

Гормоны жировой ткани и их роль в формировании гормонального статуса и патогенезе метаболических нарушений у женщин

Ю. В. Ковалева

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Ковалева Юлия Викторовна,
ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова
Минздрава России, ул. Кирочная, д. 41,
Санкт-Петербург, Россия, 193015.
Тел.: +7(812)275-68-69.
Факс: +7(812)274-81-07.
E-mail: yuliya_kovalyova@inbox.ru

*Статья поступила в редакцию
14.07.15 и принята к печати 24.07.15.*

Резюме

Как показали исследования последних лет, жировая ткань не только служит для накопления и хранения энергетических субстратов, но и весьма активна в метаболическом аспекте, а также продуцирует множество гормоноподобных веществ, медиаторов, цитокинов, хемокинов, которые действуют на местном и системном уровне и оказывают влияние на метаболизм, чувствительность к инсулину, репродуктивную и иммунную систему. Таким образом, жировая ткань является своеобразной эндокринной железой, способной секретировать большое количество факторов, оказывающих пара- и эндокринные эффекты. Продукты секреции адипоцитов являются гормонами (лептин, адипонектин, резистин и другие), воспалительными цитокинами (фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-6), протеинами ренин-ангиотензиновой системы, в то время как другие вовлечены в работу системы комплемента и сосудистый гемостаз (ингибитор активатора плазминогена-1). Жировая ткань является одним из важных мест активной продукции и метаболизма половых стероидов и глюкокортикоидов. Нарушение секреции и действия адипокинов при ожирении может быть ведущим фактором в развитии инсулинорезистентности, нарушения метаболизма липидов и глюкозы. Данные пептиды оказывают разнонаправленное влияние на организм и при нарушении взаимодействия способствуют развитию прежде всего ассоциированных с ожирением социально значимых заболеваний — атеросклероза, сахарного диабета 2-го типа, инфаркта миокарда, артериальной гипертензии, инсульта, а также разнообразных нарушений репродуктивной функции. В статье описаны основные адипокины, синтезируемые жировой тканью, их роль в регуляции пищевого поведения, функций репродуктивной системы, метаболических процессов и развитии инсулинорезистентности. **Целью обзора** является анализ публикаций, отражающий уже известные аспекты биологического действия и регуляции этих гормонов, а также новые данные последних лет.

Ключевые слова: жировая ткань, адипокины, лептин, ожирение, инсулинорезистентность

Для цитирования: Ковалева Ю. В. Гормоны жировой ткани и их роль в формировании гормонального статуса и патогенезе метаболических нарушений у женщин. Артериальная гипертензия. 2015;21(4):356–370. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-4-356-370.

Adipose tissue hormones and their role for female fertility and metabolic disorders

Yu. V. Kovalyova

North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Yuliya V. Kovalyova,
North-Western State Medical University
named after I. I. Mechnikov, 41 Kirochnaya
street, St Petersburg, Russia 193015.
Phone: +7(812)275-68-69.
Fax: +7(812)274-81-07.
E-mail: yuliya_kovalyova@inbox.ru

Received 14 July 2015;
accepted 24 July 2015.

Abstract

Adipose tissue plays a crucial role in the regulation of energy homeostasis, insulin sensitivity, and lipid/carbohydrate metabolism. These actions are mediated by both actions of a number of non-secreted proteins and hormones produced in adipocytes. Adipose tissue is a complex, essential and highly active metabolic and endocrine organ. It does not only respond to afferent signals from hormone systems and the central nervous system but also produces and secretes factors with important endocrine functions. These factors include leptin, adiponectin, resistin, cytokines, complement components, plasminogen activator inhibitor-1, proteins of the renin-angiotensin system. Adipose tissue is also a major site for metabolism of sex steroids and glucocorticoids. Hormones produced by adipose tissue play a critical role in the regulation of energy homeostasis, lipid and carbohydrate metabolism, reproduction, cardiovascular function and immunity. The hormones (leptin, adiponectin, resistin) and cytokines (tumor necrosis factor- α , interleukin-6) produced by the adipose tissue are the link between obesity and obesity-related complications. A review discusses the role of these hormones in the regulation of energy homeostasis and insulin action. This article presents an overview of the endocrine functions of adipose tissue and discusses the structure, function and clinical significance of adipokines. The purpose of the present review is to summarize the most important aspects of the biology, actions, and regulation of these hormones and to give an updated concept based on recent publications.

Key words: adipose tissue, adipokines, leptin, obesity, insulin resistance

For citation: Kovalyova YuV. Adipose tissue hormones and their role for female fertility and metabolic disorders. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2015;21(4):356–370. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-4-356-370.

Успехи фундаментальных наук последнего десятилетия позволили по-иному оценивать жировую ткань, играющую важную комплексную роль в организме. Большое значение имели открытия, посвященные изучению функции адипоцитов и фибробластов жировой ткани, в которых синтезируются гормоны, пептиды и другие биологически активные вещества, оказывающие влияние на метаболизм, сердечно-сосудистую и репродуктивную системы.

Результаты исследований, проведенных в последние годы, показали, что жировая ткань является

не только важнейшим депо энергии, но и своеобразным эндокринным «органом», продуцирующим целый ряд активных молекул — адипокинов, влияющих на потребление пищи, метаболические процессы, формирование оксидативного стресса и нарушений функции сердечно-сосудистой системы, то есть обладающих различными локальными, периферическими и центральными эффектами [1–4]. Адипокины действуют эндо-, пара- и интракринным путем. Клеточное развитие и экспрессия генов в процессе дифференцировки адипоцитов представлены на рисунке 1.

Продукты секреции адипоцитов, влияющие на развитие инсулинорезистентности и метаболических нарушений, приведены в таблице 1. Часть этих белков является провоспалительными цитокинами, часть принимает участие в метаболизме липидов, в то время как другие вовлечены в работу системы комплемента и сосудистый гемостаз.

В 1950 году впервые была описана экспериментальная модель ожирения — об-мыши. Мутации гена *ob*/*ob* у мышей ведут к развитию ожирения и сахарного диабета, который по клиническим проявлениям сходен с ожирением у человека. Парабиоз об-мыши с нормальной снижал потребление ею пищи и массу ее тела. Этот эксперимент показал, что об-мышь страдает генетическим расстройством, приводящим к неэффективной продукции гуморального фактора, снижающего питание в ответ на ожирение. В 1994 году последовательность об-гена (гена ожирения) была описана. Ген представлен в основном в адипоцитах белой жировой ткани. Молекулярно-генетические методы исследования показали, что ген *ob* кодирует выработку особого гормона, названного лептином (греч. *leptos* — тонкий).

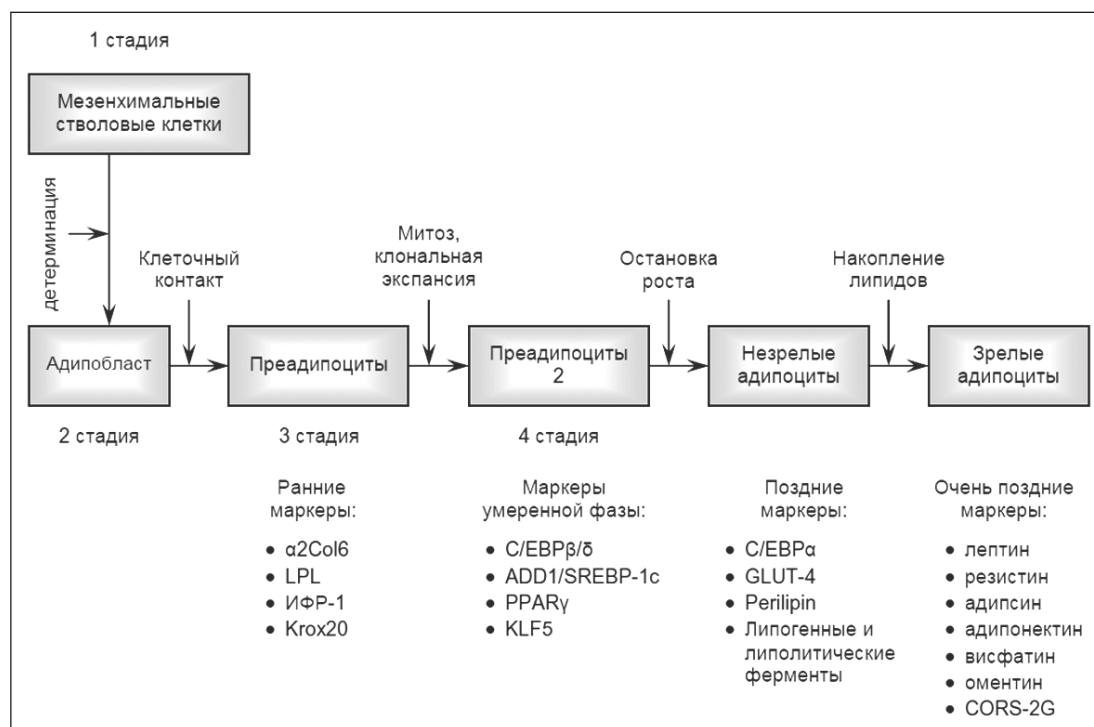
Лептин секретируется адипоцитами пропорционально массе жировой ткани и является важнейшим

регулятором энергетического обмена. Это белок с молекулярной массой 16 кДа, в состав которого входит 167 аминокислот; он имеет замкнутую внутримолекулярную дисульфидную связь, в крови циркулирует в виде мономера [5, 6].

