

Жировая ткань и ее роль в развитии метаболического синдрома у женщин

Adipose tissue and its role in development of metabolic syndrome in women



Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., Корнеева Е.В.

*ГОУ ВПО «Сургутский государственный университет ХМАО-Югры»,
Медицинский институт, кафедра акушерства и гинекологии*

В данном обзоре представлены современные данные о жировой ткани не только как о депо энергозапасов, но и как эндокринном и иммунном органе, играющем большую роль в развитии инсулинорезистентности. Висцеральное распределение жировой ткани становится главным очагом формирования инсулинорезистентности. На фоне гормональных нарушений, связанных со снижением выработки стероидных гормонов яичниками, развивается порочный круг снижения чувствительности к инсулину, что способствует развитию метаболического синдрома.

This review presents current data on adipose tissue, not only as a depot of stored energy, but also as endocrine and immune organ, which plays an important role in the development of insulin resistance. Visceral distribution of adipose tissue becomes the main focus of the formation of insulin resistance. On the background of hormonal disorders associated with decreased production of ovarian steroid hormones, is developing a vicious circle of decline in insulin sensitivity, which contributes to the development of metabolic syndrome.

СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИЯ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Одним из крупнейших источников энергии в организме является жировая ткань, в 15 кг которой заключено более 460 МДж (110 тыс. ккал) запасов липидного «топлива», что позволит обеспечить 8,37 МДж (2 тыс. ккал) в день в течение 2 месяцев.

Жировая ткань различается по функциональным, метаболическим характеристикам и микроскопическому строению и бывает бурая и белая. Белая жировая ткань локализуется в подкожной жировой клетчатке, сальнике, вокруг

внутренних органов, в диафизах трубчатых костей (желтый костный мозг) и т.д. Основная функция заключается в контроле процесса депонирования жира, ограничении теплопотерь, механической защите. Бурая жировая ткань локализуется в воротах почек и в корнях легких и регулирует процесс термогенеза при стимуляции симпатической нервной системы. Скорость термогенеза сохраняет постоянство температуры тела, необходимое для поддержания метаболических процессов в организме на нормальном уровне [3].

Основная функция заключается в контроле процесса депонирования жира, ограничении теплопотерь, механической защите.

Адиipoциты белой жировой ткани накапливают триацилглицериды в период избытка поступления калорий и мобилизуют этот запас в период, когда расход превышает потребление. Клетки жировой ткани имеют уникальные структуры, они обладают полным набором ферментов и регуляторных белков, необходимых для выполнения липолиза и липогенеза. Липолиз – процесс гидролиза липидов с образованием свободных жирных кислот (СЖК) и глицерина. Этот процесс катализируется двумя группами ферментов: гормонально-зависимой и липопротеиновой липазами. Гормонально-зависимая липаза активизируется катехоламинами, глюкокортикоидами, соматотропным гормоном, тироксином. СЖК подвергаются окислению с образованием энергии в клетках печени, мышц, жировой ткани, почках либо возвращаются в процессы образования жира (липогенез). в жировых клетках регулирование данных процессов находится под непосредственным влиянием гормонов, цитокинов и других факторов,

которые участвуют в метаболизме энергии [13].

По современным представлениям, белая жировая ткань является не только органом энергозапаса, но и эндокринным. Белая жировая ткань способна синтезировать большое количество сигнальных веществ – лептин, фактор некроза опухоли- α (TNF α), интерлейкин-6,8 (IL-6, IL-8), соответствующие растворимые рецепторы; важные регуляторы метаболизма липопротеинов, такие как липопротеинлипаза (LPL), аполипопротеин E (apoE) и белок-переносчик эфира холестерина (СЕТР) [28]. Адиipoциты также секретируют ангиотензиноген, ангиотензин-II, ингибитор активатора плазминогена-1 (РАI-1), трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), адипонектин. Экспериментально была выделена синтаза окиси азота (NOS), это указывает, что адиipoциты являются потенциальным источником NO. в настоящее время изучается роль факторов, связанных с провоспалительными и иммунными процессами, а также влияние протеина, стимулирующего ацилирование (ASP), адипофилина, резистина, протеина агутти (agouti), апелинаи, оментина, висфатина и протеина коллагенового происхождения, который также экспрессируется в моноцитах и клетках почек [7].

В настоящее время выделено два типа адиipoцитокинов: специфичные для жировой ткани (истинные адиipoцитокины) и в большом количестве секретируемые жировой тканью неспецифические. К специфичным адиipoцитокинам относятся адипонектин, лептин, РАI-1 и TNF- α [28].

Общее количество секретируемых адиipoцитокинов

Клетки жировой ткани имеют уникальные структуры, они обладают полным набором ферментов и регуляторных белков, необходимых для выполнения липолиза и липогенеза.

может в достаточной мере повлиять на весь организм, учитывая, что каждый адипоцит связан с сосудистой сетью, и поэтому адипоцитокينات легко попадают в системное кровообращение.

Лептин (с греческого «leptos» – «тонкий») – белковый гормон, был идентифицирован в 1994г. Ген, кодирующий продукцию лептина, называется геном ожирения (ob gene). в головном мозге лептиновые рецепторы расположены в аркуатном ядре и вентромедиальном гипоталамусе, где находятся центры голода, насыщения и терморегуляции. Известно, что лептиновый рецептор кодируется геном диабета (db gene) и представлен в виде длинной и короткой изоформ. Секреция лептина носит пульсовой характер с колебаниями в течение суток, при этом максимальный уровень в крови отмечается после 24:00, минимальный – около 12:00 [2, 20]. Основное центральное действие лептина (подавление аппетита и увеличение энергетических затрат) осуществляется через снижение продукции нейропептида-Y в аркуатном ядре гипоталамуса. Лептин прямо действует на вкусовые клетки, приводя к торможению пищевого поведения. Лептиновые рецепторы также были обнаружены в печени, поджелудочной железе, яичниках, эндометрии, трофобласте плаценты.

При ожирении возможна относительная резистентность гипоталамуса к центральному действию лептина, в результате этого по механизму отрицательной обратной связи уровень лептина в крови повышается, и нарушается суточный ритм его секреции. Однако действие лептина на периферические ткани сохраняется, что

предполагает селективную лептинорезистентность, являющейся, по мнению многих авторов, главной причиной развития ожирения. Возможно, при лептинорезистентности нарушается перенос гормона транспортными белками или растворимыми рецепторами лептина через гематоэнцефалический барьер, что приводит к нарушению взаимодействия гормона с рецепторами голода и насыщения. Не исключено, что причиной лептинорезистентности возможен дефект гена рецепторов лептина [27].

