



¹ Национальный
научно-
исследовательский
институт
общественного
здоровья
им. Н.А. Семашко

² Институт
профессионального
образования
Первого Московского
государственного
медицинского
университета
им. И.М. Сеченова

Метаболическая активность жировой ткани

А.Н. Шакина¹, К.А. Горбенко²

Адрес для переписки: Александра Николаевна Шакина, Shakina99@inbox.ru

Для цитирования: Шакина А.Н., Горбенко К.А. Метаболическая активность жировой ткани. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (1): 26–34.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-1-26-34

Темпы распространения ожирения настолько велики, что Всемирная организация здравоохранения сочла возможным признать его неинфекционной эпидемией XXI в. На сегодняшний день доказано, что жировая ткань обладает высоким уровнем метаболической активности, а также является акцептором и продуцентом ряда биологически активных соединений пептидной и непептидной природы, способных регулировать разные функции организма, что дает основание рассматривать ее в качестве эндокринного органа. Осуществляя эндокринное воздействие, жировая ткань способна влиять на гипоталамические центры голода и насыщения, иммунные процессы, воспаление, ангиогенез, опухолевый рост, а также на гонадотропную функцию.

Ключевые слова: ожирение, адипокины, эндоканнабиноидная система, гастроинтестинальные гормоны, половые стероиды

Введение

В настоящее время ожирение является острой и актуальной проблемой медицины. Темпы его распространения настолько высоки, что Всемирная организация здравоохранения сочла возможным возвести его в ранг неинфекционных эпидемий XXI в. Так, в мире с 1990 по 2022 г. количество взрослых с ожирением возросло более чем в два раза, а подростков – в четыре раза [1]. Около 2,5 млрд человек в возрасте 18 лет и старше страдают избыточной массой тела, из них 890 млн – ожирением. По оценкам экспертов Всемирной организации здравоохранения, при сохранении подобных темпов прироста числа лиц с избыточным весом к 2030 г. ожирением будет охвачено около 60% населения мира. В России, согласно статистическим данным, примерно у 40% населения имеет место избыточная масса тела, у 2–4% взрослых ожирение достигает крайней степени, то есть становится морбидным, и представляет угрозу для жизни [2].

Избыточный вес является причиной сокращения продолжительности жизни и инвалидизации, включая лиц молодого возраста. Оно приводит к функциональным расстройствам многих органов и систем, способствуя развитию артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа, ишемической болезни сердца и разных видов рака, нарушений опорно-двигательной системы, репродуктивных функций и психоэмоционального состояния.

В современном мире люди подвергаются воздействию большого количества факторов, влияющих на энергетический обмен. Одним из основных факторов является уменьшение двигательной активности в сочетании с потреблением жирной, высококалорийной пищи, что способствует аккумуляции жира в тканях и, как следствие, появлению лишнего веса. Однако не стоит исключать и участие гормональных сигналов, обеспечивающих поддержание баланса массы тела как в нормальных условиях, так и при их нарушении.

Целью данной статьи стала оценка роли различных гормонов в регуляции аппетита и веса.

Современные представления о жировой ткани

Исследования последних десятилетий значительно изменили традиционный взгляд на жировую ткань и ее роль в организме. Ранее считалось, что она представляет собой инертный орган, выполняющий функцию пассивного депо триглицеридов и поддержания энергетического баланса в организме. На сегодняшний день доказано, что жировая ткань обладает высоким уровнем метаболической активности, а также является акцептором и продуцентом ряда биологически активных соединений пептидной и непептидной природы, способных регулировать разные функции организма, что дает основание рассматривать



ее в качестве эндокринного органа. Секретируемые субстанции, получившие название адипокинов, одна часть которых является истинными гормонами, а другая – местными регуляторами, обладают широким спектром метаболических эффектов. Оказывая воздействие ауто-или паракринным способом, они регулируют рост, развитие и метаболизм адипоцитов [3]. Осуществляя эндокринное воздействие, они способны влиять на гипоталамические центры голода и насыщения, иммунные процессы, воспаление, ангиогенез, опухолевый рост, а также регулировать гонадотропную функцию.

На данный момент времени известно порядка 50 адипокинов. Речь, в частности, идет о лептине, адипонектине, факторе некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкине 6 (ИЛ-6), резистине, адипсине, эстрогенах, висфатине, ингибиторах активатора плазминогена 1, протеинах ренин-ангиотензиновой системы. Их эффекты носят комплексный характер и зависят от воздействия катехоламинов, глюкокортикостероидов (ГКС), инсулина, что и определяет связь ожирения с развитием артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа, ишемической болезни сердца, заболеваний суставов [4].

Лептин

Одним из основных гормонов, участвующих в регуляции пищевого поведения и энергетического гомеостаза, является лептин. Это наиболее изученный полипептид, вырабатываемый адипоцитами. Его содержание в организме положительно коррелирует с массой жировой ткани, причем продукция подкожной локализации выше, чем продукция в висцеральных жировых депо. Данный гормон также вырабатывается слизистой оболочкой желудка, эпителием молочных желез, мышечной тканью, плацентой, яйцками, яичниками и волосяными фолликулами [5]. Часть лептина находится в крови в связанном с белками состоянии. Уровень свободного лептина в крови возрастает с увеличением степени ожирения [6].

