

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-4-101-110

**Провоспалительные адипокины и цитокины  
при абдоминальном ожирении как фактор развития  
атеросклероза и патологии почек**

**Е.А. Рябова, Ю.И. Рагино**

*Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины —  
филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения  
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики  
Сибирского отделения Российской академии наук»  
630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

В последние десятилетия наблюдается рост распространенности избыточной массы тела и ожирения. Ожирение стало недооцененной пандемией и угрозой общественному здоровью во всем мире. Жировая ткань позиционируется как эндокринный орган, секретирующий широкий спектр провоспалительных цитокинов и адипокинов, индуцируя состояние хронического субвоспаления. Результаты эпидемиологических исследований за последние 30 лет показали также, что висцеральная жировая ткань является независимым фактором риска развития атеросклероза, кардиометаболических заболеваний и хронической болезни почек. Нами выполнен систематический обзор с целью обобщить важные аспекты состояния хронического субвоспаления в контексте его влияния на снижение скорости клубочковой фильтрации и развитие хронической болезни почек. В обзоре рассмотрены вопросы этиологии и патогенеза ожирения, гормонального профиля жировой ткани, молекулярных механизмов воздействия провоспалительных цитокинов и адипокинов на почки и патофизиологии почечных заболеваний. Используются сведения по теме из публикаций на основе базы данных Pubmed. Работа проведена в рамках Государственного задания по бюджетной теме НИР № АААА-А17-117112850280-2 и при финансовой поддержке гранта РФФИ 19-013-00800 «Многолетняя динамика избыточной массы тела среди молодых россиян: оценка вклада генетических, поведенческих и социально-экономических факторов в рост распространенности ожирения в России».

**Ключевые слова:** абдоминальное ожирение, атеросклероз, адипокины, цитокины, скорость клубочковой фильтрации, хроническое субвоспаление.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Рябова Е.А., e-mail: catherine.ryabova@yandex.ru

**Для цитирования:** Рябова Е.А., Рагино Ю.И. Провоспалительные адипокины и цитокины при абдоминальном ожирении как фактор развития атеросклероза и патологии почек. *Атеросклероз*, 2021; 17 (4): 101–110. doi: 10.52727/2078-256X-2021-17-4-101-110

**Proinflammatory adipokines and cytokines in abdominal obesity as a factor  
in the development of atherosclerosis and renal pathology**

**E.A. Ryabova, Yu.I. Ragino**

*Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute  
of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences  
630089, Russia, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

In recent decades, there has been an increase in the prevalence of overweight and obesity. Obesity has become an underestimated pandemic and a public health threat around the world. Adipose tissue is positioned as an endocrine organ that secretes a wide range of pro-inflammatory cytokines and adipokines, inducing a state of chronic subinflammation. The results of epidemiological studies over the past 30 years have also shown that visceral adipose tissue is an independent risk factor for the development of atherosclerosis, cardiometabolic diseases and chronic kidney disease. We performed

a systematic review to summarize important aspects of the state of chronic subinflammation in the context of its effect on the decrease in glomerular filtration rate and the development of chronic kidney disease. The review deals with the etiology and pathogenesis of obesity, the hormonal profile of adipose tissue, the molecular mechanisms of the effect of pro-inflammatory cytokines and adipokines on the kidneys, and the pathophysiology of renal diseases. Information on the topic from publications based on the Pubmed database has been used. The work was carried out within the framework of the State Assignment on the budgetary theme of research work No. AAAA-A17-117112850280-2 and with the financial support of the RFBR grant 19-013-00800 «Long-term trends of overweight among young Russians: an assessment of the contribution of genetic, behavioral and socio-economic factors to the increase in the prevalence of obesity in Russia.»

**Keywords:** abdominal obesity, atherosclerosis, adipokines, cytokines, glomerular filtration rate, chronic subinflammation.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence:** Ryabova E.A., e-mail: catherine.ryabova@yandex.ru

**Citation:** Ryabova E.A., Ragino Yu.I. Proinflammatory adipokines and cytokines in abdominal obesity as a factor in the development of atherosclerosis and renal pathology. *Atherosclerosis*, 2021; 17 (4): 101–110. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2021-17-4-101-110

В последние десятилетия наблюдается рост распространенности избыточной массы тела и ожирения, которое стало недооцененной пандемией и угрозой общественному здоровью во всем мире [1, 2]. Ожирение ассоциировано с хроническими заболеваниями, такими как сахарный диабет (СД), онкологические и сердечно-сосудистые заболевания с повышенным риском развития артериальной гипертензии (АГ) [3] и атеросклероза [4], а также является независимым фактором риска развития хронической болезни почек (ХБП) [1]. ХБП обнаружена у более чем 10 % населения во всем мире, в некоторых странах ее распространенность продолжает увеличиваться, в основном из-за старения населения и ухудшения образа жизни [5].

### Ожирение: определение

Всемирная организация здравоохранения определила ожирение как чрезмерное накопление жира [6]. Всемирная федерация ожирения позиционирует его как хроническое рецидивирующие прогрессирующие заболевание, при котором процентное содержание жира в организме превышает 25 % у мужчин и 30 % у женщин. В исследовательских целях для точного определения доли жировой ткани используются методы магнитного резонанса, электропроводности тканей и электрического биоимпеданса [7].

Ожирение в клинической практике диагностируется, если индекс массы тела (ИМТ) превышает 30 кг/м<sup>2</sup> [7]. ИМТ — наиболее распространенный показатель для оценки ожирения, хотя и недостаточно точный, поскольку оценивает ожирение только на основе веса человека, независимо от мышечной массы. Люди с одинаковым ИМТ могут иметь совершенно разные

уровни здоровья и факторы риска [8]. Ожирение оказывает негативное воздействие почти на все системы органов, а также является психологическим и экономическим бременем [8]. Диагностика и лечение ожирения затруднены или безуспешны из-за его многофакторной природы — сочетания генетических, эпигенетических, физиологических, поведенческих, социокультурных факторов и факторов окружающей среды, приводящих к дисбалансу между потреблением и расходом энергии [9, 10].

