

## НАРУШЕНИЯ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ ВОСПАЛЕНИЯ ЖИРОВОЙ ТКАНИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Осиков И.А., Беспалова И.Д., Бычков В.А., Рязанцева Н.В., Калюжин В.В.,  
Афанасьева Д.С., Мурашев Б.Ю.

*Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск*

### РЕЗЮМЕ

Ввиду того что в настоящее время остаются недостаточно ясными механизмы синтропии патологических состояний и нозологических единиц, объединенных рамками метаболического синдрома, в научном обзоре предпринята попытка обобщить данные о роли воспаления жировой ткани в патогенезе этого симптомокомплекса. Проанализированы результаты крупных зарубежных исследований последних лет, посвященных оценке провоспалительной активности адипоцитов и макрофагов жировой ткани, а также данные, касающиеся особенностей их взаимодействия при абдоминальном ожирении – основном компоненте метаболического синдрома. Изучение патогенеза воспаления жировой ткани с позиций оценки нарушений кооперации клеток позволит глубже понять клеточные и молекулярные механизмы этого процесса и открывает перспективы для разработки новых патогенетически обоснованных подходов к лечению метаболического синдрома.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** метаболический синдром, абдоминальное ожирение, воспаление жировой ткани, межклеточные взаимодействия.

### Введение

Метаболический синдром (МС) – это комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, тесно связанных с риском развития и неблагоприятного течения целого ряда распространенных социально значимых заболеваний [1–6]. Ввиду того что в настоящее время остаются недостаточно ясными механизмы синтропии конкретных патологических состояний и нозологических единиц, объединенных рамками МС, эксперты ВОЗ признают приоритетными дальнейшее исследование патогенеза последнего и поиск ключевых факторов, консолидирующих отдельные компоненты МС, спектр которых непрерывно расширяется [7].

### Абдоминальное ожирение как основной компонент метаболического синдрома

Согласно дефинициям Международной диабетической федерации (IDF) и Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), абдоминальное ожирение (АО) является обязательным компонентом МС

[4]. Наблюдаемый практически во всех странах мира рост числа лиц с ожирением с тенденцией к вовлечению в этот процесс все более молодых людей, очевидная связь ожирения с развитием различных органических поражений, с повышением смертности, а также снижением качества жизни и трудоспособности определяют интерес к данной проблеме широкого круга специалистов [1, 2, 4, 8–10].

Результаты интенсивно проводимых в течение последнего десятилетия экспериментальных и клинических исследований заставили по-новому взглянуть на роль жировой ткани в организме. Жировая ткань отличается весьма интенсивными и непрерывно протекающими процессами как липогенеза с участием глюкозы, жирных кислот, хиломикронов и липопротеинов очень низкой плотности, освобождаемых из триацилглицеролов (ТАГ) под действием липопротенлипазы, так и липолиза, и не является лишь инертным хранилищем липидов, как полагали долгое время. Жировая ткань хорошо васкуляризирована и при ожирении находится в метаболически активном состоянии, т.е. обладает ауто-, пара- и эндокринной функциями и может влиять на функции других органов, включая сосудистую стенку во всем организме. По современным представлениям, белая жировая ткань является

✉ *Беспалова Инна Давидовна*, тел. 8-903-953-1237;  
e-mail: innadave@mail2000.ru

эндокринным органом, так как в ней синтезируется более 30 биологически активных веществ (БАВ), которые участвуют в регуляции самых разных функций организма. При этом секреторная и метаболическая активность висцерального жира выше, чем подкожного [3, 4, 11–16].

### **Воспаление жировой ткани – ключевое звено патогенеза метаболического синдрома**

Одним из наиболее обсуждаемых в последние годы процессов, объединяющих висцеральное ожирение и инсулинорезистентность, является хроническое субклиническое воспаление. Висцеральная жировая ткань, вовлекаясь в процесс воспаления, является источником ряда высокоактивных веществ – адипокинов, которые отвечают не только за гомеостаз ткани, регулирование обмена веществ и энергии, уровня глюкозы, но и вносят вклад в развитие хронического «тлеющего» воспалительного процесса в организме тучных людей [17–20]. Известно, что жировая ткань при ожирении также секретирует различные воспалительные цитокины, такие как интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухолей  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и др. [6, 11–13, 21–23]. Полагают, что нарушенная регуляция продукции этих провоспалительных медиаторов над противовоспалительными адипокинами (адипонектин) является главным механизмом, лежащим в основе неблагоприятных метаболических и сердечно-сосудистых последствий [24]. Активация провоспалительных метаболических путей в адипоцитах ослабляется при накоплении триацилглицеролов и увеличивает высвобождение свободных жирных кислот, избыток которых вызывает инсулинорезистентность в мышцах и печени [25]. Таким образом, хроническое воспаление, по-видимому, является клинически важным изменением, развивающимся в жировой ткани, когда наступает ожирение [24]. Последовательность событий, которые приводят к воспалению жировой ткани, и их регуляция пока еще плохо изучены.

Воспалительный процесс решающим образом сказывается на метаболической и секреторной функции жировой ткани и играет ведущую роль в развитии сопровождающих ожирение патологических процессов. Морфологической основой воспаления жировой ткани при ожирении является инфильтрация последней иммунокомпетентными клетками, что позволяет рассматривать ее не только как эндокринный орган, но и как орган иммунной системы [11–13, 26, 27].

Одним из интенсивно развивающихся направлений биомедицинских исследований становится изучение молекулярных механизмов нарушений межклеточной

точной кооперации, которая, осуществляя ключевую роль в регуляции гомеостаза клеток, определяет направление их дифференцировки, а также реализацию многих эффекторных клеточных функций [28]. Важную роль в становлении и стабилизации контактов между взаимодействующими клетками макроорганизма играет цитокин-рецепторная сеть. Жировая ткань представлена несколькими клеточными популяциями. Установлено, что она содержит только 50% зрелых адипоцитов, остальные 50% представлены стромальными клетками, к числу которых относятся преадипоциты, фибробласты, макрофаги и лимфоциты [11–13, 29]. Каждая из клеточных популяций, вероятно, обладает цитокинсекретирующей активностью.

### **Адипоциты**

Масса жировой ткани зависит как от числа адипоцитов, так и от их размера. Количество адипоцитов устанавливается в молодом возрасте; изменения массы жировой ткани сопряжены с изменением размеров жировых клеток [30]. Известно, что большинство случаев ожирения, формирующегося у взрослых людей, связано с гипертрофией адипоцитов; увеличенные адипоциты – это фактор ожирения, наиболее тесно коррелирующий с инсулинорезистентностью [29, 31]. Увеличенные адипоциты в висцеральной жировой ткани характеризуются состоянием повышенного липолиза и резистентностью к антилиполитическим эффектам инсулина [16, 32–35].

