

О. Н. Сулаєва, Н. И. Белемен

Український научно-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації
ендокринних органів і тканин МОЗ України**ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ РЕГУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЗМА И РАЗВИТИЯ ОЖИРЕНИЯ****e-mail:** oksana.sulaieva@gmail.com

Ожирение считается фактором риска развития многих метаболических заболеваний, включая сахарный диабет, ишемическую болезнь сердца, остеоартрит и даже рак. Помимо генетических и средовых факторов, стиля жизни, диеты и физической активности, важной детерминантой развития ожирения и ассоциированных с ним осложнений являются половые особенности. Показано, что мужской и женский организм различаются широким спектром параметров контроля метаболизма, принципов и механизмов регуляции объема и пластичности жировой ткани. Во многом эти различия определяются фундаментальными биологическими параметрами, включая половые хромосомы и связанные с ними гены, а также половые гормоны. Последние по-разному влияют на риск формирования избыточного веса и развитие ожирения, что важно учитывать в разработке стратегии лечения и профилактики ожирения, а также предикции осложнений ожирения у женщин и мужчин.

Ключевые слова: ожирение, метаболизм, половые хромосомы, половые гормоны.

Ожирение считается фактором риска развития многих заболеваний, включая сахарный диабет, ишемическую болезнь сердца, остеоартрит и даже рак [6, 16]. Помимо генетических и средовых факторов, стиля жизни, диеты и физической активности, важной детерминантой развития ожирения и ассоциированных с ним осложнений являются половые особенности [1, 15]. На сегодня описаны половые особенности распределения жира, концентрации гормонов жировой ткани, сопутствующей ожирению патологии и вариантам осложнений ожирения [2, 13]. Однако, ряд фундаментальных биологических характеристик и молекулярных механизмов влияния пол-ассоциированных факторов на развитие ожирения, часто остаются за пределами внимания клиницистов. Между тем, именно знание фундаментальных механизмов контроля метаболизма и веса являются основой оптимизации предикции, лечения и профилактики ожирения и его осложнений с учетом пола [1, 6, 20]. Целью данной работы стал анализ роли генетического пола и половых гормонов в каскаде патогенетических событий, ведущих к развитию ожирения и его осложнений.

Половые хромосомы в контроле веса и метаболизма. Закономерно, что первым кандидатом для изучения половых различий в контроле веса, метаболизма и предрасположенности к ожирению, стали половые хромосомы [11, 15]. Анализ различий между организмами с XX и XY комплектами хромосом осложняется различиями гонад, вырабатывающих половые гормоны. Для разграничения хромосомных и гонадальных эффектов исследователи использовали несколько вариантов экспериментальных моделей. Одной из наиболее простых является модель гонадэктомии. При использовании этой модели у животных с XX-набором было выявлено более высокое потребление пищи, развитие ожирения и неблагоприятных метаболических сдвигов, таких как гиперинсулинемия, гиперлипидемия и отложение жира в печени [12, 19]. Однако, что является причиной отмеченной закономерности? Двойной набор X-хромосомы или отсутствие Y-хромосомы? Поиск ответов на этот вопрос стимулировал к разработке модели «4 ключевых генотипа» [8]. Модель предусматривает делецию гена Sry, детерминирующего развитие семенников из индифферентной гонады, на Y-хромосоме и введение трансгена Sry на аутосому. Благодаря этому возможно получение мышей XX и XY с семенниками, а также мышей XX и XY с яичниками, что позволяет проводить независимую оценку фенотипической роли половых хромосом и гонад, а также эффектов дополнительной половой хромосомы в клетках и тканях. Как показали результаты исследования, мыши с XX-комплексом, независимо от типа гонад, имели практически 2-кратное увеличение веса и демонстрировали большее потребление пищи, по сравнению с XY-животными [3]. При высокожировой диете у мышей с двумя X-хромосомами отмечено ускорение прироста веса, развитие стеатоза печени и повышенные уровни ЛПНП и инсулина в крови [11, 12]. Дальнейшие генетические исследования на мышах с хромосомным набором XO и XXУ, показали, что различия между XX и XY-животными обусловлены количеством X-хромосом, а не эффектами Y-хромосомы [4]. Об этом свидетельствовала и более высокая экспрессия группы генов, связанных с X-хромосомой, в жировой ткани и печени у животных с XX, по сравнению с мышами XY [11].

