

РОЛЬ ЖИРОВОЙ ТКАНИ В ЭНДОКРИННОЙ РЕГУЛЯЦИИ ЭКЗЕМЫ НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

А.Н. Беловол, А.А. Береговая, С.Г. Ткаченко

Харьковский национальный медицинский университет,
кафедра дерматологии, венерологии и медицинской косметологии

Резюме. *Статья представляет собой обзор современной научно-медицинской литературы по вопросам роли жировой ткани в эндокринной регуляции экземы на фоне метаболического синдрома.*

Ключевые слова: *жировая ткань, метаболический синдром, лептин, адипонектин.*

ВСТУПЛЕНИЕ

В последнее время многочисленные исследования доказывают неоспоримую роль взаимосвязи звеньев метаболического синдрома и течения хронической экземы. Врачи терапевты, эндокринологи, дерматовенерологи пытаются разобраться в разнообразии гормональных и нейроэндокринных взаимосвязей, оказываемых симптомами метаболического синдрома и хронической экземы, при этом все большее внимание уделяется состоянию жировой ткани и связанных с ней заболеваний.

Формирование висцерального типа ожирения, одного из симптомов метаболического синдрома, является более важным клиническим признаком предрасположенности к метаболическим нарушениям, чем абсолютные величины жировой массы в организме. Результаты изучения взаимосвязи топографии жировой ткани и метаболических нарушений позволили рассматривать абдоминальное ожирение как отражение существующей в организме генетически обусловленной инсулинорезистентности.

Существуют два типа жировой ткани, отличающихся по своим функциональным и метаболическим характеристикам, а так же микроскопическому строению, бурая и белая жировая ткань. У взрослых практически вся жировая ткань относится к типу белой. Ее основная метаболическая роль заключается в контроле процесса депонирования жира, в ограничении теплопотерь, в обеспечении механической защиты. Жир нака-

пливается в виде триглицеридов (триацилглицеролов). В организме бурая жировая ткань является главным регулятором процессов термогенеза. Бурая жировая ткань не осуществляет процессов депонирования жиров, как белая жировая клетчатка, а представляет собой ткань, где происходит сгорание жира, т. е. превращение энергии в тепло.

Жировая ткань выделяет более 20 биологически активных веществ, которые участвуют в регуляции потребления пищи, расхода энергии, нейроэндокринных функций, процессов метаболизма и представляет собой крупнейший источник энергии в организме [65, 30]. До недавнего времени полагали, что адипоциты представляют собой лишь пассивную ткань для хранения дополнительной энергии в виде жира, однако в настоящее время существуют неоспоримые доказательства того, что адипоциты могут функционировать в качестве эндокринных секреторных клеток. Основная роль адипоцитов заключается в запасании триацилглицеридов в периоды избытка поступления калорий и в мобилизации этого запаса в те периоды, когда расход превышает потребление. Адипоциты имеют уникальные структуры, созданные для выполнения этих функций. Они обладают полным набором ферментов и регуляторных белков, которые необходимы для выполнения липолиза и липогенеза *de novo*. В жировых клетках регулирование данных процессов находится под непосредственным влиянием гормонов, цитокинов и других факторов, которые участвуют в метаболизме энергии [18]. Адипоциты приобрели способность осущест-

влять свои функции в ходе эмбрионального развития в процессе подготовки к послеродовому периоду, когда начинает использоваться запас энергии жиров. Основной прирост числа белых адипоцитов приходится на период, наступающий вскоре после рождения, хотя предшественники адипоцитов появляются в поздние периоды эмбриональной жизни [11]. По современным представлениям, в белой жировой ткани синтезируется большое количество сигнальных веществ, а именно, лептин, фактор некроза опухоли- α [28], интерлейкин-6 (IL-6) [87], интерлейкин-8 (IL-8) [5], и соответствующие растворимые рецепторы. Белая жировая ткань также секретирует важные регуляторы метаболизма липопротеинов, такие как липопротеинлипаза (LPL), аполипопротеин E (apoE) и белок-переносчик эфира холестерина (CETP). Среди постоянно растущего числа вновь открываемых веществ, секретируемых адипоцитами, также можно назвать ангиотензиноген, ангиотензин-II [16], ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1) [77], трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) [69], адипонектин [80]. Из белой жировой ткани крысы была выделена синтаза окиси азота (NOS), и это указывает на то, что адипоциты являются потенциальным источником NO [66]. К. Andersson и соавт. (1999) была опубликована информация, что NO участвует в липолизе как у крысы, так и у человека [2]. Проясняется роль инсулиноподобного фактора роста-I (IGF-I), глюкокортикоидов и половых стероидов в пролиферации, дифференцировке и распределении жировой ткани. Однако влияние протеина, стимулирующего ацилирование (ASP) [52], адипофилина [25], резистина [50], протеина агути (agouti) [45], апелина [3] и факторов, связанных с провоспалительными и иммунными процессами, по-прежнему требует дальнейших исследований [4]. В последнее время были открыты новые адипоцитокينات – оментин [70], висфатин [20] и протеин коллагенового происхождения с молекулярной массой 26 kDa (CORS-26), который также экспрессируется в моноцитах и клетках почек [85].

Таким образом, белая жировая ткань находится в центре сети аутокринных, паракринных и эндокринных сигнальных веществ. С помощью сети местных и системных сигнальных структур, которые взаимодействуют с нейроэндокринными регуляторами, пути передачи сигналов в жировой ткани, сформированные по хаотическому принципу, являются важным механизмом, который позволяет организму приспосабливаться

к различным условиям: голоду, стрессу, инфекциям, а также к периодам значительного избытка поступления энергии.

