

КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕРОНТОЛОГИЯ

УДК 616.43-008-085

КОНЦЕПЦИЯ РАЗРАБОТКИ ТАРГЕТНЫХ АНТИВОЗРАСТНЫХ ПРОГРАММ ТЕРАПИИ ОЖИРЕНИЯ

Жабоева С. Л.¹, Ильницкий А.Н.², Полев А.В.², Горелик С.Г.^{2,3}, Волков Д.В.³

¹ООО «Медицина Красоты», г. Казань, Россия, e-mail: doktor-kir@yandex.ru

²АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», г. Москва, Россия, e-mail: prashchayeu@yandex.ru

³Национальный исследовательский университет «БелГУ», г. Белгород, Россия, e-mail: dvd-dim@yandex.ru.

В статье представлен обзор современных воззрений на генез ожирения. Рассматривается возможность использования этих подходов в разработке таргетных антивозрастных программ. В настоящее время жировая ткань расценивается как мощный эндокринный и иммунный орган, регуляция деятельности которого осуществляется при активном участии нейропептидов. При ожирении происходит дисбаланс в продукции про- и противовоспалительных агентов, что делает жировую ткань средой поддержания хронического иммунного воспаления, которое патогенетически связано с инсулинорезистентностью и метаболическим синдромом, а также сердечно-сосудистой и другой патологией. Определение уровней и динамики ряда сигнальных молекул у пациентов с ожирением и сочетанной соматической патологией может быть путем к назначению специальной таргетной терапии этих полиморбидных состояний.

Ключевые слова: ожирение, сигнальные молекулы, нейроиммуноэндокринология, таргетная терапия.

CONCEPT OF DEVELOPMENT TARGETED ANTI-AGE PROGRAMS FOR OBESITY THERAPY

Zhaboeva S.L.¹, Ilitskiy A.N.², Polev A.V.², Gorelik S.G.^{2,3}, Volkov D.V.³

¹LLC «Medicine of beauty», Kazan, Russian Federation, e-mail: doktor-kir@yandex.ru

²ANO "Research Medical Center, "Gerontology", Moscow, Russian Federation,
e-mail: prashchayeu@yandex.ru

³Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education
«Belgorod State National Research University», Belgorod, Russian Federation,
e-mail: dvd-dim@yandex.ru.

The review of modern views on obesity genesis is presented in this paper. Possibility of using suggested approaches in development of targeted anti-age programs are shown. Today adipose tissue is qualified as powerful endocrine and immune organ, which regulation of activity is carried out with neuropeptides involving. There is an imbalance in production of pro- and anti-inflammatory agents at obesity that made adipose tissue an environment for chronic immune inflammation process. It is associated pathogenetically with insulin resistance, metabolic syndrome, cardiovascular and other pathology. Signaling molecule levels and dynamics definition at the patients with obesity and multisystem somatic pathology can be viewed as the way of special targeted therapy ordering in treatment of this multimorbid pathology.

Key words: obesity, signaling molecule, neuroimmunoendocrinology, targeted therapy.

Введение. Современная медицина рассматривает ожирение как хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме. По данным Всемирной Организации Здравоохранения, в странах Западной Европы ожирение с индексом массы тела (ИМТ) свыше 30 кг/м² имеют от 20 до 25% населения, в США — до 25%. А избыточную массу тела (ИМТ >25 кг/м²) в индустриально развитых странах (кроме Японии и Китая) имеют около половины населения. Во многих странах мира за последние десять лет заболеваемость ожирением увеличилась в среднем в два раза. К 2025 г. число больных ожирением в мире составит 300 млн. человек. По данным Института питания РАМН, в России ожирение и избыточная масса тела наблюдаются в среднем у 30 и у 25% городского трудоспособного населения соответственно. Ожирение ассоциировано с развитием других серьезных заболеваний и процессами преждевременного старения. Таким образом, оно представляет собой как эстетическую, так и клиническую проблему. Вот почему программы по снижению веса являются широко распространенным компонентом антивозрастных программ. Вместе с тем, не всегда при разработке этих программ учитывают современные представления о жировой ткани как об активном эндокринном органе, а также продуценте провоспалительных сигнальных молекул, наличие которых знаменует собой хроническое иммунное воспаление [1].

Современные представления об эндокринной и иммунной функциях жировой ткани. Итак, жировая ткань расценивается как эндокринный орган, который продуцирует субстанции с локальным (аутокринным) и системным (эндокринным) эффектами [43]. При этом она представляет собой локус воспаления, в процессе которого происходит активация рецепторов TLR липополисахаридами, увеличивается продукция провоспалительных цитокинов, что вносит вклад в развитие сахарного диабета II типа, сердечно-сосудистой патологии [12]. Увеличение объема висцеральной жировой ткани приводит к системному высвобождению белка резистина и проатерогенных, провоспалительных интерлейкинов. Такое повышение уровня циркулирующих цитокинов задействовано в патогенезе инсулинорезистентности мышечной ткани [9]. Любопытно, что эти провоспалительные изменения зависят от преимущественной локализации жировой ткани.

Так, при изучении характера взаимоотношений между распределением жировой ткани (по данным магнитно-резонансной томографии) и функции микроциркуляторного русла (видеомикроскопически) выявлено, что провоспалительный статус ассоциирован с обеднением микроциркуляторного русла, причем это ассоциировано именно с висцеральным ожирением [13].

Изучалась роль подкожного жира в регуляции инсулинорезистентности и синтеза фактора некроза опухолей (TNF- α) висцеральной жировой тканью на примере мышцей, подвергшихся подкожной липэктомии. После проведения частичной субкутальной липэктомии у животных опытной группы наблюдалось увеличение объемов висцеральной жировой ткани, что сопровождалось повышением уровня плазменного инсулина и снижением содержания глюкозы после нагрузки глюкозой и инсулином по сравнению с группой контроля. На фоне липосакции отмечалось увеличение объема жировой части адипоцитов, повышенная продукция TNF- α в висцеральных жировых отложениях. При последующей трансплантации жировой ткани описанные изменения подвергались обратному развитию. Таким образом, можно сделать вывод, что подкожные жировые отложения участвуют в регуляции системной чувствительности к инсулину, возможно, путем регуляции запасов жира и продукции TNF- α висцеральной жировой тканью. Нарушение баланса между подкожным и висцеральным жиром служит одним из факторов патогенеза инсулинорезистентности и метаболического синдрома [26].