Благодаря данным исследованиям, было доказано, что наличие двух X хромосом является фактором риска развития ожирения и связанных с ним осложнений. Более того, результаты данных исследований привели к пониманию комплексного и многоуровневого контроля метаболических параметров у представителей разного пола.

Половые различия энергетического баланса. Доказано, что существуют фундаментальные половые различия в использовании углеводов и липидов в качестве источников энергии [1, 13]. Для женщин характерной является склонность к захвату свободных жирных кислот и их накоплению в составе триглицеридов в состоянии покоя и во время пост-абсорбционного периода, что способствует накоплению жира. В аналогичных условиях у мужчин превалирует процесс окисления циркулирующих свободных жирных кислот [2]. Однако, при физических нагрузках, мужской организм утилизирует преимущественно глюкозу, тогда как у женщин превалирует окисление липидов [1]. Этот половой диморфизм в отношении субстратов для получения энергии был продемонстрирован в модели на мышах с нокаутированным геном рецептора, активирующего пролиферацию пероксисом (PPAR α -/-), являющегося главным регулятором окисления жирных кислот. У самцов мышей PPAR α -/- ингибирование окисления ЖК в митохондриях приводило к накоплению липидов в печени [15]. В результате снижения продукции энергии за счет окисления ЖК происходило чрезмерное окисление глюкозы, приводящее к гипогликемии и летальному исходу. Однако введение самцам эстрадиола приводило к коррекции метаболического статуса [11].

Еще одна фундаментальная разница баланса энергии связана с потреблением энергии. У млекопитающих самцы потребляют больше пищи, чем самки, что считается маскулинизированным поведением [2], направленным на поддержание более высокой мышечной массы. У самок, уменьшение потерь жировых запасов происходит за счет снижения затрат энергии [2]. Это объясняет разную чувствительность мужчин и женщин к голоданию, и способность женщин лучше переносить дефицит пищевых ресурсов. Данные половые различия связывают с половым диморфизмом на уровне гипоталамической регуляции. Так у самцов отмечена меньшая, по сравнению с самками, плотность нейронов, экспрессирующих проопиомеланокортин (POMC) в аркуатном ядре гипоталамуса, что напрямую связано с потреблением энергии [15]. Большая плотность POMC-ергических нейронов в аркуатном ядре у самок ассоциирована с большей, по сравнению с самцами, чувствительностью к анорексическому действию лептина [20]. Однако самцы крыс более чувствительны к действию инсулина, вводимого центрально [2], и аналогичные результаты были подтверждены на человеке. Интраназальное введение инсулина, проникающего в мозг непосредственно по обонятельным периваскулярным каналам, способствует уменьшению жировых отложений у мужчин, но не у женщин [1].

Здесь стоит упомянуть, что секреция инсулина позитивно коррелирует с содержанием висцерального жира, а также с риском развития осложнений ожирения, тогда как секреция лептина в большей степени связана с объемом подкожного жира [1]. В связи с этим концентрация инсулина считается более информативным предиктором общего жира в организме у мужчин, а лептин в большей степени отражает объем общего жира у женщин. Кроме того, как выяснилось, уровень лептина напрямую коррелирует с уровнем эстрогенов у женщин, и резко уменьшается после овариэктомии [17]. Закономерно, что повышение концентрации эстрогенов сопряжено со снижением потребления пищи и уменьшением массы тела у женщин [15]. Таким образом, мужской и женский организм отличаются не только параметрами энергетического баланса, но и центральными механизмами контроля метаболизма за счет эффектов половых гормонов.

Роль половых стероидов в контроле жировой ткани. Примерно 80% всего жирового жира находится в подкожной жировой клетчатке преимущественно на животе, в подлопаточной и в глутео-фemorальной областях. Висцеральный жир, составляющий 10-20% общего жира, находится в брюшной полости в основном в сальнике и брыжейке, но также включает околопочечную и перигонадальную жировую ткань, а также адипоциты эпикардиальной и забрюшинной зон [15].

