



УДК 616-056.5-092:612.018
DOI 10.24144/1998-6475.2023.60.93-101

РОЛЬ ЛЕПТИНУ ТА ІНШИХ АДІПОКІНІВ У ЕНЕРГЕТИЧНОМУ ГОМЕОСТАЗІ ЛЮДИНИ, РОЗВИТКУ НАДМІРНОЇ МАСИ ТІЛА ТА ОЖИРІННІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Яцула М. С.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів

Резюме. *Вступ.* Стаття присвячена дослідженню важливості лептину та інших адипокінів у підтримці оптимального енергетичного балансу та їхньому впливі на процеси набору надмірної маси тіла та розвиток ожиріння.

Мета дослідження: збір і аналіз даних вітчизняної та зарубіжної літератури щодо ролі лептину та інших адипокінів в енергетичному гомеостазі, розкриття молекулярних механізмів, за якими лептин та інші адипокіни впливають на регуляцію апетиту та метаболізм енергії в організмі; оцінка взаємодії лептину з іншими гормонами, та їх вплив на енергетичний обмін, клінічні наслідки порушень в роботі лептину та адипокінів у виникненні ожиріння та визначення потенційних можливостей для лікування цього стану.

Матеріали та методи. У статті були використані наукові дослідження та клінічні спостереження, що базуються на аналізі функцій лептину та інших адипокінів у людей. Були проведені літературний аналіз, систематичний огляд літератури, огляд вітчизняних та закордонних дослідників. У ході дослідження використано бібліосемантичний метод і структурно-логічний аналіз.

Результати досліджень. Доведена важлива роль лептину та інших адипокінів у енергетичному балансі, розвитку надмірної маси тіла та ожирінні. Показано, що погляд на основні причинні фактори ожиріння в останні роки зазнав кардинальних змін. Змінилися розуміння процесів поліфакторіального генезу ожиріння, механізмів регуляції накопичення жирової тканини в організмі людини. Порушення регуляції адипокінів збільшує ризик розвитку ожиріння, сприяючи підвищенню апетиту, зниженню витрат енергії та резистентності до інсуліну. Розглянуті фази жирового обміну, різновиди ліпідів, функції адипоцитів, процеси регуляції їх диференціювання. Представлено два типи ожиріння, пов'язаних із розподілом жирової тканини в організмі, їх метаболічна активність. Проаналізовано роль лептину, резистину, адипонектину у метаболічних процесах, важливість співвідношення лептину до адипонектину. Наведені інші приклади біологічно активних сполук, що мають вплив на енергетичний обмін.

Висновки. Лептин, гормон, що виробляється адипоцитами, виконує ключову роль у регулюванні апетиту. Зменшення чутливості до лептину може призвести до збільшення споживання їжі та, відповідно, надмірної маси тіла. Лептин взаємодіє з іншими адипокінами, що також впливають на апетит та енергетичний обмін, змінюючи споживання та витрати енергії в організмі. Розуміння цих процесів може сприяти розробці більш ефективних методів профілактики та лікування ожиріння, що є актуальною проблемою сучасного суспільства.

Ключові слова: енергетичний баланс, жирова тканина, надмірна маса тіла, ожиріння, лептин, адипокіни.

The role of leptin and other adipokines in human energy homeostasis, the development of overweight and obesity.

Yatsula M.

Abstract. *Introduction.* The article is devoted to the study of the importance of leptin and other adipokines in maintaining optimal energy balance and their influence on the processes of gaining excess body weight and the development of obesity.

The aim: collection and analysis of data from domestic and foreign literature on the role of leptin and other adipokines in energy homeostasis, revealing the molecular mechanisms by which leptin and other adipokines affect appetite regulation and energy metabolism in the body; evaluation of the interaction of leptin with other hormones, and their influence on energy metabolism, clinical consequences of disorders in the work of leptin and adipokines in the occurrence of obesity and determination of potential opportunities for the treatment of this condition.



Materials and methods. The article used scientific research and clinical observations based on the analysis of the functions of leptin and other adipokines in humans. A literary analysis, a systematic literature review, and a review of domestic and foreign researchers were conducted. In the course of the research, the bibliosemantic method and structural-logical analysis were used.

Research results. The important role of leptin and other adipokines in energy balance, the development of excess body weight and obesity has been proven. It is shown that the view on the main causal factors of obesity has undergone drastic changes in recent years. The understanding of the processes of the multifactorial genesis of obesity, the mechanisms of regulation of the accumulation of adipose tissue in the human body have changed. Dysregulation of adipokines increases the risk of obesity, contributing to increased appetite, decreased energy expenditure, and insulin resistance. Considered phases of fat metabolism, types of lipids, functions of adipocytes, processes of regulation of their differentiation. Two types of obesity related to the distribution of adipose tissue in the body and their metabolic activity are presented. The role of leptin, resistin, adiponectin in metabolic processes, the importance of the ratio of leptin to adiponectin was analyzed. Other examples of biologically active compounds affecting energy metabolism are given.