Ключевым звеном в воздействии лептина на массу тела является гипоталамус, содержащий лептиновые рецепторы по большей части в вентромедиальном и аркуатном ядрах. Преодолевая путем облегченной диффузии гематоэнцефалический барьер и активируя рецепторы, лептин инициирует многочисленные реакции, снижающие потребление пищи и увеличивающие расход энергии: ингибирует продукцию орексигенных веществ, таких как нейропептид Y (NPY) и меланин-опосредованный белок (AGRP), параллельно способствует стимуляции проопиомеланокортиновых рецепторов, продуцирующих анорексигенные вещества – α -меланостимулирующий гормон, наряду с кокаин- и амфетамин-опосредованными транскриптами. Лептин также стимулирует центры теплопродукции, активирует норадренергические и симпатические механизмы, обеспечивающие увеличение калорических затрат после достижения сытости [6]. Таким образом, основная роль

лептина заключается в передаче в центральную нервную систему информации о количестве жировой ткани и ее регуляции по принципу обратной связи.

Необходимо отметить, что лептин связан с другими биологически активными веществами, влияющими на энергетический обмен. Так, выработку лептина в адипоцитах стимулирует инсулин, в меньшей степени эта стимуляция осуществляется ГКС [6]. Кроме того, прослеживается зависимость уровня лептина от гендерной принадлежности. Установлено, что концентрация лептина вдвое выше у женщин, чем у мужчин вне зависимости от веса и распределения жировой ткани. Данный феномен может быть обусловлен стимулирующим эффектом эстрогенов и прогестерона, а также подавляющим воздействием андрогенов на продукцию лептина [5]. Лептин служит информативным сигналом для репродуктивной системы о достаточности энергетического депо для вынашивания и развития плода [3]. Ингибирующее влияние на концентрацию лептина в крови также оказывают грелин, гормон роста и свободные жирные кислоты. В случае развития аутосомно-рецессивных мутаций, при которых лептин либо не способен синтезироваться, либо наблюдается дефект его рецепторов, на первом году жизни развиваются гиперфагия и патологическое ожирение.

Следует отметить, что у лиц с приобретенным ожирением не наблюдается дефицита лептина. Напротив, его концентрация в крови повышена, но реализация гормональных эффектов невозможна из-за развития лептинорезистентности. Она возникает либо в результате нарушения транспорта гормона через гематоэнцефалический барьер, либо в результате дефектности его рецепторов.

Адипонектин и резистин

Еще одним регулятором энергетического гомеостаза является полипептид адипонектин. Его синтез и секреция осуществляются белой жировой тканью, главным образом адипоцитами висцеральной области, при стимуляции инсулином. В отличие от концентрации лептина концентрация адипонектина в крови снижается при развитии ожирения и инсулинорезистентности. Действие гормона направлено на улучшение чувствительности к инсулину мышц и печени, а также на формирование антиатерогенного и противовоспалительного эффектов.

Не меньший интерес представляет антагонист адипонектина – резистин. Он синтезируется преимущественно в преадипоцитах, а также в зрелых адипоцитах висцеральной жировой ткани. Секреция данного гормона прямо пропорциональна степени ожирения. Резистин обладает как паракринным, так и телекринным воздействием, поскольку его рецепторы представлены как в жировой ткани, так и в печени [7]. Резистин оказывает контринсулярный эффект, способствуя развитию инсулинорезистентности, нарушению толерантности к глюкозе, что становится связующим звеном между сахарным диабетом 2 типа и ожирением.



Фактор некроза опухоли α

Фактор некроза опухоли α , который обычно рассматривается как цитокин, участвующий в регуляции воспалительных и иммунных процессов в организме, также способен оказывать влияние на энергетический обмен. Наряду с иммунокомпетентными клетками выработка ФНО- α осуществляется как преадипоцитами, так и зрелыми адипоцитами висцеральной и подкожной жировой ткани. Была выявлена связь продукции данного адипокина с инсулинорезистентностью и ожирением.

Фактор некроза опухоли α снижает чувствительность тканей к инсулину, приводя к нарушению обмена глюкозы в метаболически активных органах – в жировой и мышечной ткани, а также в печени. Механизм действия основан на угнетении активности тирозинкиназы – рецептора инсулина, повышении фосфорилирования серина в субстрате инсулинового рецептора, что способствует ослаблению проведения сигнала, уменьшению экспрессии глюкозного транспортера 4 в адипоцитах и миоцитах. Это подтверждает и то, что у больных сахарным диабетом с повышенной массой тела под влиянием глицанов улучшается чувствительность тканей к инсулину сопровождается снижением уровня ФНО- α в крови [3]. Кроме того, ФНО- α оказывает липолитическое воздействие на липидный обмен через активацию гормон-чувствительной липазы, повышая концентрацию жирных кислот в крови. Данный цитокин также способен ингибировать липопротеиновую липазу как на уровне мРНК, так и на уровне белка [8].

Интерлейкин 6

Интерлейкин 6, так же как ФНО- α , является провоспалительным цитокином, относящимся к адипокинам, поскольку около 30% его содержания обеспечивается адипоцитами, прежде всего висцеральной локализации. Принцип его действия также схож с принципом действия ФНО- α . Путем фосфорилирования серина в субстрате инсулинового рецептора ИЛ-6 нарушает чувствительность тканей к инсулину. Следовательно, его концентрация в крови нарастает прямо пропорционально развитию ожирения и инсулинорезистентности и уменьшается при снижении массы тела. Однако различие между ИЛ-6 и ФНО- α заключается в неодинаковом влиянии на разные ткани. Так, инсулинорезистентность развивается на уровне печени и жировой ткани, а чувствительность мышечной ткани к инсулину повышена. В исследованиях М.А. Febrгаio и соавт. показано, что ИЛ-6 способствовал захвату и утилизации глюкозы работающими мышцами [9]. Определяющим является содержание гликогена в мышечных клетках: чем оно меньше, тем больше секреция ИЛ-6 [3]. Данный адипокин также способствует липогенезу, снижая активность липопротеинлипазы и экспрессию транспортеров свободных жирных кислот, из-за чего нарушается образование и захват триглицеридов жировыми клетками. Прослеживается ингибирующее влияние ИЛ-6 в отношении

выработки тиреотропного гормона, гормонов половой системы, цикличности секреции лютеинизирующего гормона.