Во время полового созревания повышение выработки эстрогенов у женщин стимулирует накопление жировой ткани в глутео-фemorальной зоне, что определяет гиноидную форму. У мужчин типичным является отложение жира вдоль туловища, а также большая масса висцерального жира. Именно здесь наблюдается преимущественное накопление жира при избытке веса у мужчин, тогда как у женщин отложение жира происходит главным образом в подкожном депо [20]. Важно отметить, что увеличение отложения жира в зоне бедер у женщин

ассоциировано со снижением кардиометаболического риска. Старение и переход в менопаузу, сопровождающиеся падением продукции эстрогенов у женщин, ассоциировано с изменением формы тела и преимущественным отложением абдоминального жира – так называемый шифтинг женщин в андройдный тип висцерального ожирения [16]. С этим связывают более выраженное увеличение объема талии с возрастом, по сравнению с мужчинами. Более того, избыточное накопление висцерального жира и эктопическое отложение жира у женщин ведет к более выраженным сдвигам метаболизма глюкозы и липидов, что напрямую коррелирует с более высоким кардиоваскулярным риском [17].

Одним из факторов, способствующим отложению абдоминального жира у женщин является избыток андрогенов. Не секрет, что андрогены обладают бимодальным эффектом на отложение жира у мужчин и женщин [16]. Если у мужчин дефицит андрогенов сопровождается развитием избыточного веса и ожирения, то у женщин, данные процессы наблюдаются при избытке андрогенов. Причем эти эффекты реализуются как на уровне ЦНС, так и на периферии. Показано, что уровень тестостерона у женщин положительно коррелирует с резистентностью к инсулину, снижением толерантности к глюкозе, и риском развития СД2 [20]. Эти эффекты связывают с центральными эффектами тестостерона. При введении в ЦНС или стимуляции андрогеновых рецепторов нейронов гипоталамуса у самок наблюдалось повышение резистентности к инсулину, увеличение объема жировой ткани, повышение потребления пищи, снижение затрат энергии, снижение локомоторной активности, повышение резистентности к лептину [1, 15].

Различия в распределении жировой ткани связаны с особенностями поглощения и хранения жира. Одним из ключевых факторов, лимитирующих скорость этих процессов, является активность фермента липопротеин-липазы, контролирующей скорость накопления жира, за счет захвата из крови циркулирующих жирных кислот и триглицеридов [1]. У женщин активность фермента выше в ягодичной и бедренной области, по сравнению с висцеральным жиром, тогда как у мужчин активность фермента максимальна в брюшной зоне и висцеральной жировой ткани [20]. Современная трактовка гиноидного типа распределения жира базируется на экспрессии в жировой ткани рецепторов к эстрогенам. В адипоцитах экспрессируется два вида рецепторов к эстрогенам – ER α и ER β , пространственное распределение которых определяет модулирующий эффект эстрогенов на отложение жира. При нокауте экспрессии ER α у мышей отмечено развитие ожирения за счет усиленного накопления висцерального жира и появления признаков метаболического синдрома [17]. Аналогичные изменения наблюдаются у животных после овариэктомии. Однако назначение эстрогенов после удаления яичников ведет к уменьшению массы висцерального жира – причем как у дикого типа, так и у животных с нокаутированным геном ER β . Однако при нарушении экспрессии ER α данный эффект не наблюдался. Из этого можно сделать 2 вывода: 1) эстрогены защищают от избыточного отложения жира, особенно в висцеральных депо; 2) данный эффект опосредован ER α , обеспечивающими липолитический эффект эстрогенов. При этом ER β действует как репрессор/антагонист эффектов, опосредуемых через ER α , на жировую массу [15]. Учитывая антагонистический характер отношений ER β и ER α , считается, что более высокое отношение ER α / β в висцеральном жире у женщин является защитой от накопления жировой ткани в этом депо, тогда как более низкое соотношение ER α /ER β в ягодичном жире способствует накоплению и хранению жиров. Закономерно, что у мужчин есть относительный недостаток ER α в висцеральном депо, что способствует большему отложению жира в этой зоне [17].