Белая жировая ткань продуцирует ряд пептидов - биологически активных молекул, в том числе адипокины, которые ответственны за контроль объема потребляемой пищи, энергетический баланс и массу тела (лептин), гомеостаз глюкозы (адипонектин, резистин, адипонутрин), метаболизм липидов (ренинол-связывающий протеин, холестерол-эстер-трансфер-протеин), ангиогенез (сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF)), фибринолиз (ингибитор активатора плазминогена – 1), про- и противовоспалительные эффекты (TNF- α , интерлейкин-6 (IL-6)), сексуальное развитие и репродукцию (лептин). Изменения объема белой жировой ткани (ожирение или липоатрофия) вызывает нарушение продукции указанных сигнальных молекул [30]. В настоящее время достоверно известно, что белая жировая ткань играет центральную роль в формировании умеренно-выраженного воспаления при ожирении. Она является резервуаром аккумуляции калорий, которые находятся в адипоцитах, в виде триглицеролов. При недостаточном питании последние мобилизуются из адипоцитов в виде свободных жирных кислот. При ожирении на фоне увеличения объемов жировой ткани имеет место увеличение количества кровеносных сосудов, фибробластов, особенно макрофагов. Кроме того, жировая ткань является центральным местом продукции провоспалительных цитокинов, причем они синтезируются не самими адипоцитами, а клетками воспаления, за исключением лептина и адипонектина. Адипоциты же способны продуцировать ингибитор активатора плазминогена – 1, протеин, стимулирующий миграцию макрофагов (MSP), IL-8, IL-6, а также амилоид плазмы 1 и 2, гаптоглобин, фактор роста нервов, фактор, ингибирующий миграцию макрофагов. Другие сигнальные молекулы, синтезируемые адипоцитами, составляют не более 12% от синтезируемых другими клетками жировой ткани – IL-8, MSP-1, VEGF, трансформирующий фактор роста (TGF), IL-6, TNF- α , фактор роста гепатоцитов (HGF), IL-1 β , IL-10, резистин, С-реактивный белок. Висцеральная жировая ткань продуцирует в основном резистин, VEGF, IL-6, TGF, IL-8, IL-10, в этом ее отличие от подкожной жировой ткани. Таким образом, на современном этапе развития науки жировая ткань расценивается как эндокринный орган, в котором продуцируются не только специфические нейроиммуноэндокринные факторы, такие как лептин и адипонектин, свободные жирные кислоты, но и целый ряд эндокринных и паракринных факторов [16].

Адипоциты способны продуцировать целый ряд факторов, вносящих вклад в провоспалительный статус, характерный для ожирения. Были изучены секреция белков

и экспрессия mRNA (мРНК) культивированными адипоцитами разных размеров, которые были выделены при проведении мероприятий пластической хирургии у 30 пациентов. Значения величины адипоцитов, которые были разделены на 4 фракции, колебались в рамках от 205+/-146 pl до 983+/-87 pl. Выявлена четкая положительная корреляция между размерами адипоцитов и продукцией лептина, IL-6, IL-8, TNF- α , MSP, пептида, тормозящего моторику желудка (MIP), гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF), IL-1ra и адипонектина. Наибольшая разность показателей выявлена при сопоставлении суммарной активности клеток «очень больших» и «малых» в отношении лептина, IL-6, MSP, G-CSF. При этом продукция противовоспалительных факторов - IL-1ra и адипонектина не зависела от фракции адипоцитов. С увеличением размеров клеток снижалась также продукция IL-10. Таким образом, размеры адипоцитов является важной детерминантой продукции адипокинов, которые наиболее активно синтезируются в гипертрофированных клетках большого размера [38].

Накопление макрофагов в жировой ткани, общее происхождение макрофагов и адипоцитов, преимущественное наличие периферических мононуклеаров, апоптозных клеток является в совокупности клеточной основой воспаления при диабете II типа. Патогенетическое значение при этом имеют TNF- α , IL-6, лептин, моноцитарный хемоаттрактантный протеин – 1, резистин, адипонектин [28].

Важный вклад преадипоцитов в развитие воспаления подтверждено степенью дифференциации их в культуре от 0 до 90%. Липополисахарид-индуцированное воспаление и продукция провоспалительных цитокинов/хемокинов снижается по мере повышения степени дифференциации. Липополисахарид-индуцированная экспрессия цитокинов преадипоцитами ассоциирована со сниженной способностью к адипогенезу, снижением инсулинстимулированным потреблением глюкозы [11].

Доказана важная роль сфинголипидов в формировании провоспалительного и протромбогенного статуса жировой ткани при ожирении, что играет немаловажную роль в последующем развитии сердечно-сосудистой патологии [37].

Сигнальные молекулы, имеющие патогенетическое значение при ожирении. В развитии ожирения важную патогенетическую роль играет дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами. Например, свободные жирные кислоты продуцируются адипоцитами, в то время как синтез противовоспалительных молекул – адипокинов – снижен. Важную роль играют также такие провоспалительные агенты как

резистин, висфатин, ретинол-связывающий протеин – 4. Нарушение баланса между анти- и провоспалительными молекулами является базой для формирования дисфункции эндотелия и развития в последующем сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения и сахарного диабета II типа. Воздействие на адипоцит, находящийся в состоянии дисфункции, является основой терапии инсулинорезистентности, при этом главную роль в этом процессе играют немедикаментозные методы [4].

Провоспалительные цитокины. При носительстве 308А гена TNF- α риск развития ожирения на 23% выше по сравнению с контрольной группой, кроме того, у них отмечен достоверно более высокий уровень систолического давления и уровни инсулина плазмы. Это подтверждает гипотезу, что ген TNF- α вовлечен в патогенез метаболического синдрома [35].

Жировая ткань является главным резервуаром экспрессии TNF- α , который тесно связан с инсулинорезистентностью и ожирением. Норадреналин обладает трофическими эффектами в отношении бурой жировой ткани, имеет дозозависимое влияние на TNF- α -индуцированный апоптоз бурых жировых клеток. При ожирении наблюдается повышение продукции TNF- α и снижение катехоламинергической активности. В эксперименте содержание кроликов с ожирением в условиях низких температур на протяжении 7 дней увеличивает симпатическую активность бурой жировой ткани, в значительной степени снижает количество апоптозных бурых адипоцитов. Полагают, что TNF- α играет значительную роль в контроле гомеостаза бурого жира [33].

TNF- α занимает важное место в развитии синдрома инсулинорезистентности при ожирении, подавляет дифференцировку адипоцитов, является ключевой молекулой в метаболических расстройствах, связанных с ожирением [4].