### Жировая ткань, ее строение и функции

Основная функция жировой ткани — запасаение избытка энергии, но исследованиями подтверждается статус данной ткани как эндокринного органа, секретирующего множество гормонов [11]. По локализации ее разделяют на висцеральную, подкожную и периваскулярную. Висцеральное ожирение ведет к увеличению уровня эктопических триглицеридов, тесно связанных с кардиометаболическими факторами риска, в том числе атеросклерозом. В целом секретом висцерального жира содержит больше провоспалительных факторов, чем секретом подкожного жира. Множество факторов определяют вариант накопления жировой ткани, в том числе возраст, пол, генетические особенности и т.д. [11].

Подкожная жировая клетчатка — самое большое депо белой жировой ткани у здоровых людей. Она подвергается реорганизации путем изменения количества и размеров зрелых адипоцитов. Гипертрофированные адипоциты секретируют адипокины, которые вовлекают все новые преадипоциты и направляют

их дифференцировку в сторону зрелых адипоцитов — происходит ремоделирование жировой ткани. В такой ситуации белая жировая ткань еще способна контролировать свои функции, и это называется «метаболически здоровым» ожирением. Лица с метаболически здоровым ожирением не имеют высокого риска смертности и не страдают от метаболических нарушений. Объясняющие метаболически здоровое ожирение механизмы включают в себя сохранную чувствительность к инсулину, большее накопление жира в подкожной жировой клетчатке, чем в висцеральной и эктопической, нормальную функцию адипоцитов и нормальный адипокиновый профиль. Однако продолжающийся энергодефицит стимулирует накопление жира в эктопических локализациях и висцеральной жировой ткани, предрасполагая к развитию кардиометаболической дисрегуляции. Дисфункциональная жировая ткань становится инсулин-резистентной и продуцирует провоспалительные цитокины и белки внеклеточного матрикса, которые инициируют активацию иммунных клеток и инфильтрацию их в жировую ткань, инициируя процесс воспаления, при этом активированные иммунные клетки также секретируют провоспалительные факторы в жировой ткани. Все вместе они влияют на процесс системного метаболического гомеостаза и воспаления, стимулируют развитие хронического субвоспаления и ассоциированных с ожирением коморбидностей [12].

При ожирении повышенное высвобождение жирных кислот и секреция провоспалительных адипокинов индуцируют эндотелиальную дисфункцию и инфильтрацию стенки сосуда воспалительными клетками, способствуя развитию атеросклероза [13].

Жировую ткань также подразделяют на белую и бурую. Морфологически белые и бурые адипоциты различны, что обуславливает соответствующие их функции. Белые адипоциты представляют собой однокапсульные липидные клетки, бурые — многокапсульные клетки, которые содержат множество меньших по размеру липидных компартментов и повышенное количество митохондрий. Белые адипоциты служат преимущественно для хранения энергии, амортизации и изоляции тепла, в то время как бурые участвуют в расходе накопленной энергии посредством окисления липидов для производства тепла в процессе термогенеза. Недавние исследования выявили, что различные медиаторы могут стимулировать белые адипоциты к трансформации в бурые путем прохождения через промежуточную стадию бежевого адипоцита. В настоящее время растет интерес к молекуляр-

ным основам данного механизма «обурения», так как эта стратегия может быть использована для увеличения расхода энергии и борьбы с ожирением [10].

### Адипокины и провоспалительные цитокины

Белая жировая ткань является активным эндокринным органом [14]. Патологическое увеличение объема жировой ткани при ожирении ведет к инфильтрации ее активированными макрофагами, нейтрофилами, пенстыми клетками, провоспалительными Th1-, Th17-лимфоцитами, В-лимфоцитами, мастоцитами и дендритными клетками. Другими отличительными признаками воспаления жировой ткани при ожирении является ускоренная гибель адипоцитов из-за апоптоза и аутофагии, а также фиброз жировой ткани. Эти морфологические изменения влекут за собой синтез определенных паттернов специфических цитокинов, которые тесно связаны с метаболическими эффектами ожирения [8].

Тканевые макрофаги жировой ткани, также продуцирующие различные медиаторы, разделяются на два главных типа. Макрофаги первого типа, или макрофаги, активируемые классическим путем, продуцируют такие провоспалительные цитокины, как фактор некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-1 (ИЛ-1), активные формы кислорода, оксид азота (NO). Макрофаги второго типа, активируемые альтернативным путем, синтезируют противовоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-10 (ИЛ-10), тромбоцитарный фактор роста-бета (TGF- $\beta$ ), интерлейкин-4 (ИЛ-4), антагонисты рецепторов ИЛ-1 [8].

Макрофаги вносят основной вклад в развитие воспалительной реакции при формировании атеросклеротической бляшки за счет секреции провоспалительных медиаторов и гибели в результате некроза или апоптоза. Высвобождение окисленных липопротеинов и тканевых факторов является ключевым протромботическим механизмом развития нестабильной атеросклеротической бляшки [15].

В физиологии белой жировой ткани взаимодействие адипоцитов и клеток иммунной системы играет ключевую роль в поддержании тканевого гомеостаза. В частности, эозинофилы и Т-регуляторные лимфоциты (T-reg) синтезируют противовоспалительные цитокины (ИЛ-10, ИЛ-4). Они программируют резидентные макрофаги жировой ткани к трансформации в фенотип M2, поддерживая баланс в жировой ткани. При ожирении происходит относительная гипоксия адипоцитов, их апоптоз, возникает так называ-

емый феномен «клеточного стресса», что индуцирует экспрессию хемоаттрактантов с рекрутированием макрофагов, Т- и В-лимфоцитов. Т-лимфоциты активируются, сокращается количество Т-reg, и подтип М2 переключается на М1 с образованием зоны некроза с большим количеством провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и TNF- $\alpha$  [16]. Выработка большого количества провоспалительных медиаторов, таких как фибриноген, С-реактивный белок, TNF- $\alpha$ , ИЛ-6, интерлейкин-34 (ИЛ-34), ведет к их высвобождению в кровоток и ответу эндотелиоцитов [5]. Таким образом, возникает состояние хронического субвоспаления [17].

