

Метаболічний синдром та дисфункція жирової тканини у жінок

Н.Ю. Вороненко

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Стаття присвячена дослідженню нейроендокринної функції жирової тканини при ожирінні на тлі метаболічного синдрому (МС). Згідно з сучасними уявленнями адипоцити продукують і секретують біологічно активні медіатори – адипоцитокіни (як специфічні тільки для жирової тканини, так і неспецифічні). Ці речовини вважаються важливими чинниками розвитку інсулінорезистентності, цукрового діабету II типу і кардіоваскулярних захворювань. А саме, при ожирінні визначається зниження рівня адипонектину і збільшення продукції ретинол-зв'язувального протеїну-4, інтерлейкіну-6 і фактора некрозу пухлин α (ФНП- α), що, у свою чергу, стимулює синтез ліпокаліну-2. Ліпокалін-2 спричинює підвищення концентрації адипонектину і зменшення рівня ФНП- α . Також при МС на тлі ожиріння виявляється збільшення рівня лептину внаслідок селективної лептинорезистентності, що стимулює центри апетиту в гіпоталамусі. Знижені рівні адипонектину і збільшені рівні ретинол-зв'язувального протеїну-4 асоціюються зі зменшенням окисації вищих жирних кислот, зі збільшенням глюконеогенезу у печінці та з інсулінорезистентністю. Однак не викликає сумнівів необхідність більш глибокого пояснення взаємодії зазначених адипоцитокінів в організмі людей, хворих на МС.

Ключові слова: метаболічний синдром, ожиріння, адипоцитокіни, адипонектин, лептин, ліпокалін, ретинол-зв'язувальний протеїн.

Наразі у світі спостерігається справжня епідемія ожиріння – 30% населення Землі страждають від цієї хвороби [1, 13, 20]. При цьому слід зауважити, що ожиріння – це не тільки надлишок жирової тканини, що має тенденцію до прогресування за відсутності адекватного лікування, але і складний комплекс метаболічних порушень [21, 27].

Жирова тканина в організмі людини є також однією з головних типів сполучних тканин і, разом з тим найбільшим ендокринним органом. Основна фізіологічна роль жирової тканини належить зберіганню нею запасів енергії. Це недавно вважалось, що адипоцити виконують в організмі лише цю пасивну функцію – депонують

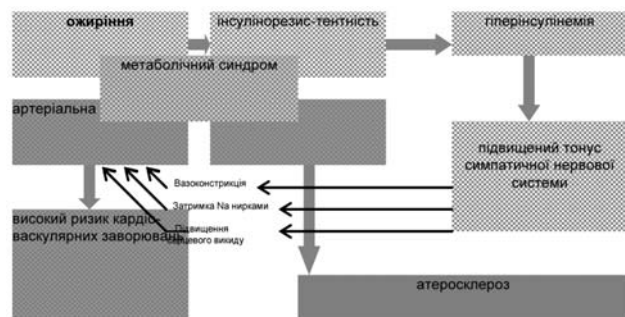
енергію (у вигляді тріацилгліцеридів) у краплинках ліпідів. Дійсно, адипоцити, які входять до матриксу сполучної тканини, мають здатність до поглинання енергії за умов її надлишку. При цьому клітини збільшують свій діаметр у 20 разів, а свій об'єм у декілька тисяч разів. Ядро жирової клітини зміщується до периферії адипоциту, цитоплазма набуває вигляду тонкого прошарку, а 90% об'єму клітини займають краплинки депонованих ліпідів [21, 32]. У той час, коли витрати енергії перевищують потреби, ферментні системи і регуляторні протеїни, що містяться в адипоцитах, мобілізують запаси ліпідного «пального», відповідно зменшуючи жирові клітини у розмірах.

Однак на сьогодні багаточисленні дослідження в галузях патофізіології, біології і ендокринології [3, 14, 16] дозволили довести, що адипоцити жирової тканини беруть участь у різноманітних гормональних і нейроендокринних процесах. А саме, жирові клітини виконують важливу фізіологічну роль – виробляють та секретують цілу низку біологічно активних речовин – адипоцитокінів. Вважається, що ці речовини впливають на розвиток інсулінорезистентності (ІР), цукрового діабету II типу і кардіоваскулярних захворювань, що у сукупності формують метаболічний синдром (МС) (мал. 1) [4, 9, 20, 25]. Це значною мірою пояснює, чому центральне ожиріння є маркером зниження толерантності до глюкози, а також незалежним фактором ризику розвитку хвороб серцево-судинної системи, навіть за відсутності цукрового діабету і артеріальної гіпертензії.

Установлено що гіперінсулінемія, ІР та інші метаболічні порушення, пов'язані з ожирінням, спостерігаються лише при певному розподілі жиру в організмі. Саме центральний, або абдомінальний, тип ожиріння, при якому «білий» жир акумулюється переважно у брижі чепця, є предиктором розвитку компонентів МС, на відміну від відкладен «бурого» жиру в інших локалізаціях [27, 29, 31]. Слід зазначити, що в основі клінічних критеріїв МС Міжнародної федерації діабету (IDF, 2005) лежить наявність абдомінального ожиріння (табл. 1).

Експерти Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) на основі величини Індексу Маси Тіла (ІМТ – індекс Кетле), що визначається як відношення маси (W [кг]) до поверхні тіла ($S [m^2]$) – $IMT=W/S [kg/m^2]$, запропонували класифікацію критеріїв ожиріння як факторів ризику захворювань серцево-судинної системи (табл. 2) [9, 16].

