

УДК 616-092.4: 616-002.2

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-15-23>

Особенности провоспалительного фенотипа жировой ткани при экспериментальном метаболическом синдроме

Бирулина Ю.Г., Воронкова О.В., Чернышов Н.А., Иванов В.В., Буйко Е.Е., Петрова И.В., Дзюман А.Н.

Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучение показателей провоспалительной активности жировой ткани в экспериментальной модели метаболического синдрома (МС) у крыс.

Материалы и методы. Эксперименты выполняли на самцах крыс линии Вистар, которых содержали на стандартном корме или высокожировой и высокоуглеводной диете (ВЖВУД). У животных из опытной и контрольной групп оценивали физиологические и биохимические показатели; определяли концентрацию секретируемых клетками жировой ткани адипоцитарных гормонов (лептина, адипонектина) и цитокинов: фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкинов (IL) (IL-6, IL-10), моноцитарного хемотаксического фактора-1 (MCP-1) методом иммуноферментного анализа; исследовали фенотипический профиль клеток жировой ткани по экспрессии маркера CD68 методом иммуногистохимии и уровень экспрессии гена *CD68* методом полимеразной цепной реакции. Для анализа и оценки выраженности морфологических изменений проводили гистологическое исследование фрагментов висцеральной жировой ткани.

Результаты. Установлено, что у крыс, получавших ВЖВУД, наблюдалась статистически значимая ($p < 0,05$) корреляция между увеличением массы жировой ткани и повышением концентрации лептина ($r = 0,57$), глюкозы ($r = 0,62$), инсулина ($r = 0,61$) в сыворотке крови. У животных опытной группы концентрация продуцируемых клетками жировой ткани провоспалительных цитокинов IL-6, TNF- α , MCP-1 и лептина превышала таковую в контроле ($p < 0,05$). Наряду с этим у крыс на фоне ВЖВУД было зарегистрировано статистически значимое ($p < 0,05$) снижение секреции противовоспалительного IL-10 и адипонектина. При гистологическом исследовании у животных опытной группы были выявлены гипертрофия и анизоцитоз адипоцитов, полнокровие венозных сосудов, утолщение прослойки междольковой соединительной ткани. Также у крыс, получавших ВЖВУД, наблюдалось увеличение числа CD68-позитивных клеток в образцах висцерального жира и повышение экспрессии гена *CD68*.

Заключение. При экспериментальном диет-индуцированном МС жировая ткань приобретает провоспалительную активность за счет гипертрофии адипоцитов, инфильтрации иммунокомпетентными клетками (CD68+-макрофагами) и повышенной секреции провоспалительных хемо- и адипокинов (TNF- α , IL-6, MCP-1, лептина).

Ключевые слова: метаболический синдром, ожирение, воспаление, цитокины, макрофаги

Конфликт интересов. Авторы гарантируют отсутствие потенциальных и явных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания на оказание государственных услуг (соглашение от 23.01.2026 № 056-03-2026-098 с Министерством здравоохранения Российской Федерации).

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено комиссией по контролю содержания и использования лабораторных животных СибГМУ (протокол № 1 от 06.03.2024).

✉ Бирулина Юлия Георгиевна, birulina20@yandex.ru

Для цитирования: Бирулина Ю.Г., Воронкова О.В., Чернышов Н.А., Иванов В.В., Буйко Е.Е., Петрова И.В., Дзюман А.Н. Особенности провоспалительного фенотипа жировой ткани при экспериментальном метаболическом синдроме. *Бюллетень сибирской медицины*. 2026;26(1):15–23. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-15-23>.

Features of the proinflammatory adipose tissue phenotype in experimental metabolic syndrome

Birulina Yu.G., Voronkova O.V., Chernyshov N.A., Ivanov V.V., Buyko E.E., Petrova I.V., Dzyuman A.N.

Siberian State Medical University (SSMU)

2 Moskovsky trakt, 634050 Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To investigate the proinflammatory activity markers of adipose tissue in a rat model of metabolic syndrome (MetS).

Materials and methods. The experiments were performed on male Wistar rats maintained on either a standard diet or a high-fat, high-carbohydrate diet (HFHCD). Physiological and biochemical parameters were assessed in the respective animal groups. The concentrations of adipokines (leptin and adiponectin) and cytokines: tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukins (IL-6 and IL-10) and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) secreted by adipose tissue cells were determined using enzyme-linked immunosorbent assay. The phenotypic profile of adipose tissue cells expressing the CD68 marker was examined by immunohistochemistry, and the level of *CD68* gene expression was additionally assessed using real-time polymerase chain reaction. A histological examination of visceral adipose tissue fragments was performed.