Известно, что существует два типа адипоцитокинов: специфичные для жировой ткани биологически активные вещества, которые являются истинными адипоцитокинами, и другие, которые в избытке секретируются жировой тканью, но не являются специфическими для жировой ткани. Яркими представителями специфичных для жировой ткани адипоцитокинов следует считать адипонектин и лептин, а среди последних адипоцитокинов можно назвать ингибитор-1 активатора плазминогена (PAI-1) и фактор некроза опухоли- α (TNF- α).

Важная роль адипоцитокинов подтверждается тем фактом, что жировая ткань является крупнейшим органом в теле человека, а это означает, что общее количество адипоцитокинов, секретируемых всей жировой тканью, может в достаточной мере повлиять на весь организм, даже если количество адипоцитокинов, секретируемых отдельным адипоцитом, невелико. Еще одной важной особенностью является тот факт, что каждый адипоцит связан с сосудистой сетью, и это свидетельствует о том, что адипоцитокины, выброшенные из адипоцитов, с легкостью попадают в системное кровообращение.

Существует мнение о том, что нарушение регуляции синтеза и секреции адипоцитокинов влияет на развитие метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний. Так, адипоцитокины могут служить связующим звеном, посредством которого ожирение и инсулинорезистентность становятся фактором риска развития рака молочной железы, в частности, неблагоприятного прогноза данного заболевания [67]. Адипоцитокины, а именно, TNF- α могут играть роль в развитии не только ангиопатии, но и нейропатии при сахарном диабете, причем это влияние оказывается больше на чувствительные, чем на двигательные волокна [47]. Недавно было установлено, что острый коронарный синдром определяет прогноз при сердечно-сосудистых заболеваниях, при этом уязвимость бляшки является важным определяющим моментом при ее разрыве. Был сделан вывод, что в ходе данного процесса важную роль в уязвимости бляшки играет матричная металлопротеаза секретируемая макрофагами, а тканевой ингибитор металлопротеазы может действовать в качестве защитника бляшки от разрыва, ингибируя матричную металлопротеазу. Было обнаружено, что адипонектин увеличивает экспрессию

мРНК и синтез белка тканевого ингибитора металлопротеазы в макрофагах через индукцию синтеза интерлейкина-10. Это указывает на то, что адипонектин может защитить бляшку от разрыва путем ингибирования функции матричной металлопротеазы через индукцию интерлейкин-10-зависимого синтеза тканевого ингибитора металлопротеазы [48]. Предполагают, что периартериальная и периартериоларная жировая ткань может обладать теми же свойствами, что и висцеральный жир, а значит, играть роль в развитии сосудистых осложнений и инсулинорезистентности [86].

Таким образом, жировая ткань обладает ауто-, пара- и эндокринной функциями и может влиять на функцию других органов, включая сосудистую стенку, во всем организме, секретируя большое количество веществ, обладающих различным биологическим действием, которые могут вызывать развитие сопутствующих ожирению осложнений, в том числе инсулинорезистентность. В этой части обзора более подробно рассматриваются специфичные для жировой ткани биологически активные вещества, представителями которых являются лептин и адипонектин.

Лептин, белковый гормон, секретируемый почти исключительно адипоцитами, был идентифицирован в 1994 г. [88]. Ген, кодирующий продукцию лептина, называется геном ожирения (*ob gene*). Название лептина происходит от греческого слова «*leptos*», что означает «тонкий». В головном мозге лептиновые рецепторы расположены главным образом в аркуатном ядре и вентромедиальном гипоталамусе, где находятся центры голода, насыщения и терморегуляции [72]. Получены данные, что лептиновый рецептор кодируется геном диабета (*db gene*) [9]. Были также обнаружены, длинная и короткая изоформы лептинового рецептора [9]. Как и у большинства гормонов, секреция лептина носит пульсовый характер с колебаниями в течение суток. Максимальный уровень лептина в крови отмечается после полуночи (22.00-03.00), минимальный – около полудня [68].

Основное действие лептина (подавление аппетита и увеличение энергетических затрат) осуществляется через снижение продукции нейропептида-Y в аркуатном ядре гипоталамуса [42]. Было также выявлено прямое действие лептина на вкусовые клетки, приводящее к торможению пищевого поведения [74]. Лептиновые рецепторы были также обнаружены в периферических тканях: печени, поджелудочной железе,

яичниках, эндометрии, трофобласте плаценты. При ожирении предполагается существование относительной резистентности гипоталамуса к центральному действию лептина [61]. В результате этого по механизму отрицательной обратной связи уровень лептина в крови повышается. Однако действие лептина на периферические ткани сохраняется, в связи с чем было выдвинуто предположение о существовании селективной лептино-резистентности [64]. При ожирении резистентность к лептину отчасти может быть обусловлена нарушением суточного ритма его секреции [26]. Другими причинами можно считать нарушение механизмов транспорта лептина в цереброспинальную жидкость [53], повреждение сигнального механизма в нейронах, чувствительных к лептину [83], и пострецепторных термогенных путей передачи лептинового сигнала [37]. Лептин представляет собой не только центральный регулятор массы жира в организме, функционирующий путем снижения количества потребляемой пищи и увеличения расхода энергии, помимо этого он может быть вовлечен в индукцию резистентности к инсулину, возможно через периферические механизмы действия [19]. Предполагается существование комплекса взаимодействий между сигнальными путями лептина и инсулина, которые могут приводить к модификации метаболических эффектов инсулина, осуществляющихся через субстраты инсулинового рецептора (IRS-1 и IRS-2). Фактически, лептин может действовать через некоторые компоненты сигнального каскада инсулина, типа IRS-1 и IRS-2, PI-3-киназы и MAP-киназы (митоген-активированной протеинкиназы), и может изменять вызванную инсулином экспрессию генов *in vitro* и *in vivo* [32, 79]. Было показано, что сам по себе лептин не оказывает никакого эффекта на сигнальный путь инсулина, но предварительная обработка лептином быстро увеличивает вызванное инсулином фосфорилирование тирозина и связывание PI-3-киназы с IRS-1, ингибируя фосфорилирование тирозина и связывание PI-3-киназы с IRS-2 [79]. Лептин также вызывает фосфорилирование серина Akt-пути и гликогенсинтетазы-3, но в меньшей степени, чем инсулин, и комбинация этих гормонов не приводит к аддитивному действию. Неоднозначное влияние лептина на стимулируемую инсулином и опосредованную IRS-1 и IRS-2 передачу сигналов на три нисходящие киназы предполагает сложное и многомерное взаимодействие между этими системами. Лептин быстро активизирует

пути передачи сигналов непосредственно на уровне чувствительных к инсулину тканей, что накладывается на эффекты инсулина [32].

