

Жировая ткань как эндокринный орган

Презентацию подготовила студентка
ПМГМУ им. И.М. Сеченова
лечебного факультета 6 курса 49 группы
Морозова Людмила

Научные руководители:
к.м.н. Моргунова Татьяна Борисовна и
к.м.н. Рунова Гюзель Евгеньевна

Строение жировой ткани. Длипоцит

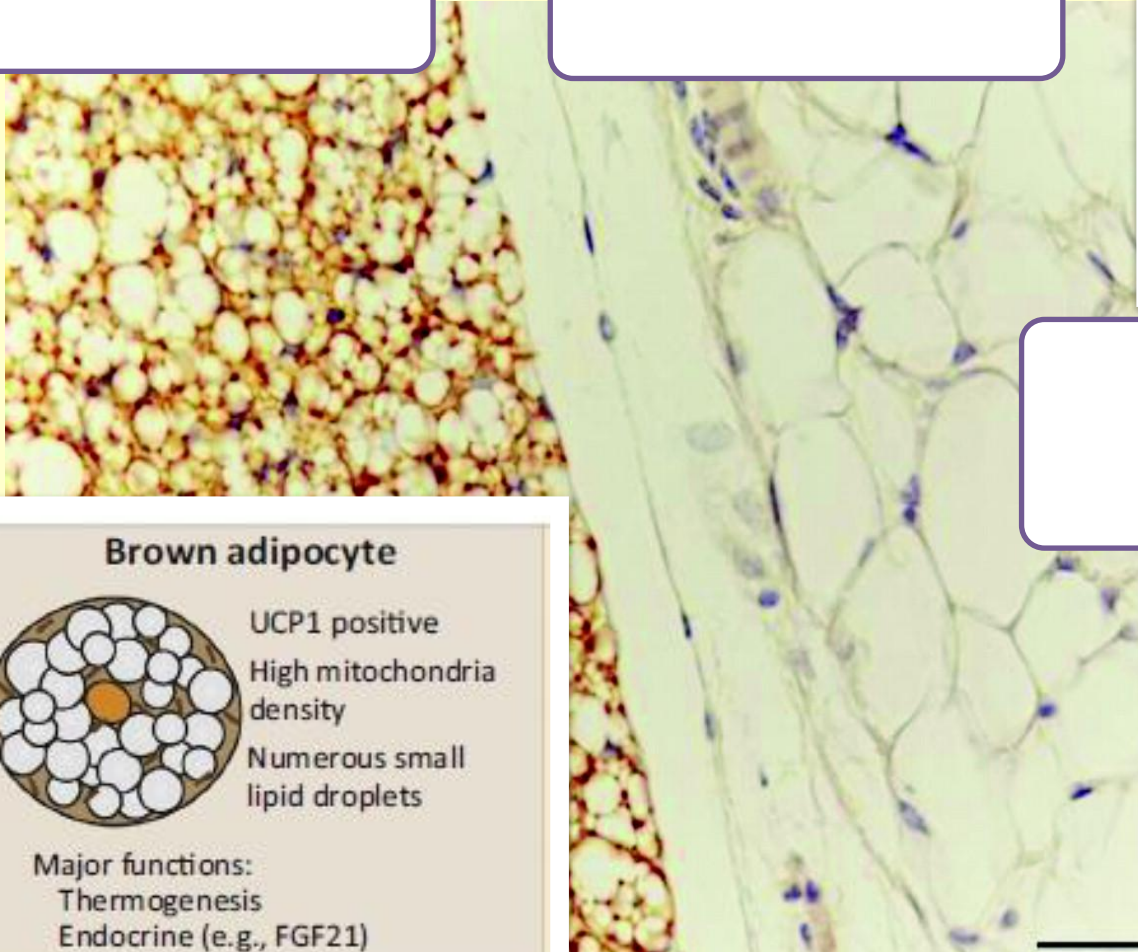
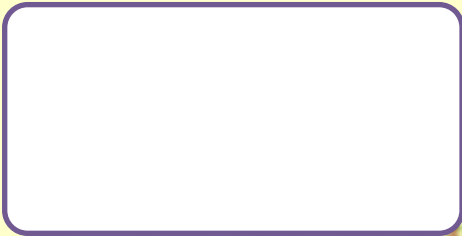


Белая жировая ткань




Виды и функции жировой

ткани



White adipocyte




- UCP1 negative
- Low mitochondria density
- One large lipid droplet

Major functions:
Energy storage
Endocrine (e.g., leptin, adiponectin)




Brown adipocyte



- UCP1 positive
- High mitochondria density
- Numerous small lipid droplets

Major functions:
Thermogenesis
Endocrine (e.g., FGF21)