Results. It was found that in rats fed a HFHCD, there was a significant correlation ($p < 0.05$) between an increase in adipose tissue mass and elevated serum levels of leptin ($r = 0.57$), glucose ($r = 0.62$), and insulin ($r = 0.61$). In the experimental group, the concentrations of proinflammatory cytokines (IL-6, TNF- α , and MCP-1) and leptin produced by adipose tissue cells were higher than in the control group ($p < 0.05$). Additionally, we demonstrated that rats fed a HFHCD exhibited a significant ($p < 0.05$) decrease in the secretion of the anti-inflammatory cytokine IL-10 and adiponectin. Histological examination of the experimental group revealed adipocyte hypertrophy and anisocytosis, venous vessel congestion, and thickening of the interlobular connective tissue layer. Furthermore, rats fed an HFHCD exhibited an increased number of CD68-positive cells in visceral fat samples and elevated *CD68* gene expression.

Conclusion. Thus, in experimental diet-induced metabolic syndrome, adipose tissue acquires a proinflammatory phenotype due to adipocyte hypertrophy, infiltration by immune-competent cells (CD68+ macrophages), and increased secretion of proinflammatory chemo- and adipokines (TNF- α , IL-6, MCP-1, and leptin).

Keywords: metabolic syndrome, obesity, inflammation, cytokines, macrophages

Conflict of interest. The authors declare no potential or apparent conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. This study was carried out under the Priority 2030 strategic academic leadership program.

Conformity with the principles of ethics. The study protocol was approved by the Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC) of SSMU (Minutes No. 1 dated March 6, 2024).

For citation: Birulina Yu.G., Voronkova O.V., Chernyshov N.A., Ivanov V.V., Buyko E.E., Petrova I.V., Dzyuman A.N. Features of the proinflammatory adipose tissue phenotype in experimental metabolic syndrome. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2026;26(1):15–23. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-15-23>.

ВВЕДЕНИЕ

К настоящему времени проблема метаболического синдрома (МС) и ожирения перешла в разряд глобальных медико-социальных проблем и не теряет

своей актуальности в связи со стремительным распространением в популяции данных патологических состояний. Экзогенно-конституциональное ожирение является наиболее распространенной формой ожирения и представляет особый интерес с пато-

генетической точки зрения, поскольку избыточное потребление калорий приводит не только к накоплению липидов и нарушению всех видов обмена веществ, но и к активации воспалительных реакций в адипоцитах и клетках стромально-васкулярной фракции жировой ткани [1, 2].

Неуклонный рост числа людей с избыточной массой тела и ожирением требует пристального внимания со стороны научного сообщества, поскольку, несмотря на значительные успехи в изучении клинико-лабораторных проявлений метаболических нарушений, некоторые аспекты патогенеза МС и ожирения остаются недостаточно изученными. В частности, по-прежнему не раскрыты молекулярно-генетические механизмы, которые лежат в основе дисфункции жировой ткани и опосредуют ее участие в инициации системных метаболических нарушений и хронического воспаления [3, 4]. Приоритетными остаются исследования молекулярных основ межклеточной коммуникации в жировой ткани, включая ключевые сигнальные пути, в которых задействованы адипокины, цитокины и внеклеточные везикулы, а также эпигенетические механизмы, регулирующие данные процессы [5, 6].

Поскольку патологическое ремоделирование жировой ткани, характеризующееся как структурными, так и функциональными нарушениями, является одним из основных патогенетических факторов ожирения, ассоциированных с ним метаболических нарушений и системных осложнений, актуальным является изучение механизмов дисфункции клеточных элементов жировой ткани для понимания их значимости в патогенезе метавоспаления при ожирении. Для этого экспериментальные модели на животных служат незаменимым инструментом, поскольку позволяют не только воссоздать патофизиологические особенности МС и ожирения в контролируемых условиях, но и детально исследовать взаимосвязь метаболических и воспалительных процессов, развивающихся в висцеральной жировой ткани (ВЖТ) [7, 8].