Уже стало обыденным называть лептин «голосом жировой ткани», поскольку основное его действие заключается в подавлении аппетита после насыщения и стимуляции расходования энергии организмом. Это достигается посредством взаимодействия лептина с лептиновыми рецепторами в центральной нервной системе, в частности, локализованными в гипоталамусе, и с периферическими рецепторами, расположенными в жировой ткани, скелетных мышцах, поджелудочной железе и других тканях и органах [7, 8].

Действие лептина основано на активации специфического лептинового рецептора, представленного длинной и многочисленными короткими изоформами. Такие рецепторы располагаются в различных областях мозга — гипоталамусе, мозжечке, коре, гиппокампе, сосудистых сплетениях и эндотелии мозговых капилляров. К настоящему времени клонировано по крайней мере 6 изоформ рецептора к лептину, с помощью которых опосредуются био-

Рисунок 1. Клеточное развитие и экспрессия генов в процессе дифференцировки адипоцитов [по A. Shaffler и соавторам (2006) с модификацией]



Примечание: LPL — липопротеинлипаза; ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста 1-го типа; Krox20 — проадипогенный фактор; C/EBP, Ccaat-enhancer-binding proteins — Ccaat-энхансер-связывающий протеин; ADD1, adipocyte determination differentiation factor 1 — адипоцитарный, от детерминации- и от дифференцирования-зависимый фактор 1; PPARγ, peroxisome proliferator-activated receptors γ — рецептор, активируемый пролифератором пероксисом γ; KLF — транскрипционные Kruppel-подобные факторы; GLUT-4 — внутриклеточный переносчик глюкозы; CORS-2G — коллагенозные повторы, содержащие последовательность 26 кДа протеина.

Таблица 1

ПРОДУКТЫ СЕКРЕЦИИ АДИПОЦИТОВ

Класс белков	Представители
Провоспалительные цитокины и родственные цитокинам белки	Лептин Факторы некроза опухоли (ФНО- α и - β) Интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18)
Белки системы комплемента	Адипсин (фактор D) Адипонектин (ACR _{p30}) Белок, стимулирующий ацетилирование (ASP) Фактор C3 Фактор B
Провоспалительные адипокины	Резистин Апелин Висфатин
Белки системы фибринолиза	Ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1) Тканевой фактор Фибриноген-ангиопоэтин-связывающий белок
Липиды и белки, участвующие в метаболизме или транспорте липидов	Липопротеиновая липаза (LPL) Белок, переносящий эфиры холестерина Аполипопротеин E (ApoE) Ретинол-связывающий белок
Белки РААС	Ангиотензин
Белки иммунной системы	Белок хемотаксиса макрофагов и моноцитов-1 (MCP-1) Металлотионеин Белок, ингибирующий миграцию макрофагов (MIF)
Факторы роста	Инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1) и связывающие его белки Сосудисто-эндотелиальный фактор роста (СЭФР) Трансформирующий фактор роста β (ТФР- β) Фактор роста гепатоцитов
Белки острой фазы	Гаптоглобин α 1-кислый гликопротеин 24p3
Белки внеклеточного матрикса	Коллаген I, III, IV и VI типа Фибронектин Остеонектин Ламинин Матриксные металлопротеиназы 2-го и 9-го типа
Ферменты	Ароматаза P450 17 β -гидроксистероид-дегидрогеназа (17 β -ГСД) 11 β -гидроксистероид-дегидрогеназа (11 β -ГСД)
Другие адипокины	Пантофизин Простагландины, в том числе простаглицлин (Pg I ₂) Монобутирин Белки 1, 2 и 3 типа, разобщающие окислительное фосфорилирование Agouti сигнальный белок

Примечание: РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

логические влияния гормона. Большинство известных эффектов лептина опосредуется через рецепторы LRb (leptin receptor b). Под действием лептина в клетках гипоталамуса усиливается транскрипция около 80 генов. Связывание лептина со специфическими рецепторами в гипоталамусе изменяет экспрессию ряда нейропептидов, регулирующих нейроэндокринную функцию, потребление и расход

энергии в организме. Среди них наиболее изучены нейропептид Y (NPY), тиреотропин-релизинг-гормон и кортикотропин-релизинг-гормон.

Одним из механизмов действия лептина является регуляция пищевого поведения посредством ингибирования синтеза нейропептида Y в нейронах аркуатного ядра гипоталамуса, являющегося наиболее мощным орексигенным нейротрансмитте-

ром (он участвует в формировании чувства голода и стимулирует секрецию инсулина). Ингибирующее влияние лептина на продукцию нейропептида Y приводит к снижению аппетита, повышению тонуса симпатической нервной системы и расхода энергии, а также изменению обмена веществ в периферических органах и тканях. Лептин стимулирует продукцию контррегуляторного по отношению к нейропептиду Y глюкагоноподобного пептида-1, подавляющего аппетит и пищевое поведение. На уровне гипоталамуса лептин влияет на продукцию других нейропептидов, также участвующих в регуляции аппетита: меланоцитстимулирующего гормона, проопиомеланокортина, пептида, регулируемого кокаином и амфетамином (CARP), и так далее.

Установлено, что уровень лептина в крови повышается при увеличении массы жировой ткани, причем его продукция в подкожной жировой клетчатке выше, чем в висцеральных жировых депо. Концентрация лептина, однако, широко варьирует у людей с одинаковым показателем индекса массы тела, что подтверждает участие как генетических факторов, так и факторов окружающей среды в регуляции уровня этого гормона. Концентрация лептина отражает не только количество накопленного жира, но и нарушение энергетического обмена. При продолжительном голодании отмечено значительное его снижение, при переедании — повышение. При этом состав питательных компонентов в рационе на него не влияет. Вместе с тем доказано, что при увеличении массы тела на 10% уровень лептина повышается на 300%, а при последующем снижении массы тела на 10% — снижается всего лишь на 53%.

Инсулин и глюкокортикоиды стимулируют синтез лептина посредством воздействия на об-ген. Уровень лептина в крови практически сразу же изменяется при любых колебаниях концентрации кортикотропина и кортизола у здоровых мужчин, лютеинизирующего гормона (ЛГ) и эстрадиола — у здоровых женщин.

Экспрессия лептинового рецептора выявлена также в периферических тканях — легких, почках, печени, поджелудочной железе, надпочечниках, яичниках, стволовых клетках гемопоэза и скелетных мышцах. Столь широкая распространенность лептиновых рецепторов указывает на то, что лептин не только регулирует чувство насыщения, но и вызывает целый спектр эффектов, которые изучены пока недостаточно. По всей видимости, короткая изоформа лептиновых рецепторов, присутствующая в почках, регулирует клиренс лептина, а изоформы, находящиеся в эндотелии капилляров и сосудистых сплетений головного мозга, обеспечивают проник-

новение лептина из крови в ткань головного мозга через гематоэнцефалический барьер.

Дефицит лептина вовсе не является основной причиной развития ожирения. Напротив, у лиц с ожирением очень часто отмечается повышенный уровень лептина. Уровень лептина в сыворотке крови повышается с увеличением массы тела и степени ожирения, тогда как доказанная недостаточность секреции лептина встречается редко. Эти данные позволяют считать, что при ожирении имеет место резистентность к лептину на уровне транспорта в центральную нервную систему или на пострецепторном уровне. Избыток лептина приводит к подавлению секреции инсулина и вызывает инсулинорезистентность скелетных мышц и жировой ткани.