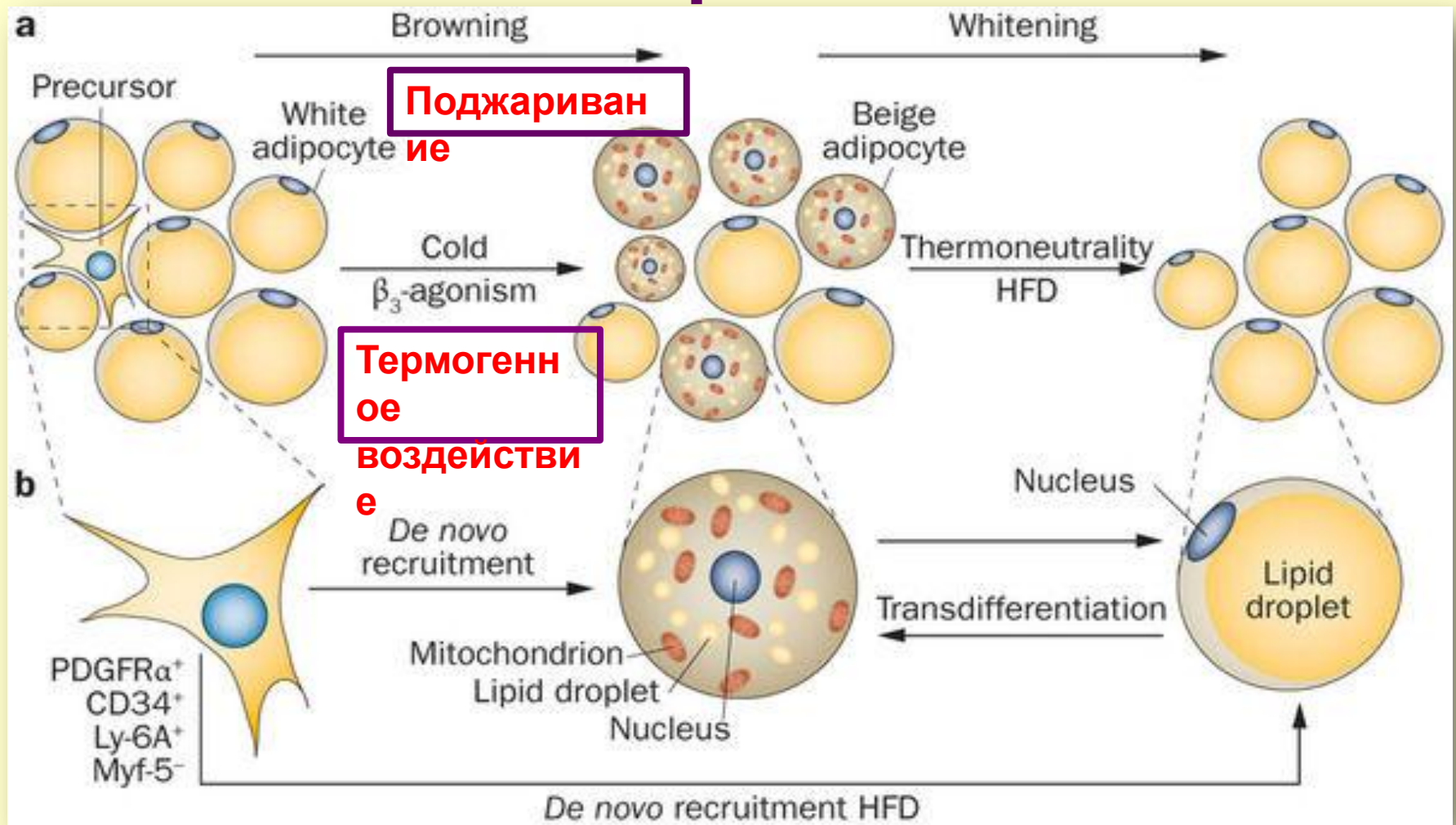
Brite (or beige) adipocyte



- UCP1 positive
- Medium mitochondria density
- Few to many lipid droplets

Major functions:
Thermogenesis?
Endocrine?

Процесс образования бежевой жировой ткани



Функции белой жировой ткани

Крупнейший *источник энергии* в организме – основная роль адипоцитов заключается в запасании ТАГ в периоды избытка поступления калорий и в мобилизации этого запаса в те периоды, когда расход превышает потребление.

Секреторная функция – ауто/паракринная, эндокринная (синтез сигнальных веществ, рецепторов, регуляторы метаболизма липопротеинов)

Метаболическая активность

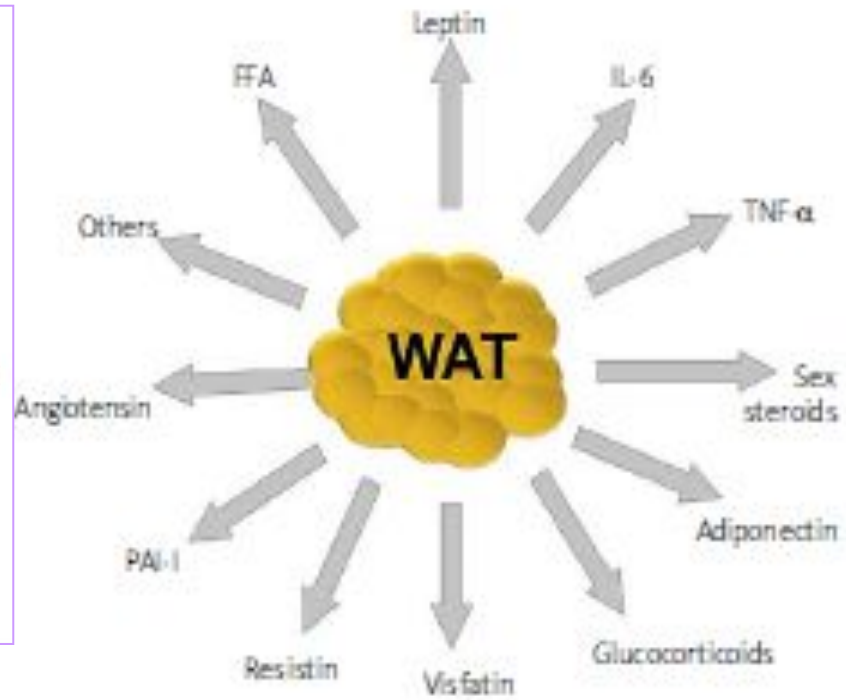
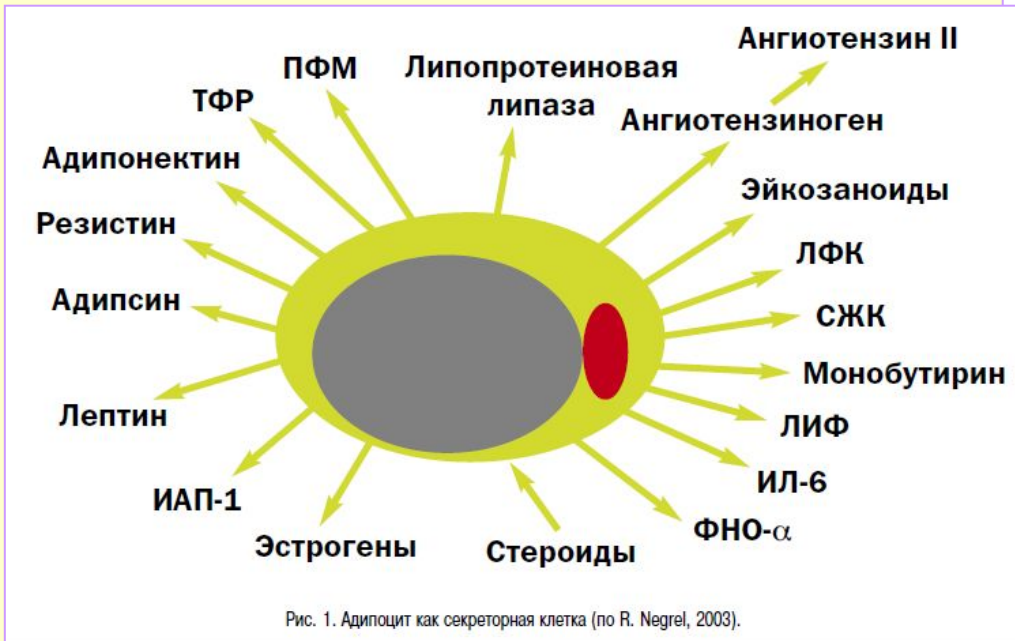
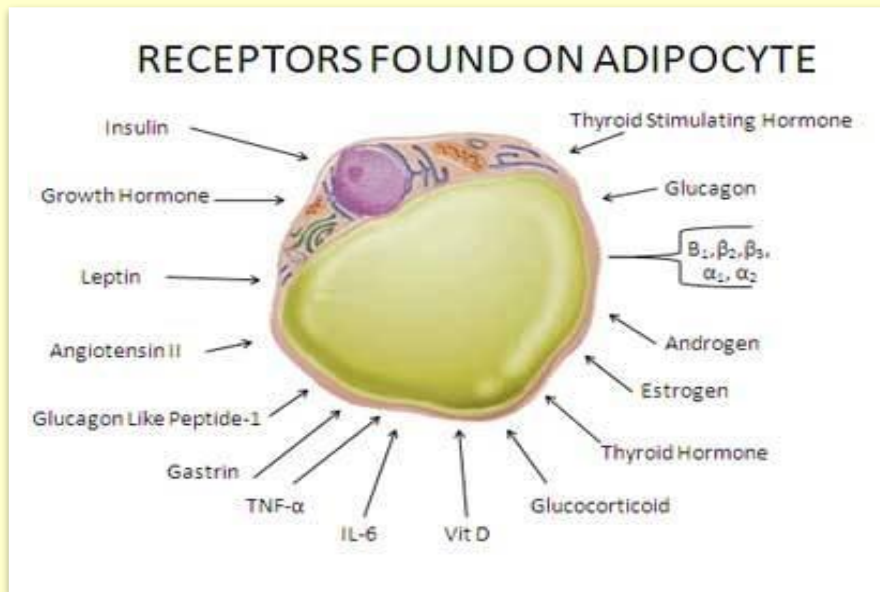