Результаты исследований влияния лептина на секрецию инсулина противоречивы. Имеются данные, что длительная гиперлептинемия ингибирует экспрессию мРНК инсулина [50]. Однако при врожденной лептиновой недостаточности экзогенное введение лептина не устраняло гиперинсулинемию [17]. Кроме того, у лиц с нормогликемией была отмечена положительная корреляция между концентрациями лептина и инсулина натощак независимо от массы тела или типа распределения жировой ткани [22]. Результаты изучения влияния инсулина на секрецию лептина также оказались противоречивыми. Гиперинсулинемия в течение 2-5 ч не изменяла уровень лептина, в то время как сохранение повышенного уровня инсулина в течение нескольких дней стимулировало секрецию лептина, но это могло быть вызвано увеличением содержимого жировых депо под действием гиперинсулинемии [36]. Однако при учете изменений объема жировой ткани была выявлена прямая зависимость между уровнем лептина и степенью инсулинорезистентности [40]. Высказано предположение, что лептин выполняет роль сигнала, посылаемого от адипоцитов к β -клеткам поджелудочной железы, направленного на стимуляцию секреции инсулина и тем самым сигнализирующего о сниженной чувствительности к инсулину [40].

Отмечено, что TNF- α вызывает быстрое высвобождение лептина из белой жировой ткани [34], однако результаты исследований данного влияния у человека оказались противоречивыми. Инфузия TNF- α сопровождалась быстрым повышением сывороточной концентрации лептина [89], в то время как длительное воздействие TNF- α на культуру клеток адипоцитов человека приводило к снижению уровней мРНК лептина [21]. Роль TNF- α и лептина в патогенезе инсулинорезистентности требует дальнейшего изучения. В исследованиях как *in vitro*, так и *in vivo* было обнаружено, что лептин обладает свойствами фактора роста, а именно, стимулирует ангиогенез [76], пролиферацию клеток гематопоза и панкреатических (β -клеток путем фосфорилирования митогенактивированной протеинкиназы, т. е. по тому же механизму, что и инсулин [81]. Посредством подавления продукции нейротрофического фактора в аркуатном ядре гипоталамуса лептин оказывает стимулирующее действие на секрецию гормона роста гипофизом [84]. В результате при ожирении, вследствие,

центральной резистентности к лептину, уровень гормона роста оказывается сниженным [59]. Хроническое введение экзогенного лептина способствует окислению глюкозы с сохранением запасов гликогена с одновременной стимуляцией окисления жирных кислот и подавлением накопления липидов в жировой ткани [54]. Глюкокортикоиды оказывают влияние на секрецию лептина только при экзогенном введении в больших дозах [82]. Была отмечена способность лептина стимулировать клеточный иммунный ответ с увеличением продукции провоспалительных цитокинов [44]. В экспериментальных исследованиях вазодилаторный эффект лептина подтверждается, а данных о влиянии на пролиферацию сосудов пока не получено [71]. В головном мозге были обнаружены синапсы нейронов, вырабатывающих нейротрофический фактор, с нейронами, вырабатывающими тиреолиберин. Предполагается, что через данный механизм лептин стимулирует высвобождение тиреолиберина с увеличением уровня тиреоидных гормонов в циркуляции, приводящим к росту энергетических затрат [23]. Прямого влияния гормонов щитовидной железы на секрецию лептина обнаружено не было. Низкая концентрация лептина при гипертиреозных состояниях может быть обусловлена снижением массы тела и опосредована активацией симпатического отдела нервной системы [62].

Жировая ткань молочной железы является источником паракринных митогенов и антимитогенов, включая инсулиноподобный фактор роста, трансформирующий фактор роста – β , цитокинов (а именно, TNF- α и IL-1P), а также лептина. Лептин может являться прогностическим и диагностическим фактором в развитии рака протоков молочной железы, так как в здоровой молочной железе экспрессия лептина отсутствует. Однако экспрессия лептина возникает и в нормальной ткани, окружающей злокачественное поражение протоков [7].

У женщин содержание лептина в сыворотке крови на 40 % больше, чем у мужчин [68]. Эти различия отражают резистентность к липостатическому действию лептина и могут быть обусловлены содержанием половых гормонов, так как тестостерон в большей степени, чем эстрогены, снижает секрецию лептина. Многочисленными исследованиями было показано, что достаточный уровень лептина является перmissive фактором для полового созревания и поддержания способности к репродукции.