Все же механизмы формирования инсулинорезистентности под влиянием TNF- α окончательно не расшифрованы. TNF- α -сигнализация осуществляется посредством TNF- α -рецептор – 1, вызывает дисрегуляцию активности фосфатазы 2С на этапе транскрипции. Это в свою очередь подавляет окисление свободных жирных кислот, увеличивает внутримышечную диациглицерольную аккумуляцию, вызывает инсулинорезистентность скелетных мышц [8].

У взрослых лиц, в отличие от детей, концентрация TNF- α в плазме ассоциирована с дисфункцией капилляров в период постишемической (постокклюзивной) гиперемии, что может объяснить взаимоотношения между уровнем

TNF- α и инсулинорезистентностью. Эти взаимоотношения устанавливаются в подростковом возрасте [24].

Под влиянием TNF- α увеличивается содержание лептина. В плане локального и системного увеличения продукции TNF- α при наличии кортикоидных гормонов это может вносить вклад в увеличение экспрессии лептина в ответ на стресс, в том числе инфекцию и ожирение [44].

Гиперинсулинемия потенцирует аутоамплификацию TNF- α в жировой ткани и адипоцитах. В исследованиях, в которых TNF- α вводился мышам с нормальной массой тела с дефицитом рецепторов к TNF- α показано, что аутоамплификация медируется посредством p55 рецепторов к TNF- α , в то время как рецепторы p75 подавляют этот ответ. В результате аутоамплификация TNF- α в адипоцитах происходит через протеинкиназу C и транскрипцию фактора карраВ. Таким образом, TNF- α способен самостоятельно регулировать собственный биосинтез в жировой ткани, что вносит вклад в повышение его уровня при ожирении [17].

У лиц с ожирением отсутствует «нормальная» супрессия гена TNF- α в мононуклеарных клетках после нагрузки глюкозой, что может являться одной из причин развития инсулинорезистентности [22].

TWEAK - цитокин семейства TNF, который экспрессируется при различных факторах, приводящих к хроническому иммунному воспалению. TWEAK экспрессируется жировой тканью вне зависимости от степени ожирения. Экспрессия TNF- α увеличивается при выраженном ожирении, когда имеется инфильтрация жировой ткани макрофагами [15].

В целом маркеры хронического воспаления (IL-6, С-реактивный белок, TNF- α) ассоциированы с инсулинорезистентностью и гипергликемией, маркеры фибринолиза (ингибитор активатора плазминогена - 1, тканевой активатор плазминогена) с инсулинорезистентностью, цитокины TNF- α и IL-6 с ожирением. При диабете второго типа инсулинорезистентность ассоциирована с васкулярной дисфункцией, нарушением процессов фибринолиза, вялотекущим хроническим воспалением вне зависимости от наличия ожирения и плохого контроля гликемии [32].

TNF- α оказывает влияние на гипоталамус. В опытах на мышах показано, что TNF- α экспрессирует не только продукцию провоспалительных цитокинов, но и нейротрансмиттеров, которые влияют на контроль питания и термогенез (энергетический гомеостаз) [3].

При ожирении увеличивается продукция фактора роста гепатоцитов адипоцитами в связи со стимулирующим влиянием TNF- α [5]. Изучено влияние TNF- α на потребление глюкозы изолированными адипоцитами и эксплантатами жировой ткани сальниковой и подкожной локализации, которые получены от пациентов с нормальным весом, повышенным и с ожирением. Экспрессия TNF- α ассоциирована с повышением продукции р TNF- α 2, но не р TNF- α 1, при этом экспрессия TNF- α и р TNF- α 2 повышалась при ожирении. Продукция р TNF- α 1 была выше в сальнике по сравнению с подкожными отложениями. Уровни продукции TNF- α и рецепторов к нему не отличались у пациентов с центральным или периферическим ожирением. TNF- α снижал потребление глюкозы инсулин-стимулированной подкожной жировой тканью, причем это имело место только у лиц с нормальной массой тела. Это свидетельствует о связи между продукцией TNF- α и индексом массы тела, отсутствием взаимосвязи между TNF- α и распределением жира. При ожирении жировая ткань обладает феноменом инсулинорезистентности, возможно в связи с повышенным уровнем TNF- α [20].

При сахарном диабете второго типа отмечается повышенные уровни TNF- α , триглицеридов, метаболитов оксида азота, растворимых рецепторов к IL-2. Достоверной разности показателей между группой диабета и здоровыми пациентами в отношении С-реактивного белка, ЛПНП, общего холестерина, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) не выявлено. При этом у женщин отмечались более высокие уровни по сравнению с мужчинами TNF- α , общего холестерина, ЛПНП. Показано, что при сахарном диабете даже в отсутствии повышенной массы тела отмечается хронический иммуновоспалительный статус [34].

TNF- α медирует нарушение внутриклеточной инсулиновой сигнализации, что является важным патогенетическим механизмом развития ожирения и ассоциированным с ним сахарным диабетом второго типа. Эффекты TNF- α зависят от концентрации и времени экспозиции на поверхности различных клеток [4,23].

Биологически активная форма рецептора TNF- α (sTNFR2), вызывает угнетение активности TNF- α . Ожирение, сахарный диабет и инсулинорезистентность связаны с повышением активности TNF- α . Выдвинута гипотеза, что в случае выявления sTNFR2 имеется защита от развития ожирения. Содержание sTNFR2 определено у 269 здоровых добровольцев и пациентов с нарушением обмена глюкозы, использовался метод моноклональных антител. Выявлено, что содержание sTNFR2 было значительно

ниже у пациентов, страдающих нарушением толерантности к глюкозе и сахарным диабетом, при высоком содержании ЛПНП, гликированного гемоглобина, мочевой кислоты. Сделан вывод о вероятном противовоспалительном значении sTNFR2 [18].

Источником TNF- α при ожирении являются адипоциты, его уровень может повышаться также при воспалении и инфекционном процессе. Исследовано 46 пациентов, страдающих сахарным диабетом второго типа и периодонтитом для определения взаимозависимости между содержанием TNF- α и клиническим течением периодонтита, величины продукции в области десны IL-1 β , плазменного эндотоксина, глюкозы крови, гликированного гемоглобина. Выявлено, что уровень TNF- α имеет достоверную положительную корреляцию с содержанием плазменного эндотоксина, IL-1 β , глюкозы, гликозилированного гемоглобина, индексом массы тела. Доказана взаимосвязь между степенью выраженности периодонтита и содержанием TNF- α . Авторы исследования делают вывод о том, что периодонтозная инфекция и воспаление вносят вклад в формирование инсулинорезистентности [42].