Влияние эндоканнабиноидной системы на массу тела

Эндоканнабиноидная система (ЭКБС) играет ключевую роль в регуляции метаболизма, аппетита и энергетического баланса в организме.

Эндогенные каннабиноиды являются нейроактивными сигнальными липидами, взаимодействующими с каннабиноидными рецепторами, среди которых выделяют два основных – СВ1 и СВ2. Механизм регуляции потребления пищи, как правило, обусловлен СВ1-рецепторами, локализованными не только в разных областях головного мозга (лимбическая структура, кора, гипоталамус, гиппокамп, мозжечок, базальные ганглии, ствол мозга), но и в периферических тканях (адипоциты, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ)). При их стимуляции в результате употребления высококалорийной жирной пищи происходит увеличение аппетита, усиление липогенеза в адипоцитах, при этом насыщение и трата энергии уменьшаются, что влияет на развитие ожирения и связанных с ним метаболических заболеваний. Считается, что активация этой системы имела эволюционное значение для выживания в периоды недостатка пищи. Интересным представляется тот факт, что сигнализация ЭКБС усиливается и в условиях голода, и в условиях избыточности питания. Этот парадокс объясняет роль эндогенной каннабиноидной системы как в инициации, так и в достижении клинической конечной точки ожирения [10]. Жирная пища увеличивает доступность полиненасыщенных жирных кислот для биосинтеза эндоканнабиноидов, что также приводит к гиперактивности ЭКБС [6]. Эндоканнабиноидная система влияет на возникновение нарушений пищевого поведения путем изменения активности наградного центра в головном мозге, который участвует в формировании ощущения удовольствия от еды. Это приводит к повышенному желанию потребления «гедонистической» пищи, богатой жиром и сахаром.

У лиц с избыточной массой тела отмечается увеличенное содержание рецепторов в периферических тканях, что коррелирует со степенью ожирения. Как было сказано выше, ожирение связано с повышением в крови и жировой ткани числа эндоканнабиноидов. Установлено, что у пациентов с висцеральным ожирением уровень 2-арахидоноил-глицерола возрастает и имеет отрицательную связь с чувствительностью к инсулину. Помимо этого наблюдается повышение содержания эндоканнабиноидных рецепторов как в центральной, так и в периферической системе. Это может быть связано с более легким доступом к предшественникам эндоканнабиноидов и нарушением их разрушения. Предполагается, что активация рецепторов СВ1 в мезолимбической системе напрямую связана с мотивацией к потреблению пищи в ответ на удовлетворение. Употребление каннабиноидов увеличивает аппетит за счет вознаграждающего



эффекта еды и избытка дофамина, что способствует развитию депрессии у лиц с ожирением и ухудшению качества их жизни.

Таким образом, ожирение связано с модификацией в экспрессии генов в жировой ткани, которая приводит к увеличению синтеза эндогенных каннабиноидов и уменьшению их разрушения. Однако потребление жиров с пищей не играет решающей роли в этих изменениях. Именно поэтому возникает необходимость не только в коррекции рациона, но и в разработке новых подходов к лечению и профилактике этого заболевания. Результаты ряда исследований свидетельствуют о потенциальной эффективности фармакологических препаратов, действие которых направлено на блокировку рецепторов ЭКБС для управления весом и предотвращения ожирения. Так, при подавлении СВ1-рецепторов в гипоталамусе уменьшается чувство голода, а в периферических тканях блокируется активация адипоцитов, замедляется процесс образования жиров и увеличивается концентрация адипонектина, что способствует уменьшению содержания атерогенных фракций липопротеинов и улучшению чувствительности тканей к инсулину [11].

Роль гастроинтестинальных гормонов в регуляции аппетита

Как правило, на развитие чувства насыщения влияют прием пищи, всасывание и усвоение ее компонентов, растяжение стенок желудка, а также гормоны, среди которых особого внимания заслуживают гормоны ЖКТ – инкретины. Кишечные гормоны энтериневой системы выделяются в ответ на прием пищи и подавляют чувство аппетита [6]. Наиболее сильно тормозит пищевую активность нейропептидный гормон холецистокинин. Его выработка осуществляется L-клетками двенадцатиперстной кишки и проксимальным отделом тощей кишки в ответ на поступление пищи, богатой белками и жирами, главным образом с преобладанием длинноцепочечных жирных кислот. Холецистокинин напрямую воздействует на пищевой центр. Он активирует меланокортиновые пути в гипоталамусе, тем самым уменьшая аппетит и увеличивая чувство насыщения.

Еще одним регулятором аппетита является нейропептид YY, продукция которого осуществляется практически во всех отделах ЖКТ, но особенно в L-клетках подвздошной и толстой кишки. Вместе с лептином нейропептид YY проникает через гематоэнцефалический барьер, влияет на рецепторы дугообразного ядра гипоталамуса, подавляя чувство голода. Основным эффектом данного гормона направлен на снижение моторной функции ЖКТ, а также секреции желчи, желудочного и поджелудочного сока. Необходимо отметить, что при ожирении его концентрация в крови уменьшается. Высокоуглеводная пища способствует секреции пептида YY, а повышенное потребление белка и жира может привести к длительному увеличению постпрандиальной его концентрации у пациентов с ожирением [12]. Установлено, что регулярные анаэробные нагрузки,

такие как бег и плавание, способны значительно увеличить уровень гормона в крови, что приводит к снижению аппетита и массы тела.

Большой интерес представляют такие гормоны инкретиновой группы, как глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсультропный пептид (ГИП). Их роль заключается в обеспечении полноценного функционирования α - и β -клеток поджелудочной железы для поддержания гомеостаза глюкозы.

