

АДИПОЦИТАРНА ДИСФУНКЦІЯ ЯК ПАТОГЕНЕТИЧНА ОСНОВА МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ В ДІТЕЙ

Т.В. Чайченко

Харківський національний медичний університет, Україна

Резюме. В лекції детально висвітлено аспекти патогенезу адипоцитарної дисфункції у дітей, яка є основою формування метаболічного синдрому. Наведено патогенетичну основу формування інсулінорезистентності та ліпотоксичності у дітей з ожирінням. Наголошено на ролі хронічного субклінічного запалення у формуванні системних розладів у дітей з ожирінням. Окреслено варіанти ефектів лептину та PPRA-γ при метаболічних взаємозв'язках у дітей з надлишковою масою тіла. Наведено прямі та непрямі пошкоджувальні впливи цитокінів на серце та судини при ожирінні у дітей.
Ключові слова: адипоцитарна дисфункція, діти, ожиріння, метаболічний синдром.

Ожиріння становить суттєву проблему сьогодення, яка набула світових масштабів епідемії. За прогностичними даними, на кінець 2010 р. у світі на ожиріння страждало в середньому 30% дітей, з незначними коливаннями залежно від регіону проживання [37]. Відомо, що особи, які мають ожиріння у дитячому віці, страждають на цю недугу і в дорослому житті та хворіють на коронарну хворобу серця з більш раннього віку порівняно із загальною популяцією [5]. Ожиріння уже в дитинстві асоціюється з інсулінорезистентністю та інтолерантністю до вуглеводів (аж до формування цукрового діабету 2-го типу), з дисліпідемією, артеріальною гіпертензією, ремоделюванням серця і великих судин [10, 18, 26, 42]. У 2005 р. International Diabetes Federation визначила сполучення абдомінального ожиріння, інсулінорезистентності, гіперглікемії, артеріальної гіпертензії, порушення системи гемостазу й хронічного субклінічного запалення як метаболічний синдром (МС) [15].

Загалом існує декілька теорій патогенезу МС, провідні з яких глюкоцентрична, ліпоцентрична та ліпокінінова (адіпокінова). За глюкоцентричною теорією, в основі формування порушень лежить інсулінорезистентність, за ліпоцентричною теорією, — перенавантаження адіпоцитів ліпідами з їх подальшим викидом у кровообіг та відповідним впливом на тканини, за ліпокіновою (адіпокіновою) теорією, — порушення адіпоцитарно-гіпоталамічних відносин завдяки надмірному викиду адіпоцитокінів. Глюкоцентрична теорія на сьогодні має найбільшу кількість прихильників. При чому Reaven, який, власне, запропонував термін «метаболічний синдром», постулював його як ланцюг між інсулінорезистентністю та кардіоваскулярними розладами [34]. Інсулінорезистентність розглядається як ключовий патогенетичний елемент кардіометаболічного континуума і в педіатричній практиці [28].

Під інсулінорезистентністю мають на увазі порушення інсуліноспосередкованої утилізації глюкози в трьох органах (скелетних м'язах, жировій тканині й печінці), де патофізіологічні зміни залежать від природи дії інсуліну через специфічність GluT-4 рецепторів, які забезпечують вплив гормону [41].

Основою клінічною ознакою, що дає змогу віднести пацієнта до групи ризику з формування МС, є ожиріння, яке представляє собою патологічний стан з надлишковим накопиченням жирової тканини внаслідок дисбалансу між енергоспоживанням та енерговитратами в осіб зі спадковою схильністю або без неї [1]. Жирова тканина регулює енергетичний баланс шляхом секреції адіпоцитокінів, а ожиріння є наслідком адіпоцитарної дисфункції, провідним проявом якої є інсулінорезистентність [8].