Плазменный уровень IL-18 ассоциирован с ожирением и диабетом II типа [20]. TNF- α - один из медиаторов инсулинорезистентности. У женщин с сахарным диабетом второго типа сывороточная концентрация TNF- α была увеличена по сравнению с женщинами с ожирением без других дополнительных заболеваний [12]. При снижении экспрессии эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) происходит одновременная редукция митохондриальной активности в клетках жировой ткани в эксперименте. TNF- α вызывает дисрегуляцию активности eNOS, снижает функциональную активность митохондрий как белой, так и бурой жировой ткани [45].

Таким образом, значимость TNF- α в развитии метаболического синдрома и ожирения чрезвычайно велика [21]. Кроме него при ожирении и метаболическом синдроме в воспалительный процесс вовлечены IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , белки острой фазы [46].

IL-6, являясь медиатором воспалительных реакций, повышает активность гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, стимулирует термогенез, подавляет липогенез за счет снижения депонирования триглицеридов.

Лептин осуществляет регуляцию пищевого поведения, стимуляцию теплопродукции с активацией липолиза при достижении чувства сытости, регуляцию секреции соматотропного и кортикотропного, половых гормонов. При ожирении концентрация лептина возрастает, который обладает свойствами биологического

агента, участвующего в процессах воспаления, ангиогенеза, заживления ран [2]. Изучена экспрессия генов лептина и рецепторов к лептину в ткани сердца мыши в ответ на ишемию/реперфузию, которые были достигнуты путем лигирования коронарных сосудов. Выявлено, что продукция лептина и рецепторов к нему достоверно повышалась после 8 часов после реперфузии. Более того, уровни лептина коррелировали со степенью инфильтрации сердечной мышцы воспалительными элементами. Вместе с тем уровни лептина оставались неизменными только при ишемическом воздействии. Эти данные также подтверждают наличие взаимосвязи между уровнями лептина и рецепторов к нему и риском развития сердечно-сосудистой патологии [42]. Лептин стимулирует воспаление посредством активации продукции TNF- α под влиянием p38 MAPK [50]. Изучена взаимосвязь между лептином и системным воспалением при остром панкреатите. Высокая масса тела была ассоциирована с тяжестью панкреатита только у мужчин, а также с андронидным типом ожирения. Лептин не является сигнальной молекулой системного воспаления при остром панкреатите, повышенный уровень отражает скорее факт наличия высокой массы тела [14]. Гиперпролактинемия, сопутствующая ожирению, ассоциирована с инсулинорезистентностью, обуславливает повышенный индекс массы тела, а также низкоинтенсивное воспаление вне зависимости от индекса массы тела [40].

При ожирении в жировой ткани высвобождается трансформирующий фактор роста β 1, причем преимущественно нежировыми клетками [17].

В проспективных исследованиях доказана роль хронического воспаления в патогенезе сахарного диабета II типа [39]. При диабете снижается уровень резистина, плазменного адипонектина как при диабете, так и при коронарной болезни сердца. Уровень резистина при этом не отличался от такового в группе контроля, при этом, однако, содержание резистина имело жесткую корреляцию с уровнями других воспалительных маркеров [49]. Проведено сравнение плазменной концентрации резистина, IL-6, TNF- α , растворимых рецепторов к TNF- α 1 и 2 у 26 женщин с ожирением в сравнении с 15 здоровыми. При ожирении отмечено наличие более высоких градаций инсулинорезистентности и уровней инсулина, повышенное содержание TNF- α , растворимых рецепторов к TNF- α , IL-6. Статистической разности показателей резистина в группах не выявлено, содержание резистина не коррелировало с индексом массы тела, инсулинорезистентностью, содержанием глюкозы и инсулина сыворотки. Отмечена корреляция содержания резистина с величиной жировой

прослойки, ЛПНП и ЛДЛ-6 в группе с нарушением толерантности к глюкозе. Возможно, резистин связан с воспалительным процессом и ожирением, и, возможно, инсулинорезистентностью [27].

Адипокины действуют как связующее звено между кумуляцией массы тела и нарушенной инсулинорезистентностью. Резистин и TNF- α участвует в снижении чувствительности к инсулину; лептин и адипонектин увеличивают сниженную чувствительность к инсулину. Накопление липидов в скелетных мышцах приводит к развитию инсулинорезистентности. Адипонектин и лептин способны увеличивать степень окисления жирных кислот и снижать содержание липидов в мышцах. Начальным патогенетическим звеном инсулинорезистентности является нарушение чувствительности мышц к лептину, которая может быть восстановлена путем применения диеты и физических упражнений [15, 20].

Адипонектин - ключевой регулятор чувствительности тканей к инсулину и тканевого воспаления. Адипонектин имеет протективное влияние на миокард при ишемически-реперфузионном повреждении по циклооксигеназа-2-зависимому механизму [41]. Гипоадипонектинемия развивается при ожирении и сахарном диабете [31]. Сниженное содержание адипонектина и лептина в сочетании с высоким TNF- α являются основными нарушениями в системе цитокинов при семейной парциальной липодистрофии. Возможно, эти изменения являются ключевыми в развитии инсулинорезистентности и сердечно-сосудистой патологии при этом заболевании [48].

Он продуцируется как белой, так и серой жировой тканью и циркулирует в крови в высокой концентрации. Оказывает прямое влияние на гепатоциты (улучшает потребление глюкозы), мышечную ткань (улучшает оксидацию), сосудистое русло (снижает уровень воспалительных реакций в сосудах). Адипонектин существует в сыворотке крови в нескольких формах с разной молекулярной массой, на гепатоциты оказывает влияние форма с наибольшей массой. Содержание адипонектина обратно пропорционально содержанию жира в организме, в последующем его уровень снижается при сахарном диабете и коронарной болезни сердца.

Борьба с ожирением с позиций нейроиммуноэндокринологии. Осуществляется по следующим направлениям - физические тренировки, диетические мероприятия и образовательные программы, применение лекарственных препаратов, использование хирургических методов.

Физические тренировки. Снижение массы тела путем регулярных физических упражнений может привести к снижению TNF- α и IL-6, повысить концентрацию адипонектина. Цитокины - низкомолекулярные протеины с рядом эндокринных и метаболических функций. Во-многом они продуцируются висцеральной и подкожной жировыми слоями. При увеличении массы тела происходит дисрегуляция продукции цитокинов, увеличивается синтез TNF- α , IL-6, ингибитор активатора плазминогена, одновременно снижается продукция адипонектина. Эти взаимоотношения можно восстановить при снижении массы тела посредством физических тренировок [10, 39].