Синтез и секреция ГПП-1 осуществляются L-клетками подвздошной и толстой кишки в ответ на поступление пищи, богатой жирами и углеводами. Основная его функция заключается в угнетении секреции глюкагона и одновременной стимуляции выработки инсулина, активации пролиферации β -клеток с повышением их способности к дифференцировке и ингибированием апоптоза. Доказано, что данный пептид замедляет эвакуацию пищи из желудка и, следовательно, способствует снижению постпрандиальных пиков концентрации глюкозы, а также подавляет аппетит и снижает потребление пищи как у здоровых лиц, так и у больных сахарным диабетом 2 типа [13]. Являясь анорексигенным гормоном, ГПП-1 способствует снижению массы тела. Перечисленные выше эффекты демонстрируют его положительное влияние у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа.

Секреция ГИП осуществляется K-клетками двенадцатиперстной кишки и проксимальной части тощей кишки. Его влияние на массу тела остается дискуссионным вопросом. В ходе эксперимента на мышах выявлено стимулирующее влияние ГИП на набор веса, в то время как у грызунов, лишенных рецепторов к данному гормону, подобного эффекта не наблюдалось. У мышей, получавших высококалорийное питание или имевших ожирение, при введении антагониста рецептора ГИП фиксировалось снижение массы тела. Предотвращению развития ожирения у грызунов способствовала вакцинация против ГИП [6, 14].

Необходимо отметить, что в настоящее время разрабатываются лекарственные молекулы – полиагонисты рецепторов, которые одновременно стимулируют рецепторы ГПП-1, ГИП и глюкагона [6].

Менее активными ингибиторами центра голода являются соматостатин, сатиентин, нейротензин, кортиколиберин, тиролиберин, вазоактивный интестинальный полипептид и инсулин, рецепторы которых представлены в центре насыщения [6]. Все они являются анорексигенными веществами, за исключением грелина. Последний обладает орексигенным эффектом. Большая его часть секретируется энтероэндокринными клетками дна желудка, меньшая часть – в тонкой и толстой кишке, поджелудочной железе, а также в головном мозге, например в нейронах дугообразного ядра гипоталамуса, где происходит стимуляция выработки гормона роста передней долей гипофиза. В отличие от других инкретинов грелин считается гормоном голода. В норме его максимальная концентрация в крови наблюдается натощак



и уменьшается после употребления пищи. В гипоталамусе мишенями грелина являются нейроны, продуцирующие оксигенные вещества – NPY и AGRP, что способствует увеличению потребления пищи и снижению расхода энергии. Помимо регуляции энергетического баланса грелин влияет на секрецию гормона поджелудочной железы – инсулина, снижая чувствительность тканей к нему. Многие исследователи отмечают, что при ожирении уровень грелина натощак значительно ниже, чем при нормальной массе тела, и отрицательно коррелирует с индексом массы тела, содержанием жира, инсулина и лептина [15]. Установлено отрицательное воздействие грелина на массу тела после ее снижения. Так, при голодании и похудении наблюдается повышенная плазменная концентрация гормона, сохраняющаяся и через год после соблюдения диеты, что приводит к увеличению аппетита и рецидиву заболевания. Ключевым аргументом в отношении влияния грелина на прибавку веса является эффективность бариатрической хирургии. Операции, сопровождающиеся резекцией грелинпродуцирующей зоны желудка, способствовали значимому и стойкому снижению веса, что существенно превышало эффективность любых медикаментозных воздействий [6].

Секрецию грелина ингибируют соматотропный гормон, соматостатин и интерлейкин 1 β . В свою очередь грелин способствует выработке глюкагона, кортизола и катехоламинов, подавлению активности адипонектина и инсулина. Интересная связь прослеживается между грелином и лептином. В частности, совместное действие двух антагонистов обеспечивает регуляторную систему обратной связи, которая координирует работу ЖКТ и центральной нервной системы, служит посредником между центрами аппетита в гипоталамусе и функциями ЖКТ для регуляции обмена веществ. Важную роль в контроле пищевого поведения также играет система «грелин – обестатин». Установлено, что патология данной системы ассоциируется с развитием всех видов расстройств пищевого поведения. Ранее действие данных гормонов считали антагонистичным. В настоящий момент времени доказано, что они способствуют трансформации преадипоцитов в адипоциты и на этапе дифференцировки клеток, и в процессе жизни человека.

Классическая гормональная регуляция жировой ткани

Адипоциты очень чувствительны к эндокринно-метаболическим изменениям в организме благодаря наличию разнообразных нейромедиаторных и гормональных рецепторов на поверхности их мембраны. Гормоны эндокринной системы в зависимости от своей функциональной способности влияют на процессы липолиза и липогенеза.

Инсулин

Инсулин, вырабатываемый β -клетками поджелудочной железы, является анаболическим гормоном, оказывающим влияние на все виды обмена веществ. Жировая ткань обладает высокой чувствительностью

к его действию, поэтому наряду с мышцами и печенью является основной его мишенью. Данный гормон оказывает антилиполизический эффект. Механизм его действия заключается в ингибировании активности аденилатциклазы и уменьшении образования циклического аденозинмонофосфата, что приводит к угнетению гормон-зависимой липазы. В результате происходит липолиз в жировой ткани – уменьшается высвобождение неэстерифицированных жирных кислот и глицерина, а также их концентрация в крови. Ожирение играет ключевую роль в нарушении углеводного обмена, способствуя развитию вторичной инсулинорезистентности в условиях дисфункции жировых клеток и их гипертрофии. Компенсаторная гиперинсулинемия, формирующаяся на фоне снижения чувствительности клеток к инсулину, приводит к увеличению веса, замыкая порочный круг и способствуя развитию дислипидемии, артериальной гипертензии, атеросклероза и т.д. [16].