При збільшенні об'єму адіпоцитів зростає кількість депонованих у них тригліцеридів (ТГ). На ранніх стадіях ожиріння адіпоцити можуть активно депонувати ТГ та підтримувати адекватну швидкість ліполізу натще. На цій стадії підвищується експресія ензимів, які сприяють синтезу ТГ. При подальшому збільшенні розміру адіпоцитів зменшується їх спроможність виконувати ендокринну функцію [33], що призводить до адіпокінзалежного запалення, яке впливає на спроможність адіпоцитів депонувати ТГ. Особливо відзначається роль МСР-1, хемоатрактантна функція якого призводить до макрофагальної інфільтрації адіпоцитів. Інші фактори, такі як TNF-α, IL-1β, сприяють виникненню макрофагальної інфільтрації [11]. Доведено, що кількість макрофагів в осіб з ожирінням становить до 50% від загальної кількості клітин жирової тканини порівняно з 5–10% у худих [27].

Під впливом прозапальних цитокінів прискорюється ліполіз та гальмується синтез ТГ в адіпоцитах. Як наслідок, — підвищення в циркуляції ВЖК і захоплення ТГ безпосередньо скелетними м'язами після впливу ліпопротеїдліпази в судинному руслі. Так, надлишок циркулюючих ВЖК призводить до акумуляції ТГ та активованих ліпідів у формі довголанцюгових ефірів ацил-Со-А в скелетних м'язах, печінці та β-клітинах підшлункової залози, що спричиняє пошкодження нормальної функції цих клітин, так званий ефект ліпотоксичності [40].

Залежність структури та функції адіпоцитів і скелетних м'язів від об'єму жирової тканини з урахуванням запалення наведена на рис. 1.

Інсулінорезистентність патогенетично розвивається внаслідок впливу адіпоцитокінів, підвищеного рівня ВЖК, генетично детермінованої мітохондріальної дисфункції. Кінцевим рецептором ВЖК є мітохондрія, де безпосередньо відбувається процес β-окислення жирних кислот, а також повна оксидація ліпідних і вуглеводних метаболітів у циклі трикарбонових кислот та респіраторного ланцюга. Тому порушення експресії генів, які регулюють окислення/фосфориліацію, що спостерігається у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу, з предіабетом та віковозалежною інсулінорезистентністю, можуть розглядатися як доказ мітохондріальної дисфункції, що лежить в основі інсулінорезистентності. Мітохондріальна дисфункція призводить до неспроможності засвоєння жирних кислот шляхом оксидації, що, своєю чергою, підсилює ліпотоксичність і накопичення ТГ у м'язах [29]. З іншого боку, збільшений потік ВЖК у мітохондрію з підвищеною їх оксидацією призводить до медіаторної інсулінорезистентності більш вірогідно, ніж власне надлишок внутрішньоклітинних ліпідів.