Так, при ожирении у детей отмечается раннее половое созревание [35]. Возраст менархе имеет

обратную зависимость от уровня лептина в крови [46]. При аменорее, вызванной чрезмерной физической нагрузкой, имеет место низкий уровень и нарушение суточного ритма секреции лептина [41]. Мутация гена лептина у человека приводит к развитию ожирения и гипогонадизма [78]. У *ob/ob* мышей с генетическим отсутствием лептина введение данного гормона восстанавливает фертильность [10]. Действие лептина на половое созревание может происходить как на уровне гипоталамуса, так и на уровне половых желез. В гипоталамусе данный механизм может осуществляться через производные соединения пропиомеланокортина или через нейропептид-У [12]. В течение менструального цикла уровень лептина постепенно нарастает на протяжении фолликулярной фазы, достигая пика в лютеиновую фазу [24]. В норме отмечается также синхронность пульсового выброса лептина и лютеинизирующего гормона гипофиза. Во время беременности уровень лептина повышается вместе со сроком гестации в большей степени, чем это соответствует нарастанию массы тела, что предполагает развитие физиологической лептинорезистентности [24]. После родов уровень лептина резко снижается, что может отражать энергетические затраты лактационного процесса [24]. Хотя достаточный уровень лептина необходим для достижения фертильности, у *ob/ob* мышей с генетическим отсутствием лептина после наступления беременности прекращение экзогенного введения данного гормона не препятствовало дальнейшему развитию беременности [51]. Было обнаружено, что лептин содержится в фолликулярной жидкости в тех же концентрациях, что и в сыворотке крови [31]. Учитывая имеющиеся в литературе данные о перmissive роли лептина в функционировании гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы [46] и нарушении секреции гонадотропинов при низком уровне лептина, в частности, при чрезмерной физической нагрузке у женщин [41], можно предполагать, что гиполептинемия может участвовать в патогенезе, как нарушений менструального цикла, так и метаболического синдрома. Абсолютная и относительная недостаточность лептина может способствовать развитию ановуляции у худых женщин, поскольку лептин, являясь ангиогенным фактором, может участвовать в механизмах селекции доминантного фолликула и образования желтого тела [6]. Одним из механизмов влияния лептина на уровень артериального давления может являться наличие селективной лептинорезистентности у тучных

женщин [13]. Так, лептин стимулирует активность симпатического отдела нервной системы и способствует повышению артериального давления [1]. Можно предполагать, что помимо инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, абсолютная и относительная гиперлептинемия является одним из факторов развития артериальной гипертензии у тучных женщин. Благоприятное влияние лептина на метаболизм инсулина и глюкозы может стимулировать разработку его применения для лечения метаболического синдрома, однако противоречивое действие лептина на другие системы (в частности, повышение артериального давления путем стимуляции автономной нервной системы) может оказаться сдерживающим фактором. Таким образом, возможность терапевтического применения лептина требует дальнейших исследований.

Адипонектин представляет собой выделенный из адипоцитов коллагеноподобный белок, который был получен в результате, поиска продуктов транскрипции генов жировой ткани в проекте «геном человека». Экспрессия мРНК адипонектина встречается исключительно в жировой ткани. Адипонектин в большом количестве присутствует в циркулирующей плазме, составляя у здорового человека 5-20 мкг/мл [48]. Физиологическая роль адипонектина полностью не изучена. Предполагается, что данный адипоцитокин обладает антиатерогенными [56] и противовоспалительными свойствами [88]. Адипонектин в отличие от многих других адипоцитокитов (лептина, резистина, TNF- α , IL-6) регулирует метаболизм липопротеидов, богатых триглицеридами [8]. Интересно, что концентрации адипонектина в плазме снижены у тучных пациентов, особенно у лиц с висцеральным ожирением. Кроме того, отмечается тесная отрицательная корреляция между концентрацией адипонектина и висцеральным ожирением, что было определено в ходе компьютерной томографии. Концентрация адипонектина в плазме ниже у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, чем у пациентов в контрольной группе с соответствующим индексом массы тела. У индейцев племени Пима концентрация адипонектина в плазме имела сильную положительную корреляцию с чувствительностью к инсулину. Аналогичные результаты были получены при изучении ожирения у обезьян. При этом низкая концентрация адипонектина в плазме была связана с инсулинорезистентностью [43]. Снижение уровня адипонектина в течение первых двух лет жизни было связано

с большим нарастанием массы тела у младенцев, имевших низкую массу тела при рождении, но при этом не зависело от чувствительности к инсулину [29]. Значимая отрицательная корреляция уровня адипонектина с абдоминальным типом распределения жировой ткани и положительная корреляция – со степенью чувствительности к инсулину выявлена при гиперандрогении у женщин с синдромом поликистозных яичников [15]. Уровни адипонектина в плазме крови также снижены у пациентов с артериальной гипертензией. Эндотелий-зависимая вазореактивность нарушена у пациентов с гипoadипонектиемией, которую считают причиной артериальной гипертензии, и, по крайней мере, одной из причин ожирения. Отмечено, что концентрации адипонектина в плазме снижены у пациентов с ишемической болезнью сердца по сравнению с таковой в контрольной группе, соответствующей по индексу массы тела и возрасту [57].

В экспериментах на животных также была продемонстрирована антиатерогенная активность адипонектина. У мышей, лишенных адипонектина, развивалось более тяжелое утолщение интимы при повреждении эндотелия, чем у обычных мышей. Кроме того, повышенная экспрессия человеческого адипонектина путем трансфекции аденовирусом приводила к снижению образования бляшек у мышей без ароЕ [55]. Адипонектин участвует в различных клеточных механизмах антиатерогенной защиты. Когда агрессивные факторы (окисленные липопротеины низкой плотности, химические вещества или механическое воздействие) повреждают эндотелиальный барьер, адипонектин накапливается в субэндотелиальном пространстве сосудистой стенки путем связывания с субэндотелиальным коллагеном. Далее адипонектин проявляет антиатерогенные свойства в сосудистой стенке, подавляя связывание моноцитов с клетками эндотелия путем ингибирования экспрессии молекул адгезии VCAM-1, ICAM-1 и E-селектина через ингибирование активации NF- κ B. Адипонектин также уменьшает индуцированную факторами роста пролиферацию клеток гладкой мускулатуры сосудистой стенки путем ингибирования процессинга MAP-киназы. Кроме того, адипонектин подавляет формирование пенистых клеток путем ингибирования экспрессии рецептора скэвенджера класса А. Исследование методом «случай-контроль», выполненное в Японии, показало, что в группе с пониженным уровнем адипонектина в плазме менее 4 мг/мл отмечалось увеличение риска пато-

