БИОХИМИЯ, 2019, том 84, вып. 11, с. 1649 – 1667

УДК 616-008;577

ЛАТЕНТНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ И НАРУШЕНИЕ ОБНОВЛЕНИЯ ЖИРОВЫХ ДЕПО КАК МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ИНСУЛИНУ ПРИ ОЖИРЕНИИ

Обзор

© 2019 А.В. Воротников[1]#*,, Ю.С. Стафеев[1]#*,**, М.Ю. Меньшиков[1]**, М.В. Шестакова[2], Е.В. Парфенова[1]**

[1] *НИИ экспериментальной кардиологии, НМИЦ Кардиологии, 121552 Москва, Россия; электронная почта: a.vorotnikov@icloud.com; yuristafeev@gmail.com*

[2] *Институт диабета, НМИЦ Эндокринологии, 117036 Москва, Россия*

Поступила в редакцию 25.06.2019
После доработки 09.08.2019
Принята к публикации 10.08.2019

Ожирение является основным фактором риска развития сахарного диабета 2-го типа и метаболического синдрома, представляя важную медицинскую и социальную проблему. В первой части обзора кратко рассмотрены биохимические основы дисбаланса метаболизма при ожирении, а также эволюция научных взглядов на механизмы развития инсулиновой резистентности в инсулин-зависимых тканях. Поскольку ожирение связано с нарушением нормальной физиологии жировой ткани, вторая часть обзора сфокусирована на латентном воспалении, которое развивается при ожирении и поддерживается иммунными клетками. Наконец, в контексте патогенеза сахарного диабета 2-го типа обсуждается проблема гипертрофии адипоцитов, нарушения регенеративного потенциала прогениторных клеток жировой ткани и обновления жировых депо.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение, воспаление, жировая ткань, обновление адипоцитов, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа.

DOI: 10.1134/S0320972519110095

Ожирение и сахарный диабет 2-го типа (СД2Т) являются серьезной проблемой в современной эндокринологии. По данным Национального регистра сахарного диабета, ~3% жителей РФ страдают СД2Т [1]. Однако >30% населения РФ страдает ожирением [2]. Ожирение является важнейшим фактором риска инсулиновой резистентности (ИР) и СД2Т, внося критический вклад в развитие метаболического синдрома. Ожирение и СД2Т увеличивают риск микро- и макроваскулярных осложнений, ведущих к онкологическим и сердечно-сосудистым заболеваниям, терминальной почечной недостаточности, слепоте и потере конечностей. Снижается работоспособность, повышается инвалидизация и падает уровень жизни населения. Таким образом, понимание механизмов развития СД2Т и его взаимосвязи с ожирением является центральной научно-медицинской задачей не только в молекулярной эндокринологии, но и в кардиологии и онкологии.

Решение этой задачи требует интеграции знаний и совместных усилий фундаментальной и клинической науки. К настоящему времени не вызывает сомнений, что метаболические нарушения, возникающие при ожирении, имеют биохимические основы; они кратко рассмотрены в первом разделе обзора. Лабораторные исследования последних десятилетий с использованием биохимических, клеточных и физиологических

Принятые сокращения: АМРК – АМФ-зависимая протеинкиназа; ВЛК – врожденные лимфоидные клетки; ДАГ – диацилглицерол; ИЛ – интерлейкин; ИР – инсулиновая резистентность; МСК – мезенхимальные стромальные клетки; СД2Т – сахарный диабет 2-го типа; СЖК – свободные насыщенные жирные кислоты; ТАГ – триацилглицериды; Akt – протеинкиназа B (гомолог вирусного онкогена v-Akt тимомы мыши); GLUT4 – глюкозный транспортер 4-го типа; IRS – субстрат инсулинового рецептора; PI3-киназа – фосфатидилинозитол-3'-киназа; TLR2/TLR4 – толл-подобные рецепторы 2-го и 4-го типов; TNFα – фактор некроза опухолей; TNFR – рецептор TNFα.

Авторы внесли одинаковый вклад в работу.

* Адресат для корреспонденции.

** Автор является выпускником кафедры биохимии биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова.

моделей позволили в целом выяснить молекулярные механизмы развития ИР; эти результаты суммированы во втором разделе обзора. В последние годы наблюдается активный переход к исследованиям на системном уровне, включая нокаутных животных и модели высокожировой диеты, а также анализ биопсийного материала от здоровых доноров, людей с ожирением и больных СД2Т. Он дает уникальные возможности, выходящие за рамки лабораторной науки, остро ставя вопрос о валидации результатов последней в реальных условиях. Обсуждению этих проблем посвящены остальные разделы обзора. Основной фокус сделан на жировую ткань, поскольку ожирение связано прежде всего с ее дисфункцией. По-видимому, в развитие патологии критический вклад вносят иммунные взаимодействия, воспалительные и регенеративные процессы, со временем приводящие к функциональным изменениям на тканевом уровне. К последним, как мы полагаем, относится нарушение возобновления жировых депо, что вносит важный вклад в развитие ИР в жировой ткани и в патогенез СД2Т при ожирении.

ОЖИРЕНИЕ, ИР И СД2Т

Первичное ожирение является следствием избыточного поступления пищевых ресурсов [3]. Как анаболический гормон инсулин способствует запасанию энергетических избытков в виде двух основных энергетических запасов – краткосрочного и ограниченного гликогена и долговременного жира в виде триацилглицеридов (ТАГ) в адипоцитах жировой ткани. В норме энергетические запасы расходуются в перерывах между едой, главным образом при физической нагрузке (рис. 1). Адреналин и глюкагон стимулируют липолиз ТАГ в жировой ткани, вызывая выход свободных жирных кислот (СЖК) в кровь. СЖК циркулируют в крови в комплексе с альбумином и служат источником энергии для клеток периферических органов. Вместе с глицерином, образующимся в процессе липолиза в жировой ткани, СЖК также переносятся в печень, где подвергаются ресинтезу в ТАГ и упаковке в липопротеидные частицы очень низкой плотности. Последние транспортируют липиды к клеткам периферических тканей по кровотоку. Расположенные на поверхности эндотелия кровеносных сосудов липопротеинлипазы гидролизуют триглицериды в составе липопротеидных частиц. Освобождающиеся СЖК, а также те, которые транспортируются в комплексе с альбумином, переносятся к подлежащим тканям сквозь эндотелий за счет специальных транспортеров – белков, связывающих жирные кислоты. Адипоциты также содержат липопротеинлипазу и захватывают СЖК, замыкая цикл транспорта жиров (ТАГ-СЖК цикл) между печенью и жировой тканью. Этот процесс хорошо известен [4] и подробно описан в классических учебниках по биохимии [5]. Важно, что он работает всегда, независимо от избытка или недостатка пищевых ресурсов. Это позволяет гибко согласовывать приход, расход и запасание энергетических источников на системном уровне в соответствии с их поступлением или тратой за счет физической активности. Ожирение развивается в результате хронической перегрузки этой системы притоком глюкозы и СЖК из пищи, который существенно превышает их расход в тканях (рис. 1, пунктирные стрелки). При этом жировые депо насыщаются, а мышцы и печень накапливают гликоген. Длительное поддержание этого дисбаланса ведет к гипертрофии адипоцитов жировой ткани и активации адипогенеза – процесса образования новых жировых депо из резидентных прогениторных клеток – мезенхимальных стромальных клеток (МСК) жировой ткани [6].

Ожирение провоцирует возникновение ИР и служит основным фактором риска развития СД2Т, усугубляя течение метаболического синдрома. ИР проявляется как на системном, так и на клеточном уровне. На системном уровне ИР сначала выражается в задержке утилизации глюкозы в ответ на выброс инсулина. Это состояние характеризуется как нарушение толерантности к глюкозе и предиабет. При усилении ИР действие инсулина еще более ослабляется, глюкоза и инсулин остаются повышенными в крови даже натощак. Гипергликемия ведет к дисфункции панкреатических β-клеток вследствие глюкозотоксичности; к сниженной чувствительности клеток к инсулину присоединяется и недостаточность его продукции при поступлении пищи. Развивается устойчивая гипергликемия, за которой следует диагноз СД2Т.

В постабсорбтивный период мозг потребляет, независимо от инсулина, до 50% глюкозы из крови, а внутренние органы – еще 25% [7]. Остальные 25% приходятся на инсулин-зависимый захват, из которых 80–90% обеспечивается мышцами, тогда как на жировую ткань приходится ~5%. Эти цифры показывают, что мышцы вносят основной вклад в развитие системной ИР. Однако при ожирении вклад жировой ткани существенно увеличивается и может возрастать до 30–50% от поступающей с пищей глюкозы [8]. Однако гораздо более важно, что развитие ИР в жировой ткани тесно связано с хроническим (латентным) воспалением, поддерживаю-

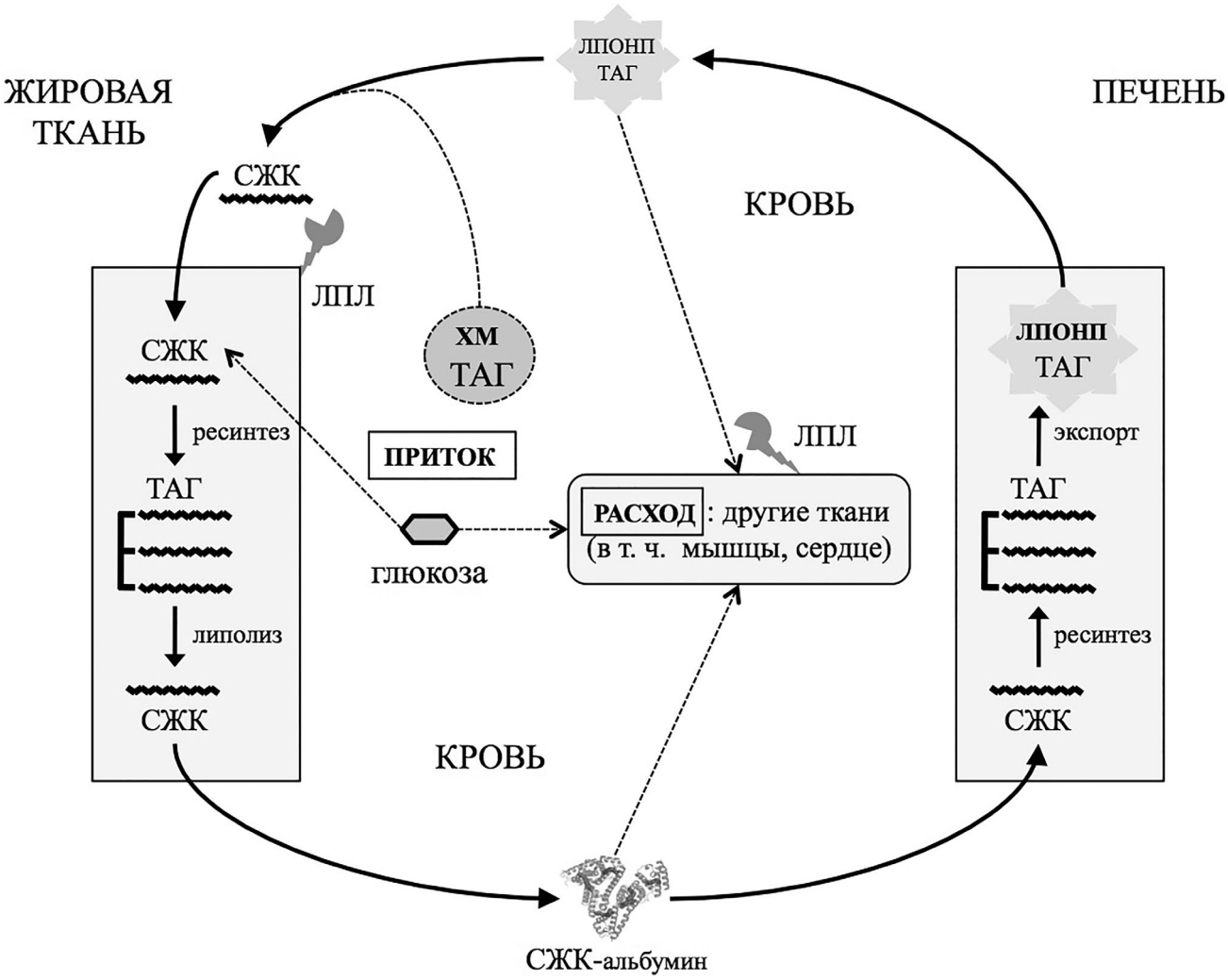

Рис. 1. Триглицерид-жирнокислотный (ТАГ-СЖК) цикл между жировой тканью и печенью. ТАГ-СЖК цикл определяет баланс притока, расхода и длительного запасания энергии в форме триацилглицеридов (ТАГ) [5]. Жиры непрерывно циркулируют между жировой тканью и печенью в виде СЖК в комплексе с альбумином и липопротеидных частиц очень низкой плотности (ЛПОНП). Приток энергии из пищевых источников обеспечивают хиломикроны (ХМ) и глюкоза, расход энергии осуществляют преимущественно мозг и мышцы. Поступление жиров из ЛПОНП и ХМ в ткани происходит в виде СЖК, выщепляемых из ТАГ липопротеинлипазой (ЛПЛ); остатки ЛПОНП (ЛПНП) и ХМ захватываются печенью

щим патологические изменения и метаболические сдвиги как на локальном, так и на системном уровне. Каким образом латентное воспаление вызывает и поддерживает ИР в жировой ткани, и какую роль при этом играют СЖК, подробнее обсуждается в 3-м разделе. Здесь же важно отметить, что в результате ИР активируется липолиз в жировой ткани, и баланс внутри ТАГ-СЖК цикла смещается в сторону повышенного уровня СЖК в крови. Закреплению этого дисбаланса способствует низкая утилизация СЖК мышцами в случае пониженной физической активности. Таким образом, у людей с ожирением, малоподвижным образом жизни и чрезмерной пищевой нагрузкой сильно возрастает риск дисбаланса внутри ТАГ-СЖК цикла, развития воспаления и ИР в жировой ткани. Весьма вероятно, что ожирение, воспаление и ИР формируют патологический триумвират на раннем этапе предиабета, создавая условия для дальнейшего развития СД2Т. Хотя причинно-следственные механизмы, связывающие эти события, на данный момент не до конца понятны, сомнений практически нет в том, что они многогранны. Скорее всего, они реализуются как на молекулярном уровне внутриклеточной сигнализации в адипоцитах, так и на паракринном уровне внутри жировой ткани, а также на системном уровне. Последний объединяет взаимодействие разных органов, как показывает пример ТАГ-СЖК цикла, с вероятным участием эндокринной системы и обратных связей, форми-

руемых гормонами периферических тканей, такими как адипокины и миокины.

