

© Коллектив авторов, 2020

УДК: 616.43

DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-6-23

## Ожирение = воспаление. Патогенез. Чем это грозит мужчинам?

З.Ш. Павлова<sup>1</sup>, И.И. Голодников<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

<sup>2</sup>Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

На сегодняшний день жировая ткань перестала восприниматься только как энергетическая субстанция с присущими ей свойствами в виде терморегуляции и механической защиты, известными с начала двадцатого века. Жировая ткань — это полноценный эндокринный орган, который распределен по всему организму. Полноценность его работы напрямую влияет на энергетический баланс не только посредством участия в обмене углеводов и жиров, но и продукцией множества адипокинов, общим числом более 600, известных на сегодняшний день. В данном обзоре разбирается причинно-следственная связь субклинического или системного воспаления жировой ткани с избытком энергетических ресурсов, инсулинорезистентностью, лептином, адипонектином, метаболитами эстрогенов и одним из наиболее провоспалительных цитокинов интерлейкином 6. Также внимание уделено связи рака предстательной железы и ожирения как неоднозначной связи из-за максимально прикованного к тестостерону внимания. Дальнейшее изучение жировой ткани позволит установить конкретные патофизиологические механизмы ответственные за развитие не только нарушений углеводного обмена, но и ряда других систем ввиду не до конца понятного системного действия адипокинов и связанных с ними медиаторов воспаления у лиц с ожирением. Системный поиск литературы проводился по базам данных Medline, Scopus, Web of Science и eLibrary.

**Ключевые слова:** ожирение, воспаление, медиаторы воспаления, цитокины, адипокины, обзор.

**Для цитирования:** Павлова З.Ш., Голодников И.И. Ожирение = воспаление. Патогенез. Чем это грозит мужчинам? *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(4):6-23. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-6-23.

**Контактное лицо:** Зухра Шариповна Павлова, zukhra73@gmail.com

## Obesity = inflammation. Pathogenesis. How does this threaten men?

Z.Sh. Pavlova<sup>1</sup>, I.I. Golodnikov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medical Scientific-Educational Center of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Today, adipose tissue has ceased to be perceived only as an energetic substance with its intrinsic properties in the form of thermoregulation and mechanical protection, known since the beginning of the twentieth century. Today, adipose tissue is a full-fledged endocrine organ that is distributed throughout the body — the usefulness of its work directly affects the energy balance, not only through involvement in the metabolism of carbohydrates and fats, but also by the production of many adipokines, a total of more than 600 known today. This review research the causal relationship of subclinical or systemic inflammation of adipose tissue with an excess of energy resources, insulin resistance, leptin, adiponectin, estrogen metabolites and one of the most pro-inflammatory cytokines - interleukin 6. Attention is also paid to the relationship between prostate cancer and obesity, as an ambiguous relationship due to the maximum paying attention to testosterone. Further study of adipose tissue will make it possible to establish specific pathophysiological mechanisms responsible for the development of not only disorders of carbohydrate metabolism, but also a number of other systems in view of the not fully understood systemic action of adipokines and associated inflammatory mediators in obese individuals. Systematic literature search was perform in the Medline, Scopus, Web of Science and eLibrary databases.

**Key words:** obesity, inflammation, inflammation mediators, cytokines, adipokines, review.

**For citation:** Pavlova Z.Sh., Golodnikov I.I. Obesity = inflammation. Pathogenesis. How does this threaten men? *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(4):6-23. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-6-23.

**Corresponding author:** Zukhra Sh. Pavlova, zukhra73@gmail.com.

«Внезапная смерть, более характерна для тучных, чем для худых»

Гиппократ, IV век до н.э.

В начале XXI в. на фоне результатов экспериментальных и клинических исследований, возникла гипотеза, а потом и понимание, что ожирение приводит к субклиническому системному воспалению, на фоне которого развиваются последующие коморбидные состояния: сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа, нарушение обмена мочевой кислоты, нарушение баланса половых гормонов, неалкогольная жировая болезнь печени, онкологические заболевания, с которыми сталкиваются врачи различных специальностей, на протяжении многих лет с той или иной степенью успешности, занимающиеся борьбой с многочисленными следствиями избыточно накопленной жировой ткани. И чем большее количество времени продолжается эта борьба, тем более выражены макро- и микрососудистые осложнения и тем менее привержен пациент к терапии.

Сейчас ученые уже активно обсуждают воспаление жировой ткани и эффективные меры борьбы с ним. Его называют по-разному, ввиду его субклинического течения, например, паравоспалением или низкоуровневым хроническим воспалением, метавоспалением и пр. Так ученые пытаются отобразить особенности воспаления жировой ткани. Стало понятно, что многие средства, которые использовались ранее и применяются сейчас при развитии атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний или метаболического синдрома, оказывали свое действие через подавление выраженности воспаления. Но даже пять лет назад заявление о воспалении жировой ткани воспринималось во врачебной среде осторожно, если не сказать скептически.

Немного исторических фактов:

- В 1876 г. Ebsstein выявил, что при СД-2 прием салицилата натрия ликвидирует симптомы сахарного диабета [1].
- В 1901 г. Williamson R.T. описал уменьшение глюкозурии под влиянием салицилата натрия [1].
- В 1957 г. Reid J., Macdougall A.I., Andrews M.M. сообщили, что при лечении ревматоидного артрита высокими дозами аспирина у лиц с сопутствующим сахарным диабетом за ненадобностью прекращали лечение инсулином [1].
- Varon S.H., Yuan M.B. (1982 и 2001) многократно подтверждали благоприятное влияние салицилатов на гликемию при сахарном диабете 2 типа. Механизм снижения гликемии связывали с гипотетической стимуляцией секреции инсулина, но не с их противовоспалительным эффектом. Практическое применение салицилатов в лечении сахарного диабета также не нашли, так как необходимые для достижения сахароснижающего эффекта высокие дозы (до 7 г в день) вызывали тяжелые побочные явления [2].

- В 1993 г. впервые была установлена секреция фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) адипоцитами. Позже было определено, что жировые клетки продуцируют ряд гормоноподобных субстанций и медиаторов (адипокинов), способных влиять на воспалительный процесс. Решающим было обнаружение при ожирении, инсулинорезистентности и сахарном диабете 2 типа, повышение уровня в крови С-реактивного белка (СРБ), общепризнанного маркера острой фазы воспаления [2].

Воспаление жировой ткани характеризуется клеточной инфильтрацией, нарушением микроциркуляции, фиброзом, нарушением секреции адипокинов, абсолютным или относительным повышением в крови неспецифических маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок, фибриноген, лейкоциты и прежде всего моноциты [3–5]. Факторы воспаления или цитокины активируют фосфолипазу А2, которая способствует синтезу из фосфолипидов арахидоновой кислоты, активной участницы воспалительного процесса, которая в свою очередь повышает активность ферментов циклооксигеназы и липооксигеназы, а те стимулируют синтез простагландинов серии 2, 4 и лейкотриенов<sup>1</sup>. Развиваются те пять стадий воспаления, которые подробно изучаются в курсе физиологии, отображенные на рис. 1.

Если посмотреть на рис. 2, то кроме каскада факторов воспаления в левой части рисунка видна и правая часть, отображающая еще одну важнейшую составляющую воспаления, — оксидативный стресс. И, как и должно быть при воспалении, цитокины стимулируют синтез активных форм кислорода, а активные формы кислорода, в свою очередь, стимулируют синтез цитокинов. Порочные круги — это визитная карточка системы воспаления.

Представление о жировой ткани, сугубо, как о хранилище энергетических ресурсов, утрачено навсегда. Жировая ткань приобрела статус эндокринного органа, способного продуцировать множество метаболитов активных веществ, способных нарушить или поддерживать гомеостаз и их действие не ограничивается пределами синтезировавшей их ткани.

Что из себя представляет жировая ткань и из чего состоит? Развивается жировая ткань изначально из мезодермы (мезенхимальные стволовые клетки) и состоит из трех основных компонентов: из адипоцитов, клеток стромы и экстрацеллюлярного матрикса. В свою очередь стромы представлена фибробластами, гладкомышечными, тучными и эндотелиальными клетками. Экстрацеллюлярный матрикс, в большей степени представлен фибриллярным коллагеном 1 и 3 типов, также гликопротеинами - ламинином, фибронектином и эластином [3–6].

В 95 % случаев всё начинается с того, что человек употребляет больше энергетических ресурсов, то есть он ест больше пищи, чем тратит калорий на физическую активность и метаболические процессы в организме. Съеденные лишние калории утилизируются в виде триглицеридов в адипоцитах, способствуя увеличению размера жировых клеток, то есть прогрессирует гипертрофия адипоцитов [7]. Рис. 3 очень четко отражает хронологию

<sup>1</sup> Kharrazian, D. Заболевания желудочно-кишечного тракта: результаты последних исследований и комментарии. Дата доступа — 02.04.2016; Доступно по адресу: <http://www.applied-kinesiology.ru/book/107>



Рисунок 1. Клинические признаки воспаления<sup>1</sup>  
 Figure 1. Clinical signs of inflammation<sup>1</sup>

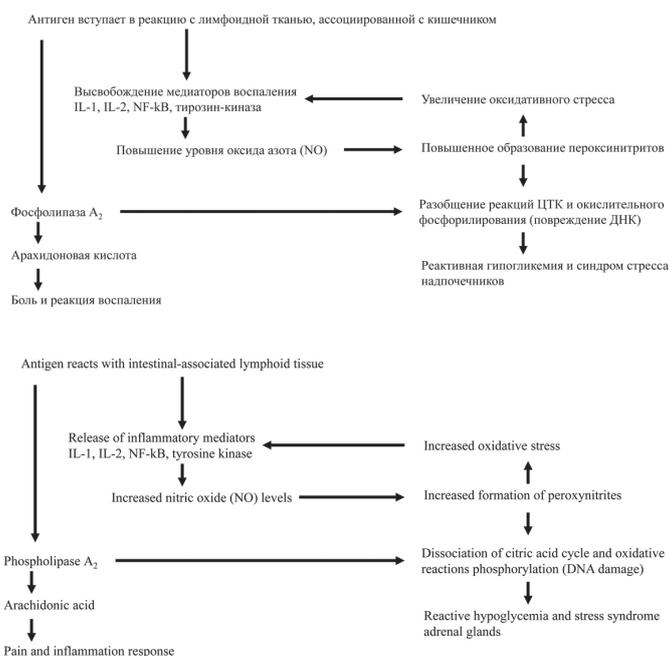
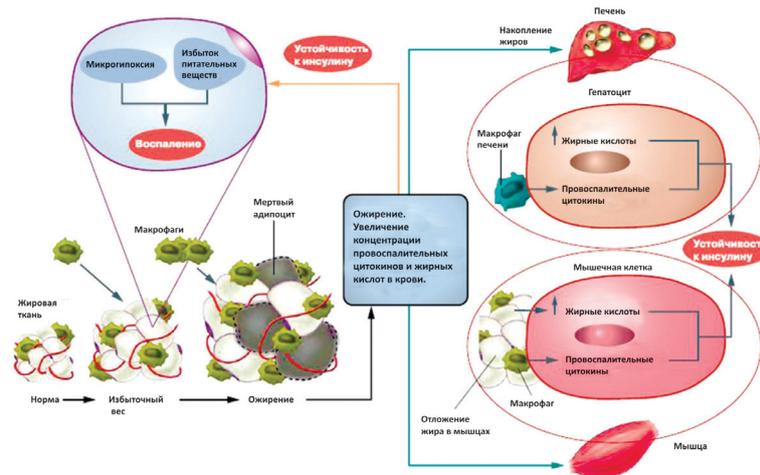


Рисунок 2. Схематическое изображение основных звеньев воспаления [3–5].  
 Figure 2. Schematic representation of the main links of inflammation [3–5].