Помимо периферического эффекта, эстрогены оказывают важное центральное действие. Экспрессия ER α предпочтительно связана с нейронами, контролирующими висцеральное депо [16]. Нарушение экспрессии ER α в вентромедиальном ядре гипоталамуса приводит к висцеральному ожирению у самок. Непосредственный механизм такого центрального эффекта эстрогенов связан с влиянием на симпатическую иннервацию жировой ткани [18]. Оказалось, что центральный липолитический эффект эстрогенов обусловлен усилением активности симпатического влияния на жировую ткань [9]. Центральное введение эстрогенов, действующих через ER α в вентромедиальном ядре, приводит к активации симпатической нервной системы, увеличивая липолиз и термогенез [15]. Как выяснилось, количество нейронов, экспрессирующих ER-рецепторы и проецирующих свои отростки на подкожный жир, у самцов ниже, чем у самок. При этом у самцов отмечена большая плотность симпатических нервных волокон в висцеральном жире [9].

Учитывая, что ведущим видом нейромедиаторов симпатического отдела вегетативной нервной системы являются катехоламины, интересно проследить, какие адренорецепторы вовлечены в контроль гомеостаза жировой ткани. Оказалось, что адипоциты имеют двойную систему реагирования на катехоламины, экспрессируя β 1-2-адренорецепторы, оказывающие липолитический эффект, и антилиполитические α 2-адренергические рецепторы [7]. Распределение этих видов адренорецепторов также характеризуется половым диморфизмом. Эстрадиол увеличивает экспрессию α 2-адренорецепторов в подкожной жировой ткани, но не влияет на адренергические рецепторы во внутриабдоминальных адипоцитах [9]. В глутеофеморальной зоне женщин отношение α 2 к β 1-2-адренергическим рецепторам сдвинуто в сторону α 2 подтипа, что объясняет более низкий липолитический ответ на адреналин и норадреналин по сравнению с адипоцитами у мужчин. Однако важным преимуществом женщин до менопаузы является превалирование β 1-2 адренергических рецепторов в висцеральном депо, что способствует превалированием процесса липолиза. У мужчин, а также у женщин в постменопаузальном периоде, соотношение адренергических рецепторов меняется в противоположную сторону, что объясняет преимущественное накопление жира в висцеральном депо [16].

Не менее важным является влияние эстрогенов на бурую жировую ткань. Как известно, последняя является одним из компонентов системы регуляции энергетического обмена, и может быть вовлечена в развитие ожирения, инсулинорезистентности и СД2 [7]. Связано это не только с исходным количеством бурой жировой ткани, клетки которой формируются из особых Mif5-позитивных предшественников, но и со способностью клеток белой жировой ткани трансформироваться в бурые (или вернее в бежевые) адипоциты. Трансформация белого жира в бурый ведет к ограничению ожирения, увеличивает уровень адипонектина и снижает резистентность к инсулину и ограничивает стеатоз печени у лептин-дефицитных животных [10]. Этот феномен связан с особенностями строения и функционирования бурых адипоцитов. Последние имеют большое количество митохондрий и высокую экспрессию разобщающего белка 1 (UCP1), который разделяет митохондриальный протонный градиент от синтеза АТФ в процессе окислительного фосфорилирования, что приводит к освобождению тепла, вместо продукции АТФ [5]. Преимущество женского организма заключается в большем количестве и активности бурой жировой ткани [7]. Кроме того, в женском организме процесс трансформации белого жира в бурый происходит более активно [9]. Транс-дифференцировка белой жировой ткани в бурую (так называемый процесс «поджаривания») *in vivo* происходит в ответ на холод или адренергическую стимуляцию [14]. Усиление симпатического влияния на жировую ткань сопровождается ее превращением в бурую. Этот эффект опосредуется через β 3-адренорецепторы [18]. Кроме того, в процесс трансформации вероятно вовлечены нейротрофические факторы - NGF и BDNF, уровень которых в зонах симпатической иннервации жировой ткани повышен [9]. Учитывая различия в эстроген-зависимой симпатической иннервации, можно говорить о том, что женский организм способен к более быстрой коррекции жировых депо и трансформации белого жира в бурый. Более того, большая выраженностью бета-адренергической стимуляции у женщин ассоциирована с большим размером и плотностью крист митохондрий в бурых адипоцитах [14], что сопровождается большей экспрессией термогенных генов у самок по сравнению с самцами как при обычной диете, так и при диете с высоким содержанием жиров [18].

