

## ФУНКЦИЯ ЖИРОВОЙ ТКАНИ В МОДУЛЯЦИИ ТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ЛИПОФИЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

Лебедева Е.Н.

ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная  
медицинская академия», Оренбург,  
e-mail: lebedeva.e.n@mail.ru

Ожирение, достигшее размеров эпидемии, как в развитых, так и развивающихся странах, является фактором риска ряда серьезных неинфекционных заболеваний – метаболического синдрома, сахарного диабета, сердечнососудистой патологии, нарушений печени и некоторых видов рака.

Исторически белую жировую ткань (Бел ЖТ) рассматривали как пассивное депо для хранения энергетических ресурсов. Наряду с этим ее функцией считали создание механической защиты в виде жировой подушки вокруг органов и их теплоизоляции. Долгое время полагали, что эта ткань метаболически неактивна. В конце 80-х г.г. прошлого века было обнаружено, что Бел ЖТ является местом интенсивного метаболизма половых гормонов. А открытие в 1994 году гормона лептина и выделение несколько позже целого ряда регуляторных пептидов, секретируемых Бел ЖТ, убедили всех в том, что она является гормонально активным органом, играющим важнейшую роль в регуляции энергетического баланса организма в целом. Было обнаружено, что секретируемые жировой тканью вещества – адипокины – обладают разнообразными функциями, в том числе аутокринным действием, регулируя рост, развитие и метаболизм адипоцитов. Поступая в общую циркуляцию, они действуют как эндокринные сигналы с разнообразными метаболическими эффектами. К тому же было обнаружено, что Бел ЖТ экспрессирует ряд рецепторов, позволяющих ей реагировать на эфферентные сигналы ц.н.с. и других эндокринных желез, и тем самым участвовать в регуляции множества функций организма, а также в адаптации организма к различным внешним воздействиям, таким как голод, стресс, переедание.

Неблагоприятные метаболические последствия, возникающие как при избытке, так и при недостатке жировой ткани, подтверждают важность ее секреторной активности для нормального функционирования организма. В последние годы активно изучается ее взаимодействие с различными липофильными веществами, среди которых довольно много и веществ – токсиантов. В связи с этим, возможно существование и других функций Бел ЖТ.

**Целью работы** является анализ данных о возможной токсикологической функции Бел ЖТ.

### **Хранение липофильных ксенобиотиков как защитная функция жировой ткани**

Жировая ткань представляет собой одновременно место хранения, мишень и источник

для всего организма стойких органических загрязнителей (СОЗ) включая диоксины и полихлорированные бифенилы (ПХБ). СОЗ могут высвобождаться из жировой ткани, особенно в случаях значительной или долгосрочной потери веса, что приводит к токсическому воздействию на организм (в основном изменяется метаболизм печени). Кроме того, СОЗ могут вызывать воспаление самой жировой ткани.

**Доказательства защитной функции АТ.** Одной из наиболее важных функций выживания в сложной среде является способность клетки и организма к химической детоксикации ксенобиотиков и устранение токсических химических веществ. Наиболее изученным механизмом детоксикации является метаболизм ксенобиотиков с помощью системы, которая включает рецепторы, ферменты биотрансформации и белки-транспортеры, предотвращающие всасывание, увеличивающие гидрофильность или снижающие реакционную способность ксенобиотиков, что приводит к их детоксикации и выведению из организма. Однако СОЗ представляет собой класс химических веществ, которые экологически и биологически устойчивы, что приводит к их биоаккумуляции и биоусилению в пищевых цепях. Жирная пища животного происхождения (например, мясо, рыба, молочные продукты), является источником нескольких классов СОЗ, включая диоксины и ПХБ. СОЗ трудно подвергаются деградации в основном из-за их высокой степени галогенирования. Поэтому их поступление в Бел ЖТ является защитным механизмом в условиях острого или подострого воздействия. Хранение в составе липидных капель имеет буферный эффект и предотвращает повышение концентрации их в крови, а также поступление в другие более чувствительные к их действию липофильные ткани, например головной мозг.

### **Жировая ткань как «токсикринный» орган (источник хронической экспозиции СОЗ)**

Токсическое воздействие липофильных поллютантов в других органах и тканях человека может наблюдаться во время потери веса вследствие выделения СОЗ из Бел ЖТ. Косвенные доказательства этого были получены в нескольких исследованиях, где было показано, что увеличение в сыворотке концентрации СОЗ при снижении веса коррелирует с метаболическими изменениями, окислительной способностью скелетных мышц и скоростью термогенеза. Известно, что снижение массы тела приводит к улучшению липидного профиля крови, однако у лиц с повышенной концентрацией в крови СОЗ улучшение этих параметров наблюдали в значительно меньшей степени. Это говорит о том, что СОЗ могут противодействовать положительному эффекту потери веса на метаболизм в печени и обмен липопротеинов.