При ожирении возможна относительная резистентность гипоталамуса к центральному действию лептина, в результате этого по механизму отрицательной обратной связи уровень лептина в крови повышается, и нарушается суточный ритм его секреции.

Не исключается взаимосвязь лептина с развитием ИР, используя периферический путь вовлечения его в индукцию резистентности к инсулину. Предполагается, что лептин может действовать через сигнальные субстраты инсулинового рецептора (известно 10 субстратов), типа IRS-1 и IRS-2, фосфатидилинозитол-3-киназы (PI-3-киназы) и MAP-киназы (митоген-активированной протеинкиназы), и при этом изменять вызванную инсулином экспрессию генов *in vitro* и *in vivo*. Самостоятельно лептин не оказывает никакого эффекта на сигнальный путь инсулина, но предварительная обработка лептином быстро

увеличивает вызванное инсулином фосфорилирование тирозина и связывание PI-3-киназы с IRS-1, ингибируя фосфорилирование тирозина и связывание PI-3-киназы с IRS-2. Лептин также вызывает фосфорилирование серина Akt-пути и гликогенсинтетазы-3, но в меньшей степени, чем инсулин, и комбинация этих гормонов не приводит к аддитивному действию. Неоднозначное влияние лептина на стимулируемую инсулином и опосредованную IRS-1 и IRS-2 передачу сигналов на три нисходящие ки-

с нормогликемией была отмечена положительная корреляция между концентрациями лептина и инсулина натощак независимо от массы тела или типа распределения жировой ткани. Результаты изучения влияния инсулина на секрецию лептина также оказались противоречивыми. Гиперинсулинемия в течение 2–5 ч не изменяла уровень лептина, в то время как сохранение повышенного уровня инсулина в течение нескольких дней стимулировало секрецию лептина, что могло быть вызвано увеличением содержимого жировых депо под действием гиперинсулинемии. Была выявлена прямая корреляционная зависимость между изменением объема жировой ткани, уровнем лептина и степенью инсулинорезистентности. Высказано предположение, что лептин выполняет роль сигнала, посылаемого от адипоцитов к β -клеткам поджелудочной железы, направленного на стимуляцию секреции инсулина и тем самым сигнализирующего о сниженной чувствительности к инсулину [24].

В настоящее время изучается также роль TNF- α в патогенезе инсулинорезистентности и его отношение к лептину. Исследовано, что инфузия TNF- α сопровождалась быстрым повышением сывороточной концентрации лептина, в то время как длительное воздействие TNF- α на культуру клеток адипоцитов человека приводило к снижению уровней мРНК лептина [1].

В исследованиях как *in vitro*, так и *in vivo* было обнаружено, что лептин обладает свойствами фактора роста, стимулируя ангиогенез, пролиферацию клеток гематопоза и β -клеток поджелудочной железы путем

У женщин содержание лептина в сыворотке крови на 40 % больше, чем у мужчин. Эти различия отражают резистентность к липостатическому действию лептина и могут быть обусловлены содержанием половых гормонов, так как тестостерон в большей степени, чем эстрогены, снижает секрецию лептина.

назы предполагает сложное и многомерное взаимодействие между этими системами. Лептин быстро активизирует пути передачи сигналов непосредственно на уровне чувствительных к инсулину тканей, что накладывает на эффекты инсулина. Однако длительная гиперлептинемия ингибирует экспрессию мРНК инсулина [24].

Экспериментально отмечено, что при врожденной лептиновой недостаточности экзогенное введение лептина не устраняло гиперинсулинемию. Кроме того, у лиц

фосфорилирования митогенактивированной протеинкиназы, что и инсулин. Посредством подавления продукции нейропептида-Y в аркуатном ядре гипоталамуса лептин оказывает стимулирующее действие на секрецию гормона роста гипофизом. в результате при ожирении вследствие центральной резистентности к лептину уровень гормона роста оказывается сниженным [24].

Хроническое введение экзогенного лептина способствует окислению глюкозы с сохранением запасов гликогена с одновременной стимуляцией окисления жирных кислот и подавлением накопления липидов в жировой ткани. Глюкокортикоиды оказывают влияние на секрецию лептина только при экзогенном введении в больших дозах. Была отмечена способность лептина стимулировать клеточный иммунный ответ с увеличением продукции провоспалительных цитокинов [22].

У женщин содержание лептина в сыворотке крови на 40 % больше, чем у мужчин. Эти различия отражают резистентность к липостатическому действию лептина и могут быть обусловлены содержанием половых гормонов, так как тестостерон в большей степени, чем эстрогены, снижает секрецию лептина. Исследовано, что достаточный уровень лептина является перmissive фактором для полового созревания и поддержания способности к репродукции. Так при ожирении у детей отмечается раннее половое созревание. Возраст менархе имеет обратную зависимость от уровня лептина в крови. При аменорее, вызванной чрезмерной физической нагрузкой, имеют место низкий уровень

и нарушение суточного ритма секреции лептина. Мутация гена лептина у человека приводит к развитию ожирения и гипогонадизма. У ob/ob мышей с генетическим отсутствием лептина введение данного гормона восстанавливает фертильность [2].

Действие лептина на половое созревание может происходить как на уровне гипоталамуса, так и на уровне половых желез. в гипоталамусе данный механизм может осуществляться через производные соединения проопиомеланокортина или че-

Абсолютная и относительная недостаточность лептина может способствовать развитию ановуляции у худых женщин, поскольку лептин, являясь ангиогенным фактором, может участвовать в механизмах селекции доминантного фолликула и образования желтого тела.

рез нейропептид-Y. в течение менструального цикла уровень лептина постепенно нарастает на протяжении фолликулярной фазы, достигая пика в лютеиновую фазу. В норме отмечается также синхронность пульсового выброса лептина и ЛГ.

Во время беременности уровень лептина повышается вместе со сроком гестации в большей степени, чем это соответствует нарастанию массы тела, что предполагает развитие физиологической лептинорезистентности. После родов уровень лептина резко снижается, что может отражать энергетические затраты лактационного процесса [29].