Заключение

Таким образом, мужской и женский организм различаются широким спектром параметров контроля метаболизма, принципов и механизмов регуляции объема и пластичности жировой ткани. Во многом эти различия определяются фундаментальными биологическими параметрами, включая половые хромосомы и связанные с ними гены, а также половые гормоны. Последние по-разному влияют на риск формирования избыточного веса и развитие ожирения, что важно учитывать в разработке стратегии лечения и профилактики ожирения, а также предикции осложнений ожирения у женщин и мужчин.

Список литературы

1. Asarian L, Geary N. Sex differences in the physiology of eating / L. Asarian, N. Geary // - Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. - 2013 Dec 1; 305(11), P.1215–R1267.
2. Bloor I. D. Sexual dimorphism in white and brown adipose tissue with obesity and inflammation / I. D. Bloor, M. E. Symonds // - Horm Behav. - 2014 Jun;66(1): P. 95-103. doi: 10.1016/j.yhbeh.2014.02.007.
3. Chen X. The number of x chromosomes causes sex differences in adiposity in mice / X. Chen, R. McClusky, J. Chen [et al.] // PLoS Genet. - 2012; 8(5):e1002709. doi: 10.1371/journal.pgen.1002709.

4. Chen X. The Sex Chromosome Trisomy mouse model of XXY and XYY: metabolism and motor performance / X. Chen, S. M. Williams-Burris, R. McClusky // *Biol Sex Differ.* - 2013 Aug 8;4(1):15 p. doi: 10.1186/2042-6410-4-15.
5. Cinti S. UCP1 protein: The molecular hub of adipose organ plasticity / S. Cinti // *Biochimie.* - 2017 Mar;134, P. 71-76. doi: 10.1016/j.biochi.2016.09.008.
6. Das U. N. Gene expression profile in obesity and type 2 diabetes mellitus / U.N. Das, A.A. Rao // - *Lipids Health Dis.* 2007 Dec 14;6:35.
7. Giralt M. White, brown, beige/brite: different adipose cells for different functions? / M. Giralt, F. Villarroya // *Endocrinology.* - 2013 Sep;154(9): P. 2992-3000. doi: 10.1210/en.2013-1403.
8. Itoh Y. Four Core Genotypes mouse model: localization of the Sry transgene and bioassay for testicular hormone levels / Y. Itoh, R. Mackie, K. Kampf // *BMC Res Notes.* - 2015, 8, 69 p. . doi: 10.1186/s13104-015-0986-2
9. Kim S. N. Sex differences in sympathetic innervation and browning of white adipose tissue of mice / S. N. Kim, Y. S. Jung, H. J. Kwon [et al.] // - *Biol Sex Differ.* - 2016 Dec 9;7:67 p. eCollection 2016.
10. Kalinovich A. V. UCP1 in adipose tissues: two steps to full browning / A. V. Kalinovich, J. M. de Jong, B. Cannon [et al.] // - *Biochimie.* 2017 Mar;134, P.127-137. doi: 10.1016/j.biochi.2017.01.007
11. Link J.C. Metabolic impact of sex chromosomes / J.C. Link, X. Chen, A. P. Arnold. [et al.] // - *Adipocyte.* - 2013 Apr 1;2(2), P.74-79. doi: 10.4161/adip.23320.
12. Link J.C. Increased high-density lipoprotein cholesterol levels in mice with XX versus XY sex chromosomes / J.C. Link, X. Chen, C. Prien [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* - 2015 Aug;35(8), P. 1778-1786. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.305460.
13. Mauvais-Jarvis F. Sex differences in metabolic homeostasis, diabetes, and obesity / F. Mauvais-Jarvis // - *Biol Sex Differ.* - 2015;6:14. doi: 10.1186/s13293-015-0033-y
14. Poher A. L. Brown adipose tissue activity as a target for the treatment of obesity/insulin resistance / A. L. Poher, J. Altirriba, C. Veyrat-Durebexaud F. // *Front Physiol.* - 2015 Jan 30;6:4. doi: 10.3389/fphys.2015.00004.
15. Palmera B.F. The sexual dimorphism of obesity / B. F. Palmera, D. J. Clegg // *Mol Cell Endocrinol.* - 2015 Feb 15, P. 113–119. doi: 10.1016/j.mce.2014.11.029
16. Palmer A. K. Aging and adipose tissue: potential interventions for diabetes and regenerative medicine / A. K. Palmer, J. L. Kirkland // *Exp Gerontol.* - 2016 Dec 15;86, P. 97-105. doi: 10.1016/j.exger.2016.02.013.
17. Park Y. M. Estradiol-mediated improvements in adipose tissue insulin sensitivity are related to the balance of adipose tissue estrogen receptor α and β in postmenopausal women / Y. M. Park, R. I. Pereira, C.B. Erickson [et al.] // - *PLoS One.* 2017 May 4;12(5):e0176446. doi: 10.1371/journal.pone.0176446.
18. Ramseyer V. D. Adrenergic regulation of cellular plasticity in brown, beige/brite and white adipose tissues / V. D. Ramseyer, J. G. Granneman // - *Adipocyte.* - 2016 Feb 18;5(2), P.119-129. doi: 10.1080/21623945.2016.1145846.
19. Reue K. Sex differences in obesity: X chromosome dosage as a risk factor for increased food intake, adiposity and comorbidities / K. Reue // *Physiol Behav.* - 2017 Jul 1;176:P. 174-182. doi: 10.1016/j.physbeh.2017.02.040.
20. White U. A. Sex dimorphism and depot differences in adipose tissue function / U. A. White, Y. D. Tchoukalova // - *Biochim Biophys Acta.* - 2014 Mar;1842(3), P.377-392. doi: 10.1016/j.bbadis.2013.05.006