При гіпертрофії жирових клітин порушується їхнє нормальне функціонування, в організмі розвивається пов'язаний з ожирінням прозапальний статус. Так, при гіпертрофії адипоциту спостерігається порушення балансу між про- та протизапальними адипокінами. Також відомо, що жирова тканина є джерелом запального статусу при ожирінні та порушенні вуглеводного обміну не тільки внаслідок продукції зазначених цитокінів, але і через інфільтрацію її прозапальними макрофагами [22]. Макро-



Мал. 1. Патогенетичні зв'язки між ожирінням і МС

Таблиця 1

Критерії діагностики МС (жінки)

Критерії	IDF, 2005
Артеріальна гіпертензія	Антигіпертензивна терапія або САТ \geq 130; ДАТ \geq 85
Ожиріння	Для європейців ОТ >80 см у жінок
Порушення вуглеводного обміну	Глюкоза натще \geq 5,6 ммоль/л або ЦД II типу
Дисліпідемія	ТГ \geq 150 мг/дл (1,695 ммоль/л) та/або ХС ЛПВП <50 мг/дл (1,295 ммоль/л) або терапія дисліпідемії
Вимоги до встановлення діагнозу	Абдомінальне ожиріння + 2 інші фактори

фаги жирової тканини, що мігрують до неї внаслідок споживання високої кількості жирів, відповідають майже за всю продукцію жировою тканиною фактора некрозу пухлин α (ФНП- α), а також за значну кількість вироблення інтерлейкіну-6 [9].

Жирова тканина секретує як власне адипоцитокіни – біологічно активні речовини, специфічні тільки для жирової тканини, так і інші цитокіни, які хоча і виробляються у адипоцитах, проте не є специфічними лише для жирової тканини. Наразі відомі наступні специфічні адипоцитокіни.

Адипонектин – поліпептидний гормон, що модулює цілу низку метаболічних процесів, включаючи регуляцію глюкози і катаболізм жирних кислот (мал. 2). Адипонектин секретується жировою тканиною безпосередньо у кровотік та визначається у плазмі подібно до багатьох гормонів. Сироваткові рівні цього гормону обернено пропорційні вмісту жирової тканини. Добре відомо, що продукція адипонектину регулюється різними цитокінами. Експресія гена адипонектину знижується під впливом ФНП- α та інтерлейкіну-6, у той час, коли інсулін-сенситайзети та агоністи пероксисомних поліфератор-активованих рецепторів (ППАР) збільшують рівні адипонектину як у мишей, так і у людини [7, 13, 14]. Метаболічні ефекти адипонектину:

- метаболізм глюкози;
- зниження глюконеогенезу;
- підвищення захоплення глюкози;
- катаболізм ліпідів;
- β -окисація;
- кліренс тригліцеридів;
- захист від ендотеліальної дисфункції – чинника атеросклерозу;



Мал. 2. Діаграма адипонектину

- чутливість до інсуліну;
- зменшення маси тіла;
- контроль енергетичного метаболізму.

Адипонектин виконує роль супресії метаболічних механізмів розвитку цукрового діабету II типу, ожиріння, атеросклерозу, неалкогольної жирової інфільтрації печінки, а також за умов зниження його рівня є незалежним маркером та фактором ризику розвитку МС. При цукровому діабеті спостерігається значне зниження рівнів адипонектину, причому зменшення маси тіла призводить до підвищення циркулюючих концентрацій даного гормону. Циркулюючі рівні адипонектину позитивно корелюють з чутливістю до інсуліну. Адипонектин знижує печінковий глюконеогенез у мишей, посилює ефекти інсуліну, знижуючи продукцію глюкози гепатоцитами і зменшуючи відкладання тригліцеридів у печінці [20, 25]. Більше того, адипонектин може також знижувати ектопічне відкладання жиру у м'язах шляхом посилення оксидативної вільних жирних кислот [24], покращуючи передачу інсулінового сигналу. Відповідно низькі концентрації адипонектину у хворих на ожиріння людей призводять до посиленого інтраміоцитарного депонування ліпідів та ослаблення дії інсуліну [29].

Слід зазначити, що у жінок із СПКЯ на тлі гіперандрогенії було виявлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем адипонектину і ступенем чутливості до інсуліну, і негативний кореляційний зв'язок – між концентрацією адипонектину та абдомінальним типом розподілу жирової тканини [2].

Не можна не зазначити вплив адипонектину на розвиток атеросклерозу. Експериментами на тваринах доведено, що існує достовірний зв'язок між рівнем адипонектину, ендотеліальною функцією та розвитком хвороб серцево-судинної системи [4, 7]. Адипонектин чинить прямий антисклеротичний ефект шляхом пригнічення експресії

Таблиця 2

Класифікація ожиріння за ступенем вираженості надлишку маси тіла

Характеристика маси тіла (W кг)	ІМТ	Відносний ризик захворювань, зумовлених ожирінням	
		Обвід талії (для жінок)	
		< 88 см	>88 см
Дефіцит W	Менше за 18,4 кг/м ²		
Нормальна W	18,5–24,9 кг/м ²		
Надлишкова W	25,0–29,9 кг/м ²	Збільшений	Високий
Ожиріння легкого ступеня	30,0–34,9 кг/м ²	Високий	Дуже високий
Ожиріння середнього ступеня	35,0–39,9 кг/м ²	Дуже високий	Дуже високий
Ожиріння важкого ступеня	40,0 і більше кг/м ²	Надзвичайно високий	Надзвичайно високий

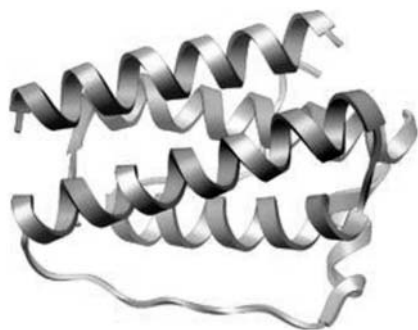
внутрішньоклітинної молекули адгезії-1, а також завдяки зниженню ефекту ФНП-індукованих прозапальних змін у ендотеліальних клітинах [17]. З клінічної точки зору, важливим напрямком фармакології є вивчення впливу адипонектину на атеросклеротичні процеси у людини, адже вже встановлено, що створення гіперадипонектинемії значно зменшує формування атеросклеротичних бляшок у мишей [18].