Figure 3. Some of the factors secreted by white adipose tissue, which underlie the multifunctional nature of this endocrine organ: adiponectin, leptin, angiotensin, resistin, visfatin, acylation stimulating protein (ASP), sex steroids, glucocorticoids, tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), and free fatty acids (FFA), among others

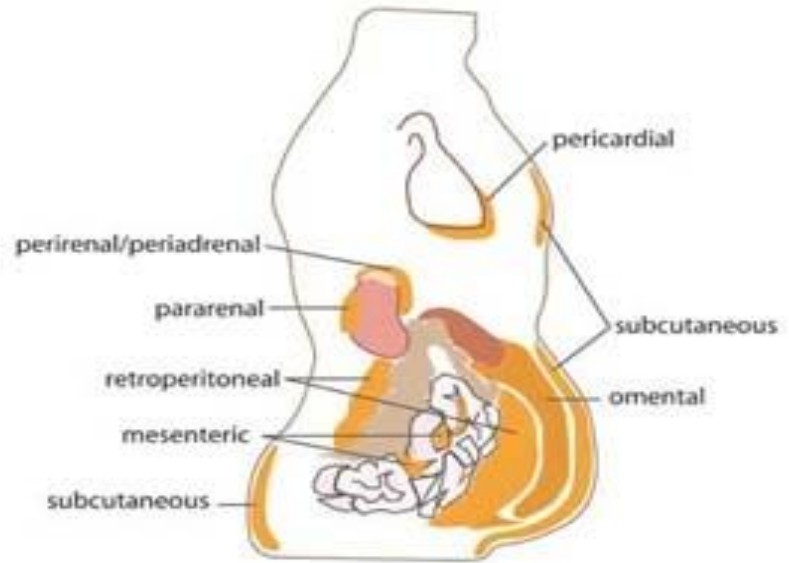
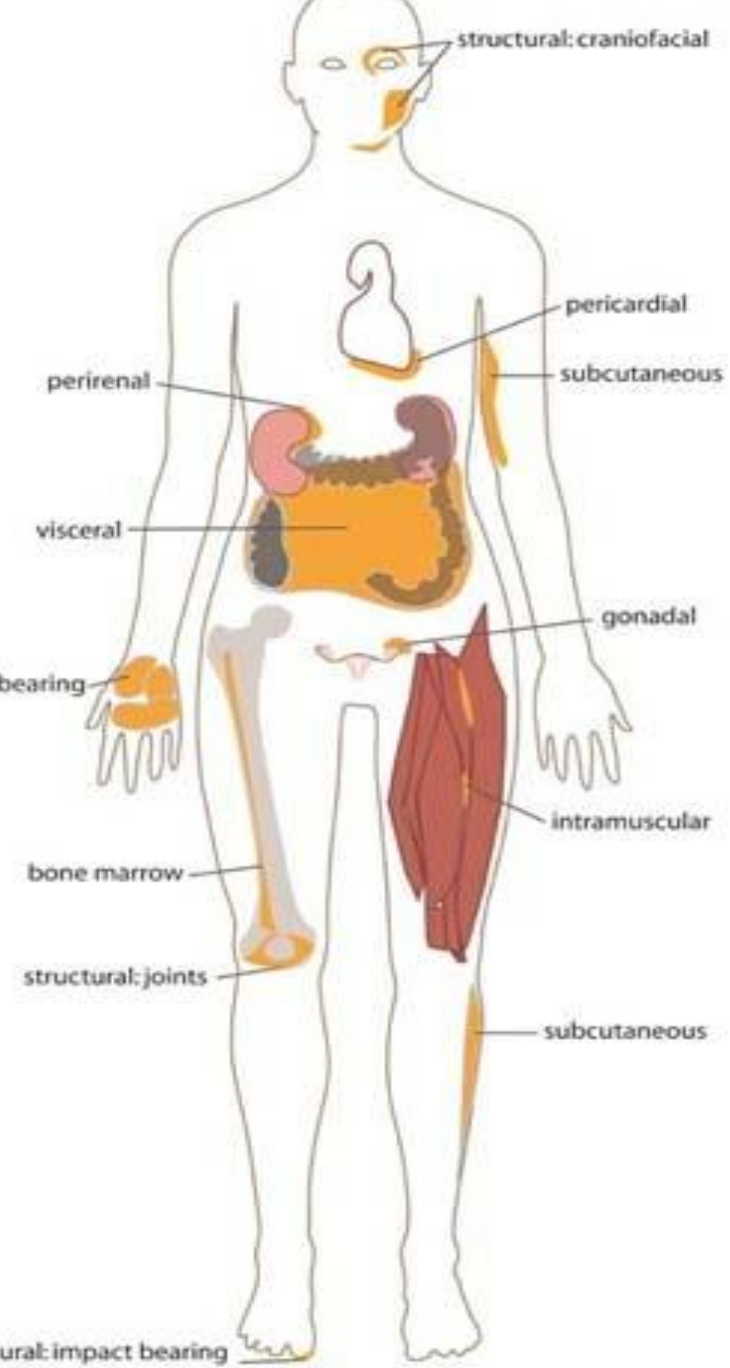