Реферати

СТАТЕВІ РОЗБІЖНОСТІ РЕГУЛЯЦІЇ МЕТАБОЛІЗМУ ТА РОЗВИТКУ ОЖИРІННЯ

Сулаєва О. Н., Белемен Н. І.

Ожиріння вважається фактором ризику розвитку різноманітних захворювань, у тому числі цукрового діабету, ішемічної хвороби серця, остеоартриту і навіть злоякісної новоутворення. Окрім генетичних факторів та впливу зовнішнього середовища, стилю життя і фізичної активності, важливою детермінантою розвитку ожиріння та асоційованих з ним ускладнень є статеві особливості. Показано, що чоловічий та жіночий організм розрізняється широким спектром параметрів контролю метаболізму, принципів і механізмів регуляції об'єму та пластичності жирової тканини. Ці розбіжності визначаються фундаментальними біологічними параметрами, як то статеві хромосоми і пов'язані з ними гени, а також статеві гормони. Останні порізно впливають на ризик формування зайвої ваги та розвиток ожиріння, що важливо враховувати при розробці стратегії лікування та профілактики ожиріння, а також предикції ускладнень ожиріння у жінок та чоловіків.

Ключові слова: ожиріння, метаболізм, статеві хромосоми, статеві гормони.

Стаття надійшла 19.07.2017 р.

GENDER DIFFERENCES IN METABOLIC CONTROL AND OBESITY

Sulaieva O. N., Belemets N. I.

Obesity is considered as a risk factor for many diseases including diabetes mellitus, ischemic coronary diseases, osteoarthritis and cancer. In addition to genetic and environmental factors, style of life and physical activity, one of the important determinants of obesity and its complications development is sex dimorphism. It was shown that males and females are different in wide spectrum of parameters of metabolic control, principles and mechanisms of adipose tissue volume and distribution. Key basics of these differences are fundamental biological processes such as sex chromosomes and their genes, as well as sex hormones. Sex steroids have diverse impact on adipose tissue plasticity and obesity mechanisms, that is important to consider for development of the new strategy of obesity treatment and prophylactic, and for prediction of metabolic complications in males and females.

Key words: obesity, metabolism, sex chromosomes, sex hormones.