белок, связывающий ЖКК, адипонектин, ацил-CoA-синтаза). Активация лигандами PPAR $\gamma$  в адипозной ткани оказывает позитивный эффект на функцию  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и воспалительные процессы в сосудах, снижая до минимума паракринную связь между адипоцитами и макрофагами, возникающую при ожирении. Лигандами PPAR $\gamma$  являются ТЗД. Объединение усилий фундаментальной и клинической науки вместе с фармацевтическими разработками привело к открытию многих новых направлений, стратегий лечения и разработке препаратов потенциально эффективных в лечении ожирения, ИР и диабета.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Grundy S. M. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease [Text] / S. M. Grundy // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89. — P. 2595–2600.
2. Klaus S. Adipose tissue as a regulator of energy balance [Text] / S. Klaus // Curr Drug Targets. — 2004. — Vol. 5. — P. 241–250.
3. Trayhurn P. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue [Text] / P. Trayhurn, I. S. Wood // Br. J. Nutr. — 2004. — Vol. 92. — P. 347–355.
4. Ahima R. S. Adipose tissue as an endocrine organ [Text] / R. S. Ahima, J. S. Flier // Trends Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 11. — P. 327–332.
5. Hajer G. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases [Text] / G. Hajer, T. W. van Haeften, F. L. J. Visseren // European Heart Journal. — 2008. — Vol. 29. — P. 2959–2971.
6. Otto T. C. Adipose development: from stem cell to adipocyte [Text] / T. C. Otto, M. D. Lane // Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol. — 2005. — Vol. 40. — P. 229–242.
7. Sharma A. M. Adipose tissue: a mediator of cardiovascular risk [Text] / A. M. Sharma // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. — 2002. — Vol. 26 (Suppl 4). — P. S5–S7.
8. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice [Text] / M. H. Fonseca-Alaniz, J. Takada, M. I. Cardoso Alonso-Vale, F. B. Lima // J. Pediatr. (Rio J). — 2007. — Vol. 83 (5 Suppl.). — P. S192–203.
9. Cinti S. The adipose organ: morphological perspectives of adipose tissues [Text] / S. Cinti // Proc. Nutr. Soc. — 2001. — Vol. 60. — P. 319–328.
10. Anghel S. I. Fat poetry: a kingdom for PPAR $\gamma$  [Text] / S. I. Anghel, W. Wahli // Research. — 2007. — Vol. 17. — P. 486–511.
11. Metabolism of lipids in human white Adipocyte [Text] / V. Large, O. Peroni, D. Letexier [et al.] // Diabetes Metab. — 2004. — Vol. 30. — P. 294–309.
12. Unger R. H. Lipotoxicity of  $\beta$ -Cells in Obesity and in Other Causes of Fatty Acid Spillover [Text] / R. H. Unger, Yan-Ting Zhou // Diabetes. — 2001. — Vol. 50 (Suppl. 1). — P. S118–S121.
13. Kershaw E. E. Adipose tissue as an endocrine organ [Text] / E. E. Kershaw, J. S. Flier // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89. — P. 2548–2556.
14. Lazar M. A. The humoral side of insulin resistance [Text] / M. A. Lazar // Nat. Med. — 2006. — Vol. 12. — P. 43–44.
15. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion [Text] / T. Skurk, C. Alberti-Huber, C. Herder, H. Hauner // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2007. — Vol. 92. — P. 1023–1033.
16. Tsochatzis E. The evolving role of leptin and adiponectin in chronic liver diseases [Text] / E. Tsochatzis, G. V. Papatheodoridis, A. J. Archimandritis // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101. — P. 2629–2640.

17. *Trayhurn P.* Adipocyte biology [Text] / P. Trayhurn // Obesity reviews. — 2007. — Vol. 8 (Suppl. 1). — P. 41–44.
18. *Diamond F.* The Endocrine Function of Adipose Tissue [Text] / F. Diamond // Growth, genetics and hormones. — 2002. — Vol. 18, issue 2. — P. 18–22.