событий: когда человек ест без избытка калорий, его адипоциты нормального размера и нормально кровоснабжаются. Когда пища поступает в избытке, адипоциты увеличиваются до тех пор, «укладывая в себя жировые запасы», пока они могут нормально кровоснабжаться. Бесконечно расти клетки не могут, и после возникновения микрогипоксии наступает этап, который будет детально описан ниже. В последующем увеличивается и количество жировых клеток, то есть кроме гипертрофии клеток развивается процесс гиперплазии жировой ткани, то есть увеличивается и количество жировых клеток. Большинство пациентов на вопрос

врача о количестве и качестве съедаемого отвечают, что их рацион достаточно скуден и порции существенно меньше, чем у каких-то друзей или знакомых, при этом эти друзья не имеют лишнего веса, потому что их метаболизм отличается особенностями, позволяющими «сжигать» избыток калорий. Чаще всего они искренне заблуждаются, хотя может показаться, что они лукавят. И конечно же, мы все имеем особенности, в том числе и в количестве усвояемых калорий. При этом закон сохранения массы Ломоносова – Лавуазье, не оставляет надежд на то, что, не употребляя лишних калорий, люди накапливают лишнюю жировую ткань.



**Рисунок 3. Хронология развития ожирения, хронического воспаления и инсулинорезистентности не только в жировой, но и в мышечной и печеночной тканях [7].**  
*Figure 3. Chronology of development of obesity, chronic inflammation and insulin resistance not only in adipose tissue, but also in muscle and liver tissues [7].*

Экспериментальные исследования на мышах, которых кормили высококалорийной пищей, стимулирующей воспаление, на разных этапах демонстрировали разный клеточный состав тканей. Например, миграция нейтрофилов и Т-лимфоцитов в жировую ткань стартовала на 3 – 7 дней раньше, чем макрофагов. Такая этапность свойственна любому воспалительному процессу, что подчеркивает идентичность процессов, протекающих при воспалении жировой ткани с классическим воспалительным процессом, направленным на борьбу, например, с инфекцией [3–6, 8, 9]. По данным ряда авторов, ожирение сопровождается инфильтрацией жировой ткани макрофагами, с прямым пропорциональным количеством накопления этих клеток, количеству жировой ткани. При достижении больших степеней ожирения количество макрофагов в жировой ткани может достигать от 40 до 50 % всех клеток [6, 7, 10–12]. Также отмечено, что инфильтрация макрофагами висцеральной части жировой ткани, превалирует над инфильтрацией в подкожном жире [3–5, 13, 14]. Кроме того, с прогрессией накопления жировой ткани прогрессивно увеличивается накопление и макрофагов [3–5, 15]. Иначе говоря, процесс накопления жировой ткани сопровождается повышением выраженности процесса воспаления. В то же время установлено, что снижение объема жировой ткани сопровождается снижением инфильтрации жировой ткани макрофагами, то есть выраженностью воспаления [3–5, 16, 17]. Есть у макрофагов, рекрутированных в жировую ткань, особая тропность к гипертрофированным и погибающим адипоцитам располагаться вокруг них в виде венца [3–5, 18]. Как правило это макрофаги класса M1, то есть имеющие провоспалительную направленность [3–5, 18]. Ряд ученых высказал предположение о том, что рекрутирование макрофагов связано с неминуемым апоптозом гипертрофированных клеток [19]. Половина этих макрофагов погибает [18]. Кроме макрофагов M1 существуют макрофаги M2. Если первые являются провоспалительными, то вторые, наоборот, обладают противовоспалительной на-

правленностью. В жировой ткани обнаруживаются и те, и другие, но при наборе веса, как правило, баланс смещен в пользу M1, что подчёркивает прогрессию воспаления [11, 20, 21]. Макрофагам присваивают одно из важнейших защитных свойств — препятствие в преобразовании преадипоцитов в зрелые адипоциты [22]. То есть таким образом организм блокирует развитие гиперплазии жировой ткани, и избыточно поступающие энергетические ресурсы продолжают накапливаться в имеющихся адипоцитах, способствуя их дальнейшей гипертрофии. Преадипоциты, которым заблокирован путь преобразования в адипоциты, приобретают характеристики стромальных клеток жировой ткани и продуцируют элементы экстрацеллюлярного матрикса [15], что приведет к развитию фиброза. Еще одно, не менее важное свойство, которое характерно макрофагам, это повышение экспрессии фактора ангиогенеза PDGF (platelet-derived growth factor), который является дирижёром в процессе формирования эндотелиальных клеток [23].

Итак, начало воспаления жировой ткани можно обозначить началом рекрутирования моноцитов и их экстравазацию из кровеносных сосудов в жировую ткань. После выхода из сосудистого русла моноциты приобретают статус макрофагов. Выход этих клеток из сосудов происходит на уровне капилляров и протекает в несколько этапов: связывание с молекулами адгезии; роллинг (перекатывание); активация; прикрепление моноцитов к сосудистой стенке; и собственно процесс выхода клетки за пределы сосуда [24] (рис. 4).

Самым важным моментом в этом процессе, без которого не произойдет взаимодействия лейкоцитов и эндотелия, является появление молекул клеточной адгезии на поверхности и эндотелиальных клеток и лейкоцитов [25]. В качестве первичных активаторов моноцитов выступают белковые молекулы семейства селектинов (P- и E-селектины), после чего возможен их роллинг к эндотелию, связывание с другими молекулами, ассоциированными с эндотелием — ICAM (intercellular adhesion

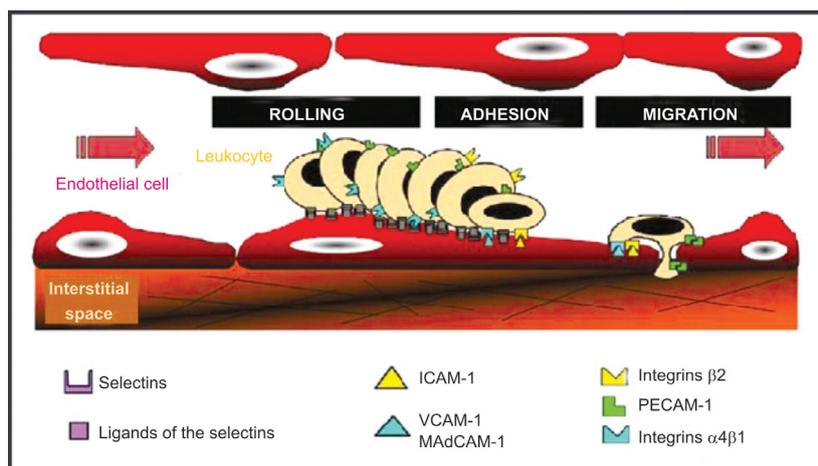


Рисунок 4. Этапы миграции моноцитов под воздействием хемоаттрактантов [24].  
Figure 4. Stages of migration of monocytes under the influence of chemoattractants [24].

molecule) и VCAM (vascular cell adhesion molecule). Затем путем взаимодействия с молекулами PECAM-1 (platelet/endothelial cell adhesion molecule-1), располагающимися на боковых поверхностях эндотелиальных клеток, увеличиваясь от сосудов к тканям, то есть с увеличением градиента концентрации этих молекул, что, собственно, и обеспечивает экстравазацию моноцитов. Отмечен факт увеличения количества перечисленных выше молекул у людей с избыточным количеством жировой ткани [26]. Что является пусковым крючком для начала рекрутирования моноцитов? За адгезию и миграцию лейкоцитов отвечают, в том числе, и хемокины. Хемокины в огромном количестве продуцируются адипоцитами, и существует много их разных видов [27]. Один из самых известных и активных вариантов хемокинов это MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1), или CCL2 (chemokine ligand-2). Всё было вполне логично и понятно до тех пор, пока не было обнаружено, что хемокины синтезируются не только гипертрофированными адипоцитами, но и макрофагами, расположенными рядом с адипоцитами, преимущественно M1 [3–5, 25, 26]. Налицо формирование порочного круга: чем больше макрофагов, тем больше синтез хемокинов, которые привлекут еще больше моноцитов, которые после экстравазации преобразуются в макрофаги, заблокируют до определенной степени преадипоциты, увеличивая гипертрофию адипоцитов, также секретирующих хемокины и их рецепторы, поддерживая воспаление. Вся система воспаления состоит из множества порочных кругов, возможно, именно поэтому из нее так сложно вырваться.

Становится очевидным, что вовлечение микроциркуляции является неотъемлемой частью этого процесса. Обнаружено, что кровоток в жировой ткани при её избытке, то есть при ожирении, уменьшается и замедляется, но не меняется реология крови [15, 28, 29]. Значит основная проблема, связанная с микроциркуляцией при ожирении обусловлена изменениями эндотелия, что подтверждается усилением проницаемости сосудистой стенки при росте объема жировой ткани за счет увеличения фенестраций капилляров [15]. Само по себе выражение «нарушение микроциркуляции» — это общее понятие,

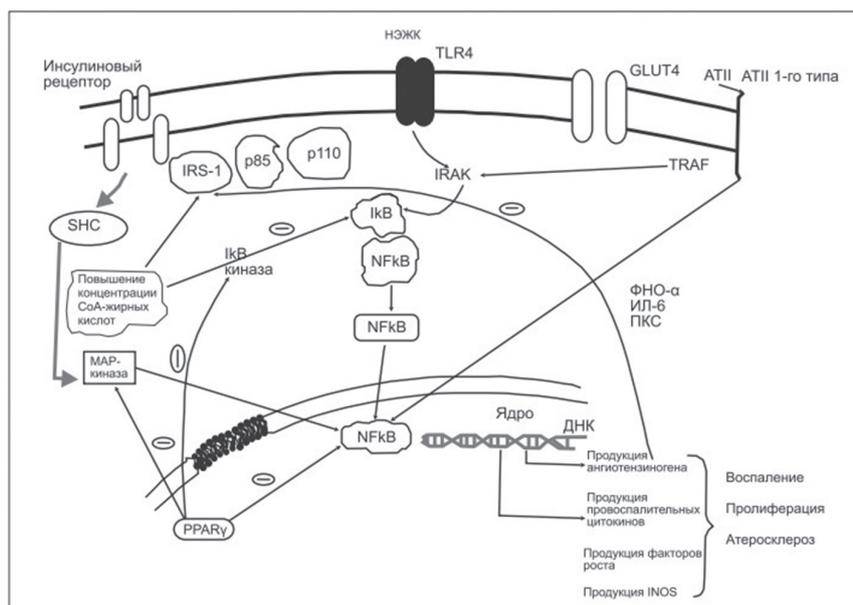
подразумевающее под собой огромный симптомокомплекс, состоящий из ряда патологических явлений. А если сказать, что замедление кровотока — это фактор, способствующий развитию ишемии, следствием чего будет развитие нарушения метаболизма жировой ткани, гипоксия и повышение риска сердечно-сосудистых катастроф, то картина проясняется и замедление кровотока воспринимается совершенно иначе [30]. Гипоксия способствует синтезу и высвобождению каскада цитокинов, блокировке дифференцировки преадипоцитов в адипоциты и активному участию макрофагов с их синтезом цитокинов. Гипоксия проявляется не только этими явлениями, но и маркерами гипоксии, такими как транскрипционный фактор или фактор-1 альфа [3–5]. Интересен факт изменения метаболизма адипоцитов в условиях гипоксии, когда повышалась продукция GLUT4 (Glucose transporter type 4), соответственно транспортировка и утилизация глюкозы адипоцитами. Становится очевидным вывод: гипоксия жировой ткани поддерживает и стимулирует развитие воспаления и таких следствий воспаления, как атеросклероз или развитие сахарного диабета 2 типа [31]. В ряде исследований показана прямая связь между количеством инфильтрирующих жировую ткань макрофагов и выраженностью нарушения дилатации сосудов, зависящей от состояния эндотелия. Всё то, что происходит при воспалении жировой ткани, способствует патологии эндотелия. Например, повышенная секреция ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1), повышенный синтез факторов воспаления и свободных форм кислорода, способствующих окислительному стрессу, дислипидемия, повышенный уровень свободных жирных кислот, результат липогенеза de novo, то есть всё то, что приводит к дисфункции эндотелия, включая его гипертоническое ремоделирование и атеросклеротические изменения, с повышением сердечно-сосудистых рисков [15, 32–35].