На клеточном уровне инсулин действует хотя и тканеспецифично, но всегда посредством связывания со специфическим рецептором и активации нескольких сигнальных каскадов, главным из которых является PI3-киназный каскад и протеинкиназа B/Akt [9–11]. Все вариации клеточных реакций на инсулин возникают на пострецепторном уровне и зависят от типа клетки. Они преимущественно носят метаболический характер и лишь в меньшей степени связаны с транскрипционной регуляцией. Рецептор-зависимая сигнализация ведет к активации захвата глюкозы, синтезу гликогена, жирных кислот и триглицеридов, а также к синтезу белка в клетках. При этом инсулин тормозит обратные процессы – распад гликогена, глюконеогенез и транспорт жирных кислот в митохондрии для β-окисления. Отличительной особенностью передачи сигнала от рецептора инсулина в клетках является участие специфического белка – субстрата инсулинового рецептора (IRS). Это каркасный (скаффолдовый) белок, который связывает и инициирует первичные сигнальные молекулы, которые подробнее рассмотрены в других обзорах [11, 12]. Важно, что IRS является точкой приложения отрицательных обратных (feedback) и боковых (crosstalk) связей, выключающих внутриклеточную сигнализацию от рецептора инсулина [12–15]. Эти механизмы несколько различаются в разных инсулин-зависимых тканях и более подробно представлены в следующем разделе.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ИР

Как заболевание СД2Т был известен давно. Лишь в последние десятилетия он приобрел характер эпидемии в развитых странах, скорее всего благодаря наличию легкодоступных пищевых источников и распространению малоподвижного образа жизни. Аналогично связь между СД2Т, глюкозотолерантностью, избыточным весом и высоким уровнем СЖК в крови была давно замечена. Многие исследования, начиная с нетривиального выбора испытуемых [16] до тщательно охарактеризованных пациентов [17], выявили уровень СЖК в крови людей без диабета в диапазоне примерно до 0,6 мМ, но выше 0,6–0,7 мМ у больных СД2Т. Соответственно, многие лабораторные исследования позднее проводились на добровольцах или животных, которым внутривенно вводили смеси 0,3–2 мМ липидов (например, Intralipid), близкие по составу к таковым в плазме крови. Эти исследования дали веские основания заключить, что ожирение и дислипидемия (т.е. нарушение липидного обмена), связанные с повышенным уровнем СЖК в крови, критичны для развития ИР и последующего СД2Т [18].

Более 50 лет назад анализ связи СЖК и ИР привел Филипа Рэндла к формулировке идеи о глюкозо-жирнокислотном цикле и к гипотезе о конкуренции жирных кислот и глюкозы за использование в качестве источников энергии в клетках [19]. Фактически Рэндл рассматривал левую и среднюю часть цикла, показанного на рис. 1, без липидного обмена в печени. Основываясь на феномене о том, что повышенный уровень (избыток) СЖК в крови подавляет утилизацию глюкозы клетками (преимущественно мышечными), Рэндл предположил: (1) использование метаболизма липидов или углеводов клетками имеет реципрокный характер (т.е. преимущество имеет только один источник энергии); (2) повышение СЖК в крови подавляет катаболизм глюкозы в мышцах; (3) это действие СЖК опосредовано ингибированием пируватдегидрогеназного комплекса, фосфофруктокиназы-1 и гексокиназы (т.е. гликолиза) за счет накопления ацетил-КоА и НАДН в митохондриях, цитрата и глюкозо-6-фосфата в цитоплазме; и (5) преимущественное окисление жирных кислот подавляет способность инсулина активировать транспорт глюкозы в клетки [20].

Фактически Рэндл делал основной акцент на метаболический характер влияния СЖК на метаболизм углеводов [21] (рис. 2, *а*). Его ключевое положение было в том, что при окислении СЖК в митохондриях повышаются соотношения ацетил-КоА/КоА и НАДН/НАД$^+$, что снижает активность пируватдегидрогеназного комплекса, а выходящий в цитоплазму цитрат ингибирует фосфофруктокиназу-1. Вследствие этого подавляется прохождение гликолиза, и в клетках накапливается глюкозо-6-фосфат, который тормозит активность гексокиназы и фосфорилирование глюкозы. Глюкоза накапливается внутри клетки, препятствуя входу извне. Хотя влияние СЖК на инсулин-зависимый транспорт глюкозы в клетки не исключалось, вклад этого механизма считался незначительным по косвенным результатам ряда работ [20].

Первые указания на возможность того, что СЖК снижают инсулин-зависимый захват глюкозы, были получены в работах Бодена и соавт. в 1990-х годах (см. обзор [22]). Однако ключевые результаты чуть позже представил Джеральд Шульман с соавт. Используя ^{31}P и ^{13}C изотопы и магнитно-резонансную спектроскопию, они

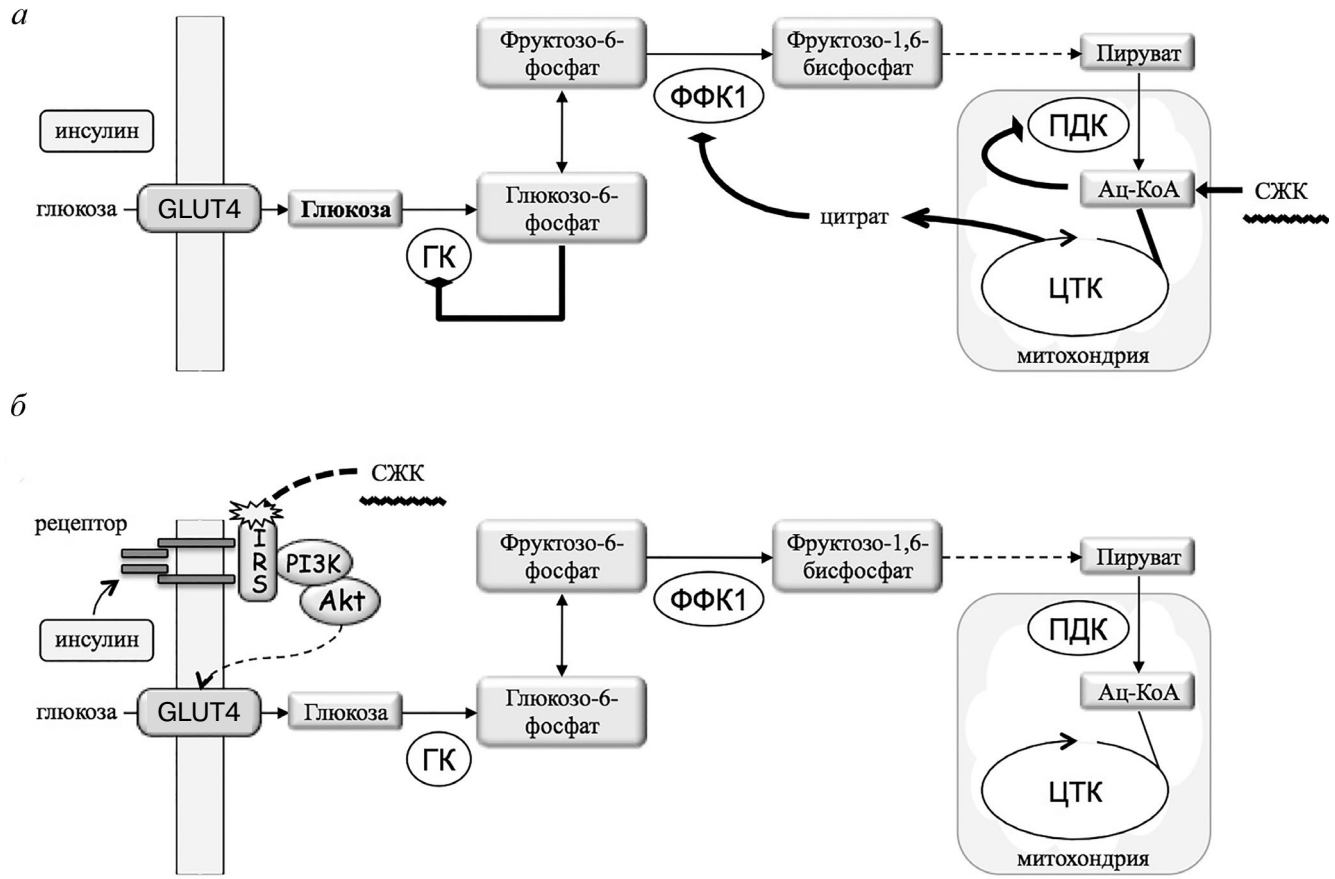

Рис. 2. Гипотезы механизма развития липид-зависимой ИР в мышцах. *а* – Метаболический механизм, предложенный Ф. Рэндлом [20, 21]; *б* – сигнальный механизм Дж. Шульмана [10, 25]. *а* – СЖК нагружают цикл трикарбоновых кислот Кребса (ЦТК) в обход пирувата, поступающего из гликолиза, поднимая уровень ацетил-КоА, цитрата и НАДН (не показан). Ацетил-КоА ингибирует пируватдегидрогеназный комплекс (ПДК), а цитрат поступает в цитозоль, где подавляет активность фосфофруктокиназы-1 (ФФК1). В результате этого гликолиз тормозится и повышается уровень глюкозо-6-фосфата, что снижает активность ГК. Таким образом, уровень глюкозы в клетке тоже повышается и сдвигает равновесие в сторону меньшего поступления глюкозы извне. Однако прямые измерения с помощью ЯМР-спектроскопии ^{31}P- и ^{13}C-изотопов глюкозы показали, что уровень глюкозы и глюкозо-6-фосфата на самом деле не повышается, а падает. Был предложен альтернативный механизм (*б*), который предполагает, что СЖК нарушают инсулин-зависимый транспорт глюкозы в клетке, препятствуя активации инсулинового каскада (рецептор>IRS>PI3-киназа (PI3K)>Akt) и встраиванию глюкозного транспортера GLUT4 в клеточную мембрану

обнаружили, что внутриклеточный уровень глюкозы и глюкозо-6-фосфата в мышцах падает после введения испытуемым СЖК, а не возрастает, как это предсказывала гипотеза Рэндла [23, 24]. Последующие работы также выявили нарушение активности PI3-киназного каскада и привели к пониманию того, что развитие ИР при действии СЖК связано в первую очередь с дефектом инсулин-зависимого транспорта глюкозы в клетки (см. обзор [25]) (рис. 2, *б*).

Сейчас эта точка зрения доминирует, и гипотеза Рэндла (рис. 2, *а*) отошла на второй план, но вполне вероятно, что в реальности истина где-то посредине, и каждый механизм вносит свой вклад [26]. Более того, в последние годы стало ясно, что GLUT4, считавшийся ранее инсулин-зависимым транспортером глюкозы, регулируется также АМФ-зависимой протеинкиназой (AMPK) независимо от инсулина. Учитывая, что AMPK фактически является энергетическим сенсором клетки, а снижение ее активности критично для дисбаланса ТАГ-СЖК цикла и развития СД2Т, участие AMPK, вероятно, следует также включить в рассмотрение, дополняя механизм развития ИР новыми компонентами [27].

Важным шагом в расшифровке механизма ИР была демонстрация связи ИР с появлением так называемых эктопических жиров, т.е. липидов, депонируемых не там, где им положено быть в организме. Механизм этого явления аналогичен ожирению и связан со снижением

функции митохондрий. Это снижение может происходить как естественным образом (например, с возрастом), так и при генетической предрасположенности или аномалиях (например, липодистрофия) [25]. На этом фоне избыточное питание может вызывать нарушение митохондриального окисления жирных кислот и перегрузку ТАГ-СЖК цикла (рис. 1). Экспериментально этот феномен был продемонстрирован у трансгенных животных, сверхэкспрессирующих липопротеинлипазу в печени [28] или в скелетных мышцах [29]. Избыточные жиры появлялись в виде капель специфически в этих органах. Важно, что эктопический жир располагается внутри, а не вне клеток. Следствием таких нарушений липидного обмена в мышцах является саркопения, а в печени – неалкогольная жировая болезнь печени (ожирение печени). Именно такая локализация создает условия возникновения аберрантной сигнализации с участием липид-зависимых и воспалительных киназ – двух групп ферментов, наиболее критичных для прерывания передачи сигнала от инсулинового рецептора к транспорту глюкозы в клетки.

