

Патофизиологические факторы ожирения и возможные пути его коррекции (реферат)

РЕЗЮМЕ

Ожирение возникает вследствие нарушения баланса между поступлением и расходом энергии. Установлено, что ожирение представляет собой состояние, связанное с хроническим воспалением в жировой ткани низкой степени активности, которое характеризуется наличием гипертрофированных адипоцитов, повышенной инфильтрацией макрофагами и выраженными изменениями секреции адипокинов и свободных жирных кислот. Влияние таурина на патогенез ожирения было выявлено как у животных, так и у людей. Хотя конкретные механизмы, лежащие в основе действия таурина, еще предстоит изучить, таурин, по-видимому, уменьшает ожирение путем стимуляции расхода энергии, модуляции липидного обмена, снижения аппетита, противовоспалительных и антиоксидантных эффектов. В исследованиях показано, что прием таурина уменьшает инфильтрацию макрофагами и модулирует поляризацию макрофагов жировой ткани у мышей с искусственным ожирением, вызванным диетой с высоким содержанием жиров. Кроме того, таурин подавляет выработку провоспалительных цитокинов адипоцитами, что позволяет предположить, что он играет противовоспалительную роль в жировой ткани. В данной статье рассматриваются механизмы воздействия таурина на развитие ожирения, роль таурина в жировом обмене.

Ключевые слова: жировая ткань, ожирение, таурин, воспаление, белые жировые клетки, макрофаги.

Для цитирования: Патофизиологические факторы ожирения и возможные пути его коррекции (реферат). РМЖ. 2019;8(1):11–16.

ABSTRACT

The pathophysiological factors of obesity and possible ways of its correction (report)

Obesity is caused by an imbalance between energy intake and energy expenditure. It is established that obesity is a state of low-grade chronic inflammation, which is characterized by enlarged hypertrophied adipocytes, increased infiltration by macrophages and marked changes in the secretion of adipokines and free fatty acids. The effects of taurine on the pathogenesis of obesity have been reported in animals and humans. Although the mechanisms underlying the anti-obesity action of taurine remain to be defined, taurine seems to ameliorate obesity through stimulation of energy expenditure, modulation of lipid metabolism, anorexic effect, anti-inflammatory and anti-oxidative effects. Recent studies revealed that taurine supplementation reduces the infiltration of macrophages and modulates the polarization of adipose tissue macrophages in high-fat diet-induced obese mice. In addition, taurine downregulates the production of pro-inflammatory cytokines by adipocytes, suggesting that taurine plays an anti-inflammatory role in adipose tissue. This article reviews the effects and mechanisms of taurine on the development of obesity.

Keywords: obesity, taurine, inflammation, white adipose tissue, macrophage.

For citation: The pathophysiological factors of obesity and possible ways of its correction (report). RMJ. 2019;8(1):11–16.

ВВЕДЕНИЕ

Избыточный вес и ожирение, а также связанные с ними метаболические расстройства представляют собой серьезную угрозу здоровью населения во всем мире. Избыточное питание и малоподвижный образ жизни приводят к чрезмерному накоплению липидов в жировой и периферических тканях. Ожирение ассоциировано с различными хроническими болезнями, в частности с сердечно-сосудистыми, сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией, апноэ во сне, некоторыми типами рака и остеоартритом [1]. В течение многих лет жировую ткань рассматривали как инертную ткань, несущую лишь энергетическую функцию и служащую для накопления и хранения триглицеридов. Однако недавние исследования показали, что жировую ткань можно считать самостоятельным эндокринным органом, способным секретировать биоактивные медиаторы, называемые адипокинами, оказывающие различные метаболические и иммунологические эффекты [2, 3]. В настоящее время доказано, что ожирение представляет собой состояние хронического воспаления, характеризующееся инфильтрацией макрофагами и повышенной продукцией провоспалительных цитокинов, таких как фактор некро-

за опухоли α (TNF- α), интерлейкин-6 (IL-6) и моноцитарный хемотаксический белок 1 (monocyte chemoattractant protein — MCP-1) [4, 5].

Таурин является одной из самых распространенных свободных аминокислот у млекопитающих. Внутриклеточная концентрация таурина сравнительно высока и достигает 20–50 ммоль в единице объема [6] в отличие от других свободных аминокислот, уровень которых измеряется в микромолях. Таурин считается основным регулятором клеточного гомеостаза. Он может как синтезироваться эндогенно из цистеина, так и поступать с пищей. Концентрация клеточного таурина является результатом согласованных процессов его синтеза, поступления извне и выведения. В дополнение к хорошо известной роли в конъюгации желчных кислот недавние исследования выявили разнообразные физиологические и фармакологические эффекты таурина. Эти эффекты связаны с осморегуляцией, антиокислительным, противовоспалительным действием, модулирующим воздействием на Ca^{2+} , стабилизацией клеточной мембраны и нейромодуляцией [7]. Были выведены линии лабораторных мышей с дефицитом белка-транспортера таурина, и анализ их фенотипа

выявил нарушение различных физиологических функций, что указывает на решающую роль таурина в поддержании физиологического гомеостаза [8].