Адипоциты представляют собой клетки, в которых при нормальных условиях происходит синтез липидов, накопление и секреция противовоспалительных молекул. При ожирении функциональная активность этих клеток повышается. В настоящее время известно, что в адипоцитах синтезируется целый спектр БАВ (адипонектин, лептин, резистин, висфатин и др.), оказывающих системное действие в организме, а также может быть индуцирована секреция провоспалительных факторов, таких как MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) и IL-6 (таблица) [11–30, 36–57]. Действуя как трансмиттеры эндокринных или паракринных сигналов, секретированные адипокины могут запускать либо воспаление, либо нарушение чувствительности адипоцитов к инсулину. Первоначально считалось, что адипоциты являются главным источником медиаторов воспаления, полученных из жировой ткани, но результаты современных исследований свидетельствуют о провоспалительной активности и других клеточных популяций жировой ткани.

### **Макрофаги**

Исследования последних лет показали, что жировая ткань при ожирении инфильтрирована большим числом макрофагов, и эти макрофаги с другими клетками, находящимися в строме, также участвуют в регуляции секреции гуморальных медиаторов, в частности, воспалительных цитокинов [23].

Биологически активные вещества, синтезируемые клетками жировой ткани		
Тип клеток жировой ткани	Биологически активные вещества	Авторы
Адипоциты	Адипонектин	Esteve E. и соавт., 2009, Maury E. и соавт., 2009,
	Лептин	Galic S. и соавт., 2010, Falcao-Pires I. и соавт., 2012, Matarese G. и соавт., 2010
	Резистин	Gonzalez A. и соавт., 2010, Piya M.K. и соавт., 2013
	Висфатин	Mattu H.S. e и соавт., 2013 Terra X. и соавт., 2012
	Апелин	Kunduzova O. и соавт., 2008, Dray C. и соавт., 2010
	Monocyte chemoattractant protein-1	Lucas S. и соавт., 2009, Kamei N., 2006, Kanda H., 2006, Vachharajani V. и соавт., 2009
	Ингибитор активатора плазминогена-1	Rasouli N., Kern P.A., 2008
	Компоненты ренин-ангиотензиновой системы	Carroll W.X. и соавт., 2013 Jing F. и соавт., 2013
	Адипсин и стимулирующий ацилированный протеин	Blogowski W. и соавт., 2013
	Интерлейкин-6	Шварц В., 2009
Макрофаги	Фактор некроза опухоли $\alpha$	Suganami T. и соавт., 2010, Шварц В., 2009
	Интерлейкин-6	Шварц В., 2009, Tilg H., 2008

Однако в настоящее время мало известно о том, как макрофаги привлекаются в жировую ткань и как модулируется полярность их активности. Кроме макрофагов в жировой ткани в небольших количествах содержатся лимфоциты и натуральные киллеры (NK-клетки) [7, 58–60], которые также могут способствовать воспалению жировой ткани [61]. Установлено, что при ожирении циркулирующие мононуклеарные клетки находятся в провоспалительном состоянии и являются ключевыми участниками в развитии эндотелиальной дисфункции. Миграция моноцитов крови в жировую ткань – сложный процесс, требующий экспрессии молекул адгезии как на моноцитах, так и на эндотелиальных клетках, к которым они прикрепляются [62–64]. Стимулирующим фактором активации иммунокомпетентных клеток и их проникновения в

жировую ткань являются образование и секреция адипоцитами хемокинов. Наибольшее значение из них имеет MCP-1 и его рецептор CCR2 (chemokine receptor 2) [48, 49, 65]. Хемокины способствуют адгезии моноцитов и их проникновению через эндотелий сосудов в экстравазат жировой ткани с последующим преобразованием их в макрофаги [45, 66, 67].

Результаты исследований последних лет демонстрировали тот факт, что инфильтрация жировой ткани макрофагами является обязательным звеном в механизмах нарушения обмена веществ [62]. Все больше фактов указывают на то, что активация макрофагов играет важную роль при метаболической дисрегуляции. Понимание роли макрофагов в патогенезе МС и абдоминального ожирения может помочь в разработке технологических основ иммунометаболической терапии заболеваний обмена веществ [68].

Феномен инфильтрации макрофагами жировой ткани описан как у лабораторных животных, так и у людей. Установлена положительная корреляция между степенью ожирения и количеством макрофагов [14, 24, 69, 70]. У лиц с выраженным ожирением макрофаги могут составлять до 40% всех клеток жировой ткани. Выявлено, что инфильтрация макрофагами происходит в период накопления жира с быстрым повышением массы тела и провоцируется острой и хронической перегрузкой липидами. И, наоборот, снижение массы тела способствует уменьшению активности воспаления в жировой ткани и коррелирует с уменьшением инфильтрации макрофагами, при этом системная инсулинорезистентность и метаболические нарушения становятся менее выраженными. Предполагается, что макрофаги являются ключевыми эффекторными клетками, участвующими в воспалении жировой ткани [65].

При анализе иммунных реакций в различных органах и тканях выявлены два фенотипа макрофагов: M1 – провоспалительные и M2 – противовоспалительные [61, 64]. При ожирении определяются оба типа клеток. Изменения баланса между M1- и M2-макрофагами могут определять провоспалительный статус жировой ткани при ожирении. При гистологическом исследовании жировой ткани с морфометрией было установлено, что 90% макрофагов локализируются вокруг гипертрофированных или погибших адипоцитов, большая часть этих клеток относится к фенотипу M1, обладающему провоспалительными свойствами. В связи с этим предполагают, что одной из функций макрофагов является участие в индукции апоптоза измененных адипоцитов при ожирении. Причем обнаружена положительная корреляция между гибелью и размерами адипоцитов. Высказано предположение,

что гибель адипоцитов облегчает запуск макрофагальной инфильтрации [71].

### Взаимодействие между адипоцитами и макрофагами

Макрофаги жировой ткани являются основным источником провоспалительных цитокинов, которые играют важную роль в развитии воспаления в жировой ткани при ожирении (см. таблицу) [11, 22, 72]. Паракринная активность адипоцитов и макрофагов была доказана на модели культуры клеток. Было установлено, что паракринный цикл с вовлечением свободных жирных кислот и воспалительных цитокинов создает порочный круг между адипоцитами и макрофагами, которые поддерживают воспаление [7, 11, 26, 32, 37, 69, 72] (рисунок). То есть свободные жирные кислоты, уровень которых повышается при усиленном липолизе в адипоцитах, способствуют активации воспалительных киназ, стимулирующих экспрессию таких провоспалительных медиаторов, как MCP-1, TNF- $\alpha$  и IL-6 [74].