Активация рецептора инсулина и последующая сигнализация требуют фосфорилирования рецептора и IRS по остаткам Tyr [9, 10]. Связывание инсулина вызывает автофосфорилирование рецептора и связывание IRS. После этого рецептор фосфорилирует сам IRS по нескольким остаткам Tyr, которые становятся площадкой для связывания адаптерных белков, узнающих короткие последовательности, содержащие фосфотирозин. В том числе Tyr612 в составе IRS связывает регуляторную субъединицу PI3-киназы, снимая блок с каталитической субъединицы, которая фосфорилирует фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат (PIP2) до фосфатидилинозитол-3,4,5-трисфосфата (PIP3). PIP3 вызывает переход на мембрану белков, имеющих специальные PH-домены и узнающие инозитольные кольца этих фосфолипидов, фосфорилированные в 3'-положении. Главными мишенями PI3-киназного каскада являются фосфоинозитид-зависимая киназа PDK1 и протеинкиназа B (Akt), несущие такой PH-домен. PDK1 является мастер-регулятором целого ряда так называмых AGC-киназ [30], к которым относятся цАМФ-зависимая (A), цГМФ-зависимая киназы (G) и протеинкиназы C (C), давшие название этой группе киназ. PDK1 активирует эти ферменты, фосфорилируя остаток в их активационной петле. В Akt таким остатком является Thr308, фосфорилирование которого абсолютно необходимо для активации Akt. Кроме того, для эффективного узнавания своих субстратов, PDK1 требует наличия дополнительного фосфорилирования внутри так называемой гидрофобной петли киназ-субстратов [30]. В Akt это Ser473, за фосфорилирование которого отвечает киназа mTOR, входящая в состав белкового комплекса mTORC2, формируемого белком Rictor. Поскольку mTORC2 также активируется под действием PDK1, полноценная активация Akt оказывается полностью зависимой от PI3-киназного каскада.

В клетках у Akt много субстратов, поэтому участие PI3-киназного каскада отмечено в широком диапазоне клеточных реакций, от метаболических до геномных [31]. В отношении быстрых метаболических реакций инсулин-зависимых тканей ключевое значение имеет регуляция транспорта глюкозы в клетки мышечной и жировой тканей и глюконеогенеза в печени. Во всех этих случаях нарушение инсулин-зависимой активации PI3-киназного каскада и Akt рассматриваются в настоящее время как основной молекулярный механизм ИР и метаболических нарушений, связанных с СД2Т [10, 25].

Наиболее подробно механизм липид-зависимого выключения IRS исследован в мышцах, где он устроен наиболее просто [23, 32] (рис. 3, *а*). В течение 1980–1990-х гг. в большом числе работ было показано, что накопление эктопических жиров в мышцах ведет к повышению уровня диацилглицерола (ДАГ) и активации протеинкиназ C (PKC) (см. обзор [10]). PKC представляют собой широкую группу родственных ферментов, которые разделяют на 3 группы по способу активации. Классические PKC (cPKC, изоформы α, β, γ) являются Ca^{2+}-, фосфолипид- и ДАГ-зависимыми, «новые» PKC (nPKC, изоформы δ, ε, θ, η) требуют для активации только ДАГ, а нетипичные PKC (aPKC, изоформы ζ, λ, ι) активируются без участия Ca^{2+} и ДАГ. Благодаря одиночной аминокислотной замене в участке связывания ДАГ активация nPKC происходит более эффективно и длительно. Именно nPKC отвечают за возникновение ИР в мышцах и печени.

В итоге многочисленных исследований в клеточных, животных и нокаутных моделях было установлено, что за возникновение ИР в мышцах отвечает преимущественно nPKCθ и, возможно, отчасти nPKCδ, а nPKCε – за ИР в печени [10, 25]. Наконец было показано, что в мышцах nPKCθ фосфорилирует Ser1101 в IRS-1 и нарушает фосфорилирование IRS по остаткам Tyr в ответ на инсулин [33]. Фосфорилирование IRS по Ser1101 усиливалось в мышцах человека после липидной инфузии в кровоток, вызывающей ИР [34].

Механизм липид-зависимой ИР в печени гораздо более сложен. Это связано с тем, что пе-

чень – многофункциональный орган и главный метаболический узел организма. Печень является мишенью инсулина, но он активирует не захват, а запасание глюкозы в виде гликогена, и тормозит синтез глюкозы *de novo*. Активация гликогеногенеза происходит сочетанным Akt-зависимым выключением киназы фосфорилазы и киназы гликогенсинтазы-3 (рис. 3, *б*). В результате падает активность фосфорилазы и скорость расщепления гликогена, но восстанавливается активность гликогенсинтазы и синтез гликогена. Инсулин подавляет глюконеогенез за счет Akt-зависимого удержания в цитозоле транскрипционного фактора FOXO1, иначе FOXO1 перемещается в ядро, где активирует экспрессию ключевых ферментов глюконеогенеза – фосфоенолпируват-карбоксикиназы и глюкозо-6-фосфатазы, и подавляет экспрессию глюкокиназы.

Подобно ситуации в мышцах, накопление эктопических жиров в печени ведет к ДАГ-зависимой активации nPKCε. Однако в отличие от мышц nPKCε фосфорилирует не IRS, а Thr1160 в рецепторе инсулина [35] (рис. 3, *б*). Это крайне консервативный остаток, фосфоимитирующая мутация которого практически полностью инактивирует рецептор, а нефосфорилируемая мутация делает животных устойчивыми к развитию ИР в печени в условиях высокожировой диеты [35]. Потеря активности рецептора ведет к инактивации инсулинового каскада и отключению Akt-зависимого ингибирования гликоген-фосфорилазы и FOXO1. FOXO1 переходит в ядро, где реактивирует экспрессию фосфоенолпируват-карбоксикиназы и глюкозо-6-фосфатазы и подавляет экспрессию глюкокиназы. Суммарным результатом является снижение захвата избыточной глюкозы из кровотока (после еды), активация распада гликогена и глюконеогенеза с последующим выходом глюкозы в кровоток. В условиях развитой ИР при СД2Т вклад печени в развитие и поддержание гипергликемии (особенно натощак) становится принципиальным.

Гомеостаз жировой ткани связан с возможностью длительного хранения значительных объемов жировых запасов при непрерывной работе ТАГ-СЖК цикла (рис. 1), что отражает постоянный обмен этих запасов. Адипоциты достаточно хорошо защищены от липид-зависимого повреждения. Понятие «эктопических» липидов к ним неприменимо, а роль nPKC в индукции жировой ИР скорее всего или минорна, или вообще отсутствует. Паракринная регуляция с участием других клеток, преимущественно макрофагов, играет ключевую роль в изменениях метаболизма адипоцитов и его нарушениях, включая ИР. Более подробно она описана в следующих разделах. Важно, что развитие ИР в адипоцитах подчиняется тому же принципу – отключение инсулин-зависимого PI3-киназного каскада, Akt, и транспорта глюкозы в клетки.

Резидентные макрофаги жировой ткани служат мишенями для многочисленных цитокинов и адипокинов, вырабатываемых адипоцитами (рис. 3, *в*). Сигналом для выброса цитокинов служат разные внешние факторы, в том числе комплекс СЖК с альбумином. Через воспалительные рецепторы фактора некроза опухолей (TNFR) и толл-подобные рецепторы 2-го и 4-го типов (TLR2/TLR4) они активируют каскады с участием IKK и JNK и транскрипционных факторов NF-κB и AP-1. При ожирении уровень СЖК в плазме крови повышен, и активация TLR4 усиливается. Кроме того, гипертрофия жировой ткани и гипоксия, вызванная ожирением, усиливают экспрессию провоспалительных цитокинов, которые выступают хемоаттрактантами и привлекают в жировую ткань моноциты из кровотока. Последующая дифференцировка моноцитов в провоспалительные макрофаги (M1) ведет к усилению паракринного действия макрофагов на адипоциты. Порочный круг замыкается, повышая воспалительный фон и активность воспалительных киназ IKK и JNK в адипоцитах. IKK и JNK вызывают ИР, выключая активность инсулинового каскада (рис. 3, *в*). Роль этих киназ была наиболее убедительно продемонстрирована в моделях генетических нокаутов IKKβ [36] и IKKε [37], JNK1 [38] и JNK2 [39]. Однако удивительно, что участок фосфорилирования этими киназами в IRS точно не идентифицирован. Наиболее кандидатными считались остатки Ser302 и Ser307 [40], но их мутации не дали ожидаемых изменений ИР у мышей, находящихся на высокожировой диете [41, 42]. Таким образом, несмотря на убедительные доказательства роли воспаления и воспалительных киназ IKK и JNK в развитии ИР в жировой ткани, остаются вопросы о мишенях этих киназ в адипоцитах и о роли серинового фосфорилирования IRS.

Суммируя механизмы развития ИР при ожирении, можно сделать один принципиальный вывод – все они прочно ассоциированы с нарушением липидного обмена и повышенным уровнем СЖК в кровотоке и интерстициальной среде, отражая состояние дислипидемии. Однако несмотря на то, что существует устойчивое мнение о ключевой роли серинового фосфорилирования IRS в инактивации инсулинового каскада и возникновении ИР, окончательных доказательств для всех инсулин-зависимых тканей пока нет. Учитывая вероятный вклад других механизмов, включая метаболическую гипотезу

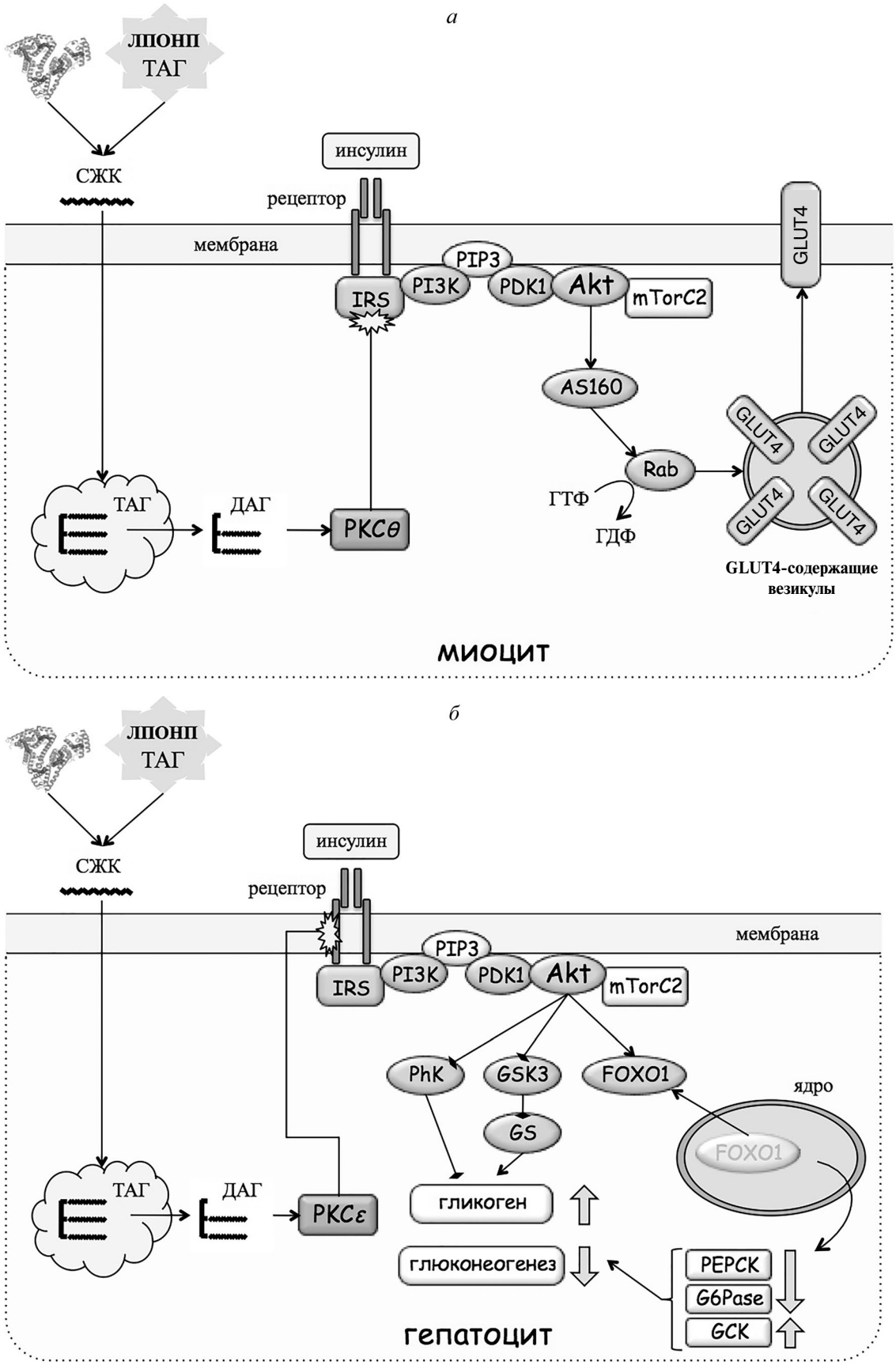
а
ЛПОНП
ТАГ
СЖК
инсулин
рецептор
мембрана
GLUT4
PIP3
IRS
PI3K
PDK1
Akt
mTorC2
AS160
Rab
ГТФ
ГДФ
ТАГ
ДАГ
PKCθ
GLUT4-содержащие везикулы
МИОЦИТ
б
ЛПОНП
ТАГ
СЖК
инсулин
рецептор
мембрана
PIP3
IRS
PI3K
PDK1
Akt
mTorC2
PhK
GSK3
FOXO1
ядро
GS
FOXO1
ТАГ
ДАГ
PKCε
гликоген
глюконеогенез
PEPCK
G6Pase
GCK
гепатоцит

Рис. 3.