Жировая ткань — это полноценный эндокринный орган, синтезирующий огромное количество биологически активных субстанций, имеющих системное и локальное воздействие. При воспалении жировой ткани происходят активные изменения в синтезе этих молекул. Для начала необходимо описать некоторые из них, наиболее

изученные и интересные. Начать хочется с фактора некроза опухолей альфа ФНО- $\alpha$ , одного из самых известных представителей цитокинов. Преимущественный синтез ФНО- $\alpha$ , жировой ткани, происходит не в адипоцитах, что казалось логичным, а в макрофагах [36]. Это один из самых многоликих факторов воспаления, принимающий активнейшее участие в развитии инсулинорезистентности (см. рис. 5).

Как же развивается процесс инсулинорезистентности? Понимание этого процесса принципиально важно для любого специалиста, занимающегося лечением людей с избыточной массой тела, даже если они не жалуются на ожирение и пришли на прием с совершенно другими проблемами. В нормальных условиях инсулин оказывает своё воздействие через инсулиновый рецептор, находящийся на клеточной мембране (рис. 5) [1]. В момент взаимодействия инсулина с его рецептором на внутренней стороне мембраны на участке инсулинового рецептора запускается процесс активации фермента тирозинкиназы, который стимулирует аутофосфорилирование тирозина, находящегося там же. Внутриклеточные адаптопротеины, прежде всего субстрат инсулинового рецептора (СИР-1 (IRS-1)) присоединяется к аутофос-

форилированным участкам инсулинового рецептора, на нём запускается фосфорилирование тирозина. А это стимулирует регуляторные внутриклеточные сигнальные пути инсулина, что в итоге приведёт к синтезу белка GLUT-4 и обеспечит проникновение глюкозы в клетку. При развитии воспаления жировой ткани внутриклеточные сигнальные пути инсулина нарушаются в результате разных процессов, но следствием является одно и то же — инсулинорезистентность. Например, повышенные уровни ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 также могут активировать инсулиновый рецептор, но в отличие от физиологического пути при активации инсулином своего рецептора и фосфорилировании тирозина, цитокины активируют серинкиназу, соответственно, запускается фосфорилирование другой аминокислоты — серина, в том числе и в СИР-1 [37]. Этот процесс инактивирует СИР-1 или приводит к его разрушению, блокируя фосфорилирование тирозина и в рецепторе инсулина и в СИР-1, в результате чего нарушается внутриклеточный сигнальный путь инсулина и характерные для инсулина действия. Иначе говоря, так развивается инсулинорезистентность [38]. ФНО- $\alpha$  стимулирует развитие инсулинорезистентности не только таким образом. Он способствует увеличению в крови



**Рисунок 5. Взаимосвязь инсулинорезистентности, липотоксичности, эндотелиальной дисфункции, реализующаяся через IκB/NFκB: GLUT4 – белки мембранные, переносчики глюкозы; IRAK – киназа, ассоциированная с рецептором ИЛ-1; TRAF – фактор, ассоциированный с рецептором ФНО- $\alpha$  IRS-1 – субстрат инсулинового рецептора 1 (СИР-1); MAP – митогенактивированный белок; SHC – коллаген гомологичный Src; PPAR $\gamma$  – рецептор, активирующий пролиферацию пероксисом- $\gamma$ ; NFκB – транскрипционный фактор; IκB – ингибиторный белок NFκB; p85 – регуляторная субъединица энзима PI3-K; p110 – каталитическая субъединица энзима PI3K; TLR4 – Toll-подобный рецептор 4; НЭЖК – неэстерифицированные жирные кислоты; ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$ ; ПКC – протеинкиназа C – источник указан в сноске 1.**  
*Figure 5. Interrelation of insulin resistance, lipotoxicity, endothelial dysfunction, realized through IκB / NFκB: GLUT4 – membrane proteins, glucose transporters; IRAK – kinase associated with the IL-1 receptor; TRAF – factor associated with the TNF- $\alpha$  receptor; IRS-1 – substrate of insulin receptor 1 (SIR-1); MAP – mitogen-activated protein; SHC – collagen homologous to Src; PPAR $\gamma$  – receptor that activates the proliferation of peroxisome- $\gamma$ ; NFκB – transcription factor; IκB – inhibitory protein NFκB; p85 – regulatory subunit of the PI3-K enzyme; p110 – catalytic subunit of the PI3K enzyme; TLR4 – Toll-like receptor 4; NEFA – non-esterified fatty acids; TNF- $\alpha$  – tumor necrosis factor  $\alpha$ ; PKC – protein kinase C – source footnote 1.*

свободных жирных кислот, и это еще один путь для развития инсулинорезистентности, причем во многих тканях [39]. Кроме того, ФНО- $\alpha$  подавляет активность генов, при стимуляции которых повышается депонирование и усвоение свободных жирных кислот и глюкозы, и наоборот, повышает активность генов, стимулирующих липогенез, подавляя секрецию адипонектина и стимулируя синтез ИЛ-6 [40]. Кроме того, он подавляет активность процесса окислации жирных кислот, повышая экспрессию генов, контролирующих синтез холестерина и жирных кислот [40].

Во-первых, он активно стимулирует в клетках синтез не только себя самого и своих же рецепторов, но и синтез других факторов воспаления. Во-вторых, он поддерживает продолжение воспалительной инфильтрации тканей, повышая экспрессию молекул адгезии на мембранах клеток. В-третьих, он выступает индуктором метаболизма арахидоновой кислоты, а это будет повышать степень выраженности воспаления, синтез простагландинов серии 2 и 4, тромбксана, нарушая процессы свертывания крови и повышая риск тромбообразования. В-четвертых, он также активно стимулирует синтез факторов хемотаксиса и прежде всего MCP-1, что поддерживает и усиливает дальнейшую инфильтрацию жировой ткани [41]. В-пятых, помня о том, что синтез оксида азота — это инсулинорезистентный процесс, ФНО- $\alpha$  способствует поддержанию и индукции патологии эндотелия, через угнетение дилатации сосудистой стенки посредством снижения синтеза оксида азота [41]. По данным ряда исследований, подтверждена четкая взаимосвязь между уровнями в крови интерлейкина-6 и ФНО- $\alpha$  с состоянием эндотелия у пациентов, имеющих в анамнезе гипертоническую болезнь [2]. В-шестых, высказывается гипотеза о том, что именно ФНО- $\alpha$  активно влияет на способность макрофагов блокировать преобразование преадипоцитов в адипоциты, а соответственно, очевидны два результата из этого явления — стимуляция фиброза жировой ткани и прогрессия ожирения. Седьмая функция, которая очевидно связана с ФНО- $\alpha$  — это активация внутриклеточных воспалительных сигнальных путей, в том числе и I $\kappa$ B (Inhibitor of kappa B), IKK $\beta$  (I $\kappa$ B Kinase $\beta$ ), NF- $\kappa$ B (Nuclear Factor-kappa B), c-Jun N-терминальную киназу (JNK), что повышает синтез факторов воспаления и реактивных форм кислорода, а это в свою очередь поддерживает и стимулирует воспаление [3–5]. Опять же очередной порочный круг, так свойственный системе воспаления. В-восьмых, ФНО- $\alpha$  ингибирует активность промотора гена адипокина, который обладает выраженными противовоспалительными свойствами адипонектина [2]. В-девятых, он же снижает экспрессию GLUT4 в клетках жировой и мышечной тканей [2], то есть основных потребителей глюкозы, запуская тем самым через ряд метаболических действий глюконеогенез в печени. В-десятых, в клетках печени ФНО- $\alpha$  повышает экспрессию генов, участвующих в производстве жирных кислот, и подавляет экспрессию тех генов, которые способствуют окислению жирных кислот. Иначе говоря, стимулируется синтез липопротеидов очень низкой плотности и гипертриглицеридемия [2]. Нельзя однозначно, негативно или позитивно, расценивать любую молекулу в организме. Тот же ФНО- $\alpha$ , который вызывает инсулинорезистент-

ность в организме беременных женщин, способствуя перераспределению энергетических ресурсов от матери к плоду, обеспечивая таким образом рост плода, воспроизводство в частности и сохранение жизни, в целом. Синтез ФНО- $\alpha$  у беременных женщин обеспечивается плацентой, особенно повышено продуцируя этот цитокин во второй половине беременности. При этом около 94 % ФНО- $\alpha$ , продуцируемого плацентой, выбрасывается в кровь матери и только 6 % — в кровотоки плода [7]. Здесь уместно напомнить, что инсулинорезистентность бывает и физиологической, а не только патологической, как в случае с беременностью или с пубертатным периодом у подростков, обеспечивая рост тела.

Не менее популярным, но имеющим противоположные свойства, является адипонектин (GBP-28, apM1, AdipoQ и Acrp30). Его ген ACDC (adipocyte gene, C1q and collagen domain containing) расположен на хромосоме 3q27 на локусе, который ассоциируется с развитием метаболического синдрома на фоне висцеральной формы ожирения. Этот адипокин вырабатывается примерно в 100 раз больше, чем другие адипокины, и составляет у мужчин около 8 – 30 мкг/мл [3–5]. Его главный производитель — это адипоциты, причем, по мнению ряда ученых, преимущественно клетки, находящиеся в подкожной части жировой ткани (табл. 1) [2] и плацентой, во время беременности. Но существуют и прямо противоположные представления о месте синтеза этого адипокина.

Если посмотреть на данные о подкожной жировой ткани в таблице, то видно, что именно здесь в большем количестве синтезируются противовоспалительные адипокины, такие как ASP, адипонектин, лептин и PPAR- $\gamma$ . И именно поэтому с высокой долей вероятности у людей с метаболически здоровым ожирением преобладает подкожная часть жировой ткани над висцеральной.

Основными функциями противовоспалительного фактора адипонектина является подавление выраженности воспаления через ингибирующее действие транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B, регуляция внутриклеточного уровня триглицеридов, снижение гипергликемии, балансирование энергетического гомеостаза и антиатерогенное действие, что в комплексе способствует снижению выраженности инсулинорезистентности и воспаления [3–5, 42, 43]. Адипонектин всегда будет снижен при высокой степени выраженности воспаления жировой ткани. По результатам инструментальных методов исследования содержание адипонектина обеспечивается синтезом абдоминально расположенной жировой ткани, и чем выше ИМТ и соотношение окружности талии/окружность бедер, тем меньше уровень адипонектина [44, 45]. Кроме того, синтез этого адипокина не зависит от таких факторов, как возраст, прием пищи или краткосрочный период голода и суточные ритмы [37]. Этот адипокин снижает секрецию провоспалительных цитокинов и не только ФНО- $\alpha$ , но и ИЛ-6, ПКС, но и факторов хемотаксиса [46]. По мнению некоторых авторов, существует обратная корреляция между уровнем адипонектина и СРБ [47]. Четкого понимания причин снижения адипонектина пока нет. Можно предположить, что наличие полиморфизма гена адипонектина (ADIPOQ), будет способствовать развитию, инсулинорезистентности,

Таблица / Table 1

**Факторы высвобождаемые и экспрессируемые разными отделами жировой ткани-подкожной и висцеральной, с акцентом, на количество тех или иных адипокинов, в разных частях [2]**  
*Factors released and expressed by different parts of adipose tissue, subcutaneous and visceral, with an emphasis on the amount of certain adipokines, in different parts [2]*