Ведущей функцией лептина, как показали последние исследования, является защита периферических тканей от эктопического накопления липидов. Лептин является антистеатогенным гормоном и, подобно инсулину, регулирует гомеостаз жирных кислот, предохраняя от развития липотоксикоза. В условиях лептинорезистентности эти эффекты не реализуются, происходят нарушения компенсаторного окисления избытка свободных жирных кислот и активация неокислительного пути их метаболизма. Это приводит к накоплению неокисленных продуктов метаболизма свободных жирных кислот и керамидов, нарушающих инсулинозависимое поглощение глюкозы тканями. В результате триглицериды откладываются как между волокнами скелетных и сердечной мышц, так и в клетках печени и миоцитах.

Таким образом, при избыточном развитии жировой ткани нарушение действия лептина может быть одним из ведущих факторов развития инсулинорезистентности и нарушения функции β -клеток поджелудочной железы [1, 9, 10]. У больных сахарным диабетом 2-го типа концентрация лептина обычно повышена в несколько раз. Его возможная роль в патогенезе сахарного диабета в настоящее время активно изучается. Высказывается предположение, что высокий уровень лептина может тормозить действие инсулина в печени, снижая активность ряда ферментов, регулирующих скорость глюконеогенеза, а в жировой ткани тормозит стимулированный инсулином транспорт глюкозы.

Помимо адипоцитов, лептин вырабатывается гладкомышечными клетками сосудистой стенки и кардиомиоцитами [11]. Обнаружено, что плазменный уровень лептина повышен при артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, инфаркте миокарда. Как по данным экспериментальных работ *in vitro*, так и по результатам

популяционных перекрестных и когортных исследований лептин играет протективную роль в развитии гипертрофии левого желудочка.

Показано, что дефицит лептина, связанный с наличием мутации гена лептина или лептинового рецептора, приводит к нарушениям функции гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы и щитовидной железы.

В последнее время получены данные, что лептин секретируется плацентой и яичниками. Это свидетельствует о его роли в регуляции репродуктивной системы [12]. Рецепторы к лептину обнаружены на поверхности гранулезных клеток, клеток теки и интерстициальных клеток яичников. Установлено, что лептин подавляет процессы стероидогенеза в гранулезных клетках и клетках теки, проявляя антагонизм по отношению к инсулиноподобному фактору роста 1 (ИФР-1), инсулину, ЛГ и трансформирующему фактору роста бета (ТФР-β). Кроме того, независимо от влияния на механизмы стероидогенеза высокие концентрации лептина подавляют развитие доминантного фолликула и нарушают овуляцию [6]. В литературе имеются данные о роли повышенного уровня лептина в патогенезе синдрома поликистозных яичников (СПКЯ). Согласно результатам исследования, проведенного P. R. Brzechffa и соавторами (1996), у значительной части женщин с СПКЯ уровни лептина оказались выше, чем ожидалось исходя из показателей индекса массы тела, свободного тестостерона, чувствительности к инсулину.

Давно известно, что значительное снижение объема жировой ткани препятствует нормальной репродуктивной функции. Было высказано предположение, что лептин меньше эволюционировал как гормон сытости и больше — как сигнал для репродуктивной системы об адекватном запасе энергии. Уровень лептина повышается на 50 % непосредственно перед началом полового созревания, в дальнейшем наблюдается его стабилизация на протяжении 2 лет. Для девочек характерен стабильный подъем уровня лептина на протяжении всего пубертатного периода с более высокими показателями на поздних стадиях, что соотносится с увеличением эстрогенов. Существует критический уровень лептина, необходимый для запуска репродуктивной системы. При низком уровне лептина может развиваться аменорея, что указывает на способность женского организма останавливать процесс овуляции при снижении массы жировой ткани, то есть недостаточности энергетических резервов.

В течение короткого времени в организме человека лептин может действовать как диуретический

фактор, способствующий выведению натрия и задержке калия. Однако при длительном воздействии лептин стимулирует метаболизм норадреналина и повышает тонус симпатической нервной системы. В этой связи активно изучается роль лептина в патогенезе артериальной гипертензии.

Сниженный уровень лептина может predispose к повышенной восприимчивости к инфекциям, что обусловлено снижением Т-клеточного иммунитета у истощенных пациентов [13].

В 1995–1996 годах независимыми группами японских и американских ученых был открыт еще один белковый гормон, синтезируемый адипоцитами, — адипонектин, название которого имеет многочисленные синонимы: ACRp30 (adipocyte complement-related protein 30 kDa), adipoQ и GBP28 (gelatin binding protein 28 kDa). Адипонектин является продуктом другого гена ожирения — apM1 (adipose most abundant gene transcript 1), который локализуется на хромосоме 3q27. Это коллагеноподобный белок, представляющий собой полипептид с молекулярной массой 30 кДа, содержащий 244 аминокислотных остатка, сходный по структуре с молекулой коллагена и фактора некроза опухолей бета (ФНО-β) и циркулирующий в периферическом кровообращении в 8 различных изоформах. Адипонектин обладает противовоспалительным и антиатерогенным действием.

В отличие от других адипокинов, секреция которых увеличивается пропорционально увеличению массы жировой ткани, концентрация адипонектина в крови обратно коррелирует с массой жировой ткани, то есть его уровень при ожирении ниже, чем у людей с нормальной массой тела. Многоцентровые исследования показали, что уровень адипонектина плазмы обратно пропорционален степени ожирения, массе жировой ткани, отношению окружности талии к окружности бедер, дислипидемии и инсулинорезистентности [14–17]. Концентрация адипонектина в плазме крови ниже у женщин с высоким индексом массы тела ($> 30 \text{ кг/м}^2$), гипертриглицеридемией и гиперинсулинемией; вместе с тем уровень адипонектина у женщин с сахарным диабетом выше, чем у мужчин [17]. Выявлена положительная корреляция уровня адипонектина с возрастом [17].

Адипонектин оказывает биологический эффект посредством связывания с рецепторами двух типов, активирование которых сопровождается снижением массы тела без уменьшения приема пищи, увеличением окисления жирных кислот в скелетных мышцах и печени и снижением их уровня в сыворотке крови. Кроме того, наблюдается уменьшение содержания глюкозы в крови без увеличения секреции инсулина

и снижение внутриклеточного содержания триглицеридов в мышцах и печени, что свидетельствует о повышении чувствительности тканей к инсулину и снижении инсулинорезистентности.

В ряде исследований показано важное protective действие адипонектина на развитие инсулинорезистентности. Адипонектин повышает чувствительность к инсулину путем активации липолиза, приводящей к снижению уровня циркулирующих жирных кислот и поступления их в печень, уменьшению содержания триглицеридов в печени и мышцах, и стимулирует окисление жирных кислот путем активации протеинкиназы, способствуя снижению продукции глюкозы печенью, синтеза триглицеридов, липопротеинов очень низкой плотности [18, 19]. Адипонектин также способствует уменьшению инсулинорезистентности, стимулируя фосфорилирование тирозина рецептора инсулина. В мышечной ткани адипонектин, подобно лептину, стимулирует окисление свободных жирных кислот, уменьшает интрамиоцеллюлярные накопления липидов и улучшает чувствительность мышечной ткани к инсулину.

В рамках проспективного изучения проблем рака и питания в Европе (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) выявлено, что низкий уровень адипонектина — независимый фактор увеличения риска развития сахарного диабета 2-го типа у относительно здоровых людей. Результаты научных работ дали основание многим исследователям рассматривать адипонектин в качестве маркера инсулинорезистентности у больных сахарным диабетом 2-го типа [16, 20].

При ожирении, сахарном диабете 2-го типа и ишемической болезни сердца (ИБС) уровень адипонектина в крови снижен [17, 19]. Клинические исследования также показали, что низкий уровень адипонектина ассоциирован с атерогенным липидным профилем и высоким уровнем артериального давления. У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и ИБС уровень адипонектина ниже, чем у пациентов без ИБС, что может свидетельствовать о его антиатерогенных свойствах. Предполагается, что адипонектин обладает антиатерогенными эффектами за счет стимуляции окисления жирных кислот и снижения уровня триглицеридов в плазме. Обнаружена взаимосвязь между низким уровнем адипонектина, ожирением, инсулинорезистентностью, ИБС и дислипидемией [21]. Содержание адипонектина в сыворотке крови обратно коррелирует с уровнем триглицеридов, атерогенным индексом, аполипопротеинами (Апо) АроВ или АроЕ и положительно — с липопротеинами высокой плотности и уровнем АроА-1.