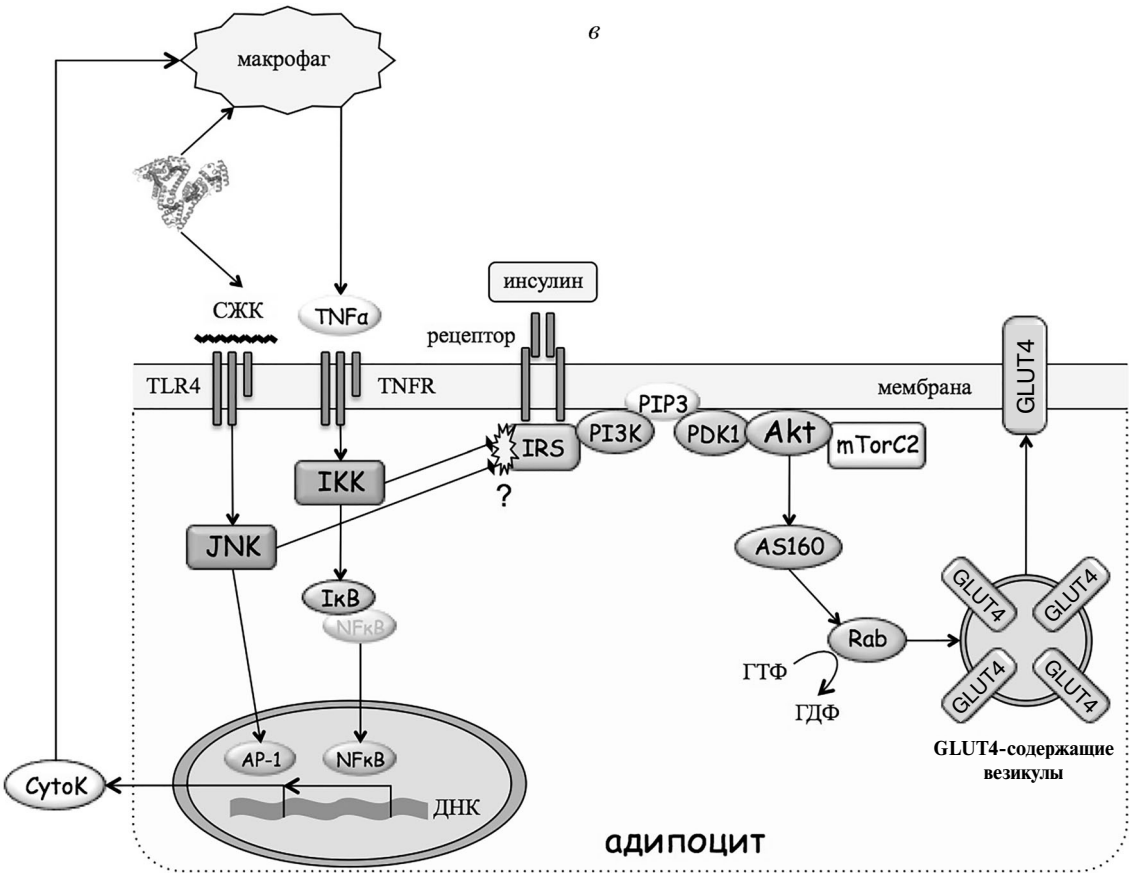

Рис. 3. Молекулярные механизмы развития ИР. *а* – Развитие ИР в мышечной ткани. Накопление ТАГ в составе эктопических жиров повышает уровень диацилглицерола (ДАГ) и активацию «новых» изоформ PKC. PKCθ фосфорилирует IRS по Ser1101, нарушая тирозиновое фосфорилирование IRS в ответ на активацию инсулинового рецептора. В результате инсулин перестает активировать PI3-киназный каскад, киназу Akt и второй белковый комплекс mTOR (mTORC2). AS160 является субстратом Akt и фактором обмена ГДФ на ГТФ в малой ГТФ-азе Rab, которая отвечает за внутриклеточный транспорт на клеточную мембрану везикул, содержащих транспортер глюкозы GLUT4. Инактивация инсулинового каскада делает невозможным мобилизацию GLUT4 и инсулин-зависимый захват глюкозы; *б* – развитие ИР в печени. Накопление эктопических липидов ведет к активации PKCε, которая фосфорилирует рецептор инсулина по Thr1160 и нарушает активацию PI3-киназного каскада, мишенью которого служат киназа фосфорилазы (PhK), киназа гликогенсинтазы (GSK3) и гликогенсинтаза (GS), а также транскрипционный фактор FOXO1, регулирующий экспрессию фосфоенолпируват-карбоксикиназы (PEPCK), глюкозо-6-фосфатазы (G6Pase) и глюкокиназы (GCK). В совокупности, инактивация инсулинового каскада в печени ведет к усилению распада гликогена и синтеза глюкозы путем глюконеогенеза; *в* – развитие ИР в жировой ткани. СЖК сходным образом активируют воспалительные каскады в адипоцитах и макрофагах, создавая самоподдерживающийся цикл с участием провоспалительных цитокинов (CytoK) и TNFα как основного представителя макрофагальных цитокинов. JNK и IKK фосфорилируют IRS, инактивируя инсулиновый каскад. Подробности см. в тексте

Рэндла и нарушения мышечной активности с участием AMPK, перспективы для дальнейших исследований и создания объединяющей теории остаются широкими.

ИММУННЫЕ КЛЕТКИ И ЛАТЕНТНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ В ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Хотя многие протеинкиназы способны фосфорилировать IRS по остаткам Ser *in vitro* и в клетках [12, 14, 15], в жировой ткани *in vivo* достоверно показано только участие JNK и IKK. Они активируются разнообразными стрессорными воздействиями, которые прямо или косвенно усиливают воспалительные сигнальные каскады в клетке. Латентное воспаление в жировой ткани, приводящее к ИР, развивается из-за многих факторов, сопутствующих избыточному накоплению липидов в адипоцитах. Классически выделяют 4 основных компонента, связывающие ожирение, латентное воспаление и ИР в жировой ткани: гиперлипидемия, гипоксия, стресс эндоплазматического ретикулума

(ЭПР) и окислительный стресс. Все эти состояния развиваются в жировой ткани по различным механизмам, но объединяет их активация воспалительных транскрипционных факторов NF-kB и AP-1. Оба этих фактора вызывают экспрессию провоспалительных генов и секрецию провоспалительных цитокинов, что по аутокринному и паракринному механизмам замыкает патологический круг и вызывает самоподдерживающийся цикл развития латентного воспаления жировой ткани (рис. 3, *в*).

Классически воспаление возникает как реакция иммунных клеток на появление чужеродных молекул, которые попадают в организм при инфекции, являются продуктами повреждения и гибели клеток или аберрантной иммунной реакции на собственные компоненты. Соответственно, молекулярные наборы этих стрессовых сигналов (molecular patterns) принято разделять на инфекционные (PAMP, pathogen-associated), продукты повреждения (DAMP, damage-associated) или стресса (SAMP, stress-associated) [43]. СЖК действуют как неспецифические активаторы воспаления, активируя TLR4 (рис. 3, *в*). Внутри клетки все рецептор-зависимые воспалительные каскады скрещиваются на уровне ключевых киназ. К последним относятся стресс-зависимые киназы JNK1/2 и семейство киназ IKK с тремя изоформами (α, β и γ), имеющими различающиеся функции [11]. Киназы JNK активируют транскрипционный фактор AP-1, а семейство киназ IKK – транскрипционный фактор NF-kB, запуская экспрессию провоспалительных генов. Рецепторы TLR4 присутствуют также на поверхности макрофагов, эндотелиоцитов и других клеток, находящихся в жировой ткани. Их активация в макрофагах дает сходные реакции, усиливая экспрессию и выброс провоспалительных цитокинов, классическим представителем которых является фактор некроза опухолей (TNFα). Макрофагальные цитокины действуют паракринно, активируя рецепторы цитокинов на поверхности адипоцитов, в том числе классический TNFR. Рецепторы цитокинов замыкают и поддерживают цикл, обеспечивающий развитие латентного воспаления [44].

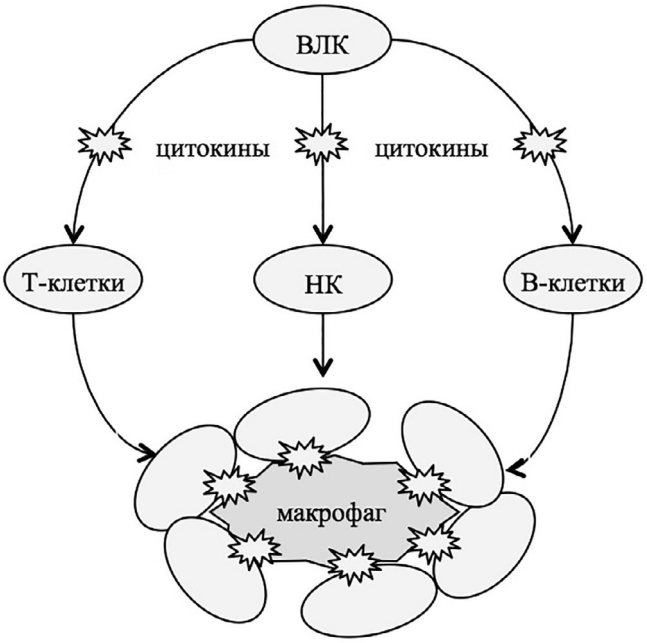

Рис. 4. Участие иммунных клеток в регуляции иммунного статуса и состояния адипоцитов в жировой ткани. Эта регуляция организована иерархически. Главную роль играют врожденные иммунные клетки (ВЛК, innate lymphoid cells). Они модулируют секреторный профиль других иммунных клеток – Т-клеток, В-клеток, натуральных киллеров (НК), которые влияют на фенотип (иммунный статус) макрофагов. Являясь наиболее эффекторными иммунными клетками, макрофаги регулируют состояние адипоцитов и инсулиновую чувствительность жировой ткани

Существенную роль в поддержании и развитии латентного воспаления жировой ткани играют иммунные клетки – еще одна группа модуляторов гомеостаза жировой ткани (рис. 4). Все эти клетки содержат толл-подобные рецепторы и рецепторы цитокинов, поэтому неизбежно становятся участниками латентного воспаления. Первичные иммунные клетки стоят на самой вершине иерархии и представляют собой врожденные лимфоидные клетки (ВЛК, innate lymphoid cells). Выделяют 3 основных фенотипа ВЛК, обладающих различным набором поверхностных маркеров, спектром экспрессирующихся генов и секретируемых факторов. Эта классификация основана на наличии разных транскрипционных факторов. Для ВЛК 1-го типа характерна активность транскрипционного фактора T-bet, для ВЛК 2-го типа – GATA3, для ВЛК 3-го типа – RORγT. ВЛК 1-го и 3-го типа обеспечивают развитие латентного воспаления жировой ткани при ожирении, а ВЛК 2-го типа поддерживают гомеостаз, секретируя противовоспалительные цитокины ИЛ-4 и ИЛ-13. Более того, ВЛК 1-го типа способны управлять дифференцировкой (поляризацией) моноцитов и макрофагов в провоспалительном направлении, что усиливает роль этих клеток в процессе поддержания латентного воспаления и ИР жировой ткани [45–47].

Помимо макрофагов, тесную взаимосвязь с ВЛК демонстрируют Т-лимфоциты (рис. 4). Как и макрофаги, они также могут претерпевать поляризацию с изменением секреторной активности. Подтипы хелперных лимфоцитов отличаются экспрессией транскрипционных факто-

ров, активирующих эффекторные гены. Th1-лимфоциты экспрессируют транскрипционные факторы T-bet и Blimp1, Th2 – GATA3 и Blimp1, Th17 – RORγT и IRF4. Гомеостаз жировой ткани поддерживается Th2- и Treg-лимфоцитами. Они секретируют противовоспалительные факторы роста и цитокины (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 для Th2 и ИЛ-10 и трансформирующий фактор роста TGFβ для Treg), ограничивая популяцию воспалительных Th1-клеток. Ожирение сопровождается значительной инфильтрацией жировой ткани Th1- и Th17-лимфоцитами. Секретируемые ими факторы (интерферон-γ для Th1; ИЛ-17, ИЛ-21 и ИЛ-22 для Th17) являются провоспалительными. С их помощью в жировой ткани поддерживается конститутивный уровень воспаления [48–50].