Факторы / Factors	Адиipoциты висцеральной жировой ткани / Visceral adipose tissue adipocytes	Адиipoциты подкожной жировой ткани / Adipocytes of subcutaneous adipose tissue
1	2	3
Высвобождаемые факторы / Released Factors		
17-β-гидроксистероидная оксидоредуктаза / <i>17-β-hydroxysteroid oxidoreductase</i>	+	+
Agouti сигнальный белок / <i>Agouti signaling protein</i>	+	+
ASP / <i>ASP</i>	+	++
IGF-связывающий протеин-3 / <i>IGF-binding protein-3</i>	+	+
IL-6 / <i>IL-6</i>	++	+
LPL / <i>LPL</i>	+	+
PAI-1 / <i>PAI-1</i>	++	+
TNF-α / <i>TNF-α</i>	+	+
A1-кислый гликопротеин / <i>A1-acid glycoprotein</i>	+	+
Аденозин / <i>Adenosine</i>	+	+
Адипонектин / <i>Adiponectin</i>	+	++
Адипонутрин / <i>Adiponutrin</i>	+	+
Алипопротеин E(apoE) / <i>Alipoprotein E (apoE)</i>	+	+
Ангиотензиноген / <i>Angiotensinogen</i>	++	+
Апелин / <i>Apelin</i>	+	+
CETP / <i>CETP</i>	++	+
Висфатин / <i>Visfatin</i>	++	+
Гаптоглобин / <i>Haptoglobin</i>	+	+
IGF-1 / <i>IGF-1</i>	+	+
Коллаген 1,3,4 и 6-го типов / <i>Collagen 1,3,4 and 6 types</i>	+	+
Ламинин / <i>Laminin</i>	+	+
Лептин / <i>Leptin</i>	+	++

1	2	3
Матриксные металлопротеиназы 2-го и 9-го типов / <i>Matrix metalloproteinases of the 2nd and 9th types</i>	+	+
Монобутирин / <i>Monobutyryn</i>	+	+
Остеонектин / <i>Osteonectin</i>	+	+
Пантофизин / <i>Pantofizin</i>	+	+
Простациклин / <i>Prostacyclin</i>	+	+
P450-ароматаза / <i>P450 aromatase</i>	+	+
Резистин / <i>Resistin</i>	++	+
Ретинолсвязывающий протеин-4 (RBP4) / <i>Retinol Binding Protein-4 (RBP4)</i>	+	+
Резистин-подобные молекулы (RELM $\alpha$ , RELM $\beta$ ) / <i>Resistin-like molecules (RELM<math>\alpha</math>, RELM<math>\beta</math>)</i>	+	+
Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) / <i>Vascular endothelial growth factor (VEGF)</i>	+	+
С-реактивный протеин / <i>C-reactive protein</i>	+	+
Трансформирующий фактор роста $\beta$ (TGF- $\beta$ ) / <i>Transforming growth factor <math>\beta</math> (TGF-<math>\beta</math>)</i>	+	+
Фактор, вызванный ограничением пищи / <i>Food restriction factor</i>	+	+
Фактор роста гепатоцитов / <i>Hepatocyte growth factor</i>	+	+
Фибронектин / <i>Fibronectin</i>	+	+
Эстрогены / <i>Estrogens</i>	+	+
Экспрессируемые факторы / <i>Expressed factors</i>		
PPAR- $\gamma$ / <i>PPAR-<math>\gamma</math></i>	+	++
Белки, разобщающие окислительное фосфорилирование 1,2 и 3-го типов / <i>Proteins that uncouple oxidative phosphorylation of types 1,2 and 3</i>	+	++

**Примечание:** ASP (acylation-stimulating protein) – протеин, стимулирующий ацилирование; IGF (insulin like growth factor) – инсулин-подобный фактор роста; IL – интерлейкин; LPL – липопротеинлипаза; PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) – ингибитор активатора плазминогена-1; TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухолей- $\alpha$ ; apo – аполипопротеин; CETP – белок переносчик эфиров холестерина; PPAR $\gamma$  – пероксисомальный пролифератор активированных рецепторов  $\gamma$  типа.

**Abbreviations:** ASP – acylation-stimulating protein; IGF – insulin like growth factor; IL – interleukin; LPL – lipoprotein lipase; PAI-1 – plasminogen activator inhibitor-1; TNF- $\alpha$  – tumor necrosis factor- $\alpha$ ; apo – apolipoprotein; CETP – cholesterol ester transporter protein; PPAR $\gamma$  – peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ .

метаболического синдрома и прочим патологиям, сопровождающимся субклиническим воспалением жировой ткани. Противоатерогенное действие адипонектина объясняется его способностью связываться с субэндотелиально расположенным коллагеном в тех местах, где возникает поражение сосудистой стенки. Под воздействием адипонектина подавляется активность транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B, экспрессия молекул адгезии VCAM, ICAM-1 и E-селектина, пролиферация гладкомышечных клеток и дисфункция эндотелия [2]. Экспериментальные

работы по введению рекомбинантного адипонектина крысам с индуцированным атеросклерозом продемонстрировали положительный эффект: адипонектин вызывал существенное улучшение состояние эндотелия и останавливал прогрессирование атеросклероза. Длительные наблюдения за индейцами племени Пима продемонстрировали обратную зависимость между гипoadипонектием и выраженностью инсулинорезистентности /гиперинсулиемии и вероятностью развития сахарного диабета 2 типа. А повышение уровня адипонектина в

крови уменьшает риск заболеваемости диабетом 2 типа, независимо от других факторов [48–50].

Один из наиболее изученных и часто упоминаемых цитокинов- интерлейкин-6 - ИЛ-6. Этот цитокин обладает выраженной провоспалительной направленностью, за которым закрепился статус одного из «организаторов» инсулинорезистентности, активно синтезируемый макрофагами, преимущественно абдоминальной частью жировой ткани, эндотелиоцитами в период воспаления, гипоксии, при травмах [37]. Но возникающая под его воздействием инсулинорезистентность обладает принципиальной избирательностью. То есть в жировой и печеночной тканях действительно возникает инсулинорезистентность, а вот в нервной или мышечной тканях, ИЛ-6, наоборот, повышается чувствительность этих тканей к инсулину. Его концентрация находится в положительной зависимости от величины ИМТ и, по ряду данных, от величины комплекса интима-медиа, и прогрессивно растет при развитии инсулинорезистентности и сахарном диабете 2 типа. Но в человеческом организме нет ничего однозначного. Так, и ИЛ-6 обладает и противоположными свойствами. Например, он способен уменьшить выраженность воспаления путем подавления синтеза ряда цитокинов, в том числе и ФНО- $\alpha$  [37]. ИЛ-6, как ФНО- $\alpha$ , обладают аутокринным и паракринным воздействием, и их концентрация в тканях в 100 раз выше, чем в крови, ввиду чего лабораторная диагностика анализов крови на уровень этих цитокинов не обладает объективностью, которая достоверно отображала бы происходящее в организме [37]. Интересные экспериментальные данные были представлены в конце прошлого века, когда в мозг животным вводили ИЛ-6 и это приводило к снижению веса через повышение расхода энергии. Эта же информация согласуется с тем, что уровень ИЛ-6 именно в центральной нервной системе находится в отрицательной корреляции с весом человека. При этом, мыши с полиморфизмом гена, ответственного за синтез ИЛ-6 и высоким его уровнем, имеют нарушения роста, низкий вес и уменьшение содержания жира [51]. Исходя из этого можно сделать вывод о неоднозначности и разнонаправленности воздействия на энергетический баланс ИЛ-6 в разных системах организма. Кроме нервной ткани мышечная ткань относится к тем, на которые ИЛ-6 оказывает больше положительное влияние, чем отрицательное. Достаточно давно в экспериментальных работах было продемонстрировано, что ИЛ-6 способствует утилизации глюкозы мышечными тканями, то есть действует физиологично [52]. Показано также, что умеренная физическая активность существенно повышает секрецию ИЛ-6 мышечными клетками, способствуя восстановлению чувствительности к инсулину и предотвращению больших метаболических патологий, в очередной раз подтверждая полезность физической активности [52–54]. При этом синтез других провоспалительных цитокинов не повышается. Очень важным аспектом, определяющим повышение синтеза ИЛ-6, является количество гликогена в миоцитах и обратно-пропорциональная зависимость синтеза ИЛ-6 от этого количества [55–57]. При проведении исследования на здоровых добровольцах, проводя инфузию ИЛ-6 в течение трех часов, отметили, что повышался липолиз, окислация жиров, при этом не

изменялась концентрация катехоламинов, инсулина или глюкагона [57]. Иначе говоря, ИЛ-6 является неким «надзирателем» над энергетическими ресурсами мышечной ткани и активно синтезируется при повышении физической активности, помогая высвободить энергетические ресурсы-глюкозу, свободные жирные кислоты, и в то же время способствует их «усвоению» мышечными клетками. В спортивной медицине стабилизацию его уровня при регулярных тренировках называют «эффектом тренированности» [37]. В качестве примера — данные, которые приводил в своей статье профессор Шварц В., о том, что у здоровых людей ИЛ-6 в крови в среднем составляет от 1 до 2 пг/мл. После физической активности его уровень повышается через 1–3 часа. Отмечается зависимость уровня ИЛ-6 от интенсивности физической нагрузки. При умеренной нагрузке (около 40 % максимального потребления  $O_2$ - $V_{O_2Max}$ ) у велосипедиста уровень ИЛ-6 существенно не менялся, но при повышении нагрузки при езде на велосипеде (60 % максимального потребления  $O_2$ ) уровень ИЛ-6 через три часа был на уровне 25 пг/мл [1]. А при сверхнагрузках, например, при марафонском забеге, уровень ИЛ-6 достигал 80 пг/мл.

Не менее важную роль ИЛ-6 играет и в работе иммунной системы, активизируя ее, в том числе и в аспекте дифференцировки Т-клеток, вызревании В-клеток, стимуляции синтеза гемопоза, синтезе С-реактивного белка, выступая в роли двуликого Януса, будучи про- и противовоспалительным маркером системы воспаления [37]. Еще одним достаточно хорошо изученным адипокином является лептин, на который возлагались большие надежды ученых и врачей. Но все оказалось не так просто. Лептин был выделен сравнительно недавно, в 1994 г. Синтезируется этот адипокин, преимущественно, адипоцитами. Вместе с инсулином, лептин относится к тем соединениям, которые отражают объем жировой ткани [58]. Лептин еще называют гормоном насыщения, потому что он снижает аппетит и стимулирует прекращение приема пищи, воздействуя на центры в дугообразных ядрах гипоталамуса. В экспериментальных работах с животными, имеющими ожирение, экзогенный ввод лептина не приводил к положительным результатам ввиду развития лептинрезистентности по аналогии с инсулинорезистентностью, когда уровень гормона растет, а его эффекты не прослеживаются. Как и другие адипокины, несмотря на свой противовоспалительный профиль, лептин способен стимулировать и лейкоциты, макрофаги (рекрутированные моноциты) и лимфоциты к синтезу цитокинов [59]. Иначе говоря, противовоспалительный статус лептина не оправдался, и этот цитокин, как и большинство других, имеет разнонаправленное действие. Есть еще одно наблюдение на уровне гипотезы, пока не получившее достоверных доказательств: высокие уровни лептина способствуют повышению риска тромбообразования за счет воздействия на специфические рецепторы к лептину, расположенные на тромбоцитах.

Чем больше получаем информации о действии тех же цитокинов, тем больше имеем представление о глобальности их действия. Кроме адипокинов, то есть веществ, вырабатываемых в жировой ткани, есть другие ткани и вещества, вырабатываемые в них и оказывающие влия-

ние на весь организм, включая жировую ткань. Например, белок, вырабатываемый остеобластами, то есть в костной ткани, остеокальцин, наиболее известный как маркер остеогенеза, играет еще очень много важнейших ролей в организме. Он — активный участник энергетической регуляции, так как повышает чувствительность к инсулину и способствует утилизации глюкозы. Кроме того, он стимулирует синтез адипонектина в клетках жировой ткани. Иначе говоря, налицо явно противовоспалительный акцент этого белка, который предложено считать остеокином по принципу названия продуцирующей ткани [60]. Но это — ещё не все известные его свойства. Он способствует повышению синтеза тестостерона, то есть обладает и анаболическим действием в отношении мышечной ткани [60]. У тестостерона широкий спектр воздействия на организм. Изучение мышечной ткани с её эндокринными свойствами привело к тому, что был предложен ещё один новый термин — адипомиокины, из названия которого становится ясно, что существуют вещества, одинаково активные в отношении и жировой и мышечной, тканей и способные производиться ими обеими. Один из наиболее хорошо изученных провоспалительных цитокинов ИЛ-6, признан и миокином, причем с явным противовоспалительным действием, направленным на повышение утилизации глюкозы мышцами (описан его эффект «тренированности», выше). Кроме ИЛ-6, ИЛ-7 и 8 повышают  $\beta$ -оксидацию жирных кислот, а ИЛ-15, во время активной мышечной работы, повышает утилизацию глюкозы [60]. То есть ученые подтверждают воздействие адипокинов на мышечную ткань и подчеркивают взаимосвязь и взаимодействие разных тканей организма.