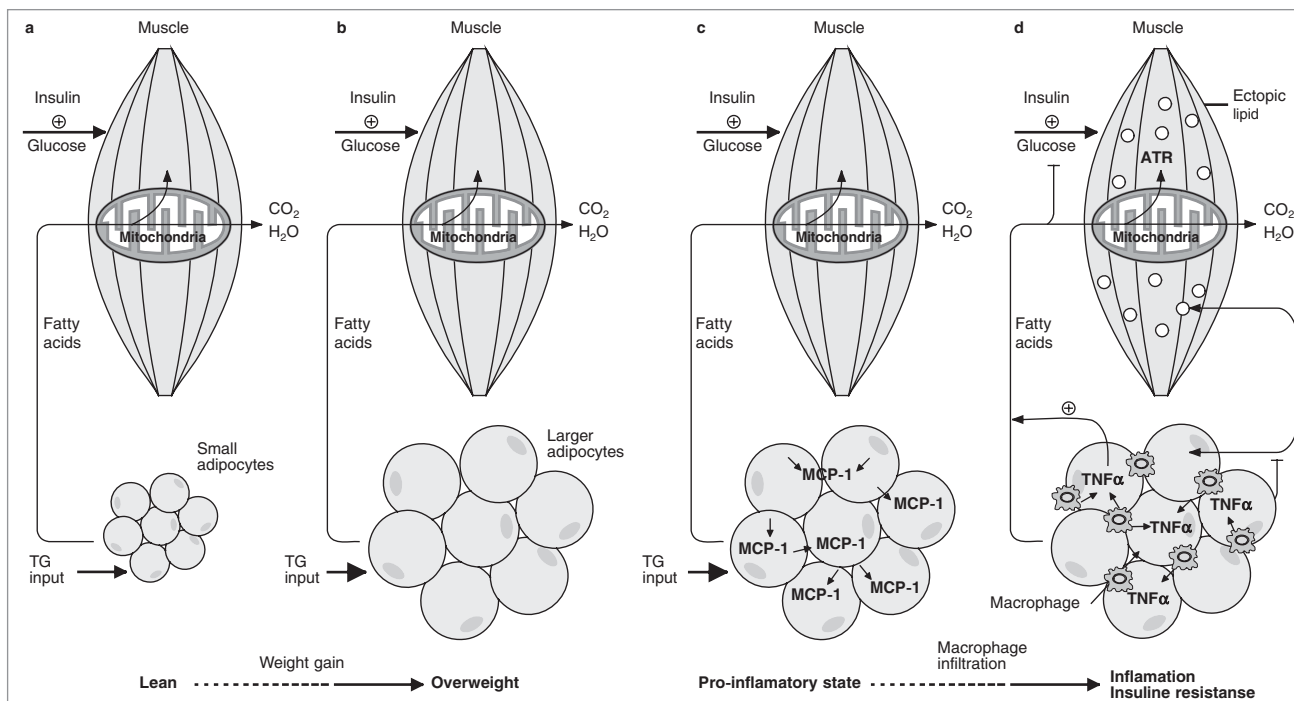


Рис. 1. Адипоцитарна дисфункція та інсулінорезистентність при ожирінні [2]

Як медиатори ВЖК-індукованої інсулінорезистентності розглянута активність деяких протеїнів Ser/Тур кіназ, оскільки ВЖК інгібують проксимальні рівні інсулінового сигналу, такі як Тур фосфориліація інсулінових рецепторів та IRS протеїнів [39]. До того ж надлишок ВЖК може підтримувати інсулінорезистентність шляхом активації Toll-like рецепторів (TLR2 and TLR4) в адипоцитах і м'язах з індукцією прозапального сигналінгу [36].

Запалення призводить до виникнення м'язової інсулінорезистентності шляхом прямого та непрямого впливу TNF-α на інсулінові сигнали. Непрямий вплив спостерігається через фосфориліацію інсулін-рецептор-субстратного протеїну (IRS), що потребує наявності протеїніназ JNK-1 та MAP4K4 [11]. При чому MAP4K4 розглядається як ініціальний медіатор сигнальних шляхів інгібіторного впливу TNFα на інсулінозалежний транспорт глюкози в жировій тканині та скелетних м'язах.

Хронічне цитокінозалежне запалення в жировій тканині супроводжується зростанням рівня TNF-α, який негативно регулює рецептор ядерного гормону — *receptor peroxisome proliferator-activated receptor-γ* (PPARγ). PPARγ — незамін-

ний транскрипційний регулятор адіпогенезу, в фосфориліації якого беруть участь численні кінрази і для підтримки якого абсолютно необхідною є зріла адипоцитарна функція, що проявляється у спроможності до синтезу і кумуляції ТГ [12]. Тобто взаємозв'язки TNF-α та PPARγ розглядаються як ключовий момент сполучення між запаленням і адипоцитарною дисфункцією [2] (а саме TNFα впливає на PPARγ на різних рівнях — транскрипційному, трансляційному) та обміну PPARγ mRNA і протеїну (рис. 2).

Індукована інсулінорезистентність, своєю чергою, призводить до розвитку компенсаторного гіперінсулінізму та інтолерантності до вуглеводів, що клінічно проявляються порушеннями глікемії натще, порушенням толерантності до глюкози або розвитком цукрового діабету.