В-лимфоциты также принимают активное участие в гомеостазе жировой ткани (рис. 4). По-видимому, их накопление и активация вызывается молекулами, образующимися при повреждении клеток [51]. При ожирении развивается В-лимфоцитарная инфильтрация жировой ткани. В-лимфоциты активно участвуют в провоспалительной поляризации макрофагов, активно поддерживая латентное воспаление жировой ткани. Помимо лимфоцитов, в регуляции ИР жировой ткани активное участие принимают НК-клетки (натуральные киллеры). Основным направлением их действия является поляризация макрофагов [52, 53].

Наименее изученной группой иммунных клеток в патогенезе СД2Т являются дендритные клетки, что связано с трудностью их отличия от М1-макрофагов, имеющих такие же поверхностные маркеры. Дендритные клетки участвуют в формировании латентного воспаления жировой ткани, регулируя инфильтрацию жировой ткани Т-лимфоцитами и их дифференцировку [54, 55].

Все эти группы иммунных клеток регулируют активность, метаболизм и поляризацию наиболее эффекторных иммунных клеток – макрофагов. Выделяют 2 основных фенотипа макрофагов – провоспалительный (М1) и противовоспалительный (М2), которые являются результатом их поляризации, т.е. дополнительной дифференцировки с изменением набора экспрессируемых и секретируемых цитокинов. Направление поляризации макрофагов вносит критический вклад в развитие ожирения и ИР в жировой ткани. Этот процесс контролируется окружением – иммунными клетками, цитокинами и другими сигнальными молекулами. Внутри клеток он зависит от взаимодействия сигнальных каскадов, транскрипционных факторов и эпигенетических механизмов. Канонический сигнальный каскад IRF/STAT, активируемый интерферонами и толл-подобными рецепторами, сдвигает фенотип макрофагов в сторону М1-поляризации, в то время как цитокины ИЛ-4 и ИЛ-13 сдвигают поляризацию в М2-фенотип STAT6-зависимым образом [56]. При ожирении жировая ткань активно секретирует цитокины, стимулирующие поляризацию макрофагов в провоспалительный М1-фенотип и способствующие М2>М1 переходу, поддерживая латентное воспаление в жировой ткани [57].

ЛАТЕНТНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ И СИСТЕМНАЯ ИР

Представленные выше данные убедительно свидетельствуют о том, что по крайней мере в жировой ткани воспаление тесно связано с липид-зависимой ИР, которая, в свою очередь, связана с ожирением. Однако вопрос о причинно-следственной связи воспаления и ИР, а также о роли воспаления в системной ИР не столь очевиден, и до настоящего времени не получил окончательного ответа. Тот факт, что латентное (хроническое) воспаление почти всегда протекает в жировой ткани, гипертрофированной при ожирении, зачастую способствует развитию ИР [3, 44], а активность воспалительных каскадов в клетках повышена в условиях *in vitro*, при которых развивается ИР [58], предполагает причинно-следственный характер взаимосвязи ИР и латентного воспаления. Однако латентное воспаление (например, при аутоиммунных заболеваниях) далеко не всегда приводит к системной ИР и СД2Т, а СД2Т, развитие которого не связано с ожирением, не всегда задействует воспалительную компоненту. Это значит, что связь латентного воспаления и ИР не является обязательной *a priori*, но в случае ожирения может быть самодостаточной для развития липид-зависимой ИР.

Учитывая центральную роль жировой ткани в системном метаболизме энергетических источников (рис. 1) и ведущую роль СЖК в индукции ИР во всех инсулин-зависимых тканях (рис. 3), можно предположить, что в организме патологический процесс может стартовать в жировой ткани, активно поддерживаться в ней за счет ауто- и паракринных взаимодействий адипоцитов, макрофагов и других лейкоцитов (рис. 3, *в* и рис. 4), а позже «распространяться» в другие органы. Хотя этот процесс нельзя считать в прямом смысле инфекционным, эти два явления имеют много общего. СЖК можно рассматривать как физические индукторы воспалительной реакции, аналогичные DAMP или SAMP как по размеру, так и по механизму

действия через воспалительные рецепторы и сигнальные каскады клеток-мишеней. СЖК не являются антигенами, а воздействуют на рецепторы непосредственно, минуя стадию связывания с антителами. Комплексы СЖК с альбумином всегда присутствуют в циркуляции, в норме составляя до 0,6 мМ (в пересчете на СЖК) и не вызывая значимой воспалительной реакции. Любопытно, что лишь небольшое увеличение уровня СЖК в крови (порядка 30%, до более чем 0,7 мМ у пациентов с СД2Т [17]) ведет к такой реакции с большими функциональными последствиями. Возможно, эту реакцию определяет не только и даже не столько высокий уровень СЖК в плазме крови, сколько его удержание, недостаточная емкость альбумина в качестве акцептора СЖК или другие факторы (см. следующий раздел). Хотя действие СЖК явно отличается от классической иммунной реакции, это не означает, что СЖК не могут влиять на В-клетки и вызывать или нарушать в них реакции, подобные тем, которые вызывают презентирующие клетки. Этот вопрос требует отдельного изучения, также как и вопрос об участии этих клеток в системном «распространении» ИР.

Согласно общепринятой точке зрения, воспаление является ключевым фактором риска, вызывающим ИР жировой ткани [3, 44, 57, 59]. В последнем разделе обсуждается возможность противодействия ИР с помощью различных антивоспалительных соединений как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях. Мы также выявили потенциал антивоспалительного ИЛ-4, который дал положительный результат в клеточной модели индукции ИР в адипоцитах 3T3-L1 [60]. Кроме того, разные способы индукции ИР в адипоцитах 3T3-L1 были успешны только тогда, когда происходила длительная активация воспалительного каскада [58]. Все эти данные свидетельствуют в пользу воспаления, как основного индуктора ИР.

Вместе с тем результаты исследования с использованием животных моделей, клеточных линий и биоптатов жировой ткани человека показывают, что воспаление в жировой ткани может развиваться вследствие ИР [61]. В модели адипоцит-специфичного нокаута по гену *Rictor* (организатор комплекса mTORC2) у мышей (мыши AdRiKO) высокожировая диета вызывала развитие системной ИР, инфильтрацию висцерального белого жира макрофагами и развитие воспаления, но не в обратной последовательности. Ожирение провоцировало ИР, что приводило к усилению экспрессии моноцитарного хемоаттрактанта MCP-1 и миграции в жировую ткань главным образом M1-макрофагов, вызывающих воспаление. В этой работе был сделан вывод о том, что активация mTORC2 препятствует развитию ИР независимо от ожирения, поэтому эффект высокожировой диеты проявляется сильнее у мышей AdRiKO, а у мышей дикого типа активация mTORC2 должна иметь протективный эффект. Очевидный вопрос о том, влияет ли ожирение на активность mTORC2 и развитие первичной ИР у людей, был также частично затронут. У тучных людей mTORC2 оказался менее активен, чем у здоровых, а фосфорилирование Ser473 в Akt (репортерный субстрат mTORC2) было снижено и обратно коррелировало с индексом массы тела [61]. Хотя экспрессия MCP-1 и CD68 у пациентов с морбидным ожирением была выше и коррелировала с индексом массы тела, причинно-следственный механизм не мог быть определен в силу невозможности экспериментов на людях. Также остался за кадром и вопрос о различиях в активности mTORC2 у пациентов с СД2Т и здоровых доноров.

Таким образом, в контексте патогенеза СД2Т принципиальную значимость приобретает механизм поддержания состояния системной ИР, возникшей в результате дислипидемии и запуска внутриклеточных механизмов, рассмотренных выше для разных тканей (рис. 2 и рис. 3). Он обусловлен цикличным характером взаимосвязи дислипидемии, хронического воспаления и ИР, что поддерживает активность этого механизма в течение длительного времени (рис. 5). При ожирении уровень СЖК в плазме крови повышен, вызывая ИР в мышцах и печени путем прерывания передачи сигнала от рецептора инсулина внутрь клеток. В то же время СЖК действуют на резидентные макрофаги жировой ткани и активируют воспалительные реакции. Кроме того, СЖК действуют на циркулирующие иммунные клетки, вызывая инфильтрацию ими жировой ткани. Как результат, воспалительный фон в жировой ткани повышается и поддерживается за счет постоянной провоспалительной реакции макрофагов и других иммунных клеток. Развивается хроническое вялотекущее (латентное) воспаление, которое усиливает липолиз и выброс СЖК из адипоцитов, замыкая самоподдерживающийся воспалительный цикл.

ГИПЕРТРОФИЯ АДИПОЦИТОВ И НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ МСК

Адипоциты жировой ткани отвечают за долгосрочное депонирование избытка энергии. В условиях избытка энергетических источников при ожирении и малоподвижном образе жизни

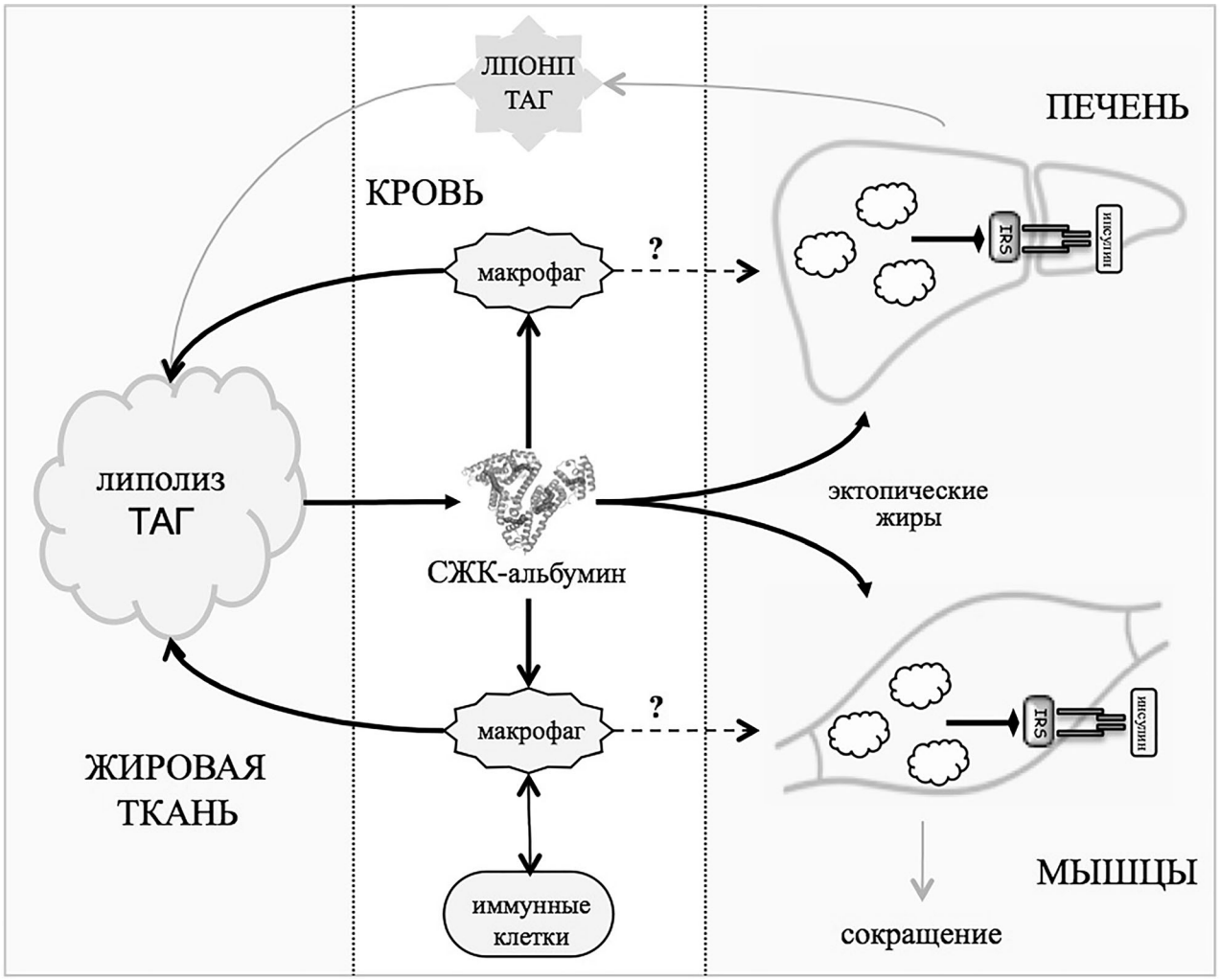

Рис. 5. Предполагаемый механизм возникновения и развития системной ИР. Постоянный избыток энергетических источников, характерный для ожирения, ведет к дисбалансу СЖК-ТАГ цикла и повышению уровня циркулирующих СЖК, активируя макрофаги и формируя самоподдерживающийся воспалительный цикл. Избыточные СЖК попадают в другие органы, где накапливаются как эктопические липиды, которые запускают липид-зависимые nPKC и отключение инсулиновой сигнализации на уровне рецептора или IRS. Системная ИР поддерживается за счет латентного воспаления в жировой ткани, которое обеспечивают макрофаги и другие иммунные клетки

накопление жировой массы может осуществляться либо за счет гипертрофии, либо за счет гиперплазии адипоцитов [6]. Увеличение числа клеток происходит путем пролиферации, формирование жировых депо – за счет адипогенной дифференцировки МСК – предшественников адипоцитов. При ожирении эти функции МСК не нарушаются, и процесс обновления адипоцитов не страдает [62]. Вместе с тем число адипоцитов закладывается в раннем возрасте и почти не изменяется на протяжении жизни, а обновление клеток происходит наполовину примерно за 8 лет независимо от объема жировой массы [62]. Это косвенно означает, что обновление адипоцитов происходит в режиме 1/1, а ожирение связано с гипертрофией, т.е. увеличением объема адипоцитов и депонированных в клетке липидов.