логии коронарных артерий наряду с присутствием множества факторов риска. Это указывает на то, что гипoadипонектиемия является ключевым фактором метаболического синдрома [39]. Проспективное исследование, выполненное в Соединенных Штатах Америки, подтвердило, что высокие концентрации адипонектина связаны с низким риском развития инфаркта миокарда у мужчин [63]. Кроме гипoadипонектиемии, обусловленной накоплением висцерального жира, имеются данные о существовании генетической гипoadипонектиемии, приводящей к развитию клинического фенотипа метаболического синдрома. Низкий уровень адипонектина может являться одной из причин развития инсулинорезистентности и образования неоинтимы сосудов [38]. Адипонектин может стимулировать образование новых кровеносных сосудов (ангиогенез) посредством активации перекрестного взаимодействия аденозин-монофосфат-активированной протеинкиназы и сигнального механизма Akt в эндотелиальных клетках [58]. Адипонектин может также стимулировать ангиогенез в ответ на ишемический стресс посредством активации АМФ-киназы, что предполагает возможность его применения в лечении сосудистых осложнений ожирения [73]. Адипонектин может способствовать ремоделированию кардиомиоцитов. Концентрическая гипертрофия миокарда и диастолическая дисфункция часто встречаются при сахарном диабете, артериальной гипертензии и других заболеваниях. Низкий уровень адипонектина может вносить свой вклад в развитие гипертрофии сердца, что предполагает возможность его использования для лечения этой патологии. Способность ослаблять степень гипертрофии может заключаться в стимуляции сигнального пути, зависящего от АМФ-киназы в кардиомиоцитах. АМФ-киназа является стресс-активируемой протеинкиназой, которая участвует в регуляции энергетического и метаболического гомеостаза. Активность АМФ-киназы увеличивается при острых и хронических стрессах, например, при гипоксии, ишемии. Адипонектин может стимулировать АМФ-киназные пути в эндотелиальных клетках [73]. Высокий уровень лептина в крови может стимулировать развитие фиброза в печени. В свою очередь, адипонектин может предотвращать повреждение печени посредством торможения активации звездчатых клеток. Это происходит в результате снижения их пролиферации, усиления апоптоза, снижения экспрессии альфа-актина гладких миоцитов и

ядерного антигена пролиферируючих клеток. Эти данные предполагают возможность использования адипонектина в лечении фиброза печени [14]. У здоровых людей адипонектин предотвращает возникновение сосудистых и метаболических нарушений, которые могут быть вызваны целым рядом факторов, например химическими веществами, механическим напряжением или пищевой нагрузкой.

Гипоадипонектинемия вместе с повышенным уровнем TNF- α или PAI-1, связанные с висцеральным ожирением, могут являться основными факторами развития сосудистых нарушений, а также метаболических расстройств, включая инсулинорезистентность, которые входят в состав метаболического синдрома [49]. Антиатерогенный характер действия адипонектина может составить основу для разработки новой стратегии лечения сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и метаболического синдрома. Трудность состоит в том, что уровень адипонектина в плазме крови у здорового человека должен быть очень высоким, а поддерживать высокий

уровень путем прямого введения при его недостаточной продукции в организме достаточно сложно. Кроме того, было показано, что наиболее активна высокомолекулярная форма адипонектина, недостаток которой обнаруживается при заболеваниях коронарных артерий. Поэтому наиболее перспективным направлением исследований представляется поиск активаторов синтеза эндогенного адипонектина. Так, тиазолидиндионы являются мощными активаторами синтеза адипонектина [75]. Одним из перспективных методов повышения уровня адипонектина в крови у больных с метаболическим синдромом может также являться назначение рекомбинантного гормона роста человека [27]. Методы активации синтеза эндогенного адипонектина требуют дальнейшей разработки и изучения.

Следовательно, роль жировой ткани в эндокринной регуляции метаболических процессов хронической экземы и метаболического синдрома требуют дальнейшего детального изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aizawa-Abe M., Ogawa Y., Masuzaki H. et al. Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension // J. Clin. Invest. – 2000. – Vol. 105. – P. 1243-1252.
2. Andersson K., Gaudiot N., Ribiere C et al. A nitric oxide-mediated mechanism regulates lipolysis in human adipose tissue in vivo // Br. J. Pharmacol. – 1999. – Vol. 126. – P. 1639-1645.
3. Bettowski J. Apelin and visfatin: Unique beneficial adipokines upregulated in obesity? // Med. Sci. Monit. – 2006. – Vol. 12. N 6. – P. RA112-RA119.
4. Boone C., Mourot J., Gregoire F. et al. The adipose conversion process: regulation by extracellular and intracellular factors // Reprod. Nutr. Dev. – 2000. – Vol. 40. – P. 325-358.
5. Bruun J. M., Lihn A. S., Madan A. K. et al. Higher production of IL-8 in visceral vs. subcutaneous adipose tissue. Implication of nonadipose cells in adipose tissue // Amer. J. Physiol. Endocrin. Metab. – 2004. – Vol. 286. – P. E8-E13.
6. Cao R., Brakenhielm E., Wahlestedt C. et al. Leptin induces vascular permeability and synergistically stimulates angiogenesis with FGF-2 and VEGF // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2001. – Vol. 98. – P. 6390-6395.
7. Caldefi e-Cheze F., Damez M., de Latour M. et al. Leptin: a proliferative factor for breast cancer? Study on human ductal carcinoma // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2005. – Vol. 234. N3. – P. 737-741.
8. Chan D. S., Watts G. F., Ng T. W. et al. Adiponectin and other adipocytokines as predictors of markers of triglyceride-rich lipoprotein metabolism // Clin. Chem. – 2005. – Vol. 51. N 3. – P. 578-585.
9. Chen K., Charlat O., Tartaglia L. A. et al. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor. Identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice // Cell. – 1996. – Vol. 84. – P. 491-495.
10. Chehab F. F., Lim M. E., Lu R. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin // Ibid. – 1996. – Vol. 12. – P. 318-320.
11. Cornelius P., MacDougald O. A., Lane M. D. Regulation of adipocyte development // Annu. Rev. Nutr. – 1994. – Vol. 14. – P. 99-129.
12. Cunningham M. J., Clifton D. K., Steiner R. A. Leptin's actions on the reproductive axis: perspectives and mechanisms // Biol. Reprod. – 1999. – Vol. 60. – P. 216-222.
13. Correia M. L. G., Haynes W. G., Rahmouni K. et al. The concept of selective leptin resistance: evidence from Agouti yellow obese mice // Diabetes. – 2002. – Vol. 51. – P. 439-442.
14. Ding X., Saxena N. K., Lin S. et al. The roles of leptin and adiponectin: a novel paradigm in adipocytokine regulation of liver fibrosis and stellate cell biology // Amer. J. Pathol. – 2005. – Vol. 166. N6. – P. 1655-1669.
15. Duchateau P. K., Cousin P., Mahoisin E. et al. Glucose-to-insulin ratio rather than sex hormone-binding globulin and adiponectin levels is the best predictor of insulin resistance in nonobese women with polycystic ovary syndrome // Ibid. – 2003. – Vol. 88. – P. 3626-3631.