Відомо, що в ситому стані адипоцити продукують лептин, який зв'язується зі специфічними рецепторами на поверхні нейронів базомедіального гіпоталамуса [9], що стимулює продукцію ними проопіmelанокортину, який сприяє продукції α-меланокітостимулюючого гормону та активує меланокортин-3 та меланокортин-4 рецептори, чим знижує апетит. Водночас, лептин інгібуює виділення апетит-стимулюючого нейропептиду гамма в *arcuate nucleus* та призводить до зменшення рівня білка, пов'язаного з агуті, який стримує сигналінг рецепторів меланокортину-3 та меланокортину-4 [19]. При ожирінні спостерігається як підвищення, так і зниження концентрації лептину. Підвищення рівня лептину при ожирінні може бути спричинене центральною лептиновою резистентністю, а саме зростання концентрації гормону не призводить до інгібіції нейропептиду гамма та білку, пов'язаного з агуті, тому апетит залишається підвищеним [6]. Також описано нечисленні генетично детерміновані сімейні варіанти лептинового дефіциту, що спричиняють недостатнє пригнічення апетиту з формуванням морбідного ожиріння [7], успішне лікування якого стало можливим після створення препарату рекомбінантного лептину людини (рис. 3).

Отже, у більшості випадків ожиріння діагностується надлишковий рівень лептину. При чому встановлено, що

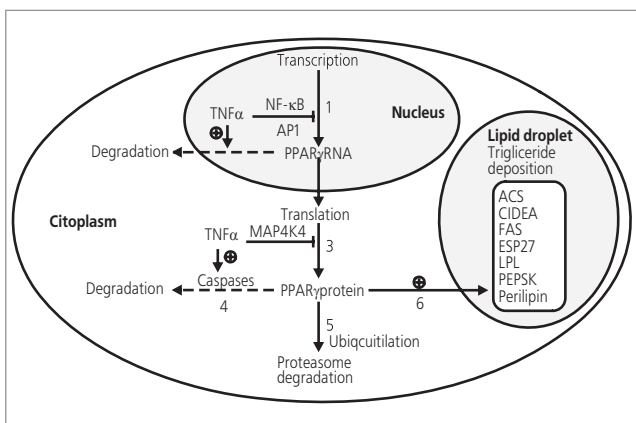


Рис. 2. Взаємовплив PPARγ та TNFα в адипоцитах [2]

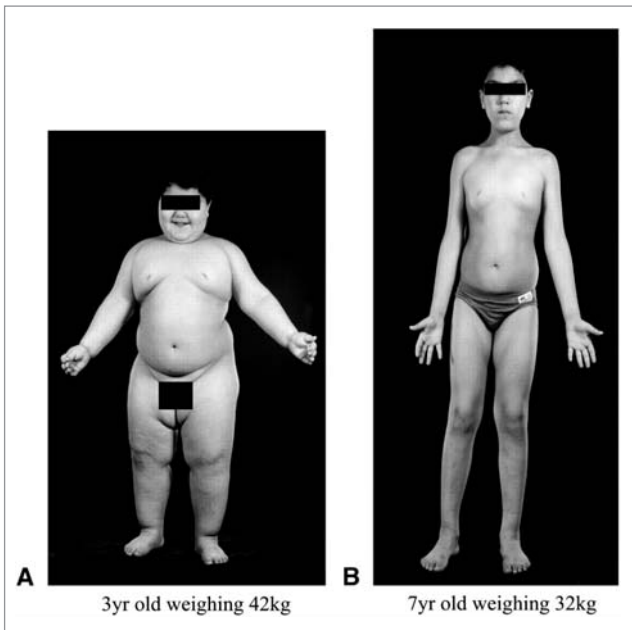


Рис. 3. Ефект лікування пацієнта із вродженим дефіцитом лептину моногенної етіології [14]

концентрація лептину прямопропорційна жировій масі [23]. Доведено, що лептинові рецептори розташовані не тільки в гіпоталамусі, а також представлені в різноманітних тканинах організму, що робить можливим прямий вплив лептину на органи-мішені [24]. Так, наявність лептинових рецепторів у серці та судинах обумовлює прямий вплив лептину на серцево-судинну систему при ожирінні шляхом стимуляції контракції гладких м'язів судин і додаткової кооперативної взаємодії з ангіотензином-II та ендотеліном-1 [32]. Поряд із рецепторною теорією існує думка про те, що центральна гіперсимпатикотонія обумовлена порушенням функції *arcuate nucleus* в умовах лептинорезистентності з центральним механізмом розвитку артеріальної гіпертензії [25].