Кроме того, другие вещества, такие как миокины и липокины, также могут иметь значение при обсуждении эндокринной функции жировой ткани. Термин «липокины» относится к видам липидов, которые взаимодействуют со связывающими жирные кислоты белками и липидными шаперонами, а также играют решающую роль в системном метаболизме [8]. Адаптивные изменения скелетных мышц в ответ на физическую активность включают корректировки производства и секреции биоактивных факторов мышечного происхождения, известных как миокины, которые не только действуют локально в мышцах аутокринным или паракринным образом, но и выделяются в кровоток в качестве эндокринных факторов. Такие миокины, как иризин, миостатин, мионектин, фоллистатин-подобный белок 1 типа (FSTL-1) или лейкозингибирующий фактор (LIF), стали основными детерминантами чувствительности к инсулину, медиаторами обурения жира и регуляторами термогенеза и расхода энергии [18].

Адипокины — специфические цитокины, вырабатываемые адипоцитами, преадипоцитами, иммунными клетками, инфильтрованными в жировую ткань, а также некоторыми другими типами клеток [19]. Это сигнальные молекулы, передающие функциональное состояние жировой ткани клеткам-мишеням по всему организму [20]. Например, в гипоталамической системе они действуют как орексины и анорексины, за счет чего играют ключевую роль в энергетическом метаболизме [14]. Структурно адипокины представляют собой низкомолекулярные белки с плейотропными эффектами, основным из которых является индукция состояния хронического субвоспаления у пациентов с ожирением [14]. К основным провоспалительным адипокинам относятся лептин, резистин, висфатин, хемерин, липокалин-2, к противовоспалительным — адипонектин, оментин, програнулин [11].

Лептин, молекулярная масса 16 кДа, активирует макрофаги и NK-клетки, регулирует

пролиферацию, фагоцитоз, хемотаксис и высвобождение активных форм кислорода нейтрофилами [7]. Первый обнаруженный из семейства адипокинов, лептин регулирует массу тела через взаимодействие нутритивного статуса и нейроэндокринных функций. У пациентов с ожирением содержание лептина в крови повышено вследствие резистентности гипоталамической области к его сигналам. Лептин также может стимулировать продукцию провоспалительных цитокинов и увеличивать популяцию Т-хелперов 1 типа, таким образом связывая питание, метаболизм и иммунный гомеостаз [14].

Резистин — адипоцитокин массой 12 кДа, который принадлежит к уникальному семейству богатых цистеином резистиноподобных молекул [21]. Основными источниками его синтеза являются нейтрофилы, моноциты и макрофаги. Опубликованы данные о положительной корреляции уровня резистина с активностью воспалительного процесса, метаболических нарушений, атеросклероза, а также с наличием осложнений СД 2 типа [7].

Висфатин, белок с молекулярной массой 52 кДа, представляет собой продукт гена фактора роста  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, синтезируемый в основном адипоцитами и макрофагами жировой ткани, в меньшей степени — гепатоцитами и нейтрофилами. Участвует в процессе дифференцировки адипоцитов и лимфоцитов, стимулирует синтез и хранение триацилглицеридов в жировой ткани [7]. Висфатин оказывает свое биологическое действие через рецептор инсулина. Он проявляет сосудорасширяющее и провоспалительное действие, индуцируя экспрессию ряда молекул, в частности молекулы адгезии сосудистых клеток 1 типа (VCAM-1), и провоспалительных цитокинов, таких как TNF- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6, что нарушает сигнальные пути инсулина. Показано, что висфатин является независимым фактором риска развития СД 2 типа, он стимулирует пролиферацию эндотелиальных, а также рост гладкомышечных клеток [7, 22].

Хемерин, молекулярная масса 18 кДа, реализует свое действие через хемокиноподобный рецептор 1 типа, усиливает инсулинозависимый захват глюкозы адипоцитами. Первоначально был признан хемотаксическим фактором для иммунных клеток, включая макрофаги и дендритные клетки. Хемерин также считается связующим звеном между ожирением и воспалением, его содержание в крови ассоциировано с многочисленными ключевыми элементами метаболического синдрома: ИМТ, уровнем триглицеридов и АГ, и особенно высоко у людей с морбидным ожирением [7].



Липокалин-2 является плейотропным медиатором различных воспалительных процессов. Этот секреторный гликопротеин массой 25 кДа первоначально идентифицирован в нейтрофильных гранулах [22]. Повышенная экспрессия липокалина-2 отмечена в нескольких исследованиях по ожирению. Экспрессируется в основном в белой жировой ткани, влияет также на активацию бурой жировой ткани через норадреналин-независимые механизмы [22].

Адипонектин представляет собой белок размером 28 кДа со структурой, аналогичной TNF- $\alpha$ , коллагену IV и VIII типов и фактору комплемента C1q. Исследования *in vitro* показали, что адипонектин обладает антиатерогенным действием за счет ингибирования адгезии моноцитов к эндотелиальным клеткам и трансформации макрофагов в пенные клетки [14]. Адипонектин является интересным объектом исследований в контексте его влияния на чувствительность тканей к инсулину, антиатерогенный эффект, регуляцию метаболического гомеостаза и модуляцию иммунной системы [23].

Оментин синтезируется в двух изоформах: оментин-1 и оментин-2. Первый обнаруживается, прежде всего, в циркулирующей крови. Снижение уровня оментина-1 выявлено у пациентов с предиабетом, впервые диагностированным СД 2 типа и ишемической болезнью сердца. Оментин подавляет дифференцировку остеобластов и кальцификацию гладкомышечных клеток сосудов. Его содержание отрицательно коррелирует с ИМТ, уровнем глюкозы крови, активностью воспалительного процесса и концентрацией хемерина в плазме крови. ИЛ-6 оказался независимым фактором, влияющим на уровень оментина-1 [7].