Адипонектин рассматривается как кардиопротективный гормон, нормальное содержание которого ассоциировано со снижением оксидативного стресса, гипертрофии левого желудочка и воспаления [11].

Снижение уровня адипонектина может способствовать развитию связанных с ожирением метаболических нарушений и/или заболеваний, например, СПКЯ. Выявлено существенное снижение уровня адипонектина у женщин с СПКЯ, особенно при наличии ожирения, по сравнению с таковым у женщин с нормальной массой тела [16, 22, 23]. При этом низкий уровень адипонектина обусловлен именно инсулинорезистентностью, выявляемой у пациенток с СПКЯ, а не гиперандрогенией [23].

Высвобождаясь в кровеносную систему, адипонектин накапливается в сосудистой стенке в ответ на повреждение эндотелия и модулирует воспалительный процесс в эндотелии. Противовоспалительные эффекты адипонектина включают ингибирование экспрессии адгезивных молекул в эндотелиальных клетках, снижение адгезии моноцитов, ингибирование образования цитокинов макрофагами [24], а также снижение экспрессии С-реактивного белка в жировой ткани [25]. Вследствие этого происходит подавление воспалительных процессов.

Помимо этого, адипонектин ингибирует ФНО- α -индуцируемую активацию нуклеарного фактора каппа би (NF- κ B) в эндотелиоцитах и гладкомышечных клетках аорты человека посредством ингибирования фосфорилирования I κ B [25]. Физиологические концентрации адипонектина ингибируют сигнализацию NF- κ B в макрофагах и эндотелиальных клетках, что приводит к снижению экспрессии ФНО- α и молекул клеточной адгезии — молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 (vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1), молекулы межклеточной адгезии (intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1) и Е-селектина, а также выработки антагонистов к рецепторам противовоспалительных медиаторов — интерлейкинов (ИЛ) 10 и 1 — в лейкоцитах человека [24–26].

Также адипонектин способен подавлять образование тестостерона в яичниках [2, 27].

Адипсин — гормон, который играет важную роль в липолизе и поддержании нормального «адипостата». Он обладает сериновой протеазной активностью, идентичной таковой у комплементарного фактора D, продукция которого является начальным шагом в активации альтернативного пути системы комплемента.

Повышение уровня адипсина в крови сопровождается потерей массы жировой ткани и увеличением скорости метаболических процессов.

Изменение секреции адипсина, по-видимому, играет важную роль в патогенезе ожирения. Так, при ожирении, индуцированном диетой, уровень адипсина повышен и положительно коррелирует с индексом массы тела.

Предполагают, что адипсин может влиять на образование триглицеридов опосредованно через генерацию синтеза белка, стимулирующего ацелирование.

В 2001 году был выделен полипептид, названный резистином, который секретируется преимущественно преадипоцитами и в меньшей степени зрелыми адипоцитами в основном абдоминальной локализации [4, 28]. Резистин, или адипоцитспецифический секреторный фактор (ADSF/FIZZ3), является пептидом, состоящим из 114 аминокислотных остатков, и принадлежит к семейству цистеинсодержащих С-терминальных доменовых белков, называемых резистинподобными (*resistin-like molecules*, RELM) или FIZZ молекулами, вовлеченными в процессы воспаления. Ген резистина локализуется на хромосоме 19p13.3.

По экспериментальным данным, резистин участвует в регуляции углеводного обмена как антагонист инсулина, нейтрализуя тормозящее влияние инсулина на продукцию глюкозы печенью и снижая поглощение глюкозы скелетной мускулатурой независимо от транспортера глюкозы (*glucose transporter type 4*) GLUT-4. Изучение биологического действия резистина, секретируемого адипоцитами и эндокринными клетками желудочно-кишечного тракта, показало, что резистин индуцирует печеночную, но не периферическую резистентность к инсулину у крыс и, таким образом, отвечает за повышение скорости образования глюкозы печенью [29]. Однако роль резистина в механизмах развития инсулинорезистентности еще недостаточно ясна: имеются работы, в которых не удалось подтвердить его роль в патогенезе инсулинорезистентности. Убедительных данных о связи уровня резистина с ожирением и инсулинорезистентностью нет, хотя установлено, что при повышении резистина в крови инсулинорезистентность возрастает. Резистин снижает инсулинстимулированное поглощение глюкозы и может нарушать дифференцировку адипоцитов.

В период эмбрионального развития ген резистина экспрессируется в плаценте преимущественно в конце беременности, и его содержание в плазме крови беременных женщин значительно выше. Считается, что в этот период резистин выполняет роль регулятора углеводного обмена.

Повышение экспрессии гена резистина более выражено в жировых клетках абдоминальной области. Установлено также, что повышенная

экспрессия гена резистина в жировой ткани при центральном ожирении коррелирует с наличием сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний, что позволяет предположить возможность влияния этого гормона на связь сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний с центральным ожирением [30].

Имеются данные, что резистин способен увеличивать синтез тестостерона в яичниках [2].

Помимо лептина и других адипокинов, жировая ткань является местом образования провоспалительных цитокинов — ФНО и некоторых интерлейкинов.

Медиаторы воспаления — патогенетический компонент осложнений ожирения, метаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа, атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. Исследования, посвященные изучению роли провоспалительных цитокинов (ФНО- α и β , ИЛ-6, а также С-реактивного белка), позволили предположить, что воспаление участвует в патогенезе инсулинорезистентности, а указанные цитокины служат предикторами сосудистых осложнений сахарного диабета [31–34]. Биохимические маркеры воспаления (ФНО- α , 2-й тип растворимого рецептора ФНО- α , ИЛ-6, С-реактивный белок и растворимая молекула межклеточной адгезии 1-го типа) снижают чувствительность к инсулину, и жировая ткань полностью определяет взаимоотношения между цитокинами и инсулинорезистентностью.

ФНО- α экспрессируется лимфоцитами и адипоцитами и обладает скорее ауто- и паракринными, чем эндокринными эффектами. При ожирении имеет место повышенная экспрессия его гена как в жировой ткани, так и в мышцах [35], а также возрастает экспрессия рецептора 2-го типа к ФНО- α в жировой ткани. Уровень ФНО- α в жировой ткани коррелирует с массой жировой ткани и гиперинсулинемией. ФНО- α стимулирует секрецию лептина, и действие его опосредовано ИЛ-1. Введение ФНО- α вызывает уменьшение потребления пищи, задержку опорожнения желудка, ингибирует действие инсулина, модулирует уровни глюкагона и глюкокортикоидов, стимулирует термогенез.

Вследствие повышенной секреции ФНО- α и ИЛ-6 висцеральный жир оказывает провоспалительный эффект. Данные провоспалительные цитокины активируют фактор транскрипции ответа на окислительный стресс NF- κ B [36].

ФНО- α на сегодняшний день рассматривается в качестве основного медиатора инсулинорезистентности в жировой ткани. Избыточное содержание жировой ткани ассоциировано с повышением продукции ФНО- α , что индуцирует развитие ин-

сулинорезистентности, при этом уровень ФНО- α коррелирует с ее степенью и тяжестью [34]. Избыток жировой ткани при ожирении ведет к ее инфильтрации иммунными клетками и ремоделированию, что провоцирует воспаление в ней [33, 37–39]. Высвобождение провоспалительных цитокинов стимулирует липолиз и вызывает инсулинорезистентность, приводя к дисфункции жировой ткани и системным метаболическим нарушениям. Воспалительные цитокины могут самостоятельно индуцировать инсулинорезистентность прямым воздействием на этапе пострецепторного взаимодействия инсулина или посредством жировой ткани. Механизм действия ФНО- α на чувствительность к инсулину заключается в снижении активности тирозинкиназы инсулинового рецептора и усилении фосфорилирования серина IRS-1 — субстрата инсулинового рецептора, а также в торможении экспрессии внутриклеточных переносчиков глюкозы (GLUT-4) в жировой и мышечной ткани. Кроме того, ФНО- α может уменьшать сигнал непосредственно через рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами гамма (peroxisome proliferator-activated receptors γ , PPAR- γ). ФНО- α также может способствовать развитию инсулинорезистентности непрямым путем, через стимуляцию липолиза в адипоцитах. При снижении массы тела уровень ФНО- α снижается, и чувствительность к инсулину возрастает [40].

Открытие факта повышенного содержания ФНО- α в жировой ткани как индуктора ассоциированной с ожирением инсулинорезистентности обозначило новую эру в понимании воспаления как механизма, лежащего в основе метаболической дисфункции, которая предшествует сахарному диабету 2-го типа [41].