Однак незважаючи на загальновідомі інсулін-сенситивувальні і антиатеросклеротичні ефекти адипонектину, результати нещодавно проведених досліджень свідчать [20], що у людей із хронічною серцевою недостатністю було виявлено високі рівні цього адипоцитокіну. При цьому на тлі застосування симвастатину для досягнення ендотеліальної вазодилатації у даної категорії пацієнтів спостерігалось зниження рівня адипонектину [18, 20]. Можливо, як і припускалося раніше, секреція адипонектину посилюється з метою попередження ендотеліального ураження у пацієнтів з високим кардіоваскулярним ризиком. Однак існують і протилежні результати досліджень, у яких зазначена гіпотеза не підтверджується [24].

Незважаючи на те, що чітко і достовірно доведена негативна асоціація між рівнями адипонектину й іншими прозапальними факторами, рівень адипонектину підвищується за умов хронічного запального процесу, наприклад, при таких аутоімунних захворюваннях, як цукровий діабет I типу, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак та ін. Можливо, це відбувається внаслідок того, що рівень адипонектину підвищується при запальних процесах, не пов'язаних з ожирінням. А саме, адипонектин може виконувати протективну функцію при запальному статусі, асоційованому із ожирінням та втратою жирової тканини під час дотримання дієти і голодування, а не при запаленні, не пов'язаному з надмірною масою тіла.

Дуже важливо зазначити, що гіпоадипонектинемія є достовірним незалежним фактором ризику розвитку МС та цукрового діабету [25, 29]. Тому багатообіцяючим напрямком фармацевтики є виявлення і подальше створення біологічно активної молекули адипонектину для терапії таких клінічних станів, як ожиріння, цукровий діабет II типу та жирові захворювання печінки. Наразі призначення адипонектину мишам вже показало позитивний ефект у лікуванні зазначених захворювань.

Лептин – (від грецького *leptos* – тонкий, худий) пептидний гормон, ключова роль котрого полягає у регуляції споживання та витрат енергії, включаючи апетит і метаболізм (мал. 3). Це один із найважливіших гормонів жирової тканини. Ген *Ob(Lep)* (*Ob* від *obese* – товстий, *Lep* від *leptin* – лептин) локалізований у людини в 7-й хромосомі і називається геном ожиріння. Як зазначено вище, лептин виробляється переважно у адипоцитах білої жирової тканини, проте властивість продукувати його мають



Мал. 3. Діаграма лептину

ще бугра жирова тканина, плацента (синцитіотрофобласт), яєчники, скелетні м'язи, кістковий мозок, гіпофіз, печінка і гастроцити шлунка [16].

Лептин впливає на гіпоталамічні рецептори головного мозку – довготривало інгібує апетит шляхом пригнічення ефектів нейропептиду Y, анандаміду (потенційних стимуляторів апетиту), а також завдяки стимуляції нейронального синтезу α -меланоцит-стимулювального гормону (супресора апетиту). Нестача лептину або його рецепторів призводить до неконтрольованого споживання їжі і, як результат, до ожиріння. Наразі відомо тільки два сигналізатора ожиріння – лептин та інсулін [1, 9]. Однак, незважаючи на те, що лептин регулює апетит, у хворих на ожиріння людей визначають незвично високі рівні цього гормону. Це пояснюється тим, що такі хворі резистентні до ефектів лептину так, як, наприклад, пацієнти з цукровим діабетом II типу резистентні до ефектів інсуліну.

Тобто, згідно з сучасними уявленнями, лептин є не тільки центральним регулятором маси жирової тканини організму, але і бере участь в індукції IP шляхом периферійних механізмів [1]. Можливо, існують взаємодії між сигнальними шляхами лептину й інсуліну з подальшою модифікацією метаболічних ефектів інсуліну через субстрати інсулінових рецепторів (IRS). Також існує думка [9], що секретований адипоцитами лептин сигналізує β -клітинам підшлункової залози про зниження чутливості периферійних тканин до інсуліну, збільшуючи тим самим його секрецію.

Важливо зазначити, що адекватна сироваткова концентрація лептину є необхідним фактором для статевого дозрівання і підтримання фертильності. Рівень лептину має обернену залежність з віком менархе, а саме – при ожирінні спостерігається раннє статеве дозрівання. І, навпаки, якщо у жінки виникає аменорея, індукована голодуванням і надмірними фізичними навантаженнями, то у неї визначають зниження концентрації лептину. Вплив лептину на статеве дозрівання може реалізуватись як на гіпоталамічному, так і на гонадному рівні. Тобто лептин може слугувати маркером достатності жирових запасів для синтезу статевих стероїдів і відповідно для реалізації репродуктивної функції.

Дослідним шляхом визначено, що жінки мають майже вдвічі більше лептину у сироватці крові, ніж чоловіки. Це можна пояснювати тим, що тестостерон більшою мірою, ніж естрогени, знижує секрецію лептину. Концентрація лептину змінюється протягом менструального циклу: у фолікулярній фазі його концентрація поступово збільшується, а у лютеїновій фазі досягає свого максимуму. Концентрація даного адипоцитокіну не має відмінностей у сироватці крові і у фолікулярній рідині яєчника. Також цікаво те, що за нормальних умов відзначається також синхронність пульсового викиду лютеїнізувального гормону гіпофізу і лептину [16].