Жировая ткань как эндокринный орган
 И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, С.А. Бутрова
 ГУ Эндокринологический научный центр РАМН
 Ожирение и метаболизм (2006)

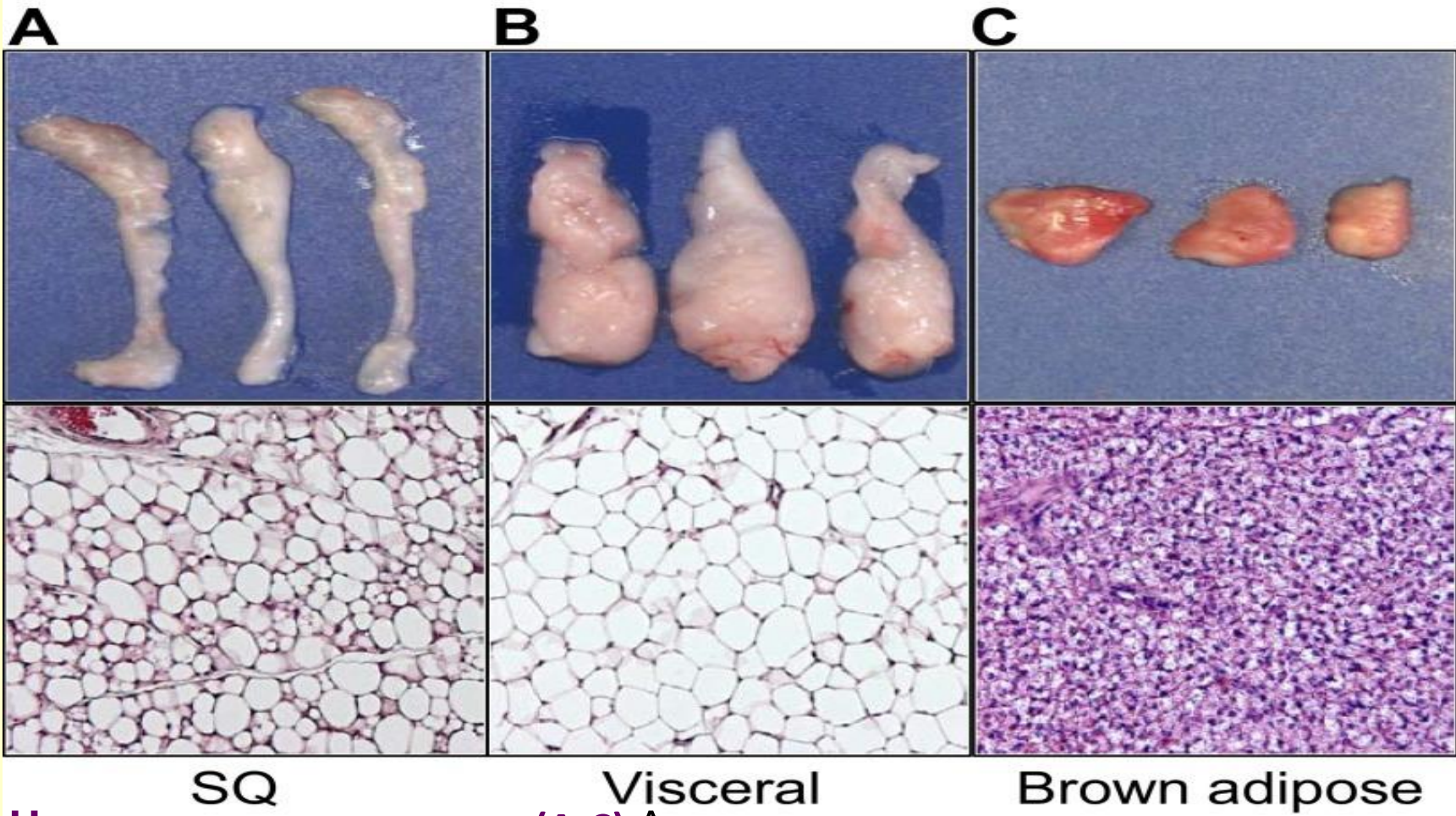


Локализация белой жировой ткани.

Подкожная и висцеральная жировая ткань.



structural: impact bearing



SQ

Visceral

Brown adipose

Неоднородность жира. (А-С) Адипозные хранилища показаны подкожные (SQ) жировые отложения (А), висцеральные жировые отложения (В) и внутрикаскулярная коричневая жировая ткань (С) от трех неродственных мышей. Гистологически белые жировые отложения отличаются размером адипоцитов; подкожные депо более гетерогенные, содержащие одно- и многоклеточные адипоциты, интерстициальную ткань, висцеральные депо более однородны и содержат в основном крупные адипоциты.