Одним из звеньев воспаления жировой ткани на фоне возникшей инсулинорезистентности является активированный липолиз и липогенез *de novo*. Основным блокаторм липолиза является инсулин, и при развитии инсулинорезистентности этот процесс становится бесконтрольным. Освобождающиеся в большом количестве свободные жирные кислоты являются потенциальными активаторами внутриклеточных провоспалительных киназ, таких как JNK (c-Jun N-terminale Kinase), IKK $\beta$ , протеинкиназа-С (ПК-С), что приводит к активации транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B с запуском или поддержанием воспаления [1]. Кроме того, свободные жирные кислоты являются превосходным субстратом для производства на мультиферментном комплексе — синтазе жирных кислот [FASN, fatty acid synthase] [61]. Ее роль заключается в последовательном удлинении радикала жирных кислот на 2 углеродных атома, вплоть до получения 16-й углеродной насыщенной жирной кислоты — пальмитиновой. Донором 2-х углеродных атомов является малонил-КоА. Избыток пальмитиновой кислоты является потенциальным стимулятором TLR4 (Toll-подобный рецептор 4), которые также способны напрямую активировать транскрипционный фактор NF- $\kappa$ B и провоспалительные киназы, стимулирующие развитие воспаления или его поддержание и усиление [2].

Окислительный стресс — это нарушенный в пользу последних баланс между восстановителями и окислителями. Повышенный уровень липидов, прежде всего, в адипоцитах, потенцирует НАДФ-оксидазу (никотинамидадениндинуклеотидфосфат оксидаза) [1, 2], которая локализуется, преимущественно, на мембранах митохондрий. Это повышает количество оксидантов и, прежде всего, супероксида, который синтезируется, в основном, в макрофагах<sup>1</sup>, но не только. Его синтез налажен и в нейтрофилах, в гладкомышечных и эндотелиальных клетках, также в фибробластах [62]. Это ведет к снижению уровня супероксиддисмутазы (СОД), одного из самых мощных антиоксидантов, и синтезу внутриклеточных киназ: протеинкиназ С ( $\beta$ ,  $\sigma$ ,  $\theta$ ), JNK, p38 MARK, IKK $\beta$ . Может активироваться синтез керамидов. Всё это в комплексе, накапливаясь, например, в миоцитах, способствуют активации всё того же фактора транскрипции NF- $\kappa$ B, с дальнейшим синтезом цитокинов и реактивных форм кислорода, с развитием или усилением воспаления, его порочных кругов и ещё большему накоплению жировой ткани [2]. В ответ на воспалительную реакцию повышается синтез окиси азота, который при низком уровне СОД и высоким уровне супероксида, вступая в реакцию с ним, стимулирует синтез группы одних из самых мощных оксидантов — пероксинитратов. Они в свою очередь блокируют активность фермента цис-аконитазы в цикле трикарбоновых кислот и комплекс II в реакции окислительного фосфорилирования. Результатом подобных действий является разобщение окислительного фосфорилирования, повреждение ДНК и прогрессирование воспаления (рис. 2), источник указан в сноске 1.

Врачей всегда интересует практическое выражение научных изысканий и возможное практическое применение этих знаний. Например, как воспаление может воздействовать на гормональный фон у мужчин? Очень интересные данные представили ученые в 2004 г. [63], когда провели исследование мочи на наличие и соотношение метаболитов эстрогенов гидроксилированных форм 2-гидроксиэстрогена (2-(ОН)-Е1) и 16-гидроксиэстрогена (16-(ОН)-Е1) у пациентов с воспалительными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит и системная красная волчанка. Результаты были таковыми: у пациентов с данными заболеваниями 2-(ОН)-Е1 был в 10 раз ниже, чем у здоровых пациентов, и соотношение 16-(ОН)-Е1/2-(ОН)-Е1 было в 20 раз выше, чем в контрольной группе. Напомним, что 2-(ОН)-Е1 — это слабый в аспекте эстрогенного действия метаболит, не несущий никаких угроз человеку, получающий статус онкопротекторного после прохождения стадии метоксилирования. В тот же момент 16-(ОН)-Е1 — это сильный метаболит с выраженной эстрогенной активностью, обладающий существенным митогенным воздействием на клетки. Ученые сделали вывод, что воспалительный процесс повышает вероятность метаболизма эстрогенов по пути синтеза 16-(ОН)-Е1, а он в свою очередь поддерживает дальнейшее воспаление и пролиферацию, свойственную этим заболеваниям. Кроме того, ученые продемонстрировали существенное преобладание эстрогенов над уровнем андрогенов в синовиальной жидкости таких

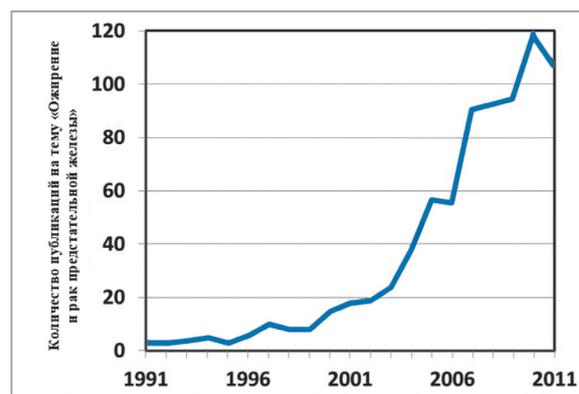
<sup>1</sup> Презентация-патофизиология воспаления. ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

пациентов. Еще больший интерес вызывает информация о том, что в инфильтрированных макрофагами тканях была выявлена положительная корреляция между активностью ароматазы и синтезом цитокинов. То есть повышенное производство факторов воспаления, таких как ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 или ИЛ-6, повышают активность ароматазы, а она способствует избыточной конвертации тестостерона в эстрадиол с развитием андрогенного дефицита и гиперэстрогении, способствующей дальнейшей активации транскрипционного фактора воспаления -NF- $\kappa$ B. То есть налицо очередной порочный круг. Тестостерон, по мнению автора (и мы с этим согласны), вызывает проапоптотический и подавляющий эффект в отношении макрофагов и прямо противоположный эффект с эстрадиолом. Иначе говоря, оба стероидных гормона действуют на процесс воспаления с диаметрально противоположным эффектом [63].

Таким образом, иллюзии о том, что ожирение — это косметический дефект, с которым легко справиться усилием воли или рядом хирургических операций, начиная от липосакции и заканчивая бариатрическими операциями, утрачены. Результаты множества исследований не оставили сомнений в том, что избыток жировой ткани стимулирует развитие ожирения. Именно избыточно калорийная пища и сниженная физическая активность индуцируют сначала накопление жировой ткани, в которой и развивается субклиническое воспаление. С учетом того, что жировая ткань иногда составляет более 50 % от всей массы тела, масштаб возникающих проблем сложно переоценить. Весь процесс воспаления сопровождается формированием порочных кругов, когда цитокины стимулируют синтез оксидантов, а те поддерживают и стимулируют синтез цитокинов; когда цитокины стимулируют не только синтез других цитокинов, но и самих себя и свои же рецепторы; когда избыточно развитые адипоциты стимулируют синтез хемокинов, те привлекают моноциты, они, став макрофагами, также стимулируют цитокины и хемокины, способствуя дальнейшему росту ожирения и синтезу цитокинов; или когда цитокины повышают активность ароматазы, та, снижая уровень тестостерона и повышая уровень эстрадиола, сокращая объем мышечной ткани и физической активности, способствует росту ожирения, дальнейшей активации ароматазы, и повышению уровня гиперэстрогении, которая в свою очередь усиливает синтез цитокинов, повышая активность внутриклеточных провоспалительных киназ [63]. Подобных порочных кругов в системе воспаления множество. Эта одна из основ воспаления. Иначе говоря, однажды начавшись, процесс воспаления жировой ткани становится самоподдерживающимся процессом, усиливая и воспаление и стимулируя дальнейший рост жировой ткани. Этот рост жировой ткани, а в дальнейшем и её отложение в мышечной, печеночной и других тканях, обусловлен в последующем не только поступлением избытка жиров с пищей, но и включением в процесс повышенного липолиза на фоне инсулинорезистентности и снижения уровня оксидации жиров за счет блокады PPAR $\gamma$  и АМФК (аденозин-монофосфат-активируемая протеинкиназа) и уровня адипонектина. При множестве эффективных средств, в том числе и медикаментозных, самым лучшим и надежным средством, особенно в сово-

купности с использованием лекарственных средств, является модификация образа жизни. Этому важнейшему разделу мы посвятим отдельную статью. И конечно же, несмотря на глобальный рост ожирения в мире, вернее, ориентируясь на этот глобальный рост ожирения, надо неустанно говорить о профилактике и ожирения, и воспаления этой ткани, потому что врачебным искусством и является недопущение развития заболевания.

Вместе с ростом количества людей с избыточной массой тела и / или ожирением в масштабе эпидемии прогрессирует и рост онкологических заболеваний. Несмотря на то, что ожирение в 95 % случаев — это модифицируемый фактор, большинство людей самостоятельно не могут справиться с этим недугом, а значит коморбидные патологии развиваются также масштабно, как и само ожирение, включая рак предстательной железы (РПЖ), который является одним из самых распространенных раков среди мужского населения. Долгое время основной причиной РПЖ считался тестостерон. Рассматривать ожирение как потенциальную причину этого или другого онкологического процесса никому не приходило в голову. Этот интерес возник значительно позже (рис. 6).



**Рисунок 6.** С использованием поисковых терминов «ожирение» и «рак предстательной железы» количество публикаций на платформе PubMed увеличилось за последние 20 лет почти в 25 раз [64].

*Figure 6.* Using the search terms obesity and prostate cancer, the number of publications on the PubMed platform has increased over the past 20 years by almost 25 times [64].

В 2013 г. были опубликованы результаты метаанализа, который включил в себя статьи с 1991 по 2012 гг. [64]. Данные, которые интересовали ученых, были следующими: наличие ожирения, ИМТ, риск развития рака простаты, заболеваемость раком простаты, смертность от рака простаты, радикальная простатэктомия, андрогенная депривационная терапия, лучевая терапия, брахитерапия, рак простаты и качество жизни с этим заболеванием, рак простаты и активное наблюдение, инсулин, инсулиноподобный фактор роста, андроген, эстрадиол, лептин, адипонектин и ИЛ-6. Из полученных данных ученые сделали вывод о том, что ожирение связано в повышенной частотой возникновения агрессивной формы РПЖ; повышенным риском развития дефицита гормонов после радикальной простатэктомии и лучевой терапии с использованием внешнего воздействия (луча); более