Еще один цитокин, вырабатываемый жировой тканью, — ФНО- β — имеет молекулярную массу 17 кДа и экспрессируется как в иммунных, так и в неиммунных клетках, включая эндотелиоциты, фибробласты и адипоциты. Повышение содержания ФНО- β в сыворотке крови сочетается с наличием ожирения, инсулинорезистентностью, увеличением концентрации С-реактивного белка и ИЛ-6, а также ускорением апоптоза [36]. Установлено, что высвобождение ФНО- β из клеток жировой ткани аналогично его высвобождению из моноцитов или макрофагов. Повышение экспрессии гена ФНО- β в адипоцитах животных и при ожирении у человека сопровождается повышением степени выраженности инсулинорезистентности. Это позволило сделать вывод, что данный цитокин является одним из ключевых медиаторов ее развития. Это антиинсулиновое действие ФНО- β является следствием

его влияния на снижение экспрессии GLUT-4 и ингибирования тирозинкиназы рецепторов инсулина в клетках и тканях-мишенях.

Пропорционально увеличению массы жировой ткани в крови нарастает концентрация ИЛ-6 [34]. Жировые клетки сальника продуцируют в 2–3 раза больше ИЛ-6, чем адипоциты подкожной локализации. В связи со спецификой расположения висцеральной жировой ткани секретируемый ею ИЛ-6 имеет возможность прямого воздействия на метаболические процессы путем подавления чувствительности рецепторов инсулина непосредственно в печени.

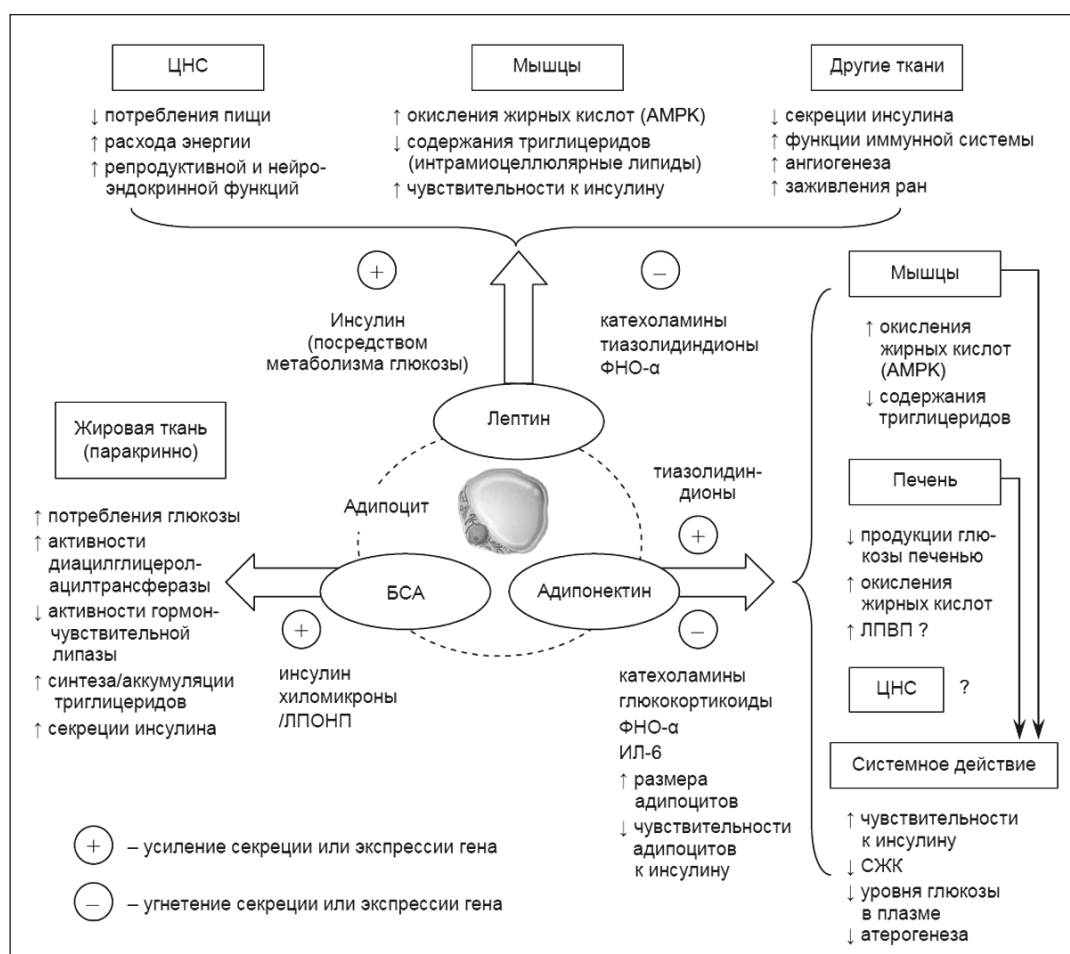
Уровень экспрессии гена ИЛ-6 в жировой ткани напрямую коррелирует как со степенью активации поглощения глюкозы, так и с выраженностью инсулинорезистентности *in vivo* и *in vitro* [34, 40]. Внутривенное введение ИЛ-6 у человека сопровождается повышением уровня свободных жирных кислот и глицерола в сыворотке крови, что является следствием его влияния на липолиз жировой ткани.

Согласно современным представлениям, ИЛ-6 является веществом, чувствительным к уровню глюкозы, способствует снижению уровня гликогена мышц, стимулирует выработку глюкозы в печени и улучшает поглощение глюкозы скелетной мускулатурой. При выполнении физических нагрузок при истощении запасов гликогена уровень ИЛ-6 существенно повышается. У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа базальный уровень ИЛ-6 в плазме более высок.

Жировая ткань является местом секреции и других биологически активных веществ, к которым относится белок, стимулирующий ацетилирование — БСА (acylation stimulating protein, ASP), или C3adesArg. Считается, что БСА образуется в результате взаимодействия нескольких факторов комплекса, таких как фактор С3, фактор В и фактор D (адипсин). Роль и биологическое значение БСА интенсивно изучаются. Показано, что липопротеины (в частности, хиломикроны) влияют на увеличение высвобождения БСА.

У человека содержание БСА в сыворотке крови обратно связано с распределением глюкозы в организме в условиях эугликемической клэмп-методики [42]. Это может свидетельствовать о его роли в формировании чувствительности тканей к инсулину. БСА вовлечен в обмен жиров (ингибирует гормончувствительную липазу, повышает активность диацилглицеринтрансферазы и этерификацию жирных кислот, синтез триглицеридов, увеличивая их депонирование в жировых депо, а также снижает липолиз и выделение незетерифицированных жирных

Рисунок 2. Гормоны жировой ткани: мишени, регуляция, взаимодействия



Примечание: БСА — белок, стимулирующий ацетилирование; ЦНС — центральная нервная система; СЖК — свободные жирные кислоты; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности; АМРК — аденозин монофосфат-киназа; ФНО-α — фактор некроза опухоли α; ИЛ-6 — интерлейкин-6.

кислот из адипоцитов) и углеводов (увеличивает поглощение глюкозы периферическими тканями и повышает усвоение глюкозы адипоцитами путем стимуляции транслокации транспортера глюкозы к периферии клетки, а также усиления глюкозо-стимулированной секреции инсулина В-клетками поджелудочной железы) [43]. Хотя эти эффекты проявляются независимо, они дополняют действие инсулина. Концентрация БСА в сыворотке крови повышена у больных с ожирением, инсулинорезистентностью, дислипидемией, сахарным диабетом 2-го типа и ИБС.

Мишени действия, механизмы регуляции и взаимодействие основных адипокинов (лептина, адипонектина и БСА) представлены на рисунке 2.

Висфатин — еще один гормон жировой ткани, который был открыт в 2005 году [4]. Он представляет собой белок массой 52 кДа, синтезируемый висцеральными адипоцитами. Установлено, что этот белок является острофазовым белком воспаления и повышается при синдроме острого поражения

легких. Висфатин угнетает развитие апоптоза, который был активирован нейтрофилами.

Висфатин играет физиологическую роль в регуляции инсулинпродуцирующих клеток [44] и метаболизма мышечных клеток [45].