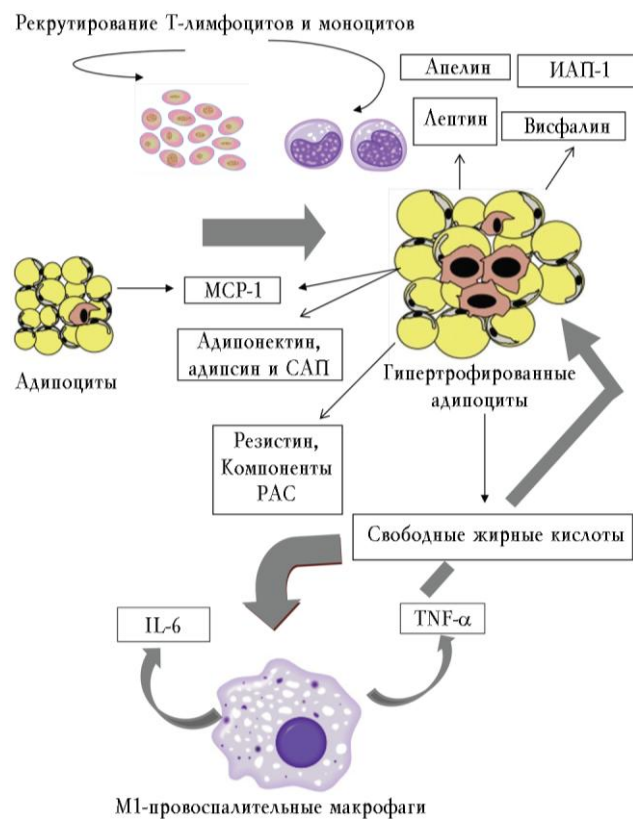


Схема межклеточного взаимодействия при воспалении жировой ткани (по данным S. Lucas и соавт., 2009; T. Suganami и соавт., 2010; M. Itoh и соавт., 2011): ИАП-1 – ингибитор активатора плазминогена-1; МССР-1 – monocyte chemoattractant protein-1; САП – адипсин и стимулирующий ацилирование протеин; РАС – компоненты ренин-ангиотензиновой системы

Результатом взаимодействий между адипоцитами и макрофагами является дисрегуляция продукции цитокинов (повышенная продукция провоспалительных и существенно сниженная продукция противовоспалительных адипоцитокинов), которая лежит в основе развития патологических состояний, патогенетически связанных с ожирением (атеросклероз, СД 2-го типа, стеатоз печени). Так, воспаление жировой ткани при ожирении сопровождается повышением секреции лептина, резистина, адипсина и других провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6), а также хемокинов. Секреция же таких адипокинов, как адипонектин и висфалин, наоборот, снижена [47, 75, 76].

С другой стороны, сверхпродукция MCP-1 стимулирует инфильтрацию макрофагов в жировую ткань и непосредственно вызывает инсулинорезистентность в скелетных мышцах и в печени [49].

В настоящее время остаются нераскрытыми механизмы, объясняющие, как жировая ткань при ожирении становится тканью, вызывающей губительные системные эффекты, и какую роль в поддержании воспалительного процесса играют другие клеточные популяции, составляющие основу жировой ткани (мезенхимальные стволовые клетки, лимфоциты, фибробласты) [29, 59, 77, 78].

### Заключение

Таким образом, изучение патогенеза воспаления жировой ткани с позиций оценки нарушений кооперации клеток висцеральной жировой ткани является актуальной задачей современной патофизиологии. Решение ее позволит глубже понять клеточные и молекулярные механизмы воспаления жировой ткани, оценить вклад жировой ткани в системный воспалительный ответ, который в отличие от локального воспаления более демонстративен и доступен для исследования в клинических условиях. Эти знания будут способствовать повышению качества диагностики, позволят разработать диагностические критерии активности воспаления при МС, а также открывают перспективы для разработки новых патогенетически обоснованных подходов к лечению.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки в рамках Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 годы (соглашение № 8601) и Российского фонда фундаментальных исследований (договор № 13-04-01225 А).*