16. Engeli S., Sharma A. M. Role of adipose tissue for cardiovascular-renal regulation in health and disease // *Horm. Metab. Res.* – 2000. – Vol. 32. – P. 485-499.
17. Farooqi I. S., Jebb S. A., Langmack G. et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency // *New Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341. – P. 879-884.
18. Fruhbeck G., Gomes-Ambrosi J., Muruzabal F. J. et al. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation // *Amer. J. Physiol. Endocrin. Metab.* 2001. – Vol. 280. – P. E827-E847.
19. Fruhbeck G., Jebb S. A., Prentice A. M. Leptin: physiology and pathophysiology // *Clin. Physiol.* – 1998. – Vol. 18. – P. 399-419.
20. Fukuhara A., Matsuda M., Nihizawa M. et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effect of insulin // *Science.* – 2005. – Vol. 307. – P. 426-430.
21. Gottschling-Zeller K., Birgel M., Scriba D. et al. Depot-specific release of leptin from subcutaneous and omental adipocytes in suspension culture: effect of tumor necrosis factor- α and transforming growth factor- β -1 // *Eur. J. Endocrin.* – 1999. – Vol. 141. – P. 436-442.
22. Haffner S. M., Miettinen K., Mykkanen L., Stern M. P. Leptin concentrations are associated with higher proinsulin and insulin concentrations but a lower proinsulin/insulin ratio in non-diabetic subjects // *Int. J. Obes.* – 1998. – Vol. 22. – P. 899-905.
23. Hakansson M. L., Brown K., Ghilardi N. et al. Leptin receptor immunoreactivity in chemically defined target neurons of the hypothalamus // *J. Neurosci.* – 1998. – Vol. 18. – P. 559-572.
24. Hardie L., Trayhurn P., Abramovich D., Fowler P. Circulating leptin in women: a longitudinal study in the menstrual cycle and during pregnancy // *Clin. Endocrinol.* – 1997. – Vol. 47. – P. 101-106.
25. Heid H. W., Moll R., Schwetlick I. et al. Adipophilin is a specific marker of lipid accumulation in diverse cell types and diseases // *Cell Tissue Res.* – 1998. – Vol. 294. N 2. – P. 309–321.
26. Heptulla R., Smitten A., Teague B. et al. Temporal patterns of circulating leptin levels in lean and obese adolescents: relationships to insulin, growth hormone, and free fatty acids rhythmicity // *J. Clin. Endocrin. Metab.* – 2001. – Vol. 86. – P. 90-96.
27. Herrmann B. L., Sailer B., Stratmann M. et al. Effects of a combination of rCGH and metformin on adiponectin levels in patients with metabolic syndrome // *Horm. Metab. Res.* – 2005. – Vol. 37. N1. – P. 49-52.
28. Hotamisligil G. S., Shargill N. S., Spiegelman B. M. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance // *Science.* – 1993. – Vol. 259. – P. 87-91.
29. Iniguez G., Soto N., Avila A. et al. Adiponectin levels in the first two years of life in a prospective cohort: relations with weight gain, leptin levels and insulin sensitivity // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89. – P. 5500-5503.
30. Jensen M. D. Lipolysis: contribution from regional fat // *Annu. Rev. Nutr.* – 1997. – Vol. 17. – P. 127-139.
31. Karlsson C., Lindell K., Svensson E. et al. Expression of functional leptin receptors in the human ovary // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – Vol. 82. – P. 4144-4148.
32. Kim Y. B., Uotani S., Pierroz D. D. et al. In vivo administration of leptin activates signal transduction directly in insulin-sensitive tissues: overlapping but distinct pathways from insulin // *Endocrin.* – 2000. – Vol. 141. – P. 2328-2339.
34. Kirchgessner T. G., Uysal K. T., Wiesbrock S. M. et al. Tumor necrosis factor- α contributes to obesity-related hyperleptinemia by regulating leptin release from adipocytes // *J. Clin. Invest.* – 1997. – Vol. 100. – P. 2777-2782.
35. Klein K. O., Larmore K. A., de Lancy E. et al. Effect of obesity on estradiol level, and its relationship to leptin, bone maturation, and bone mineral density in children // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1998. – Vol. 83. – P. 3469-3475.
36. Kolaczynski J. W., Nyce M. R., Considine R. V. et al. Acute and chronic effects of insulin on leptin production in humans: studies in vivo and in vitro // *Diabetes.* – 1996. – Vol. 45. – P. 699-701.
37. Kotz C. M., Briggs J. E., Grace M. K. et al. Divergence of the feeding and thermogenic pathways influenced by NPY in the hypothalamic PVN of the rats // *Amer. J. Physiol.* – 1998. – Vol. 275. – P. R471-R477.
38. Kubota K., Terauchi Y., Yamauchi T. et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277. – P. 25863-25866.
39. Kumada M., Kihara S., Sumitsuji S. et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* – 2004. – Vol. 23. – P. 85-89.
40. Larsson K., Elmstahl S., Ahren B. Plasma leptin levels correlate to islet function independently of body fat in postmenopausal women // *Ibid.* – P. 1580-1584.
41. Laughlin G. A., Yen S. S. C. Hypoleptinemia in women athletes: absence of a diurnal rhythm with amenorrhea // *Ibid.* – P. 318-321.
42. Leibowitz S. F. Specificity of hypothalamic peptides in the control of behavioral and physiological processes // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1994. – Vol. 739. – P. 12-35.
43. Lindsay R. S., Funahashi T., Hanson R. L. et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population // *Lancet.* – 2002. – Vol. 360. – P. 57-58.
44. Lord G. M., Matarese G., Howard J. K. et al. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression // *Nature.* – 1998. – Vol. 394. – P. 897-901.
45. Manne J., Argeson A. C., Siracusa L. D. Mechanisms for the pleiotropic effects of the agouti gene // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1995. – Vol. 92. N 11. – P. 4721-4724.
46. Matkovic V., Llich J. Z., Skugor M. et al. Leptin is inversely related to age at menarche in human females // *Ibid.* – 1997. – Vol. 82. – P. 3239-3245.