Глюкокортикостероиды

Влияние ГКС на метаболизм жировой ткани достаточно противоречиво. Во-первых, они способствуют усилению потребления жиров с пищей, а также активации гидролиза триглицеридов, что обуславливает увеличение количества свободных жирных кислот в крови, которые впоследствии становятся доступными для отложения жира в печени, мышцах и центральных областях жировой ткани. Во-вторых, ГКС увеличивают синтез липидов в клетках печени за счет стимуляции процессов образования жирных кислот. В-третьих, они способствуют превращению преадипоцитов в зрелые адипоциты, что приводит к увеличению количества жировой ткани в организме. На клеточном уровне значительную роль играет фермент 11 β -HSD1, увеличение активности которого приводит к повышению уровня ГКС в жировой ткани, что также ассоциируется с развитием ожирения. Повышенные уровни 11 β -HSD1 обнаружены в жировых отложениях у лиц, страдающих ожирением. Повышение уровня 11 β -HSD1 у трансгенных грызунов ассоциировалось с увеличением уровня ГКС, потребления пищи и, как следствие, массы жировой ткани [17]. Необходимо отметить, что содержание 11 β -HSD1 и ГКС-рецепторов больше в висцеральных жировых отложениях, где адипоциты проявляют наибольшую связывающую способность с ГКС. Стероидные гормоны также могут изменять функцию адипоцитов путем взаимодействия с минералокортикостероидными рецепторами. Так, в бурой жировой ткани ГКС снижают экспрессию разобщающего белка митохондрий адипоцитов и увеличивают содержание липидов, превращая бурую жировую ткань в белую, то есть жир, который сжигается для теплопродукции, в лишний вес [18].

Глюкокортикостероиды могут влиять на метаболизм и на тканевом уровне, способствуя избыточному накоплению жирных кислот. Это приводит как к гипертрофии адипоцитов в результате усиленного синтеза и накопления липидов, так и к их гиперплазии из-за



увеличенной дифференцировки неспециализированных клеток в зрелые адипоциты. Кроме того, ГКС, по-видимому, стимулируют увеличение липогенеза, процесса образования липидов из нелипидных субстратов, таких как глюкоза. Особое внимание уделяется влиянию ГКС на липогенез в печени, где они способствуют усилению данного процесса. Связь ГКС с избыточным ожирением подтверждена в клинических исследованиях и четко прослеживается у лиц, страдающих синдромом Иценко – Кушинга или принимающих экзогенные кортикостероиды. У таких пациентов часто отмечается повышенная прибавка в весе, артериальная гипертензия, висцеральное ожирение и повышенный риск развития сахарного диабета 2 типа. Глюкокортикоиды косвенно могут влиять на алиментарный путь ожирения. Они увеличивают мотивацию к выбору пищи с высоким содержанием калорий, что логично во время голодания, так как это обеспечивает организм необходимыми энергетическими ресурсами. Однако такое поведение приводит к неадекватной адаптации, когда уровень гормона увеличивается без необходимости, например из-за психологического стресса. Кроме увеличения доступности жирных кислот за счет потребления высококалорийной пищи воздействие ГКС на липопротеинлипазу может еще более усилить усвоение жиров адипоцитами. При этом ГКС способствуют повышению активности липопротеинлипазы в жировой ткани, особенно у мужчин, что создает предпосылки для развития абдоминального ожирения.

Катехоламины

Адреналин и норадреналин способны стимулировать два разнонаправленных процесса путем активации различных адренорецепторов на поверхности мембраны адипоцитов. Так, при низкой концентрации катехоламинов происходит их связывание преимущественно с α -адренорецепторами, имеющими большее сродство с данными гормонами, что приводит к усилению липогенеза. В условиях острого стресса при увеличении уровня катехоламинов в крови они соединяются с β -адренорецепторами, что способствует активации липолиза. Важно отметить, что жировые клетки разных частей тела обладают неодинаковой чувствительностью к стимуляции рецепторов адреналином. Так, адипоциты подкожной жировой клетчатки в области живота более восприимчивы к активации β -адренорецепторов, чем адипоциты голени и бедра, что способствует повышенной мобилизации жира в висцеральной области у мужчин и женщин. Норадреналин играет не менее важную роль в процессе липолиза, чем адреналин. Он образуется в адренергических нервных окончаниях жировой ткани и обеспечивает распад жирных кислот [6].

Соматотропный гормон

Гормон роста имеет отрицательную корреляцию с липогенезом, что приводит к улучшению общего состава тела. У взрослых и детей с дефицитом гормона роста обычно имеет место большая жировая масса. Важной составляющей является соматотропин-чувствительная липаза (HSL), которая активируется с помощью

стимуляции Gs-связанного β -адренорецептора. Во время лечения дефицита гормона роста рекомбинантным человеческим гормоном роста объем жировой ткани снижается, но после его прекращения снова увеличивается. Такой эффект, скорее всего, зависит от дозы. Возможно, что гормон роста играет регулируемую роль в отношении белков CIDE-A, которые участвуют в слиянии липидных гранул в клетках. Так, дефицит белков CIDE-A у мышей приводил к ускорению метаболизма и расходу глюкозы, препятствуя таким образом развитию ожирения и инсулинорезистентности. CIDE-A-белки связаны с липидными внутриклеточными включениями. Они способствуют аккумуляции липидов и ингибируют липолиз. Тем не менее данные о соматотропной регуляции белков CIDE-A противоречивы. Так, снижение экспрессии белков CIDE-A наблюдалось как у пациентов с соматотропной недостаточностью при лечении рекомбинантным человеческим гормоном роста, так и у мышей GHRKO (популяция с удаленными рецепторами гормона роста) [19]. Данные о результатах экспериментов ограничены, однако они указывают на то, что воздействие гормона роста на жировую ткань может варьироваться в зависимости от ее местоположения. Например, В.А. Bengtsson и соавт. обнаружили, что у взрослых пациентов с ожирением лечение гормонами роста в дозе 0,013–0,026 мг/кг/сут снижало общее количество жира в организме на 9,4%, вязкой жировой ткани – на 30,0%, подкожной жировой ткани – на 13,0% [20]. В другом исследовании показано аномальное распределение жировой ткани после транссфеноидальной аденомэктомии по поводу акромегалии [21]. В частности, его авторы отметили, что по мере лечения содержание подкожного и внутрибрюшного жира в области туловища увеличивалось, в то время как в конечностях, области головы и шеи уменьшалось, и сделали вывод, что лечение не изменяет распределение жировой ткани последовательно [22].

