

УДК 612.6.057:616-056.52

DOI: [HTTPS://DOI.ORG/10.24026/1818-1384.4\(60\).2017.118729](https://doi.org/10.24026/1818-1384.4(60).2017.118729)**ПОЛОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕГУЛЯЦИИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ****О.Н. Сулаева, Н.И. Белемец**

Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины

**ВВЕДЕНИЕ**

Исследования последних лет убедительно демонстрируют, что жировая ткань (ЖТ) играет важную роль в жизнедеятельности организма, участвуя в контроле метаболизма, регуляции аппетита, терморегуляции, функционировании гипоталамо-гипофизарно-гонадальной системы [1, 2]. Избыточное накопление ЖТ сопряжено с развитием ряда патологических состояний, включая ожирение, артериальную гипертензию, сахарный диабет 2 типа, и даже рак [3, 4]. С возрастом происходит увеличение массы тела за счет жировых отложений, и это особенно выражено в пострепродуктивном периоде. Данный феномен характерен как для человека, так и для животных, и подтвержден в ряде клинических и экспериментальных работ, продемонстрировавших возраст-ассоциированное изменение выраженности и характера отложения ЖТ, а также специфики метаболических процессов, обусловленной сменой паттерна генетической экспрессии [1, 5]. Как выяснилось, ряд генов, вовлеченных в регуляцию метаболизма ЖТ, перекрестно контролирует процесс старения [6]. Не удивительно, что на сегодня ЖТ рассматривают как один из ключевых «игроков» в регуляции продолжительности жизни [7, 8]. А дисфункция ЖТ, наблюдаемая с возрастом, считается ведущим механизмом развития таких системных нарушений, ассоциированных с возрастом, как метаболический синдром, инсулинорезистентность, эктопическое отложение жира, воспаление [2, 9, 10]. Более того, увеличение индекса массы тела, окружности талии и общих запасов жира в организме ассоциировано с укорочением теломер [7]. Исходя из приведенных фактов, вполне закономерно, что одной из стратегий контроля старения и профилактики развития связанных с возрастом метаболических

заболеваний, включая ожирение и сахарный диабет типа 2, является контроль состояния и коррекция дисфункции ЖТ [8, 10]. Стоит подчеркнуть, что помимо генетических и средовых факторов, стиля жизни, диеты и физической активности, важной детерминантой состояния ЖТ являются половые особенности [11, 12]. Более 70 лет назад французский врач Жан Вига описал половые различия в распределении ЖТ и отметил, что «у женщины масса ЖТ обычно в два раза больше, чем у мужчин... Но при этом частота развития ожирения у женщин сопоставима с таковой у мужчин. И имея больше жира, женщины реже умирают от метаболических осложнений ожирения» [13]. Отчасти это связано с особенностями регуляции метаболических процессов у мужчин и женщин (табл. 1). В экспериментальных исследованиях при сравнении самок и самцов мышей с избыточным весом были выяснены интересные факты. При одинаковой массе самки имеют больший объем ЖТ по сравнению с самцами. Однако толерантность к глюкозе и уровень экспрессии адипонектина у самок оказались выше, чем у самцов [11, 12]. Характерно, что при этом уровень окислительного стресса и инфильтрация ЖТ самок иммунными клетками были значительно ниже. Многие из этих параметров определяются эффектами эстрогенов и андрогенов [12, 14]. Ведь ЖТ не только вырабатывает биологически активные молекулы – адипокины, но и является мишенью различных гормонов и нейромедиаторов, включая половые стероиды. Именно последние во многом определяют специфику функционирования ЖТ у мужчин и женщин. В данном обзоре проанализированы половые и возрастные особенности распределения и регуляции структурно-функционального состояния ЖТ.

Сулаева Оксана Николаевна, д. мед. наук, профессор, заведующая отделом патологии. 01021, г. Киев, Кловский спуск, 13-А, E-mail: oksana.sulaieva@gmail.com ORCID iD: orcid.org/0000-0002-9614-4652.
Белемец Наталья Ивановна - биолог, зав. отделения цитологии

Половые различия параметров метаболизма в физиологических и патологических условиях

Мужчины		Параметры для сравнения	Женщины	
	↑	Потребление пищи	↓	
	↑	Затраты энергии	↓	
	↓	Масса бурой жировой ткани и активность	↑	
	↓	Подкожная жировая клетчатка	↑	
	↑	Масса висцерального жира	↓	
	↑	Жир печени	↓	
	↑	Мышечная масса	↓	
	↓	Адипонектин и лептин	↑	
	↓	Чувствительность к лептину в ЦНС	↑	
	↓	Чувствительность к инсулину в периферических тканях	↑	
Превалирует окисление глюкозы		Особенности метаболизма при физической нагрузке	Превалирует окисление жирных кислот	
Выше уровень глюкозы натощак		Особенности метаболизма в покое	Большее накопление ЖК в составе ТГ в состоянии покоя	
В более молодом возрасте		Риск развития СД2	При большем ИМТ	
Сопряжено с эректильной дисфункцией	↓	Изменение уровня андрогенов с возрастом	↑	Сопряжено с поликистозом яичников