Физические тренировки в аэробном режиме на протяжении 3 месяцев вызывают улучшение профиля глюкозы без изменения массы тела. На 21% снизился уровень лептина, содержание адипокинов и С-реактивного протеина не претерпело изменений [29].

Отмечается, что сокращающиеся мышечные волокна являются главным локусом продукции циркулирующих IL-6 в ответ на острую физическую нагрузку, но их продукция меньшая у тренированных людей. Существует предположение, что поскольку продукция С-реактивного белка стимулируется IL-6, то их уровни зависят от уровня базальной физической активности. У 84 здоровых добровольцев определено содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови с одновременным выявлением уровня физической активности методом интервью. Выявлено, что при ожирении имеет место повышенное содержание инсулина, С-реактивного белка, IL-6, адипонектина. Важно то, что отсутствие физической активности ассоциировано с повышенным уровнем С-пептида, IL-6 и С-реактивного белка вне зависимости от наличия ожирения, возраста, пола или курения. Более того, показатели шкалы физической активности находятся в обратной зависимости от уровней IL-6, С-реактивного белка. Результаты исследования показывают, что низкое содержание IL-6 и С-реактивного белка, в отличие от IL-18, TNF- α , адипонектина, отражают наличие регулярной физической активности [19].

Диета и образовательные программы. Хромиум и конъюгированная линоивая кислота (КЛК) являются главными компонентами диеты для похудения на модели экспериментальных животных. КЛК индуцирует инсулинорезистентность, хромиум улучшает чувствительность к инсулину. Это приводит к снижению массы тела за счет снижения содержания лептина и повышения потребления кислорода [6]. Изучены биологические эффекты линолевой кислоты (ЛК) при метаболическом синдроме. ЛК

вызывает улучшение усвоения глюкозы скелетными мышцами посредством активизации транспортных процессов на уровне клеток. Добавление в пищу ЛК мышам с сахарным диабетом вызывает снижение продукции TNF- α и его содержание в скелетных мышцах [25].

Известно, что абдоминальное ожирение ассоциировано с наличием воспалительного статуса, однако, гораздо меньше известно об изменении цитокинового статуса после пищевой нагрузки (жирное питание). Показано, что у мужчин с ожирением и инсулинорезистентностью после приема пищи повышается содержание IL-6; спустя 4 часа отмечено снижение TNF- α ; содержание С-реактивного белка не изменилось [7].

Выявлено, что образовательные программы, направленные на редукцию вредных привычек, а также обучение правильному питанию, уровню физической активности, продолжительностью 3 – 4 месяца способствуют снижению массы тела, уменьшению степени инсулинорезистентности, концентрации циркулирующих С-реактивного белка и IL-6 [36].

Хирургическое лечение. При значительной потере массы тела (53% от исходного) в высокой степени снижается содержание лептина, С-реактивного белка, повышается содержание адипонектина. При менее значимой потере массы тела (20% от исходного) в значительной мере отмечено снижение содержания растворимых CD14 рецепторов и висфатина без достоверной динамики TNF- α . Таким образом, снижение массы тела хирургическим путем (билио-панкреатическая диверсия) снижает выраженность воспалительных реакций, по крайней мере, частично [17].

Лекарственная терапия. Адипонектин, являясь антагонистом TNF- α , который, в свою очередь, ингибирует продукцию адипонектина. Выделяют два рецептора к этому агенту: AdipoR1 и AdipoR2. AdipoR1 экспрессируется в основном в скелетных мышцах, увеличивает окисление липидов. AdipoR2 экспрессируется в печени, где увеличивает потребление глюкозы и снижает степень стеатоза. Т-кадерин, который экспрессируется в эндотелии и гладкомышечных клетках, является адипонектин-связывающим протеином. Выдвигается версия о возможной заместительной терапии адипонектина при метаболическом синдроме [47].

Заключение. Таким образом, с позиций антивозрастной медицины, жировая ткань должна расцениваться как мощный эндокринный и иммунный орган, регуляция деятельности которого осуществляется при активном участии нейропептидов. При

ожирении происходит дисбаланс в продукции про- и противовоспалительных агентов, что делает жировую ткань средой поддержания хронического иммунного воспаления, которое патогенетически связано с инсулинорезистентностью и метаболическим синдромом, а также сердечно-сосудистой и другой патологией. В связи с этим важную роль приобретают мероприятия по снижению массы тела, при этом с позиций нейроиммуноэндокринологии патогенетически обоснованы диета и высокая физическая активность. При этом по уровню сигнальных молекул можно отслеживать эффективность подобранных методов лечебного воздействия. Следует отметить также перспективность дальнейшего изучения нейроиммуноэндокринологии жировой ткани и ожирения в плане поиска новых методов медикаментозного лечения ожирения и сопутствующих заболеваний. Изучение уровня ряда сигнальных молекул у пациентов с ожирением и сопутствующими состояниями открывает возможности для подбора индивидуализированной терапии с целью влияния на патологические сдвиги в сигнальном молекулярном взаимодействии.

Список литературы.

1. Ильницкий А.Н., Прощаев К.И. Метаболический синдром. - Мн.: "Инторгсервис", 2004. - 24 с.
2. Пальцев М.А., Кветной И.М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. - М.: ОАО "Издательство " Медицина", 2006. - 384 с.
3. Amaral M.E. Tumor necrosis factor-alpha activates signal transduction in hypothalamus and modulates the expression of pro-inflammatory proteins and orexigenic/anorexigenic neurotransmitters / M.E. Amaral, R. Barbuio, M. Milanski // J. Neurochem. - 2006. – Т. 1, № 98. - P. 203 - 212.
4. Araki S. N-acetylcysteine attenuates TNF-alpha induced changes in secretion of interleukin-6, plasminogen activator inhibitor-1 and adiponectin from 3T3-L1 adipocytes / S. Araki, K. Dobashi, K. Kubo // Life Sci. - 2006. - № 17. - P. 2405 - 2412.
5. Bell L.N. Adipose tissue production of hepatocyte growth factor contributes to elevated serum HGF in obesity / L.N. Bell, J.L. Ward, M. Degawa-Yamauchi // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. - 2006. – Т. 4, № 291. - P. 843 - 848.