Програнулин представляет собой гликопротеин массой 75–80 кДа, который состоит из семи повторов гранулина. Он может подвергаться ферментативному протеолизу на небольшие гомологичные субъединицы. И полноразмерный белок, и входящие в его состав пептиды гранулина являются биологически активными молекулами с противовоспалительным действием. Програнулин секретируется широким спектром клеток, включая адипоциты, макрофаги и хондроциты. Описан как адипокин с противовоспалительными свойствами, опосредованными его конкурентным связыванием с рецепторами TNF- $\alpha$  1 и 2 типов. Содержание програнулина в висцеральной жировой ткани и его циркулирующих субъединиц отрицательно коррелирует с выраженностью висцерального ожирения, СД 2 типа и дислипидемией [17].

Влияние адипокинов на механизмы развития атеросклероза многообразно. Адипонектин

ингибирует атеросклероз, стимулируя аутофагию макрофагов и потенцируя синтез оксида азота. Лептин, напротив, способствует развитию эндотелиальной дисфункции коронарных артерий через C- $\beta$ -протеинкиназный путь. Висфатин стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток, а хемерин повышает экспрессию генов воспалительных маркеров в зависимости от дозы и является независимым предиктором тяжести коронарного стеноза [24, 25].

### **Почки и ХБП: основные понятия, стадии, патогенез**

Почки — хорошо кровоснабжаемый орган, функциональной единицей которого является нефрон. Нефрон состоит из двух структурно и функционально различных частей: клубочка и канальца. Клубочки составляют примерно 5 % паренхимы коркового слоя почек и представляют собой структуры, в которых между двумя артериолами находится капиллярное русло микрососудов с высоким внутрикапиллярным давлением. Клубочковый фильтрат, т.е. первичная моча, протекает по канальцам, разделенным на несколько сегментов, каждый из которых выстлан разными подтипами эпителиальных клеток, отвечающих за специфическую функцию реабсорбции и секреции электролитов, воды и метаболизма в целом [26].

Мембрана клубочков состоит из трех компонентов: пористых эндотелиальных клеток, базальной мембраны клубочков и специфических эпителиальных клеток — подоцитов, представленных тремя отдельными частями: телом клетки, ножками подоцита и отростками ножек. Повреждение подоцитов является типичным патологическим процессом при многих заболеваниях почек. Физиологические стрессы или патологические раздражители, такие как механический, окислительный и иммунный стресс, нарушают гомеостаз барьера клубочковой фильтрации. Повышение транскапиллярного давления, вызываемое клубочковой гипертензией, приводит к гиперфильтрации, а адаптивное компенсаторное расширение капилляров клубочка происходит за счет удлинения отростков ножек подоцитов, что способствует дисрегуляции цитоскелета и клеточному стрессу [27]. Регенераторный потенциал клубочков крайне ограничен [26].

В структуре подоцита существуют белки, заслуживающие особого внимания, поскольку являются основой его цитоскелета. Нефрин — специфический белок щелевой диафрагмы подоцитов массой 180 кДа. Белок Fyn, член семейства киназ Src, индуцирует фосфорилирова-

ние нефрина на его интрацитоплазматическом С-конце. В базальном состоянии нефрин, фосфорилированный Gyn, активирует фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K) через серин-треонинкиназу Akt, которая играет важную роль в выживании подоцитов. Фосфорилирование нефрина также стабилизирует функциональный нефрин-подоцитарный комплекс. Дефосфорилирование нефрина приводит к его отделению от подоцина с последующим эндоцитозом и деградацией подоцитами, что нарушает передачу сигналов нефрина в щелевой диафрагме [28].

Подоцин представляет собой мембранный белок с молекулярной массой 42 кДа, экспрессирующийся в щели диафрагмы подоцита. Он имеет шпильчатую структуру с центральной частью, закрепленной в плазматической мембране, и двумя цитозольными N- и С-концами. Подоцин вместе с нефрином образуют комплекс, взаимодействующий с  $\alpha$ -актинином-4 — белком массой 100 кДа, который закрепляет актиновые филаменты, участвующие в сшивании актинового цитоскелета. Поддержание архитектуры актинового цитоскелета имеет решающее значение для сохранения ультраструктуры подоцитов [28].

Среди различных процессов, которые участвуют в индукции заболеваний почек, следует выделить воспаление и фиброз. Воспаление отражает местную или системную реакцию на различные внешние стрессовые факторы и характеризуется инфильтрацией клубочков и интерстиция иммунными клетками с целью восстановления функциональности тканей. При подостром и хроническом течении формируется гломерулосклероз [29], который считается необратимым [30]. Почечный фиброз — понятие более широкое, чем гломерулосклероз, — процесс, обобщающий различные фиброзные процессы в определенных почечных компартментах с определенным клеточным и молекулярным составом. Он затрагивает все типы клеток с продукцией большого количества сигнальных молекул, хотя лишь некоторые из них непосредственно участвуют в самом фиброгенезе [26].

ХБП является методично прогрессирующим заболеванием, приводящим к развитию терминальной почечной недостаточности (ТПН) — состоянию, требующему постоянного гемодиализа или трансплантации почки [31]. Стадии ХБП определяются уровнем скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Гиперфильтрация устанавливается при СКФ > 120 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Нормальная СКФ составляет от 120 до 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Почечная недостаточность характеризуется СКФ < 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (стадии 2–4),

а почечная недостаточность терминальной стадии — СКФ < 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (стадия 5) [32].

Прогрессирование ХБП характеризуется замещением нормальной почечной паренхимы соединительной тканью, таким образом, одно из ее последствий — гломерулосклероз и тубулоинтерстициальный фиброз [30]. СД и АГ в настоящее время являются двумя основными причинами ХБП, наряду с такими, как инфекционный гломерулонефрит, почечный васкулит, обструкция мочеточника, аутоиммунные заболевания и лекарственная нефропатия [30]. Опубликованы данные об анализе влияния новых лекарственных средств на модуляцию воспалительного и иммунного ответов в контексте ХБП [33].