У пациентов, страдающих СД2Т и ожирением, адипоциты еще более гипертрофированы, чем у метаболически здоровых людей с ожирением [63]. Пролиферативная и адипогенная активность МСК, выделенных из жировых биоптатов этих доноров, различается кардинально. МСК диабетиков с ожирением пролиферируют значительно хуже, и их дифференцировочный потенциал существенно ниже [63]. На рис. 6 представлена схема, объединяющая результаты сравнительного анализа здоровых людей с разным индексом массы тела [6] и пациентов с ожирением и СД2Т против метаболически здоровых доноров с ожирением [63]. Она дает ос-

нования предполагать, что СД2Т может быть специфически связан с воспалением и нарушением процесса обновления жировых депо независимо от наличия или отсутствия избыточного веса.

Любопытно, что индекс массы тела и другие параметры избыточного веса положительно коррелируют с уровнем СЖК в плазме крови, но последний очень слабо (всего на 6%) отличается у людей с ожирением и наличием ИР (HOMA-индекс) и СД2Т [17]. Эти данные, полученные на обширной когорте испытуемых, и ретроспективный анализ более ранних исследований ставят под сомнение жесткость ассоциации между уровнем СЖК в крови и СД2Т, но подтверждают наличие таковой для уровня СЖК и степени ожирения [17, 64]. Эти, казалось бы, контринтуитивные наблюдения тем не менее прекрасно согласуются с предложенной гипотезой (рис. 6). Именно наличие латентного воспаления и нарушения обновления жировых депо могут быть более критичны для патогенеза ИР и СД2Т, чем уровень СЖК в плазме крови.

Жировая ткань представляет собой сложнейшую многокомпонентную систему из разных типов клеток, которые взаимно регулируют активность друг друга. Для нормального функционирования жировой ткани необходимы модуляторы ее гомеостаза. Состояние зрелых адипоцитов способны регулировать как иммунные

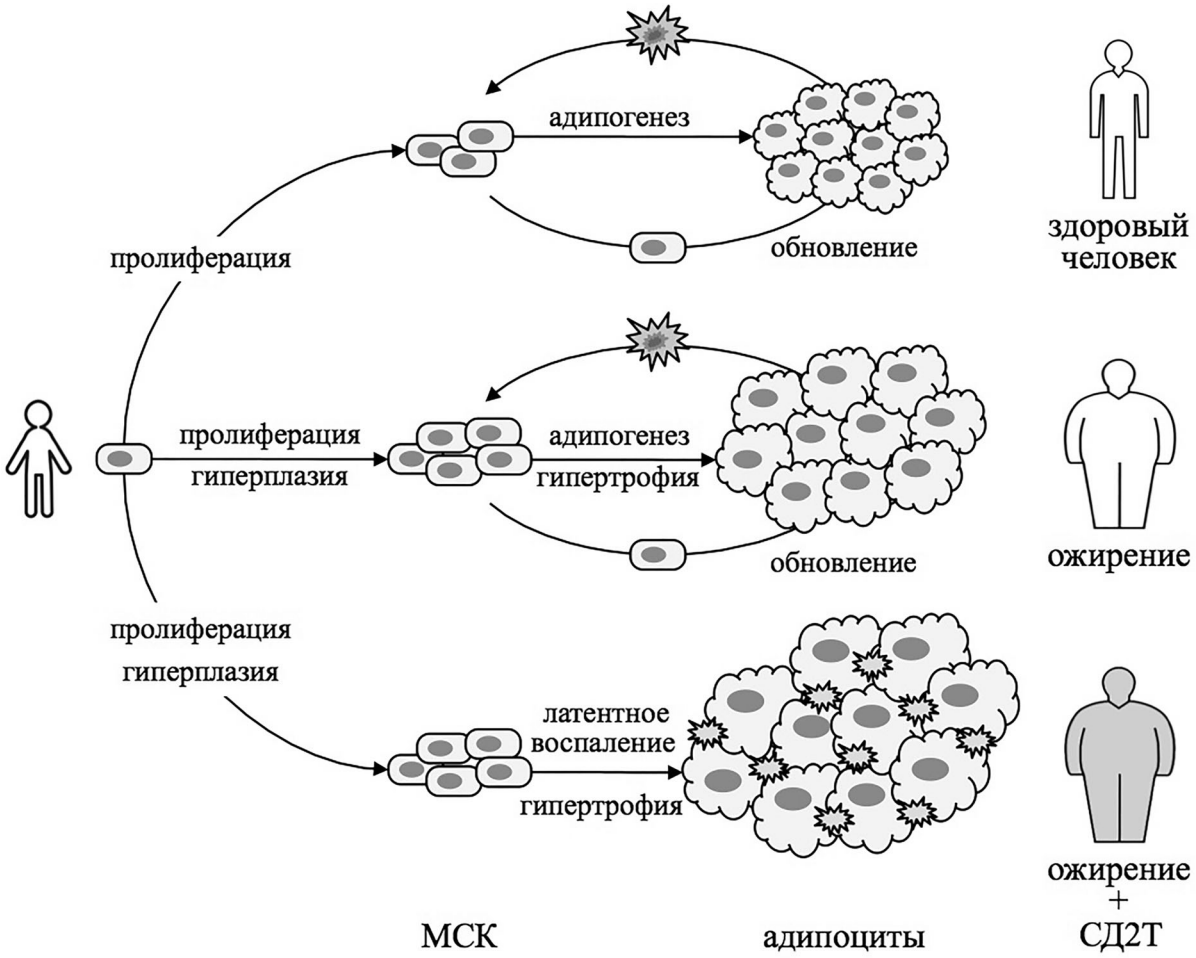

Рис. 6. Предполагаемая роль латентного воспаления и нарушения обновления жировых депо в патогенезе ИР и СД2Т. Увеличение объема жировых депо происходит за счет роста числа адипоцитов (гиперплазия) или их размера (гипертрофия) [6]. У метаболически здоровых людей число адипоцитов жировой ткани закладывается в раннем детстве и не изменяется во взрослом возрасте с периодом полуобновления ~8 лет независимо от объема жировой массы [62]. Таким образом, вклад гиперплазии проявляется на стадии пролиферации клеток-предшественников адипоцитов (МСК), определяя потенциальную емкость жировых депо. Возможность дополнительного запасания жиров определяется обновлением жировых депо с удалением отработавших адипоцитов и привлечением новых клеток. Нарушение пролиферации и адипогенной дифференцировки МСК в сочетании с повышенным воспалительным фоном в жировой ткани у больных СД2Т с ожирением [63] указывает на вероятный вклад латентного воспаления и нарушения регенеративной функции МСК в развитие ИР и СД2Т

клетки, так и МСК жировой ткани. МСК имеют иммуно-привилегированный статус и иммуномодулирующие свойства. В животной модели высокожировой диеты было показано, что системное введение МСК здоровых животных улучшает чувствительность к инсулину, и это связано с изменением фенотипа резидентных иммунных клеток жировой ткани. Механизмы действия донорских МСК могут быть связаны с секрецией экзосом, несущих STAT3 и активирующих M2-фенотип [65], и/или подавлением убиквитин-зависимой деградации IRS-1 в мышцах [66].

Был также продемонстрирован обратный феномен реакции МСК на индукцию ИР: у животных с ИР экспрессионный профиль МСК был существенно изменен [67, 68]. Выше обсуждалось, что ожирение тесно связано с повышенным уровнем воспаления в жировой ткани и является главным фактором риска ИР и СД2Т. Наконец, ожирение связано с повышенным воспалительным статусом самих МСК [63, 69]. Таким образом, латентное воспаление является наиболее вероятной причиной нарушения функции МСК и обновления жировых депо при СД2Т. Другие механизмы, сопрягающие МСК и СД2Т, пока остаются неясными.

В настоящее время клеточная парадигма патогенеза СД2Т и латентного воспаления в жировой ткани опирается на межклеточные взаимодействия между зрелыми адипоцитами и иммунными клетками. При этом роль МСК, как потенциально важных участников и модуляторов гомеостаза жировой ткани, незаслуженно упускается. В настоящее время не так много известно о механизмах взаимодействия МСК и других клеток жировой ткани, отличных от адипоцитов. В последнее время опубликован ряд работ, феноменологически показывающих изменения свойств МСК жировой ткани при СД2Т [63, 69, 70]. Во всех них предполагаются разные механизмы влияния МСК на формирование ИР: иммунорегуляция баланса макрофагов и Т-лимфоцитов со стороны МСК [69], нарушение пролиферации и адипогенной дифференцировки МСК [63], оксидативный стресс и повышенный уровень аутофагии в МСК [70].

Возможные причины патологии МСК при СД2Т являются дискуссионным вопросом. Мы обнаружили, что МСК жировой ткани действительно обладают некой «памятью», что позволяет им сохранять свои свойства, измененные вследствие возраста или заболевания, после выделения и культивирования *in vitro* [63, 71–73]. Поскольку измененные свойства МСК сохранялись довольно долго в процессе культивирования, вряд ли они связаны с сигнальными и/или метаболическими механизмами. Учитывая столь глубокие и длительные изменения физиологии этих клеток, по-видимому, стоит предполагать эпигенетический механизм формирования патологического фенотипа МСК. Этот вопрос нуждается в дальнейших исследованиях. Важно, что результаты приведенных работ позволяют по-новому взглянуть на проблему ИР жировой ткани и, возможно, СД2Т в целом. Можно предположить, что патогенез СД2Т связан, по крайней мере отчасти, с нарушением функций прогениторных клеток жировой ткани, вызванным хроническим воспалением.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ СД2Т

В настоящее время антивоспалительные подходы к коррекции ИР и СД2Т находятся в стадии активного изучения. Впервые клинические испытания противовоспалительного препарата для лечения СД2Т прошли в 1996 г. с использованием TNF-специфического блокирующего антитела. Эти результаты оказались отрицательными, так как применение антитела статистически значимо не повлияло на клинические показатели выборки пациентов [74]. Однако результаты этого исследования стоит воспринимать с определенной долей скептицизма, так как оно было выполнено лишь на 10 пациентах. Дальнейшие исследования по ингибированию TNFα проводили с использованием препарата этанерцепт – белковой конструкции из растворимой части рецептора TNFα и Fc фрагмента иммуноглобулина. Применение этанерцепта в течение 4–26 недель значимо снижало уровень глюкозы крови натощак, а также повышало уровень высокомолекулярного адипонектина. Это позволило осторожно говорить о первых, но пока небольших успехах противовоспалительной терапии СД2Т [75–77].

Тем временем фундаментальные исследования дали сведения о молекулярном механизме взаимосвязи воспаления и ИР, и была продемонстрирована роль IKKβ в формировании ИР. Это определило следующий перспективный противовоспалительный препарат для коррекции ИР – им стал сальсалат (димер салицилата), который использовался как ингибитор воспаления и неспецифический блокатор IKKβ. Длительность испытаний составила 12–48 недель регулярного приема сальсалата, и эти исследования показали наибольшую эффективность. В них было показано снижение уровней глюкозы крови натощак, снижение гликированного гемогло-

бина и триглицеридов крови, в то время как уровень высокомолекулярного адипонектина возрастал после применения сальсалата [78–80].

Самые свежие работы в области противовоспалительной терапии СД2Т связаны с использованием антител к ИЛ-1β и его рецептору. Ранее было показано, что применение антител к ИЛ-1β способно снижать уровень С-реактивного белка, гликированного гемоглобина и усиливать секрецию инсулина. Клинические исследования CANTOS (Canakinumab ANti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study) продолжаются и по сей день. Их цель – изучение последствий применения канакинумаба (антител против ИЛ-1β) для терапии сердечно-сосудистых заболеваний, однако помимо этого проводили и оценку эффектов на развитие СД2Т. Было показано, что канакинумаб снижает частоту сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД2Т. Однако, несмотря на существенное снижение уровня С-реактивного белка под действием канакинумаба, снижения новых случаев СД2Т в когорте пациентов, принимающих канакинумаб, не происходило [81, 82].