Показано, что эффекты висфатина по накоплению жировых депо реализуются через инсулиновые рецепторы. Связываясь с инсулиновыми рецепторами, висфатин активирует их. Введение рекомбинантного висфатина у мышей действует на инсулиновый рецептор аналогично инсулину [46]. Уровень висфатина в циркулирующих клетках крови напрямую коррелирует с индексом массы тела, окружностью талии и индексом инсулинорезистентности. Его уровень повышен при ожирении [47] и сахарном диабете 2-го типа [48]; при этом он отрицательно коррелирует с маркерами воспаления и выраженностью атеросклероза [47, 49]. В многоядерных клетках крови у больных сахарным диабетом 2-го типа количество митохондриальной рибонуклеиновой кислоты (мРНК)

висфатина в несколько раз выше по сравнению с пациентами с сахарным диабетом и дефицитом массы тела, или практически здоровыми лицами. Считается, что висфатин участвует в атерогенезе, а также в патогенезе артериальной гипертензии при ожирении и сосудистых осложнениях сахарного диабета. И, хотя только дальнейшие исследования разъяснят механизм многих изученных изменений, уже сейчас понятно, что висфатин является важным иммунорегулятором с выраженными противовоспалительными свойствами.

Васпин (visceral adipose tissue-derived serpin, серпин A12) — член семейства ингибиторов сериновых протеаз с массой 45–50 кДа, который синтезируется адипоцитами висцеральной жировой ткани [50–52]. Комплементарная дезоксирибонуклеиновая кислота (кДНК) васпина была изолирована из висцеральной белой жировой ткани крыс с ожирением линии Otsuka Long-Evans Tokushima fatty (OLETF) — животной модели абдоминального ожирения при сахарном диабете 2-го типа [50, 51]. Человеческий, мышинный и крысиный васпины состоят из 395, 394 и 392 аминокислотных остатков соответственно, этот адипокин имеет около 40 % гомологии с 1-антитрипсином [50]. Васпин относится к группе серпинов, состоящей из неоднородных по своей структуре молекул, угнетающих протеазную активность. Кроме того, серпины принимают участие в метаболизме и транспорте гормонов, угнетении воспалительного каскада, регуляции свертывания крови и ангиогенезе. У человека васпин синтезируется не только висцеральными, но и подкожно-жировыми адипоцитами. Обнаружена секреция васпина в коже, гипоталамусе, печени, островках поджелудочной железы, желудке [51, 53].

Экспрессия васпина тесно коррелирует с количеством жировой ткани и достаточно редко обнаруживается у худых людей. Так, секреция мРНК васпина не определялась у пациентов с нормальной массой тела (индекс массы тела $< 25 \text{ кг/м}^2$) и наиболее часто определялась у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [54]. Экспрессия висцерального васпина значительно коррелирует с индексом массы тела, процентом жира и концентрацией глюкозы в плазме крови через 2 часа при проведении глюкозотолерантного теста. Экспрессия мРНК васпина в подкожной жировой ткани также коррелирует с инсулином плазмы крови натощак и скоростью инфузии глюкозы при проведении эугликемического клэмп-теста [54]. Низкое содержание васпина в крови ассоциировано с высоким уровнем физической активности [52]. Так, сывороточные концентрации васпина, как было показано, ниже у худощавых субъектов и спортсменов с длительным опытом

физической активности [55]. В то же время физическая активность у нетренированных людей вызывает повышение уровня васпина: курс физических упражнений в течение 4 недель сопровождается существенным повышением концентрации этого адипокина в крови [52, 55].

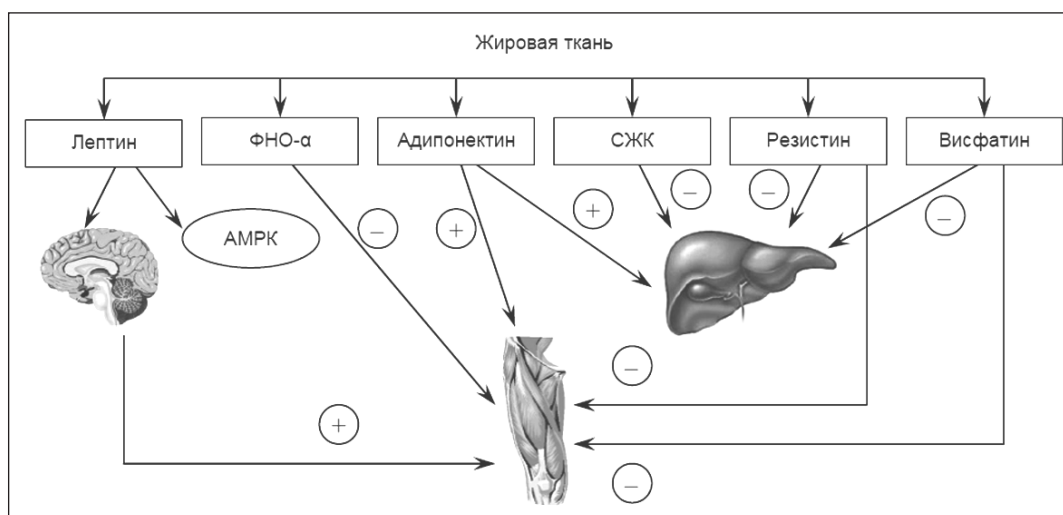
Уровень васпина у женщин значительно выше, чем у мужчин [52]. При этом гендерные различия в концентрации васпина формируются еще в пубертатном периоде: у девочек его содержание в крови выше, чем у мальчиков [53]. Обнаружено, что у девочек концентрация васпина повышается с возрастом и стадией пубертата, тогда как у мальчиков таких изменений не наблюдается [53].

Секреция васпина повышена при ожирении, инсулинорезистентности и сахарном диабете 2-го типа [51–55]. Васпин уменьшает определенные отклонения, наблюдаемые при ожирении, ассоциированном с сахарным диабетом, и метаболическом синдроме, повышая толерантность к глюкозе и чувствительность тканей к инсулину, особенно в клетках белой жировой ткани, а также нормализуя экспрессию генов, активация которых способствует развитию инсулинорезистентности [50]. При назначении рекомбинантного человеческого васпина повышается чувствительность к инсулину и нормализуется экспрессия генов жировой ткани. Таким образом, васпин рассматривается как адипокин, обладающий способностью повышать чувствительность к инсулину [53–55].

Апелин секретируется адипоцитами и эндотелиальными клетками. Уровень его повышен при ожирении, особенно в сочетании с гиперинсулинемией [56] и гиперхолестеринемией [57]. Апелин регулирует диаметр кровеносных сосудов при ангиогенезе [58]. Повышенная секреция апелина ассоциирована с воспалительной реакцией [59]. Секреция апелина угнетается при голодании и вновь увеличивается при последующем приеме пищи. Инсулин способен непосредственно регулировать секрецию апелина, по-видимому, путем контроля в адипоцитах экспрессии генов, ответственных за его синтез [56]. Эти данные представляют новый аспект механизма действия инсулина. Тот факт, что инсулин способен контролировать секрецию адипокинов, по крайней мере, некоторых, указывает на весьма сложные пути влияния этого гормона на метаболизм, на наличие не только широко известных прямых, но и опосредованных эффектов.

Оментин синтезируется адипоцитами висцерального жира. Уровень его повышен при ожирении и инсулинорезистентности [60]. Полагают, что физиологическое значение этого адипокина сводится к модуляции периферических эффектов инсулина [61, 62].

Рисунок 3. Влияние гормонов жировой ткани на чувствительность к инсулину



Примечание: ФНО-α — фактор некроза опухоли α; СЖК — свободные жирные кислоты; АМРК — аденозин монофосфат-киназа.

Выявлено благоприятное влияние оментина на воспаление, гомеостаз глюкозы и протективный эффект в отношении сердечно-сосудистой патологии [63].

Экспрессия адипокинов зависит от различных параметров: общая жировая масса, процентное содержание и характер распределения жира. Положительная корреляция с массой белой жировой ткани наблюдается у всех адипокинов, кроме адипонектина и оментина [64].