Половые особенности распределения жира в разные периоды онтогенеза

Помимо общей массы жира, важным предиктором здоровья считается распределение ЖТ в организме. На сегодня выделяют два основных депо белой ЖТ – подкожный и висцеральный жир (ПЖТ и ВЖТ) [1, 9]. Примерно 80% всех запасов жира находится в подкожной жировой клетчатке преимущественно на животе, в подлопаточной и в глутео-фemorальной областях [1]. Висцеральный жир, составляющий 10-20% общего жира, локализован в брюшной полости – в основном в сальнике и брыжейке, но также включает окологочечную и перигонадальную ЖТ, адипоциты эпикардиальной и забрюшинной зон [12].

Во время полового созревания повышение выработки эстрогенов у женщин стимулирует накопление ЖТ в глутео-фemorальной зоне, что определяет гиноидную форму. У мужчин типичным является отложение жира вдоль туловища, а также большая масса висцерального жира [11, 13]. Именно здесь наблюдается преимущественное накопление жира при избытке веса у мужчин, тогда как у женщин отложение жира происходит главным образом в подкожном депо (табл. 2). Отчасти этот эффект связывают с действием тестостерона, который оказывает противоположные эффекты у женщин и мужчин [12]. Снижение уровня тестостерона у мужчин с возрастом, а также развитие гиперандрогении у женщин с синдромом

поликистозных яичников, сопровождается увеличением объема висцерального жира. При этом терапия тестостероном у мужчин старшего возраста ведет к снижению массы висцерального жира и увеличению мышечной массы [12], тогда как у женщин в постменопаузе введение тестостерона усиливает накопление висцерального жира. В целом, у женщин уровень тестостерона положительно коррелирует с отложением жира в абдоминальной зоне [15].

Пол-специфическое распределение ЖТ может быть также связано с различиями секреции половых гормонов самой ЖТ. Хотя большая часть половых стероидов продуцируется в гонадах, доказано участие ЖТ в формировании общего пула циркулирующих эстрогенов и тестостерона [16]. Белая ЖТ имеет достаточный набор ферментов и кофакторов, необходимых для синтеза половых гормонов, который отличается в ЖТ разной локализации. Еще в 1970-80х было показано, что при избыточной массе тела возрастает конвертация андростендиона в эстрон – причем данный феномен наблюдали у женщин как до, так и после менопаузы [17]. Это связано со способностью ЖТ превращать андростендион, секретлируемый надпочечниками, в эстрон с помощью фермента ароматазы [18]. Эстрон в свою очередь при участии 17-гидроксистероиддегидрогеназы превращается в эстрадиол в периферических тканях. Ароматазная активность обнаружена в стромальных клетках ПЖТ [17, 29], и увеличивается под влиянием глюкокортикоидов, цитокинов и фактора некроза опухоли (ФНО- α) через активацию дистального промотера I.4 [16]. Кроме того, показано что с возрастом происходит повышение активности ароматазы в стромальных клетках ЖТ ягодиц, бедер и живота [12]. Эти изменения можно считать компенсаторными – направленными на компенсацию снижения с возрастом продукции эстрогенов в яичниках. Однако с другой стороны, данные процессы могут играть важную роль в развитии гиперплазии эндометрия и рака молочной железы.

Роль эстрогенов в регуляции жировой ткани

Современная трактовка гиноидного типа распределения жира базируется на роли эстрогенов, которые могут влиять как на развитие адипоцитов, так и на отложение ЖТ в разных участках тела [12, 20]. Многочисленные исследования продемонстрировали, что адипоциты

как подкожного, так и висцерального жира у мужчин и женщин экспрессируют рецепторы к эстрогенам (ER α , ER β и варианты G-белок-связанных ER). Показано, что ER α и ER β играют важную роль в поддержании гомеостаза липидов и глюкозы в адипоцитах и могут модулировать накопление жира в разных депо [21]. Считается, что эстрогены стимулируют липолиз через активацию гормон-чувствительной липазы и снижают липогенез за счет угнетения активности липопротеинлипазы [22]. Эстрадиол также повышает пролиферацию предшественников адипоцитов [23], и способствует ограничению накопления жира. Закономерно, что повышение концентрации эстрогенов сопряжено со снижением потребления пищи и уменьшением массы тела у женщин [13].