Резюмируя результаты клинических испытаний противовоспалительных препаратов в терапии СД2Т можно отметить, что они оказывают некоторые позитивные эффекты на параметры углеводного обмена у больных, однако их эффективность на данный момент далека от классических сахароснижающих препаратов, таких как метформин, ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида (ГПП-1) и т.д. Тем не менее в экспериментальных работах последних лет намечается новая тенденция в противовоспалительной терапии – использование генно-терапевтических подходов и применение антивоспалительных цитокинов, которые могут улучшать инсулиновую чувствительность жировой ткани и стимулировать образование бежевого жира [60, 83–86]. С другой стороны, МСК жировой ткани пока не рассматриваются как мишень антивоспалительной терапии. Мы считаем, что аргументы, приведенные выше, указывают на потенциальную действенность такого подхода.

Финансирование. Исследования авторов и данная работа выполнены при поддержке Российского научного фонда (грант № 17-15-01435) и Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 17-04-02225а и № 18-015-00398а).

Благодарности. Авторы признают ключевой вклад академиков РАН И.И. Дедова и В.А. Ткачука в инициацию фундаментальных исследований по данной тематике, благодарны проф. Н.Б. Гусеву за важный вклад в формирование гипотезы о роли обновления жировых депо в развитии ИР, проф. В.П. Ширинскому за поддержку и критическое участие в обсуждении, С.С. Мичуриной, Н.В. Подкуйченко, И.А. Склянику и Е.А. Шестаковой за плодотворное сотрудничество и участие в обсуждении работы. Мы также приносим глубокие извинения авторам многих экспериментальных статей, которые не были процитированы в данном обзоре из-за ограничений объема рукописи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. (2018) Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017, *Сахарный диабет*, **21**, 144–159.
2. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Имаева А.Э., Концевая А.В., Муромцева, Г.А., Капустина А.В., Евстифеева С.Е., Драпкина О.М. (2018) Ожирение в российской популяции – распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний, *Российский кардиологический журнал*, **23**, 123–130.
3. Saltiel, A.R. (2016) New therapeutic approaches for the treatment of obesity, *Sci. Transl. Med.*, **8**, 323rv322.
4. Reshef, L., Olswang, Y., Cassuto, H., Blum, B., Croniger, C.M., Kalhan, S.C., Tilghman, S.M., and Hanson, R.W. (2003) Glyceroneogenesis and the triglyceride/fatty acid cycle, *J. Biol. Chem.*, **278**, 30413–30416.
5. Nelson, D.L., and Cox, M.C. (2004) *Lehninger: principles of biochemistry*, W. H. Freeman & Co, 4th ed., New York. p. 1119.
6. Ghaben, A.L., and Scherer, P.E. (2019) Adipogenesis and metabolic health, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **20**, 242–258.
7. Kowalski, G.M., and Bruce, C.R. (2014) The regulation of glucose metabolism: implications and considerations for the assessment of glucose homeostasis in rodents, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **307**, E859–E871.
8. Marin, P., Rebuffe-Scrive, M., Smith, U., and Bjorntorp, P. (1987) Glucose uptake in human adipose tissue, *Metabolism*, **36**, 1154–1160.

9. Leto, D., and Saltiel, A.R. (2012) Regulation of glucose transport by insulin: traffic control of GLUT4, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **13**, 383–396.
10. Petersen, M.C., and Shulman, G.I. (2018) Mechanisms of insulin action and insulin resistance, *Physiol. Rev.*, **98**, 2133–2223.
11. Stafeev, I.S., Vorotnikov, A.V., Ratner, E.I., Menshikov, M.Y., and Parfyonova, Y.V. (2017) Latent inflammation and insulin resistance in adipose tissue, *Int. J. Endocrinol.*, **2017**, 5076732.
12. Copps, K.D., and White, M.F. (2012) Regulation of insulin sensitivity by serine/threonine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins IRS1 and IRS2, *Diabetologia*, **55**, 2565–2582.
13. Boura-Halfon, S., and Zick, Y. (2009) Phosphorylation of IRS proteins, insulin action, and insulin resistance, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **296**, E581–E591.
14. Morino, K., Petersen, K.F., and Shulman, G.I. (2006) Molecular mechanisms of insulin resistance in humans and their potential links with mitochondrial dysfunction, *Diabetes*, **55**, Suppl 2, S9–S15.
15. Zick, Y. (2004) Uncoupling insulin signalling by serine/threonine phosphorylation: a molecular basis for insulin resistance, *Biochem. Soc. Trans.*, **32**, 812–816.
16. Hales, C.N., Walker, J.B., Garland, P.B., and Randle, P.J. (1965) Fasting plasma concentrations of insulin, non-esterified fatty acids, glycerol, and glucose in the early detection of diabetes mellitus, *Lancet*, **1**, 65–67.
17. Arner, P., and Ryden, M. (2015) Fatty acids, obesity and insulin resistance, *Obes. Facts*, **8**, 147–155.
18. Boden, G. (2008) Obesity and free fatty acids, *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, **37**, 635–646.
19. Randle, P.J., Garland, P.B., Hales, C.N., and Newsholme, E.A. (1963) The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus, *Lancet*, **1**, 785–789.
20. Randle, P.J. (1998) Regulatory interactions between lipids and carbohydrates: the glucose fatty acid cycle after 35 years, *Diabetes Metab. Rev.*, **14**, 263–283.
21. Randle, P.J., Kerbey, A.L., and Espinal, J. (1988) Mechanisms decreasing glucose oxidation in diabetes and starvation: role of lipid fuels and hormones, *Diabetes Metab. Rev.*, **4**, 623–638.
22. Boden, G. (1997) Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM, *Diabetes*, **46**, 3–10.
23. Roden, M., Price, T.B., Perseghin, G., Petersen, K.F., Rothman, D.L., Cline, G.W., and Shulman, G.I. (1996) Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans, *J. Clin. Invest.*, **97**, 2859–2865.
24. Petersen, K.F., Laurent, D., Rothman, D.L., Cline, G.W., and Shulman, G.I. (1998) Mechanism by which glucose and insulin inhibit net hepatic glycogenolysis in humans, *J. Clin. Invest.*, **101**, 1203–1209.
25. Shulman, G.I. (2014) Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease, *N. Engl. J Med.*, **371**, 1131–1141.
26. Hue, L., and Taegtmeyer, H. (2009) The Randle cycle revisited: a new head for an old hat, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **297**, E578–E591.
27. Richter, E.A., and Hargreaves, M. (2013) Exercise, GLUT4, and skeletal muscle glucose uptake, *Physiol. Rev.*, **93**, 993–1017.
28. Kim, J.K., Fillmore, J.J., Chen, Y., Yu, C., Moore, I.K., Pypaert, M., Lutz, E.P., Kako, Y., Velez-Carrasco, W., Goldberg, I.J., Breslow, J.L., and Shulman, G.I. (2001) Tissue-specific overexpression of lipoprotein lipase causes tissue-specific insulin resistance, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **98**, 7522–7527.
29. Ferreira, L.D., Pulawa, L.K., Jensen, D.R., and Eckel, R.H. (2001) Overexpressing human lipoprotein lipase in mouse skeletal muscle is associated with insulin resistance, *Diabetes*, **50**, 1064–1068.
30. Pearce, L.R., Komander, D., and Alessi, D.R. (2010) The nuts and bolts of AGC protein kinases, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **11**, 9–22.
31. Manning, B.D., and Cantley, L.C. (2007) AKT/PKB signaling: navigating downstream, *Cell*, **129**, 1261–1274.
32. Yu, C., Chen, Y., Cline, G.W., Zhang, D., Zong, H., Wang, Y., Bergeron, R., Kim, J.K., Cushman, S.W., Cooney, G.J., Atcheson, B., White, M.F., Kraegen, E.W., and Shulman, G.I. (2002) Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1)-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle, *J. Biol. Chem.*, **277**, 50230–50236.
33. Li, Y., Soos, T.J., Li, X., Wu, J., Degennaro, M., Sun, X., Littman, D.R., Birnbaum, M.J., and Polakiewicz, R.D. (2004) Protein kinase C Theta inhibits insulin signaling by phosphorylating IRS1 at Ser(1101), *J. Biol. Chem.*, **279**, 45304–45307.
34. Szendroedi, J., Yoshimura, T., Phielix, E., Koliaki, C., Marcucci, M., Zhang, D., Jelenik, T., Muller, J., Herder, C., Nowotny, P., Shulman, G.I., and Roden, M. (2014) Role of diacylglycerol activation of PKCθ in lipid-induced muscle insulin resistance in humans, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **111**, 9597–9602.
35. Petersen, M.C., Madiraju, A.K., Gassaway, B.M., Marcel, M., Nasiri, A.R., Butrico, G., Marcucci, M.J., Zhang, D., Abulizi, A., Zhang, X.M., Philbrick, W., Hubbard, S.R., Jurczak, M.J., Samuel, V.T., Rinehart, J., and Shulman, G.I. (2016) Insulin receptor Thr1160 phosphorylation mediates lipid-induced hepatic insulin resistance, *J. Clin. Invest.*, **126**, 4361–4371.
36. Arkan, M.C., Hevener, A.L., Greten, F.R., Maeda, S., Li, Z.W., Long, J.M., Wynshaw-Boris, A., Poli, G., Olefsky, J., and Karin, M. (2005) IKK-beta links inflammation to obesity-induced insulin resistance, *Nat. Med.*, **11**, 191–198.
37. Chiang, S.H., Bazuine, M., Lumeng, C.N., Geletka, L.M., Mowers, J., White, N.M., Ma, J.T., Zhou, J., Qi, N., Westcott, D., Delproposto, J.B., Blackwell, T.S., Yull, F.E., and Saltiel, A.R. (2009) The protein kinase IKKepsilon regulates energy balance in obese mice, *Cell*, **138**, 961–975.
38. Hirosumi, J., Tuncman, G., Chang, L., Gorgun, C.Z., Uysal, K.T., Maeda, K., Karin, M., and Hotamisligil, G.S. (2002) A central role for JNK in obesity and insulin resistance, *Nature*, **420**, 333–336.
39. Tuncman, G., Hirosumi, J., Solinas, G., Chang, L., Karin, M., and Hotamisligil, G.S. (2006) Functional *in vivo* interactions between JNK1 and JNK2 isoforms in obesity and insulin resistance, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**, 10741–10746.
40. Lee, Y.H., Giraud, J., Davis, R.J., and White, M.F. (2003) c-Jun N-terminal kinase (JNK) mediates feedback inhibition of the insulin signaling cascade, *J. Biol. Chem.*, **278**, 2896–2902.
41. Copps, K.D., Hancer, N.J., Opare-Ado, L., Qiu, W., Walsh, C., and White, M.F. (2010) Irs1 serine 307 promotes insulin sensitivity in mice, *Cell Metab.*, **11**, 84–92.
42. Copps, K.D., Hancer, N.J., Qiu, W., and White, M.F. (2016) Serine 302 phosphorylation of mouse insulin receptor substrate 1 (IRS1) is dispensable for normal insulin signaling and feedback regulation by hepatic S6 kinase, *J. Biol. Chem.*, **291**, 8602–8617.
43. Bianchi, M.E. (2007) DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger, *J. Leukoc. Biol.*, **81**, 1–5.
44. Lackey, D.E., and Olefsky, J.M. (2016) Regulation of metabolism by the innate immune system, *Nat. Rev. Endocrinol.*, **12**, 15–28.