19. Adipose tissue is a major source of interleukin-1 receptor antagonist: upregulation in obesity and inflammation [Text] / C.E. Juge-Aubry, E. Somm, V. Giusti [et al.] // Diabetes. — 2003. — Vol. 52. — P. 1104–1110.
20. Relationship between serum adiponectin and leptin concentrations and body fat distribution [Text] / K.G. Park, K.S. Park, M.J. Kim [et al.] // Diabetes Res. Clin. Pract. — 2004. — Vol. 63. — P. 135–142.
21. *Redinger R.N.* Obesity: pathophysiology and clinic features [Text] / R.N. Redinger // Gastroenterology and Hepatology. — 2007. — Vol. 3, Issue 1. — P. 856–863.
22. Differences in plasminogen activator inhibitor 1 in subcutaneous versus omental adipose tissue in non-obese and obese subjects [Text] / G. He, S.B. Pedersen, J.M. Bruun [et al.] // Horm Metab Res. — 2003. — Vol. 35. — P. 178–182.
23. *Berg A.H.* The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action [Text] / A.H. Berg // Nat.Med. — 2001. — Vol. 7. — P. 947–953.
24. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome [Text] / T. Kadowaki, T. Yamauchi, N. Kubota [et al.] // The Journal of Clinical Investigation. — 2006. — Vol. 116, Number 7. — P. 1784–1792.
25. Matrix Metalloproteinase Gene Delivery for Liver Fibrosis [Text] // Pharmaceutical Research. — 2007. — Vol. 25, No. 2. — P. 249–258.
26. Tissue inhibitor of metalloproteinases-1 attenuates spontaneous liver fibrosis resolution in the transgenic mouse [Text] / H. Yoshiji, S. Kuriyama, J. Yoshii [et al.] // Hepatology. — 2002. — Vol. 36. — P. 850–860.
27. Fat storage in adipocytes requires inactivation of leptin's paracrine activity: implications for treatment of human obesity [Text] / M.Y. Wang, L. Orci, M. Ravazzola [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2005. — Vol. 102. — P. 18011–18016.
28. *Frübeck G.* Intracellular signalling pathways activated by leptin [Text] / G. Frübeck // Biochem J. — 2006. — Vol. 393. — P. 7–20.
29. *Unger R.H.* Hyperleptinemia: protecting the heart from lipid overload [Text] / R.H. Unger // Hypertension. — 2005. — Vol. 45. — P. 1031–1034.
30. *Schwartz M.W.* Central nervous system control of food intake [Text] / M.W. Schwartz, S.C. Woods, D. Jr. Porte [et al.] // Nature. — 2000. — Vol. 404 (6778). — P. 661–671.
31. *Kaminski T.* Leptin and long form of leptin receptor genes expression in the hypothalamus and pituitary during the luteal phase and early pregnancy in pigs [Text] / T. Kaminski, N. Smolinska, A. Gajewska [et al.] // J. Physiol Pharmacol. — 2006. — Vol. 57. — P. 95–108.
32. The role of SOCS-3 in leptin signaling and leptin resistance [Text] / C. Bjorbaek, K. El-Hashimi, J.D. Frantz [et al.] // J. Biol. Chem. — 1999. — Vol. 274. — P. 30059–30065.
33. A central role for JNK in obesity and insulin resistance [Text] / J. Hiroshumi, G. Tuncman, L. Chang [et al.] // Nature. — 2002. — Vol. 420. — P. 333–336.
34. *Niswender K.D.* Insulin and its evolving partner with leptin in the hypothalamus of energy homeostasis [Text] / K.D. Niswender, D.G. Baskin, M.W. Schwartz // TRENDS in Endocrinology and Metabolism. — 2004. — Vol. 15, No. 8. — P. 341–348.
35. *Sethi J.K.* The role of TNF alpha in adipocyte metabolism [Text] / J.K. Sethi, G.S. Hotamisligil // Semin. Cell Dev. Biol. — 1999. — Vol. 10. — P. 19–29.
36. Adipokines and insulin resistance [Text] / K. Rabe, V. Lehrke, K.G. Parhofer [et al.] // Mol. Med. — 2008. — Vol. 14 (11–12). — P. 741–751.