Однако во многом влияние эстрогенов на ЖТ определяется превалирующим типом рецепторов. В условиях *in vitro* эстрогены повышают экспрессию ER α и ER β в адипоцитах ПЖТ женщин, однако у мужчин действие эстрогенов на подкожные и висцеральные адипоциты вело к повышению экспрессии только ER α [22]. Недавние исследования показали, что у женщин до менопаузы абдоминальная ПЖТ содержит больше ER α по сравнению с глютеальной зоной [15]. И наоборот уровень экспрессии ER β в глютеальной зоне выше по сравнению с таковой в абдоминальном депо [21]. Учитывая антагонистический характер отношений ER β и ER α , предполагается, что более высокое отношение ER α / β в ВЖТ у женщин является защитой от накопления жира в абдоминальном депо, тогда как более низкое соотношение ER α /ER β в ягодичной области способствует депонированию жира [20]. С другой стороны, отношение талия/бедра негативно коррелирует с глютеальной экспрессией ER β и позитивно с отношением ER α /ER β , отражая роль эстрогеновых рецепторов в региональном распределении жира [24].

Помимо прямого воздействия на адипоциты через ER α и ER β , эстрогены оказывают также опосредованное влияние на ЖТ через гипоталамус [21]. Это действие реализуется через ER α в нейронах, участвующих в контроле аппетита и работы вегетативной нервной системы. Показано, что нарушение экспрессии ER α в вентромедиальном ядре гипоталамуса приводит к висцеральному ожирению у самок [12]. Непосредственный механизм такого центрального эффекта эстрогенов связан с усилением активности симпатического влияния

на ЖТ, увеличивая липолиз и термогенез [22, 24]. Учитывая, что ведущим видом нейромедиаторов симпатического отдела вегетативной нервной системы являются катехоламины, интересно проследить, какие адренорецепторы вовлечены в контроль гомеостаза ЖТ. Оказалось, что адипоциты имеют двойную систему реагирования на катехоламины, экспрессируя β 1-2-адренорецепторы, опосредующие липолитический эффект, и антилиполитические α 2-адренергические рецепторы [13]. Распределение этих видов адренорецепторов (АР) также характеризуется половым диморфизмом [25]. Эстрадиол увеличивает экспрессию α 2-АР в подкожной ЖТ, но не влияет на АР адипоцитов ВЖТ [12]. В глутеофеморальной зоне женщин отношение α 2 к β 1-2-АР сдвинуто в сторону α 2 подтипа, что объясняет более низкий липолитический ответ на адреналин и норадреналин по сравнению с адипоцитами у мужчин [14]. Однако важным преимуществом женщин до менопаузы является превалирование β 1-2 АР в висцеральном депо, что способствует превалированием процесса липолиза. У мужчин, а также у женщин в постменопаузальном периоде, соотношение АР меняется в противоположную сторону, что объясняет преимущественное накопление жира в висцеральном депо [11].

Усиление симпатического влияния на ЖТ может также сопровождаться ее превращением в бурую [26]. Бурые адипоциты имеют большое количество митохондрий и высокую экспрессию разобщающего белка 1 (UCP1), который разделяет митохондриальный протонный градиент от синтеза АТФ в процессе окислительного фосфорилирования, что приводит к высвобождению тепла, вместо продукции АТФ [27]. Отмечено, что у женщин исходно выше запас бурой ЖТ, а также способность белой ЖТ трансформироваться в бурую. Данный эффект опосредуется через β 3-АР, экспрессия которых также увеличивается под влиянием эстрогенов [1, 5, 14].

Кроме того, эстрогены усиливают активность других аноректических сигналов, и уменьшают действия орксигенных факторов [21]. Активация ER α усиливает вызванное лептином насыщение и увеличивает затраты энергии. Кроме того, стимуляция ER α усиливает выделение натрийуретических пептидов (атриального и мозгового – ANP и BNP соответственно), которые стимулируют процесс трансформации белой ЖТ в

бурую («поджаривание»). Этот эффект обусловлен активацией экспрессии UCP-1, разобщающего процессы окисления и фосфорилирования, усиливающего термогенез и затраты энергии [27]. Таким образом, эстрогены посредством активации ER α обладают плеiotропным воздействием на расход энергии за счет увеличения активации симпатической иннервации ЖТ, усиления эффектов лептина, повышения уровней BNP и ANP (рисунок). Это в конечном итоге снижает аппетит и стимулирует трансформацию белых адипоцитов к бурые, определяет усиление термогенеза и затрат энергии [26]. При этом стоит отметить, что описанные процессы в большей мере касаются подкожного жира, который принципиально отличается от ВЖТ по ряду показателей.