6. Bhattacharya A. Conjugated linoleic acid and chromium lower body weight and visceral fat mass in high-fat-diet-fed mice / A. Bhattacharya, M.M. Rahman, R. McCarter // *Lipids*. - 2006. – Т. 5, № 41. - P. 437 - 444.
7. Blackburn P. Postprandial variations of plasma inflammatory markers in abdominally obese men / P. Blackburn, J.P. Despres, B. Lamarche // *Obesity*. - 2006. – Т. 10, № 14. - P. 1747 - 1754.
8. Bogdanski P. Assessment of selected markers of inflammation in patients with clinical symptoms of insulin resistance and normal renal function / P. Bogdanski, D. Pupek-Musialik, M. Luczak, M. Szulinska // *Pol. Merkur. Lekarski*. - 2006. – Т. 122, № 21. - P. 165 - 168.
9. Borst S.E. Association of resistin with visceral fat and muscle insulin resistance / S.E. Borst, C.F. Conover, G.J. Bagby // *Cytokine*. - 2005. – Т. 1, № 32. - P. 39 - 44.
10. Carvalho M.H. Cytokines, endothelial dysfunction, and insulin resistance / M.H. Carvalho, A.L. Colaco, Z.B. Fortes // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* - 2006. – Т. 2, № 50. - P. 304 - 312.
11. Chung S. Preadipocytes mediate lipopolysaccharide-induced inflammation and insulin resistance in primary cultures of newly differentiated human adipocytes / S. Chung, K. Lapoint, K. Martinez // *Endocrinology*. - 2006. – Т. 11, № 147. - P. 5340 - 5351.
12. Creely S.J. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes / S.J. Creely, P.G. McTernan, C.M. Kusminski // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* - 2006. - № 4. - P. 55 - 67.
13. de Jongh R.T. Visceral and truncal subcutaneous adipose tissue are associated with impaired capillary recruitment in healthy individuals / R.T. de Jongh, R.G. Ijzerman, E.H. Serne // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2006. – Т. 12, № 91. - P. 5100 - 5106.
14. Duarte-Rojo A. Is leptin related to systemic inflammatory response in acute pancreatitis? / A. Duarte-Rojo, A. Lezama-Barreda, M.T. Ramirez-Iglesias // *World J. Gastroenterol.* - 2006. – Т. 27, № 12. - P. 4392 - 4396.
15. Dyck D.J. The role of adipokines as regulators of skeletal muscle fatty acid metabolism and insulin sensitivity / Dyck D.J., Heigenhauser G.J., Bruce C.R. // *Acta Physiol.* - 2006. – Т. 1, № 186. - P. 5 - 16.
16. Fain J.N. Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the nonfat cells / J.N. Fain // *Vitam. Horm.* - 2006. - № 74. - P. 443 - 477.

17. Fain J.N. Transforming growth factor beta1 release by human adipose tissue is enhanced in obesity / J.N. Fain, D.S. Tichansky, A.K. Madan // *Metabolism*. - 2005. – Т. 11, № 54. - P. 1546 - 1551.
18. Fernandez-Real J.M. An alternatively spliced soluble TNF-alpha receptor is associated with metabolic disorders: a replication study / J.M. Fernandez-Real, P. Botas-Cervero, B. Lainez, W. Ricart // *Clin. Immunol.* - 2006. – Т. 2, № 121. - P. 236 - 241.
19. Fischer C.P. Plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein are associated with physical inactivity independent of obesity / C.P. Fischer, A. Berntsen, L.B. Perstrup, P. Eskildsen, B.K. Pedersen // *Scand. J. Med. Sci. Sports.* - 2006. - № 3. - P. 69 - 85.
20. Good M. TNF and TNF receptor expression and insulin sensitivity in human omental and subcutaneous adipose tissue--influence of BMI and adipose distribution / M. Good, F.M. Newell, L.M. Haupt // *Diab. Vasc. Dis. Res.* - 2006. – Т. 1, № 3. - P. 26 - 33.
21. Gwozdziwiczova S. TNF-alpha in the development of insulin resistance and other disorders in metabolic syndrome / S. Gwozdziwiczova, R. Lichnovska, R. Ben Yahia // *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc. Czech Repub.* - 2005. – Т. 1, № 149. - P. 109 - 117.
22. Hamminga E.A. Chronic inflammation in psoriasis and obesity: implications for therapy / E.A. Hamminga, A.J. van der Lely, H.A. Neumann, H.B. Thio // *Med. Hypotheses.* - 2006. – Т. 4, № 67. - P. 768 - 773.
23. Hristova M. Metabolic syndrome-neurotrophic hypothesis / M. Hristova, L. Aloe // *Med. Hypotheses.* - 2006. – Т. 3, № 66. - P. 545 - 549.
24. Ijzerman R.G. TNF-alpha levels are associated with skin capillary recruitment in humans: a potential explanation for the relationship between TNF-alpha and insulin resistance / R.G. Ijzerman, J.J. Voordouw, M.M. Van Weissenbruch // *Clin. Sci.* - 2006. – Т. 3, № 110. - P. 361 - 368.
25. Inoue N. Dietary conjugated linoleic acid lowered tumor necrosis factor-alpha content and altered expression of genes related to lipid metabolism and insulin sensitivity in the skeletal muscle of Zucker rats / N. Inoue, K. Nagao, Y.M. Wang // *J. Agric. Food Chem.* - 2006. – Т. 20, № 54. - P. 7935 - 7939.
26. Ishikawa K. Subcutaneous fat modulates insulin sensitivity in mice by regulating TNF-alpha expression in visceral fat / K. Ishikawa, K. Takahashi, H. Bujo, N. Hashimoto // *Horm. Metab. Res.* - 2006. – Т. 10, № 38. - P. 631 - 638.