Ряд исследований показал, что таурин снижает степень ожирения у животных [9–11]. Механизмы влияния таурина на ожирение еще предстоит выяснить, по-видимому, они многофакторны. Было показано, что добавление таурина в пищу замедляет прогрессирование ожирения и развитие инсулинорезистентности на фоне питания с высоким содержанием жиров [11]. Эти эффекты таурина тесно связаны с подавлением воспаления в жировой ткани.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НА ЖИВОТНЫХ

Для изучения факторов, влияющих на ожирение, наиболее часто используют модели, вызванные высоким содержанием жиров в рационе животных. Добавление в течение 18 нед. в рацион мышей таурина (5%) приводило к уменьшению размера адипоцитов, жира и массы тела у мышей C57BL/6J с искусственным ожирением [10]. Это сопровождалось снижением инсулинорезистентности. Прием 5% таурина в течение 14 нед. снижал прирост массы тела и массу белой жировой ткани у мышей C57BL/6J с искусственным ожирением [11]. Эффекты таурина были связаны со снижением воспалительных реакций в жировой ткани, подавлением инфильтрации макрофагами и ингибированием продукции провоспалительных адипокинов. У детенышей мышей C57BL/6J, получавших рацион с высоким содержанием жиров, прием таурина предотвращал развитие ожирения и повышал толерантность к глюкозе, что было связано с повышенным фосфорилированием АМФ-активированной протеинкиназы в печени [12]. Таурин подавляет накопление липидов в клетках, улучшая липидный обмен.

Введение глутамата натрия (MSG — monosodium glutamate) грызунам в неонатальный период приводит к развитию ожирения, понижению толерантности к глюкозе и инсулинорезистентности, нарушая регуляцию потребления пищи и расхода энергии [13, 14]. Был изучен эффект таурина в отношении ожирения на данной биологической модели. Прием таурина (2,5% в питьевой воде) в течение 70 дней уменьшал накопление жира в забрюшинной и периадипидимальной жировой ткани и снижал уровень липидов в плазме и печени у крыс линии Wistar с MSG-индуцированным ожирением [15]. Прием таурина самцами крыс линии Wistar в течение 100 дней нормализовал концентрацию TNF- α и IL-4 в плазме крови. В другом эксперименте трехмесячное потребление таурина в питьевой воде (2,5%) приводило к снижению накопления жировой ткани и уровня триглицеридов в сыворотке и печени у крыс с MSG-индуцированным ожирением [16].

Действие таурина на печень сопровождалось регуляцией экспрессии мРНК белка, участвующего в ответе на углеводную нагрузку, микросомального белка-переносчика триглицеридов, рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами α (PPAR — peroxisome proliferator-activated receptor), ацил-КоА-оксидазы и карнитин-пальмитоилтрансферазы- α , что предполагает стимуляцию выведения жиров из печени и β -окисления жирных кислот.

Введение в рацион ККАу-мышей с ожирением и гипергликемией комбинации рыбьего жира и таурина (4% в рационе) в течение 4 нед. более эффективно предотвращало развитие ожирения и гипергликемии, чем при использовании этих компонентов по отдельности [17].

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность использования таурина против ожирения была продемонстрирована в рандомизированном двойном слепом исследовании с участием 30 студентов колледжа с избыточной массой тела [18]. После 7-недельного перорального приема таурина (3 г/день) масса тела и уровень триглицеридов в плазме в группе, получавшей таурин, были значительно ниже, чем в группе плацебо. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 16 женщин с ожирением и 8 женщин без ожирения 8-недельный прием таурина в дозе 3 г/сут привел к увеличению концентрации таурина в плазме крови (+97%) и адипонектина (+12%) и снижению уровней маркеров воспаления — С-реактивного белка (-29%) и перекисного окисления липидов — реактивных соединений тиобарбитуровой кислоты (-20%) [19].

Эпидемиологические исследования позволяют предположить эффективность применения таурина против ожирения. Исследование CARDIAC было проведено в 61 группе пациентов в 25 странах мира [20]. В суточных образцах мочи определяли концентрации таурина, креатинина и других биогенных веществ. Содержание таурина в моче использовали как маркер потребления таурина с пищей. Суточная экскреция таурина с мочой была обратно пропорциональна смертности от ишемической болезни сердца. Более высокое содержание таурина в моче сопровождалось значительно более низким индексом массы тела, систолическим и диастолическим артериальным давлением и уровнем общего холестерина в плазме [21]. Эти данные показывают, что постоянное потребление таурина с пищей снижает риск метаболических заболеваний, включая ожирение, сахарный диабет, гиперлипидемию и артериальную гипертензию, что может привести к снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Предполагают, что люди, потребляющие больше рыбы, имеют более высокий уровень таурина в организме, чем вегетарианцы и те, кто употребляет преимущественно мясо [22].