Висцеральный и подкожный жир: роль в развитии осложнений ожирения

Важно отметить, что увеличение отложения жира в зоне бедер у женщин ассоциировано со снижением кардиометаболического риска. Старение и переход в менопаузу, сопровождающиеся падением продукции эстрогенов у женщин, ассоциировано с изменением формы тела и преимущественным отложением абдоминального жира – так называемый шифтинг женщин в андройдный тип висцерального ожирения. Более того, избыточное накопление ВЖТ у женщин ведет к более выраженным сдвигам метаболизма глюкозы и липидов, что напрямую коррелирует с более высоким кардиоваскулярным риском [28]. Однако этот факт не отвечает на вопрос: почему отложение жира в разных депо сопряжено с разным риском осложнений? Ответ кроется в специфике функционирования висцерального и подкожного жира. Как выяснилось, несмотря на сходную морфологию, адипоциты ПЖТ и ВЖТ существенно отличаются [29]. Различия эти связаны с набором рецепторов на поверхности разных адипоцитов, особенностями липидного метаболизма, компенсаторно-приспособительными реакциями при усиленном накоплении жира и спектром секретируемых адипокинов (табл. 3). Кроме того, дермальные адипоциты, формирующие верхнюю часть подкожной жировой клетчатки окружают волосяные фолликулы и играют важную роль в защите кожи от инфекции, заживлении ран и регуляции цикла волосяного фолликула [30].

Как выяснилось, адипоциты ВЖТ и ПЖТ по-разному реагируют на избыток липидов [31]. Увеличение объема жира может происходить

Половые различия распределения жировой ткани и ее структурно-функциональных характеристик

Характеристики	Висцеральный жир		Подкожный жир – живот		Подкожный жир – бедра/ягодицы	
	Ж	М	Ж	М	Ж	М
Масса жировых отложений	↓	↑	↑	↓	↑	↓
Липолиз / Освобождение ЖК	↑	↑↑	↑↑	↑	↓↓	↓
Захват ЖК	↑	↑	↓	↑	↑↑	↓
Ключевой механизм увеличения жировых отложений	Гипертрофия		Гиперплазия		Гиперплазия	Гипертрофия
Размер адипоцитов при ожирении	↑	↑↑↑↑	↑	↔	↑	↑↑
Количество адипоцитов при ожирении	↔	↔	↑	↑	↑↑	↔
Частота ремоделирования ЖТ	↑	↑↑↑	↑ / ↔	↑	↔	↑↑

Примечания: * ЖК – жирные кислоты, ЖТ – жировая ткань, М – мужчины, Ж – женщины. ↑ – выше, ↓ – ниже, ↔ – не отличается.

путем реализации двух основных механизмов – увеличения размера адипоцитов (гипертрофия) или их количества (гиперплазия) за счет рекрутирования предшественников адипоцитов – преадипоцитов из стромальной васкулярной фракции (SVF) [32]. Когда жировые клетки достигают предела своих размеров и не могут больше накапливать жир, включаются механизмы развития метаболических нарушений [33].

Показано, что висцеральный жир увеличивается в основном за счет гипертрофии. Тогда как при потреблении высоко жировой диеты объем ПЖТ увеличивается за счет гиперплазии [12]. На сегодня гиперплазия адипоцитов считается защитным вариантом реакции ЖТ на потребление жира и калорий, поскольку снижает вероятность эктопического отложения жира. Гиперплазия адипоцитов ведет к появлению малых адипоцитов, которые не только более чувствительны к инсулину, но также обладают большей способностью к накоплению жира [17, 32]. Есть доказательства того, что развитие осложнений ожирения является результатом гипертрофии адипоцитов [14, 34]. Это связано с тем, что при достижении максимального

объема, адипоциты утрачивают способность далее накапливать лишний жир, что ведет к эктопическому отложению жира в других тканях и развитию феномена липотоксичности [33]. При выраженной гипертрофии адипоциты подвергаются действию как минимум трех факторов: 1) избыточное давление и деформация цитоскелета, запускающее в адипоцитах каскад сигнальных событий, ведущих к изменению секреторного профиля и продукции провоспалительных адипокинов [31, 34]; 2) снижение относительного количества и плотности рецепторов к инсулину и соответственно – чувствительности к данному гормону [35]; 3) ограничение кровоснабжения, и как результат, – запуск программы реакции на гипоксию с развитием воспаления [36].