Нещодавно опубліковано [32], що застосування фруктози у високих дозах спричинює лептинорезистентність і підвищення рівнів тригліцеридів у щурів. Щури, які знаходились на дієті з високим вмістом фруктози, з'їдали достовірно більше, ніж контрольні, при однаковому жирному, висококалорійному раціоні. Ці результати дають перспективи у лікуванні людей, хворих на ожиріння. Можливо, обмеження споживання фруктози допоможе у боротьбі з надмірним апетитом у людей, схильних до надмірної маси тіла.

Цікавим напрямком терапії МС може стати вивчення впливу лептину на рівні глюкози і показники ліпідного обміну. Так, у березні 2010 року дослідники [33] доповіли, що призначення лептину (у монорежимі або у поєднанні з

інсуліном) мишам із цукровим діабетом I типу призводить до кращої стабілізації рівнів глюкози крові, зниження концентрації холестерину, а також до зменшення відкладання жиру, порівняно з мишами, хворими на цукровий діабет I типу, яких лікували тільки інсуліном. Тобто у найближчому майбутньому перед нами може відкритися новий дієвий напрямок терапії цукрового діабету.

Наразі також вивчається взаємодія лептину з амліном – гормоном, що продукується бета-клітинами підшлункової залози і вважається впливовим регулятором маси тіла. Виявляється, що призначення цих двох гормонів при лептинорезистентній моделі ожиріння у тварин призводить до стійкого жирспецифічного зниження маси тіла. Таким чином, терапевтичне призначення лептину у різних комбінаціях стає сучасним новітнім досягненням у боротьбі з такими вагомими факторами ризику МС, як ожиріння та цукровий діабет.

Загальновідомо, що жирова тканина міститься також і у грудних залозах, продукуючи такі цитокіни, як ІФР, ФНП- α , ІЛ-1, а також лептин. Цілком можливо, що рівень лептину стане прогностичним і діагностичним фактором ризику розвитку раку проток грудної залози, адже у здорових грудних залозах експресія даного цитокіну не визначається [27].

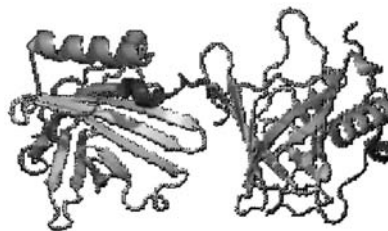
Ліпокалін-2 (ЛКН2) є нещодавно відкритим адипокіном, що впливає на метаболізм глюкози і чутливість до інсуліну. Ліпокаліни – це клас протеїнів, які транспортують різноманітні молекули, такі, як, наприклад, ретинол, жирні кислоти і стероїди (мал. 4). Зв'язки з цими речовинами і визначають біологічну активність ліпокалінів. Найбільш значними індукторами продукції ЛКН2 є ліпополісахариди і ФНП- α [10, 28].

Дослідним шляхом визначено, що дефіцит ліпокаліну-2 у мишей підвищує сприйнятливості до бактеріальних інфекцій. У той самий час активація запального або інфекційного процесів регулює секрецію ЛКН2, експресованого *in vivo* та *in vitro* у жировій тканині. Циркуючі рівні ЛКН2 значно підвищені у хворих на ожиріння тварин і у людей з цукровим діабетом II типу. Установлено також, що експресія ЛКН2 збільшується під впливом агентів, що посилюють ІР, і знижується на тлі застосування тіазолідиніонів. Це частково пояснює, чому активація гена ЛКН2 у жировій тканині асоціюється із запаленням і ожирінням [30].

Однак нещодавно було визначено, що, навпаки, ЛКН2 дає антизапальний ефект. Це проявляється в тому, що за умов ІР та ожиріння, збільшені концентрації ЛКН2 можуть включати захисний механізм протизапального процесу [28]. Більше того, ЛКН2 стимулює вироблення пероксисомних поліфератор-активованих рецепторів (ППАР) та їх генів-мішеней, адипонектину, лептину, синтазу жирних кислот і ліпопротеїналіпазу в адипоцитах. З іншого боку, ЛКН2 є антагоністом ефектів, що чинить на адипоцити і макрофаги ФНП- α .

Тобто, незважаючи на те що ЛКН2 вважається адипоцитокіном, що безпосередньо пов'язується із запаленням, біологічна роль цієї молекули потребує більш глибокого подальшого вивчення, адже підвищення рівнів ЛКН2 під час запалення може бути, навпаки, відображенням його протективної ролі протизапального процесу.

Цікавими є результати дослідження, в результаті якого з'ясувалось, що сироваткові концентрації ЛКН2 прямо корелюють з обводом талії, відсотком жирової тканини, систолічним артеріальним тиском, рівнем глюкози і концентрацією інсуліну, рівнями тригліцеридів і маркерами хронічного запалення [30]. В іншому дослідженні сироваткові рівні ЛКН2 були достовірно підвищеними у



Мал. 4. Діаграма ліпокаліну-2



Мал. 5. Структурна формула ретинол-зв'язувального протеїну

пацієнтів з ішемічною хворобою серця, а також незалежно асоціювалися з атеросклеротичним ураженням судин [7].

Ретинол-зв'язувальний протеїн-4 (РЗП-4) теж належить до родини ліпокалінів і є специфічним переносником ретинолу (вітаміну А). РЗП-4 секретується переважно у адипоцитах і клітинах печінки та кодується геном *РЗП-4*, локалізованим у хромосомі 10q23-q24 (мал. 5). Підвищені сироваткові рівні РЗП-4 спостерігаються у людей з ожирінням, ІР і цукровим діабетом II типу, а також при інших інсулінорезистентних станах: неалкогольній жировій хворобі печінки і МС [22].