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ТАУРИНА ПРОТИВ ОЖИРЕНИЯ

Было показано, что таурин влияет на метаболизм липидов и глюкозы, увеличивает расход энергии, подавляет воспаление и снижает аппетит. Кроме того, таурин, по-видимому, обладает множеством точек приложения, включая жировую ткань, печень, мышцы и центральную нервную систему. Прямое воздействие таурина на жировую ткань считается наиболее важным в патогенезе ожирения. Поэтому в данном разделе основное внимание будет уделено жировой ткани как органу-мишени с обсуждением роли таурина.

СИНТЕЗ ТАУРИНА В ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Известно, что содержание и синтез таурина выше в печени и почках, чем в других органах, поскольку таурин участвует в конъюгации желчных кислот в печени и предотвращает серьезные нарушения функции почек. Всестороннее исследование у крыс показало неожиданно высокие уровни экспрессии и активности ферментов, участвующих в синтезе таурина, в эпидидимальной и паранефральной белой жировой ткани [23]. Экспрессия мРНК цистеиндиоксигеназы (CDO) и декарбоксилазы цистеинсульфиновой кислоты (CSAD) — ферментов, регу-

лирующих скорость синтеза таурина, была сравнима с таковой в печени и почках. Аналогичные результаты были получены в белой жировой ткани мышей C57BL/6J [10]. Уровень мРНК этих ферментов был высоким в белой жировой ткани забрюшинного пространства и параметрия. Следует отметить, что экспрессия мРНК CDO в жировой ткани была заметно ниже у мышей C57BL/6J с ожирением, получавших рацион с высоким содержанием жиров, и у мышей ККАу с генетически обусловленным ожирением в сравнении с мышами, не страдающими ожирением, и сопровождалась снижением уровня таурина в крови. Уровень таурина в крови снижается во время развития ожирения параллельно со снижением синтеза таурина в жировой ткани. Также сообщалось о снижении уровня таурина в плазме у людей с ожирением [19, 24].

Исследование *in vitro* преадипоцитов 3T3-L1 показало, что содержание CDO и CSAD было очень низким или не определялось в преадипоцитах, но сильно увеличивалось при дифференцировке в зрелые адипоциты [10, 25]. Экспрессия мРНК CDO увеличилась более чем в 9 раз к тому времени, когда клетки стали зрелыми адипоцитами. Содержание таурина в среде соответствовало экспрессии мРНК клеточного CDO. Экспрессия CDO в жировой ткани и уровень таурина в крови были снижены у мышей с ожирением. В адипоцитах с большим содержанием липидов снижается синтез и секреция таурина. В отличие от других гормонов, секретируемых адипоцитами, экспрессия и концентрация адипонектина в плазме снижаются при самых разнообразных метаболических заболеваниях, включая ожирение

и сахарный диабет [26]. Адипонектин препятствует ожирению, оказывает антидиабетическое действие, регулируя энергообмен, метаболизм глюкозы и липидов, и противовоспалительное действие [10]. Эти результаты позволяют предположить, что ожирение может быть связано с дефицитом таурина вследствие снижения его синтеза в жировой ткани у животных и людей с ожирением.

УВЕЛИЧЕНИЕ РАСХОДА ЭНЕРГИИ

Энергетический баланс заключается в запасании триглицеридов в период избыточного поступления энергетического субстрата и мобилизации их во время активного расхода энергии. Исследования на мышах, получавших рацион с высоким содержанием жиров, показали, что таурин стимулирует расход энергии [10]. Прием пищи с высоким содержанием жиров у мышей снижал потребление кислорода в покое по сравнению с мышами, получавшими нормальное питание. Таурин предотвращал снижение потребления кислорода в покое. У мышей, которым давали таурин, значительно увеличивалась экспрессия генов, связанных с расходом энергии, в белой жировой ткани. Интересно, что добавление таурина не влияло на эти гены-мишени в коричневой жировой ткани, печени или икроножных мышцах. Таурин повышал экспрессию мРНК генов-мишеней, липопротеинлипазы, ацил-КоА-оксидазы, ацил-КоА-синтазы и ацил-КоА-дегидрогеназы со средней длиной цепи. Эти наблюдения показывают, что таурин стимулирует расход энергии, в т. ч. β -окисление жирных кислот в жировой ткани.