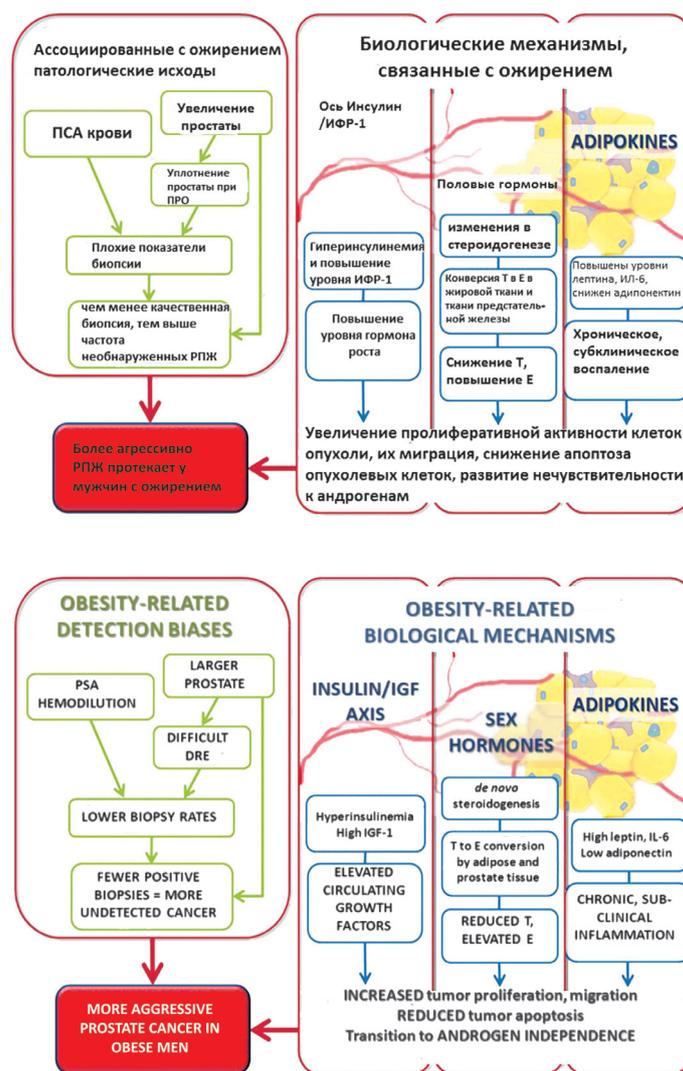


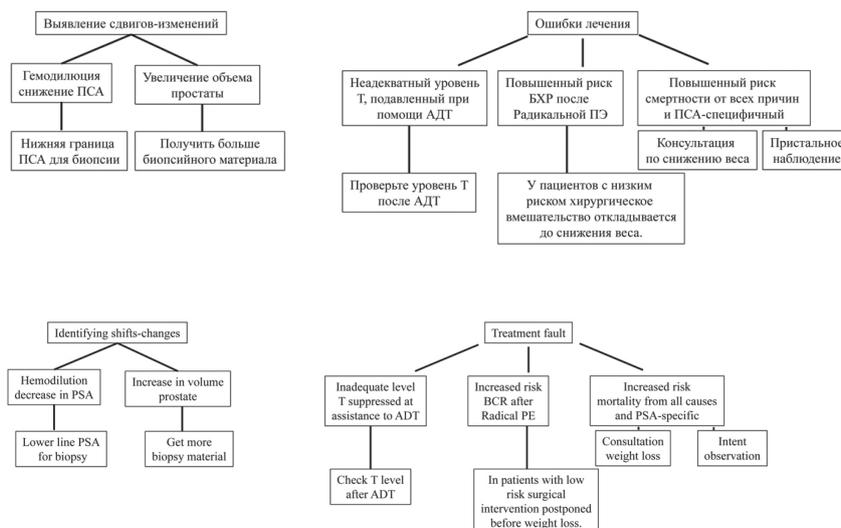
Рисунок 7. Связанные с ожирением предубеждения в отношении обнаружения и биологические механизмы, способствующие эпидемиологической ассоциации между ожирением и агрессивным раком предстательной железы. ПРО — пальцевое ректальное обследование, E — эстроген, ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста 1, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ПСА — простатспецифический антиген, T — тестостерон [64].  
Figure 7. Obesity-related detection bias and biological mechanisms contributing to the epidemiological association between obesity and aggressive prostate cancer. PRO — digital rectal examination, E — estrogen, IGF-1 — insulin growth factor-1, IL-6 — interleukin-6, PSA — prostate-specific antigen, T — testosterone [64].

высокой частотой осложнений после проведения андроген-депривационной терапии и повышенной смертностью, специфичной для рака простаты. На животных моделях было показано, что снижение веса замедляло прогрессирование рака простаты. На рис. 7 показана взаимосвязь ожирения и механизмов развития рака простаты [64].

Таким образом, можно предположить, что ожирение стимулирует агрессивное течение рака простаты. Также исследователи предложили клинические рекомендации в виде алгоритма диагностики и лечения ожирения у мужчин с раком предстательной железы (см.рис.8) [64].

С учетом сложности и многофакторности патогенеза ожирения, в том числе и у мужчин, хотелось бы, чтобы в современных алгоритмах диагностики, а в последующем и в лечении мужчин с РПЖ, был бы обозначен не только

контроль за органическими изменениями, например, объёма предстательной железы, но и лабораторные изменения уровня общего тестостерона, эстрадиола, инсулина, так как они играют ключевую роль в происходящих органических изменениях. И самое главное, приводя состав тела к норме, мы делаем свою практику более эффективной, потому что воздействуем на причину, а не на следствие. Кроме того, достигая физиологических параметров состава тела, мы решаем сразу много задач, а не одну, так как избыточная масса тела и / или ожирение всегда сопровождаются большим количеством коморбидных патологий. Мы выражаем надежду на то, что наши научные работы внесут свой вклад в расширение границ осознания масштабности и сложности такого заболевания, как ожирение, и ключевого звена его патогенеза — воспаления.



**Рисунок 8. Диаграмма — алгоритм действий или клинические рекомендации при раке предстательной железы и наличии избыточного веса и/или ожирения. ПСА — простатспецифический антиген; Т — тестостерон; АДТ — андрогенная депривационная терапия; БХР — биохимический рецидив, ПЭ — простатэктомия [64].**  
**Figure 8. Diagram — flow chart or clinical guidelines for prostate cancer and overweight and/or obesity. PSA — prostate-specific antigen; T — testosterone; ADT — androgen deprivation therapy; BCR — biochemical relapse, PE — prostatectomy [64].**

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Financing.** The study did not have sponsorship.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** Authors declares no conflict of interest.

**ЛИТЕРАТУРА**

**REFERENCES**

1. Шварц В.Я. Воспаление как фактор патогенеза инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-го типа // *Терапевтический архив*. - 2009. - № 10. - С.74-80. eLIBRARY ID: 13055602
2. Абатуров А.Е. Особенности метаболического синдрома у детей. // *Детский лікар*. - 2011. - № 4. - С.54-61.
3. Шварц В.Я. Воспаление жировой ткани // *Проблемы эндокринологии*. - 2009. - Т.55, № 4. - С.44-49. <https://doi.org/10.14341/probl200955444-49>
4. Шварц В.Я. Воспаление жировой ткани // *Проблемы эндокринологии*. - 2009. - Т.55, № 5. - С.43-48. <https://doi.org/10.14341/probl200955543-48>
5. Шварц В.Я. Воспаление жировой ткани // *Проблемы эндокринологии*. - 2009. - Т.55, № 6. - С.40-45. <https://doi.org/10.14341/probl200955640-45>
6. Шварц В.Я. Жировая ткань как эндокринный орган. // *Проблемы эндокринологии*. - 2009. - Т.55, №1. - С. 38-43. <https://doi.org/10.14341/probl200955138-43>
7. Шварцбурд П.М. Разные лица инсулиновой резистентности. // *Химия и Жизнь*. - 2013. - № 7. - С.2-5.
8. Iizuka K. The Role of Carbohydrate Response Element Binding Protein in Intestinal and Hepatic Fructose Metabolism. // *Nutrients*. - 2017. - V.9, № 2. - P. 181. <https://doi.org/10.3390/nu9020181>
9. Kintscher U., Hartge M., Hess K., Foryst-Ludwig A., Clemenz M., Wabitsch M., et al. T-lymphocyte infiltration in visceral adipose tissue: a primary event in adipose tissue inflammation and the development of obesity-mediated insulin resistance. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. - 2008. - V.28, № 7. - P.1304-10. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.108.165100>

1. Schwarz V. Inflammation as a factor in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Therapeutic archive*. 2009;(10):74-80. (In Russ.). eLIBRARY ID: 13055602
2. Abaturov A.E. Features of metabolic syndrome in children. *Dityachiy likar*. 2011(4):54-6. (In Russ.).
3. Shvarts V. [Adipose tissue inflammation. Part 1. Morphological and functional manifestations]. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2009;55(4):44-49. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/probl200955444-49>
4. Shvarts V. [Inflammation of adipose tissue. Part 2. Pathogenetic role in type 2 diabetes mellitus]. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2009;55(5):43-48. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/probl200955543-48>
5. Shvarts V. [Inflammation of adipose tissue. Part 3. Pathogenetic role in the development of atherosclerosis]. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2009;55(6):40-45. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/probl200955640-45>
6. Shvarts V. [Adipose tissue as an endocrine organ]. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2009;55(1):38-43. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/probl200955138-43>
7. Shvartsburd P.M. Different faces of insulin resistance. *Chemistry and Life*. 2013;(7):2-5. (In Russ.).
8. Iizuka K. The Role of Carbohydrate Response Element Binding Protein in Intestinal and Hepatic Fructose Metabolism. *Nutrients*. 2017;9(2):181. <https://doi.org/10.3390/nu9020181>
9. Kintscher U, Hartge M, Hess K, Foryst-Ludwig A, Clemenz M, et al. T-lymphocyte infiltration in visceral adipose tissue: a primary event in adipose tissue inflammation and the development of obesity-mediated insulin resistance.

10. Canello R., Henegar C., Viguier N., Taleb S., Poitou C., et al. Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. // *Diabetes*. - 2005. - V.54, № 8. - P.2277-86. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.8.2277>
11. Huber J., Kiefer FW, Zeyda M, Ludvik B, Silberhumer GR, Prager G., et al. CC chemokine and CC chemokine receptor profiles in visceral and subcutaneous adipose tissue are altered in human obesity. // *J Clin Endocrinol Metab*. - 2008. - V.93, № 8. - P.3215-21. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2630>
12. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante A.W. Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. // *J Clin Invest*. - 2003. - V.112, № 12. - P.1796-808. <https://doi.org/10.1172/jci19246>
13. Canello R., Clément K. Is obesity an inflammatory illness? Role of low-grade inflammation and macrophage infiltration in human white adipose tissue. // *Bjog*. - 2006. - V.113, № 10. - P.1141-7. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.01004.x>
14. Sell H., Dietze-Schroeder D, Eckel J. The adipocyte-myocyte axis in insulin resistance. // *Trends Endocrinol Metab*. - 2006. - V.17, № 10. - P.416-22. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2006.10.010>
15. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Seo K, Yamashita H, et al. In vivo imaging in mice reveals local cell dynamics and inflammation in obese adipose tissue. // *J Clin Invest*. - 2008. - V.118, № 2. - P.710-21. <https://doi.org/10.1172/jci33328>
16. Clément K., Viguier N., Poitou C., Carette C., Pelloux V., et al. Weight loss regulates inflammation-related genes in white adipose tissue of obese subjects. // *Faseb j*. - 2004. - V.18, № 14. - P.1657-69. <https://doi.org/10.1096/fj.04-2204com>
17. Canello R., Tordjman J, Poitou C, Guilhem G, Bouillot J.L., et al. Increased infiltration of macrophages in omental adipose tissue is associated with marked hepatic lesions in morbid human obesity. // *Diabetes*. - 2006. - V.55, № 6. - P.1554-61. <https://doi.org/10.2337/db06-0133>
18. Murano I, Barbatelli G, Parisani V, Latini C, Muzzonigro G, et al. Dead adipocytes, detected as crown-like structures, are prevalent in visceral fat depots of genetically obese mice. // *J Lipid Res*. - 2008. - V.49, № 7. - P.1562-8. <https://doi.org/10.1194/jlr.M800019-JLR200>
19. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. // *J Lipid Res*. - 2005. - V.46, № 11. - P.2347-55. doi: 10.1194/jlr.M500294-JLR200
20. Bourlier V, Zakaroff-Girard A, Miranville A, De Barros S, Maumus M, et al. Remodeling phenotype of human subcutaneous adipose tissue macrophages. // *Circulation*. - 2008. - V.117, № 6. - P.806-15. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.724096
21. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. // *J Clin Invest*. - 2007. - V.117, № 1. - P.175-84. DOI: 10.1172/jci29881
22. Constant VA, Gagnon A, Yarmo M, Sorisky A. The antiadipogenic effect of macrophage-conditioned medium depends on ERK1/2 activation. // *Metabolism*. - 2008. - V.57, № 4. - P.465-72. DOI: 10.1016/j.metabol.2007.11.005
23. Pang C, Gao Z, Yin J, Zhang J, Jia W, Ye J. Macrophage infiltration into adipose tissue may promote angiogenesis for adipose tissue remodeling in obesity. // *Am J Physiol Endocrinol Metab*. - 2008. - V.295, № 2. - P.E313-22. doi: 10.1152/ajpendo.90296.2008
24. Hatoum OA, Heidemann J, Binion DG. The intestinal microvasculature as a therapeutic target in inflammatory bowel *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(7):1304-10. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.165100>
10. Canello R, Henegar C, Viguier N, Taleb S, Poitou C, et al. Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. *Diabetes*. 2005;54(8):2277-86. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.8.2277>
11. Huber J, Kiefer FW, Zeyda M, Ludvik B, Silberhumer GR, et al. CC chemokine and CC chemokine receptor profiles in visceral and subcutaneous adipose tissue are altered in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(8):3215-21. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2630>
12. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;112(12):1796-808. <https://doi.org/10.1172/JCI19246>
13. Canello R, Clément K. Is obesity an inflammatory illness? Role of low-grade inflammation and macrophage infiltration in human white adipose tissue. *BJOG*. 2006;113(10):1141-7. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.01004.x>
14. Sell H, Dietze-Schroeder D, Eckel J. The adipocyte-myocyte axis in insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab*. 2006;17(10):416-22. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2006.10.010>
15. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Seo K, Yamashita H, et al. In vivo imaging in mice reveals local cell dynamics and inflammation in obese adipose tissue. *J Clin Invest*. 2008;118(2):710-21. <https://doi.org/10.1172/JCI33328>
16. Clément K, Viguier N, Poitou C, Carette C, Pelloux V, et al. Weight loss regulates inflammation-related genes in white adipose tissue of obese subjects. *FASEB J*. 2004;18(14):1657-69. <https://doi.org/10.1096/fj.04-2204com>
17. Canello R, Tordjman J, Poitou C, Guilhem G, Bouillot JL, et al. Increased infiltration of macrophages in omental adipose tissue is associated with marked hepatic lesions in morbid human obesity. *Diabetes*. 2006;55(6):1554-61. <https://doi.org/10.2337/db06-0133>
18. Murano I, Barbatelli G, Parisani V, Latini C, Muzzonigro G, et al. Dead adipocytes, detected as crown-like structures, are prevalent in visceral fat depots of genetically obese mice. *J Lipid Res*. 2008;49(7):1562-8. doi: 10.1194/jlr.M800019-JLR200
19. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res*. 2005;46(11):2347-55. doi: 10.1194/jlr.M500294-JLR200
20. Bourlier V, Zakaroff-Girard A, Miranville A, De Barros S, Maumus M, et al. Remodeling phenotype of human subcutaneous adipose tissue macrophages. *Circulation*. 2008;117(6):806-15. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.724096
21. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest*. 2007;117(1):175-84. DOI: 10.1172/JCI29881
22. Constant VA, Gagnon A, Yarmo M, Sorisky A. The antiadipogenic effect of macrophage-conditioned medium depends on ERK1/2 activation. *Metabolism*. 2008;57(4):465-72. DOI: 10.1016/j.metabol.2007.11.005
23. Pang C, Gao Z, Yin J, Zhang J, Jia W, Ye J. Macrophage infiltration into adipose tissue may promote angiogenesis for adipose tissue remodeling in obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;295(2):E313-22. doi: 10.1152/ajpendo.90296.2008
24. Hatoum OA, Heidemann J, Binion DG. The intestinal microvasculature as a therapeutic target in inflammatory bowel disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1072:78-97. doi: 10.1196/annals.1326.003

- disease. // *Ann N Y Acad Sci.* - 2006. - V.1072, № - P.78-97. doi: 10.1196/annals.1326.003
25. Blankenberg S., Barbaux S., Tiret L. Adhesion molecules and atherosclerosis. // *Atherosclerosis.* - 2003. - V.170, № 2. - P.191-203. doi: 10.1016/s0021-9150(03)00097-2
  26. Miller MA., Cappuccio FP. Cellular adhesion molecules and their relationship with measures of obesity and metabolic syndrome in a multiethnic population. // *Int J Obes (Lond).* - 2006. - V.30, № 8. - P.1176-82. doi: 10.1038/sj.ijo.0803264
  27. Kanda H., Tateya S., Tamori Y., Kotani K., Hiasa K., et al. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. // *J Clin Invest.* - 2006. - V.116, № 6. - P.1494-505. doi: 10.1172/JCI26498
  28. Kampf C., Bodin B., Källskog Ö., Carlsson C., Jansson L. Marked Increase in White Adipose Tissue Blood Perfusion in the Type 2 Diabetic GK Rat. // *Diabetes.* - 2005. - V.54, № 9. - P.2620. doi: 10.2337/diabetes.54.9.2620
  29. Simonsen L., Enevoldsen LH., Bülow J. Determination of adipose tissue blood flow with local <sup>133</sup>Xe clearance. Evaluation of a new labelling technique. // *Clin Physiol Funct Imaging.* - 2003. - V.23, № 6. - P.320-3. doi: 10.1046/j.1475-0961.2003.00509.x
  30. Summers LKM., Samra JS., Frayn KN. Impaired postprandial tissue regulation of blood flow in insulin resistance: a determinant of cardiovascular risk? // *Atherosclerosis.* - 1999. - V.147, № 1. - P.11-15. doi: 10.1016/s0021-9150(99)00172-0
  31. Trayhurn P., Wang B., Wood I.S. Hypoxia in adipose tissue: a basis for the dysregulation of tissue function in obesity? // *Br J Nutr.* - 2008. - V.100, № 2. - P.227-35. doi: 10.1017/S0007114508971282
  32. Kita T., Kume N., Minami M., Hayashida K., Murayama T., et al. Role of oxidized LDL in atherosclerosis. // *Ann N Y Acad Sci.* - 2001. - V.947, № - P.199-205; discussion 205-6. doi: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb03941.x
  33. Matsuoka H. Endothelial dysfunction associated with oxidative stress in human. // *Diabetes Res Clin Pract.* - 2001. - V.54 Suppl 2, № - P.S65-72. doi: 10.1016/s0168-8227(01)00337-0
  34. McIntyre M., Bohr DE., Dominiczak AF. Endothelial function in hypertension: the role of superoxide anion. // *Hypertension.* - 1999. - V.34, № 4 Pt 1. - P.539-45. doi: 10.1161/01.hyp.34.4.539
  35. Steinberg H.O., Tarshoby M., Monestel R., Hook G., Cronin J., et al. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation. // *J Clin Invest.* - 1997. - V.100, № 5. - P.1230-9. DOI: 10.1172/jci119636
  36. Hoch M., Eberle A.N., Peterli R., Peters T., Seboek D., et al. LPS induces interleukin-6 and interleukin-8 but not tumor necrosis factor-alpha in human adipocytes. // *Cytokine.* - 2008. - V.41, № 1. - P.29-37. DOI: 10.1016/j.cyto.2007.10.008
  37. de Alvaro C., Teruel T., Hernandez R., Lorenzo M. Tumor necrosis factor alpha produces insulin resistance in skeletal muscle by activation of inhibitor kappaB kinase in a p38 MAPK-dependent manner. // *J Biol Chem.* - 2004. - V.279, № 17. - P.17070-8. DOI: 10.1074/jbc.M312021200
  38. Granner D.K., O'Brien R.M. Molecular physiology and genetics of NIDDM. Importance of metabolic staging. // *Diabetes Care.* - 1992. - V.15, № 3. - P.369-95. DOI: 10.2337/diacare.15.3.369
  39. Ruan H., Lodish H.F. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor-alpha. // *Cytokine Growth Factor Rev.* - 2003. - V.14, № 5. - P.447-55. DOI: 10.1016/s1359-6101(03)00052-2
  40. Ruan H., Miles P.D., Ladd C.M., Ross K., Golub T.R., et al. Profiling gene transcription in vivo reveals adipose tissue as an immediate target of tumor necrosis factor-alpha: 25. Blankenberg S, Barbaux S, Tiret L. Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2003;170(2):191-203. doi: 10.1016/s0021-9150(03)00097-2
  26. Miller MA, Cappuccio FP. Cellular adhesion molecules and their relationship with measures of obesity and metabolic syndrome in a multiethnic population. *Int J Obes (Lond).* 2006;30(8):1176-82. doi: 10.1038/sj.ijo.0803264
  27. Kanda H, Tateya S, Tamori Y, Kotani K, Hiasa K, et al. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J Clin Invest.* 2006;116(6):1494-505. doi: 10.1172/JCI26498
  28. Kampf C, Bodin B, Källskog O, Carlsson C, Jansson L. Marked increase in white adipose tissue blood perfusion in the type 2 diabetic GK rat. *Diabetes.* 2005;54(9):2620-7. doi: 10.2337/diabetes.54.9.2620
  29. Simonsen L, Enevoldsen LH, Bülow J. Determination of adipose tissue blood flow with local <sup>133</sup>Xe clearance. Evaluation of a new labelling technique. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2003;23(6):320-3. doi: 10.1046/j.1475-0961.2003.00509.x
  30. Summers LK, Samra JS, Frayn KN. Impaired postprandial tissue regulation of blood flow in insulin resistance: a determinant of cardiovascular risk? *Atherosclerosis.* 1999;147(1):11-5. doi: 10.1016/s0021-9150(99)00172-0
  31. Trayhurn P, Wang B, Wood IS. Hypoxia in adipose tissue: a basis for the dysregulation of tissue function in obesity? *Br J Nutr.* 2008;100(2):227-35. doi: 10.1017/S0007114508971282
  32. Kita T, Kume N, Minami M, Hayashida K, Murayama T, et al. Role of oxidized LDL in atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;947:199-205; discussion 205-6. doi: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb03941.x
  33. Matsuoka H. Endothelial dysfunction associated with oxidative stress in human. *Diabetes Res Clin Pract.* 2001;54 Suppl 2:S65-72. doi: 10.1016/s0168-8227(01)00337-0
  34. McIntyre M, Bohr DE, Dominiczak AF. Endothelial function in hypertension: the role of superoxide anion. *Hypertension.* 1999. - V.34, № 4 Pt 1. - P.539-45. doi: 10.1161/01.hyp.34.4.539
  35. Steinberg H.O., Tarshoby M., Monestel R., Hook G., Cronin J, et al. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation. *J Clin Invest.* 1997;100(5):1230-9. doi: 10.1172/JCI119636
  36. Hoch M, Eberle AN, Peterli R, Peters T, Seboek D, et al. LPS induces interleukin-6 and interleukin-8 but not tumor necrosis factor-alpha in human adipocytes. *Cytokine.* 2008;41(1):29-37. DOI: 10.1016/j.cyto.2007.10.008
  37. de Alvaro C, Teruel T, Hernandez R, Lorenzo M. Tumor necrosis factor alpha produces insulin resistance in skeletal muscle by activation of inhibitor kappaB kinase in a p38 MAPK-dependent manner. *J Biol Chem.* 2004;279(17):17070-8. doi: 10.1074/jbc.M312021200
  38. Granner DK, O'Brien RM. Molecular physiology and genetics of NIDDM. Importance of metabolic staging. *Diabetes Care.* 1992;15(3):369-95. doi: 10.2337/diacare.15.3.369
  39. Ruan H, Lodish HF. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor-alpha. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003;14(5):447-55. doi: 10.1016/s1359-6101(03)00052-2
  40. Ruan H, Miles PD, Ladd CM, Ross K, Golub TR, et al. Profiling gene transcription in vivo reveals adipose tissue as an immediate target of tumor necrosis factor-alpha: implications for insulin resistance. *Diabetes.* 2002;51(11):3176-88. doi: 10.2337/diabetes.51.11.3176
  41. Zhu J, Yong W, Wu X, Yu Y, Lv J, et al. Anti-inflammatory effect of resveratrol on TNF-alpha-induced MCP-1 expression in adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008;369(2):471-7. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.02.034