В ответ на гипоксию в адипоцитах отмечено изменение экспрессии около 1300 генов [35]. Гипоксия ингибирует экспрессию генов, связанных с окислительным метаболизмом, но одновременно стимулирует экспрессию генов, связанных с гликолизом. При этом в условиях гипоксии в адипоцитах стимулируется поглощение глюкозы и выделение лактата, а чувствительность к

Сравнительная характеристика секреторной активности клеток висцеральной и подкожной жировой ткани

Параметры	Висцеральный жир	Подкожный жир
Ферментативная активность	Выше активность 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы	Выше активность ароматазы
Изменение при ожирении	Преимущественно гипертрофия	Преимущественно гиперплазия
Макрофаги	При гипертрофии адипоцитов происходит трансформация M2 макрофагов в M1 фенотип	Превалирует M2 тип макрофагов
Развитие воспаления в ЖТ при ожирении	Да Адипонекроз сопровождается активацией Nf-1 α Типична инфильтрация M1-макрофагами и цитотоксическими лимфоцитами	Нет Адипоциты продуцируют противовоспалительные адипокины
Секретируемые адипокины	Лептин Липокалин 2 Ингибитор активатора плазминогена (PAI-1) Ангиотензиноген ИЛ-6, ФНО α , ИЛ-18, Хемокины CCL2 CXCL6, Васпин Оментин Дипептидилпептидаза 4 Резистин	Лептин Адипонектин Глипикан-4

инсулину снижается [36]. Следствием этих событий является не только развитие адипонекроза, но и повышение экспрессии Nf-1 α [37]. Преадипоциты и макрофаги в ЖТ также реагируют на гипоксию [23]. Как оказалось, усиленное накопление липидов в ВЖТ сопровождается развитием фиброза и воспаления, выраженность которого коррелирует с метаболическим синдромом [29, 31]. Как оказалось, именно ВЖТ является источником провоспалительных цитокинов, которые вносят вклад в резистентность к инсулину (табл. 3). При этом сама ЖТ становится плацдармом развития воспалительного процесса [38]. В норме адипоциты секретируют преимущественно адипонектин, способствующий поддержанию M2 (противовоспалительного) фенотипа макрофагов [39]. При гипертрофии и гипоксии в адипоцитах повышается экспрессия таких адипокинов, как лептин, интерлейкин (ИЛ)-6, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и матриксная металлопротеиназа-2 (MMP-2), но снижается продукция адипонектина [35]. Продуцируемые провоспалительные цитокины

стимулируют активацию в макрофагах NF-kB и их трансформацию в провоспалительный M1-фенотип с параллельной активацией рекрутирования цитотоксических СВ8 лимфоцитов [40].

Хирургическое удаление ВЖТ у животных и людей нивелирует резистентность к инсулину и диабет [41]. Напротив, селективное удаление подкожного жира, например, при липосакции сопровождается ухудшением метаболического профиля. В экспериментах на животных было показано, что при удалении 50% подкожной ЖТ отмечено увеличение ВЖТ, что сопровождалось повышением инсулинемического индекса и выраженной тенденцией увеличения содержания жира в печени [42]. По факту удаление подкожного жира вело к снижению количества подкожных адипоцитов, обеспечивающих безопасное накопление жира, что определяло накопление избыточного жира в висцеральном депо и эктопически в печени. Реаккумуляция жира в организме после липосакции у людей также связана с перераспределением от подкожного до висцерального отложения жира [43].



Рис. Эффекты эстрогенов на метаболизм и состояние жировой ткани.

Эти данные свидетельствуют о том, что удаление ПЖТ повышает риск метаболических нарушений, поскольку лишает организм буфера для отложения триглицеридов.

Различия механизмов отложения жира в ВЖТ и ПЖТ закономерно связаны с эстрогенами. Как оказалось, эстрогены, рецепторы к которым преобладают в ПЖТ, влияют на процесс гиперплазии адипоцитов, стимулируя формирование молодых адипоцитов из преадипоцитов SVF [16, 23, 32]. Кроме того, эстрогены являются стимуляторами роста сосудов через прямую активацию экспрессии VEGF и рецепторов к этому фактору роста, а также Ca^{2+} -независимыми активаторами eNOS, фермента, обеспечивающего продукцию эндотелиоцитами оксида азота, обеспечивающего поддержание оптимального кровотока [12, 21]. Действительно в подкожном жире, который более подвержен влиянию эстрогенов, выявлена более густая капиллярная сеть по сравнению с висцеральным жиром [24, 33].