Дибикор®

таурин

коррекция нарушений углеводного и липидного обмена

Способствует снижению инсулинорезистентности и лептинорезистентности

Содействует уменьшению объема висцерального жира



Реклама

Некоторые исследования показывают, что провоспалительные цитокины, подавляющие воспалительные процессы в жировой ткани, увеличивают расход энергии и предотвращают ожирение [27]. И наоборот, повышение уровня провоспалительных цитокинов увеличивает расход энергии и снижает риск ожирения. Анализ мышцей с выключенными генами рецепторов TNF показал, что они были склонны к ожирению и имели низкую скорость метаболизма [28]. Мыши с выключенными генами рецептора IL-1 также имели повышенное количество висцерального и подкожного жира [29]. Способность таурина стимулировать расход энергии у мышцей с ожирением свидетельствует о том, что таурин может эффективно предотвращать развитие ожирения.

Влияние на воспалительные процессы в жировой ткани

Предполагают, что ожирение провоцирует легкое хроническое воспаление в жировой ткани, что приводит к множественным метаболическим нарушениям [30, 31]. При ожирении количество макрофагов в жировой ткани увеличивается [32, 33]. Эти активированные макрофаги секретируют провоспалительные цитокины и хемокины, такие как TNF- α , IL-6 и MCP-1, которые в свою очередь привлекают больше моноцитов и других воспалительных клеток в жировую ткань [31]. Таким образом, инфильтрация макрофагами может спровоцировать усиление местного и системного воспаления.

Макрофаги можно разделить на две основные популяции: M1 — классически активированные макрофаги и M2 — альтернативно активированные макрофаги [34]. При ожирении увеличено количество макрофагов M1, что коррелирует с воспалением жировой ткани и резистентностью к инсулину [35, 36]. Напротив, макрофаги M2 преобладают у людей и мышцей без ожирения. При ожирении значительно увеличивается число моноцитов, которые превращаются в провоспалительные макрофаги M1. Макрофаги M1 секретируют провоспалительные цитокины и активные формы кислорода, которые вызывают инсулинорезистентность жировых клеток, стимулируют приток иммунных клеток и воспаление. Было высказано предположение, что макрофаги M2 участвуют в выведении свободных жирных кислот, что предотвращает образование крупных липидных капель и липотоксичность [37].

Чрезмерное потребление пищи или избыток калорий приводят к усилению окислительного стресса и воспаления [38]. Количество макрофагов в жировых тканях у мышцей с искусственным ожирением значительно повышено, заметно увеличены жировые отложения за счет гиперплазии и гипертрофии белых адипоцитов [11]. Воспаление проявлялось усилением инфильтрации жировой ткани макрофагами и повышенной экспрессией и концентрацией провоспалительных цитокинов. Иммуногистохимическое окрашивание с использованием макрофаг-специфического маркера и проточной цитометрии выявило наличие макрофагов M1. Прием таурина уменьшал количество макрофагов M1 и увеличивал количество макрофагов M2. Кроме того, таурин уменьшал экспрессию провоспалительных цитокинов TNF- α и MCP-1 и увеличивал экспрессию IL-10, цитокина, секретируемого макрофагами M2, в жировой ткани. Таким образом, таурин может способствовать дифференциации макрофагов жировой ткани в направлении M2-подобного фенотипа. Показано, что лечение агонистом PPAR- γ тиазолидиндио-

ном уменьшает соотношение макрофагов M1 и M2 в жировой ткани и снижает инсулинорезистентность [39]. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты также способствуют увеличению макрофагов M2 [40].

С целью установления влияния таурина на фенотип макрофаги, полученные из костного мозга, были инкубированы с 400 мкмоль таурина в течение 20 ч [11]. Экспрессия маркеров макрофагов M2 значительно увеличилась после инкубации с таурином. Кроме того, таурин повышал секрецию IL-10, цитокина, секретируемого макрофагами M2. Это свидетельствует о том, что таурин способен напрямую воздействовать на процессы активации макрофагов по альтернативному пути в сторону их дифференцировки в макрофаги M2.

Полиморфноядерные лейкоциты (ПЯЛ) играют важную роль в защите от всех классов инфекционных агентов, но, как это ни парадоксально, они также участвуют в патогенезе различных воспалительных состояний [41]. Во время фагоцитоза в активированных ПЯЛ происходит каскад окислительных реакций с образованием супероксид-радикала, быстро превращающегося в пероксид водорода (H₂O₂). Миелопероксидаза в ПЯЛ затем катализирует реакцию H₂O₂ с ионами хлора с образованием высокоактивной и цитотоксической хлорноватистой кислоты (HClO). ПЯЛ и моноциты содержат высокий уровень таурина (20–50 мкмоль). Таурин поглощает HClO, образуя более стабильный и менее токсичный хлорамин таурина (TauCl). Следует отметить, что TauCl ингибирует продукцию оксида азота (NO), TNF- α и других провоспалительных медиаторов ПЯЛ и макрофагов [42, 43]. Несколько исследований показали, что противовоспалительный эффект TauCl связан с подавлением активации NF- κ B [44]. Таким образом, TauCl может синтезироваться в месте воспаления и модулировать выработку провоспалительных цитокинов.