27. Janowska J. Relationship between serum resistin concentration and proinflammatory cytokines in obese women with impaired and normal glucose tolerance / J. Janowska, B. Zahorska-Markiewicz, M. Olszanecka-Glinianowicz // *Metabolism*. - 2006. – Т. 11, № 55. - P. 1495 - 1499.
28. Kalofoutis C. Differences in Expression of Cardiovascular Risk Factors among Type 2 Diabetes Mellitus Patients of Different Age / C. Kalofoutis, C. Piperi, A. Zisaki // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* - 2006. - № 1084. - P. 166 - 177.
29. Klimcakova E. Dynamic strength training improves insulin sensitivity without altering plasma levels and gene expression of adipokines in subcutaneous adipose tissue in obese men / E. Klimcakova, J. Polak, C. Moro // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2006. – Т. 12, № 91. - P. 5107 - 5112.
30. Manco M. Effect of massive weight loss on inflammatory adipocytokines and the innate immune system in morbidly obese women / M. Manco, J.M. Fernandez-Real, F. Equitani // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2006. - № 44. - P. 68 - 76.
31. Musso G. Adipokines in NASH: postprandial lipid metabolism as a link between adiponectin and liver disease / G. Musso, R. Gambino, M. Durazzo // *Hepatology*. - 2005. – Т. 5, № 42. - P. 1175 - 1183.
32. Natali A. Clustering of insulin resistance with vascular dysfunction and low-grade inflammation in type 2 diabetes / A. Natali, E. Toschi, S. Baldeweg // *Diabetes*. - 2006. – Т. 4, № 55. - P. 1133 - 1140.
33. Nisoli E. Tumor necrosis factor-alpha induces apoptosis in rat brown adipocytes / E. Nisoli, L. Briscini, C. Tonello // *Cell Death Differ.* - 1997. – Т. 8, № 4. - P. 771 - 778.
34. Pereira F.O. Evaluation of tumour necrosis factor alpha, interleukin-2 soluble receptor, nitric oxide metabolites, and lipids as inflammatory markers in type 2 diabetes mellitus / F.O. Pereira, T.S. Frode, Y.S. Medeiros // *Mediators Inflamm.* - 2006. - № 1. - P. 39 - 62.
35. Pyrzak B. Tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) gene G-308A polymorphism relationship to insulin resistance and lipid abnormalities in children with obesity / B. Pyrzak, A. Wisniewska, B. Rymkiewicz-Kluczynska // *Endokrynol. Diabetol. Chor. Przemiany Materii Wieku Rozw.* - 2006. – Т. 3, № 12. - P. 171 - 174.
36. Rosenbaum M. School-Based Intervention Acutely Improves Insulin Sensitivity and Decreases Inflammatory Markers and Body Fatness in Junior High School Students / M. Rosenbaum, C. Nonas, R. Weil // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2006. - № 43. - P. 76 - 89.

37. Samad F. Altered adipose and plasma sphingolipid metabolism in obesity: a potential mechanism for cardiovascular and metabolic risk / F. Samad, K.D. Hester, G. Yang // *Diabetes*. - 2006. – Т. 9, № 55. - P. 2579 - 2587.
38. Santos M.J. Association between tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphisms and type 2 diabetes and obesity in Chilean elderly women / M.J. Santos, G.A. Patino, H.J. Martinez // *Rev. Med. Chil.* - 2006. – Т. 9, № 134. - P. 1099 - 1106.
39. Schernthaner G.H. Insulin resistance and inflammation in the early phase of type 2 diabetes: potential for therapeutic intervention / G.H. Schernthaner, G. Schernthaner // *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.* - 2005. - № 240. - P. 30 - 40.
40. Serri O. The influences of hyperprolactinemia and obesity on cardiovascular risk markers: effects of cabergoline therapy / O. Serri, L. Li, J.C. Mamputu // *Clin. Endocrinol.* - 2006. – Т. 4, № 64. - P. 366 - 370.
41. Shibata R. Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms / R. Shibata, K. Sato, D.R. Pimentel // *Nat. Med.* - 2005. – Т. 10, № 11. - P. 1096 - 1103.
42. Steinberg G.R. Tumor necrosis factor alpha-induced skeletal muscle insulin resistance involves suppression of AMP-kinase signaling / G.R. Steinberg, B.J. Michell, B. J. van Denderen // *Cell. Metab.* - 2006. – Т. 6, № 4. - P. 465 - 474.
43. Trotti R. Adipose tissue and cytokines / R. Trotti, B. Cestaro, R. Cazzola // *Minerva Gastroenterol. Dietol.* - 2001. – Т. 4, № 47. - P. 205 - 207.
44. Trujillo M.E. Tumor necrosis factor alpha and glucocorticoid synergistically increase leptin production in human adipose tissue: role for p38 mitogen-activated protein kinase / M.E. Trujillo, M.J. Lee, S. Sullivan // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2006. – Т. 4, № 91. - P. 1484 - 1490.
45. Valerio A. TNF-alpha downregulates eNOS expression and mitochondrial biogenesis in fat and muscle of obese rodents / A. Valerio, A. Cardile, V. Cozzi // *J. Clin. Invest.* - 2006. – Т. 10, № 116. - P. 2791 - 2798.
46. Vettor R. Review article: adipocytokines and insulin resistance / R. Vettor, G. Milan, M. Rossato, G. Federspil // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2005. - № 2. - P. 3 - 10.
47. Whitehead J.P. Adiponectin--a key adipokine in the metabolic syndrome / J.P. Whitehead, A.A. Richards, I.J. Hickman // *Diabetes Obes. Metab.* - 2006. – Т. 3, № 8. - P. 264 - 280.

48. Wong S.P. Adipokines and the insulin resistance syndrome in familial partial lipodystrophy caused by a mutation in lamin A/C / S.P. Wong, M. Huda, P. English // *Diabetologia*. - 2005. – Т. 12, № 48. - P. 2641 - 2649.
49. Yaturu S. Resistin and adiponectin levels in subjects with coronary artery disease and type 2 diabetes / S. Yaturu, R.P. Daberry, J. Rains, S. Jain // *Cytokine*. - 2006. – Т. 3 - 4, № 34. - P. 219 - 223.
50. Zhao T. Globular adiponectin decreases leptin-induced tumor necrosis factor-alpha expression by murine macrophages: involvement of cAMP-PKA and MAPK pathways / T. Zhao, M. Hou, M. Xia // *Cell Immunol*. - 2005. – Т. 1, № 238. - P. 19 - 30.

References.

1. Il'nickij A.N., Proshhaev K.I. *Metabolicheskij sindrom* [Metabolic syndrome]. Mn.: "Intorgservis", 2004. 24 p.
2. Pal'cev M.A., Kvetnoj I.M. *Rukovodstvo po nejroimmunojendokrinologii* [Guide neuroimmunoendokrinologii]. M.: OAO "Iz-datel'stvo "Medicina", 2006. 384 p.
3. Amaral M.E., Barbuio R., Milanski M. *J. Neurochem*. 2006, Vol. 1, no. 98, pp. 203 - 212.
4. Araki S., Dobashi K., Kubo K. *Life Sci*. 2006, no. 17, pp. 2405 - 2412.
5. Bell L.N., Ward J.L., Degawa-Yamauchi M. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2006, Vol. 4, no. 291, pp. 843 - 848.
6. Bhattacharya A., Rahman M.M., McCarter R. *Lipids*. 2006, Vol. 5, no. 41, pp. 437 - 444.
7. Blackburn P., Despres J.P., Lamarche B. *Obesity*. 2006, Vol. 10, no. 14, pp. 1747 - 1754.
8. Bogdanski P., Pupek-Musialik D., Luczak M., Szulinska M. *Pol. Merkur. Lekarski*. 2006, Vol. 122, no. 21, pp. 165 - 168.
9. Borst S.E., Conover C.F., Bagby G.J. *Cytokine*. 2005, Vol. 1, no. 32, pp. 39 - 44.
10. Carvalho M.H., Colaco A.L., Fortes Z.B. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol*. 2006, Vol. 2, no. 50, pp. 304 - 312.
11. Chung S., Lapoint K., Martinez K. *Endocrinology*. 2006, Vol. 11, no. 147, pp. 5340 - 5351.