37. The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? [Text] / S. Engeli, P. Schling, K. Gorzelniak [et al.] // Int. J. Biochem. Cell Biol. — 2003. — Vol. 35. — P. 807–825.
38. Weight loss and the renin-angiotensin-aldosterone system [Text] / S. Engeli, J. Bohnke, K. Gorzelniak [et al.] // Hypertension. — 2005. — Vol. 45. — P. 356–362.
39. *Sorhede W.M.* The apj receptor is expressed in pancreatic islets and its ligand, apelin, inhibits insulin secretion in mice [Text] / W.M. Sorhede, C. Magnusson, B. Ahren // Regul. Pept. — 2005. — Vol. 131. — P. 12–17.
40. *Luk T.* Pre-B cell colony-enhancing factor (PBEF)/visfatin: a novel mediator of innate immunity [Text] / T. Luk, Z. Malam, J.C. Marshall // Journal of Leukocyte Biology. — 2008. — Vol. 83. — P. 804–816.
41. The hormone resistin links obesity to diabetes [Text] / C.M. Steppan, S.T. Bailey, S. Bhat [et al.] // Nature. — 2001. — Vol. 409. — P. 307–312.
42. Increased resistin gene and protein expression in human abdominal adipose tissue [Text] / P.G. McTernan, C.L. McTernan, R. Chetty [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 2407–2410.
43. Lipin expression is attenuated in adipose tissue of insulin-resistant human subjects and increases with peroxisome proliferator-activated receptor gamma activation [Text] / A. Yao-Borengasser, N. Rasouli, V. Varma [et al.] // Diabetes. — 2006. — Vol. 55(10). — P. 2811–2818.
44. *Moldes M.* Adiponutrin gene is regulated by insulin and glucose in human adipose tissue [Text] / M. Moldes, G. Beauregard, M. Faraj // European Journal of Endocrinology. — 2006. — Vol. 155, Issue 3. — P. 461–468.

45. *Holst D.* New factors in the regulation of adipose differentiation and metabolism [Text] / D. Holst, P. A. Grimaldi // *Curr. Opin. Lipidol.* — 2002. — Vol. 13. — P. 241–245.
46. *Skurk T.* Obesity and impaired fibrinolysis: role of adipose production of plasminogen activator inhibitor-1 [Text] / T. Skurk, H. Hauner // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 2004. — Vol. 28. — P. 1357–1364.
47. Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk [Text] / I. Juhan-Vague, M. C. Alessi, A. Mavri [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* — 2003. — Vol. 1. — P. 1575–1579.
48. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue [Text] / S. P. Weisberg, D. McCann, M. Desai [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 2003. — Vol. 112. — P. 1796–1808.
49. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance [Text] / J. P. Bastard, M. Maachi, C. Lagathu [et al.] // *Eur. Cytokine Netw.* — 2006. — Vol. 17 (1). — P. 4–12.
50. Expression of CD68 and macrophage chemoattractant protein-1 genes in human adipose and muscle tissues: association with cytokine expression, insulin resistance, and reduction by pioglitazone [Text] / G. B. Di Gregorio, A. Yao-Borengasser, N. Rasouli [et al.] // *Diabetes.* — 2005. — Vol. 5. — P. 2305–2310.
51. *Gordon S.* Monocyte and macrophage heterogeneity [Text] / S. Gordon, P. R. Taylor // *Nat. Rev. Immunol.* — 2005. — Vol. 5. — P. 953–964.
52. *Suganami T., Tanimoto-Koyama K., Nishida J. et al.* Role of the Toll-like receptor 4/NF-kappaB pathway in saturated fatty acid-induced inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages [Text] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2007. — Vol. 27. — P. 84–91.
53. *Permana P. A., Menge C., Reaven P. D.* Macrophage-secreted factors induce adipocyte inflammation and insulin resistance [Text] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2006. — Vol. 341. — P. 507–514.
54. *Zhao T., Hou M., Xia M. et al.* Globular adiponectin decreases leptin-induced tumor necrosis factor- $\alpha$  expression by murine macrophages: involvement of cAMP-PKA and MAPK pathways [Text] // *Cell Immunol.* — 2006. — Vol. 238. — P. 19–30.
55. *Tilg H., Hotamisligil G. S.* Nonalcoholic fatty liver disease: Cytokine-adipokine interplay and regulation of insulin resistance [Text] // *Gastroenterology.* — 2006. — Vol. 131. — P. 934–945.
56. *Emanuelli B., Glondu M., Filloux C. et al.* The potential role of SOCS-3 in the interleukin-1 $\beta$ -induced desensitization of insulin signaling in pancreatic  $\beta$ -cells [Text] // *Diabetes.* — 2004. — Vol. 53 (Suppl. 3). — P. S97–S103.
57. *Hotamisligil G. S., Peraldi P., Budavari A. et al.* IRSv1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha and obesity-induced insulin resistance [Text] // *Science.* — 1996. — Vol. 271. — P. 665–678.
58. *Braissant O., Foufelle F., Scotto C. et al.* Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): tissue distribution of PPAR- $\alpha$ , - $\beta$ , and - $\gamma$  in the adult rat [Text] // *Endocrinology.* — 1996. — 137, № 1. — P. 354–366.
59. *Vidal-Puig A., Jimenez-Linan M., Lowell B. B. et al.* Regulation of PPAR gamma gene expression by nutrition and obesity in rodents [Text] // *J. Clin. Invest.* — 1996. — Vol. 97. — P. 2553–2561.
60. *Imai T., Takakuwawa R., Marchand S., et al.* PPAR $\gamma$  is required in mature white and brown adipocytes for their survival in the mouse [Text] // *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America.* — 2004. — 101. — P. 4543–4547.
61. *Kubota N., Terauchi Y., Miki H. et al.* PPAR $\gamma$  mediates high-fat diet-induced adipocyte hypertrophy and insulin resistance [Text] // *Molecular Cell.* — 1999. — Vol. 4, № 4. — P. 597–609.
62. *Odegaard J. I.* Macrophagespecific PPAR $\gamma$  controls alternative activation and improves insulin resistance [Text] / J. I. Odegaard, R. R. Ricardo-Gonzalez, M. H. Goforth [et al.] // *Nature.* — 2007. — Vol. 447, № 7148. — P. 1116–1120.
63. *Hausman G. J.* Search for the preadipocyte progenitor cell [Text] / G. J. Hausman, D. B. Hausman // *J. Clin. Invest.* — 2006. — Vol. 116. — P. 3103–3106.
64. *Maeda N.* PPAR $\gamma$  ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein [Text] / N. Maeda, M. Takahashi, T. Funahashi [et al.] // *Diabetes.* — 2001. — Vol. 50. — P. 2094–2099.
65. *Nawrocki A. R.* Mice lacking adiponectin show decreased hepatic insulin sensitivity and reduced responsiveness to peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  agonists [Text] / A. R. Nawrocki, M. W. Rajala [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2006. — Vol. 281. — P. 2654–2660.
66. *Yu J. G.* The effect of thiazolidinediones on plasma adiponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetic subjects [Text] / J. G. Yu, S. Javorschi, A. L. Hevener. [et al.] // *Diabetes.* — 2002. — Vol. 51. — P. 2968–2974.
67. *Burgermeister E.* A novel partial agonist of peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) recruits PPAR $\gamma$ -coactivator-1 $\alpha$ , prevents triglyceride accumulation, and potentiates insulin signaling in vitro [Text] / E. Burgermeister, A. Schnoebelen, A. Flament [et al.] // *Molecular Endocrinology.* — 2006. — Vol. 20, No. 4. — P. 809–830.
68. *Fang Zhang.* Selective Modulators of PPAR- $\gamma$  Activity: Molecular Aspects Related to Obesity and Side-Effects [Text] / Fang Zhang, B. E. Lavan, M. Francine // *PPAR Research.* — 2007. — Vol. 2007. — Article ID 32696. — 7 p.