47. Matsuda M., Kawasaki F., Inoue H. et al. Possible contribution of adipocytokines on diabetic neuropathy // *Diabet. Res. Clin. Pract.* – 2004. – Vol. 66. Suppl. 1. – P. S121.
48. Matsuzawa Y. Adipocytokines and metabolic syndrome // *Semin. Vase. Med.* – 2005. – Vol. 5. N1. – P. 34-39.
49. Matsuzawa Y., Funahashi T., Kihara S., Shimomura L. Adiponectin and metabolic syndrome // *Arterioscler. Thromb. Vase. Med.* – 2004. – Vol. 24. – P. 29-34.
50. McTernan P. G., McTernan C. L., Chetty R. et al. Increased resistin gene and protein expression in human abdominal adipose tissue // *J. Clin. Endocrin. Metab.* – 2002. – Vol. 87. – P. 2407-2410.
51. Mounzih K., Qiu J., Ewart-Toland A., Chehab F. F. Leptin is not necessary for gestation and parturition but regulates maternal nutrition via a leptin resistance state // *Endocrinol.* – 1998. – Vol. 139. – P. 5259-5262.
52. Murray L., Sniderman A. D., Havel P. J., Cianflone K. Acylation stimulating protein (ASP) deficiency alters postprandial adipose tissue metabolism in male mice // *J. Biol. Chem.* – 1999. – Vol. 274. – P. 36219-36225.
53. Nam S. Y., Kratzsch J., Kim K. W. et al. Cerebrospinal fluid and plasma concentrations of leptin, NPY, and alpha-MSH in obese women and their relationship to negative energy balance // *Ibid.* – P. 4849-4853.
54. O'Doherty R. M., Anderson P. R., Zhao A. Z. et al. Sparing effect of leptin on liver glycogen stores in rats during the fed-to-fasted transition // *Amer. J. Physiol.* – 1999. – Vol. 277. – P. E544-E550.
55. Okamoto Y., Kihara S., Ouchi N. et al. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein K-deficient mice // *Ibid.* – 2002. – Vol. 26. – P. 2767-2770.
56. Ouchi N., Kihara S., Arita Y. et al. Adiponectin, adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- κ B signaling through cAMP-dependent pathway // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – P. 1296-1301.
57. Ouchi N., Kihara S., Arita Y. et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein // *Circulation.* – 1999. – Vol. 100. – P. 2473-2476.
58. Ouchi N., Kobayashi H., Kihara S. et al. Adiponectin stimulates angiogenesis by promoting cross-talk between AMP-activated protein kinase and Akt signaling in endothelial cells // *Ibid.* – 2004. – Vol. 279. – P. 1304-1309.
59. Ozata M., Dieguez C., Casanueva F. F. The inhibition of growth hormone secretion presented in obesity is not mediated by the high leptin levels: a study in human leptin-deficient patients // *J. Clin. Endocrin. Metab.* – 2003. – Vol. 88. – P. 312-316.
50. Pallett A. L., Morton N. M., Cawthorne M. A., Emilsson V. Leptin inhibits insulin secretion and reduces insulin mRNA levels in rat isolated pancreatic islets // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1997. – Vol. 38. – P. 267-270.
61. Pelleymounter M. A., Cullen M. J., Healy D. et al. Efficacy of exogenous recombinant murine leptin in lean and obese 10- to 12 mo-old female CD-1 mice // *Amer. J. Physiol.* – 1998. – Vol. 275. – P. R950.
62. Pinkney J. H., Goodrich S. J., Katz J. et al. Leptin and the pituitary-thyroid axis: a comparative study in lean, obese, hypothyroid and hyperthyroid subjects // *Clin. Endocrinol.* – 1998. – Vol. 49. – P. 583-588.
63. Pischon T., Girman C. J., Hotamisligil G. S. et al. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men // *JAMA.* 2004. – Vol. 291. – P. 1709-1710.
64. Rahmouni K., Haynes W. G., Morgan D. A., Mark A. L. Selective resistance to central neural administration of leptin in Agouti obese mice // *Hypertension.* – 2002. – Vol. 39. – P. 486-490.
65. Ramsay T. G. Fat cells // *Endocrin. Metab. Clin. North Amer.* – 1996. – Vol. 25. – P. 847-879.
66. Ribiere C., Jaubert A. M., Gaudiot N. et al. White adipose tissue nitric oxide synthase: a potential source for NO production // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1996. – Vol. 222. – P. 706-712.
67. Rose D. P., Komninou D., Stephenson G. D. Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer // *Obes. Rev.* – 2004. – Vol. 5. N 3. – P. 153-165.
68. Saad M. F., Riad-Gabriel M. G., Khan A. et al. Diurnal and ultradian rhythmicity of plasma leptin: effects of gender and adiposity // *J. Clin. Endocrin. Metab.* – 1998. – Vol. 83. – P. 453-459.
69. Samadpour F., Loskutoff D. J. Elevated expression of transforming growth factor- β in adipose tissue from obese mice // *Mol. Med.* – 1996. – Vol. 2. – P. 568-582.
70. Schaffler A., Neumeier M., Herfarth H. et al. Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue // *Biochem. Biophys. Acta.* – 2005. – Vol. 1732. N1-3. – P. 96-102.
71. Schirmer S. H., Buschmann R., Jost M. M. et al. Differential effects of MCP-1 and leptin on collateral flow and arteriogenesis // *Cardiovasc. Res.* – 2004. – Vol. 64. N 2. – P. 356-364.
72. Schwartz M. W., Seeley R. J., Campfield L. A. et al. Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus // *J. Clin. Invest.* – 1996. – Vol. 98. – P. 1101-1106.
73. Shibata R., Ouchi N., Ito M. et al. Adiponectin-mediated modulation of hypertrophic signals in the heart // *Nat. Med.* – 2004. – Vol. 10. N 12. – P. 1384-1389.
74. Shigemura K., Ohta R., Kusakabe Y. et al. Leptin modulates behavioral responses to sweet substances by influencing peripheral taste structures // *Endocrin.* – 2004. – Vol. 145. – P. 839-847.
75. Shimomura I., Hammer R. E., Ikemoto S. et al. Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy // *Nature.* – 1999. – Vol. 401. – P. 73-76.
76. Sierra-Honigsmann M. R., Nath A. K., Murakami C. et al. Biological action of leptin as an angiogenic factor // *Science.* – 1998. – Vol. 281. – P. 1683-1686.
77. Sobel B. E. Altered fibrinolysis and platelet function in the development of vascular complications of diabetes // *Curr. Opin. Endocrin. Diab.* – 1996. – Vol. 3. – P. 355-360.