Conclusions. Leptin, a hormone produced by adipocytes, plays a key role in appetite regulation. Decreased sensitivity to leptin can lead to increased food intake and, consequently, excess body weight. Leptin interacts with other adipokines that also affect appetite and energy metabolism, altering the body's energy intake and expenditure. Understanding these processes can contribute to the development of more effective methods of prevention and treatment of obesity, which is an urgent problem of modern society.

Key words: energy balance, adipose tissue, excess body weight, obesity, leptin, adipokines.

Вступ

Енергетичний баланс означає баланс між енергією, яка споживається з їжею, та енергією, яка витрачається під час фізичної активності та інших метаболічних процесів організму людини. Коли споживання енергії перевищує витрати енергії протягом тривалого періоду часу, це може призвести до збільшення маси тіла та, зрештою, до ожиріння. Ожиріння часто може бути спричинене поєднанням генетичних факторів, факторів навколишнього середовища та способу життя, але в основі є результат енергетичного дисбалансу, коли споживається більше калорій, ніж витрачається. В подальшому, надлишок енергії зберігається в організмі у вигляді жиру [1, 2].

Мета дослідження

Збір і аналіз даних вітчизняної та зарубіжної літератури щодо ролі лептину та інших адипокінів в енергетичному гомеостазі, розкриття молекулярних механізмів, за якими лептин та інші адипокіни впливають на регуляцію апетиту та метаболізм енергії в організмі; оцінка взаємодії лептину з іншими гормонами, та їх вплив на енергетичний обмін, клінічні наслідки порушень в роботі лептину та адипокінів у виникненні ожиріння та визначення потенційних можливостей для лікування цього стану.

Матеріали та методи

У статті були використані наукові дослідження та клінічні спостереження, що базуються на аналізі функцій лептину та інших

адипокінів у людей. Були проведені літературний аналіз, систематичний огляд літератури, огляд вітчизняних та закордонних дослідників. У ході дослідження використано бібліосемантичний метод і структурно-логічний аналіз.

Результати досліджень

У роботі з ожирінням важливо зосередитися на відновленні енергетичного балансу, шляхом поєднання дієтичних рекомендацій, фізичної активності та зміни поведінки. Відповідно, зменшення споживання калорій, збільшення фізичної активності та стійкі зміни способу життя можуть допомогти людям досягти та підтримувати здорову масу тіла [3].

Окрім, зазначених складових, існують і медичні варіанти лікування ожиріння. До них відносяться ліки, які пригнічують апетит, зменшують засвоєння поживних речовин або прискорюють метаболізм, а також хірургічні процедури, які змінюють травну систему, щоб обмежити кількість їжі, яку можна споживати або засвоювати. Отже, запорукою роботи з ожирінням є досягнення та підтримка енергетичного балансу, шляхом рівноваги споживання калорій із витратами енергії за допомогою здорового харчування та регулярної фізичної активності [1, 4].

Погляд на основні причинні фактори ожиріння зазнав кардинальних змін за останні десятиріччя. Знання, розуміння процесів, поліфакторіальний генез ожиріння були достатньо поверхневими, особливо, серед медич-

них фахівців, коли призначались дієтичні та лікувальні рекомендації, відповідно, корекція маси тіла була недостатньо ефективною, тривала недовго. Ключові висновки науковців, які займаються вивченням ожиріння, стосуються здебільшого механізмів регуляції накопичення жирової тканини в організмі людини [5, 6].

Сукупність процесів біосинтезу і перетворення нейтральних жирів в організмі людини називається жировим обміном. Жировий обмін проходить декілька фаз: надходження жирів з їжею, їх розпад та всмоктування продуктів розпаду в шлунково-кишковому тракті, перетворення продуктів розпаду жирів у тканинах (окислення жирних кислот і вивільнення активної енергії), виділення продуктів жирового обміну з організму. Біологічно важливими ліпідами є жирні кислоти та їхні похідні, нейтральні жири (тригліцериди), фосфоліпіди та їх сполуки, стерини. Жирні кислоти природного походження містять парну кількість атомів вуглецю. Насичені жирні кислоти не мають подвійних зв'язків, тоді коли ненасичені (дегідрогенізовані) мають різну кількість подвійних зв'язків. Тригліцериди складаються з жирних кислот, приєднаних до гліцерину. Фосфоліпіди входять в склад клітинних мембран. Стерини утворені з різних стероїдних гормонів та холестерину [7, 8]. Всі ліпіди в клітинах поділяються на: структурні ліпіди (складові мембран) та нейтральний жир, що нагромаджується в адипоцитах. Слід зазначити, що під час голодування нейтральний жир окислюється, а структурні ліпіди зберігаються. Ще одним різновидом ліпідів є бурий жир, який становить незначний відсоток від загальної кількості ліпідів організму і знаходиться між лопатками, на потилиці, вздовж великих судин у грудній клітці та черевній порожнині. Зберігання калорій у формі тригліцеридів енергетично краще для організму, ніж у вигляді білків та вуглеводів. Оскільки, окислення вуглеводів і білків дає 4 Ккал/г, а окислення жирних кислот - 9 Ккал/г. А також, зберігання білків і вуглеводів всередині клітини вимагає внутрішньоклітинної рідини, тоді як тригліцериди займають близько 90% від маси адипоцитів [9].