### **Связь ожирения, вялотекущего воспаления и формирования гломерулосклероза**

Количество нефронов определено и с возрастом не может увеличиваться. У недоношенных младенцев с низкой массой тела при рождении количество нефронов снижено. У женщин количество нефронов несколько меньше, чем у мужчин. Каждый нефрон имеет функциональный фильтрационный резерв. При ожирении он задействуется за счет гиперфильтрации и возвращается к прежнему уровню после бариатрических операций. Рекрутирование функционального почечного резерва также происходит в пересаженных почках у людей с висцеральным ожирением. Функциональный почечный резерв снижается при наличии ХБП, АГ и с возрастом [32]. Ожирение является фактором риска заболевания почек в контексте пагубного влияния адипоцитокинов [21]. Длительная гиперфильтрация вызывает вторичный фокальный сегментарный гломерулосклероз и приводит к снижению СКФ [34].

Распространенность воспаления у пациентов с ХБП варьируется в разных популяциях [35]. Микровоспаление не имеет очевидных клинических симптомов, но заподозрить подобное состояние можно на основании циркулирующих воспалительных биомаркеров, таких как С-реактивный белок, сывороточный белок амилоида А, TNF- $\alpha$  и ИЛ-6 [27]. Различные воспалительные цитокины тесно вовлечены в состояние микровоспаления. Иммунные клетки и подоциты секретируют провоспалительные цитокины, включая ИЛ-1, ИЛ-6, TNF- $\alpha$  и моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1), которые могут способствовать воспалительному процессу и усугублять прогрессирование заболеваний. Для диабетической нефропатии, на-

пример, сильная индукция МСР-1 и хемоаттрактанта кератиноцитов фетуином А или липополисахаридом связана с гибелью подоцитов. Более того, предотвращение секреции МСР-1 и хемоаттрактанта кератиноцитов КС и ингибирование ИЛ-1 ослабляют воспалительную реакцию и окончательную гибель клеток [36].

Инфильтрирующие почечную ткань макрофаги также связаны с хроническим субвоспалением. Макрофаги создают провоспалительную микросреду, которая усиливает повреждение тканей и способствует замещению соединительной тканью [27]. Тонизирующий связывающий энхансер белок (ТопЕВР) в макрофагах способствует провоспалительной активации, опосредованной гипергликемией, и хроническому воспалению почек, ведущему к диабетической нефропатии и ХБП [37].

Опубликованы данные, что функция почек коррелирует не с тяжестью гломерулярной болезни, а с относительным объемом интерстициальной ткани. Почечный тубулоинтерстиций имеет большое значение при заболеваниях почек, а профиброзные и воспалительные факторы являются основными детерминантами прогрессирования [38]. Как главный регулятор фиброза, TGF- $\beta$  является ключевым медиатором профиброза при заболеваниях почек [39]. Фиброз почек также опосредуется множеством других медиаторов, включая ангиотензин II, конечные продукты неферментативного гликирования, активные формы кислорода, метаболитические токсины [40, 41].

Прогрессирование гломерулосклероза и почечного интерстициального фиброза связано в основном с активностью ангиотензина II и TGF- $\beta$ . TGF- $\beta$  секретируется в неактивной форме, накапливается на поверхности клеток и внеклеточного матрикса и трансформируется в активный TGF- $\beta$ . Существуют данные об индукции ангиотензином II синтеза внеклеточного матрикса под действием активной формы TGF- $\beta$ . TGF- $\beta$  одновременно регулирует клеточную пролиферацию, дифференцировку и миграцию, модуляцию иммунного ответа, пролиферацию фибробластов, стимуляцию мезангиальных клеток, окислительный стресс, синтез белков внеклеточного матрикса, ингибирует активность протеаз, разрушающих матрикс, и увеличивает экспрессию интегринов клеточной поверхности, которые взаимодействуют с компонентами матрикса [30].

Несмотря на многочисленные данные о связи ожирения с развитием ХБП, механизм поражения почек остается не до конца изученным. Его патофизиология многофакторна: гемодина-

мические факторы, метаболитические эффекты, хроническое повреждение почек, вызванное внутриклеточным накоплением свободных жирных кислот и триглицеридов [42]. Кроме того, отмечается вклад увеличенного внутрибрюшного давления. Независимо от основного патофизиологического механизма, дисфункция почек у пациентов с ожирением первоначально характеризуется клубочковой гиперфилтрацией, за которой следует прогрессирующее увеличение экскреции альбумина с мочой, отражающее гломерулярное поражение [1]. Также в этом процессе играет важную роль увеличение реабсорбции натрия почечными канальцами, нарушение натрийуреза и увеличение давления и объема циркулирующей жидкости за счет активации симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Это особенно четко прослеживается при наличии висцерального ожирения [43, 44].

Распространенность ожирения увеличивается у пациентов с ТПН. Ожирение является сильным фактором риска развития ТПН, а доля пациентов с патологическим ожирением, обращающихся за почечным трансплантатом, увеличивается. Поскольку показано, что ожирение увеличивает заболеваемость у реципиентов трансплантата и уменьшает его выживаемость, пациентам с ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup> рекомендуется снижение веса до трансплантации [45, 46]. В то время как ИМТ обычно используется для оценки ожирения в клинической практике, изменение состава тела (например, уменьшение мышечной массы) часто встречается у пациентов с ХБП. Снижение веса, достигнутое за счет модификации пищевого поведения или медикаментов, уменьшает альбуминурию, а в некоторых случаях замедляет снижение СКФ [47, 48].