### Литература

1. Беспалова И. Д., Медянцева Ю.А., Калюжин В.В. и др. Метаболический синдром: клинико-эпидемиологические параллели // Материалы докладов 16-й Всерос. науч.-технич. конф. «Энергетика: эффективность, надежность, безопасность», г. Томск, 7–9 декабря 2011 г. С. 365–367.
2. Беспалова И.Д., Медянцева Ю.А., Калюжин В.В., и др. Распространенность компонентов метаболического синдрома и заболеваний с ним ассоциированных, у больных ишемической болезнью сердца // Материалы II Межрегион. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Актуальные вопросы эндокринологии», г. Томск, 26–27 октября 2011 г. С. 44–45.
3. Кравец Е.Б., Тюкалова Л.И., Гарганеева Н.П. и др. Метаболический синдром – взгляд эндокринолога: учеб. пособие. Томск: Аграф-Пресс, 2008. 156 с.
4. Маколкин В.И. Метаболический синдром. М.: Мед. информ. агентство, 2010. 144 с.
5. Ройтберг Г.Е. и др. Метаболический синдром. М.: МЕД-пресс-информ, 2007. 224 с.
6. Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Шевченко А.О. Метаболический синдром. М.: Реофарм, 2004. 141 с.
7. Suganami T., Nishida J., Ogawa Y. A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor  $\alpha$ . // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005. V. 25, № 10. P. 2062–2068.
8. Беспалова И.Д., Калюжин В.В., Медянцева Ю.А. и др. Качество жизни больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом // *Артериальная гипертензия.* 2012. Т. 18, № 4. С.304–309.
9. Беспалова И.Д., Калюжин В.В., Медянцева Ю.А. Качество жизни больных ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с компонентами метаболического синдрома и маркерами системного воспаления // *Бюл. сиб. медицины.* 2012. Т. 11, № 6. С. 17–20.
10. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Рязанцева Н.В. и др. Качество жизни больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с метаболическим синдромом: результаты факторного анализа // *Терапевт. архив.* 2012. № 12. С. 18–22.
11. Шварц В. Воспаление жировой ткани. Ч. 1. Морфологические и функциональные проявления // *Проблемы эндокринологии.* 2009. Т. 55, № 4. С. 44–49.
12. Шварц В. Воспаление жировой ткани. Часть 2. Патогенетическая роль при сахарном диабете 2-го типа // *Проблемы эндокринологии.* 2009. Т. 55, № 5. С. 43–48.
13. Шварц В. Воспаление жировой ткани. Ч. 3. Патогенетическая роль в развитии атеросклероза // *Проблемы эндокринологии.* 2009. Т. 55, № 6. С. 40–45.
14. Cancellato R., Tordjman J., Poitou C. et al. Increased infiltration of macrophages in omental adipose tissue is associated with marked hepatic lesions in morbid human obesity. // *Diabetes.* 2006. № 55. P. 1554–1561.
15. Guilherme A., Virbasius J.V., Puri V. et al. Adipocyte dysfunction linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2008. V. 9, № 5. P. 367–377.
16. Zeyda M., Wernly B., Demyanets S., et al. Severe obesity increases adipose tissue expression of interleukin-33 and its receptor ST2, both predominantly detectable in endothelial cells of human adipose tissue // *Int. J. Obes. (Lond).* 2012. № 12. P. 45–53.
17. Kim J.Y., van de Wall E., Laplante M. et al. Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue // *J. Clin. Invest.* 2007. V. 117, № 9. P. 2621–2637.
18. Kintscher U., Hartge M., Hess K. et al. T-lymphocyte infiltration in visceral adipose tissue: A primary event in adipose tissue inflammation and the development of obesity-mediated insulin resistance // *Atterio. Thromb. Vasc. Biol.* 2008. V. 28, № 7. P. 1304–1310.
19. Murano I., Barbatelli G., Parisani V. et al. Dead adipocytes, detected as crown-like structures, are prevalent in visceral fat depots of genetically obese mice // *J. Lipid. Res.* 2008. № 49. P. 1562–1568.
20. Schipper H.S., Rakhshandehroo M., van de Graaf S.F., et al. Natural killer T cells in adipose tissue prevent insulin resistance // *J. of Clinical Investigation.* 2012. V. 22, № 9. P. 3343–3354.
21. Kiefer F.W., Zeyda M., Gollinger K. et al. Neutralization of osteopontin inhibits obesity-induced inflammation and insulin resistance // *Diabetes.* 2010. V. 59. P. 935–946.
22. Tilg H., Moschen A.R. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance // *Mol. Med.* 2008. V. 14, № 3–4. P. 222–231.
23. Trauhurn P., Wood I.S. Signaling role adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity // *Biochem. Soc. Trans.* 2005. № 23. P. 1078–1081.
24. Itoch M., Suganami T., Hachiya R., Ogawa Y. Adipose Tissue Remodeling as Homeostatic Inflammation // *Int. J. Inflamm.* 2011. V. 2011. P. 1–8.
25. Holland W.L., Bikman B.T., Wang L.P. et al. Lipid-induced insulin resistance mediated by the proinflammatory receptor TLR4 requires saturated fatty acid-induced ceramide biosynthesis in mice // *J. Clin. Invest.* 2011. V. 121. P. 1858–1870.
26. Nguyen M.T., Favelyukis S., Nguyen A.-K. et al. A subpopulation of macrophages infiltrates hypertrophic adipose tissue and is activated by free fatty acids via Toll-like receptors 2 and 4 and JNK-dependent pathways // *J. Biol. Chem.* 2007. V. 282. P. 35279–35292.
27. Winer S., Chan Y., Paltser G., Truong D. et al. Normalization of obesity-associated insulin resistance through immunotherapy // *Nat. Med.* 2009. V. 15, № 8. P. 921–929.
28. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Литвинова Л.С. Молекулярные механизмы нарушения взаимодействия эффекторных клеток крови при патологии инфекционной и неинфекционной природы // *Бюл. СО РАМН.* 2008. № 4. С. 36–47.
29. Nishimura S., Manabe I., Nagasaki M. et al. In vivo imaging revealed local cell dynamics in obese adipose tissue inflammation // *J. Clin. Invest.* 2008. V. 118, № 2. P. 710–721.
30. Vachharajani V., Granger D.N. Adipose tissue: a motor for the inflammation associated with obesity // *IUBMB Life.* 2009. V. 61, № 4. P. 424–430.
31. Kadowaki T., Yamauchi T., Kubota N. et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome // *J. Clin. Invest.* 2006. V. 116, № 7. P. 1784–1792.
32. Weisberg S.P., Hunter D., Huber R. et al. CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding // *J. Clin. Invest.* 2006. V. 116. P. 115–124.
33. Wu D., Molofsky, A.B., Liang, H.E. et al. Eosinophils sustain adipose alternatively activated macrophages associated with glucose homeostasis // *Science.* 2011. V. 332. P. 243–247.
34. Ye J. Emerging role of adipose tissue hypoxia in obesity and insulin resistance // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2009. V. 33. P. 54–66.
35. Yin J., Gao Z., He Q. et al. Role of hypoxia in obesity-induced disorders of glucose and lipid metabolism in adipose tissue // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2009. V. 296. P. E333–E342.
36. Blogowski W., Budkowska M., Salata D. et al. Clinical analysis of selected complement-derived molecules in human adipose tissue // *J. transl. Med.* 2013. V. 11. P. 1–6.