Жирова тканина – це особливий різновид сполучної тканини зі спеціальними властивостями, яка представлена в організмі людини у вигляді білої (БЖТ) та бурої жирових тканин (БрЖТ). Клітини жирової тканини пред-

ставлені адипоцитами. На сьогоднішній день, за морфологічними і функціональними характеристиками розрізняють чотири типи жирових клітин: білі, рожеві, бурі та бежеві адипоцити [1].

Хоча адипоцити займають основну частину об'єму жирової тканини, вони складають, за різними оцінками, лише 20-60 % числа її клітин. Інша частина припадає на клітини-попередники адипоцитів, макрофаги, клітини судин і лейкоцити крові. Хімічна будова жирової тканини на 60-85% представлена ліпідами, на 5-30% – водою і на 2-3% – білками. Білі адипоцити представлені округлими клітинами, що містять одну велику краплю жиру (понад 90% об'єму) і здатні продукувати адипокіни прозапального спектру. Нечисленні мітохондрії та сплюснуте ядро всередині цих клітин відтискаються краплиною жиру на периферію у вільних просторах клітини [10]. Білі адипоцити включають експресію лептину, але без експресії дуже маленьких білків 1 (ДМБ 1). Адипоцити мають рецептори до нейромедіаторів (особливо до норадреналіну), а також різних гормонів, які впливають на новоутворення і руйнування ліпідів [11]. Рожеві адипоцити утворюються з білих адипоцитів під час вагітності та годування груддю, продукують молоко. Бурі і бежеві адипоцити беруть участь у термогенезі. Бежевий адипоцит найбільш метаболічно активний, і завдяки великій кількості мітохондрій, здатний виділяти тепло. Таким чином, всі різновиди адипоцитів мають ендокринну активність: білі адипоцити продукують адипокіни, які впливають на харчову поведінку (лептин) та обмін речовин (адипонектин, резистин, адипсин); бурі адипоцити секретують гормони і фактори росту (бетатрофін і FGF21); рожеві адипоцити — компоненти молока і лептин [1].

БрЖТ схожа за будовою на білу, але її адипоцити менші за розмірами, мають полігональну форму і містять численні великі мітохондрії з великою кількістю крипт, а також містять кілька дрібних ліпідних крапель замість однієї великої як в адипоцитах БЖТ. Їх округле ядро розташоване в центрі або ексцентрично. На поверхні бурих адипоцитів експресуються ДМБ 1 та лептин. БрЖТ високо васкуляризована і містить дуже високу щільність норадреналінових нервових волокон. Ключова роль БрЖТ – термогенез, який забезпечується за рахунок специфічного біл-



ка ІСР (термогенін) мітохондрій, що обумовлює роз'єднання метаболічних процесів окиснення та фосфорилування. Тому результатом окиснення жирів є не накопичення макроергічних сполук, а утворення значної кількості первинного тепла, що швидко виводить велика кількість кровоносних судин [12]. Розподіл білої жирової тканини в організмі нерівномірний. Виділяють поверхневі та глибокі скупчення. Поверхневі скупчення розташовані переважно підшкірно і утворюють гіподерму. Глибокі скупчення (вісцеральні) розміщені в області сальника, брижі кишки, в заочеревинному просторі та інших частинах організму. Регуляція диференціювання адипоцитів з попередників здійснюється гормоном росту гіпофіза, тиреоїдними гормонами та інсуліноподібним фактором росту 1 (ІФР-1). Таким чином, жирова тканина у середньої людини містить 80% енергетичних запасів тіла, що забезпечує приблизно 40-денну потребу в енергії, а у осіб з ожирінням – до річної і більше [13].

Для оцінки ризику розвитку захворювань, асоційованих з ожирінням, дуже важливі особливостями розподілу жирової тканини в організмі. Виділяють два типи ожиріння - гіноїдне (естрогенне, периферичне), при якому тіло має форму груші з відкладенням жиру переважно на стегнах і сідницях, і андроїдне (вісцеральне, центральне) з переважним відкладенням жиру навколо внутрішніх органів, підшкірній жировій клітковині живота і верхньої половини тулуба. Актуальність виділення цих двох форм ожиріння обумовлена різним складом жирової тканини, гормональними і метаболічними процесами, що відбуваються в ній [14].

Донедавна вважалось, що функції жирової тканини це енергозбереження, теплоізоляції і захист від зовнішніх механічних впливів. Однак, тепер жирова тканина розглядається як окремий ендокринний орган, що здатний самостійно синтезувати біологічно активні речовини адипоцитокіни (адипокіни, ліпоцитокіни), які беруть участь у регуляції апетиту, імунітету, репродукції, процесу коагуляції, ангіогенезу, фібринолізу, тону судин і контролю маси тіла [15, 16]. Серед них лептин, резистин, адипонектин, адипсин, апелін, ангіотензиноген, вісфантин, фактор некрозу пухлини-альфа (TNF α), інтерлейкін-6 (IL-6), інгібітор активатора плазміногену 1 (PAI-1), VEGF, ІФР-1, ліпопротеїнова ліпаза, статеві і

глюкокортикоїдні гормони та інші [17]. Доведено, що адипоцитокіни приймають безпосередню участь у патогенетичних механізмах розвитку стеатозу печінки, а за їх рівнем у сироватці крові можна передбачити стадію неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) [18]. Деякі адипокіни, такі як TNF α та IL-6, були пов'язані з хронічним запаленням низького ступеня, яке може сприяти розвитку метаболічних захворювань, пов'язаних з ожирінням, таких як цукровий діабет 2 типу (ЦД 2) та серцево-судинних захворювань [19].