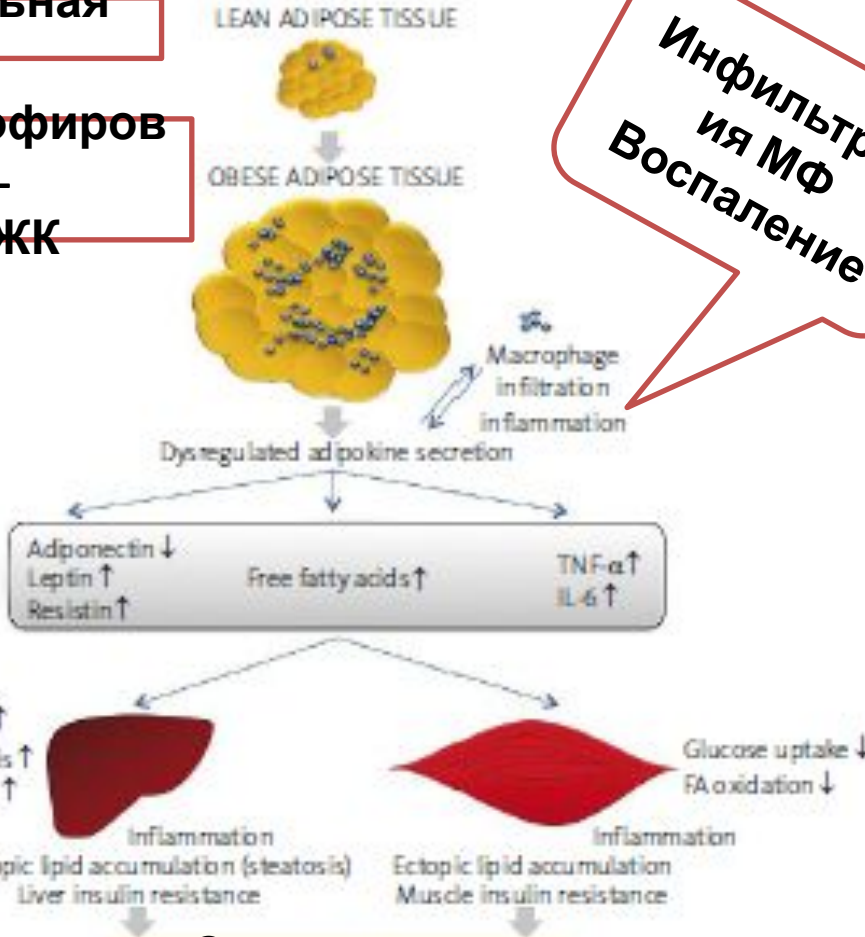
Висцеральное накопление жировой

ТКАНИ

Нормальная
ЖК

Гипертрофированная
ЖК

Синтез
адипокинов

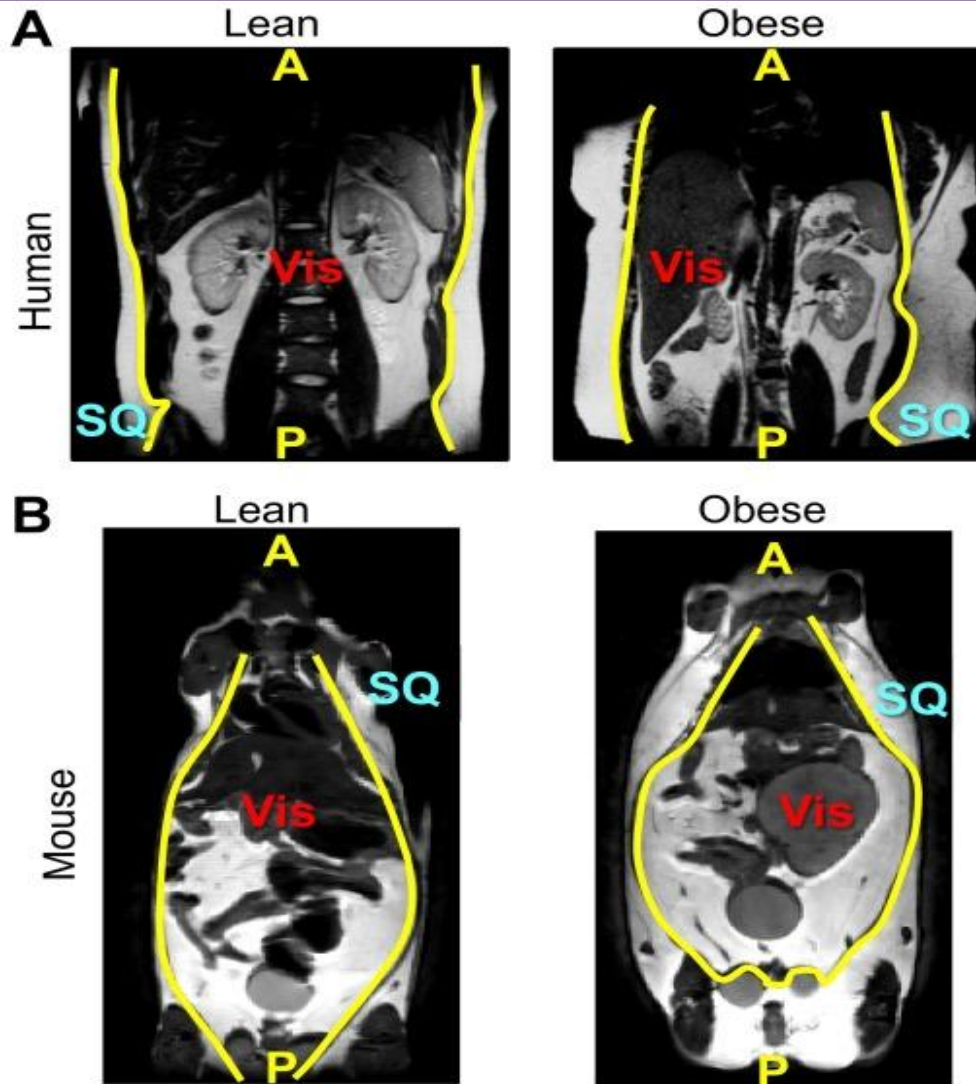


Инфильтрация МФ
Воспаление



Системная
инсулинорезистентность

Анатомическое распределение жира. (А, В) МРТ организмов человека (А) и мыши (В) в норме (левый) и тучных (правый);



Желтые линии очерчивают границу между подкожной и висцеральной жировой тканью.

А - перед;
Р - зад;
SQ – подкожная ЖТ;
Vis – висцеральная ЖТ.