37. *Cancello R., Henegar C., Viguier N. 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. P. 2277–2286.
38. *Carroll W.X., Kalupahana N.S., Booker S.L., et al.* Angiotensinogen gene silencing reduces markers of lipid accumulation and inflammation in cultured adipocytes // *Frontiers in Endocrinology*. 2013. V. 4, № 10. P. 1–12.
39. *Dray C., Debard C., Jager J. et al.* Apelin and APJ regulation in adipose tissue and skeletal muscle of type 2 diabetic mice and human // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2010. V. 298. P. E1161–E1169.
40. *Esteve E., Ricart W., Fernandez-Real J.M.* Adipocytokines and Insulin Resistance. The possible role of lipocalin-2, retinol binding protein-4, and adiponectin // *Diabetes Care*. 2009. V. 32. P. 362–367.
41. *Falcao-Pires I., Castro-Chaves P., Miranda-Silva D., et al.* Physiological, pathological and potential therapeutic roles of adipokines // *Drug Discovery Today*. 2012. V. 17. P. 880–889.
42. *Galic S., Oakhill J.S., Steinberg G.R.* Adipose tissue as an endocrine organ // *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2010. V. 316. P. 129–139.
43. *Gonzalez A., Claria J.* Resolution of Adipose Tissue Inflammation // *The Scientific World Journal*. 2010. V. 10. P. 832–856.
44. *Gosling J., Slaymaker S., Gu L., Tseng S. et al.* MCP-1 deficiency reduces susceptibility to atherosclerosis in mice that overexpress human apolipoprotein // *B. J. Clin. Invest.* 1999. V. 103. P. 773–778.
45. *Guerre-Millo M.* Adipose tissue and adipokines: for better or worse. // *Diabetes Metab.* 2004. V. 30. P. 13–19.
46. *Jing F., Mogi M., Min L.-J., et al.* Effect of Angiotensin II Type 2 Receptor-Interacting Protein on Adipose Tissue Function via Modulation of Macrophage Polarization // *Plos One*. 2013. V. 8. P. 60067–60076.
47. *Kamei N.* Overexpression of monocyte chemoattractant protein-1 in adipose tissues causes macrophage recruitment and insulin resistance // *J. Biol. Chem.* 2006. V. 281. P. 26602–26614.
48. *Kanda H.* MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity // *J. Clin. Invest.* 2006. V. 116. P. 1494–1505.
49. *Kern P.A., Saghizadeh M., Ong J.M. et al.* The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. // *J Clin Invest.* 1995. V. 95. P. 2111–19.
50. *Kunduzova O., Alet N., Delesque-Touchadr N. et al.* Apelin/APJ signaling system: a potential link between adipose tissue and endothelial angiogenic processes // *The FASEB Journal*. 2008. V. 22. P. 4146–4153.
51. *Lucas S., Verwaerde C., Wolowczuk I.* Is the Adipose Tissue The Key Road to Inflammation? // *Immunology and Immunogenetics Insights*. 2009:1. P. 3–14.
52. *Matarese G., Procaccini C., De Rosa V., et al.* Regulatory T cells in obesity: the leptin connection // *Trends in Molecular Medicine* 2010. V. 16, № 6. P. 247–256.
53. *Mattu H.S., Randeva H.S.* Role of adipokines in cardiovascular disease // *Journal of Endocrinology*. 2013. V. 216. P. 17–36.
54. *Maury E., Brichard S.M.* Adipokine dysregulation adipose tissue inflammation and metabolic syndrome // *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2010. V. 314. P. 1–16.
55. *Piya M.K., McTernan P.G., Kumar S. et al.* Adipokine inflammation and insulin resistance: the role of glucose, lipids and endotoxin // *Journal of Endocrinology*. 2013. V. 216. P. 1–15.
56. *Rasouli N., Kern P.A.* Adipocytokines and the Metabolic Complications of Obesity // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. V. 93. P. 64–73.
57. *Terra X., Auguet T., Quesada I., et al.* Increased levels and adipose tissue expression of visfatin in morbidly obese women: the relationship with pro-inflammatory cytokines // *Clinical Endocrinology*. 2012. V. 77, № 5. P. 691–698.
58. *Caspar-Bauguil S., Cousin B., Galinier A. et al.* Adipose tissue as an ancestral immune organ: Site-specific change in obesity // *FEBS Lett.* 2005. V. 579, № 17. P. 3487–3492.
59. *Cipolletta D., Feuerer M., Li A. et al.* PPAR- $\gamma$  is a major driver of the accumulation and phenotype of adipose tissue T<sub>reg</sub> cells // *Nature*. 2012. Vol. 486. P. 549–554.
60. *Feuerer M., Herrero L., Cipolletta D. et al.* Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T-cells that affect metabolic parameters // *Nat. Med.* 2009. V. 15, № 8. P. 930–939.
61. *Lumeng C.N., Bodzin J.L., Saltiel A.R.* Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization // *J. Clin. Invest.* 2007. № 117. P. 175–184.
62. *Curant C.A., Miranville A., Sengenès C. et al.* From blood monocytes to adipose tissue-resident macrophages: induction of diapedesis by human mature adipocytes // *Diabetes*. 2004. № 53. P. 1285–1292.
63. *Gordon S.* Alternative activation of macrophages // *Nat. Rev. Immunol.* 2003. V. 3, № 1. P. 23–35.
64. *Lumeng C.N., Maillard I., Saltiel A.R.* T-ing up inflammation in fat // *Nat. Med.* 2009. V. 15, № 8. P. 846–847.
65. *Vandanmagsar B., Youm Y.-H., Ravussin A., Galgani J. E., et al.* The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance // *Nat. Med.* 2011. № 17. P. 179–188.
66. *Boring L., Gosling J., Cleary M., Charo I. F.* Decreased lesion formation in CCR2<sup>-</sup> mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis // *Nature*. 1998. V. 394. P. 894–897.
67. *Dawson T. C., Kuziel W. A., Osahar T. A. et al.* Absence of CC chemokine receptor-2 reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. // *Atherosclerosis*. 1999. V. 143. P. 205–211.
68. *Xu H., Barnes G. T., Yang Q. et al.* Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance // *J. Clin. Invest.* 2003. V. 112. P. 1821–1830.
69. *Cancello R., Clement K.* Is obesity an inflammatory illness? Role of low-grade inflammation and macrophage infiltration in human white adipose tissue // *BJOG*. 2006. № 113. P. 1141–1147.
70. *Hosogai N., Fukuhara A., Oshima K. et al.* Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation // *Diabetes*. 2007. V. 56, № 4. P. 901–911.
71. *Cinti S., Mitchell G., Barbatelli G. 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. 2347–2355.
72. *Suganami T., Ogawa Y.* Adipose tissue macrophages: their role in adipose tissue remodeling // *Journal of Leukocyte Biology*. 2010. V. 88. P. 33–39.
73. *Weisberg S.P., McCann D., Desai M. et al.* Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue // *J. Clin. Invest.* 2003. № 112. P. 1796–1808.
74. *Shi H., Kokoeva M. V., Inouye K. et al.* TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance // *J. Clin. Invest.* 2006. V. 116. P. 3015–3025.
75. *Cao H., Gerhold K., Mayers J.R. et al.* Identification of a

- lipokine, a lipid hormone linking adipose tissue to systemic metabolism // *Cell*. 2008. V. 134, № 6. P. 933–944.
76. Hotamisligil G.S. Inflammation and metabolic disorders // *Nature*. 2006. V. 444, № 7121. P. 860–867.
77. Nishimura S., Manabe I., Nagasaki M. et al. CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity // *Nat. Med.* 2009. V. 15, № 8. P. 914–920.
78. Nishimura S., Manabe I., Nagasaki M. et al. Adipogenesis in obesity requires close interplay between differentiating adipocytes, stromal cells, and blood vessels // *Diabetes*. 2007. V. 56, № 6. P. 1517–1526.
79. Simmonds R.K., Alberti K.G., Gale E.A. et al. Метаболический синдром: полезный термин или клинический инструмент? Доклад комитета экспертов ВОЗ // *Диабетология*. 2010. Т. 53. С. 600–605.