Висцеральная жировая ткань играет важную роль в развитии и прогрессировании инсулиноре-

зистентности. Гормоны жировой ткани, за исключением адипонектина, снижают чувствительность периферических тканей к инсулину, что сопровождается повышением степени выраженности инсулинорезистентности (рис. 3). Известно, что инсулинорезистентность более выражена у лиц с абдоминальным типом ожирения [65]. Как оказалось, это обусловлено неодинаковой экспрессией генов гормонов жировой ткани в абдоминальной и подкожной жировой клетчатке (табл. 2). В экспериментальных и клинических исследованиях

Таблица 2

РАЗЛИЧИЯ В СЕКРЕЦИИ ГОРМОНОВ ПОДКОЖНОЙ И ВИСЦЕРАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Название гормона или пептида	Различия в секреции и экспрессии гена
Лептин	Подкожная жировая ткань > Висцеральная жировая ткань
Адипонектин	Подкожная жировая ткань > Висцеральная жировая ткань
ФНО-α	Подкожная жировая ткань > Висцеральная жировая ткань
Резистин	Висцеральная жировая ткань > Подкожная жировая ткань
Висфатин	Висцеральная жировая ткань > Подкожная жировая ткань
ИЛ-6	Висцеральная жировая ткань > Подкожная жировая ткань
РАI-1	Висцеральная жировая ткань > Подкожная жировая ткань
Ангиотензиноген	Висцеральная жировая ткань > Подкожная жировая ткань
Рецептор к андрогенам	Висцеральная жировая ткань > Подкожная жировая ткань
Липолитический ответ к катехоламинам	Висцеральная жировая ткань > Подкожная жировая ткань
β ₁ -и β ₂ -адренергические рецепторы	Висцеральная жировая ткань > Подкожная жировая ткань
Делеция рецепторов к инсулину (11 экзон)	Висцеральная жировая ткань > Подкожная жировая ткань
Рецептор к глюкокортикоидам	Висцеральная жировая ткань > Подкожная жировая ткань
PPARγ	Подкожная жировая ткань > Висцеральная жировая ткань
Антилиполитический эффект инсулина	Подкожная жировая ткань > Висцеральная жировая ткань
Аффинность рецепторов инсулина	Подкожная жировая ткань > Висцеральная жировая ткань
Экспрессия IRS-1	Подкожная жировая ткань > Висцеральная жировая ткань

Примечание: ФНО-α — фактор некроза опухоли α; ИЛ-6 — интерлейкин-6; РАI-1 — ингибитор активатора плазминогена; PPARγ (peroxisome proliferator-activated receptors γ) — рецептор, активируемый пролифератором пероксисом γ; IRS-1 (insulin receptor substrate 1) — субстрат инсулинового рецептора.

с использованием метода эугликемического клэмп показана прямая зависимость между степенью развития абдоминально-висцеральной жировой ткани и выраженностью инсулинорезистентности.

Как следует из таблицы, висцеральная жировая клетчатка секретирует значительно более высокое количество гормонов, усиливающих проявление инсулинорезистентности (резистин и другие), причем в висцеральной клетчатке снижается секреция гормонов, влияние которых заключается в снижении степени выраженности инсулинорезистентности (адипонектин).

Дисфункция жировой ткани характеризуется снижением чувствительности к инсулину, гипоксией, повышением параметров внутриклеточного стресса, повышением аутофагии и апоптоза, развитием воспаления [66]. В результате адипоциты запускают сигналы, способствующие возникновению провоспалительного, диabetогенного и атерогенного профиля сыворотки крови.

Жировая ткань является одним из важных мест активной продукции и метаболизма стероидов, что обеспечивается активностью ароматаз, позволяющих конвертировать фракции циркулирующих андрогенов (андростендион и тестостерон) в эстрогены (эстрон и эстрадиол соответственно). Еще в 1978 году П. Синтери и П. Макдональд обнаружили, что в жировой ткани происходит ароматизация андрогенов, и таким путем образуется треть циркулирующих эстрогенов. Связь между количеством жировой ткани и содержанием эстрогенов была выявлена в ряде исследований. Выраженность ароматизации существенно коррелирует с массой жира. Жировая ткань содержит и другие ферментные системы, такие как 17 β -гидроксистероид-дегидрогеназа (17 β -ГСД), которая катализирует трансформацию эстрадиола в эстрон, андростендиона в тестостерон, дегидроэпиандростерон-сульфат (ДЭА) в Δ^4 -андростендиол (А-диол).

Значительные количества стероидов сохраняются в жировой ткани. Так, положительный градиент ткань/плазма подтвержден для обоих эстрогенов и основных андрогенов (ДЭА, андростендион, тестостерон, А-диол), за исключением ДЭА-С. Как и в плазме, концентрация половых гормонов в жировой ткани с возрастом снижается.

Еще в 1999 году академик Ю. А. Панков, изучая секрецию лептина адипоцитами, обосновал представление о жировой ткани как об эндокринном органе. Исследования последних 10 лет убедительно подтвердили эндокринную функцию жировой ткани. Имеющиеся на сегодняшний день сведения позволяют утверждать, что гормоны жировой ткани оказывают как прямое, так и опосредованное влия-

ние на гипоталамические центры голода и насыщения, центры регуляции гонадотропной функции гипофиза, процессы патогенеза сахарного диабета и инсулинорезистентности. Если адипоцит — это клетка, продуцирующая специфические гормоны, клетка, в которой андрогены ароматизируются в эстрогены, следовательно, жировая ткань — это гормонально активный «орган», а значит, зона интересов эндокринолога. Проводимые исследования призваны выяснить патогенетическое значение и причину патологических изменений гормональной функции жировой ткани, возможные неадекватные реакции периферических тканей на действие адипокинов, изменение чувствительности к ним. Наконец, стоит задача поиска путей терапевтической коррекции нарушений секреции адипокинов и их влияния на метаболизм и функции физиологических систем и отдельных клеток.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The author declares no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Blüher M, Mantzoros CS. From leptin to other adipokines in health and disease: facts and expectations at the beginning of the 21st century. *Metabolism*. 2015;64(1):131–45. doi: 10.1016/j.metabol.2014.10.016
2. Mitchell M, Armstrong DT, Robker RT, Norman RJ. Adipokines: implications for female fertility and obesity. *Reproduction*. 2005;130(5):583–597.
3. Schäffler A, Müller-Ladner U, Schölmerich J, Büchler C. Role of adipose tissue as an inflammatory organ in human diseases. *Endocr Rev*. 2006;27(5):449–67.
4. Smitka K, Marešová D. Adipose tissue as an endocrine organ: an update on pro-inflammatory and anti-inflammatory microenvironment. *Prague Med Rep*. 2015;116(2):87–111. doi: 10.14712/23362936.2015.49.
5. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;316(2):129–139.
6. Hausman GJ, Barb CR, Lents CA. Leptin and reproductive function. *Biochimie*. 2012;94(10):2075–2081.
7. McMillen JC, Edwards LJ, Duffield J, Muhlhausler BS. Regulation of leptin synthesis and secretion before birth: implications for the early programming of adult obesity. *Reproduction*. 2006;131(3):415–427.
8. Shimizu H, Oh IS, Okada S, Mori M. Leptin resistance and obesity. *Endocr J*. 2007;54(1):17–26.
9. Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S, Bastard JP. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab*. 2008;34(1):2–11.
10. Blüher M. Adipose tissue dysfunction in obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2009;117(6):241–250.
11. Ghantous CM, Azrak Z, Hanache S, Abou-Kheir W, Zeidan A. Differential role of leptin and adiponectin in cardiovascular system. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:534320. doi: 10.1155/2015/534320
12. Hausman GJ, Barb CR. Adipose tissue and the reproductive axis: biological aspects. *Endocr Dev*. 2010;19:31–44.