Отже, важливими речовинами, які відіграють значну роль у розвитку ожиріння є адипокіни [20, 21]. На сьогоднішній день відомо, що виникнення інсулінорезистентності (ІР) при вісцеральному ожирінні пов'язане зі збільшенням синтезу лептину, TNF α , IL-6, резистину, апеліну, вісфантину та зі зниженням рівня речовини, яка запобігає розвитку ІР — адипонектину [22]. Патогенез захворювань, пов'язаних із дисфункцією жирової тканини, зумовлений порушенням взаємодії гепатоцитів і забезпеченням функціональної активності системи синусоїдальних клітин чи відсутністю об'єднаних зв'язків між ними. Важливу роль у прогресуванні НАЖХП відіграють печінкові X- рецептори, які регулюють внутрішньоклітинний рівень холестерину, процеси перетворення в жовчні кислоти, збільшуючи вміст холестерину у жовчі, що секретується [23, 24]. Встановлено, що надмірне накопичення ліпідів може призвести до ліпотоксичності, дисфункції клітин та змін у метаболічних шляхах, як у жировій тканині, так і в периферичних органах, таких як печінка, серце, підшлункова залоза та м'язи.

Відзначають, що значна метаболічна активність вісцеральної жирової тканини пов'язана з наявністю в адипоцитах високої щільності β -адренорецепторів, кортикостероїдних і андрогенних рецепторів та відносно низької щільності α -адренорецепторів і рецепторів до інсуліну. Ці особливості визначають високу чутливість вісцеральної жирової тканини до ліполітичної дії катехоламінів і низьку — до антиліполітичної дії інсуліну. Це призводить до активізації ліполізу у вісцеральній жировій тканині і надходженню великої кількості вільних жирних кислот (ВЖК) у портальну циркуляцію, а потім — у системний кровообіг. Висока концентрація ВЖК у портальній вені порушує функцію печінки і викликає розвиток дисліпідемії. Крім того, трива-

ла циркуляція ВЖК призводить до пригнічення глюкозоіндукованої секреції інсуліну β -клітинами підшлункової залози з подальшим їх апоптозом, розвитком ІР у скелетних м'язах і ендотелії судин. Цей патологічний стан називають ліпотоксичністю. Слід зазначити, що причинами ліпотоксичності є не тільки дієта з високим вмістом жирів, але також надмірний ліполіз, адипогенез та ІР жирової тканини [25, 26]. Зараз це визнаний фактор ризику розвитку метаболічних порушень, зокрема, таких як ожиріння, ЦД 2 типу, НАЖХП, серцево-судинних захворювань та гепатоцелюлярної карциноми [27, 28].

Слід зазначити, що адипокіни значною мірою впливають і на репродуктивну функцію. У численних дослідженнях показано як самі адипокіни (адипонектин, хемерин, резистин, вісфатин і оментин), так і їх рецептори, експресуються в периферичних репродуктивних тканинах і чинять прямий вплив на них. Ці адипокіни наявні при репродуктивних розладах (особливо синдромі полікістозних яйників), що характеризується дисфункцією вісі статевих залоз і системної нервово-ендокринно-метаболічної взаємодії з поширеністю у 10% жінок репродуктивного віку [29].

Початком вивчення адипокінів, стало відкриття лептину у 1994 році. Після цього були відкриті інші гормоноподібні речовини, які продукуються адипоцитами. На сьогодні вже налічується понад 100 адипокінів, які різні за будовою та функціями.

Лептин – один з основних адипокінів, гормон, який в основному виробляється жировою тканиною (жировими клітинами) і бере участь у регуляції маси тіла. Цей білок складається з 167 амінокислот, по структурі близький до першого класу цитокінів. Синтез цього гормону контролюється ов-геном (геном ожиріння). Вміст лептину в крові коливається за добовим ритмом: з нічним підйомом (24.00-4.00) та денним спадом (8.00-12.00) [30, 31]. Зміна концентрації сироваткового лептину залежить від рівня його синтезу, секреції, темпу розпаду. Лептин – важливий регулятор енергетичного обміну, пригнічує в нормі секрецію нейропептиду Y (NPY) в гіпоталамусі, який бере участь у формуванні почуття голоду і стимулює секрецію інсуліну. Лептин відіграє одну з важливих, але не єдину роль у розвитку ожиріння. Він подає сигнал у гіпоталамус через активацію специфічного лептинового рецептора, що призводить до зменшення спо-

живання їжі, збільшення витрати енергії, підвищення температури тіла. Пригнічення синтезу NPY спричиняє зниження апетиту, підвищення тону симпатичної нервової системи, витрати енергії, зміни обміну речовин. В осіб з ожирінням рівень лептину у сироватці крові підвищений, а його надлишок призводить до пригнічення секреції інсуліну і виникає ІР [32, 33, 34]. На рівні гіпоталамусу лептин впливає на продукцію нейропептидів з аноректичною дією (меланоцитостимулюючий гормон, кортикотропін-релізінг-гормон) та на рівень пептидів, що стимулюють споживання їжі. Рецептори до лептину виявляються у багатьох периферичних тканинах – це легені, нирки, печінка, підшлункова залоза, наднирники, яєчники, стовбурові клітини гемопоєзу, скелетні м'язи. Така поширеність лептинових рецепторів в організмі свідчить про те, що лептин регулює не лише почуття насичення, а й інші процеси [35, 36, 37].

Також, рівень лептину відображає не тільки кількість жиру в організмі, але й порушення обміну речовин: при голодуванні - він знижується, при переїданні - він підвищується. Знижують рівень лептину, такі цитокіни, як TNF α , IL-1, IL-6. Також, відомо, що рівень лептину у жінок вищий, ніж у чоловіків, що пов'язано з різним характером розподілу жирової тканини, стимулюючою дією естрогенів і прогестерону на жирову тканину, і пригнічуючою дією андрогенів [38]. Лептин збільшує ліполіз в білій жировій тканині, що зменшує запаси тригліцеридів в печінці, скелетних м'язах, підшлунковій залозі. Експериментальні дослідження показали, що введення лептину викликає зменшення маси тіла у свавців, в основному за рахунок маси жирової тканини. Ряд інших досліджень показують, що при введенні лептину пацієнтам з дефіцитом лептину протягом 9 місяців відзначено зменшення маси тіла на 14,7 кг. Поєднання терапії лептином з низькокалорійною дієтою призвело до зменшення маси тіла за 1 міс на 1 кг, а за 6 міс. - в середньому на 5,4 кг [39]. При голодуванні концентрація лептину в плазмі зменшується більшою мірою, ніж втрата жирової тканини і маси тіла. Так, при голодуванні протягом 52-96 годин втрата маси тіла складає 4%, а концентрація лептину зменшується на 54-72% [36].

Ще один адипоцитокін, який викликає значний інтерес – це резистин (сполучення слів «резистентність» та «інсулін»), синтезо-



ваний у 2001 році. Це поліпептид, який складається із 114 амінокислотних залишків і секритується у вигляді дисульфідзв'язаного димеру, преадипоцитами, макрофагами та ендокринними клітинами шлунково-кишкового тракту. Встановлено, що резистин індукує печінкову та периферичну ІР [40]. В експерименті при введенні у адипоцити рекомбінованого резистину порушується стимульоване інсуліном поглинання глюкози, тоді як антитіла до резистину гальмують цей ефект. Також, резистин нейтралізує гальмівну дію інсуліну на продукцію глюкози печінкою і знижує її поглинання скелетними м'язами. На сьогодні роль резистину у механізмах розвитку ІР ще недостатньо вивчена, оскільки не знайдено його рецептора.

Також, резистин при додаванні до культури адипоцитів діє як інгібітор їх росту, що дало підстави розглядати його як чинник регуляції процесів адипогенезу. Резистин може визначатися в периферичній крові мишей і щурів, а його кількість збільшується при генетично- і дієтозумовленому ожирінні та експериментальному моделюванні ІР й зменшується після застосування тіазолідиндіонів. На основі цих даних є припущення про можливий зв'язок резистину з ожирінням і ЦД 2 типу, тому біологічним ефектом резистину можна пояснити механізм антидіабетогенної дії тіазолідиндіонів [41]. Відповідно, підвищений рівень резистину розглядається як прогностичний маркер ожиріння, ІР та ЦД 2 типу. Також, доведена участь резистину в стимуляції механізмів запалення, активації ендотелію та проліферації клітин гладкої мускулатури судин, що дозволяє розглядати його в якості маркера розвитку серцево-судинної патології, а також зв'язок між рівнем резистину та розвитком діабетичної нейропатії [42, 43].

В експерименті встановлено, що введення резистину здоровим мишам послаблює толерантність до глюкози і пригнічує чутливість організму до інсуліну, і, навпаки, рівень глюкози в плазмі знижується при нейтралізації резистину специфічними антитілами. За деякими спостереженнями у хворих на ЦД 2 типу з ожирінням концентрація резистину в периферичній крові та вміст його в жирових клітинах також збільшені, однак пов'язана з резистином ІР не носить системного характеру, оскільки стосується зниження чутливості до інсуліну лише печінкової тканини. Так, деякими дослідниками було встановлено, що ожиріння й ІР у людини, всупереч даним, отриманим на мишах, супроводжуються зниженням експресії резистину. Окрім того, інсулін і $TNF\ \alpha$, концентрація яких збільшена у пацієнтів із ожирінням, діють як інгібітори синтезу резистину [44, 45].

Природним антагоністом лептину є цитокін жирової тканини – адипонектин, що синтезується адипоцитами. Це колагеноподібний білок, який складається із 244 амінокислот, відкритий у результаті пошуку продуктів транскрипції генів жирової тканини, регулює енергетичний гомеостаз і володіє протизапальним та антиатерогенним ефектами [46]. Рівень адипонектину знижується при ожирінні на відміну від інших адипокінів. Адипонектин уповільнює диференціацію преадипоцитів і це підтверджує його вірогідний вплив на регуляцію жирової тканини [47]. Адипонектин перешкоджає виникненню судинних і метаболічних порушень, що можуть бути спричинені різними факторами, зокрема хімічними речовинами, механічним напруженням або аліментарним навантаженням. Гіпоадипонектиємія разом з підвищеним рівнем $TNF\ \alpha$ та іншими прозапальними факторами можуть бути предикторами розвитку кардіометаболічних порушень [48, 49].

В експериментах на тваринах було продемонстровано антиатерогенну активність адипонектину. У щурів, позбавлених адипонектину, при пошкодженні ендотелію спостерігали більш суттєве потовщення інтими сонних артерій, ніж у тварин з достатнім рівнем адипонектину. Крім того, підвищена експресія людського адипонектину шляхом трансфекції аденовірусом призводила до зниження появи атерогенних бляшок у досліджуваних щурів. Адипонектин бере участь у різних клітинних механізмах антиатерогенного захисту. Під час дії агресивних факторів (ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), хімічних речовин або механічних втручань), які пошкоджують ендотеліальний бар'єр, адипонектин накопичується у субендотеліальному просторі судинної стінки шляхом зв'язування з субендотеліальним колагеном [50]. Реалізація антиатерогенних властивостей адипонектину в стінці судини приводить до пригнічення зв'язування моноцитів з клітинами ендотелію шляхом блокування експресії молекул адгезії і перешкоджання зв'язування лейкоцитів із внутрішньою поверхнею судинної стінки, запобігаючи розвитку запалення ендоте-

лію та ендотеліальної дисфункції. Адипонектин може сприяти ремоделюванню кардіоміоцитів. Низький рівень адипонектину робить значний внесок у розвиток гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, що створює передумови його подальшого можливого застосування для лікування цієї патології. Здатність зменшувати ступінь гіпертрофії полягає в стимуляції сигнального шляху, що залежить від АМФ-кінази в кардіоміоцитах. АМФ-кіназа – це стрес-активована протеїнкіназа, яка бере участь у регуляції енергетичного та метаболічного гомеостазу. Активність АМФ-кінази збільшується при гострих і хронічних стресах, наприклад, при гіпоксії, ішемії [51, 52].

Отже, результати клінічних досліджень демонструють низькі рівні адипонектину у пацієнтів з атерогенним ліпідним профілем, ожирінням, ІР, ІХС та дисліпідемією [53].

За даними деяких авторів, показником, що тісно пов'язаний з проявами надлишкової маси тіла та рівнями ліпідного і вуглеводного обміну, є відношення лептин/адипонектин (Л/А) [54]. Q. Zhuo і Z. Wang встановили, що відношення Л/А, з урахуванням індексу маси тіла корелює з наявністю або відсутністю у пацієнтів метаболічного синдрому. Відношення Л/А використовують як біохімічний маркер ризику розвитку ІР. У хворих на ЦД 2 типу відношення Л/А визначають з метою вирішення питання вибору медикаментозної терапії [55].

Окрім, вищезгаданих адипоцитокінів, жирова тканина секретує низку інших біоактивних сполук, включаючи адипсин, ІЛ-1, деякі компоненти комплементу, металопротеази, PAI-1, васкулярну молекулу клітинної адгезії-1 (VCAM-1), ангіотензиноген. Ці фактори координують регуляцію енергетичного обмі-

ну, згортання крові, імунний захист, запальні реакції, функцію ендотелію й диференціювання адипоцитів. Так, встановлено, що підвищення їх вмісту в крові при ЦД 2 типу є додатковим фактором ризику розвитку артеріальної гіпертензії, формування серцево-судинних ушкоджень та атеросклерозу. Ймовірно, що з часом у жировій тканині буде відкрито ще нові чинники [56, 57].

Висновки

Відкриття адипокінів, кардинально змінило розуміння фізіологічної важливості жирової тканини, зробивши очевидним, що вона синтезує та вивільняє цілий ряд гормонів, які відіграють вирішальну роль контролюючи споживання їжі та витрати енергії. Загалом, порушення регуляції лептину та інших адипокінів може призводити до підвищення апетиту, зниження витрат енергії, сприяючи розвитку ІР, ожирінню та метаболічному синдрому. Корисне, раціональне харчування, здоровий спосіб життя, достатня фізична активність можуть допомогти регулювати рівень цих гормонів і потенційно запобігти або контролювати стани, пов'язані з ожирінням. Відповідно, жирова тканина розглядається як окремий імуноендокринний орган, що взаємодіє з кількома фізіологічними системами організму, а порушення регуляції адипокінів спостерігається у пацієнтів із хронічними запальними/аутоімунними захворюваннями, захворювання сполучної тканини, а власне, адипокіновий шлях є потенційно новим, перспективним, терапевтичним напрямком. Всебічний прогрес розуміння цих механізмів може бути ключовим у фізіопатології гомеостазу всього організму.

ЛІТЕРАТУРА

1. Abaturov OE, Yuriieva LM, Velychko VI et al. Obesity and Nutritional Disorders: Diagnosis, Prevention, and Therapy: Handbook. Abaturov OE, Yuriieva LM, redaktors. Lviv: Marchenko TV; 2023. 268 p.
2. Abaturov A, Nikulina A. Role of genetic modification of the PNPLA3 gene in predicting metabolically unhealthy obesity and metabolic associated fatty liver disease in children. Eur J Clin Exp Med. 2023;21(1):5–13
3. Mazur A, Agnieszka Z, Joanna B et al. Childhood Obesity: Position Statement of Polish Society of Pediatrics, Polish Society for Pediatric Obesity, Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes, the College of Family Physicians in Poland and Polish Association for Study on Obesity. Nutrients. 2022;14(18):41p.
4. Marc-André Cornier A. Review of Current Guidelines for the Treatment of Obesity. Am J Manag Care. 2022;28(15):288-96.
5. Bray, G.; Kim, K.; Wilding, JPH. Obesity: A chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. Obes. Rev. 2017;18:715–23.



6. Roujeau C, Jockers R, Dam J. New Pharmacological Perspectives for the Leptin Receptor in the Treatment of Obesity. *Front Endocrinol*. 2014;5:167-69.
7. Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Arch Med Sci*. 2013 Apr;9(2):191-200.
8. Frayn K. Adipose tissue as a buffer for daily lipid flux. *Diabetologia*. 2002;45:1201-10.
9. Rachel L. Free Fatty Acids and Skeletal Muscle Insulin Resistance. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2014;121:267-92.
10. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2548-56.
11. Kiess W, Petzold S, Topfer M. et al. Adipocytes and adipose tissue. *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab*. 2008;22:135-53.
12. Badman MK, Flier JS. The adipocyte as an active participant in energy balance and metabolism. *Gastroenterology*. 2007;132:2103-15.
13. Korner A, Bluher S, Kapellen T et al. Obesity in childhood and adolescence: a review in the interface between adipocyte physiology and clinical challenges. *Hormones*. 2005;4:189-99.
14. Gray SL, Vidal-Puig AJ. Adipose tissue expandability in the maintenance of metabolic homeostasis. *Nutr Rev*. 2007;65:7-12.
15. Kochan Z, Karbowska J. Secretory function of adipose tissue. *Postepy Biochem*. 2004;50: 256-71.
16. Hill MJ, Kumar S, McTernan PG. Adipokines and the clinical laboratory: what to measure, when and how? *J. Clin. Pathol*, 2009;62(3): 206-11.
17. Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE. Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Dig. Dis. Sci*. 2009;54(9):1847-56.
18. Musso G, Gambino R, Durazzo M. et al. Adipokines in NASH: postprandial lipid metabolism as a link between adiponectin and liver disease. *Hepatology*. 2005;42(5):1175-83.
19. Zorena K, Jachimowicz-Duda O, Slezak D. et al. Adipokines and Obesity. Potential Link to Metabolic Disorders and Chronic Complications. *Int. J. Mol. Sci*. 2020;21:3570;
20. Obradovic M, Sudar-Milovanovic M, Soskic S. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Frontiers in Endocrinology* [serial online] 2021;(12):585887 DOI: 10.3389/fendo.2021.585887
21. Landecho MF, Tuero C, Valenti V, Bilbao I. Relevance of Leptin and Other Adipokines in Obesity-Associated Cardiovascular Risk. *Nutrients* [serial online] 2019;11:2664. doi: 10.3390/nu11112664
22. Capurso C, Capurso A. From excess adiposity to insulin resistance: The role of free fatty acids. *Vascul Pharmacol*. 2012;57(2-4):91-7.
23. Abiru S, Migita K, Maeda Y. et al. Serum cytokine and soluble cytokine receptor levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int.*, 2006;26(1):39-45.
24. Bertolani C, Marra F. The role of adipokines in liver fibrosis. *Pathophysiology*, 2008;15(2):91-101.
25. Saponaro C, Gaggini M, Carli F, Gastaldelli A. The subtle balance between lipolysis and lipogenesis: a critical point in metabolic homeostasis. *Nutrients*. 2015 Nov; 7(11):9453-74.
26. Watanabe Y, Nagai Y, Takatsu K. Activation and regulation of the pattern recognition receptors in obesity-induced adipose tissue inflammation and insulin resistance. *Nutrients*. 2013 Sep;5(9):3757-78.
27. Oh YS, Bae GD, Baek DJ, Park E-Y. Fatty acid-induced lipotoxicity in pancreatic beta-cells during development of type 2 diabetes. *Front Endocrinol*. [serial online] 2018 Jul;9:384. DOI: 10.3389/fendo.2018.00384.
28. Peng K, Pan Y, Li J, et al. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1(11 β -HSD1) mediates insulin resistance through JNK activation in adipocytes. *Sci Rep*. [serial online] 2016 Nov;6:37160. DOI: 10.1038/srep37160.
29. Dupont J, Pollet-Villard X, Reverchon M, Mellouk N. Adipokines in human reproduction. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2015 Oct; 24(1):11-24.
30. Munzberg H, Morrison CD. Structure, Production and Signaling of Leptin. *Metabolism*. 2015;64:13-23.
31. Kelesidis T, Kelesidis I, Chou S, Mantzoros CS. Narrative review: the role of leptin in human physiology: emerging clinical applications. *Ann Intern Med*. 2012;152:93-100.
32. Farr OM, Gavrieli A, Mantzoros CS. Leptin Applications in 2015: What Have We Learned About Leptin and Obesity? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015;22:353-59.
33. Izquierdo AG, Crujeiras AB. Leptin, Obesity, and Leptin Resistance: Where are We 25 Years Later? *Nutrients*. [serial online] 2019;11:2704. DOI: 10.3390/nu11112704