Поступила в редакцию 21.05.2013 г.

Утверждена к печати 09.10.2013 г.

Осиков И.А. – аспирант кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

Беспалова И.Д. (✉) – канд. мед. наук, докторант кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

Бычков В.А. – ординатор кафедры молекулярной медицины и клинической лабораторной диагностики СибГМУ (г. Томск).

Рязанцева Н.В. – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой молекулярной медицины и клинической лабораторной диагностики СибГМУ (г. Томск).

Калюжин В.В. – д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины СибГМУ (г. Томск).

Афанасьева Д.С. – студентка 6-го курса лечебного факультета СибГМУ (г. Томск).

Мурашев Б.Ю. – аспирант кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

✉ Беспалова Инна Давидовна, тел. 8-903-953-1237; e-mail: innadave@mail2000.ru

## DISORDER OF INTERCELLULAR CORRELATIONS IN PATHOGENESIS OF FATTY TISSUE INFLAMMATION IN METABOLIC SYNDROME

Osikhov I.A., Bespalova I.D., Bychkov V.A., Ryazantseva N.V., Kalyuzhin V.V., Afanasyeva D.S., Murashev B.Yu.

*Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation*

### ABSTRACT

Due to the fact that nowadays mechanisms of syntropy of pathological conditions and nosological units, united within the metabolic syndrome, remain unclear, the scientific review attempts to summarize data on the role of fatty tissue inflammation in pathogenesis of this symptom complex. The results of recent major foreign studies on evaluation of pro-inflammatory activity of adipocytes and macrophages of the fatty tissue, as well as the data on peculiarities of their interactions in abdominal obesity, which is the main component of the metabolic syndrome, were analyzed. Studying pathogenesis of fatty tissue inflammation from the perspective of evaluation of disorders in cell cooperation will allow to more deeply understand cellular and molecular mechanisms of this process as well as open new avenues for developing new pathogenetically justified approaches to metabolic syndrome treatment.

**KEY WORDS:** metabolic syndrome, abdominal obesity, fatty tissue inflammation, intercellular correlations.

*Bulletin of Siberian Medicine*, 2013, vol. 12, no. 6, pp. 144–153

### References

- Bespalova I.D., Medyantsev Yu.A., Kalyuzhin V.V. et al. Metabolic syndrome: clinical and epidemiological parallels. *Materials of reports Sixteenth All-Russian scientific conference "Energy: efficiency, reliability and safety"*. Tomsk, 7–9 December 2011, pp. 365–367 (in Russian).
- Bespalova I.D., Medyantsev Yu.A., Kalyuzhin V.V. et al. The prevalence of metabolic syndrome components and dis-