13. Raucii R, Rusolo F, Sharma A, Colonna G, Castello G, Costantini S. Functional and structural features of adipokine family. *Cytokine*. 2013;61(1):1–14. doi: 10.1016.
14. Guerre-Millo M. Adiponectin: an update. *Diabetes Metab*. 2008;34(1):12–8.
15. Matsuzawa Y. Adiponectin: a key player in obesity related disorders. *Curr Pharm Des*. 2010;16(17):1896–1901.
16. Groth SW. Adiponectin and polycystic ovary syndrome. *Biol Res Nurs*. 2010;12(1):62–72. doi: 10.1177/1099800410371824
17. Aleidi S, Issa A, Bustanji H, Khalil M, Bustanji Y. Adiponectin serum levels correlate with insulin resistance in type 2 diabetic patients. *Saudi Pharm J*. 2015;23(3):250–256. doi: 10.1016/j.jsps.2014.11.011
18. Tilg H, Moschen AR. Role of adiponectin and PBEF/visfatin as regulators of inflammation: involvement in obesity-associated diseases. *Clin Sci (Lond)*. 2008;114(4):275–288. doi: 10.1042/CS20070196
19. Spranger J, Kroke A, Möhlig M, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet*. 2003;361(9353):226–228.
20. Park SE, Park CY, Sweeney G. Biomarkers of insulin sensitivity and insulin resistance: Past, present and future. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2015;4:1–11.
21. Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, Muraguchi M, Ouchi N, Takahashi M et al. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res*. 2000;32(2):47–50. doi: 10.1055/s-2007-978586.
22. Orio F Jr, Palomba S, Cascella T, Milan G, Mioni R, Pagano C et al. Adiponectin levels in women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2619–2623.
23. Toulis KA, Goulis DG, Farmakiotis D, Georgopoulos NA, Katsikis I, Tarlatzis BC et al. Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and a meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2009;15(3):297–307. doi: 10.1093/humupd/dmp006
24. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood*. 2000;96(5):1723–1732.
25. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- κ B signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation*. 2000;102(11):1296–1301.
26. Wolf AM, Wolf D, Rumpold H, Enrich B, Tilg H. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;323(2):630–635.
27. Riestra P, Garcia-Anguila A, Ortega L, Garcés C. Relationship of adiponectin with sex hormone levels in adolescents. *Horm Res Paediatr*. 2013;79(2):83–87.
28. Fischer-Posovszky P, Wabitsch M, Hochberg Z. Endocrinology of adipose tissue — an update. *Horm Metab Res*. 2007;39(5):314–321.
29. Waki H, Tontonoz P. Endocrine functions of adipose tissue. *Annu Rev Pathol*. 2007;2:31–56.
30. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MI, Lima FB. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(Suppl 5):S192–203.
31. Maury E, Brichard SM. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;314(1):1–16. doi: 10.1016/j.mce.2009.07.031
32. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw*. 2006;17(1):4–12.
33. Heilbronn LK, Campbell LV. Adipose tissue macrophages, low grade inflammation and insulin resistance in human obesity. *Curr Pharm Des*. 2008;14(12):1225–1230.
34. Thomas S, Suresh S, Sudheesh M, Vijayakumar T. Association of insulin resistance with adipocytokine levels in patients with metabolic syndrome. *Indian J Clin Biochem*. 2015;30(2):155–160. doi: 10.1007/s12291-014-0423-7
35. Клебанова Е. М., Балаболкин М. И. Гормоны жировой ткани и их роль в патогенезе сахарного диабета 2-го типа. *Лечащий врач*. 2010;11:27–33. [Klebanova EM, Balabolkin MI. Hormones of adipose tissue and their role in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Lechaschiy vrach = Physician*. 2010;11:27–33. In Russian].
36. Coppack SW. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc Nutr Soc*. 2001;60(3):349–356.
37. Axelsson J, Heimbürger O, Lindholm B, Stenvinkel P. Adipose tissue and its relation to inflammation: the role of adipokines. *J Ren Nutr*. 2005;15(1):131–136.
38. Calabrò P, Limongelli G, Pacileo G, Di Salvo G, Golino P, Calabrò R. The role of adiposity as a determinant of an inflammatory milieu. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2008;9(5):450–60.
39. Grant RW, Stephens JM. Fat in flames: Influence of cytokines and pattern recognition receptors on adipocyte lipolysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2015: ajpendo.00053.2015. doi: 10.1152/ajpendo.00053.2015
40. Bastard JP, Jardel C. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(9):3338–3342.
41. Tsai S, Clemente-Casares X, Revelo XS, Winer S, Winer DA. Are obesity-related insulin resistance and type 2 diabetes autoimmune diseases? *Diabetes*. 2015;64(6):1886–1897. doi: 10.2337/db14-1488
42. Havel PJ. Update on adipocyte hormones. Regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism. *Diabetes*. 2004;53(Suppl 1):S143–151.
43. Cianflone K, Xia Z, Chen LY. Critical review of acylation-stimulating protein physiology in humans and rodents. *Biochem Biophys Acta*. 2003;1609(2):127–143.
44. Tanaka T, Nabescima Y. Nampt/PBEF/Visfatin: a new player in beta cell physiology and in metabolic diseases? *Cell Metab*. 2007;6(5):341–343.
45. Krzysik-Walker SM, Ocón-Grove OM, Maddineni SR, Hendricks GL. 3rd, Ramachandran R. Is visfatin an adipokine or myokine? Evidence for greater visfatin expression in skeletal muscle than visceral fat in chickens. *Endocrinology*. 2008;149(4):1543–1550.
46. Sethi JK, Vidal-Puig A. Visfatin: the missing link between intra-abdominal obesity and diabetes? *Trends Mol Med*. 2005;11(8):344–347.
47. Araki S, Dobashi K, Kubo K, Kawagoe R, Yamamoto Y, Kawada Y et al. Plasma visfatin concentration as a surrogate marker for visceral fat accumulation in obese children. *Obesity*. 2008;16(2):384–348. doi: 10.1038/oby.2007.54
48. Algasham AA, Barakat YA. Serum visfatin and its relation to insulin resistance and inflammation in type 2 diabetic patients with and without macroangiopathy. *Saudi Med J*. 2008;29(2):185–192.
49. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol*. 2007;178(3):1748–1758.
50. Hida K, Wada J, Eguchi J, Zhang H, Baba M, Seida A et al. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005;102(30):10610–10615. doi: 10.1073/pnas.0504703102

51. Blüher M. Vaspin in obesity and diabetes: pathophysiological and clinical significance. *Endocrine*. 2012;41(2):176–182. doi: 10.1007/s12020-011-9572-0
52. Youn BS, Klötting N, Kratzsch J, Lee N, Park JW, Song ES et al. Serum vaspin concentrations in human obesity and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2008;57(2):372–377.
53. Körner A, Neef M, Friebe D, Erbs S, Kratzsch J, Dittrich K et al. Vaspin is related to gender, puberty and deteriorating insulin sensitivity in children. *Int J Obes*. 2011;35(4):578–586. doi: 10.1038/ijo.2010.196
54. Klötting N, Berndt J, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schön MR et al. Vaspin gene expression in human adipose tissue: association with obesity and type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;339(1):430–436.
55. Li Q, Chen R, Moriya J, Yamakawa J, Sumino H, Kanda T et al. A novel adipocytokine, visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor (vaspin), and obesity. *J Int Med Res*. 2008;36(4):625–629.
56. Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigné C, Mazzucotelli A et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology*. 2005;146(4):1764–1771.
57. Tasci I, Dogru T, Naharci I, Erdem G, Yilmaz MI, Sonmez A et al. Plasma apelin is lower in patients with elevated LDL-cholesterol. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2007;115(7):428–432.
58. Kidoya H, Ueno M, Yamada Y, Mochizuki N, Nakata M, Yano T et al. Spatial and temporal role of the apelin/APJ system in the calibre size regulation of blood vessels during angiogenesis. *EMBO J*. 2008;27(3):522–534. doi: 10.1038/sj.emboj.7601982
59. García-Díaz D, Campión J, Milagro FI, Martínez JA. Adiposity dependent apelin gene expression: relationships with oxidative and inflammation markers. *Mol Cell Biochem*. 2007;305(1–2):87–94.
60. de Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, Glynn NM, Yu DZ, Pray J et al. Omentin plasma level and gene expression and are decreased in obesity. *Diabetes*. 2007;56(6):1655–1661.
61. Yang RZ, Lee MJ, Hu H, Pray J, Wu HB, Hansen BC et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;290(6):E1253–1261.
62. Wurm S, Neumeier M, Weigert J, Schäffler A, Buechler C. Plasma levels of leptin, omentin, collagenous repeat-containing sequence of 26-kDa protein (COPS-26) and adiponectin before and after oral glucose uptake in slim adults. *Cardiovasc Diabetol*. 2007;6:7. doi: 10.1186/1475-2840-6-7
63. Tan YL, Zheng XL, Tang CK. The protective functions of omentin in cardiovascular diseases. *Clin Chim Acta*. 2015; pii: S0009-8981(15)00282-X. doi: 10.1016/j.cca.2015.05.019
64. Fietta P, Delsante G. Focus on adipokines. *Theor Biol Forum*. 2013;106(1–2):103–29.
65. Matsuzawa Y. The role of fat topology in the risk of disease. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(Suppl 7):S83–92.
66. Klötting N, Blüher M. Adipocyte dysfunction, inflammation and metabolic syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*. 2014;15(4):277–287. doi: 10.1007/s11154-014-9301-0.

Информация об авторе:

Ковалева Юлия Викторовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии имени С. Н. Давыдова ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России.

Author information:

Yuliya V. Kovalyova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology named after S. N. Davydov, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov.