**Эндокринная функция жировой ткани**

Л.М.Берштейн, доктор медицинских наук, профессор

Мистер Ж., или жир - объект, к которому, действительно, есть все основания относиться столь почтительно. На самом деле, это не он, а она - жировая ткань, образованная клетками различного типа. Такая, пусть лишь терминологическая, “двуполость” (он/она, жир/жировая ткань) своеобразно оттеняет тот аспект проблемы, с которым мы хотим познакомить читателя. Тем не менее, сначала несколько общих сведений.

Жировая ткань - важная часть так называемого состава тела, которое, упрощенно говоря, включает три компонента: жировую массу, “тощую” массу (мышцы, кости и т.д.) и воду. Люди с рождения и до последних дней жизни отличаются своими габаритами. Сказать, что габариты эти связаны только с долей жира в теле, - значит погрешить против истины. Тем не менее, несомненно, объем жировой ткани и его отклонения в ту или иную сторону от оптимума - важная составляющая многих нормальных и патологических процессов.

Помимо постоянно привлекающей к себе внимание белой жировой ткани (о ней и пойдет речь), в нашем теле есть и так называемая бурая жировая ткань. Доля ее в организме невелика, и располагается она только в определенных участках (например, между лопатками). Полагают, что бурый жир обеспечивает термогенез, т.е. поддерживает температурный баланс организма. Соответствующие биохимические реакции реализуются благодаря митохондриям бурого жира. Вопрос о том, свойственна ли бурой жировой ткани (и в какой степени) собственная эндокринная функция, еще обсуждается, хотя такая идея и высказывалась.

Накопление белого жира в теле в каком-то смысле напоминает школьную задачу о бассейне с двумя трубами, по одной из которых вода притекает, а по другой - вытекает. В данном случае речь идет тоже о двух разнонаправленных процессах: о расщеплении (липолизе) и новообразовании (липосинтезе) жира, которые катализируются несколькими ферментными системами. Среди них особое внимание привлекают липазы: липолитическая (гидролизующая триглицериды) и гормон-чувствительная, способствующая высвобождению свободных жирных кислот (СЖК). Эти кислоты, конкурируя с глюкозой, и составляют главный энергетический субстрат, поддерживающий работу мышечной и жировой ткани. Более 40 лет назад было показано, что влияние глюкозы на высвобождение СЖК из жировой ткани можно рассматривать как непрямой показатель интенсивности липосинтеза.

Заблуждается тот, кто думает, что жировая ткань состоит только из жировых клеток, адипоцитов. Им предшествуют преадипоциты, производные соединительной ткани. Наряду с ними и с истинными фибробластами в жировом конгломерате можно обнаружить значительное число тучных и нервных клеток, клетки сосудистой стенки, а также макрофаги, которые при ожирении усиливают инфильтрацию жировой ткани [1]. Способность компонентов жировой ткани быть мишенью для соответствующих аутоантител [2] свидетельствует о реальности иммунологического регуляторного и терапевтического воздействия на функции этой ткани, включая продукцию гормонов и гормоноподобных субстанций.

Специфический структурный элемент “жирового органа”, адипоциты, различаются числом и размерами как у отдельных людей, так и в жировых депо (ягодицах, животе и т.д.). Расчеты показывают, что в среднем в организме взрослого человека приблизительно 30 млрд жировых клеток. Количество их определяется в основном полом и возрастом индивида. В свое время полагали, что адипоциты могут размножаться только в течение так называемых критических периодов (до 2 лет и между 10 и 16 годами). Позднее стало ясно, что под влиянием дополнительных факторов их количество может возрастать и у более взрослых людей. Тем не менее, представление о гиперпластическом (за счет числа адипоцитов) и гипертрофическом (за счет их размеров) ожирении все-таки базируется на том, что первое развивается преимущественно у лиц молодого возраста и воздействовать на него значительно сложнее, чем на второе, т.е. гипертрофическое.

Помимо размножения (пролиферации) адипоцитов важна их дифференцировка из преадипоцитов, в регуляции которой значительная роль отводится рецепторам пероксисомальных активаторов. Среди стимуляторов пролиферации и дифференцировки адипоцитов имеются и гормональные факторы, причем некоторые из них продуцируются самой жировой тканью. О “внеадипозной” гормональной регуляции этих процессов говорит тот факт, что у рожавших самок крыс число и размеры жировых клеток зависят от того, вскармливали они или нет свое потомство [2]. Адипоцитам присуща физиологическая клеточная гибель (апоптоз), но чаще она наблюдается при быстрой патологической потере веса (кахексии).

Помимо хорошо известных жировых депо имеются и другие области отложения жира, например параовариальная и параренальная, т.е. окружающие соответственно яичники и почки и, возможно, выполняющие и иные функции, кроме чисто буферных. Так, маммарный жир, залегающий в области молочной железы, отличается в отдельных квадрантах специфическими свойствами, в том числе эндокринными [3]. Но особое внимание в топографии жира привлекает его преимущественное накопление в верхних или, наоборот, нижних отделах туловища. К верхнему (центральному или андроидному) типу часто тяготеют зависимые от возраста изменения по мере старения. Хотя полной аналогии между верхним и так называемым висцеральным (внутренним, в противоположность подкожному) типами жироотложения нет, именно с ними связывают комплекс симптомов инсулинорезистентности [1, 4-6]. В последние годы в развитых и особенно в развивающихся странах “нового мира” этот синдром наблюдается все чаще. Полагают, что он отражает быстро меняющийся в мировом масштабе образ жизни людей (диетические привычки, уровень физической активности и т.д.). Это явление получило условное название “глобализация”, или “кока-колонизация” [7]. В то же время регистрируемая в течение последних десятилетий эпидемия ожирения уже сама по себе служит достаточным основанием для детального изучения различных функций жировой ткани.

Гетерогенность жировой ткани и топография секреции адипокинов.

**Гормоны жировой ткани**

Представление о том, что жировая ткань, или адипозный орган, - не только энергетический резервуар или объект, интересующий модельеров и косметологов, а выполняет иные, причем весьма существенные функции, привело к быстрому развитию самостоятельного направления, адипобиологии. Хотя в 1989 г. Дж.Хирш и соавторы [8] задавались вопросом о том, отвечает ли жировая ткань только на потребности системы, регулируемой какими-то факторами вне ее, или же способна сама генерировать сигналы, воздействующие, например, на потребление и усвоение калорий, на самом деле подобного рода проблемы обсуждались значительно раньше. В частности, еще в 50-60-е годы прошлого века Дж.Кеннеди, Г.Хервей и ряд других исследователей считали, что информация идет не только “от гормона к телу”, но и “тело может быть источником гормона”. На примере белого жира можно увидеть, как эти два принципа уживаются друг с другом: в этой ткани имеются рецепторы значительного числа гормонов, и в то же время продуцируются пептидные гормоны - адипоцитокины или адипокины. Кроме того, в белой жировой ткани присутствуют также ферменты, участвующие в образовании или метаболизме стероидных гормонов (табл.1), что заставляет еще с большим вниманием относиться к эндокринной функции адипозного органа.

Наряду с динамикой взглядов на жировую ткань за исторически короткое время иногда диаметрально противоположным образом менялись и представления о функциональном предназначении секретируемых ею факторов. Так, фактору некроза опухолей (ФНО) сначала приписывалась роль в резком похудании (кахексии), отсюда и его название - кахектин. Позднее же выяснилась патогенетическая роль ФНО в развитии ожирения и инсулинорезистентности. Правда, инсулинорезистентность почти в равной степени присуща и ожирению, и липодистрофии, наблюдающейся, в частности, после интенсивной терапии больных СПИДом, и, следовательно, точка зрения о функциональной значимости ФНО отчасти возвращается “на круги своя”.

Другой пептид цитокинового ряда, лептин, обнаруженный в жировой ткани в 1994-1995 гг., первоначально рассматривали как ограничитель ожирения: его концентрация в крови возрастает пропорционально увеличению веса тела. Позже оказалось, что лептин, скорее, служит метаболическим сигналом, свидетельствующим о достаточности энергетических ресурсов [9]. На самом деле при голодании даже у людей с ожирением его содержание в крови уменьшается наряду с повышением аппетита и ограничением расхода энергии. Однако эффективно лечить ожирение лептином не удалось.

Наибольший спектр разнообразных эффектов этого гормона продемонстрирован при его физиологических концентрациях в крови. Он влияет на функцию надпочечников, щитовидной железы и гонад. У мышей, например, ускоряет половое созревание; у людей в некоторых ситуациях восстанавливает нарушенную продукцию гонадотропинов. Благодаря собственным специфическим рецепторам этот пептид участвует в синтезе стероидов в яичниках, тестикулах и плаценте, а также модулирует функцию предстательной железы. Более того, он может повышать активность ароматазы (фермента, катализирующего синтез женских половых гормонов - эстрогенов) в нормальных и опухолевых эпителиальных клетках молочной железы. Это становится особенно важным, поскольку маммарный эпителий практически окружен жировой тканью. Иные эндокринные функции лептина связаны с его влиянием на костную ткань, иммунитет, на образование новых сосудов (ангиогенез) и стимуляцию кроветворного ростка (гемопоез). Существенно, что некоторые из этих эффектов, равно как и те, которые имеют отношение к энергетическому обеспечению, могут реализоваться не на периферии, а на уровне гипоталамических нейронов.

“Центральными” эффектами обладает и интерлейкин-6 (ИЛ-6), концентрация которого в ткани центральной нервной системы обратно пропорциональна объему жировой массы. Это позволяет заподозрить наличие дефицита интерлейкина-6 при ожирении у людей [9, 10]. Напротив, в самой жировой ткани концентрация ИЛ-6 прямо пропорциональна весу тела, нарушениям толерантности к глюкозе и инсулинорезистентности. Это указывает на важную роль этого гормоноподобного цитокина в механизмах развития метаболических нарушений.

Секретируемый жировой тканью ингибитор-1 активатора плазминогена (PAI-1) принадлежит к семейству ингибиторов сериновых протеаз и, по определению, участвует в свертывании крови, нарушение которого провоцирует онкогенез и атерогенез. Отсюда вполне понятна особенность этого ингибитора - повышение его содержания в крови у больных ожирением и при синдроме инсулинорезистентности. Имеются данные о том, что степень риска сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний зависит от концентрации в крови PAI-1, а его секреция в жировой ткани усиливается под влиянием фактора некроза опухолей. С другой стороны, ряд лекарственных препаратов, устраняющих проявление метаболического синдрома инсулинорезистентности (бигуаниды, глитазоны и, отчасти, статины), снижают продукцию PAI-1 в крови.

Особое внимание привлечено к адипонектину, впервые описанному в 1995-1996 гг. Интерес к этому гормону жировой ткани в значительной степени определяется тем, что, в отличие от других факторов жировой ткани, его связь с инсулинорезистентностью носит обратно пропорциональный характер. Падение концентрации адипонектина в крови, с одной стороны, предшествует началу ожирения и, с другой - развитию инсулинорезистентности, присущей СПИД-ассоциированной липодистрофии и целому ряду других патологических процессов, включая заболевания сердечно-сосудистой системы. Иными словами, понижение содержания адипонектина нужно рассматривать не как маркер объема жировой массы, а как предшественник и элемент развития инсулинорезистентности. Эта связь прослеживается и на генетическом уровне: у людей с ожирением и проявлениями метаболического синдрома выявлено носительство определенных полиморфизмов гена адипонектина. При экспериментальном введении адипонектина наблюдаются антидиабетический, противовоспалительный, противоопухолевый и антиатерогенный эффекты, что подтверждает уникальность свойств этого пептида.

В начале 90-х годов был обнаружен другой фактор из семейства комплемента, адипсин. Его роль в развитии ожирения, гиперлипидемии и кардиоваскулярной патологии хотя в настоящее время и не отрицается, но и не отстаивается с тем пылом, как ранее. Один из самых маленьких по молекулярному весу (12 кД) и “юных” (по сроку обнаружения) адипокинов - резистин. Его название отражает исходную точку зрения об участии этого пептида в утрате чувствительности к инсулину. Тем не менее, сегодня высказываются определенные сомнения в подобных свойствах резистина и подчеркивается изменение уровня его продукции в ходе дифференцировки адипоцитов [9].

Гораздо больше ясности в отношении пептидов так называемой ренин-ангиотензинной системы, которые обнаружены не только в почках, но и интенсивно секретируются жировой тканью. К ним относятся сами ренин и ангиотензин I и II, а также их рецепторы, ангиотензиноген, ангиотензин-превращающий фермент и некоторые другие протеазы. Суммарная функция данных пептидов сводится к регуляции сосудистого тонуса и водно-минерального обмена, что имеет непосредственное отношение к динамике артериального давления. Другая их особенность, которая обычно обсуждается значительно меньше, - влияние на развитие самой жировой ткани, включая превращение преадипоцитов в адипоциты.

И жировая ткань, и факторы, секретируемые ею, так или иначе связаны с образованием и обменом стероидных гормонов. Липофильность стероидов объясняет их растворимость в жире и, соответственно, накопление в жировой ткани в весьма значительных концентрациях. С другой стороны, существует и иная сторона, в соответствии с которой стероиды образуются и взаимопревращаются в жировой ткани активно, т.е. за счет присутствующих в ней ферментов: ароматазы (превращающей андрогены в эстрогены), некоторых гидроксистероиддегидрогеназ (например, 11-, 17- и 3-ГСД) и стероид-5-редуктазы (конвертирующей мужской половой гормон тестостерон в его активное производное дигидротестостерон). Так, 11-ГСД 1-го типа катализирует в жировой ткани превращение биологически активного кортикостероида кортизона в более активный кортизол, а 17-ГСД - более “слабых” фракций андрогенов и эстрогенов в их более мощные в биологическом смысле производные. Одно из следствий усиленной экспрессии 11-ГСД и избыточного действия кортикостероидов - развитие инсулинорезистентности, гипертонии и ожирения печени. Напротив, мыши, лишенные гена этого фермента (нокаутные), обнаруживают хорошую чувствительность к инсулину и отсутствие перечисленных патологических состояний [9].

Наиболее заметна роль ароматазы в жировой ткани как “фабрики” эстрогенов во время менопаузы, когда продукция этих гормонов в яичниках существенно ослабевает. Отсюда следует, что ожирение у женщин в этот период, в частности, в силу подобного “эстрогенного эксцесса” становится фактором риска для развития карцином эндометрия и молочной железы. Другая причина возможных онкологических заболеваний (не только перечисленных, но и рака толстой кишки, пищевода, печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, почки и т.д.) у людей, страдающих ожирением [2, 4, 11], - уже упоминавшийся синдром инсулинорезистентности. Он отчетливо ассоциирован с действием гормонов жировой ткани и предрасполагает не только к злокачественным опухолям, но и к большому числу других неинфекционных заболеваний человека.

С другой стороны, из приводившихся ранее объяснений понятно, почему, например, ингибитор-1 активатора плазминогена служит фактором риска возникновения патологий, а адипонектин, напротив, “защищает” от них. Часть адипокинов обладает и непосредственным влиянием на пролиферацию клеток-мишеней, что в совокупности с действием этих факторов “на” и “через” репродуктивную систему (пример - лептин) дополнительно объясняет их вовлечение в патогенез многих из перечисленных патологических состояний.

Если обобщить сведения о гормонах жировой ткани (в том числе и об упоминавшихся вскользь или вовсе не упоминавшихся), видно, что часть из них продуцируется преимущественно адипоцитами, а часть - “нежировым” компонентом адипозного органа [9]. Так, продукция лептина адипоцитами значимо превышает таковую для “нежирового матрикса”, секреция адипонектина теми и другими примерно одинакова, а продукция ФНО и ИЛ-6 в жировых клетках существенно (до 5-10 раз) слабее, чем в нежировых. Значит, степень гетерогенности жировой ткани (соотношения адипоцитов и неадипоцитов) далеко небезразлична для ее эндокринной функции.

Знание объема отдельных жировых депо и топографии жироотложения также представляет не только академический интерес. Это связано прежде всего с тем, что концентрация некоторых адипокинов и активность ряда ферментов выше в висцеральном жире (имеющем выход на систему портальной вены), а других, напротив, - в подкожном жире, замыкающемся на общую циркуляцию (табл.2). Образование в жировой ткани пептидных и стероидных гормонов позволяет говорить о ней как о своеобразном аналоге яичника, который в равной степени служит источником и половых стероидов, и пептидов (типа ингибина). “Двойное обеспечение функций” (пример - упоминавшееся разнонаправленное влияние лептина и PAI-1, с одной стороны, и адипонектина, с другой, на инсулинорезистентность) также может рассматриваться как важная характеристика гормоноподобных продуктов, секретируемых жировой тканью.

Quo vadis?