Было показано, что TauCl подавляет дифференцировку преадипоцитов человека в адипоциты [45]. К тому же TauCl модулирует экспрессию адипокинов, включая лептин, адипонектин, IL-6 и IL-8, путем ингибирования сигнального пути STAT-3 в дифференцированных адипоцитах человека [46]. Было исследовано прямое влияние TauCl на поляризацию макрофагов: макрофаги, полученные из костного мозга, активировали с помощью липополисахаридов (ЛПС) и/ИНФ- γ и инкубировали с TauCl 400 мкмоль в течение 20 ч. TauCl ингибировал экспрессию маркеров M1, CD11c, IL-1 β , CD86 и IL-18. Выявлено, что TauCl обладает дозозависимым подавляющим действием в отношении секреции TNF- α , индуцированной ЛПС и ИНФ- γ . Эти данные свидетельствуют о том, что TauCl напрямую ингибирует активацию макрофагов M1. Поскольку TauCl синтезируется при воспалении, он может играть иммуномодулирующую роль в жировой ткани.

Исследования *in vivo* и *in vitro* позволяют предположить, что таурин и TauCl могут прямо или опосредованно влиять на дифференцировку макрофагов и непосредственно воздействовать на жировую ткань, способствуя увеличению расхода энергии и подавлению воспаления.

Таурин активно синтезируется в нормальной жировой ткани, его синтез заметно снижается в гипертрофированных адипоцитах при ожирении. Таурин оказывает противовоспалительное действие, подавляя инфильтрацию иммунными клетками, способствует дифференцировке макрофагов по фенотипу M2, подавляет секрецию провоспалительных цитокинов, стимулирует расход энер-

гии в жировой ткани. TauCl , вырабатываемый в активированных нейтрофилах и макрофагах миелопероксидазной системой, напрямую ингибирует активацию макрофагов M1 и подавляет воспалительные процессы. Тауроурсодезоксихолевая кислота ингибирует стресс эндоплазматического ретикулума адипоцитов. Эти факторы тормозят развитие ожирения и инсулинорезистентности.

ДЕЙСТВИЕ НА X-РЕЦЕПТОРЫ ПЕЧЕНИ

X-рецепторы печени (LXR) представляют собой лиганд-активируемые транскрипционные факторы суперсемейства ядерных рецепторов и играют основную роль в гомеостазе липидов и глюкозы и воспалительных реакциях [47, 48]. Исследование показало, что таурин может выступать в качестве лиганда $\text{LXR}\alpha$ [49]. Таурин подавляет накопление холестерина и модулирует экспрессию генов, участвующих в обратном транспорте холестерина в макрофагах. В гепатоцитах таурин снижал уровни клеточных липидов, не влияя на экспрессию генов синтеза жирных кислот.

Роль LXR в белой жировой ткани была изучена на грызунах и людях. Анализ мышей с дефицитом $\text{LXR}\alpha$ показал, что эти мыши набирают больше веса и жировой массы, находясь на диете с высоким содержанием жиров, чем контрольные животные дикого типа на той же диете [50]. Повышенное ожирение было связано со снижением окисления и наличием свободных жирных кислот в белых адипоцитах. Исследование синтетического агониста LXR GW3965 показало, что фармакологическая активация LXR уменьшает количество висцерального жира и, наоборот, увеличивает количество подкожного жира без изменения содержания жира в организме у мышей с ожирением [51]. GW3965 подавляет экспрессию и секрецию провоспалительных маркеров и инфильтрацию жировой ткани иммунными клетками, что обуславливает противовоспалительный эффект LXR в жировой ткани. Кроме того, GW3965 активирует митохондриальное β -окисление адипоцитов белой жировой ткани как у человека, так и у мышей [52]. Это может указывать на возможную роль LXR в регуляции окисления субстрата и переключении между процессами расхода липидов и углеводов для энергетических нужд клетки. Активация LXR с помощью GW3965 также повышает толерантность к глюкозе и снижает инсулинорезистентность у мышей с искусственным ожирением [53]. Эти данные свидетельствуют о том, что активация $\text{LXR}\alpha$ таурином может улучшить метаболизм липидов и углеводов в жировых тканях, тем самым предотвращая развитие ожирения и инсулинорезистентности.