- implications for insulin resistance. // *Diabetes*. - 2002. - V.51, № 11. - P.3176-88. DOI: 10.2337/diabetes.51.11.3176
41. Zhu J, Yong W, Wu X, Yu Y, Lv J., et al. Anti-inflammatory effect of resveratrol on TNF-alpha-induced MCP-1 expression in adipocytes. // *Biochem Biophys Res Commun*. - 2008. - V.369, № 2. - P.471-7. DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.02.034
42. Hattori Y, Nakano Y, Hattori S, Tomizawa A, Inukai K, Kasai K. High molecular weight adiponectin activates AMPK and suppresses cytokine-induced NF-kappaB activation in vascular endothelial cells. // *FEBS Lett*. - 2008. - V.582, № 12. - P.1719-24. DOI: 10.1016/j.febslet.2008.04.037
43. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. // *Circulation*. - 2000. - V.102, № 11. - P.1296-301. DOI: 10.1161/01.cir.102.11.1296
44. Staiger H, Tschritter O, Machann J, Thamer C, Fritsche A, et al. Relationship of serum adiponectin and leptin concentrations with body fat distribution in humans. // *Obes Res*. - 2003. - V.11, № 3. - P.368-72. DOI: 10.1038/oby.2003.48
45. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. // *Diabetologia*. - 2003. - V.46, № 4. - P.459-69. DOI: 10.1007/s00125-003-1074-z
46. Cheng KH, Chu CS, Lee KT, Lin TH, Hsieh CC, et al. Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease. // *Int J Obes (Lond)*. - 2008. - V.32, № 2. - P.268-74. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803726
47. Engeli S, Feldpausch M, Gorzelniak K, Hartwig F, Heintze U, et al. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. // *Diabetes*. - 2003. - V.52, № 4. - P.942-7. DOI: 10.2337/diabetes.52.4.942
48. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. // *J Clin Endocrinol Metab*. - 2001. - V.86, № 5. - P.1930-5. DOI: 10.1210/jcem.86.5.7463
49. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. // *Lancet*. - 2002. - V.360, № 9326. - P.57-8. DOI: 10.1016/s0140-6736(02)09335-2
50. Spranger J, Kroke A, Möhlig M, Bergmann M.M., Ristow M, et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. // *Lancet*. - 2003. - V.361, № 9353. - P.226-8. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)12255-6
51. De Benedetti F, Alonzi T, Moretta A, Lazzaro D, Costa P, et al. Interleukin 6 causes growth impairment in transgenic mice through a decrease in insulin-like growth factor-I. A model for stunted growth in children with chronic inflammation. // *J Clin Invest*. - 1997. - V.99, № 4. - P.643-50. DOI: 10.1172/jci119207
52. Lee M.D., Zentella A, Vine W, Pekala P.H., Cerami A. Effect of endotoxin-induced monokines on glucose metabolism in the muscle cell line L6. // *Proc Natl Acad Sci U S A*. - 1987. - V.84, № 9. - P.2590-4. DOI: 10.1073/pnas.84.9.2590
53. Ostrowski K, Rohde T, Asp S, Schjerling P, Pedersen BK. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. // *J Physiol*. - 1999. - V.515 ( Pt 1), № Pt 1. - P.287-91. DOI: 10.1111/j.1469-7793.1999.287ad.x
54. Febbraio M.A., Pedersen B.K. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. // *Faseb j*. - 2002. - V.16, № 11. - P.1335-47. DOI: 10.1096/fj.01-0876rev
55. Steensberg A, Febbraio M.A., Osada T, Schjerling P, van Hall G, et al. Interleukin-6 production in contracting human skeletal muscle is influenced by pre-exercise muscle glycogen
42. Hattori Y, Nakano Y, Hattori S, Tomizawa A, Inukai K, Kasai K. High molecular weight adiponectin activates AMPK and suppresses cytokine-induced NF-kappaB activation in vascular endothelial cells. // *FEBS Lett*. 2008;582(12):1719-24. DOI: 10.1016/j.febslet.2008.04.037
43. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. // *Circulation*. 2000;102(11):1296-301. DOI: 10.1161/01.cir.102.11.1296
44. Staiger H, Tschritter O, Machann J, Thamer C, Fritsche A, et al. Relationship of serum adiponectin and leptin concentrations with body fat distribution in humans. // *Obes Res*. 2003;11(3):368-72. DOI: 10.1038/oby.2003.48
45. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. // *Diabetologia*. 2003;46(4):459-69. DOI: 10.1007/s00125-003-1074-z
46. Cheng KH, Chu CS, Lee KT, Lin TH, Hsieh CC, et al. Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease. // *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(2):268-74. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803726
47. Engeli S, Feldpausch M, Gorzelniak K, Hartwig F, Heintze U, et al. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. // *Diabetes*. 2003;52(4):942-7. DOI: 10.2337/diabetes.52.4.942
48. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. // *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(5):1930-5. DOI: 10.1210/jcem.86.5.7463
49. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. // *Lancet*. 2002;360(9326):57-8. DOI: 10.1016/s0140-6736(02)09335-2
50. Spranger J, Kroke A, Möhlig M, Bergmann M.M., Ristow M, et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. // *Lancet*. 2003;361(9353):226-8. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)12255-6
51. De Benedetti F, Alonzi T, Moretta A, Lazzaro D, Costa P, et al. Interleukin 6 causes growth impairment in transgenic mice through a decrease in insulin-like growth factor-I. A model for stunted growth in children with chronic inflammation. // *J Clin Invest*. 1997;99(4):643-50. DOI: 10.1172/jci119207
52. Lee MD, Zentella A, Vine W, Pekala PH, Cerami A. Effect of endotoxin-induced monokines on glucose metabolism in the muscle cell line L6. // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987;84(9):2590-4. DOI: 10.1073/pnas.84.9.2590
53. Ostrowski K, Rohde T, Asp S, Schjerling P, Pedersen BK. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. // *J Physiol*. 1999;515 ( Pt 1):287-91. DOI: 10.1111/j.1469-7793.1999.287ad.x
54. Febbraio MA, Pedersen BK. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. // *FASEB J*. 2002;16(11):1335-47. DOI: 10.1096/fj.01-0876rev
55. Steensberg A, Febbraio MA, Osada T, Schjerling P, van Hall G, et al. Interleukin-6 production in contracting human skeletal muscle is influenced by pre-exercise muscle glycogen content. // *J Physiol*. 2001;537(Pt 2):633-9. DOI: 10.1111/j.1469-7793.2001.00633.x
56. Febbraio MA, Steensberg A, Keller C, Starkie RL, Nielsen HB, et al. Glucose ingestion attenuates interleukin-6 release from contracting skeletal muscle in humans. // *J Physiol*. 2003;549(Pt 2):607-12. DOI: 10.1113/jphysiol.2003.042374
57. Hiscock N, Chan MH, Bisucci T, Darby IA, Febbraio MA.

- content. // *J Physiol.* - 2001. - V.537, № Pt 2. - P.633-9. DOI: 10.1111/j.1469-7793.2001.00633.x
56. Febbraio M.A., Steensberg A., Keller C., Starkie R.L., Nielsen H.B., et al. Glucose ingestion attenuates interleukin-6 release from contracting skeletal muscle in humans. // *J Physiol.* - 2003. - V.549, № Pt 2. - P.607-12. DOI: 10.1111/jphysiol.2003.042374
  57. Hiscock N., Chan M.H., Bisucci T., Darby I.A., Febbraio M.A. Skeletal myocytes are a source of interleukin-6 mRNA expression and protein release during contraction: evidence of fiber type specificity. // *Faseb j.* - 2004. - V.18, № 9. - P.992-4. DOI: 10.1096/fj.03-1259fj
  58. Романцова Т.И. Молекулярные механизмы регуляции массы тела как мишени патогенетической терапии ожирения. // *Терапия.* - 2015. - Т.4, № 4. - С.71-78. eLIBRARY ID: 25512742
  59. Fantuzzi G., Mazzone T. Adipose tissue and atherosclerosis: exploring the connection. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* - 2007. - V.27, № 5. - P.996-1003. DOI: 10.1161/atvbaha.106.131755
  60. Бородина С.В., Гаппарова К.М., Зайнудинов З.М., Григорьев О.Н. Генетические предикторы развития ожирения. // *Ожирение и метаболизм.* - 2016. - Т.13, № 2. - С.7-13. eLIBRARY ID: 27161173
  61. Павлова З.Ш., Голодников И.И., Камалов А.А. Биохимические механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени под воздействием фруктозы. // *Технологии живых систем.* - 2018. - Т.15, № 4. - С.18-27. DOI: 10.18127/j20700997-201804-02
  62. Griendling K.K., Sorescu D., Ushio-Fukai M. NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease. // *Circ Res.* - 2000. - V.86, № 5. - P.494-501. DOI: 10.1161/01.res.86.5.494
  63. Cutolo M. Estrogen metabolites: increasing evidence for their role in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. // *J Rheumatol.* - 2004. - V.31, № 3. - P.419-21. PMID: 14994382.
  64. Allott E.H., Masko E.M., Freedland S.J. Obesity and prostate cancer: weighing the evidence. // *Eur Urol.* - 2013. - V.63, № 5. - P.800-9. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.11.013
- Skeletal myocytes are a source of interleukin-6 mRNA expression and protein release during contraction: evidence of fiber type specificity. *Faseb j.* 2004;18(9):992-4. DOI: 10.1096/fj.03-1259fj
58. Romantsova T.I. Molecular mechanisms of body weight regulation as a target of pathogenetic therapy of obesity. *Therapy.* 2015;4(4):71-78. (in Russ.). eLIBRARY ID: 25512742
  59. Fantuzzi G, Mazzone T. Adipose tissue and atherosclerosis: exploring the connection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(5):996-1003. DOI: 10.1161/atvbaha.106.131755
  60. Borodina S.V., Gapparova K.M., Zaynudinov Z.M., Grigor'yan O.N.. Genetic predictors of obesity. *Obesity and metabolism.* 2016;13(2):7-13. (in Russ.). eLIBRARY ID: 27161173
  61. Pavlova Z.Sh, Golodnikov I.I, Kamalov A.A. Biochemical mechanisms of development of non-alcoholic fatty liver disease under the influence of fructose. *Tekhnologii zhivyykh sistem.* 2018;15(4):18-27. (in Russ.). DOI: 10.18127/j20700997-201804-02
  62. Griendling K.K, Sorescu D, Ushio-Fukai M. NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease. *Circ Res.* 2000;86(5):494-501. DOI: 10.1161/01.res.86.5.494
  63. Cutolo M. Estrogen metabolites: increasing evidence for their role in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2004;31(3):419-21. PMID: 14994382.
  64. Allott E.H, Masko E.M, Freedland S.J. Obesity and prostate cancer: weighing the evidence. *Eur Urol.* 2013;63(5):800-9. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.11.013

#### Информация об авторах

**Павлова Зухра Шариповна** — к.м.н., врач-эндокринолог, старший научный сотрудник отдела возрастных ассоциированных заболеваний, Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-7954-0437. E-mail: zukhra73@gmail.com.

**Голодников Иван Иванович** — врач-ординатор, кафедра эндокринологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-0935-9004. E-mail: golodnikov@yahoo.com.

#### Вклад авторов

Павлова З.Ш. — разработка плана, интерпретация данных литературы, текст;

Голодников И.И. — подбор литературных источников, верстка, финальное редактирование.

Получено / Received: 24.09.2020

Принято к печати / Accepted: 21.10.2020

#### Information about the authors

**Zukhra Sh. Pavlova** — Cand. Sci. (Med.), Endocrinologist, Senior Researcher, Department of Age-Associated Diseases, Medical Scientific-Educational Center of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-7954-0437. E-mail: zukhra73@gmail.com.

**Ivan I. Golodnikov** — Resident Physician, Department of Endocrinology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia.. ORCID: 0000-0003-0935-9004. E-mail: golodnikov@yahoo.com.

#### Authors contribution

Z.Sh. Pavlova — development of the plan research, interpretation of literature data, text;

I.I. Golodnikov — selection of literature, layout, final editing.