Установлено, що циркуючі концентрації РЗП-4 позитивно асоціюються з параметрами ожиріння і запалення. Виявлено, що між РЗП-4 і вісцеральним жиром установлено сильніший корелятивний зв'язок, ніж за умов асоціації *РЗП-4* та ІМТ [23]. Це свідчить про більш значну роль саме вісцерального, а не підшкірного жиру у формуванні патогенетичних зв'язків між РЗП-4 та ІР. Це відкриття було підтверджено іншими авторами, які визначили посилення експресії мРНК РЗП-4 у вісцеральному жирі, порівняно із зазначеним показником у підшкірній жировій тканині [22]. Збільшені циркуючі рівні РЗП-4 позитивно корелюють ще й з ектопічною акумуляцією жиру у печінці та скелетних м'язах.

Описано декілька механізмів, які пояснюють зв'язок РЗП-4 з ІР і цукровим діабетом II типу. Трансгенна експресія РЗП-4 у мишей призводила до ІР, у той час, коли експериментально знижені рівні РЗП-4 знижували резистентність до інсуліну. Іншим ефектом, пов'язаним з РЗП-4, є посилення глюконеогенезу у печінці. Чутливість первинних адипоцитів у людини до інсуліну теж спотворюється РЗП-4 шляхом блокування стимульованого інсуліном фосфорилування субстрату інсулінових рецепторів [26].

Відомо, що ретинол (ліганд для РЗП-4) патофізіологічно пов'язаний із функціонуванням β -клітин. Ретинол-зв'язувальний протеїн циркулює у сироватці у комплексі з транстиретином – транспортним протеїном тироксину. Дослідженнями останніх років встановлено,



Мал. 6. Діаграма інгібітора активатора плазміногена-1

що транстретин існує як функціональний компонент стимуляції секреції панкреатичних β -клітин. А приєднання ретинол-зв'язувального протеїну до рецептора інгібується транстретиним. Тому, можливо, що підвищені сироваткові рівні РЗП-4 запобігають посиленню стимуляційного ефекту транстретину на секреторну функцію β -клітин [21].

Однак, незважаючи на значні наукові досягнення у вивченні біологічних ефектів адипоцитокінів, механізми, що спричинюють ІР при збільшенні рівня РЗП-4, ще недостатньо з'ясовані.

Викликає інтерес визначення взаємодії між рівнями вітаміну А та заліза у сироватці крові. Наприклад, дефіцит вітаміну А може погіршувати метаболізм заліза, посилюючи анемію. Можливо, саме тому дефіцит заліза і недостатність вітаміну А часто співіснують, причому призначення препаратів заліза достовірно підвищує сироваткові рівні ретинолу та ретинол-зв'язувального протеїну. Останніми роками все більше людей застосовують препарати заліза, відповідно збільшуючи його запаси в організмі, що наразі вважається значним незалежним чинником розвитку ІР [10].

Також виявлено, що суттєве зниження циркулюючих рівнів РЗП-4 відзначається при суттєвому зниженні маси тіла шляхом дотримання дієти, зміни способу життя, бариатричної хірургії (обхідний канал шлунка) та хірургії перев'язування шлунка [23]. Зниження рівня РЗП-4 у відповідь на зазначені втручання завжди асоціювалися зі зниженням рівнів запальних факторів (С-реактивного протеїну ті ІЛ-6). Однак менш значне зниження маси тіла після зміни характеру харчування не спричинило значного зниження рівнів РЗП-4. Проте слід зазначити, що збільшення чутливості тканин до інсуліну, зумовлене регулярним виконанням фізичних вправ, також призводило до зниження концентрації РЗП-4 та до підвищення рівня адипонектину [23]. Тому можна зробити висновок, що інсулін-сенситизувальний ефект фізичного навантаження тісно взаємопов'язаний зі зниженням рівня РЗП-4. Тобто, наразі вже існують клінічні дослідження, які доводять наявність асоціації РЗП-4 з ожирінням та ІР.

Як уже зазначалося вище, жирова тканина, крім специфічних для неї адипоцитокінів, секретує і неспецифічні цитокіни.



Мал. 7. Діаграма ФНП- α

Іншим адипоцитокіном є інгібітор активатора плазміногена-1 (ІАП-1) – протеїн, що секретується в ендотелії судин і у жировій тканині та інгібує тканинний активатор плазміногена, а також гальмує фібриноліз (мал. 6). При ожирінні та МС спостерігається зниження рівня ІАП-1, що клінічно призводить до підвищення ризику виникнення тромбозів і кардіоваскулярних проблем [25].

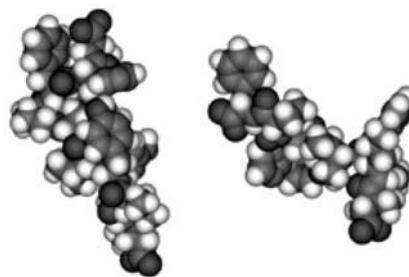
Жирова тканина, переважно за рахунок макрофагів, секретує також ФНП- α – цитокін білкової природи, що бере участь у системному запаленні і є членом групи цитокінів – стимуляторів гострої фази реакції (мал. 7). Первинна роль ФНП- α належить регуляції імунних клітин, ФНП- α здатен спричинити апоптотичну загибель клітини, індукувати запалення, інгібувати туморогенез і реплікацію вірусів. Багатьма дослідженнями доведено, що ФНП- α можна вважати медіатором ожиріння при МС внаслідок того, що його концентрації достовірно підвищуються при збільшенні маси тіла.