УМЕНЬШЕНИЕ СТРЕССА ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКОГО РЕТИКУЛУМА

Стресс эндоплазматического ретикулума (ЭР) возникает в патофизиологических условиях, включая ожирение и сахарный диабет, вследствие накопления и агрегации белков неправильной конформации. Это приводит к активации так называемой реакции несвернутых белков (РНБ) [54]. Повышение уровня свободных жирных кислот у людей с ожирением также может вызывать РНБ в гепатоцитах, β -клетках поджелудочной железы и адипоцитах [55].

Тауроурсодезоксихолевая кислота (TUDCA) является тауриновым конъюгатом урсодезоксихолевой кислоты — вторичной желчной кислоты, которая продуцируется кишечными бактериями. TUDCA, как известно, действует

как химический шаперон для облегчения стресса ЭР. Были изучены благотворные влияния TUDCA на различные заболевания, включая ожирение, сахарный диабет, сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные и нейродегенеративные заболевания [56–59]. Было обнаружено, что TUDCA способствует ослаблению стресса ЭР и уменьшению экспрессии генов, связанных с воспалительным ответом, уменьшает вызванное свободными жирными кислотами воспаление адипоцитов и улучшает передачу сигналов инсулина в культуре адипоцитов, подавляет индуцированный $\text{TNF-}\alpha$ липолиз и снижает выработку свободных жирных кислот в адипоцитах 3T3-L1 [60–63]. В человеческих стволовых клетках, полученных из жировой ткани, TUDCA снижала уровни маркера стресса ЭР GRP78, адипогенных маркеров PPAR γ и глицерол-3-фосфатдегидрогеназы-1 и накопление липидов [64]. Окисленные липопротеины низкой плотности увеличивают содержание холестерина и секрецию адипокинов и вызывают стресс ЭР в адипоцитах. TUDCA может ослаблять экспрессию белка GRP78 и C/EBP гомологичного белка и снижать секрецию адипокина посредством подавления стресса ЭР [65].

Ингибирующий эффект TUDCA на стресс ЭР также был продемонстрирован на животных с ожирением и сахарным диабетом. Пероральное введение TUDCA мышам с искусственным ожирением приводило к снижению прироста массы тела и улучшению передачи сигналов инсулина, а также к уменьшению воспалительных процессов в жировой ткани [60]. Было показано, что введение TUDCA мышам с ожирением снижает уровень глюкозы в крови натощак и улучшает чувствительность к инсулину.

Другой эксперимент с использованием мышей линии ob/ob показал, что введение TUDCA увеличивает клеточный и сывороточный уровни адипонектина [66], что было связано со снижением стресса ЭР. Эти результаты позволяют предположить, что TUDCA влияет на функцию адипоцитов посредством ингибирования стресса ЭР и что таурин, как TUDCA, играет роль в жировом обмене.

ВЛИЯНИЕ НА УРОВЕНЬ АДИПОНЕКТИНА

Адипонектин — адипокин, играющий важную роль в регуляции метаболических, воспалительных процессов и апоптоза. По мере прогрессирования ожирения нарушаются эндокринная функция адипоцитов и секреция ими множества биологически активных белков, включая адипонектин. При ожирении уровень циркулирующего адипонектина снижается, что может быть расценено как клинический показатель метаболических нарушений [67]. Некоторые исследования с участием животных и людей показали, что таурин повышает уровень адипонектина в плазме [19].

Уровень адипонектина в сыворотке крови был также выше у крыс, получавших диету с высоким содержанием жиров, дополненную приемом таурина (3% в питьевой воде) в течение 8 нед., в сравнении с крысами, получавшими только диету с высоким содержанием жиров [68]. Уровень таурина в сыворотке крови показал отрицательную корреляцию с уровнем общего холестерина в сыворотке и положительную корреляцию с уровнем адипонектина в сыворотке. Вполне вероятно, что уменьшение воспаления и инфильтрации жировой ткани макрофагами может влиять на выработку адипоцитами адипокинов, включая адипонектин. Действительно, нормальные адипоциты секретуют большее количество адипонектина, чем жировые

клетки при ожирении. Кроме того, было показано, что адипонектин ингибирует дифференцировку макрофагов в сторону M1 и стимулирует образование их M2-фенотипа [69]. Следовательно, увеличение популяции макрофагов M2 при лечении таурином может быть частично связано с повышением уровня адипонектина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, таурин активно синтезируется в жировой ткани. Синтез таурина резко возрастает во время дифференциации преадипоцитов в зрелые адипоциты. Нормальные адипоциты синтезируют и выделяют большое количество таурина, тогда как синтетическая активность заметно снижается в гипертрофированных адипоцитах, что может вызывать дефицит таурина, связанный с ожирением. Эффекты таурина против ожирения частично связаны с подавлением воспалительных процессов в жировой ткани, переключением дифференцировки макрофагов с воспалительного фенотипа M1 на противовоспалительный фенотип M2, что приводит к снижению экспрессии и секреции провоспалительных цитокинов. Нормализация энергетического баланса в жировой ткани также может быть важным аспектом действия таурина против ожирения. Производные таурина, TauCl и TUDCA, вырабатываемые в организме, также оказывают влияние на воспаление и стресс ЭР в адипоцитах. Предполагают, что таурин играет важную роль в регуляции функции жировой ткани.