Тестостерон

Тестостерон, эндогенный или экзогенный, уменьшает количество висцерального жира, воздействует на андрогеновые рецепторы в жировых клетках и стимулирует биохимические процессы через влияние на аденилатциклазу, протеинкиназу A и гормонспецифическую липазу, что приводит к активации липолиза и снижению уровня жира в адипоцитах.

Известно, что дефицит тестостерона усиливает рост висцеральных адипоцитов.

В жировой ткани находится ароматаза – фермент, обеспечивающий конверсию андрогенов в эстрогены. Между увеличением размера адипоцитов и концентрацией циркулирующих эстрогенов существует прямая пропорциональная зависимость. Длительно существующий избыток эстрогенов у мужчин приводит к подавлению выработки лютеинизирующего гормона и гиперпродукции пролактина, которые, в свою очередь, вызывают сбой центральных регуляторных механизмов стероидогенеза в яичках. Гиперэстрогения также является фактором, стимулирующим



репликацию висцеральных преадипоцитов в зрелые адипоциты и их гиперплазию [23].

Дефицит тестостерона играет важную роль и в развитии резистентности к инсулину. Кроме того, избыточный уровень инсулина ассоциируется с подавлением выработки глобулина, который отвечает за связывание половых гормонов в печени. Это обуславливает связь между ожирением, инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией и низкими уровнями тестостерона.

Половые гормоны имеют колоссальное значение в регуляции обмена веществ, развитии и особенностях структуры жировой ткани, воздействуя на специфические рецепторы, распределение и свойства которых различаются с учетом местоположения жировых отложений. Количество андрогеновых рецепторов крайне снижено в адипоцитах человека. Повышенные уровни андрогенов обнаружены в преадипоцитах, при этом количество андрогенов в преадипоцитах брюшной полости выше, чем в адипоцитах подкожных жировых отложений. Эти различия в распределении андрогеновых рецепторов в разных жировых депо помогают объяснить процессы дифференцирования и метаболические реакции, отличающиеся во внутрибрюшных и подкожных жировых тканях. Например, у мужчин с избыточным весом введение тестостерона приводит к снижению уровня жирных кислот и поглощения липопротеинов низкой плотности в брюшной полости, но не в подкожной жировой ткани [24]. Физиологически андрогены способствуют мобилизации липидов, что препятствует накоплению висцерального жира.

У мужчин сниженное количество тестостерона почти всегда сопровождается ожирением. Резистентность к инсулину, связанная с избыточным весом, приводит к увеличенному выделению свободных жирных кислот и подавлению выработки липопротеинов низкой плотности, в результате чего происходит накопление жира. Вместе с ожирением наблюдается постепенное снижение уровня общего и свободного тестостерона. Как следствие, в висцеральной области, в которой концентрация андрогеновых рецепторов выше, липогенез начинает преобладать над липолизом.

Пролактин

Пролактин играет важную роль в адипогенезе. Рецепторы данного гормона присутствуют на поверхности мембраны адипоцитов как у людей, так и у животных, их активность возрастает во время лактации и при дифференциации адипоцитов. Формирование жировой ткани предполагает взаимодействие множества конкретных генов, факторов транскрипции и структурных белков. Факторы транскрипции, белок, связывающий ССАТ/энхансер (С/ЕВР), рецепторы, активируемые пероксисомным пролифератором α (PPAR- α), играют ключевую роль в дифференциации адипоцитов. Введение пролактина увеличивает активность генов С/ЕВР и PPAR- α в мультипотентных мезенхимальных стволовых клетках линии NIH-3T3, что способствует образованию зрелых жировых клеток.

Известно, что пролактин подавляет процесс липогенеза в человеческой жировой ткани, блокируя выделение адипонектина, особенно в периоды беременности и лактации. Кроме того, пролактин снижает выработку ИЛ-6. Однако появляется все больше доказательств того, что пролактин усиливает производство лептина.

Пролактин влияет не только на развитие белых адипоцитов, но и на дифференциацию бурых адипоцитов. Получены данные о том, что у новорожденных мышей с нокаутированным рецептором пролактина количество бурой жировой ткани резко снижено, бурые преадипоциты лишены возможности дальнейшего созревания. Эти изменения носят обратимый характер. При восстановлении нормальной экспрессии рецепторов пролактина количество бурой жировой ткани возрастает [25].