Было обнаружено, что лептин содержится в фолликулярной жидкости в тех же концентрациях, что и в сыворотке крови. Учитывая имеющиеся в литературе данные о перmissive роли лептина в функционировании гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы и нарушении секреции гонадотропинов при низком уровне лептина, в частности, при чрезмерной физической нагрузке у женщин, можно предполагать, что гиполептинемия может участвовать в патогенезе как нарушений менструального цикла, так и метаболического синдрома [14].

У здоровых людей адипонектин предотвращает возникновение сосудистых и метаболических нарушений, которые могут быть вызваны целым рядом факторов, например, химическими веществами, механическим напряжением или пищевой нагрузкой.

Абсолютная и относительная недостаточность лептина может способствовать развитию ановуляции у худых женщин, поскольку лептин, являясь ангиогенным фактором, может участвовать в механизмах селекции доминантного фолликула и образования желтого тела.

Одним из механизмов влияния лептина на уровень артериального давления может являться наличие селективной лептинорезистентности у тучных женщин. Так лептин стимулирует активность симпатического отдела нервной системы и способствует повышению артериального

давления. Можно предполагать, что помимо инсулинорезистентности и гиперинсулинемии абсолютная и относительная гиперлептинемия являются одним из факторов развития артериальной гипертензии у тучных женщин [10,27].

Адипонектин – это выделенный из адипоцитов коллагеноподобный белок. Экспрессия мРНК адипонектина встречается исключительно в жировой ткани. Адипонектин в большом количестве присутствует в циркулирующей плазме, составляя у здорового человека 5–20 мкг/мл [7].

В настоящее время роль адипонектина продолжает изучаться. Известно, что этот адипоцитокин обладает антиатерогенными и противовоспалительными свойствами. Адипонектин в отличие от многих других адипоцитокинов (лептина, резистина, TNF- α , IL-6) регулирует метаболизм липопротеидов, богатых триглицеридами. Известно, что концентрации адипонектина в плазме снижены у тучных пациентов, особенно у лиц с висцеральным ожирением. Кроме того, отмечается тесная отрицательная корреляция между концентрацией адипонектина и висцеральным ожирением, что было определено в ходе компьютерной томографии. У пациентов с СД 2-го типа концентрация адипонектина в плазме ниже, чем у пациентов без нарушения углеводного обмена с соответствующим ИМТ [16].

В течение первых двух лет жизни у детей, родившихся с низкой массой тела (менее 2500 г), наблюдалось снижение уровня лептина по мере нарастания массы тела, но при этом не зависело от чувствительности к инсулину.

Значимая отрицательная корреляция уровня адипонектина с абдоминальным типом распределения жировой ткани и положительная корреляция – со степенью чувствительности к инсулину выявлены при гиперандрогении у женщин с СПКЯ. Уровни адипонектина в плазме крови также снижены у пациентов с АГ. Эндотелийзависимая вазореактивность нарушена у пациентов с гипoadипонектинемией, которую считают причиной АГ и одной из причин ожирения. Важно то, что концентрации адипонектина в плазме снижена у пациентов с ИБС по сравнению с таковой в контрольной группе, соответствующей по ИМТ и возрасту [10].

Низкий уровень адипонектина может являться одной из причин развития ИР и образования неоинтимы сосудов. Адипонектин может стимулировать ангиогенез посредством активации перекрестного взаимодействия аденозин-монофосфат-активированной протеинкиназы и сигнального механизма Akt в эндотелиальных клетках. Адипонектин может также стимулировать ангиогенез в ответ на ишемический стресс посредством активации АМФ-киназы, что предполагает возможность его применения в лечении сосудистых осложнений ожирения.

У здоровых людей адипонектин предотвращает возникновение сосудистых и метаболических нарушений, которые могут быть вызваны целым рядом факторов, например, химическими веществами, механическим напряжением или пищевой нагрузкой. Гипoadипонектинемия вместе с повышенным уровнем TNF- α или PAI-1, связанные с висцеральным ожирением, могут являться основными

факторами развития сосудистых нарушений, а также метаболических расстройств, включая инсулинорезистентность, которые входят в состав метаболического синдрома. Предполагается, что адипонектин ингибирует секрецию TNF- α , тем самым воздействует на системную воспалительную реакцию, то есть на процесс атерогенеза. в мышечной ткани адипонектин стимулирует, подобно лептину, окисление СЖК, уменьшает накопление липидов в клетках и улучшает чувствительность мышечной ткани к инсулину. Гипoadипонектинемию можно рассматривать как независимый фактор риска атеросклеротических повреждений сосудистой стенки, так как снижение уровня адипонектина ассоциируется с многочисленными факторами атерогенеза, такими как СД-2, дислипидемия, эндотелиальная дисфункция, гипертония и ожирение [16].

В последние годы во многих исследованиях изучалось место TNF- α в патогенезе ССЗ, ожирения, а также в развитии МС. Секретируемый в жировой ткани адипоцитами и клетками стромы, TNF- α реализует свои эффекты локально в местах синтеза: снижает активность тирозинкиназы инсулинового рецептора и фосфолирования инсулинового рецептора, что сопровождается ослаблением проведения инсулинового сигнала; тормозит экспрессию внутриклеточных переносчиков глюкозы Glut-4 в мышечной и жировой ткани; усиливает инсулинорезистентность путем стимулирования липолиза и повышения уровня СЖК. Опосредованно TNF- α может вызывать и системные эффекты, является провоспалительным цитокином, вовлеченным в целый ряд процессов

при прогрессировании атеросклероза, сердечной недостаточности. Нейтрализация TNF-а в экспериментальных исследованиях у ожирелых мышей повышает чувствительность к инсулину, экспрессия TNF-а положительно коррелирует с величинами ОТ/ОБ, ИМТ, систолическим АД [1].

Таким образом, жировая ткань – это не только депо энергозапасов, но и эндокринный орган, синтезирующий большое количество веществ для регуляции метаболизма.

ИММУННАЯ СИСТЕМА ЖИРОВОЙ ТКАНИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

В последнее время большое внимание уделяется хроническому системному воспалению в организме как одному из факторов патогенеза МС. Многочисленные воспалительные маркеры при МС высоко коррелируют со степенью ожирения и маркерами ИР [4]. Многие из этих медиаторов воспаления одновременно являются прогностическими критериями сердечно-сосудистого риска, такие как РАІ-1 и СРБ и их увеличение. Повышенные уровни TNF-а, ІL-6, СРБ и других воспалительных медиаторов косвенно доказывает, что МС и ожирение – воспалительные состояния в организме. с одной стороны, ИР может быть обусловлена воспалительными механизмами при МС и ожирении, а с другой стороны, хронические воспалительные заболевания, сопровождающиеся повышенными уровнями медиаторов воспаления, особенно у людей с нормальным ИМТ, имеют увеличенный риск развития ИР и СД. У больных с хроническим гепатитом С развивается СД 2 при

повышенных уровнях TNF-а. Ревматоидный артрит также предрасполагает пациентов к сердечно-сосудистым заболеваниям и диабету.

При развитии любой воспалительной реакции в организме всегда взаимодействуют эндотелий, тромбоциты, лейкоциты, коагуляционная система плазмы и система комплемента, нарушения на этих уровнях и обуславливают проявления МС [4].

Мезодермальные клетки костного мозга и преадипоциты белой жировой ткани – потенциальные фагоциты, напоминающие макрофаги по морфологии и генной принадлежности. Фактически, незрелые жировые клетки могут трансформироваться в макрофаги и *in vitro*, и *in vivo*, проявляя фагоцитарные и антибактериальные свойства. Зрелый адипоцит способен секретировать цитокины и активизировать воспалительный каскад, так же как мононуклеарные иммунные клетки [17,31]. Макрофаги захватывают и удерживают липиды и превращаются в «пенистые» клетки, принимая участие в атерогенезе. При ожирении в белой жировой ткани накапливается большое количество макрофагов [17].

В результате согласованного участия нервной и эндокринной систем важным является механизм иммунного ответа. Реакция организма на переадаптацию подобна реакции на внедрение инфекции. Так при инфекции, как и при ожирении, активизированы внутриклеточные киназы (JNK, IKK) в эндоплазматических ретикуломах клеток. в результате развивается оксидативный стресс, повышается выработка провоспалительных цитокинов и молекул адгезии, усиливая патологические процессы при

МС. Повышенные в результате этих нарушений концентрации СЖК, глюкозы и инсулина также активируют NF-В и, в конечном счете, усугубляют клинические проявления МС.

Некоторые патогенные микроорганизмы активизируют внутриклеточные пути передачи сигналов инсулина, увеличивая потребность клеток в глюкозе. в ответ на это клетка начинает интерпретировать сигнал как признак инфекции и отвечает на него, активизируя катаболизм и воспалительные механизмы. При этом циркулирующие воспалительные маркеры увеличены как при инфекции, так и при ожирении. Кроме того, и при ожирении, и при острых инфекциях часто наблюдается увеличение циркулирующих глюкокортикоидов. Увеличение производства медиаторов воспаления жировой тканью может привести к чрезмерному увеличению концентраций IL-6, TNF-α и IL-1.

В последнее время вырос интерес к роли IL-6 в регуляции обменных процессов и развития воспаления в жировой ткани при МС. Биологическая роль IL-6 заключается в индукции восстановительных механизмов и активации иммунной защиты (активация и дифференцировка Т-клеток, созревание В-клеток, усиление гемопоэза), при этом угнетается синтез провоспалительной субстанции TNF-α [8].

У здоровых людей IL-6 в плазме крови колеблется в пределах 1-2 пг/мл. Жировая ткань после иммунной системы является вторым по величине источником IL-6 и продуцирует 10-35% циркулирующего интерлейкина. Сильные колебания объясняются циркадным ритмом:

днем секреция IL-6 в жировой ткани составляет 15-25%, а вечером – 25-35% от системного уровня [30]. При ожирении МС, СД 2-го типа секреция IL-6 повышается и его концентрация в крови возрастает до 100 пг/мл [15]. Причиной чрезмерной продукции интерлейкина может быть гипертрофия адипоцитов и макрофаги, в большом количестве инфильтрирующие жировую ткань. Считают, что IL-6 может быть одним из факторов, способствующих развитию ИР [11]. При обработке IL-6 печеночных и жи-

Липиды играют роль не только как источника энергии, но и в качестве расходных молекул для синтеза клеточных мембран и регуляторных субстанций.

ровых клеток снижается действие инсулина. Однако в мышечных клетках при физической активности вырабатывается IL-6. Повышение при физической активности чувствительности мышечных клеток к инсулину и угнетение действия инсулина в клетках печени и адипоцитах, по мнению Шварца В., обозначена как физиологическая инсулинорезистентность. Это состояние, возможно, вызывают IL-6. При патологической инсулинорезистентности наблюдается снижение чувствительности к инсулину как жировых и печеночных клеток, так и мышечных клеток [8].

Интерлейкин IL-6 воздействует в различных тканях организма на инсулин двойко, что зависит от времени воздействия [8]. При физической нагрузке IL-6 повышается транзиторно. А при

длительно протекающем процессе, как хроническое воспаление при МС, ожирении, повышение IL-6 перманентно. На внутриклеточном уровне ключевая роль в реализации эффектов IL-6 принадлежит АМФ-киназе, которая активируется в результате повышения отношения АМФ/АТФ при сокращении мышц. АМФ-киназа участвует в усвоении глюкозы мышечными клетками, способствует образованию митохондрий в клетках, усиливает метаболизм липидов путем оксидации жирных кислот при одновременном угнетении их синтеза [15]. Усвоение энергетических субстратов IL-6 может стимулироваться путем активации киназы Akt/PKB, которая является ключевым звеном во внутриклеточном сигнальном пути инсулина. Обнаружено, что IL-6 активирует киназу Akt/PKB даже в отсутствии инсулина. О роли IL-6 в развитии ИР свидетельствует полиморфизм гена IL-6-174 G/C, локализованного в функциональном промоторном участке и транскрипционно стимулирующего образование цитокина, ассоциируется с нарушением действия инсулина и развитием ИР и СД 2-го типа.

При длительной экспозиции IL-6 ведет в адипоцитах к подавлению образования субстрата рецептора инсулина-1 (IRS-1) и трансмембранного транспортера глюкозы GLUT-4, что ведет к уменьшению усвоения глюкозы. в жировых клетках IL-6 подавляет активность генов IRS-1, GLUT-4, адипонектина, одновременно активирует экспрессию цитокина TNF- α .

В проведенных исследованиях показано, что наличие IL-6 необходимо для обеспечения чувствительности организма к инсулину

и метаболизации энергетических субстанций. в условиях отсутствия IL-6 у мышей существенно повышалась масса животных, количество жира при этом увеличилось на 50-60% при увеличении базального уровня глюкозы. Исследуемые мыши были не способны к длительным физическим нагрузкам. Сниженное усвоение глюкозы указывало на снижение оксидации жирных кислот в процессе получения энергии. Обнаружено, что IL-6 способен тормозить секрецию адипонектина в жировых клетках [S30]. На модели с постоянно высоким уровнем IL-6 установлено снижение секреции лептина, который практически продуцируется жировыми клетками [23].

В настоящее время в адипоцитах обнаружены Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLRs), являющиеся важным компонентом врожденного иммунитета [9]. Toll-подобные рецепторы относятся к паттерн-распознающим рецепторам, которые реагируют на составные элементы различных патогенов (бактериальные липопротеины, липополисахариды (ЛПС), пептидогликаны грамположительных микроорганизмов, вирусная двуспиральная РНК и ДНК). У человека идентифицировано 10 видов рецепторов (TRL1-10) [9]. в адипоцитах человека найдено TRL-1,2,4,7,8,9 [12]. Наиболее изучены TRL-2 и 4, последний вид рецептора представлен в жировой ткани в больших количествах. Для трансмембранного белка TRL-4 специфичным лигандом является липополисахарид из стенки грамотрицательных бактерий. в результате действия сигнальных цепей стимулируется экспрессия генов, кодирующих синтез воспалительных

субстанций (цитокины, хемокины и др.). При гибели грам-негативных бактерий в кишечнике ЛПС транспортируются в капилляры кишечника, а затем в кровотоки. Концентрация ЛПС в плазме крови – 1-200 пг/мл. Уровень ЛПС повышается в плазме крови при приеме жирной пищи в 2-3 раза, при внутривенном введении триацилглицерола у здоровых людей [9]. У больных СД 2 типа на 76% повышен уровень ЛПС, а жировая ткань достоверно больше экспрессирует TRL-2. При лечении СД росиглитазоном наблюдалось снижение повышенного уровня ЛПС [19].

Вид жирных кислот также определяет развитие воспалительной реакции в жировой ткани. Это связано с тем, что ЛПС содержат в своем составе липиды, включая ацилированный гидроксил насыщенных жирных кислот [9]. При замене полиненасыщенными жирными кислотами ЛПС теряют свойство активировать TRLs или выполняют роль антагонистов. Гипотеза о том, что насыщенные жирные кислоты являются естественными лигандами TRL-4, была подтверждена многими исследованиями. Кормление мышей пищей с высоким содержанием ненасыщенных жирных кислот приводило к высокой экспрессии TRL-2 и -4 в жировых и печеночных клетках развитию ожирения у животных [9].

По мнению В. Шварца, физиологическая роль компонентов системы врожденного иммунитета жировой ткани заключается в адекватном обеспечении иммунных процессов энергетическим и пластическим материалом. Этот эффект реализуется путем развития ИР в тканях, определяющих на системном уровне синтез и усвоение

соответствующих субстратов. Липиды играют роль не только как источника энергии, но и в качестве расходных молекул для синтеза клеточных мембран и регуляторных субстанций (простагландинов и лейкотриенов) [9].

Тип липидов определяет особенности рецепторов клеток и внутриклеточных структур. Так изменения в составе липидов пищи влияют на соотношение Th1/Th2 в организме [9].

Кроме того, энергетическим субстратом иммунных клеток является глюкоза, которая определяет пролиферацию, секреторную активность в и Т клеток, макрофагов, нейтрофилов. Были обнаружены транспортеры глюкозы GLUT и рецепторы инсулина на мембранах иммунных клеток. Физиологические дозы инсулина повышают концентрацию GLUT3 и GLUT4 в моноцитах и В-лимфоцитах. При стимуляции TRL-4 иммунных клеток липополисахаридами усиливается в них экспрессия GLUT1,3 и 4 [8].

Потребность в липидах и глюкозе повышается при активации иммунной системы. При сепсисе наблюдается повышение ТГ и глюкозы в крови. Клинические данные подтверждены экспериментальными исследованиями. При бактериальном воспалении у крыс в жировых клетках усиливается липолиз и высвобождение жирных кислот в кровь, в печеночных клетках угнетается оксидация жирных кислот и кетогенез. При остром воспалительном ответе на внешнее воздействие организм отвечает дисбалансом цитокинов, который быстро восстанавливается. Если процесс длительный и часто повторяющийся, то формируется хроническое воспаление. При хроническом состоянии

иммунная система функционирует в режиме повышенной напряженности, что ведет к развитию иммуносупрессии. Иммуносупрессия (аутоинтоксикация организма) может проявляться такими клиническими симптомами, как слабость, повышенная потливость. Провоцировать иммуносупрессию могут как микробные организмы, так и усиление продукции кортикостероидов, ИР, увеличение концентрации в крови цитокинов с супрессирующим действием. Любая острая инфекция может усилить уже имеющуюся иммунную недостаточность, оставив организм полностью беззащитным [8].

Люди с ожирением более часто страдают нарушением функции иммунной системы, что подтверждается результатами исследований: тучные люди переносят больше инфекционных заболеваний, чем люди с нормальной массой тела.

Изменения врожденного иммунитета могут способствовать развитию атеросклероза [5]. Установлено, что стимуляция TRLs вызывает нарушение чувствительности к инсулину также в клетках сосудистой стенки. При кормлении мышей пищей с высоким содержанием жира развивалась ИР клеток стенки аорты, что было связано с активацией NF-κB воспалительного сигнального пути и экспрессией генов, кодирующих образование IL-6 [25]. в опытах *in vitro* на мышцах с врожденным отсутствием TRL-4 высокожировая диета не приводила к ИР в стенке аорты. При обработке пальмитиновой

кислотой изолированных клеток аорты в них развивалась ИР. TRL-4 макрофагов ответственны за их аккумуляцию как в жировых клетках, так и в стенке аорты. У мышей с генетическим дефектом TRL-4 достоверно ниже темп развития атеросклеротической бляшки [18]. в проведенных исследованиях показано, что развитию атеросклероза способствует повышение ЛПС, которые увеличивают экспрессию гена, связанного с атерогенезом.

В гене TRL-4 идентифицирован ряд точечных мутаций – полиморфизм единичных нуклеотидов. Активность редкого аллеля 299Gly, гена TRL-4 ассоциирована с уменьшением с уменьшением выраженности атеросклеротической бляшки в сонной артерии и замедлением прогрессирования атеросклероза по измерениям толщины интимы сосудов. При изучении генов TRL-4 обнаружено, что 4 из 7 связаны с ХС ЛПНП у больных с СД 2-го типа [26].

Таким образом, наличие Toll-подобных рецепторов в жировой ткани позволяет рассматривать ее как орган иммунной системы. Активация TRL-2, TRL-4 ведет к развитию ИР в адипоцитах, гепатоцитах и мышечных клетках, следствием чего является гликемия и дислипидемия. Кроме того, активация рецептов врожденного иммунитета в жировой ткани обуславливает воспалительную реакцию с инфильтрацией макрофагами, повышением секреции адипокинов, цитокинов, хемокинов. Насыщенные жирные кислоты способны активировать Toll-рецепторы жировой ткани, что при совокупности всех факторов приведет к развитию МС.

Люди с ожирением более часто страдают нарушением функции иммунной системы, что подтверждается результатами исследований: тучные люди переносят больше инфекционных заболеваний, чем люди с нормальной массой тела. Например, при увеличении степени ожирения уменьшается абсолютное число Т-лимфоцитов и их функциональная активность, увеличивается абсолютное количество В-лимфоцитов, повышаются уровни гранулоцитов и моноцитов. Более высокий уровень фагоцитоза, уровень циркулирующих иммунных комплексов и комплементарная активность сыворотки крови также были повышенными у тучных людей. Такой дисбаланс в активации комплемента и фагоцитарных клеток может оказывать отрицательное влияние на течение компонентов МС, так как обе эти системы обладают мощными индукторами поражения сосудов (анафилоксин, протеолитические ферменты и супероксидные радикалы). Комплемент способен индуцировать вазоконстрикцию и повышать проницаемость сосудов.

При длительном течении МС у части больных возможна манифестация хронических инфекционных или аутоиммунных заболеваний. с другой стороны, возможно длительное течение ИР, генетические особенности индивидуума, экологическая обстановка и другие обстоятельства могут влиять на темпы и особенности развития иммунодефицитного состояния у пациентов с МС.

На фоне всех проводимых профилактических и лечебных мероприятий при устойчивой и длительной нормализации липидного обмена, гормонального дисбаланса,

нормализации массы тела и особенно количества висцеральной жировой ткани у больных с МС можно ожидать улучшения иммунного статуса.

ГОРМОНАЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ЖИРОВОЙ ТКАНИ И ЕЕ РОЛЬ В РАЗВИТИИ ИНСУЛИНО- РЕЗИСТЕНТНОСТИ

Ожирение – избыточное накопление жира в организме – одно из самых распространенных в мире заболеваний (встречается у 30% взрослого населения). в возрасте старше 40 лет избыточная масса и ожирение выявляются у 50-60% людей. в настоящее время ожирение называют неинфекционной эпидемией, поскольку темпы роста этого заболевания впечатляют.

Ожирение может быть как первичным, так и вторичным, являясь симптомом других заболеваний. Открытие дефекта рецептора к ХС ЛПНП, объясняющего механизм генетических нарушений при наследственной гиперхолестеринемии, является ключевым моментов фундаментальной липидологии [21]. Атерогенные ХС ЛПНП имеют специфические рецепторы для своего катаболизма (ЛНП – рецепторы). Дисфункция или недостаток этих рецепторов служит патогенетической основой для развития наследственных гиперлипидемии. К настоящему времени описано более 160 мутаций гена, кодирующего ЛНП-рецептор. В мире насчитывается несколько миллионов больных с наследственными гиперхолестеринемиями (в США – около 516 тысяч, в России – более 300 тысяч и т.д.) [21].

Формирование висцерального типа ожирения является

более важным клиническим признаком предрасположенности к метаболическим нарушениям, чем абсолютные величины жировой массы в организме женщины. Висцеральные адипоциты имеют более высокую плотность β -адренорецепторов (особенно β_3 -типа, локус гена 5q32-q34), кортикостероидных и андрогенных рецепторов и относительно низкую α_2 -адренорецепторов и рецепторов к инсулину в сравнении с подкожными брюшными и бедренными жировыми депо. Эти особенности определяют высокую чувствительность висцеральной жировой ткани к липолитическому дей-

его функции, как следствие снижения активирования аденилатциклазы, приводя к инсулинорезистентности

Андрогеновые рецепторы расположены в ядрах и цитоллизе адипоцитов, при этом их количество в 2 раза выше в висцеральном жировом слое, чем в подкожной жировой клетчатке. Количественная и топическая неоднородность распределения андрогеновых рецепторов объясняет различия в процессах липолиза в жировых отложениях различной локализации. в норме тестостерон обеспечивает увеличение экспрессии α_2 -адренергических рецепторов, тем самым в физиологических концентрациях подавляет процессы липолиза, стимулируемых катехоламинами. Неравномерное распределение численности рецепторов в висцеральной и подкожной жировой клетчатке, возможно, объясняется потребностью в «нейтрализации» эффектов гормонов, обеспечивающих липолиз (катехоламины, кортизол и др.). Под влиянием дигидротестостерон усиливается активность липопротеинлипазы пропорционально плотности рецепторов к дигидротестостерону, в то время как гормончувствительная липаза ингибируется [7].

Эстрадиол, имея собственные рецепторы в жировой ткани, способствует увеличению плотности α_2 -адренорецепторов только в подкожных жировых депо, но не в висцеральных адипоцитах. Поэтому эстрогены, ингибируя липолиз только в подкожной клетчатке, способствуют перераспределению жировой ткани из интраабдоминальных отделов в подкожные жировые депо.

Региональные различия в активности процессов

Ожирение – избыточное накопление жира в организме – одно из самых распространенных в мире заболеваний (встречается у 30% взрослого населения). в возрасте старше 40 лет избыточная масса и ожирение выявляются у 50-60% людей.

ствию катехоламинов и сравнительно низкую – к антилиполитическому действию инсулина (особенно после приема пищи) [6]. Известно, что у больных, имеющих мутацию гена β_3 -адренорецептора (β_3 AR), отмечались статистически достоверное развитие диабета в более молодом возрасте, а также снижение скорости липолиза в состоянии покоя и повышенный индекс массы тела. Несмотря на противоречивость данных о влиянии полиморфизма гена β_3 AR на липолиз в жировой ткани, исследования последних лет показывают, что мутация гена β_3 -адренорецептора сопровождается снижением

липолиза с более высокой липолитической активностью в висцеральной жировой клетчатке представляются основополагающей причиной формирования ИР. в исследованиях было доказано, что в подкожных жировых клетках тестостерон вызывает на 50% снижение активности липолиза, стимулируемого катехоламинами, на 50% подавляется белковая экспрессия гормончувствительной липазы. Этот эффект объясняется уменьшением активности β 2-адренергических рецепторов. Но на липолиз висцерального жира тестостерон не оказывает значимого влияния. Следовательно, именно в висцеральном жире тестостерон не способен остановить процесс высвобождения огромного пула СЖК, образующихся в результате липолиза (липотоксичность). Развитие липотоксичности играет важную роль в нарушении чувствительности к инсулину тканей, инфильтрированных СЖК. Так, висцеральные адипоциты становятся очагом, инициирующим каскад метаболических нарушений в организме.

Уникальность метаболизма висцерального жира подтверждается исследованиями активности ферментов 17β -гидроксистероиддегидрогеназы (17β -HSD, катализирует превращение андростендиона в тестостерон) и 3α -гидроксистероиддегидрогеназы (3α -HSD; инактивирует дигидротестостерон). При этом активность 17β -HSD значительно выше в висцеральных преадипоцитах в сравнении с подкожными брюшными преадипоцитами. Скорость преобразования андростендиона в тестостерон превосходит по интенсивности конверсию андростендиона в эстрон. в висцеральных преадипоцитах

активность 3α -HSD превышает активность 17β -HSD в 13 раз. При этом инактивация андрогенов с помощью фермента 3α -HSD в 1,7 раза выше у пациенток с висцеральным ожирением, чем без такового [3].

Таким образом, висцеральная жировая ткань женщин может быть существенно андрогенизирована, причем увеличивающееся содержание тестостерона зависит от степени центрального ожирения. Однако продукция андрогенов самой жировой тканью не отражается на уровне тестостерона в общей циркуляции. По мнению ученых, «местная гиперандрогения» не распространяется на организм в целом вследствие метаболизации тестостерона в печени и локальной инактивации андрогенов. Увеличение потребности в андрогенах (для нейтрализации липолиза), стимулирующее повышение синтеза ДГА и андростендиона надпочечниками, сопровождается транспортировкой предшественников активных андрогенов не только в жировую ткань, но и другие периферические ткани-мишени. Поэтому циркулирующий избыток тестостерона, образующегося на периферии из ДГА и андростендиона, ответственен за формирование умеренной гиперандрогении у пациенток с ожирением [14].

Избыток андрогенов при центральном ожирении может поддерживаться нарушением метаболизма кортизола. Так доказано, что увеличение объема висцеральной жировой ткани сочетается с ускорением метаболизма кортизола в кортизон. Преобладание кортизона над кортизолом вызывает повышение стимулирующей секреции АКТГ, что поддерживает гиперфункцию коры надпочечников,

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонюк М.В. и др. Роль фактора некроза опухоли в развитии метаболического синдрома // *Терапевтический архив.* – 2009.- № 11.- С.59-63.
2. Баженова Е.А., Беркович О.А. и др. Уровень лептина, распределение генотипов и встречаемость аллелей A19G полиморфизма гена лептина у пациентов с абдоминальным ожирением // *Артериальная гипертензия.* – 2009.- № 4.- С.441-444.
3. Гинзбург М.М., Крюков Н.Н. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение. – М.: Медпрактика – М.2002. – 128 с.
4. Драпкина О.М. Взаимосвязь метаболического синдрома, асептического воспаления и дисфункции эндотелия // *Российские медицинские вестники: научно-практический журнал для клиницистов.* – 2007. – Т. 12, № 3. – С. 67-75.
5. Карпов Ю. А. и др. Воспаление и атеросклероз: состояние проблемы и нерешенные вопросы // *Сердце.* 2003. – Т. 2, № 4 (10). – С. 190–192.
6. Ройтберг Г.Е., Дорош Ж.В., Курушкина О.В. Метаболический синдром и распределение жировой ткани: точки соприкосновения и противоречивость взаимоотношений // *Профилактическая медицина.* – 2010.- № 1.- С.22-25.
7. Чубриева С.Ю., Глухов Н.В., Зайчик А.М. Жировая ткань как эндокринный регулятор // *Вестник СПб университета.*-2008.- серия 11(1). – С.32-43.
8. Шварц В. Двойственная роль интерлейкина-6 в развитии инсулинорезистентности // *Патол. физиология и эксп. терапия.* – 2010. – №1. – С.40-47.
9. Шварц В. Физиологическая и патологическая роль рецепторов врожденной иммунной системы жировой ткани // *Патол. физиология и эксп. терапия.* – 2010. – №3. – С.45-51.

и развивается избыток андрогенов. М.И. Балаболкин указывает, что секреция АКГТ и ее ответ на введение кортиколиберина у пациенток с ожирением могут быть изменены. Усиление периферического метаболизма кортизола может быть связано с повышением инактивации кортизола 5α-редуктазой или снижением реактивации кортизола из кортизона под влиянием фермента 11β-гидрокси стероиддегидрогеназы типа 1 (11β-HSD1). Сниженная трансформация кортизона в кортизол ферментом 11β-HSD1 при ожирении может представлять защитный механизм, предотвращающий дальнейшее увеличение массы и нарушение толерантности к глюкозе. Фактически, снижение активности указанного фермента может быть использовано как новая терапевтическая стратегия, направленная на улучшение чувствительности к инсулину. Но дефицит ферментов, деактивирующих кортизон в кортизол,

не выступает в роли какого-либо защитного механизма, а является результатом мутаций и снижения транскрипции в гене HSD11B1.