Реферат подготовлен редакцией «PMЖ» по материалам статьи: Murakami S. The physiological and pathophysiological roles of taurine in adipose tissue in relation to obesity. Life Sci. 2017;186:80–86. DOI: 10.1016/j.lfs.2017.08.008.

Литература

- Hajer G.R., van Haeften T.W., Visseren F.L. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J* 2008;29:2959–2971.
- Gimeno R.E., Klamon L.D. Adipose tissue as an active endocrine organ: recent advances. *Curr Opin Pharmacol*. 2005;5:122–128.
- Ouchi N., Parker J.L., Lugus J.J., Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11:85–97.
- Sun S., Ji Y., Kersten S., Qi L. Mechanisms of inflammatory responses in obese adipose tissue. *Annu Rev Nutr*. 2012;32:261–286.
- Grant R.W., Dixit V.D. Adipose tissue as an immunological organ. *Obesity (Silver Spring)*. 2015;23:512–518.
- Learn D.B., Fried V.A., Thomas E.L. Taurine and hypotaurine content of human leukocytes. *J Leukoc Biol*. 1990;48:174–182.
- Huxtable R.J. Physiological actions of taurine. *Physiol Rev*. 1992;72:101–163.
- Ito T., Yoshikawa N., Inui T. et al. Tissue depletion of taurine accelerates skeletal muscle senescence and leads to early death in mice. *PLoS One*. 2014;9: e017409.
- Fujihira E., Takahashi H., Nakazawa M. Effect of long-term feeding of taurine in hereditary hyperglycemic obese mice. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1970;18:1636–1642.
- Tsuboyama-Kasaoka N., Shozawa C., Sano K. et al. Taurine (2-aminoethanesulfonic acid) deficiency creates a vicious circle promoting obesity. *Endocrinology*. 2006;147:3276–3284.
- Lin S., Hirai S., Yamaguchi Y. et al. Taurine improves obesity-induced inflammatory responses and modulates the unbalanced phenotype of adipose tissue macrophages. *Mol Nutr Food Res*. 2013;57:2155–2165.
- Batista T.M., Ribeiro R.A., da Silva P.M. et al. Taurine supplementation improves liver glucose control in normal protein and malnourished mice fed a high-fat diet. *Mol Nutr Food Res*. 2013;57:423–434.
- Beas-Zarate C., Perez-Vega M., Gonzalez-Burgos I. Neonatal exposure to monosodium L-glutamate induces loss of neurons and cytoarchitectural alterations in hippocampal CA1 pyramidal neurons of adult rats. *Brain Res*. 2002;952:275–281.
- Nagata M., Suzuki W., Iizuka S. et al. Type 2 diabetes mellitus in obese mouse model induced by monosodium glutamate. *Exp Anim*. 2006;55:109–115.
- Nardelli T.R., Ribeiro R.A., Balbo S.L. et al. Taurine prevents fat deposition and ameliorates plasma lipid profile in monosodium glutamate-obese rats. *Amino Acids*. 2011;41:901–908.