12. Creely S.J., McTernan P.G, Kusminski C.M. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2006, no. 4, pp. 55 - 67.
13. de Jongh R.T., Ijzerman R.G., Serne E.H. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006, Vol. 12, no. 91, pp. 5100 - 5106.
14. Duarte-Rojo A., Lezama-Barreda A., Ramirez-Iglesias M.T. *World J. Gastroenterol.* 2006, Vol. 27, no. 12, pp. 4392 - 4396.
15. Dyck D.J., Heigenhauser G.J., Bruce C.R. *Acta Physiol.* 2006, Vol. 1, no. 186, pp. 5 - 16.
16. Fain J.N. *Vitam. Horm.* 2006, no. 74, pp. 443 - 477.
17. Fain J.N., Tichansky D.S., Madan A.K. *Metabolism.* 2005, Vol. 11, no. 54, pp. 1546 - 1551.
18. Fernandez-Real J.M., Botas-Cervero P., Lainez B., Ricart W. *Clin. Immunol.* 2006, Vol. 2, no. 121, pp. 236 - 241.
19. Fischer C.P., Berntsen A., Perstrup L.B., Eskildsen P., Pedersen B.K. *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 2006, no. 3, pp. 69 - 85.
20. Good M., Newell F.M., Haupt L.M. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2006, Vol. 1, no. 3, pp. 26 - 33.
21. Gwozdziejowiczova S, Lichnovska R., Ben Yahia R. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc. Czech Repub.* 2005, Vol. 1, no. 149, pp. 109 - 117.
22. Hamminga E.A., van der Lely A.J., Neumann H.A., Thio H.B. *Med. Hypotheses.* 2006, Vol. 4, no. 67, pp. 768 - 773.
23. Hristova M., L. Aloe *Med. Hypotheses.* 2006, Vol. 3, no. 66, pp. 545 - 549.
24. Ijzerman R.G., Voordouw J.J., Van Weissenbruch M.M. *Clin. Sci.* 2006, Vol. 3, no. 110, pp. 361 - 368.
25. Inoue N., Nagao K., Wang Y.M. *J. Agric. Food Chem.* 2006, Vol. 20, no. 54, pp. 7935 - 7939.
26. Ishikawa K., Takahashi K., Bujo H., Hashimoto N. *Horm. Metab. Res.* 2006, Vol. 10, no. 38, pp. 631 - 638.
27. Janowska J., Zahorska-Markiewicz B., Olszanecka-Glinianowicz M. *Metabolism.* 2006, Vol. 11, no. 55, pp. 1495 - 1499.
28. Kalofoutis C., Piperi C., Zisaki A. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2006, no. 1084, pp. 166 - 177.
29. Klimcakova E., Polak J., Moro C. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006, Vol. 12, no. 91, pp. 5107 - 5112.
30. Manco M., Fernandez-Real J.M., Equitani F. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006, no. 44, pp. 68 - 76.

31. Musso G., Gambino R., Durazzo M. *Hepatology*. 2005, Vol. 5, no. 42, pp. 1175 - 1183.
32. Natali A., Toschi E., Baldeweg S. *Diabetes*. 2006, Vol. 4, no. 55, pp. 1133 - 1140.
33. Nisoli E., Briscini L., Tonello C. *Cell Death Differ*. 1997, Vol. 8, no. 4, pp. 771 - 778.
34. Pereira F.O., Frode, T.S. Medeiros Y.S. *Mediators Inflamm*. 2006, no. 1, pp. 39 - 62.
35. Pyrzak B., Wisniewska A., Rymkiewicz-Kluczynska B. *Endokrynol. Diabetol. Chor. Przemiany Materii Wieku Rozw*. 2006, Vol. 3, no. 12, pp. 171 - 174.
36. Rosenbaum M., Nonas C., Weil R. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2006, no. 43, pp. 76 - 89.
37. Samad F., Hester K.D., Yang G. *Diabetes*. 2006, Vol. 9, no. 55, pp. 2579 - 2587.
38. Santos M.J., Patino G.A., Martinez H.J. *Rev. Med. Chil*. 2006, Vol. 9, no. 134, pp. 1099 - 1106.
39. Scherthaner G.H., Scherthaner G. *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl*. 2005, no. 240, pp. 30 - 40.
40. Serri O., Li L. Mamputu J.C. *Clin. Endocrinol*. 2006, Vol. 4, no. 64, pp. 366 - 370.
41. Shibata R., Sato K., Pimentel D.R. *Nat. Med*. 2005, Vol. 10, no. 11, pp. 1096 - 1103.
42. Steinberg G.R., Michell B.J., J.van Denderen B. *Cell. Metab*. 2006, Vol. 6, no. 4, pp. 465 - 474.
43. Trotti R., Cestaro B., Cazzola R. *Minerva Gastroenterol. Dietol*. 2001, Vol. 4, no. 47, pp. 205 - 207.
44. Trujillo M.E., Lee M.J., Sullivan S. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2006, Vol. 4, no. 91, pp. 1484 - 1490.
45. Valerio A., Cardile A., Cozzi V. *J. Clin. Invest*. 2006, Vol. 10, no. 116, pp. 2791 - 2798.
46. Vettor R., Milan G., Rossato M., Federspil G. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2005, no. 2, pp. 3 - 10.
47. Whitehead J.P., Richards A.A., Hickman I.J. *Diabetes Obes. Metab*. 2006, Vol. 3, no. 8, pp. 264 - 280.
48. Wong S.P., Huda M., English P. *Diabetologia*. 2005, Vol. 12, no. 48, pp. 2641 - 2649.
49. Yaturu S., Daberry R.P., Rains J., Jain S. *Cytokine*. 2006, Vol. 3 - 4, no. 34, pp. 219 - 223.
50. Zhao T., Hou M., Xia M. *Cell Immunol*. 2005, Vol. 1, no. 238, pp. 19 - 30.