Существенным стимулом развития гиперандрогении при ожирении является собственно гиперинсулинемия. Наличие гиперинсулинемии способствует подавлению синтеза печенью белков, связывающих инсулиноподобный фактор роста-1 (ИПФР-1). Увеличение концентрации ИПФР-1 ингибирует продукцию СТГ и уменьшает его период полураспада в плазме. Следовательно, дефицит СТГ отражается на процессах липолиза в жировых депо и способствует прогрессированию имеющегося ожирения. Поэтому накопление избыточной массы тела приводит к активации процессов термогенеза в буром жире. Постоянная потребность в усилении гидролиза бурой жировой ткани (при общем ожирении) вызывает гиперактивацию катехоламинов. Для белой жировой

10. Aizawa-Abe M., Ogawa Y., Masuzaki H. et al. Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension // *J. Clin. Invest.* 2000. Vol. 105. P. 1243–1252.
11. Bastard J.P., Maachi M., Van Nhieu J.T. et al. Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol.87. – P.2084-2089.
12. Bes-Houtmann S., Roche R., Hoareau L. et al. Presence of functional TRL2 and TRL4 on human adipocytes // *Histochemistry and Cell Biology.* – 2007. – Vol.127 (2). – P.131-137.
13. Boone C., Mourot J., Gregoire F. et al. The adipose conversion process: regulation by extracellular and intracellular

- factors // *Reprod. Nutr. Dev.* 2000. Vol. 40. P. 325–358.
14. Campos D.B., Palin M.F., Bordignon V., Murphy B.D. The 'beneficial' adipokines in reproduction and fertility // *Int. J. Obes (Lond).* 2008. – Vol. 32(2). – P. 223-31.
16. Carrey A.L., Steinberg G.R., Macaulay S.L. et al. Interleukin-6 increases insulin-stimulated glucose disposal in humans and glucose uptake and fatty acid oxidation in vitro via AMP-activated protein kinase. // *Diabetes.* – 2006. – Vol.55. – P.2688-2697.
17. Chandron M., Phillips S. A., Ciaraidi T. et al. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? // *Diabetes Care.* 2003. – Vol. 26. – P. 2442–2450.
18. Charriere G., Cousin B., Arnaud E. et al. Preadipocyte

ткани данный процесс поддерживает ИР [29].

Итак, особенности жизнедеятельности интраабдоминальных адипоцитов приводят к тому, что висцеральный слой становится главным очагом формирования ИР. Усиленное влияние липолитических гормонов в висцеральной жировой ткани обеспечивает огромный поток СЖК в циркулирующей крови. Инфильтрация жирами печени и других органов и тканей приводит к нарушению функции печени, одной из которых является метаболизм самого инсулина. Это сопровождается развитием системной ГИ. Гиперинсулинемия усиливает ИР через нарушение ауорегуляции инсулиновых рецепторов в мышцах.

Избыток СЖК стимулирует глюконеогенез, увеличивая продукцию глюкозы печенью. СЖК являются также субстратом для синтеза ТГ, приводя к развитию гипертриглицеридемии. СЖК, конкурируя с субстратом в цикле

глюкоза – жирные кислоты, тормозят поглощение и утилизацию глюкозы мышцами, способствуя развитию гипергликемии. Гормональные нарушения, сопутствующие абдоминальному ожирению (гипоэстрогемия), в свою очередь, также усугубляют ИР. Именно висцеральная жировая ткань оказывается наиболее инсулиночувствительной в сравнении с подкожным брюшным и бедренным жировыми слоями. Поэтому интраабдоминальная жировая ткань в первую очередь гипертрофируется под влиянием ГИ. Повышенная активность катехоламинов, пассивность андрогенов, неравномерная в различных областях чувствительность к инсулину создают так называемый «порочный круг» ИР в висцеральных жировых депо.

Таким образом, в процессе развития инсулинорезистентности жировая ткань играет очень важную роль, выступая как целая эндокринная, иммунная система. ■

conversion to macrophage. Evidence of plasticity // *J. Biol. Chem.* 2003. – Vol. 278. – P. 9850–9855.

19. Chen J.X., Stinnett A. Critical role of the NADPH oxidase subunit p47^{phox} on vascular TLR expression and neointimal lesion formation in high-fat diet-induced obesity. // *Lab Invest.* – 2008. – Vol. 88. – P. 1316–1328.

20. Creely S.J., McTernan P.G., Kusminski C.M. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. // *Am J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 292(3). – E. 740–747.

21. Eikels N., Schlaich M., Aggarwal A. et al. Interactions between leptin and the human sympathetic nervous system

// *Hypertension.* – 2003. – V. 41. – P. 1072–1079.

22. Familial hypercholesterolemia: a global perspective. Report of a second WHO consultation. Geneva, 4 September 1998.

23. Farooqi I. S. Beneficial effects of leptin on obesity, T-cell hyporesponsiveness and neuroendocrine / metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency // *J. Clin. Invest.* 2002. Vol. 110. P. 1093–1103.

24. Frankhauser S., Elias I., Sopakis V.R. et al. Overexpression of Il6 leads to hyperinsulinaemia, liver inflammation and reduced body weight in mice // *Diabetologia.* – 2008. – Vol. 51. – P. 1306–1316.

25. Heptulla R., Smitten A., Teague B. et al. Temporal

patterns of circulating leptin levels in lean and obese adolescents: relationships to insulin, growth hormone, and free fatty acids rhythmicity // *J. Clin. Endocrin. Metab.* 2001. – Vol. 86. – P. 90–96.

26. Kim F., Pham M., Luttrell I., Bannerman D.D. et al. Toll-like receptor-4 mediates vascular inflammation and insulin resistance in diet-induced obesity. // *Circ Res.* – 2007. – Vol. 100(11). – P. 1589–1596.

27. Kolz M., Baumert J., Mueller M. Association between variations in the TLR4 gene and incident type 2 diabetes is modified by the ratio of total cholesterol to HDL-cholesterol. // *BMC Med. Genet.* – 2008. – Vol. 25. P. 9–19.

28. Mark A.L., Correria M.L., Rahmouni K., Haynes W.G. Selective leptin resistance: a new concept in leptin physiology with cardiovascular implications // *J. Hyper.* – 2002. – V. 20. – P. 1245–1250.

29. Matsuzawa Y. Adipocytokines and metabolic syndrome // *Semin. Vasc. Med.* 2005. -Vol. 5. – №1. – P. 34–39.

30. Ozata M., Dieguez C., Casanueva F.F. The inhibition of growth hormone secretion presented in obesity is not mediated by the high leptin levels: a study in human leptin-deficiency patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. -Vol. 88. – P. 312–316.

31. Sopasakis V.R., Sandqvist M., Gustafson B. et al. High local concentrations and effects on differentiation implicate interleukin-6 as a paracrine regulator. // *Obes Res.* – 2004. – Vol. 12. – P. 454–460.

32. Weisberg S. P. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue // *J. Clin. Invest.* 2003. – Vol. 112. – P. 1796–1808.