Как уже упоминалось, при гипертрофии адипоцитов и ограничении кровотока в ЖТ развивается гипоксия, сопровождающаяся адипонекрозом и ведущая к активации HIF-1 α [34, 36]. Это в свою очередь определяет активацию продукции адипокинов, рекрутирование провоспалительных M1-макрофагов и последующее развитие инсулинорезистентности [37]. Защитное влияние эстрогенов заключается в снижении уровня HIF-1 α . Данный эффект реализуется через активацию пролил гидроксилазы - фермента, который вызывает убиквитинизацию HIF-1 α и

как результат - его деградацию, что способствует уменьшению воспаления и фиброза жировой ткани [20]. Как оказалось, оба подтипа ER α и HIF-1 связаны с фиброзом и воспалением в ЖТ, хотя и противоположными способами [22]. ER α улучшает функцию ЖТ, уменьшая воспаление и повышая чувствительность адипоцитов к инсулину, в то время как HIF-1 ухудшает ее посредством активации воспалительных медиаторов ИЛ-6, NF- κ B и ФНО- α , а также маркеров фиброза [13].

Таким образом, в целом увеличение массы подкожного жира более благоприятно в отношении метаболического профиля. Тогда как абдоминальное отложение жира ассоциировано с инсулинорезистентностью и развитием ассоциированной патологии. Высокий объем подкожной жировой клетчатки у женщин определяется эффектами эстрогенов и является главным фактором, определяющим специфическую для женщин резистентность к метаболическим заболеваниям.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Esteve R. Adipose tissue: cell heterogeneity and functional diversity. *Endocrinol Nutr.* 2014;61(2):100-12. doi: 10.1016/j.endonu.2013.03.011.
2. Vegiopoulos A, Rohm M, Herzig S. Adipose tissue: between the extremes *EMBO J.* 2017;36(14):1999-2017.
3. Booth A, Magnuson A, Foster M. Detrimental and protective fat: body fat distribution and its relation to metabolic disease. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2014;17(1):13-27.
4. Tchoukalova YD, Koutsari C, Votruba SB. Sex- and depot-dependent differences in adipogenesis in normal-weight humans. *Obesity.* 2010;18(10):1875-80. doi: 10.1038/oby.2010.56.
5. Gómez-Serrano M, Camafeita E, García-Santos E, et al. Proteome-wide alterations on adipose tissue from obese patients as age-, diabetes- and gender-specific hallmarks. *Sci Rep.* 2016;6:25756. doi: 10.1038/srep25756.
6. Palmer AK, Kirkland JL. Aging and adipose tissue: potential interventions for diabetes and regenerative medicine. *Exp Gerontol.* 2016;86:97-105. doi: 10.1016/j.exger.2016.02.013.
7. Zzanetakou IP, Katsilambros NL, Benetos A. "Is obesity linked to aging?": adipose tissue and the role of telomeres. *Ageing Res Rev.* 2012;11(2):220-9. doi: 10.1016/j.arr.2011.12.003.

8. *Pararasa C, Bailey CJ.* Ageing, adipose tissue, fatty acids and inflammation. *Biogerontology.* 2015;16(2):235-48. doi: 10.1007/s10522-014-9536-x
9. *Chen Y, Pan R, Pfeifer A.* Fat tissues, the brite and the dark sides. *Pflugers Arch.* 2016;468:1803-7. doi:10.1007/s00424-016-1884-8
10. *Papaetis GS, Papakyriakou P, Panagiotou TN.* Central obesity, type 2 diabetes and insulin: exploring a pathway full of thorns. *Arch Med Sci.* 2015;11(3):463-82. doi: 10.5114/aoms.2015.52350.
11. *Valencak TG, Osterrieder A, Schulz TJ.* Sex matters: The effects of biological sex on adipose tissue biology and energy metabolism. *Redox Biol.* 2017;12:806-813. doi: 10.1016/j.redox.2017.04.012.
12. *White UA, Tchoukalova YD.* Sex dimorphism and depot differences in adipose tissue function. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1842(3):377-392. doi: 10.1016/j.bbadis.2013.05.006.
13. *Palmer BF, Clegg DJ.* The sexual dimorphism of obesity. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;402:113-9. doi: 10.1016/j.mce.2014.11.029.
14. *White UA, Fitch MD, Beyl RA, Hellerstein MK, Ravussin E.* Association of in vivo adipose tissue cellular kinetics with markers of metabolic health in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017. doi: 10.1210/jc.2016-4000.
15. *Lee MJ, Wu Y, Fried SK.* Adipose tissue heterogeneity: implication of depot differences in adipose tissue for obesity complications. *Mol Aspects Med.* 2013;34(1):1-11. doi: 10.1016/j.mam.2012.10.001.
16. *Simpson ER, Ackerman GE, Smith ME, Mendelson CR.* Estrogen formation in stromal cells of adipose tissue of women: induction by glucocorticosteroids. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1981;78:5690-4.
17. *Ackerman GE, Smith ME, Mendelson CR, MacDonald PC, Simpson ER.* Aromatization of androstenedione by human adipose tissue stromal cells in monolayer culture. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;53:412-7.
18. *Misso ML, Jang C, Adams J, Tran J, Murata Y, Bell R, et al.* Adipose aromatase gene expression is greater in older women and is unaffected by postmenopausal estrogen therapy. *Menopause.* 2005;12:210-5.
19. *Simpson ER.* Aromatase: biologic relevance of tissue-specific expression. *Semin Reprod Med.* 2004;22:11-23.
20. *Cox-York KA, Erickson CB.* Region-specific effects of oestradiol on adipose-derived stem cell differentiation in post-menopausal women. *J Cell Mol Med.* 2017;21(4):677-684. doi: 10.1111/jcmm.13011.
21. *Zhang W, Schnull S, Du M.* Estrogen Receptor α and β in Mouse: Adipose-Derived Stem Cell Proliferation, Migration, and Brown Adipogenesis In Vitro. *Cell Physiol Biochem.* 2016;38(6):2285-99. doi: 10.1159/000445583.
22. *Foryst-Ludwig A, Kintscher U.* Metabolic impact of estrogen signalling through ER α and ER β . *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010;122:74-81.
23. *Hepler C, Vishvanath L, Gupta RK.* Sorting out adipocyte precursors and their role in physiology and disease. *Genes Dev.* 2017;31(2):127-140.
24. *Jeffery E, Wing A, Holtrup B, Sebo Z, Kaplan JL.* The Adipose Tissue Microenvironment Regulates Depot-Specific Adipogenesis in Obesity. *Cell Metab.* 2016;24(1):142-50. doi: 10.1016/j.cmet.2016.05.012.
25. *Kim SN, Jung YS, Kwon HJ, Seong JK, Granneman JG, Lee YH.* Sex differences in sympathetic innervation and browning of white adipose tissue of mice. *Biol Sex Differ.* 2016;7:67. doi: 10.1186/s13293-016-0121-7.
26. *Lee YH, Mottillo EP, Granneman JG.* Adipose tissue plasticity from WAT to BAT and in between. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1842(3):358-69. doi: 10.1016/j.bbadis.2013.05.011.
27. *Fenzl A, Kiefer FW.* Brown adipose tissue and thermogenesis. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2014;19(1):25-37. doi: 10.1515/hmbci-2014-0022.
28. *Bays HE, González-Campoy JM, Bray GA.* Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipocyte hypertrophy and increased visceral adiposity. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2008;6(3):343-68. doi: 10.1586/14779072.6.3.343.
29. *Smith SR, Lovejoy JC, Greenway F.* Contributions of total body fat, abdominal subcutaneous adipose tissue compartments, and visceral adipose tissue to the metabolic complications of obesity. *Metabolism.* 2001;50(4):425-35.
30. *Driskell RR, Jahoda CA, Chuong CM, Watt FM, Horsley V.* Defining dermal adipose tissue. *Exp Dermatol.* 2014;23(9):629-31. doi: 10.1111/exd.12450.
31. *Schlechtl I, Fischer B, Behrens G, Leitzmann MF.* Relations of Visceral and Abdominal Subcutaneous Adipose Tissue, Body Mass Index, and Waist Circumference to Serum Concentrations of Parameters of Chronic Inflammation. *Obes Facts.* 2016;9(3):144-57. doi: 10.1159/000443691.
32. *Contreras GA, Thelen K, Ayala-Lopez N, Watts SW.* The distribution and adipogenic potential of perivascular adipose tissue adipocyte progenitors is dependent on sexual dimorphism and vessel

- location. *Physiol Rep*. 2016 Oct;4(19). pii: e12993.
33. *White UA, Fitch MD, Beyl RA, Hellerstein MK, Ravussin E.* Differences in In Vivo Cellular Kinetics in Abdominal and Femoral Subcutaneous Adipose Tissue in Women. *Diabetes*. 2016;65(6):1642-7. doi: 10.2337/db15-1617.
34. *Acosta JR, Douagi I, Andersson DP.* Increased fat cell size: a major phenotype of subcutaneous white adipose tissue in non-obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2016;59(3):560-70. doi: 10.1007/s00125-015-3810-6.
35. *Trayhurn P.* Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity. *Physiol Rev*. 2013;93(1):1-21. doi: 10.1152/physrev.00017.2012.
36. *Rasouli N.* Adipose tissue hypoxia and insulin resistance. *J Investig Med*. 2016;64(4):830-2. doi: 10.1136/jim-2016-000106
37. *Zhang M, Hu T, Zhang S, Zhou L.* Associations of Different Adipose Tissue Depots with Insulin Resistance: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Sci Rep*. 2015;5:18495. doi: 10.1038/srep18495.
38. *Lawler HM.* Adipose Tissue Hypoxia, Inflammation, and Fibrosis in Obese. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(4):1422-8. doi: 10.1210/jc.2015-4125.
39. *Flehmg G, Scholz M, Klötting N.* Identification of adipokine clusters related to parameters of fat mass, insulin sensitivity and inflammation. *PLoS One*. 2014;9(6):e99785. doi: 10.1371/journal.pone.0099785.
40. *Martinez-Santibañez G, Lumeng CN.* Macrophages and the regulation of adipose tissue remodeling. *Annu Rev Nutr*. 2014;34:57-76. doi: 10.1146/annurev-nutr-071812-161113.
41. *Bai Y, Sun Q.* Macrophage recruitment in obese adipose tissue. *Obes Rev*. 2015;16(2):127-36. doi: 10.1111/obr.12242.
42. *Gabriely I, Ma XH, Yang XM.* Removal of visceral fat prevents insulin resistance and glucose intolerance of aging: an adipokine-mediated process? *Diabetes*. 2002;51(10):2951-8.
43. *Hernandez TL, Kittelson JM, Law CK, Ketch LL.* Fat redistribution following suction lipectomy: defense of body fat and patterns of restoration. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(7):1388-95. doi: 10.1038/oby.2011.64.

РЕЗЮМЕ

**Половые особенности регуляции жировой ткани
О.Н. Сулаева, Н.И. Белемец**

В обзоре проведен анализ половых особенностей регуляции жировой ткани. Обсуждаются вопросы гетерогенности структурно-функциональной организации и регуляции жировой ткани в висцеральном и подкожном депо. Показано, что эстрогены оказывают плейотропное защитное действие за счет прямого эффекта на адипоциты и опосредованного влияния через гипоталамус на симпатическую иннервацию жировой ткани, модулируя липолиз, пролиферацию преадипоцитов и процесс гиперплазии, а также трансформацию белых адипоцитов в бурые. Высокий объем подкожной жировой клетчатки у женщин определяется эффектами эстрогенов и является главным фактором, определяющим специфическую для женщин резистентность к метаболическим заболеваниям. В целом увеличение массы подкожного жира более благоприятно в отношении метаболического профиля. Напротив, абдоминальное отложение жира ассоциировано с инсулинорезистентностью и развитием ассоциированной патологии.

Ключевые слова: жировая ткань, половые особенности, эстрогены, висцеральный и подкожный жир, белые и бурые адипоциты.

РЕЗЮМЕ

**Статеві особливості регуляції жирової тканини
О.М. Сулаєва, Н.І. Белемець**

В огляді проведено аналіз статевих особливостей регуляції жирової тканини. Обговорюються питання гетерогенності структурно-функціональної організації та регуляції жирової тканини у висцеральному і підшкірному депо. Показано, що естрогени чинять плейотропну захисну дію за рахунок прямого ефекту на адипоцити та опосередкованого впливу через гіпоталамус на симпатичну іннервацію жирової тканини, модулюючи ліполіз, проліферацію преадипоцитів і процес гіперплазії, а також трансформацію білих адипоцитів у бурі. Високий обсяг підшкірної жирової клітковини у жінок визначається впливом естрогенів і є головним фактором, що визначає специфічну для жінок резистентність до метаболічних захворювань. В цілому збільшення маси підшкірної жирової тканини більш сприятливе щодо метаболічного профілю. Навпаки, абдомінальне відкладення жиру

асоційоване з інсулінорезистентністю і розвитком асоційованої патології.

Ключові слова: жирова тканина, статеві особливості, естрогени, вісцеральний і підшкірний жир, білі й бурі адипоцити.

SUMMARY

Sex differences in regulation of adipose tissue

Sulaieva ON, Belemets NI

This review is focused on sex differences in regulation of adipose tissue. The heterogeneity of structural and functional features as well as differences in regulation of visceral and subcutaneous adipose tissues are discussed. It was shown that estrogens have pleiotropic protective impact by direct influence on

adipocytes and indirect effect through hypothalamic regulation of sympathetic innervation of adipose tissue, modulating lipolysis, proliferation of pre-adipocytes and hyperplasia, as well as transformation of white adipocytes to brown ones. The high volume of subcutaneous adipose tissue in women is determined by the effects of estrogens and is the main factor that provides female special resistance to metabolic diseases. In general, an increase of subcutaneous fat is more favorable for metabolic profile. In contrast, visceral fat depot is associated with insulin resistance and the development of associated pathology.

Key words: adipose tissue, sex differences, oestrogen, visceral and subcutaneous fat, white and brown adipocytes.

Дата надходження до редакції 15.08.2017 р.