Эстрогены

Эстрогены участвуют в распределении и метаболизме жировой ткани, регулируя количество и местоположение жира. Дефицит эстрогенов может привести к увеличению жировой ткани, особенно висцеральной, что повышает риск развития ожирения и связанных с ним заболеваний. Эпидемиологические и клинические данные убедительно свидетельствуют о том, что эстрогены, в частности 17β -эстрадиол (E2) – наиболее мощный и доминирующий эстроген у млекопитающих, играют важную регулирующую роль в метаболизме и регионарном распределении жировой ткани. E2 контролирует распределение жира, по-разному изменяя липолитическую реакцию в двух жировых депо, тем самым способствуя накоплению жира в подкожном депо за счет висцерального. Эстрогены также влияют на различие в распределении жира у мужчин и женщин, обуславливая отложение жира в подкожном депо у женщин и его аккумуляцию в центральной области у мужчин. Гипоэстрогения в период менопаузы у женщин ассоциируется с увеличением количества висцерального жира. В жировой ткани экспрессируются рецепторы эстрогенов, прогестерона и андрогенов. Подкожная жировая ткань содержит больше рецепторов к эстрогенам и прогестерону, в то время как висцеральная жировая ткань – больше рецепторов к андрогенам. Показано, что в подкожной жировой ткани содержится мало андрогеновых рецепторов, а эстрогены подавляют их экспрессию. У овариэктомизированных крыс висцеральный жир накапливается без изменения толщины подкожной жировой клетчатки. Эстрогены снижают липолитический ответ в жировом депо подкожной клетчатки за счет увеличения числа антилиполитических $\alpha 2$ -адренорецепторов и, по-видимому, не влияют на липолиз в адипоцитах из интраабдоминального жирового депо [26]. Обнаружение рецепторов эстрогена (ER- α и ER- β) в жировой ткани свидетельствует о том, что эстрогены непосредственно влияют на функционирование жировой ткани. Экспериментальные данные указывают на то, что у женщин введение E2 в подкожные абдоминальные адипоциты снижало экспрессию липопротеинлипазы,



одновременно увеличивая как экспрессию белка HSL, так и липолитическую активность [27]. Кроме того, E2 в человеческих адипоцитах способен активировать α 2A-адренорецепторы через ER- α . E2 увеличивает экспрессию α 2A-адренергических рецепторов в подкожных жировых клетках, но не оказывает влияния на α 2A-адренергические рецепторы в висцеральной жировой ткани. Установлено, что уровень активности липопротеинлипазы в жировой ткани имеет сильную отрицательную связь с уровнем E2 в крови, что свидетельствует о способности E2 ингибировать активность липопротеинлипазы. Предполагается, что E2 может уменьшать степень ожирения частично за счет увеличения использования жиров в качестве энергии. Этот эффект E2 может быть достигнут путем усиления процессов окисления жиров в мышцах, подавления липогенеза в жировой ткани, печени и мышцах, а также ускорения разрушения липидов в адипоцитах. Путем усиления контроля над экспрессией рецепторов, активирующих PPAR- δ , E2 действует в мышцах, изменяя распределение энергии и увеличивая способность к окислению. Способность мышц к окислению повышается и за счет регуляции ацил-КоА-оксидазы, разобщающих белков 2 и 3 (UCP2 и UCP3). E2 также усиливает окисление липидов путем активации AMP-активируемой киназы, которая, регулируя внутриклеточные сигналы, действует как индикатор уровня энергии, контролирует окисление жиров, синтез жирных кислот и усвоение глюкозы. В адипоцитах, как и во многих других клетках, эстрогены регулируют экспрессию ключевых белков на геномном уровне. Например, транскрипция важных генов жировой ткани, таких как лептин, PPAR- δ , и гены липопротеинлипазы контролируются эстрогенами. Лептин, адипонектин и недавно открытые резистины являются примерами адипоцитоклинов, регуляция которых частично зависит от E2. В недавних исследованиях показано, что уровень лептина в плазме крови положительно коррелировал с уровнем E2 в плазме крови у женщин в период менопаузы. Кроме того, E2 увеличивает экспрессию гена Ob (лептин – продукт этого гена) в белых адипоцитах, основном источнике лептина, и влияет на экспрессию рецепторов лептина в гипоталамусе. Лечение эстрогеном E2 уменьшает активность генов, ответственных за липогенез, таких как SREBP-1c и LXR- α , регулирующий SREBP-1c в жировой ткани. В свою очередь SREBP-1c способствует экспрессии ли-

погенных генов, таких как FAS и ACC-1. Возможно, E2 прямо воздействует на SREBP-1c, который содержит эстроген-чувствительный элемент в промоторной области.

Заключение

Поддержание постоянства массы тела и реализация пищевого поведения находятся под контролем нейрогуморальной регуляции, охватывающей компоненты центральной нервной, вегетативной нервной, эндокринной и пищеварительной систем.

В настоящей работе рассмотрены хорошо изученные регуляторные вещества, выделяемые эндокринными железами внутренней секреции, такие как катехоламины, глюкокортикостероиды, инсулин, глюкагон и половые гормоны. Отмечена реципрокная связь между ожирением и функциональной активностью эндокринных желез. Показано, что не только жировая ткань, продуцирующая биологически активные соединения, способна влиять на действие ряда гормонов на рецепторном и пострецепторном уровне, но и гормоны способны влиять на вес через воздействие на жировую ткань. Особое внимание уделено описанию функциональной характеристики синтезируемых различными органами и тканями гормонов и биологически активных веществ, оказывающих влияние на энергетический гомеостаз. Продемонстрировано влияние лептина на массу тела через воздействие на гипоталамус, обозначены действие адипонектина на печень и мышцы и контринсулярный эффект резистина, описаны связь ФНО- α с развитием инсулинорезистентности и ожирения и липолитическое воздействие на липидный обмен через активацию гормон-чувствительной липазы, принцип действия ИЛ-6, который схож с путем фосфорилирования серина, и принцип работы ЭКБС, которая играет ключевую роль в регуляции метаболизма, аппетита и энергетического баланса в организме.