- eases associated with it, in patients with coronary heart disease. *Materials II Interregional Scientific and practical conference with international participation "Current issues of Endocrinology"*. Tomsk, 26–27 October 2011, pp. 44–45 (in Russian).
3. Kravets Ye.B., Tyukalova L.I., Garganeeva N.P. et al. *Metabolic syndrome - a view of the endocrinologist: Teaching aid*. Tomsk, Agraf-Press Publ., 2008. 156 p. (in Russian).
  4. Makolkin V.I. *The metabolic syndrome*. Moscow, Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo Publ., 2010. 144 p. (in Russian).
  5. Roytberg G.E. et al. *The metabolic syndrome*. Moscow, MED-M54 Press-Infom Publ., 2007. 224 p. (in Russian).
  6. Shevchenko O.P., Praskurnichiy E.A., Shevchenko A.O. *Metabolic syndrome*. Moscow, Reofarm Publ., 2004. 141 p. (in Russian).
  7. Suganami T., Nishida J., Ogawa Y. A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor  $\alpha$ . *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005, vol. 25, no. 10, pp. 2062–2068.
  8. Bepalova I.D., Kalyuzhin V.V., Medyantsev Yu.A. et al. The quality of life of hypertensive patients with metabolic syndrome. *Arterial hypertension*, 2012, vol. 18, no. 4, pp. 304–309 (in Russian).
  9. Bepalova I.D., Kalyuzhin V.V., Medyantsev Yu.A. Quality of life in patients with coronary heart disease: the relationship with the components of the metabolic syndrome and markers of systemic inflammation. *Bulletin of the Siberian medicine*, 2012, no. 6, pp. 17–20 (in Russian).
  10. Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Ryazantseva N.V., Bepalova I.D. et al. Quality of life in patients with coronary heart disease associated with the metabolic syndrome: results of the factor analysis. *Therapeutic Archive*, 2012, no. 12, pp. 18–22 (in Russian).
  11. Shvarts V. Adipose tissue inflammation. Part 1. Morphological and functional manifestations. *Problems of Endocrinology*, 2009, vol. 55, no. 4, pp. 44–49 (in Russian).
  12. Shvarts V. Adipose tissue inflammation. Part 2. The pathogenic role in diabetes mellitus type 2. *Problems of Endocrinology*, 2009, vol. 55, no 5, pp. 43–48 (in Russian).
  13. Shvarts V. Adipose tissue inflammation. Part 3. Pathogenetic role in the development of atherosclerosis. *Problems of Endocrinology*, 2009, vol. 55, no. 6, pp. 40–45 (in Russian).
  14. Canello R., Tordjman J., Poitou C. et al. Increased infiltration of macrophages in omental adipose tissue is associated with marked hepatic lesions in morbid human obesity. *Diabetes*, 2006, no. 55, pp. 1554–1561.
  15. Guilherme A., Virbasius J.V., Puri V. et al. Adipocyte dysfunction linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol.*, 2008, vol. 9, no. 5, pp. 367–377.
  16. Zeyda M., Wernly B., Demyanets S. et al. Severe obesity increases adipose tissue expression of interleukin-33 and its receptor ST2, both predominantly detectable in endothelial cells of human adipose tissue. *Int. J. Obes. (Lond)*. 2012, no. 12, pp. 45–53.
  17. Kim J.Y., van de Wall E., Laplante M. et al. Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue. *J. Clin. Invest.*, 2007, vol. 117, no. 9, pp. 2621–2637.
  18. Kintscher U., Hartge M., Hess K. 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, vol. 28, no. 7, pp. 1304–1310.
  19. Murano I., Barbatelli G., Parisani V. et al. Dead adipocytes, detected as crown-like structures, are prevalent in visceral fat depots of genetically obese mice. *J. Lipid. Res.*, 2008, no. 49, pp. 1562–1568.
  20. Schipper H.S., Rakhshandehroo M., van de Graaf S.F. et al. Natural killer T cells in adipose tissue prevent insulin resistance. *J. of Clinical Investigation*, 2012, vol. 22, no. 9, pp. 3343–3354.
  21. Kiefer F.W., Zeyda M., Gollinger K. et al. Neutralization of osteopontin inhibits obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Diabetes*, 2010, vol. 59, pp. 935–946.
  22. Tilg H., Moschen A.R. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. *Mol. Med.*, 2008, vol. 14, no. 3–4, pp. 222–231.
  23. Trauhurn P., Wood I.S. Signaling role adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. *Biochem. Soc. Trans.*, 2005, no. 23, pp. 1078–1081.
  24. Itoch M., Suganami T., Hachiya R., Ogawa Y. Adipose Tissue Remodeling as Homeostatic Inflammation. *Int. J. Inflam.*, 2011, vol. 2011, pp. 1–8.
  25. Holland W. L., Bikman B. T., Wang L.P et al. Lipid-induced insulin resistance mediated by the proinflammatory receptor TLR4 requires saturated fatty acid-induced ceramide biosynthesis in mice. *J. Clin. Invest.*, 2011, vol. 121, pp. 1858–1870.
  26. Nguyen M. T., Favelyukis S., Nguyen A.-K. et al. A subpopulation of macrophages infiltrates hypertrophic adipose tissue and is activated by free fatty acids via Toll-like receptors 2 and 4 and JNK-dependent pathways. *J. Biol. Chem.*, 2007, vol. 282, pp. 35279–35292.
  27. Winer S., Chan Y., Paltser G., Truong D. et al. Normalization of obesity-associated insulin resistance through immunotherapy. *Nat. Med.*, 2009, vol. 15, no. 8, pp. 921–929.
  28. Novitsky V.V., Ryazantseva N.V., Litvinova L.S. Molecular mechanisms of interaction of violation of the effector cells of blood in the pathology of infectious and non-infectious nature. *Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2008, no. 4, pp. 36–47 (in Russian).
  29. Nishimura S., Manabe I., Nagasaki M. et al. In vivo imaging revealed local cell dynamics in obese adipose tissue inflammation. *J. Clin. Invest.*, 2008, vol. 118, no. 2, pp. 710–721.
  30. Vachharajani V., Granger D.N. Adipose tissue: a motor for the inflammation associated with obesity. *IUBMB Life*, 2009, vol. 61, no. 4, pp. 424–430.
  31. Kadowaki T., Yamauchi T., Kubota N. et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J. Clin. Invest.*, 2006, vol. 116, no. 7, pp. 1784–1792.
  32. Weisberg S. P., Hunter D., Huber R. et al. CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding. *J. Clin. Invest.*, 2006, vol. 116, pp. 115–124.
  33. Wu, D., Molofsky, A. B., Liang, H. E. et al. Eosinophils sustain adipose alternatively activated macrophages associated with glucose homeostasis. *Science*, 2011, vol. 332, pp. 243–247.
  34. Ye J. Emerging role of adipose tissue hypoxia in obesity and insulin resistance. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2009, vol. 33, pp. 54–66.
  35. Yin J., Gao Z., He Q. et al. Role of hypoxia in obesity-induced disorders of glucose and lipid metabolism in adipose tissue. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2009, vol. 296, pp. E333–E342.
  36. Blogowski W., Budkowska M., Salata D. et al. Clinical analysis of selected complement-derived molecules in human adipose tissue. *J. Transl. Med.*, 2013, vol. 11, pp. 1–6.
  37. Canello R., Henegar C., Viguierie N. 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, no. 54, pp. 2277–2286.
38. Caroll W.X., Kalupahana N.S., Booker S.L. et al. Angiotensinogen gene silencing reduces markers of lipid accumulation and inflammation in cultured adipocytes. *Frontiers in Endocrinology*, 2013, vol. 4, no. 10, pp. 1–12.
39. Dray C., Debard C., Jager J. et al. Apelin and APJ regulation in adipose tissue and skeletal muscle of type 2 diabetic mice and human. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2010, vol. 298, pp. E1161–E1169.
40. Esteve E., Ricart W., Fernandez-Real J.M. Adipocytokines and Insulin Resistance. The possible role of lipocalin-2, retinol binding protein-4, and adiponectin. *Diabetes Care*, 2009, vol. 32, pp. 362–367.
41. Falcao-Pires I., Castro-Chaves P., Miranda-Silva D. et al. Physiological, pathological and potential therapeutic roles of adipokines. *Drug Discovery Today*, 2012, vol. 17, pp. 880–889.
42. Galic S., Oakhill J.S., Steinberg G.R. Adipose tissue as an endocrine organ. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2010, vol. 316, pp. 129–139.
43. Gonzalez A., Claria J. Resolution of Adipose Tissue Inflammation. *The Scientific World Journal*, 2010, vol. 10, pp. 832–856.
44. Gosling J., Slaymaker S., Gu L., Tseng S. et al. MCP-1 deficiency reduces susceptibility to atherosclerosis in mice that overexpress human apolipoprotein. *B. J. Clin. Invest.* 1999, vol. 103, pp. 773–778.
45. Guerre-Millo M. Adipose tissue and adipokines: for better or worse. *Diabetes Metab.*, 2004, vol. 30, pp. 13–19.
46. Jing F., Mogi M., Min L.-J. et al. Effect of Angiotensin II Type 2 Receptor-Interacting Protein on Adipose Tissue Function via Modulation of Macrophage Polarization. *Plos One*, 2013, vol. 8, pp. 60067–60076.
47. Kamei N. Overexpression of monocyte chemoattractant protein-1 in adipose tissues causes macrophage recruitment and insulin resistance. *J. Biol. Chem.*, 2006, vol. 281, pp. 26602–26614.
48. Kanda H. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J. Clin. Invest.*, 2006, vol. 116, pp. 1494–1505.
49. Kern P.A., Saghizadeh M., Ong J.M. et al. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J. Clin. Invest.*, 1995, vol. 95, pp. 2111–19.
50. Kunduzova O., Alet N., Delesque-Touchadr N. et al. Apelin/APJ signaling system: a potential link between adipose tissue and endothelial angiogenic processes. *The FASEB Journal*, 2008, vol. 22, pp. 4146–4153.
51. Lucas S., Verwaerde C., Wolowczuk I. Is the Adipose Tissue The Key Road to Inflammation? *Immunology and Immunogenetics Insights.*, 2009, no. 1, pp. 3–14.
52. Matarese G., Procaccini C., De Rosa V. et al. Regulatory T cells in obesity: the leptin connection. *Trends in Molecular Medicine*, 2010, vol. 16, no. 6, pp. 247–256.
53. Mattu H.S., Randeve H.S. Role of adipokines in cardiovascular disease. *J. of Endocrinology*, 2013, vol. 216, pp. 17–36.
54. Maury E., Brichard S.M. Adipokine dysregulation adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2010, vol. 314, pp. 1–16.
55. Piya M.K., McTernan P.G., Kumar S. et al. Adipokine inflammation and insulin resistance: the role of glucose, lipids and endotoxin. *J. of Endocrinology*, 2013, vol. 216, pp. 1–15.
56. Rasouli N., Kern P.A. Adipocytokines and the Metabolic Complications of Obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008, vol. 93, pp. 64–73.
57. Terra X., Auguet T., Quesada I. et al. Increased levels and adipose tissue expression of visfatin in morbidly obese women: the relationship with pro-inflammatory cytokines. *Clinical Endocrinology*, 2012, vol. 77, no. 5, pp. 691–698.
58. Caspar-Bauguil S., Cousin B., Galinier A. et al. Adipose tissue as an ancestral immune organ: Site-specific change in obesity. *FEBS Lett.*, 2005, vol. 579, no. 17, pp. 3487–3492.
59. Cipolletta D., Feuerer M., Li A. et al. PPAR- $\gamma$  is a major driver of the accumulation and phenotype of adipose tissue T<sub>reg</sub> cells. *Nature*, 2012, vol. 486, pp. 549–554.
60. Feuerer M., Herrero L., Cipolletta D. et al. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T-cells that affect metabolic parameters. *Nat. Med.*, 2009, vol. 15, no. 8, pp. 930–939.
61. Lumeng C.N., Bodzin J.L., Saltiel A.R. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J. Clin. Invest.*, 2007, no. 117, pp. 175–184.
62. Curant C.A., Miranville A., Sengenès C. et al. From blood monocytes to adipose tissue-resident macrophages: induction of diapodesis by human mature adipocytes. *Diabetes*, 2004, no. 53, pp. 1285–1292.
63. Gordon S. Alternative activation of macrophages. *Nat. Rev. Immunol.*, 2003, vol. 3, no. 1. P. 23–35.
64. Lumeng C.N., Maillard I., Saltiel A.R. T-ing up inflammation in fat. *Nat Med.*, 2009, vol. 15, № 8, pp. 846–847.
65. Vandanmagsar, B., Youm, Y.-H., Ravussin, A., Galgani, J. E. et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat. Med.*, 2011, no. 17, pp. 179–188.
66. Boring L., Gosling J., Cleary M., Charo I. F. Decreased lesion formation in CCR2 – mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis. *Nature*, 1998, vol. 394, pp. 894–897.
67. Dawson T. C., Kuziel W. A., Osahar T. A. et al. Absence of CC chemokine receptor-2 reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis*. 1999, vol. 143, P. 205–211.
68. Xu H., Barnes G. T., Yang Q. et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, 2003, vol. 112, pp. 1821–1830.
69. Canello R., Clement K. Is obesity an inflammatory illness? Role of low-grade inflammation and macrophage infiltration in human white adipose tissue. *BJOG*, 2006, no. 113, pp. 1141–1147.
70. Hosogai N., Fukuhara A., Oshima K. et al. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes*, 2007, vol. 56, no. 4, pp. 901–911.
71. Cinti S., Mitchell G., Barbatelli G. et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J. Lipid Res.*, 2005, vol. 46, no. 11, pp. 2347–2355.
72. Suganami T., Ogawa Y. Adipose tissue macrophages: their role in adipose tissue remodeling. *J. of Leukocyte Biology*, 2010, vol. 88, P. 33–39.
73. Weisberg S.P., McCann D., Desai M. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest.*, 2003, no. 112, pp. 1796–1808.
74. Shi H., Kokoeva M. V., Inouye K. et al. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, 2006, vol. 116, pp. 3015–3025.
75. Cao H., Gerhold K., Mayers J.R. et al. Identification of a lipokine, a lipid hormone linking adipose tissue to