Итак, что дальше и куда идти? Во-первых, понятно, что “клуб адипокинов” еще далеко не закрыт, поскольку число найденных в жировой ткани работающих генов пока существенно превосходит соответствующий список идентифицированных в ней молекул. Ясно также, что прежде чем говорить о каких-то воздействиях, необходимо иметь более четкое и полное представление о физиологии и патологии эндокринной функции адипозного органа. Тем не менее очевидно, что многие из перечисленных факторов могут и должны использоваться как превентивные и терапевтические агенты, применимые в первую очередь для борьбы с основными заболеваниями человека, ассоциированными с ожирением, похуданием и инсулинорезистентностью (атеросклерозом, СПИДом, некоторыми онкологическими заболеваниями и т.д., см. выше). Среди них найдется место и соответствующим фармакологическим препаратам, и современным вариантам биотерапии (включая гено- и иммунотерапию), а также и самим гормонам жировой ткани и модификаторам их продукции. Здесь можно, по аналогии, сослаться на относительно недавно обнаруженный в мышечной ткани гормон миостатин: его положительное влияние продемонстрировано в эксперименте при лечении ряда миопатий. Кахексия и прибавка веса, характерные для онкологических больных в различных клинических ситуациях (в том числе при химио- и гормонотерапии), очевидно, сопровождаются изменениями в секреции адипокинов, которые могут иметь как маркерное, так и предсказательное значение.

Среди проблем, ассоциированных с эндокринной функцией жировой ткани, следует выделить и так называемое фетальное программирование (связь спектра заболеваний во взрослой жизни с особенностями внутриутробной динамики массы тела и с ее последующим “нагоняющим” приростом), секулярный тренд (акцелерацию развития) и децелерацию (снижение скорости прироста) ведущих заболеваний человека после достижения определенного возраста (обычно 80-85 лет). Во всех этих примерах доля жира в теле, а, следовательно, и соответствующие эндокринные особенности могут иметь важное, если не решающее значение.

**\* \* \***

История научного и клинического поиска нередко идет по кругу, поэтому и мы, описав определенную “жировую траекторию”, вернемся к началу.

В объединенном королевстве человеческого организма мистер Ж., как видим, играет далеко не последнюю роль. Своеобразную “жировую подушку” (зачастую увеличивающуюся в размерах с возрастом, хотя и не по экспоненте), ни в коем случае нельзя назвать пассивным балластом, на что часто ссылаются в популярных изданиях. Именно “активная жизненная позиция” мистера Ж., его способность, как правило, с пользой для организма воспринимать гормональные регуляторные сигналы и производить собственные гормоны весьма примечательна.

Эффекты адипокинов, реализующиеся и местно, и на расстоянии, нередко превращают жировую ткань в “джина из бутылки”, как только преодолевается верхняя или нижняя граница того, что принято называть нормой.

Одновременное наступление эры трех эпидемий: неинфекционной (прежде всего, ожирения, сахарного диабета 2-го типа, атеросклероза, гормонозависимых новообразований), инфекционно-вирусной (СПИДа, возвращения туберкулеза и т.д.) и социальной (курения, алкоголизма, наркомании и др.) ставит изучение эндокринологии жировой ткани в центр той площадки, где смыкаются и пересекаются интересы различных разделов внутренней медицины, эпидемиологии и статистики заболеваний современного человека.

**Список литературы**

1. Wellen K.E., Hotamisligil G.S. // J. Clin. Invest. 2003. V.112. P.1785-1788.

2. Berstein L.M. Macrosomy, obesity, and cancer. N.Y., 1997.

3. Берштейн Л.М. Что изучает топоэндокринология? // Природа. 1991. №7. C.72-76.

4. Дильман В.М. Четыре модели медицины. Л., 1987.

5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М., 2000.

6. Ожирение. Руководство для врачей / Ред. Н.А.Беляков, В.И.Мазуров. СПб., 2003.

7. Zimmet P. // J. Intern. Med. 2000. V.247. P.301-310.

8. Hirsch J. et al. // Med. Clin. North Amer. 1989. V.73. P.83-95.

9. Kershaw E.E., Flier J.S. // J. Clin. Endocrinol. Metabol. 2004. V.89. P.2548-2556.

10. Matsuzawa Y. et al. // Horm. Res. 2003. V.60. Suppl.3. P.56-59.

11. Calle E.E. et al. // New Engl. J. Med. 2003. V.348. P.1625-1638.