Найбільше ФНП- α експресований у адипоцитах вісцеральної жирової тканини. Відомо, що ФНП- α знижує активність тирозинкінази інсулінових рецепторів і фосфорилювання тирозину субстрату інсулінових рецепторів (СІР), а також гальмує експресію внутрішньоклітинних переносників глюкози у жировій і м'язовій системах [30]. Також виявлено [32], що ФНП- α може стимулювати синтез і виділення лептину. Даний цитокін чинить велику кількість впливів на різні системи органів:

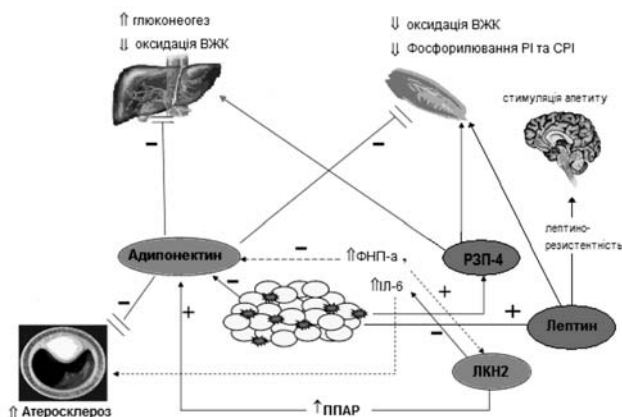
- на гіпоталамус:
 - стимуляція гіпоталамо-гіпофізарно-наднирниковозалозової системи внаслідок активації виділення кортикотропін-рилізинг-гормону;
 - пригнічення апетиту;
 - гарячка;
- на печінку:
 - стимуляція відповіді активної фази з підвищенням С-реактивного протеїну;
 - індукція ІР;
- стимулятор молекул адгезії ендотеліальних клітин;
- на макрофаги: стимуляція фагоцитозу, продукції інтерлейкіну-1 і простагландину E2;
- на інші тканини: збільшення ІР.

Також важливим є те, що явища антифібринолізу і збільшення коагуляційної активності крові, котрі зазвичай спостерігаються при МС, викликаються впливом ФНП- α , С-реактивного протеїну, а також дією ІАП-1 у поєднанні з фібриногеном [23].

Цікавими є результати досліджень [16], у яких порівнювали реакцію на дієту з високим вмістом жирів у мишей з заблокованими методами генної інженерії виробленням ФНП- α і у звичайних тварин. Так, миші без ФНП- α мали високу чутливість до інсуліну, порівняно зі звичайними мишами, у яких розвивалась ІР. При цьому у двох групах тварин спостерігали однакові темпи збільшення маси тіла. Отримані результати надають широкі перспективи



Мал. 8. Структурна модель ангіотензину I (зліва) і II (справа)



Мал. 9. Патогенетичні механізми впливу адипоцитокінів на розвиток компонент МС

Пояснення: збільшення маси жирової тканини асоціюється зі знизженими рівнями адипонектину та зі збільшенням продукції РЗП-4, ІЛ-6 і ФНП-α, що, у свою чергу, стимулює синтез ЛКН2. ЛКН2 викликає підвищення концентрації адипонектину і зменшення рівня ФНП-α. При ожирінні визначається збільшення рівнів лептину внаслідок селективної лептинорезистентності, що стимулює центри апетиту в гіпоталамусі. Знижені рівні адипонектину і збільшені рівні РЗП-4 асоціюються зі зменшенням окисації ВЖК, зі збільшенням глюконеогенезу у печінці та з ІР. РІ – рецептори інсуліну; СРІ – субстрат рецепторів інсуліну; РЗП-4 – ретинол-зв'язувальний протеїн-4; ЛКН2 – ліпокалін-2; ВЖК – вільні жирні кислоти; ППАР – пероксисомні поліфератор-активовані рецептори [Розроблено згідно з даними Stefan N., Hennige A.M. et al., 2007 і власного досвіду]

у клінічній медичній практиці, адже блокування ФНП-α може зупинити розвиток ІР, пов'язаної з аліментарним ожирінням і запобігати розвитку компонент МС.

Одним з важливих негативних біологічних ефектів ФНП-α є значне зниження синтезу адипонектину, що є суттєвим патогенетичним механізмом розвитку запалення і атеросклерозу. Іншими словами, збільшення вироблення ФНП-α адипоцитами можна розцінювати як одну з причин гіпоадипонектинемії при ожирінні на тлі МС. Клінічні дослідження виявили експресію мРНК ФНП-α у жировій тканині, при чому кількість мРНК ФНП-α підвищується при ожирінні і зменшується при зменшенні маси тіла.

Ще одним цитокіном, що виробляється у жировій тканині, є ангіотензин – олігопептид, здатний спричинити скорочення кровеносних судин і підвищувати артеріальний тиск (мал. 8). Ангіотензин також стимулює виділення альдостерону з кіркової речовини надниркових залоз, що особливо спостерігається протягом лютеїнової фази менструального циклу у жінок.

Жирові клітини, крім синтезу зазначених біологічно активних речовин, ще мають здатність до синтезу естрадіолу шляхом ароматизації тестостерону.

Підсумовуючи викладене вище, слід зазначити, що причинами ожиріння, або гіперплазії жирової тканини з наступною інфільтрацією її прозапальними макрофагами, є генетична схильність і неправильне харчування у поєднанні з різними факторами навколишнього середовища. Збільшена в об'ємі жирова тканина продукує і секритує різноманітні біологічно активні медіатори – адипоцитокіни, що вважаються важливими факторами розвитку ІР, цукрового діабету II типу і кардіоваскулярних захворювань. Такі запальні фактори, як ІЛ-6, ФНП-α і РЗП-4,

призводять до ІР шляхом антагонізації дії інсуліну у периферійних тканинах, особливо у печінці і скелетних м'язах. Деякі інші адипоцитокіни, включаючи адипонектин (і, можливо, ЛКН2) чинять інсулін-сенситизувальний вплив та мають протективну роль стосовно розвитку хвороб серцево-судинної системи.