Жировая ткань как мишень для действия липофильных токсиантов (СОЗ как обесогены)

Среди этой группы поллютантов значительная часть имеет выраженное действие на адипогенез и метаболизм самой жировой ткани. Это действие носит с одной стороны, прооксидантный характер, вызывая в клетках оксидативный стресс, а с другой, обесогенный эффект, проявляющийся в экспансии жировой ткани. Эта группа веществ была названа «обесогенами» (obesogens) и их изучение активно проводится во многих лабораториях мира. Причем более выраженный обесогенный эффект имеет низкая концентрация токсиканта на фоне высококалорийной диеты. Примерами потенциальных обесогенов, оказывающих действие через рецепторы RXR  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$  на ядерной мембране адипоцита, являются оловоорганические соединения, ПХБ, фталаты, бисфенол А, ДДТ, бутилпарабен, некоторые лекарства (диэтилстильбэстрол, розиглитазон и др.), а также тяжелые металлы (As).

Для механизма действия обесогенов характерно их участие в программировании развития избыточного веса с начала жизни. Хотя не все химические вещества обесогенного действия еще идентифицированы, и детали их механизма действия еще предстоит исследовать, предполагается, что воздействие различных доз подобных химических веществ в различные периоды жизни (от плодного до взрослого) связано с различными сигнальными механизмами, приводящими к ожирению.

Наиболее вероятными механизмами, которые могли бы объяснить перинатальное программирование, приводящее в последующей жизни к ожирению и метаболическим расстройствам, являются эпигенетические изменения. Так в эксперименте было показано, что некоторые СОЗ вызывают изменения в процессах метилирования ДНК или микроРНК, но, до сих пор неясно, причастны ли такие изменения непосредственно к развитию ожирения. Исследования должны в первую очередь сосредоточиться на этих вопросах.

#### Заключение

Физиологическая роль Бел ЖТ была пересмотрена в течение последних 20 лет, поскольку кроме активной метаболической роли были получены доказательства ее эндокринной функции. Сегодня общепризнано, что Бел ЖТ – орган, где синтезируются, хранятся и откуда секретируются более 100 сигнальных белковых молекул, относящихся к группе адипокинов.

Загрязнители гидрофобного характера запаиваются в Бел ЖТ и могут модулировать активность ключевых транскрипционных факторов, контролирующих процессы дифференцировки, метаболизма и секреторную активность адипоцитов. СОЗ могут действовать, как лиганды арилгидрокарбонного, эстрогеновых и андрогеновых рецепторов, изменяя метаболизм и основные функции Бел ЖТ, могут оказывать существенное влияние на развитие забо-

леваний, обусловленных или сопутствующих ожирению. Адипотоксикологический подход (adipotoxicology) предполагает оценку хранения, выделения и метаболизма экзогенных веществ (ксенобиотиков), включая так называемые экологические обесогены. Последние данные показывают, что накопление в жировой ткани хлорорганических пестицидов и полихлорированных бифенилов, а также других загрязнителей может быть связано с развитием кардиометаболических заболеваний и некоторых нейродегенеративных заболеваний.

Таким образом, адипоцентрический и адипотоксикологический подходы показывают необходимость биомониторинга накопления ксенобиотиков в жировой ткани человека. С учетом современных знаний о неблагоприятном действии химических веществ – обесогенов на здоровье человека, глобальную эпидемию ожирения следует рассматривать как многофакторное заболевание с необходимым акцентом общественного здравоохранения на охрану окружающей среды.

#### Список литературы

1. Красиков С.И., Лебедева Е.Н., Попова Е.В. Реакция воспаления как проявление влияния химических факторов окружающей среды // Гигиена и санитария. – 2012. – № 3. – С. 21–22.
2. Лебедева Е.Н., Красиков С.И. Изменение адипокиновой регуляции под влиянием химических факторов окружающей среды // Вестник Уральской мед. науки. – 2012. – № 2. – С. 118–119.
3. Barrett J.R. POPs vs. fat: persistent organic pollutant toxicity targets and is modulated by adipose tissue / Environ Health Perspect. 2013; 121 (2): a 61.
4. Chaldakov G.N., Georgiev V., Yanev S. Toxicology of adipose tissue (adipotoxicology) or adipose tissue as a «toxic-rine» organ. [abstract]. In: NATO Advanced Research Workshop «Advanced Bioactive Compounds Countering the Effects of Radiological, Chemical and Biological Agents». Yalta, Crimea, Ukraine, May 16–19, 2012. p 9.
5. Grun F, Blumberg B. Minireview: The Case for Obesogens / Mol Endocrinol. – 2009. – 23(8):1127–1134.
6. Thayer K.A., Heindel J.J., Bucher J.R., Gallo M.A. Role of environmental chemicals in diabetes and obesity: a national toxicology program workshop review // Environ Health Perspect 2012; 120:779–789.
7. Yanev S., Chaldakov G. Adipose tissue: a master in toxicology/Adipobiology. – 2012. – № 1. – P. 4–6.

#### МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ ГИПОФИЗА ПРИ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯХ НА ЭТАПАХ ОПЕРАТИВНОГО И КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Лукьянёнков П.И.

ФГБУ «НИИ Кардиологии СО РАМН», Томск,  
e-mail: paul@cardio.tsu.ru

В настоящее время МРТ является основным методом в диагностике аденом гипофиза. Наш материал диагностических исследований МРТ гипофиза у больных с гиперпролактинемией составляет 1200 больных (М-74, Ж-1116). У 30% больных с гиперпролактинемией была АГ – 2-3ст. С позиций МРТ, данные пациенты