Здатність лептину стимулювати продукцію TNF- α та IL-6, індукувати оксидативний стрес, підвищувати продукцію хемоатрактантного протеїну-1 та ендотеліну-1 призводить до розвитку артеріальної гіпертензії та атерогенезу в осіб з гіперлептинемією та інсулінорезистентністю [21]. Зазначені впливи підтримуються здатністю лептину стимулювати кальцифікацію судинної стінки та провокувати тромбогенез шляхом підвищення агрегації тромбоцитів [31].

Нейрональна синтаза оксиду азоту та eNOS, що супроводжують гіперлептинемію, незалежно асоціюються з формуванням концентричного ремоделювання міокарда лівого шлуночка. До того ж погіршення відповіді на адренергічні стимули в умовах погіршення оксид-азотного сигналіну призводять до зменшення контрактильності міокарда [20].

З гіперлептинемією також пов'язана додаткова церамідзалежна теорія, що постулює зменшення контрактильності міокарда в осіб з ожирінням внаслідок ліпотоксичного впливу щодо кардіоцитів. Причому доведено, що концентрація лептину понад 10 нг/мл вже асоціюється з впливом на міокардальну функцію [35].

З точки зору впливу на контрактильність міокарда в умовах гіперлептинемії важливим представляється дія лептину на метаболізм ВЖК, які є провідним енергетичним ресурсом для кардіоцитів. Так, відомо, що збіль-

шення концентрації лептину призводить до підвищення оксидації жирних кислот і ліполізу ТГ через стимуляцію фосфорилляції АМФ протеїнкінази [16]. З цієї позиції розглядається компенсаторний антистеатозний ефект лептину. Водночас, зазначений ефект зберігається лише на початкових стадіях ожиріння, тоді як пізніше лептинорезистентність та/або лептинодефіцит з формуванням ліпотоксичності призводять до розвитку міокардальної дисфункції, яка до того ж підтримується інсулінорезистентністю.

Встановлено, що лептин концентраційно-залежно індукує концентричний тип ремоделювання лівого шлуночка [38]. Водночас, побутує думка про ремоделювання внаслідок сукупного ефекту лептинорезистентності з гіперпродукцією ендотеліну-1 та ангіотензину-2 [22]. В усякому разі спостерігається парадоксальний вплив лептину на формування дезадапційної гіпертрофії кардіоцитів з апоптозом, проліферацією та ремоделюванням екстрацелюлярного матриксу. При чому дані щодо пошкоджувального впливу лептину на серцево-судинну систему сформулювали гіперлептинемічну теорію розвитку кардіоміопатії при ожирінні [4].

Адіпонектин — цитокін, що продукується адипоцитами, рівень якого асоціюється з ожирінням як у дорослих, так і дітей [17], при чому його концентрація зменшується при збільшенні маси тіла та зростає після її втрати [3]. Адекватна продукція адіпонектину залежить від функціональної активності інсулінових рецепторів [30]. Основним впливом адіпонектину вважається підвищення інсуліночутливості в інсулінозалежних тканинах (скелетних м'язах, печінці, жировій тканині) за рахунок підвищення оксидації жирних кислот, а також збільшення витрат енергії та редукції продукції глюкози в печінці. Встановлено, що низькі рівні адіпонектину асоціюються з інсулінорезистентністю, навіть можуть бути прогностичними щодо формування цукрового діабету 2-го типу [13]. При чому низька концентрація адіпонектину вважається раннім маркером ризику формування цукрового діабету і атеросклерозу в дітей та підлітків.