### Заключение

В целом в последние годы активно изучается проблема абдоминального ожирения и его влияние на развитие терапевтических заболеваний, однако среди последних атеросклерозу и патологии почек посвящено сравнительно малое количество работ. Большое внимание ученых уделяется исследованию широкого спектра биомолекул, секретируемых абдоминальными адипоцитами и обладающих провоспалительными, хемоаттрактантными, гипертензивными и другими эффектами. Вероятно, результаты этих исследований в ближайшем будущем будут способствовать прояснению остающихся сегодня не до конца изученными этиопатогенетических механизмов развития атеросклероза и патологии почек при абдоминальном ожирении.



## Литература

- Magalhães D.S.C., Pedro J.M.P., Souteiro P.E.B., Neves J.S., Castro-Oliveira S., Bettencourt-Silva R., Costa M.M., Varela A., Queirys J., Freitas P., Carvalho D. Analyzing the impact of bariatric surgery in kidney function: a 2-year observational study. *Obes. Surg.*, 2019; 29 (1): 197–206. doi: 10.1007/s11695-018-3508-1
- Abella V., Scotece M., Conde J., Pino J., Gonzalez-Gay M.A., Gímez-Reino J.J., Mera A., Lago F., Gómez R., Gualillo O. Leptin in the interplay of inflammation, metabolism and immune system disorders. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2017, 13: 100–109. doi: 10.1038/nrrheum.2016.209
- Mihalopoulos N.L., Yap J.T., Beardmore B., Holubkov R., Nanjee M.N., Hoffman J.M. Cold-activated brown adipose tissue is associated with less cardiometabolic dysfunction in young adults with obesity. *Obesity*, 2020; 28: 916–923. doi: 10.1002/oby.22767
- Neeland I., Ross R., Després J.-P., Matsuzawa Y., Yamashita S., Shai I., Seidell J., Magni P., Santos R.D., Arsenaault B., Cuevas A., Hu F.B., Griffin B., Zamboni A., Barter P., Fruchart J.-C., Eckel R.H. International atherosclerosis society; International chair on cardiometabolic risk working group on visceral obesity. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2019; 7 (9): 715–725. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30084-1
- Câmara N.O.S., Iseki K., Kramer H., Sharma Z.-H.-L., Sharma K. Kidney disease and obesity: epidemiology, mechanisms and treatment. *Nature Reviews. Nephrology*, 2017; 13 (3): 181–190. doi: 10.1038/nrneph.2016.191
- The GBD 2015 obesity collaborators: Afshin A., Forouzanfar M.H., Reitsma M.B., Sur P., Estep K., Lee A., Marczak L., Mokdad A.H., Moradi-Lakeh M., Naghavi M., Salama J.S., Vos T., Abate K.H., Abbafati C., Ahmed M.B., Al-Aly Z., Alkerwi A., Al-Raddadi R., Amare A.T., Amberbir A., Amegah A.K., Amini E., Amrock S.M., Anjana R.M., Ärnlöv J., Asayesh H., Banerjee A., Barac A., Baye E., Bennett D.A., Beyene A.S., Biadgilign S., Biryukov S., Bjertness E., Boneya D.J., Campos-Nonato I., Carrero J.J., Cecilio P., Cercy K., Ciobanu L.J., Cornaby L., Dantew S.A., Dandona L., Dandona R., Dharmaratne S.D., Duncan B.B., Eshraty B., Esteghamati A., Feigin V.L., Fernandes J.S., Først T., Gebrehiwot T., Gold A., Gona P.N., Goto A., Habtewold D.T., Hadush K.T., Hafezi-Nejad N., Hay S.I., Horino M., Islami F., Kamal R., Kasaeian A., Katikireddi S.V., Kengne A.P., Kesavachandran C.N., Khader Y.S., Khang Y.-H., Khubchandani J., Kim D., Kim Y.J., Kinfa Y., Kosen S., Ku T., Defo B.K., Kumar G.A., Larson H.J., Leinsalu M., Liang X., Lim S.S., Liu P., Lopez A.D., Lozano R., Majeed A., Malekzadeh R., Malta D.C., Mazidi M., McAlinden C., McGarvey S.T., Mengistu D.T., Mensah G.A., Mensink G.B.M., Mezgebe H.B., Mirzakhimov E.M., Mueller U.O., Noubiap J.J., Obermeyer C.M., Ogbo F.A., Owolabi M.O., Patton J.C., Pourmalek F., Qorbani M., Rafay A., Rai R.K., Ranabhat C.L., Reinig N., Safiri S., Salomon J.A., Sanabria J.R., Santos I.S., Sartorius B., Sawhney M., Schmidhuber J., Schutte A.E., Schmidt M.I., Sepanlou S.G., Shamsizadeh M., Sheikhbahaei S., Shin M.-J., Shiri R., Shiue I., Roba H.S., Silva D.A.S., Silverberg J.I., Singh J.A., Stranges S., Swaminathan S., Tabarés-Seisdedos R., Tadese F., Tedla B.A., Tegegne B.S., Terkawi A.S., Thakur J.S., Tonelli M., Topor-Madry R., Tyrovolas S., Ukwaja K.N., Uthman O.A., Vaezghasemi M., Vasankari T., Vlassov V.V., Vollset S.E., Weiderpass E., Werdecker A., Wesana J., Westerman R., Yano Y., Yonemoto N., Yonga G., Zaidi Z., Zenebe Z.M., Zipkin B., Murray C.J.L. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N. Engl. J. Med.*, 2017; 377 (1): 13–27. doi: 10.1056/NEJMoal614362
- Zorena K., Jachimowicz-Duda O., Slezak D., Robakowska M., Mrugacz M. Adipokines and obesity. Potential link to metabolic disorders and chronic complications. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020; 21: 3570. doi: 10.3390/ijms21103570
- Hetta H.F., Ez-Eldeen M.E., Mohamed G.A., Gaber M.A., ElBadre H.M., Ahmed E.A., Abdelatif R.B., Abd-ElBaky R.M., Elkady A., Nafee A.M. Visfatin serum levels in obese type 2 diabetic patients: relation to proinflammatory cytokines and insulin resistance. *Egypt J. Immunol.*, 2018; 25: 141–151. pmid:30600957
- Fruhbeck G., Kiortsis D.N., Catalan V. Precision medicine: diagnosis and management of obesity. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2017; 6: 164–166. doi: 10.1016/j.mce.2017.04.009
- Thyagarajan B., Foster M.T. Beiging of white adipose tissue as a therapeutic strategy for weight loss in humans. *Hormone Mol. Biol. and Clin. Investigat.*, 2017; 16. doi: 10.1515/hmbci-2017-0016
- Pahlavani M., Kalupahana N.S., Ramalingam L., Moustaid-Moussa N. Regulation and functions of the renin-angiotensin system in white and brown adipose tissue. *Comprehensive Physiol.*, 2017; 7: 1137–1150. doi: 10.1002/cphy.c160031
- Feijóo-Bandin S., Aragón-Herrera A., Morañá-Fernández S., Anido-Varela L., Tarazón E., Roselló-Lletí E., Portolés M., Moscoso I., Gualillo O., González-Juanatey J.R., Lago F. Adipokines and inflammation: focus on cardiovascular diseases. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020; 21: 7711. doi: 10.3390/ijms21207711
- Horimatsu T., Kim H.W., Weintraub N.L. The role of perivascular adipose tissue in non-atherosclerotic vascular disease. *Front. Physiol.*, 2017; 8: 969. doi: 10.3389/fphys.2017.00969
- Francisco V., Pino J., Gonzalez-Gay M.A., Mera A., Lago F., Gímez R., Mobasher A., Gualillo O. Adipokines and inflammation: is it a question of weight? *British J. of Pharmacol.*, 2018; 175: 1569–1579. doi: 10.1111/bph.14181
- Ding Y., Xian X., Holland W.L., Tsai S., Herz J. Low-density lipoprotein receptor-related protein-1 protects against hepatic insulin resistance and hepatic steatosis. *EBioMedicine*, 2016; 7: 135–145. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.04.002
- Rebecchi F., Allaix M.E., Patti M.G., Schlottmann F., Morino M. Gastroesophageal reflux disease and morbid obesity: to sleeve or not to sleeve? *World*