1. Адипокины, секретируемые жировой тканью

2 типа адипоцитокинов:

специфичные для жировой ткани
биологически активные вещества, которые являются истинными адипоцитокинами –

лептин и адипонектин

другие, которые в избытке секретируются жировой тканью, но *не являются специфическими* для жировой ткани (интерлейкин-6, ингибитор-1 активатора плазминогена, ФНО- α , резистин, ренин, ангиотензиноген, ангиотензин I, II)

Лептин

- Белковый гормон, был идентифицирован в 1994 г. Ген, кодирующий продукцию лептина, называется геном ожирения (ob gene).
- Название лептина происходит от греческого слова «leptos», что означает «тонкий».
- Лептин - продукт экспрессии гена ob является гормоном, который секретируется адипоцитами в кровь в изменяющихся количествах и контролирует массу жировой ткани путем стимуляции обмена липидов в организме.

ЖИРОВАЯ ТКАНЬ КАК ЭНДОКРИННЫЙ РЕГУЛЯТОР

С. Ю. Чубриева, Н. В. Глухов, А. М. Зайчик

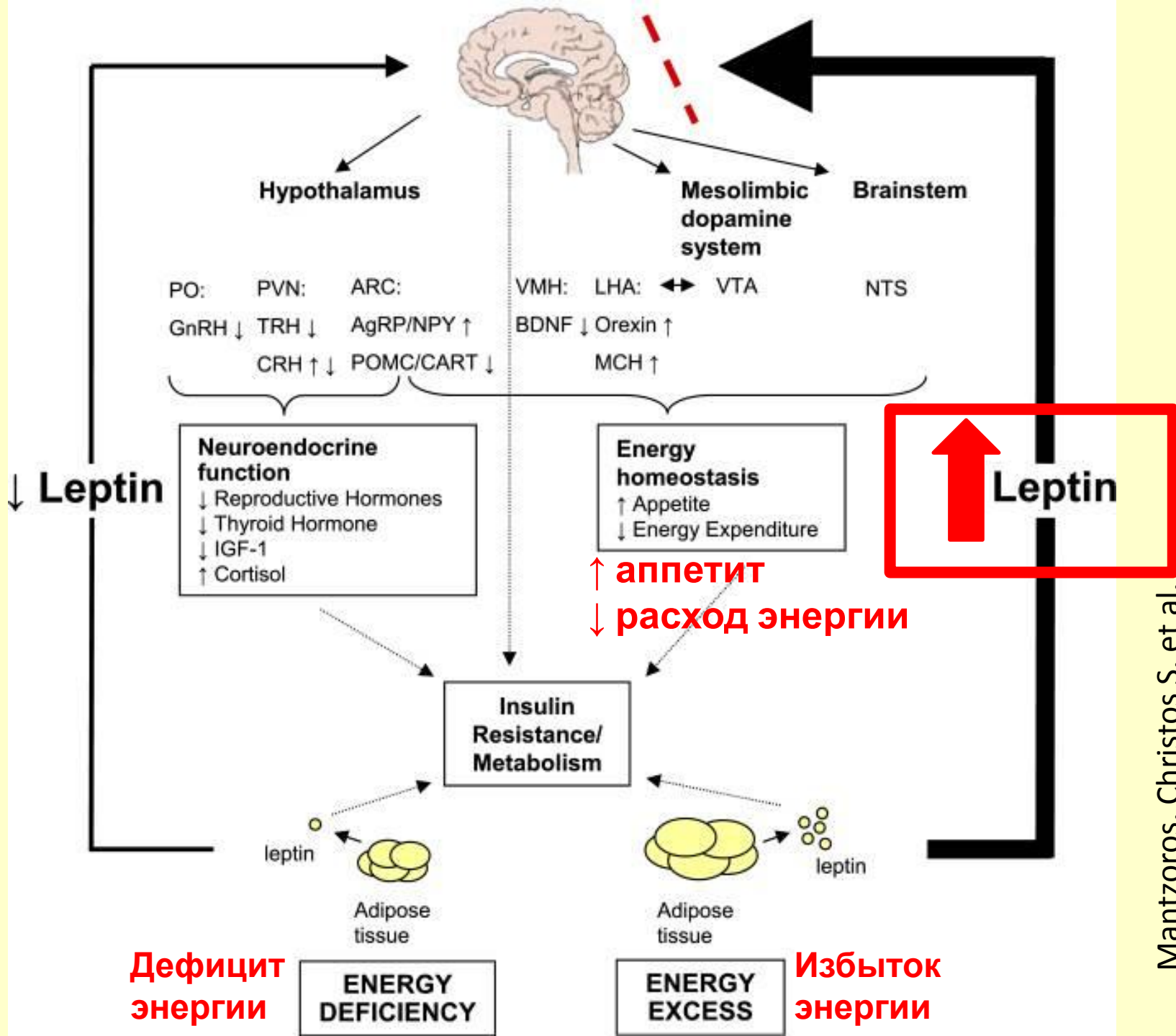
Лептин: физиологические и патологические аспекты действия

М. А. Коваренко, Л. А. Руюткина, М. С. Петрищева, О. В. Бодавели

Регуляция экспрессии лептина (по Ashima R.S., Flier J.S., 2000)

Органы, ткани	Увеличение	Снижение
† жировая ткань	Прием пищи	Голодание
	Ожирение (кроме случаев мутации ob-гена)	Тестостерон
	Инсулин	β-адренергические агонисты
	Глюкокортикоиды	Тиазолидиндионы (in vitro)
	Острая инфекция	Тиреоидные гормоны
	Цитокины (α-ФНО, ИЛ-1, Фил)	Холодовое воздействие
	Плацента	Инсулин
Глюкокортикоиды		Низкий вес новорожденного
Гипоксия		
Костная мускулатура	Глюкозамин	
	Глюкоза	
	Липиды	
† желудок		Прием пищи
		Холецистокинин

Лептин и грелин: антагонизм и взаимодействие в регуляции энергетического обмена
Т.И. Романцова, Г. Е. Волкова Кафедра эндокринологии ПМГМУ им. И.М. Сеченова
ОЖИРЕНИЕ И МЕТАБОЛИЗМ 2'2005



Mantzoros, Christos S. et al.

“Leptin in Human Physiology and Pathophysiology.” American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism 301.4 (2011): E567–E584.