Крім лептину та адіпонектину, адипоцити продукують також грелін (відіграє роль у довготривалій регуляції масостату), резистин (є антагоністом інсуліну в інсулінозалежних тканинах), активатор плазмінногену-1 (сприяє формуванню тромботичних станів), ангіотензиногену (додатково сприяє підвищенню артеріального тиску, особливо у сукупності з симпатотонічним впливом лептину), трансформуючий фактор росту β (сприяє проліферації преадипоцитів, особливо на тлі підвищення концентрації TNF α) та багато інших молекул, рівень яких при ожирінні асоціюється з поглибленням інсулінорезистентності, формуванням серцево-судинних порушень.

Отже, адипоцити являють собою активно функціонуючий ендокринний орган, який виконує функцію саморегуляції. Зріла адипоцитарна функція проявляється у тому, що при надлишковому надходженні ТГ вони депонуються в ліпідні краплі. При критичному збільшенні об'єму адипоциту вмикається механізм продукції TNF- α , що сприяє прискоренню ліполізу завдяки послабленню антиліполітичної дії інсуліну через редукцію інсулінової рецепції, а також гальмуванню синтезу ТГ у ліпідних краплях шляхом гальмування регулятора адіпогенезу PPAR γ з підвищенням експресії CIDEA (як медіатора PPAR γ), що призводить до підвищення секвестрації безпосередньо ТГ з ліпідної краплі з обмеженням викиду ВЖК, надлишок яких спричиняє ліпотоксичність. Інший компенсаторний

механізм при збільшенні об'єму адіпоцитів полягає у підвищенні викиду лептину (з метою пригнічення апетиту і зменшення надходження ліпідів у депо) та адіпонектину (з метою підвищення інсуліносенситивності в інсулінозалежних тканинах).