Представленные данные позволяют сделать вывод о необходимости комплексного подхода к решению проблемы ожирения, который учитывает не только питание и физическую активность, но и гормональные аспекты. Дальнейшие исследования в этой области могут способствовать разработке более эффективных методов профилактики и лечения ожирения, что имеет большое значение для улучшения здоровья общества. ❁

Литература

1. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения – 04.12.2023).
2. Леонтьева М.С., Майорова Ю.Б. Комплексное хирургическое лечение больных морбидным ожирением. М.: Литтерра, 2018.
3. Шварц В. Жировая ткань как эндокринный орган. Проблемы эндокринологии. 2009; 55 (1): 38–43.
4. Ткаченко Е.В., Варванина Г.Г. Роль гормонов в поддержании постоянства массы тела и патогенезе ожирения. Доктор.Ру. 2013; 3 (81): 63–66.
5. Рязнцева Е.М. Лептин и репродуктивная система женщины. Журнал акушерства и женских болезней. 2012; 61 (5): 96–103.
6. Болезни жировой ткани / под ред. И.И. Дедова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020.



7. Загоскин П.П., Загоскина И.П., Савельева Н.А., Ляляев В.А. Современные подходы к проблеме регуляции массы тела. Современные технологии в медицине. 2014; 6 (3): 104–117.
8. Даренская М.А., Колесникова Л.И., Рашидова М.А. Роль некоторых цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-18, ИЛ-22, ФНО-α) в генезе ожирения // <https://s.science-education.ru/pdf/2022/6-2/32339.pdf>.
9. Febbraio M.A., Hiscock N., Sacchetti M., et al. Interleukin-6 is a novel factor mediating glucose homeostasis during skeletal muscle contraction. *Diabetes*. 2004; 53 (7): 1643–1648.
10. Дударева В.А., Шикалева А.А., Максимов М.Л. и др. Роль эндоканнабиноидной системы в развитии ожирения. РМЖ. 2020; 1: 23–28.
11. Мкртумян А.М. Эндоканнабиноидная система как терапевтическая мишень Диетрессы – нового препарата для лечения ожирения. Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2011; 5: 12–20.
12. Максим О.В., Салухов В.В. От нарушений пищевого поведения к ожирению: вопросы диагностики и нейроэндокринной регуляции. *Consilium Medicum*. 2022; 24 (4): 234–241.
13. Шестакова М.В., Викулова О.К. Современные возможности фармакотерапии сахарного диабета 2 типа при помощи аналога глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Сахарный диабет. 2007; 10 (1): 9–15.
14. Шестакова Е.А., Ильин А.В., Шестакова М.В., Дедов И.И. Глюкозозависимый инсулинотропный полипептид – новое звено в развитии ожирения. Ожирение и метаболизм. 2015; 12 (1): 16–19.
15. Бабенко А.Ю., Голикова Т.И. Ожирение как предиктор метаболических нарушений и цель для персонализированных воздействий. Российский журнал персонализированной медицины. 2021; 1 (1): 59–94.
16. Лавренова Е.А., Драпкина О.М. Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия. Ожирение и метаболизм. 2020; 17 (1): 48–55.
17. Pecketta A.J., Wright D.C., Riddella M.C. The effects of glucocorticoids on adipose tissue lipid metabolism. *Metabolism*. 2011; 60 (11): 1500–1510.
18. Марушкина А.И., Ильина Н.Л. Надпочечники и ожирение. *Medicus*. 2023; 51 (3): 77–79.
19. Воротникова С.Ю., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Метаболические эффекты гормона роста. Ожирение и метаболизм. 2011; 4: 55–59.
20. Bengtsson B.A., Eden S., Lonn L., et al. Treatment of adults with growth hormone (GH) deficiency with recombinant human GH. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993; 76 (2): 309–317.
21. Bengtsson B.A., Johannsson G., Marin P., et al. Growth hormone treatment of abdominally obese men reduces abdominal fat mass, improves glucose and lipoprotein metabolism, and reduces diastolic blood pressure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82 (3): 727–734.
22. Berryman D.E., List E.O., Sackmann-Sala L., et al. Growth hormone and adipose tissue: beyond the adipocyte. *Growth Horm. IGF Res.* 2011; 21 (3): 113–123.
23. Хрипун И.А., Гусова З.Р., Дзантиева Е.О. и др. Тестостерон как инструмент метаболического контроля мужского здоровья (обзор литературы). Медицинский вестник Юга России. 2014; 4: 19–22.
24. Трошина Е.А., Терехов П.А. Гипогонадизм и висцеральное ожирение у мужчин – полноправные компоненты метаболического синдрома. Ожирение и метаболизм. 2023; 20 (1): 84–91.
25. Романцова Т.И. Репродукция и энергетический баланс: интегративная роль пролактина. Ожирение и метаболизм. 2014; 11 (1): 5–18.
26. Якимова А.В., Маринкин И.О. Пищевое поведение и ожирение женщин: эстрогены и анорексигенный эффект эстрадиола. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 191 (7): 74–80.
27. Pallottini V., Bulzomi P., Galluzzo P., et al. Estrogen regulation of adipose tissue functions: involvement of estrogen receptor isoforms. *Infect. Disord. Drug Targets*. 2008; 8 (1): 52–60.

Metabolic Activity of Adipose Tissue

A.N. Shakina¹, K.A. Gorbenko²

¹ N.A. Semashko National Research Institute of Public Health

² Institute of Postgraduate Education of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Alexandra N. Shakina, Shakina99@inbox.ru

The rate of spread of obesity is so great that the World Health Organization considered it possible to elevate it to the rank of non-infectious epidemics of the 21st century. To date, it has been proven that adipose tissue has a high level of metabolic activity, and is also an acceptor and producer of a number of biologically active compounds of peptide and non-peptide nature that can regulate various functions of the body, which gives grounds to consider it as an endocrine organ. Carrying out an endocrine effect, adipose tissue is able to influence the hypothalamic centers of hunger and satiety, the processes of immunity, inflammation, angiogenesis, tumor growth, and also regulate gonadotropic function.

Keywords: obesity, adipokines, endocannabinoid system, gastrointestinal hormones, sex steroids