- Bonfleur M.L., Borck P.C., Ribeiro R.A. et al. Improvement in the expression of hepatic genes involved in fatty acid metabolism in obese rats supplemented with taurine. *Life Sci*. 2015;135:15–21.
- Mikami N., Hosokawa M., Miyashita K. Dietary combination of fish oil and taurine decreases fat accumulation and ameliorates blood glucose levels in type 2 diabetic/obese KK-Ay mice. *J Food Sci*. 2012;77:14–120.
- Zhang M., Izumi I., Kagamimori S. et al. Role of taurine supplementation to prevent exercise-induced oxidative stress in healthy young men. *Amino Acids*. 2004;26:203–207.
- Rosa F.T., Freitas E.C., Deminice R. et al. Oxidative stress and inflammation in obesity after taurine supplementation: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Nutr*. 2014;53:823–830.
- Yamori Y., Liu L., Ikeda K. et al. WHO — Cardiovascular Disease and Alimentary Comparison (CARDIAC) Study Group. Distribution of twenty-four hour urinary taurine excretion and association with ischemic heart disease mortality in 24 populations of 16 countries: results from the WHO-CARDIAC study. *Hypertens Res*. 2001;24:453–457.
- Sagara M., Murakami S., Mizushima S. et al. Taurine in 24-h urine samples is inversely related to cardiovascular risks of middle aged subjects in 50 populations of the world. *Adv Exp Med Biol*. 2015;803:623–636.
- Yamori Y., Liu L., Mori M. et al. Taurine as the nutritional factor for the longevity of the Japanese revealed by a world-wide epidemiological survey. *Adv Exp Med Biol*. 2009;643:13–25.
- Ide T., Kushiro M., Takahashi Y. et al. mRNA expression of enzymes involved in taurine biosynthesis in rat adipose tissues. *Metabolism*. 2002;51:1191–1197.
- Lee M.Y., Cheong S.H., Chang K.J. et al. Effect of the obesity index on plasma taurine levels in Korean female adolescents. *Adv Exp Med Biol*. 2003;526:285–290.
- Ueki I., Stipanuk M.H. 3T3-L1 adipocytes and rat adipose tissue have a high capacity for taurine synthesis by the cysteine dioxygenase/cysteinesulfinate decarboxylase and cysteamine dioxygenase pathways. *J Nutr*. 2009;139:207–214.
- Lihn A.S., Pedersen S.B., Richelsen B. Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity. *Obes Rev*. 2005;6:13–21.
- J-Ye, McGuinness O.P. Inflammation during obesity is not all bad: evidence from animal and human studies. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013;304: E466–E477.
- Pamir N., McMillen T.S., Kaiyala K.J. et al. Receptors for tumor necrosis factor- α play a protective role against obesity and alter adipose tissue macrophage status. *Endocrinology*. 2009;150:4124–4134.
- Garda M.C., Wernstedt I., Berndtsson A. et al. Mature-onset obesity in interleukin-1 receptor I knockout mice. *Diabetes*. 2006;55:1205–1213.
- Trayhurn P., Wood I.S. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr*. 2004;92:347–355.
- Gregor M.F., Hotamisligil G.S. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:415–445.
- Weisberg S.P., McCann D., Desai M. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;112:1796–1808.
- Bai Y., Sun Q. Macrophage recruitment in obese adipose tissue. *Obes Rev*. 2015;16:127–136.
- Wynn T.A., Chawla A., Pollard J.W. Macrophage biology in development, homeostasis and disease. *Nature*. 2013;496:445–455.
- Lumeng C.N., Bodzin J.L., Saltiel A.R. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest*. 2007;117:175–184.
- Castoldi A., Naffah de Souza C., Camara N.O., Moraes-Vieira P.M. The macrophage switch in obesity development. *Front Immunol*. 2016;6:637.
- Prieur X., Mok C.Y., Velagapudi V.R. et al. Differential lipid partitioning between adipocytes and tissue macrophages modulates macrophage lipotoxicity and M2/M1 polarization in obese mice. *Diabetes*. 2011;60:797–809.
- Munoz A., Costa M. Nutritionally mediated oxidative stress and inflammation. *Oxidative Med Cell Longev*. 2013;2013:610950.
- Fujisaka S., Usui I., Bukhari A. et al. Regulatory mechanisms for adipose tissue M1 and M2 macrophages in diet-induced obese mice. *Diabetes*. 2009;58:2574–2582.
- Oh D.Y., Talukdar S., Bae E.J. et al. GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. *Cell*. 2010;142:687–698.
- Smith J.A. Neutrophils, host defense, and inflammation: a double-edged sword. *J Leukoc Biol*. 1994;56:672–686.
- Marcinkiewicz J., Grabowska A., Bereta J. et al. Taurine chloramine down-regulates the generation of murine neutrophil inflammatory mediators. *Immunopharmacology*. 1998;40:27–38.
- Park E., Jia J., Quinn M.R., Schuller-Levis G. Taurine chloramine inhibits lymphocyte proliferation and decreases cytokine production in activated human leukocytes. *Clin Immunol*. 2002;102:179–184.
- Kanayama A., Inoue J., Sugita-Konishi Y. et al. Oxidation of Ikb α on methionine 45 is one cause of taurine chloramine-induced inhibition of NF- κ B activation. *J Biol Chem*. 2002;277:24049–24056.
- Kim K.S., Choi H.M., Ji H.I. et al. Effect of taurine chloramine on differentiation of human preadipocytes into adipocytes. *Adv Exp Med Biol*. 2013;775:247–257.
- Kim K.S., Ji H.I., Chung H. et al. Taurine chloramine modulates the expression of adipokines through inhibition of the STAT-3 signaling pathway in differentiated human adipocytes. *Amino Acids*. 2013;45:1415–1422.
- Lehmann J.M., Kliewer S.A., Moore L.B. et al. Activation of the nuclear receptor LXR by oxysterols defines a new hormone response pathway. *J Biol Chem*. 1997;272:3137–3140.
- Zelcer N., Tontonoz P. Liver X receptors as integrators of metabolic and inflammatory signaling. *J Clin Invest*. 2006;116:607–614.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>