Эффекты лептина

- Регуляция энергетического гомеостаза воздействием на пищевое поведение и липидный обмен - подавление аппетита и увеличение энергетических затрат
(↑ скорости липолиза и ↓ содержания триглицеридов в белой жировой ткани, ↑ термогенеза,
↓ содержания триглицеридов в печени, скелетных мышцах и поджелудочной железе);
- влияние на метаболизм независимо от регуляции веса тела;
- регуляция репродукции;
- иммунологические влияния.

Лептин: физиологические и патологические аспекты действия
М. А. Коваренко, Л. А. Руюткина, М. С. Петрищева, О. В. Бодавели

Лептинорезистентность

При ожирении предполагается существование относительной резистентности гипоталамуса к центральному действию лептина.

В результате этого по механизму отрицательной обратной связи уровень лептина в крови повышается. Однако действие лептина на периферические ткани сохраняется, в связи с чем было выдвинуто предположение о существовании

селективной лептинорезистентности.

При ожирении резистентность к лептину отчасти может быть обусловлена *нарушением суточного ритма его секреции, нарушением механизмов транспорта лептина в цереброспинальную жидкость, повреждением сигнального механизма в нейронах, чувствительных к лептину, и пострецепторных термогенных путей передачи лептинового сигнала.*

Мутации гена лептина и его рецепторов у человека, встречаясь чрезвычайно редко, сочетаются с гиперфагией, нарастанием веса с раннего детства с последующим

развитием массивного ожирения и гипогонадизма

Лептин и его рецепторы: анимационный видеофильм о регуляции энергетического обмена

Т.И. Романцова, Г. Е. Волкова Кафедра эндокринологии ПМГМУ им. И.М. Сеченова

ОЖИРЕНИЕ И МЕТАБОЛИЗМ 2'2005

Адипонектин

Полипептид, в большом количестве присутствует в циркулирующей плазме, составляя у здорового человека 5–20 мкг/мл

Адипонектин секретируется исключительно зрелыми адипоцитами

Идентифицированы два рецептора адипонектина – *Адипо R1* и *2*. *Адипо R1* экспрессирован преимущественно в мышцах, *Адипо R2* экспрессирован в печени.

У женщин уровень адипонектина, как и лептина, выше, чем у мужчин

Эффекты адипонектина

- стимулирует окисление СЖК в печени, в мышечной ткани
 - улучшает чувствительность мышечной ткани к инсулину
 - **Обладает противовоспалительными и антиатерогенными эффектами**
 - увеличивает продукцию NO в эндотелиальных клетках
 - стимулирует ангиогенез
-
- уменьшает инсулинорезистентность
 - снижает поступление СЖК в печень → сокращает продукцию глюкозы печенью, триглицеридов ЛПОНП
 - уменьшает интрамиоцеллюлярные накопления липидов
 - в сосудистой стенке тормозит адгезию моноцитов к эндотелию, снижая экспрессию молекул адгезии, подавляет трансформацию макрофагов в пенные клетки
 - снижает пролиферацию и миграцию миоцитов, захват ЛПНП формирующейся атеросклеротической бляшкой и продукцию макрофагами ФНО- α

Жировая ткань как эндокринный орган

И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, С.А.Бутрова ГУ ЭНЦ РАМН

Ожирение и метаболизм (2006)

Фактор некроза опухолей- α

ФНО- α является внеклеточным белком, многофункциональным провоспалительным цитокином, осуществляющим свои эффекты через растворимые рецепторы ФНО- α типа I и II.

В жировой ткани ФНО- α экспрессируется как адипоцитами, так и преадипоцитами.

Его секреция не зависит от топографических особенностей жировой ткани.

Эффекты ФНО-α

Осуществляет *ауто/паракринные эффекты* на жировую ткань

- *В жировой ткани* влияет на дифференцировку адипоцитов, оказывая **тормозящее** воздействие на адипо- и липогенез.
ФНО-α может влиять на апоптоз пре- и адипоцитов.
- **Способствует развитию инсулинорезистентности:**
 - ↓ активность тирозинкиназы инсулинового рецептора,
 - ↓ экспрессия GLUT-4 в жировой и мышечной тканях,
 - ↑ липолиз в адипоцитах и влияет на его скорость.

Экспрессия ФНО-α увеличивается при ожирении и положительно коррелирует с массой жировой ткани и инсулинорезистентностью

Эффекты ФНО- α

- ФНО- α **изменяет** экспрессию ряда секретлируемых адипоцитами факторов, таких как адипонектин, ИЛ-6, лептин и ингибитор активатора плазминогена-1
- *В печени* ФНО- α **подавляет** экспрессию генов, участвующих в поглощении и метаболизме глюкозы, окислении жирных кислот
- **увеличивает** экспрессию генов, вовлеченных в синтез *de novo* холестерина и жирных кислот
- ФНО- α оказывает прямое **тормозящее** воздействие на секрецию тиреоидных гормонов и дейодиназную активность в щитовидной

Жировая ткань как эндокринный орган

И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, С.А. Бутрова ГУ ЭНЦ РАМН

Ожирение и метаболизм (2006)

Интерлейкин-6

Интерлейкин-6 является многофункциональным цитокином.

В противоположность ФНО- α интерлейкин-6 циркулирует в высокой концентрации в крови, и более 1/3 его содержания в крови обеспечивается жировой тканью.

Висцеральные адипоциты секретируют в 2–3 раза больше интерлейкина-6, чем адипоциты подкожной локализации.

Рецепторы интерлейкина-6 гомологичны рецепторам лептина и существуют в виде двух форм – связанной с мембраной и растворимой.

Жировая ткань как эндокринный орган

И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, С.А. Бутрова ГУ ЭНЦ РАМН

Ожирение и метаболизм (2006)

Эффекты интерлейкина-6

ИЛ-6 является *ауто- и паракринным регулятором* функции адипоцита: оказывает тормозящее влияние на адипогенез и способствует снижению секреции адипонектина.

Секретируемый в висцеральной жировой ткани ИЛ-6 оказывает **прямое воздействие** на метаболические процессы в печени путем **подавления** в ней чувствительности рецепторов инсулина, **стимулирует** образование СРБ, являющегося маркером воспалительного процесса сосудистой стенки.

Эффекты интерлейкина-6.