34. Chen L., Chen R., Wang H., Liang F. Mechanisms linking Inflammation to insulin resistance. *Int J Endocrinol.* [serial online] 2015 Jun;2015:508409. DOI: 10.1155/2015/508409
35. Munzberg H, Bjornholm M, Bates SH, Myers MG. Leptin receptor action and mechanisms of leptin resistance. *Cell Mol Life Sci.* 2005;62:642-52.
36. Steiner AA, Romanovsky AA. Leptin: at the crossroads of energy balance and systemic inflammation. *Prog Lipid Res.* 2007;46:89-107.
37. Abaturov A, Nikulina A. Obesity in Children with Leptin Receptor Gene Polymorphisms. *Acta Medica* 2021;64(3):158-64.
38. Wueest S, Konrad D. The role of adipocyte-specific IL-6-type cytokine signaling in FFA and leptin release. *Adipocyte.* 2018 Aug;7(3):226-28.
39. Moonishaa TM, Nanda SK, Shamraj M, et al. Evaluation of Leptin as a Marker of Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Appl Basic Med Res.* 2017 Jul-Sep;7(3):176-80.
40. Bertolani C, Sancho-Bru P, Failli P. et al. Resistin as an intrahepatic cytokine: overexpression during chronic injury and induction of proinflammatory actions in hepatic stellate cells. *Am. J. Pathol.* 2006;169(6):2042-53.
41. Beltowski J. Adiponectin and resistin - new hormones of white adipose tissue. *Med. Sci. Monit.* 2003;9(2):55-61.
42. McTernan CL, McTernan PG, Harte AL. et al. Resistin, central obesity, and type 2 diabetes. *Lancet.* 2002;36:46-47.
43. Burnett MS, Devaney JM, Adenika RJ. Cross-Sectional Associations of Resistin, Coronary Heart Disease, and Insulin Resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;91(1):64-68.
44. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C. et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw.* 2006 Mar;17(1):4-12.
45. Savage D, Sewter C, Klenk E. et al. Resistin Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma action in humans. *Diabetes.* 2001;50(5), 679-82
46. Finucane FM, Luan J, Wareham NJ. et al. Correlation of the leptin:adiponectin ratio with measures of insulin resistance in non-diabetic individuals. *Diabetologia.* 2009;52(11):45-49.
47. Frystyk J, Tarnow L, Hansen TK. Et al. Increased serum adiponectin levels in type 1 diabetic patients with microvascular complications. *Diabetologia.* 2005;48:1911-18.
48. Inoue M, Maehata E, Yano M. et al. Correlation between the adiponectin-leptin ratio and parameters of insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Metabolism.* 2005;54(3):281-86.
49. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004;24:29-33.
50. Labruna G, Pasanisi F, Nardelli C. et al. High leptin/adiponectin ratio and serum triglycerides are associated with an «at-risk» phenotype in young severely obese patients. *Obesity.* 2010;23(6):43-49.
51. Qasim A, Mehta NN, Tadesse MG. et al. Adipokines, insulin resistance, and coronary artery calcification. *J. Amer. Coll. Cardiology.* 2008;52:231-36.
52. Mojiminiyi OA, Al Mulla F, Abdella NA. Which obesity index best explains the link between adipokines, coronary heart disease risk and metabolic abnormalities in type 2 diabetes mellitus? *Med. Princ. Pract.* 2009;18 (2):123-29.
53. Hui X, Lam K, Vanhoutte M, Xu A. Adiponectin and cardiovascular health: an update. *British J. Pharmacol.* 2012;165:574-90.
54. Odaa N, Imamura S, Fujitab T. et al. The ratio of leptin to adiponectin can be used as an index of insulin resistance. *Metabolism. Clinical and experimental.* 2008;57(2):268-73.
55. Zhuo Q, Wang Z, Fu P, et al. Comparison of adiponectin, leptin and leptin to adiponectin ratio as diagnostic marker for metabolic syndrome in older adults of Chinese major cities. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;84:27-33.
56. Badman MK, Flier JS. The adipocyte as an active participant in energy balance and metabolism. *Gastroenterology.* 2007;132:2103-15.
57. Fietta P, Delsante G. Focus on adipokines. *Theor. Biol. Forum.* 2013;106(1-2):103-29.

Отримано 15.06.2023 р.