- systemic metabolism. *Cell*, 2008, vol. 134, no. 6, pp. 933–944.
76. Hotamisligil G.S. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 2006, vol. 444, no. 7121, pp. 860–867.
77. Nishimura S., Manabe I., Nagasaki M. et al. CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat Med.*, 2009, vol. 15, no. 8, pp. 914–920.
78. Nishimura S., Manabe I., Nagasaki M. et al. Adipogenesis in obesity requires close interplay between differentiating adipocytes, stromal cells, and blood vessels. *Diabetes*, 2007, vol. 56, no. 6, pp. 1517–1526.
79. Simmonds R.K., Alberti K.G., Gale E.A. et al. Metabolic syndrome: a useful term or clinical tool? Report of the WHO Expert Committee. *Diabetology*, 2010, vol. 53, pp. 600–605 (in Russian).

**Osikhov I.A.**, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Bespalova I.D.** (✉), Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Bychkov V.A.**, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Ryazantseva N.V.**, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Kalyuzhin V.V.**, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Afanasyeva D.S.**, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Murashev B.Yu.**, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Bespalova Inna D.**, Ph. +7-903-953-1237; e-mail: innadave@mail2000.ru

## *Уважаемые читатели!*

### **Предлагаем вам подписаться на наш журнал с любого номера**

В 2014 году стоимость подписки на полугодие составляет 1500 рублей, на год — 3000 рублей.

**Как оформить подписку на журнал «Бюллетень сибирской медицины»**

**На почте во всех отделениях связи**

Подписной индекс **46319** в каталоге агентства Роспечати «Газеты и журналы 2014, 1-е полугодие».

**В редакции**

- Без почтовых наценок.

- С любого месяца.

- Со своего рабочего места.

По телефону (382-2) 51-41-53; факс (382-2) 51-53-15.

На сайте <http://bulletin.tomsk.ru>

Если вы являетесь автором публикаций или хотите приобрести наш журнал, он будет выслан вам наложенным платежом при заполнении заявки. Стоимость приобретения одного номера 400 рублей.

Заявку на приобретение журнала нужно выслать по адресу редакции:

634050, г. Томск, пр. Ленина, 107,

Научно-медицинская библиотека Сибирского государственного медицинского университета,

редакция журнала «Бюллетень сибирской медицины»,

тел. (8-3822) 51-41-53. E-mail: [bulletin@bulletin.tomsk.ru](mailto:bulletin@bulletin.tomsk.ru)