Порушення адіпоцитарної функції проявляється в неспроможності «утримання» ВЖК всередині клітин навіть в умовах надмірного викиду TNF- α , що у сукупності призводить до формування інсулінорезистентності. Водночас, центральна лептинорезистентність спричиняє надмірний викид лептину з прямим пошкоджувальним впливом на тканини, а пригнічення викиду адіпонектину приводить до нівелювання його компенсаторної дії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Зайчик А.Ш. Общая патофизиология (с основами иммунопатологии) : учебник для студентов мед. вузов / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов. — СПб.: Элби, 2005. — 656 с.
2. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes / A. Guilhaume [et al.] // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* — 2008. — Vol. 9 (5). — P. 367—377.
3. Adiponectin independently predicts metabolic syndrome in overweight Latino youth / G.Q. Shaibi, M.L. Cruz, M.J. Weigensberg [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 92 (5). — P. 1809—1813.
4. Ashrafian H. Heart remodelling and obesity: the complexities and variation of cardiac geometry / H. Ashrafian, T. Athanasiou, C.V. Roux // *Heart.* — 2011. — Vol. 97. — P.171—172.
5. Baker J.L. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood / J.L. Baker, L.W. Olsen, T.I. Sorensen // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 23. — P. 2329—2337.
6. Bates S.H. The role of leptin receptor signaling in feeding and neuroendocrine function / S.H. Bates, M.G. Jr. Myers // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 14. — P. 447—452.
7. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency / I.S. Farooqi, G. Matarese, G.M. Lord [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 2002. — Vol. 110. — P. 1124—1129.
8. Blüher M. Adipose tissue dysfunction in obesity / M. Blüher // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* — 2009. — Vol. 117 (6). — P. 241—250.
9. Central nervous system control of food intake / M.W. Schwartz, S.C. Woods, D.Jr. Porte [et al.] // *Nature.* — 2000. — Vol. 404. — P. 661—671.
10. Chan D.C. Dyslipidemia in visceral obesity: mechanisms, implications, and therapy / D.C. Chan, H.P. Barrett, G.F. Watts // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* — 2004. — Vol. 4 (4). — P. 227—246.
11. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance / H. Xu [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 2003. — Vol. 112. — P. 1821—1830.
12. Diradourian C. Phosphorylation of PPARs: from molecular characterization to physiological relevance / C. Diradourian, J. Girard, J.P. Pegorier // *Biochimie.* — 2005. — Vol. 87 (1). — P. 33—38.
13. Elevated plasma adiponectin in humans with genetically defective insulin receptors / P. Gorden, V.K. Chatterjee, N.J. Wareham, S. O'Rahilly // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91. — P. 3219—3223.
14. Farooqi I.S. Leptin: a pivotal regulator of human energy homeostasis / I.S. Farooqi, S. O'Rahilly // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2009. — Vol. 89 (3). — P. 980S—984S.
15. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome a new worldwide definition / K.G. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw [et al.] // *Lancet.* — 2005. — Vol. 366. — P. 1059—1062.
16. Induction of cardiac uncoupling protein-2 expression and adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase phosphorylation during early states of diet-induced obesity in mice / B. Somoza [et al.] // *Endocrinology.* — 2007. — Vol. 148. — P. 924—931.
17. Kadowaki T. Adiponectin and adiponectin receptors / T. Kadowaki, T. Yamauchi // *Endocrine Reviews.* — 2005. — Vol. 26, № 3. — P. 439—451.
18. LDL particle size, fat distribution and insulin resistance in obese children / M. Miyashita, T. Okada, Y. Kuromori, K. Harada // *Eur. J. Clin. Nutr.* — 2006. — Vol. 60. — P. 416—420.
19. Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus / M.A. Cowley, J.L. Smart, M. Rubinstein [et al.] // *Nature.* — 2001. — Vol. 411. — P. 480—484.
20. Leptin attenuates cardiac contraction in rat ventricular myocytes. Role of NO / M.W. Nickola [et al.] // *Ren. J. Hypertension.* — 2000. — Vol. 36. — P. 501—505.
21. Leptin induces mitochondrial superoxide production and monocyte chemoattractant protein-1 expression in aortic endothelial cells by increasing fatty acid oxidation via protein kinase A / S.I. Yamagishi [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2001. — Vol. 276. — P. 25096—25100.
22. Leptin induces hypertrophy via endothelin-1-reactive oxygen species pathway in cultured neonatal rat cardiomyocytes / F.P. Xu [et al.] // *Circulation.* — 2004. — Vol. 110. — P. 1269—1275.
23. Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet-induced resistance to leptin action / R.C. Frederich, A. Hamann, S. Anderson [et al.] // *Nat. Med.* — 1995. — Vol. 1. — P. 1311—1314.
24. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions / S. Margetic, C. Gazzola, G.G. Pegg, R.A. Hill // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 2002. — Vol. 26. — P. 1407—1433.
25. Loss of leptin actions in obesity: two concepts with cardiovascular implications / A.L. Mark, M.L. Correia, K. Rahmouni, W.G. Haynes // *Clin. Exp. Hypertens.* — 2004. — Vol. 26. — P. 629—636.
26. Low-density lipoprotein particle size, central obesity, cardiovascular fitness, and insulin resistance syndrome markers in obese youths / H.S. Kang, B. Gutin, P. Barbeau [et al.] // *Int. J. Obes.* — 2002. — Vol. 26. — P. 1030—1035.
27. Macrophage infiltration into omental versus subcutaneous fat across different populations: effect of regional adiposity and the comorbidities of obesity / I. Harman-Boehm [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 92. — P. 2240—2247.
28. Marcovecchio M. Obesity and Insulin Resistance in Children / M. Marcovecchio, M. Loredana, A. Mohn // *J. of Pediatric Gastroenterology & Nutrition.* — 2010. — Vol. 51. — P. 149—150.
29. Morino K. Molecular mechanisms of insulin resistance in humans and their potential links with mitochondrial dysfunction / K. Morino, K.F. Petersen, G.I. Shulman // *Diabetes.* — 2006. — Vol. 55 (Suppl. 2). — S9—S15.
30. Paradoxical Elevation of High-Molecular Weight Adiponectin in Acquired Extreme Insulin Resistance Due to Insulin Receptor Antibodies / R.K. Semple, J.N. Halberg, K. Burling [et al.] // *Diabetes.* — 2007. — Vol. 56. — P. 1712—1717.
31. Plasma leptin levels are associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetes / M.P. Reilly [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89. — P. 3872—3878.