45. Chalubinski, M., Luczak, E., Wojdan, K., Gorzelak-Pabis, P., and Broncel, M. (2016) Innate lymphoid cells type 2 – emerging immune regulators of obesity and atherosclerosis, *Immunol. Lett.*, **179**, 43–46.
46. Boulenouar, S., Michelet, X., Duquette, D., Alvarez, D., Hogan, A.E., Dold, C., O'Connor, D., Stutte, S., Tavakkoli, A., Winters, D., Exley, M.A., O'Shea, D., Brenner, M.B., von Andrian, U., and Lynch, L. (2017) Adipose type one innate lymphoid cells regulate macrophage homeostasis through targeted cytotoxicity, *Immunity*, **46**, 273–286.
47. O'Sullivan, T.E., Rapp, M., Fan, X., Weizman, O.E., Bhardwaj, P., Adams, N.M., Walzer, T., Dannenberg, A.J., and Sun, J.C. (2016) Adipose-resident group 1 innate lymphoid cells promote obesity-associated insulin resistance, *Immunity*, **45**, 428–441.
48. Priceman, S.J., Kujawski, M., Shen, S., Cherryholmes, G.A., Lee, H., Zhang, C., Kruper, L., Mortimer, J., Jove, R., Riggs, A.D., and Yu, H. (2013) Regulation of adipose tissue T cell subsets by Stat3 is crucial for diet-induced obesity and insulin resistance, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **110**, 13079–13084.
49. Bertola, A., Ciucci, T., Rousseau, D., Bourlier, V., Duffaut, C., Bonnafous, S., Blin-Wakkach, C., Anty, R., Iannelli, A., Gugenheim, J., Tran, A., Bouloumie, A., Gual, P., and Wakkach, A. (2012) Identification of adipose tissue dendritic cells correlated with obesity-associated insulin-resistance and inducing Th17 responses in mice and patients, *Diabetes*, **61**, 2238–2247.
50. Jung, C., Lichtenauer, M., Strodthoff, D., Winkels, H., Wernly, B., Burger, C., Kamchybekov, U., Lutgens, E., Figulla, H.R., and Gerdes, N. (2017) Alterations in systemic levels of Th1, Th2, and Th17 cytokines in overweight adolescents and obese mice, *Pediatr. Diabetes*, **18**, 714–721.
51. Jounai, N., Kobiyama, K., Takeshita, F., and Ishii, K.J. (2012) Recognition of damage-associated molecular patterns related to nucleic acids during inflammation and vaccination, *Front. Cell Infect. Microbiol.*, **2**, 168.
52. Lee, B.C., Kim, M.S., Pae, M., Yamamoto, Y., Eberle, D., Shimada, T., Kamei, N., Park, H.S., Sasorith, S., Woo, J.R., You, J., Mosher, W., Brady, H.J., Shoelson, S.E., and Lee, J. (2016) Adipose natural killer cells regulate adipose tissue macrophages to promote insulin resistance in obesity, *Cell Metab.*, **23**, 685–698.
53. Satoh, M., and Iwabuchi, K. (2018) Role of natural killer T cells in the development of obesity and insulin resistance: insights from recent progress, *Front. Immunol.*, **9**, 1314.
54. Dominguez, P.M., and Ardavin, C. (2010) Differentiation and function of mouse monocyte-derived dendritic cells in steady state and inflammation, *Immunol. Rev.*, **234**, 90–104.
55. Stefanovic-Racic, M., Yang, X., Turner, M.S., Mantell, B.S., Stolz, D.B., Sumpter, T.L., Sipula, I.J., Dedousis, N., Scott, D.K., Morel, P.A., Thomson, A.W., and O'Doherty, R.M. (2012) Dendritic cells promote macrophage infiltration and comprise a substantial proportion of obesity-associated increases in $CD11c^+$ cells in adipose tissue and liver, *Diabetes*, **61**, 2330–2339.
56. Sica, A., and Mantovani, A. (2012) Macrophage plasticity and polarization: *in vivo* veritas, *J. Clin. Invest.*, **122**, 787–795.
57. Stafeev, I.S., Menshikov, M.Y., Tsokolaeva, Z.I., Shestakova, M.V., and Parfyonova, Y.V. (2015) Molecular mechanisms of latent inflammation in metabolic syndrome. possible role of sirtuins and peroxisome proliferator-activated receptor type gamma, *Biochemistry (Moscow)*, **80**, 1217–1226.
58. Stafeev, I.S., Michurina, S.S., Podkuychenko, N.V., Menshikov, M.Y., Parfyonova, Y.V., and Vorotnikov, A.V. (2019) Chemical inducers of obesity-associated metabolic stress activate inflammatory pathways and reduce insulin sensitivity in 3T3-L1 adipocytes, *Biochemistry (Moscow)*, **84**, 553–561.
59. Hotamisligil, G.S. (2006) Inflammation and metabolic disorders, *Nature*, **444**, 860-867.
60. Stafeev, I.S., Michurina, S.S., Podkuychenko, N.V., Vorotnikov, A.V., Menshikov, M.Y., and Parfyonova, Y.V. (2018) Interleukin-4 restores insulin sensitivity in lipid-induced insulin-resistant adipocytes, *Biochemistry (Moscow)*, **83**, 498–506.
61. Shimobayashi, M., Albert, V., Woelnerhanssen, B., Frei, I.C., Weissenberger, D., Meyer-Gerspach, A.C., Clement, N., Moes, S., Colombi, M., Meier, J.A., Swierczynska, M.M., Jeno, P., Beglinger, C., Peterli, R., and Hall, M.N. (2018) Insulin resistance causes inflammation in adipose tissue, *J. Clin. Invest.*, **128**, 1538–1550.
62. Spalding, K.L., Arner, E., Westermark, P.O., Bernard, S., Buchholz, B.A., Bergmann, O., Blomqvist, L., Hoffstedt, J., Naslund, E., Britton, T., Concha, H., Hassan, M., Ryden, M., Frisen, J., and Arner, P. (2008) Dynamics of fat cell turnover in humans, *Nature*, **453**, 783–787.
63. Stafeev, I., Podkuychenko, N., Michurina, S., Sklyanik, I., Panevina, A., Shestakova, E., Yah'yaev, K., Fedenko, V., Ratner, E., Vorotnikov, A., Menshikov, M., Yashkov, Y., Parfyonova, Y., and Shestakova, M. (2019) Low proliferative potential of adipose-derived stromal cells associates with hypertrophy and inflammation in subcutaneous and omental adipose tissue of patients with type 2 diabetes mellitus, *J. Diabetes Complications*, **33**, 148–159.
64. Karpe, F., Dickmann, J.R., and Frayn, K.N. (2011) Fatty acids, obesity, and insulin resistance: time for a reevaluation, *Diabetes*, **60**, 2441–2449.
65. Zhao, S., and Scherer, P.E. (2018) TLR4-induced local adipose inflammation critically regulates glucose homeostasis, *Diabetes*, **67** (Suppl. 1), doi: 10.2337/db18-2032-P.
66. Deng, Z., Xu, H., Zhang, J., Yang, C., Jin, L., Liu, J., Song, H., Chen, G., Han, W., and Si, Y. (2018) Infusion of adipose-derived mesenchymal stem cells inhibits skeletal muscle mitsugumin 53 elevation and thereby alleviates insulin resistance in type 2 diabetic rats, *Mol. Med. Rep.*, **17**, 8466–8474.
67. Pincu, Y., Huntsman, H.D., Zou, K., De Lisio, M., Mahmassani, Z.S., Munroe, M.R., Garg, K., Jensen, T., and Boppart, M.D. (2016) Diet-induced obesity regulates adipose-resident stromal cell quantity and extracellular matrix gene expression, *Stem Cell Res.*, **17**, 181–190.
68. Conley, S.M., Zhu, X.Y., Eirin, A., Tang, H., Lerman, A., van Wijnen, A.J., and Lerman, L.O. (2018) Metabolic syndrome alters expression of insulin signaling-related genes in swine mesenchymal stem cells, *Gene*, **644**, 101–106.
69. Eljaafari, A., Robert, M., Chehimi, M., Chanon, S., Durand, C., Vial, G., Bendridi, N., Madec, A.M., Disse, E., Laville, M., Rieusset, J., Lefai, E., Vidal, H., and Pirola, L. (2015) Adipose tissue-derived stem cells from obese subjects contribute to inflammation and reduced insulin response in adipocytes through differential regulation of the Th1/Th17 balance and monocyte activation, *Diabetes*, **64**, 2477–2488.
70. Kornicka, K., Houston, J., and Marycz, K. (2018) Dysfunction of mesenchymal stem cells isolated from metabolic syndrome and type 2 diabetic patients as result of oxidative stress and autophagy may limit their potential therapeutic use, *Stem Cell Rev.*, **14**, 337–345.
71. Dzhoyashvili, N.A., Efimenko, A.Y., Kochegura, T.N., Kalinina, N.I., Koptelova, N.V., Sukhareva, O.Y., Shestakova, M.V., Akchurin, R.S., Tkachuk, V.A., and Parfyonova, Y.V. (2014) Disturbed angiogenic activity of adipose-derived stromal cells obtained from patients with

coronary artery disease and diabetes mellitus type 2, *J. Transl. Med.*, **12**, 337.
72. Efimenko, A., Dzhoyashvili, N., Kalinina, N., Kochegura, T., Akchurin, R., Tkachuk, V., and Parfyonova, Y. (2014) Adipose-derived mesenchymal stromal cells from aged patients with coronary artery disease keep mesenchymal stromal cell properties but exhibit characteristics of aging and have impaired angiogenic potential, *Stem Cells Transl. Med.*, **3**, 32–41.
73. Efimenko, A.Y., Kochegura, T.N., Akopyan, Z.A., and Parfyonova, Y.V. (2015) Autologous stem cell therapy: how aging and chronic diseases affect stem and progenitor cells, *Biores. Open Access*, **4**, 26–38.
74. Ofei, F., Hurel, S., Newkirk, J., Sopwith, M., and Taylor, R. (1996) Effects of an engineered human anti-TNF-alpha antibody (CDP571) on insulin sensitivity and glycemic control in patients with NIDDM, *Diabetes*, **45**, 881–885.
75. Dominguez, H., Storgaard, H., Rask-Madsen, C., Steffen Hermann, T., Ihlemann, N., Baunbjerg Nielsen, D., Spohr, C., Kober, L., Vaag, A., and Torp-Pedersen, C. (2005) Metabolic and vascular effects of tumor necrosis factor-alpha blockade with etanercept in obese patients with type 2 diabetes, *J. Vasc. Res.*, **42**, 517–525.
76. Bernstein, L.E., Berry, J., Kim, S., Canavan, B., and Grinspoon, S.K. (2006) Effects of etanercept in patients with the metabolic syndrome, *Arch. Intern. Med.*, **166**, 902–908.
77. Stanley, T.L., Zanni, M.V., Johnsen, S., Rasheed, S., Makimura, H., Lee, H., Khor, V.K., Ahima, R.S., and Grinspoon, S.K. (2011) TNF-alpha antagonism with etanercept decreases glucose and increases the proportion of high molecular weight adiponectin in obese subjects with features of the metabolic syndrome, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **96**, E146–E150.
78. Faghihimani, E., Aminorroaya, A., Rezvanian, H., Adibi, P., Ismail-Beigi, F., and Amini, M. (2013) Salsalate improves glycemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes, *Acta Diabetol.*, **50**, 537–543.
79. Goldfine, A.B., Conlin, P.R., Halperin, F., Koska, J., Permana, P., Schwenke, D., Shoelson, S.E., and Reaven, P.D. (2013) A randomised trial of salsalate for insulin resistance and cardiovascular risk factors in persons with abnormal glucose tolerance, *Diabetologia*, **56**, 714–723.
80. Goldfine, A.B., Fonseca, V., Jablonski, K.A., Chen, Y.D., Tipton, L., Staten, M.A., and Shoelson, S.E. (2013) Targeting inflammation using salsalate in type 2 diabetes study team salicylate (salsalate) in patients with type 2 diabetes: a randomized trial, *Ann. Intern. Med.*, **159**, 1–12.
81. Ridker, P.M., Everett, B.M., Thuren, T., MacFadyen, J.G., Chang, et al. (2017) Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease, *N. Engl. J. Med.*, **377**, 1119–1131.
82. Everett, B.M., Donath, M.Y., Pradhan, A.D., Thuren, T., Pais, P., Nicolau, J.C., Glynn, R.J., Libby, P., and Ridker, P.M. (2018) Anti-inflammatory therapy with canakinumab for the prevention and management of diabetes, *J. Am. Coll. Cardiol.*, **71**, 2392–2401.
83. Odegaard, J.I., and Chawla, A. (2015) Type 2 responses at the interface between immunity and fat metabolism, *Curr. Opin. Immunol.*, **36**, 67–72.
84. Odegaard, J.I., Lee, M.W., Sogawa, Y., Bertholet, A.M., Locksley, R.M., Weinberg, D.E., Kirichok, Y., Deo, R.C., and Chawla, A. (2016) Perinatal licensing of thermogenesis by IL-33 and ST2, *Cell*, **166**, 841–854.
85. Lee, M.W., Odegaard, J.I., Mukundan, L., Qiu, Y., Molofsky, A.B., Nussbaum, J.C., Yun, K., Locksley, R.M., and Chawla, A. (2015) Activated type 2 innate lymphoid cells regulate beige fat biogenesis, *Cell*, **160**, 74–87.
86. Lee, S.E., Kang, S.G., Choi, M.J., Jung, S.B., Ryu, M.J., Chung, H.K., Chang, J.Y., Kim, Y.K., Lee, J.H., Kim, K.S., Kim, H.J., Lee, H.K., Yi, H.S., and Shong, M. (2017) Growth differentiation factor 15 mediates systemic glucose regulatory action of T-helper type 2 cytokines, *Diabetes*, **66**, 2774–2788.

LATENT INFLAMMATION AND DEFECT IN ADIPOCYTE RENEWAL AS A MECHANISM OF OBESITY-ASSOCIATED INSULIN RESISTANCE

Review

A. V. Vorotnikov[1]#*,, I. S. Stafeev[1]#*,**, M. Yu. Menshikov[1]**, M. V. Shestakova[2], and Ye. V. Parfyonova[1]**

[1] *Institute of Experimental Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology, 121552 Moscow, Russia; E-mail: a.vorotnikov@icloud.com, yuristafeev@gmail.com*

[2] *Institute of Diabetes, National Medical Research Center of Endocrinology, 117036 Moscow, Russia*

Received November 8, 2018
Revised February 12, 2019
Accepted February 13, 2019

Obesity is a major risk factor for type 2 diabetes and metabolic syndrome, representing essential medical and social problem. In the first part of the review, a biochemical basis of metabolic disbalance in obesity and evolution of our views on mechanisms of insulin resistance development in insulin-sensitive tissues are briefly highlighted. Because obesity relates to disturbance of normal physiology of the fat tissue, the second part of the review focuses on latent inflammation that develops in obesity and is supported by immune cells. Finally, the problem of adipocyte hypertrophy, reduced regenerative potential of fat progenitor cells and impaired renewal of fat depots is discussed in the context of pathogenesis of type 2 diabetes.

Keywords: obesity, inflammation, adipose tissue, adipocyte renewal, insulin resistance, type 2 diabetes