ИЛ-6 играет важную роль в энергетическом гомеостазе (*гиперсекреция ИЛ-6* - нарушение роста со снижением массы жировой ткани; *недостаточность ИЛ-6* – ожирение и связанные с ним метаболические нарушения, исчезающие при введении ИЛ-6)

ИЛ-6 **стимулирует** активность гипоталамо-гипофизарной системы и термогенез;

тормозит активность гипоталамо-гипофизарно-половой системы, секрецию ТТГ.

Обнаружено тормозящее воздействие ИЛ-6 на импульсную секрецию потенцирующего гормона.
Регуляция секреции ИЛ-6.

ФНО- α , глюкокортикоиды и катехоламины

стимулируют продукцию ИЛ-6

Ингибитор активатора плазминогена-1

Относится к семейству ингибиторов сериновых протеаз, экспрессируется в большей степени висцеральными, чем подкожными адипоцитами.

- Высокий уровень ИАП-1 является независимым предиктором инфаркта у мужчин с ИБС.
- Ряд проспективных исследований выявил связь между повышенным уровнем ИАП-1 и риском развития коронарного атеросклероза и тромбоза.

Эффекты ИАП-1

ИАП-1 является основным регулятором фибринолитической системы: связывает и тормозит активаторы эндогенного фибринолиза.

Регуляция секреции ИАП-1.

Инсулин и тканевой фактор роста- β могут быть основными **стимуляторами** синтеза в жировой ткани.

Имеются данные, свидетельствующие о **стимулирующем влиянии лептина, ФНО- α и ИЛ- 1β** на продукцию ИАП-1.

Жировая ткань как эндокринный орган

И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, С.А.Бутрова ГУ ЭНЦ РАМН

Ожирение и метаболизм (2006)

Резистин

Резистин – это полипептид, который секретируется преимущественно преадипоцитами и в меньшей степени зрелыми адипоцитами в основном висцеральной жировой ткани.

Резистин:

- нейтрализует тормозящее влияние инсулина на продукцию глюкозы печенью
- снижает поглощение глюкозы скелетной мускулатурой независимо от ГЛЮТ-4

*Роль резистина в механизмах развития ИР
еще недостаточно ясна.*

Жировая ткань как эндокринный орган

И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, С.А.Бутрова ГУ ЭНЦ РАМН

Ожирение и метаболизм (2006)

Ренин-ангиотензиновая система жировой ткани

Жировая ткань продуцирует ряд компонентов ренин-ангиотензиновой системы (РАС): *ренин, ангиотензиноген, ангиотензин I, ангиотензин II, рецепторы ангиотензина типа 1 и 2, ангиотензин-превращающий фермент.*

- Экспрессия рецепторов в висцеральной жировой ткани выше, чем в подкожной.

Эффекты РАС жировой ткани.

Ангиотензин II осуществляет влияние на уровень АД, такие как:

- увеличение сосудистого тонуса,
- стимуляция секреции альдостерона надпочечниками
- реабсорбции почками натрия и воды.

РАС жировой ткани может играть существенную роль в развитии артериальной гипертензии при ожирении.

Жировая ткань как эндокринный орган

И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, С.А. Бутрова ГУ ЭНЦ РАМН

Ожирение и метаболизм (2006)

Эффекты РАС.

- Имеются эпидемиологические исследования, свидетельствующие о высокой корреляции **между висцеральным ожирением и артериальной гипертензией.**
- Показана также **прямая зависимость между уровнем ангиотензиногена плазмы, величиной АД и уровнем лептина.**
- Установлено, что РАС воздействует на процессы **адипогенеза.**

Ангиотензин II :

- стимулирует рост и дифференцировку преадипоцитов;
- влияет на кровоток в жировой ткани и симпатическую активность в ней;
- тормозит липолиз, стимулирует липогенез, снижает инсулинзависимое поглощение глюкозы, увеличивает глюконеогенез в печени и гликогенолиз.

Жировая ткань как эндокринный орган

И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, С.А.Бутрова ГУ ЭНЦ РАМН

Ожирение и метаболизм (2006)

2. Ферменты, участвующие в метаболизме

стероидных гормонов

Цитохром
P450
зависимая
ароматаза

3 β -
гидроксистерои
д-ная
дегидрогеназа
(ГСД)

5 α -
редуктаза

3 α ГС
Д

17 β ГСД

7 α -
гидроксилаз
а

Учитывая массу жировой ткани, относительный вклад ее в пул половых гормонов в организме вполне значимый.

Так, у женщин в постменопаузе жировая ткань является источником практически всех циркулирующих эстрогенов

Жировая ткань как эндокринный орган

И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, С.А.Бутрова ГУ ЭНЦ РАМН

Ожирение и метаболизм (2006)

- Различия в топографии жировой ткани у мужчин и женщин свидетельствуют о вовлечении половых стероидов в регуляцию специфики распределения жира в организме.
- Причем имеет значение не только уровень циркулирующих половых гормонов и различия в экспрессии их рецепторов, но и особенности их метаболизма в различных депо жировой ткани.



Жировая ткань как эндокринный орган
И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, С.А.Бутрова ГУ ЭНЦ РАМН
Ожирение и метаболизм (2006)

Основные звенья эндокринно-метаболической регуляции при гиноидном и андроидном типах первичного ожирения



Рисунок 1. Механизмы развития первичного ожирения разных типов

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕРВИЧНОГО ОЖИРЕНИЯ И ЕГО ТИПОВ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Пинхасов Б.Б. Международный эндокринологический журнал 2011 год

Заключение

Значимость жировой ткани, как многофункционального, необычного эндокринного органа, оказывающего глубокие и разнообразные воздействия на организм, не вызывает сомнений.

- Ряд секретлируемых жировой тканью гормонов идентифицированы; бесспорно, имеется еще множество других неоткрытых факторов, участвующих в регуляции уровня энергетических запасов в организме.

Продолжаются интенсивные исследования физиологических, клеточных и молекулярных механизмов, регулирующих функцию жировых клеток, взаимодействие жировой ткани с другими системами организма.

Идентификация и характеристика **новых адипокинов** несомненно расширят наши представления об эндокринной функции жировой ткани и различных аспектах регуляции энергетического обмена как в норме, так и при патологии, откроют новые перспективы в разработке эффективных технологий в лечении ожирения и его метаболических последствий.

Жировая ткань как эндокринный орган

И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, С.А.Бутрова ГУ ЭНЦ РАМН

Ожирение и метаболизм (2006)

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