Проте, з огляду на недостатність даних стосовно прямого антисклеротичного ефекту адипонектину за відсутності ожиріння, ІР та дисліпідемії, роль цього адипокіну повинна бути вивчена більш глибоко. Також потребує подальшого вивчення значення ліпокаліну-2 в генезі хронічного запального статусу, притаманного ожирінню і МС. Баланс про- і протизапальних цитокінів *in vivo* та їх *diverging* взаємозв'язки ще мають бути ретельно пояснені для глибшого розуміння різних шляхів реалізації їхніх біологічних ефектів, особливо у формуванні МС (мал. 9).

Метаболический синдром и дисфункция жировой ткани у женщин Н.Ю. Вороненко

Статья посвящена исследованию нейроэндокринной функции при ожирении на фоне метаболического синдрома (МС). Согласно современным представлениям адипоциты продуцируют и секретируют биологически активные медиаторы – адипоцитокينات (как специфические только для жировой ткани, так и неспецифические). Эти вещества считаются важными факторами развития инсулинорезистентности, сахарного диабета II типа и кардиоваскулярных заболеваний. А именно, при ожирении определяется снижение уровня адипонектина и увеличение продукции ретинол-связывающего протеина-4, интерлейкина-6 и фактора некроза опухолей α (ФНО-α), что в свою очередь стимулирует синтез липокалина-2. Липокалин-2 вызывает повышение концентрации адипонектина и уменьшение уровня ФНО-α. Также при МС на фоне ожирения определяется увеличение уровня лептина вследствие селективной лептинорезистентности, что стимулирует центры аппетита в гипоталамусе. Сниженные уровни адипонектина и повышенные концентрации ретинол-связывающего протеина-4 ассоциируются с уменьшением окисации свободных жирных кислот, с увеличением глюконеогенеза в печени и с инсулинорезистентностью. Однако нет сомнений в необходимости более глубокого пояснения взаимодействия указанных адипоцитокитинов в организме людей с МС.

Ключевые слова: метаболический синдром, ожирение, адипоцитокитины, адипонектин, лептин, липокалин, ретинол-связывающий протеин.

Metabolic syndrome and adipose tissue dysfunction in women N.Y. Voronenko

The article is devoted to the study of neuroendocrine function in obesity in the background of metabolic syndrome (MS). According to modern concepts adipocytes produce and secrete biologically active mediators - adipocytokines (both specific for adipose tissue, and non-specific). These substances are considered to be important factors in the development of insulin resistance, type II diabetes and cardiovascular diseases. Namely, obesity is defined reduction and increase adiponectin production retinol-binding protein-4, interleukin-6 and tumor necrosis factor α (TNF-α), which in turn stimulates the synthesis of lipocalin-2. Lipocalin-2 causes an increase in the concentration of adiponectin and a decrease in the level of TNF-α. Also, when the MS is determined by obesity increase leptin levels due to the selective leptin resistance, which stimulates the appetite centers in the hypothalamus. Reduced adiponectin levels and high concentrations of retinol binding protein 4-associated with a decrease in free fatty acid oxidation, increasing gluconeogenesis in the liver and insulin resistance. However, there is no doubt of the need for more in-depth explanation of the interaction between these adipocytokines in people with MS.

Key words: metabolic syndrome, obesity, adipocytokines, adiponectin, leptin, lipocalin, retinol-binding protein.