32. Rahmouni K. Leptin and the cardiovascular system / K. Rahmouni, W.G. Haynes // *Recent Prog. Horm. Res.* — 2004. — Vol. 59. — P. 225—244.
33. Rajala M.W. Minireview: the adipocyte-at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis / M.W. Rajala, P.E. Scherer // *Endocrinology.* — 2003. — Vol. 144. — P. 3765—3773.
34. Reaven G.M. Pathophysiology of insulin resistance in human disease / G.M. Reaven // *Physiol. Rev.* — 1995. — Vol. 75. — P. 473—486.
35. Ren J. Leptin-induced suppression of cardiomyocyte contraction is amplified by ceramide / J. Ren, D.P. Relling // *Peptides.* — 2006. — Vol. 27. — P. 1415—1419.
36. Role of the Toll-like receptor 4/NF- κ B pathway in saturated fatty acid-induced inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages / T. Suganami [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2007. — Vol. 27. — P. 84—91.
37. The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response / edited by F.Branka, H. Nikogosian, T. Lobstein. — Copenhagen, Denmark: WHO Library Catalogue in Publication Data, 2009.
38. The obesity-associated peptide leptin induces hypertrophy in neonatal rat ventricular myocytes / V. Rajapurohitam, X.T. Gan, L.A. Kirshenbaum, M. Karmazyn // *Circ Res.* — 2003. — Vol. 93. — P. 277—279.
39. The role of lipids in the pathogenesis of muscle insulin resistance and β cell failure in type II diabetes and obesity / E.W. Kraegen [et al.] // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* — 2001. — Vol. 109 (Suppl. 2). — S189—S201.
40. Unger R.H. Lipotoxic diseases / R.H. Unger // *Annu. Rev. Med.* — 2002. — Vol. 53. — P. 319—336.
41. Watson R.T. Regulated membrane trafficking of the insulin-responsive glucose transporter 4 in adipocytes / R.T. Watson, M. Kanzaki, J.E. Pessin // *Endocr. Rev.* — 2004. — Vol. 25 (2). — P. 177—204.
42. Weiss R. Metabolic complications of childhood obesity: identifying and mitigating the risk / R. Weiss, F.R. Kaufman // *Diabetes Care.* — 2008. — Vol. 31 (Suppl. 2). — P. 310—316.

АДИПОЦИТАРНАЯ ДИСФУНКЦИЯ КАК ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ОСНОВА МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

Т.В. Чайченко

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Резюме. В лекции подробно рассмотрены аспекты патогенеза адипоцитарной дисфункции у детей, являющейся основой формирования метаболического синдрома.

Приведена патогенетическая основа формирования инсулинорезистентности и липотоксичности у детей с ожирением. Отмечено роль хронического субклинического воспаления в формировании системных расстройств у детей с ожирением. Определены варианты эффектов лептина и PPRA- γ в метаболических взаимосвязях у детей с избытком массы тела. Приведены прямые и косвенные повреждающие влияния цитокинов на сердце и сосуды при ожирении у детей.

Ключевые слова: адипоцитарная дисфункция, дети, ожирение, метаболический синдром.

ADIPOTSITE DYSFUNCTION AS A PATHOGENETIC BASIS OF THE METABOLIC SYNDROME IN CHILDREN

T.V. Chaichenko

Kharkiv National Medical University, Ukraine

Summary. The lecture describes some detail of aspects of pathogenesis of adipotsite dysfunction in children, which is the background of metabolic syndrome. There is a pathogenetic basis for the Insulin Resistance and Lipotoxicity development in obese children. The role of chronic subclinical inflammation in systemic disorders in obese children formation. It were identified some options for the effects of leptin and PPRA- γ in metabolic relationships in children with excess body mass. There direct and indirect damaging effects of cytokines on the heart and blood vessels in obese children were established.

Key words: adipocites dysfunction, children, obesity.