78. Strobel A., Issad T., Camoin L. *et al.* A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity // *Nat. Genet.* – 1998. – Vol. 18. – P. 213-215.
79. Szanto I., Kahn C. R. Selective interaction between leptin and insulin signaling pathways in a hepatic cell line // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2000. – Vol. 97. – P. 2355-2360.
80. Takahashi M., Arita Y., Yamagata K. *et al.* Genomic structure and mutations in adipospecific gene, adiponectin // *Int. J. Obes.* – 2000. – Vol. 24. – P. 861-868.
81. Tanabe K., Okuya S., Tanizawa Y. *et al.* Leptin induces proliferation of pancreatic beta cell line MIN6 through activation of mitogen-activated protein kinase // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1997. – Vol. 241. – P. 765-768.
82. Torpy D. J., Bornstein S. R., Cizza G., Chrousos G. P. The effects of glucocorticoids on leptin levels in humans may be restricted to acute pharmacologic dosing // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1998. – Vol. 83. – P. 1821-1822.
83. Vaisse C., Halaas J. S., Horvath C. M. *et al.* Leptin activation of STAT3 in the hypothalamus of wild-type and ob / ob mice but not db/db mice // *Nat. Genet.* – 1996. – Vol. 14. – P. 95-97.
84. Vuagnat B. A., Pierroz D. D., Lalaoui M. *et al.* Evidence for a leptin-neuropeptide Y axis for the regulation of growth hormone secretion in the rat // *Neuroendocrinol.* – 1998. – Vol. 67. – P. 291-300.
85. Weigert J., Neumeier M., Schaffler A. *et al.* The adiponectin paralog CORS-26 has antiinflammatory properties and is produced by human monocytic cells // *FEBS Lett.* – 2005. – Vol. 579. N25. – P. 5565-5570.
86. Yudkin J. S., Eringa E., Stehouwer C. D. Vasocrine signaling from perivascular fat: mechanism linking insulin resistance to vascular disease // *Lancet.* – 2005. – Vol. 365. – P. 1817-1820.
87. Yudkin J. S., Kumari M., Humphries S. E., Mohammed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? // *Atherosclerosis.* – 2000. – Vol. 148. – P. 209-214.
88. Yokota T., Oritani K., Takahashi I. *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. – Vol. 96. – P. 1723-1732.
88. Zhang Y., Proenca R., Maffei M. *et al.* Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue // *Nature.* – 1994. – Vol. 372. – P. 425-432.
89. Zumbach M. S., Boehme M. W. J., Wahl P. *et al.* Tumor necrosis factor increases serum leptin levels in humans // *J. Clin. Endocrin. Metab.* – 1997. – Vol. 82. – P. 4080-4082.

РОЛЬ ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ У ЕНДОКРИННОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ЕКЗЕМИ НА ТЛІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

**А.М. Біловол, А.А. Берегова,
С.Г. Ткаченко**

Резюме. Стаття є оглядом сучасної науково-медичної літератури з питань ролі жирової тканини в ендокринній регуляції екземи на тлі метаболічного синдрому.

Ключові слова: жирова тканина, метаболічний синдром, лептин, адипонектин.

ROLE OF ADIPOSE TISSUE IN ENDOCRINE REGULATION OF ECZEMA BASED ON METABOLIC SYNDROME

**A.N. Belovol, A.A. Beregovaya,
S.G. Tkachenko**

Resume. The article covers the survey of modern scientific and medical literature connected to the role of adipose tissue in endocrine regulation of eczema based on metabolic syndrome

Keywords: adipose tissue, metabolic syndrome, leptin, adiponectin.