Сведения об авторе

Вороненко Наталья Юрьевна – Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел. (044) 440-02-48.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дубоссарская З.М., Дубоссарская Ю.А. Метаболический синдром и гинекологические заболевания // *Medix Anti-Aging*. – 2009. – № 2(8). – С. 42–51.
2. Манухин И.Б., Геворкян М.А. и соавт. Метаболические нарушения у женщин с синдромом поликистозных яичников // *Проблемы репродукции*. – 1999. – № 4. – С. 7–13.
3. Broch M, Vendrell J, Ricart W, Richart C, Fernández-Real JM.: Circulating retinol-binding protein-4, insulin sensitivity, insulin secretion, and insulin disposition index in obese and nonobese subjects. *Diabetes Care* 2007; 30: 1802–1806.
4. Cavusoglu E, Ruwede C, Chopra V, Yanamadala S, Eng C, Clark LT, Pinsky DJ, Marmur JD.: Adiponectin is an independent predictor of all-cause mortality, cardiac mortality, and myocardial infarction in patients presenting with chest pain. *Eur Heart J* 2006; 27: 2300–2309.
5. Cho YM, Youn BS, Lee H, Lee N, Min SS, Kwak SH, Lee HK, Park KS.: Plasma retinol-binding protein-4 concentrations are elevated in human subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 2457–2461.
6. Craig RL, Chu WS, Elbein SC.: Retinol binding protein 4 as a candidate gene for type 2 diabetes and prediabetic intermediate traits. *Mol Genet Metab* 2007; 90: 338–344.
7. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Bang H, Couper D, Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Heiss G.: Adiponectin and the development of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes* 2004; 53: 2473–2478.
8. Fernandez-Real JM, Moreno JM, Ricart W.: Circulating RBP4 concentration might reflect insulin resistance-associated iron overload. *Diabetes* 2008; 57: 1918–1925.
9. Fernández-Real JM, Ricart W.: Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev* 2003; 24: 278–301.
10. Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, Hauner H.: Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1023–1033.
11. Fernández-Real JM, Pickup JC.: Innate immunity, insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19: 10–16.
12. Flo TH, Smith KD, Sato S, Rodriguez DJ, Holmes MA, Strong RK, Akira S, Aderem A.: Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature* 2004; 432: 917–921.
13. Gavi S, Stuart LM, Kelly P, Melendez MM, Mynarcik DC, Gelato MC, McNurlan MA.: Retinol-binding protein 4 is associated with insulin resistance and body fat distribution in non-obese subjects without type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1886–1890.
14. Graham TE, Yang Q, Blyher M, Hammarstedt A, Ciaraldi TP, Henry RR, Wason CJ, Oberbach A, Jansson PA, Smith U, Kahn BB.: Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *N Engl J Med* 2006; 354: 2552–2563.
15. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K.: Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006; 116: 1784–1792.
16. Kadowaki T, Yamauchi T.: Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 2005; 26: 439–451.
17. Kazumi T, Kawaguchi A, Sakai K, Hirano T, Yoshino G.: Young men with high-normal blood pressure have lower serum adiponectin, smaller LDL size, and higher elevated heart rate than those with optimal blood pressure. *Diabetes Care* 2002; 25: 971–976.
18. Kim JY, van de Wall E, Laplante M, Azzara A, Trujillo ME, Hofmann SM, Schraw T, Durand JL, Li H, Li G, Jelicks LA, Mehler MF, Hui DY, Deshaies Y, Shulman GI, Schwartz GJ, Scherer PE.: Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue. *J Clin Invest* 2007; 117: 2621–2637.
19. Kistorp C, Faber J, Galati S, Gustafsson F, Frystyk J, Flyvbjerg A, Hildebrandt P.: Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005; 112: 1756–1762.
20. Koh KK, Quon MJ, Han SH, Lee Y, Ahn JY, Kim SJ, Koh Y, Shin EK.: Simvastatin improves flow-mediated dilation but reduces adiponectin levels and insulin sensitivity in hypercholesterolemic patients. *Diabetes Care* 2008; 31: 776–782.
21. Kovacs P, Geyer M, Berndt J, Klüting N, Graham TE, Büttcher Y, Enigk B, Tünjes A, Schleinitz D, Schün MR, Kahn BB, Blyher M, Stumvoll M.: Effects of genetic variation in the human retinol binding protein-4 gene (RBP4) on insulin resistance and fat depot-specific mRNA expression. *Diabetes* 2007; 56: 3095–3100.
22. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, Arita Y, Okamoto Y, Shimomura I, Hiraoka H, Nakamura T, Funahashi T, Matsuzawa Y.: Osaka CAD Study Group Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 85–89.
23. Lee JW, Im JA, Lee HR, Shim JY, Youn BS, Lee DC.: Visceral adiposity is associated with serum retinol binding protein-4 levels in healthy women. *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15: 2225–2232.
24. Ost A, Danielsson A, Lidén M, Eriksson U, Nystrom FH, Strelfors P.: Retinol-binding protein-4 attenuates insulin-induced phosphorylation of IRS1 and ERK1/2 in primary human adipocytes. *FASEB J* 2007; 21: 3696–3704.
25. Promintzer M, Krebs M, Todoric J, Luger A, Bischof MG, Nowotny P, Wagner O, Esterbauer H, Anderwald C.: Insulin resistance is unrelated to circulating retinol binding protein and protein C inhibitor. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4306–4312.
26. Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N, Tchernova J, Cherry L, Wallace AM, Danesh J, Whincup PH.: Adiponectin and coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Circulation* 2006; 114: 623–629.
27. Sijnder MB, Heine RJ, Seidell JC, Bouter LM, Stehouwer CD, Nijpels G, Funahashi T, Matsuzawa Y, Shimomura I, Dekker JM.: Associations of adiponectin levels with incident impaired glucose metabolism and type 2 diabetes in older men and women: the Hoorn study. *Diabetes Care* 2006; 29: 2498–2503.
28. Stefan N, Hennige AM, Staiger H, Machann J, Schick F, Schleicher E, Fritsche A, Häring HU.: High circulating retinol-binding protein 4 is associated with elevated liver fat but not with total, subcutaneous, visceral, or intramyocellular fat in humans. *Diabetes Care* 2007; 30: 1173–1178.
29. Taksali SE, Caprio S, Dziura J, Dufour S, Caln AM, Goodman TR, Papademetris X, Burgert TS, Pierpont BM, Savoye M, Shaw M, Seyal AA, Weiss R.: High visceral and low abdominal subcutaneous fat stores in the obese adolescent: a determinant of an adverse metabolic phenotype. *Diabetes* 2008; 57: 367–371.
30. Wang Y, Lam KS, Kraegen EW, Sweeney G, Zhang J, Tso AW, Chow WS, Wat NM, Xu JY, Hoo RL, Xu A.: Lipocalin-2 is an inflammatory marker closely associated with obesity, insulin resistance, and hyperglycemia in humans. *Clin Chem* 2007; 53: 34–41.
31. Weiss R, Dufour S, Groszmann A, Petersen K, Dziura J, Taksali SE, Shulman G, Caprio S.: Low adiponectin levels in adolescent obesity: a marker of increased intramyocellular lipid accumulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2014–2018.
32. Yan QW, Yang Q, Mody N, Graham TE, Hsu CH, Xu Z, Houstis NE, Kahn BB, Rosen ED.: The adipokine lipocalin 2 is regulated by obesity and promotes insulin resistance. *Diabetes* 2007; 56: 2533–2540.
33. Yang Q, Graham TE, Mody N, Preitner F, Peroni OD, Zabolotny JM, Kotani K, Quadro L, Kahn BB.: Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature* 2005; 436: 356–362.
34. Samaras K, Botelho NK, Chisholm DJ, Lord RV/ Subcutaneous and visceral adipose tissue gene expression of serum adipokines that predict type 2 diabetes. *Obesity (Silver Spring)*. 2010 May; 18(5):884-9. Epub 2009 Dec 17.
35. Mi J, Munkonda MN, Li M, Zhang MX, Zhao XY, Foujeu PC, Cianflone K.J Adiponectin and leptin metabolic biomarkers in chinese children and adolescents. *Obes. 2010; 20(10):892081*. Epub 2010 Oct 31.

Статья поступила в редакцию 14.06.2013