- J. Gastroenterol.*, 2017; 23 (13): 2269–2275. doi: 10.3748/wjg.v23.i13.2269
17. Villarroya F., Cereijo R., Gavalda-Navarro A., Villarroya J., Giralt M. Inflammation of brown/beige adipose tissues in obesity and metabolic disease. *J. Intern. Med.*, 2018; 284: 492–504. doi: 10.1111/joim.12803
18. Rodriguez A., Becerril S., Ezquerro S., Mendez-Gimenez L., Fruhbeck G. Cross-talk between adipokines and myokines in fat browning. *Acta Physiol.*, 2017; 219: 362–381. doi: 10.1111/apha.12686
19. Bateman A., Cheung S.T., Bennett H.P.J. A brief overview of progranulin in health and disease. *Methods in Mol. Biol.*, 2018. doi: 10.1007/978-1-4939-8559-3\_1
20. Favre G., Anty R., Canivet C. Determinants associated with the correction of glomerular hyperfiltration one year after bariatric surgery. *Surg. Obes. Relat. Dis.*, 2017; 13 (10): 1760–1766. doi: 10.1016/j.soard.2017.07.018
21. Abella V., Pino J., Scotece M., Conde J., Lago F., Gonzalez-Gay M.A. Progranulin as a biomarker and potential therapeutic agent. *Drug Discov. Today*, 2017; 22: 1557–1564. doi: 10.1016/j.drudis.2017.06.006
22. Cebeci E., Çakan C., Gursu M., Uzun S., Karada G.S., Kolda S.M., Çalhan T., Helvacı S.A., Öztürk S. The main determinants of serum resistin level in type 2 diabetic patients are renal function and inflammation not presence of microvascular complication, obesity and insulin resistance. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 2018; 127: 189–194. doi: 10.1055/s-0043-121262
23. Lynch M., Ahern T., Sweeney C.M., Malara A., Tobin A.M., O'Shea D., Kirby B. Adipokines, psoriasis, systemic inflammation, and endothelial dysfunction. *Int. J. Dermatol.*, 2017; 56 (11): 1103–1118. doi: 10.1111/ijd.13699
24. Davis F.M., Gallagher K.A. Epigenetic mechanisms in monocytes/macrophages regulate inflammation in cardiometabolic and vascular disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2019; 39 (4): 623–634. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.312135
25. Konanias E.S., Kuhel D.G., Basford J.E., Weintraub N.L., Hui D.Y. Deficiency of LRP1 in mature adipocytes promotes diet-induced inflammation and atherosclerosis—brief report. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular. Biol.*, 2017; 37 (6): 1046–1049. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309414
26. Recinella L., Orlando G., Ferrante C., Chiavaroli A., Brunetti L., Leone S. Adipokines: new potential therapeutic target for obesity and metabolic, rheumatic, and cardiovascular diseases. *Front. Physiol.*, 2020; 11. doi: 10.3389/fphys.2020.578966
27. Djurdjaja S., Boora P. Cellular and molecular mechanisms of kidney fibrosis. *Mol. Aspects of Medicine*, 2018; 6. doi: 10.1016/j.mam.2018.06.002
28. Lu C.-C., Wang G.-H., Lu J., Chen P.-P., Zhang Y., Hu Z.-B., Ma K.-L. Role of podocyte injury in glomerulosclerosis. Renal Fibrosis: *Mechanisms and Therapies*, *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2019; 1165: 195–232. doi:10.1007/978-981-13-8871-2\_10
29. Dumas D.L.R.C. Actualiter sur les mer canismes physiopathologiques des syndromes nephrotiques idiopathiques: les lésions glomérulaires minimes et hyaline segmentaire et focale. *Nephrol. Ther.*, 2018; 14 (7). doi: 10.1016/j.nephro.2018.06.001
30. Rayego-Mateos S., Valdivielso J.M. New therapeutic targets in chronic kidney disease progression and renal fibrosis. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 2020. doi: 10.1080/14728222.2020.1762173
31. Nogueira A., Pires M.J., Oliveira P.A. Pathophysiological mechanisms of renal fibrosis: a review of animal models and therapeutic strategies. *In vivo*, 2017; 31: 1–22. doi: 10.21873/in vivo.11019
32. Wakamatsu K., Seki Y., Kasama K., Uno K., Hashimoto K., Seto Y., Kurokawa Y. Prevalence of chronic kidney disease in morbidly obese Japanese and the impact of bariatric surgery on disease progression. *Obesity Surgery*, 2017. doi: 10.1007/s11695-017-2863-7
33. Favre G. Longitudinal assessment of renal function in native kidney after bariatric surgery. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 2018. doi: 10.1016/j.soard.2018.05.013
34. Park H.K., Kwak M.K., Kim H.J., Ahima R.S. Linking resistin, inflammation, and cardiometabolic diseases. *Korean J. Intern. Med.*, 2017; 32: 239–247. doi: 10.3904/kjim.2016.229
35. Andrade-Oliveira V., Foresto-Neto O., Watanabe I.K.M. Inflammation in renal diseases: new and old players. *Front. Pharmacol.*, 2019; 10: 1192. doi: 10.3389/fphar.2019.01192
36. Zeng L.F., Xiao Y., Sun L. A glimpse of the mechanisms related to renal fibrosis in diabetic nephropathy. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2019; 1165: 49–79. doi: 10.1007/978-981-13-8871-2\_4
37. Chang A.R., Grams M.E., Navaneethan S.D. Bariatric surgery and kidney-related outcomes. *Kidney Int. Rep.*, 2017; 2 (2): 261–270. doi: 10.1016/j.ekir.2017.01.010
38. Orellana J.M., Kampe K., Schulze F., Sieber J., Jehle A.W. Fetuin-A aggravates lipotoxicity in podocytes via interleukin-1 signaling. *Physiol. Rep.*, 2017; 5. doi: 10.14814/phy2.13287
39. Wilson P.C., Kashgarian M., Moeckel G. Interstitial inflammation and interstitial fibrosis and tubular atrophy predict renal survival in lupus nephritis. *Clin. Kidney J.*, 2018; 11 (2): 207–218. doi: 10.1093/ckj/sfx093
40. Gu Y.-Y., Liu X.-S., Huang X.-R., Yu X.-Q., Lan H.-Y. TGF- $\beta$  in renal fibrosis: triumphs and challenges. *Future Med. Chem.*, 2020; 12 (9): 853–866. doi: 10.4155/fmc-2020-0005
41. Choi S.Y., Lim S.W., Salimi S., Yoo E.J., Lee-Kwon W., Lee H.H. Tonicity-responsive enhancer-binding protein mediates hyperglycemia-induced inflammation and vascular and renal injury. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2018; 29: 492–504. doi: 10.1681/ASN.2017070718
42. Nosalski R., Guzik T.J. Perivascular adipose tissue inflammation in vascular disease. *British J. Pharmacol.*, 2017; 174: 3496–3513. doi: 10.1111/bph.13705
43. Nehus E. Obesity and chronic kidney disease. *Curr. Opin. Pediatr.*, 2018; 30. doi: 10.1097/MOP.0000000000000586
44. Mehta N., Gava A.L., Zhang D. Follistatin protects against glomerular mesangial cell apoptosis and oxidative stress to ameliorate chronic kidney disease. *Antioxid. Redox Signal*, 2019; 31: 551–571. doi: 10.1089/ars.2018.7684
45. Gaillard M., Tranchart H., Beaudreuil S., Lebrun A., Voican C.S., Lainas P., Courie R., Perlemuter G., Parier B., Hammoudi Y., Durrbach A., Dagher I.

- Laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity in renal transplantation candidates: a matched case-control study. *Transplant International*, 2020; 33: 1061–1070. doi: 10.1111/tri.13637
46. Aggarwal H.K., Jain D., Chauda R., Bhatia S., Sehgal R. Assessment of malnutrition inflammation score in different stages of chronic kidney disease. *Pril. (Makedon. Akad. Nauk. Umet. Odd. Med. Nauk.)*, 2018; 39: 51–61. doi: 10.2478/prilozi-2018-0042
47. Lin Y.-C., Lai Y.-J., Lin Y.-C., Peng C.-C., Chen K.-C., Chuang M.-T., Wu M.-S., Chang T.-H. Effect of weight loss on the estimated glomerular filtration rates of obese patients at risk of chronic kidney disease: the RIGOR-TMU study. *J. Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 2019. doi: 10.1002/jcsm.12423
48. Liu M., Ning X., Li R. Signalling pathways involved in hypoxia-induced renal fibrosis. *J. Cell. Mol. Med.*, 2017; 21 (7): 1248–1259. doi: 10.1111/jcmm.13060

#### Сведения об авторах:

**Екатерина Александровна Рябова**, ординатор 1 года клинической ординатуры по специальности «Терапия», ORCID ID: 0000-0001-6884-2237, e-mail: catherine.ryabova@yandex.ru

**Юлия Игоревна Рагино**, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., руководитель НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, ORCID ID: 0000-0002-4936-8362, e-mail: ragino@mail.ru

#### Information about the authors:

**Ekaterina A. Ryabova**, 1-year resident in the specialty «Therapy», ORCID ID: 0000-0001-6884-2237, e-mail: catherine.ryabova@yandex.ru

**Yulia I. Ragino**, RAS corresponding member, doctor of medical sciences, professor, head of the RIIPM – Branch ICG SB RAS of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Federal State Budgetary Institution of Science Federal Research, ORCID ID: 0000-0002-4936-8362, e-mail: ragino@mail.ru

Статья поступила 14.11.2021  
Принята к печати 09.12.2021

Received 14.11.2021  
Accepted 09.12.2021