Целью исследования явилось изучение показателей провоспалительной активности жировой ткани в экспериментальной модели МС у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 24 самцах крыс линии Вистар. Протокол исследования одобрен комиссией по контролю содержания и использования лабораторных животных СибГМУ (протокол № 1 от 06.03.2024). Порядок ухода, содержания, эвтаназии и экспериментальных процедур соответствовал международными руководствам по надлежащей лабораторной практике. Способ моделирования МС был подробно описан

нами ранее [9]. Крысы контрольной группы ($n = 12$) получали стандартный корм (белки : жиры : углеводы, %: 24 : 6 : 44) со свободным доступом к пище и воде. Крысы опытной группы ($n = 12$) находились на высокожировой и высокоуглеводной диете (ВЖВУД) (белки : жиры : углеводы, %: 16 : 21 : 54) и 20%-м растворе фруктозы для питья в течение 12 нед.

У животных, выведенных из эксперимента CO_2 -асфиксией, отбирали кровь из сердца для получения сыворотки, извлекали фрагменты ВЖТ. Оценивали удельную массу ВЖТ (масса ткани/100 г массы тела крысы). В сыворотке крови определяли концентрацию глюкозы, триацилглицеролов, общего холестерина (все «Ольвекс Диагностикум», Россия) ферментативным методом, инсулина (Rat INS (Insulin) ELISA Kit, Elabscience, Китай), лептина (Rat Leptin ELISA Kit, ELK Biotechnology, Китай) – методом иммуноферментного анализа. Индекс HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) рассчитывали как сывороточный инсулин \times сывороточная глюкоза/22,5.

Для оценки секреторной активности клеточных элементов ВЖТ производили культивирование фрагментов висцерального жира в питательной среде на основе DMEM/F12 (Servicebio, Китай) с добавлением смеси антибиотиков пенициллина–стрептомицина (Capricorn Scientific, Германия), 200 мМ глутамина (Capricorn Scientific, Германия), 2%-го бычьего сывороточного альбумина (Sigma-Aldrich, США). Препарирование и подготовку навесок жировой ткани выполняли в стерильных условиях; фрагменты жира массой 150 мг помещали в лунки 24-луночного культурального планшета с 1,5 мл питательной средой. Пробы инкубировали в течение 24 ч при температуре 37 °C и 5%-м CO_2 . По окончании инкубирования образцы кондиционной среды аликвотировали и замораживали при –70 °C. Определение концентрации адипоцитарных гормонов (лептина, адипонектина) и цитокинов: фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкинов (IL) (IL-6, IL-10), моноцитарного хемотаксического фактора-1 (MCP-1) в кондиционной среде производили методом иммуноферментного анализа с использованием соответствующих наборов Rat ELISA Kit (ELK Biotechnology, Китай).

Для анализа и оценки выраженности морфологических изменений проводили патоморфологическое исследование фрагментов ВЖТ. Для этого на этапе забора образцы жира фиксировали в 10%-м нейтральном забуференном формалине (ООО «БиоВитрум», Россия). Для приготовления гистологических препаратов образцы промывали в течение 24 ч от фиксатора, затем обезвоживали в растворе на основе изопропанола по схеме производителя (IsoPrep,

ООО «БиоВитрум», Россия) и помещали в промежуточную среду – вазелиновое масло/жидкий парафин (АО «МЕДХИМ», Россия). Образцы ткани помещали в парафиновую среду Histomix (ООО «БиоВитрум», Россия) и на автоматическом микротоме HM355 S (Thermo Scientific, США) выполняли тонкие (5–6 мкм) срезы. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином (ООО «БиоВитрум», Россия).

Наличие CD68⁺-клеток в жировой ткани выявляли иммуногистохимическим методом. Тонкие срезы жировой ткани депарафинизировали в ксилоле, промывали последовательно в 96%-м и 70%-м этаноле, затем в дистиллированной воде. После этого проводили демаскировку образцов в буфере для демаскировки (Target Retrieval Solution, pH 9,0, Dako, США) на водяной бане при температуре 96 °С. После охлаждения последовательно выполняли пероксидазный блок (Peroxidase-Blocking Reagent, Dako, США), 45-минутную инкубацию с первичным антителом (PA5-78996, Invitrogen, Thermo Fisher Scientific, США) в разведении 1 : 100 в условиях, рекомендованных производителем. После чего образцы промывали дважды фосфатным буфером и инкубировали 30 мин с вторичным антителом (Rabbit IgG (H+L), HRP, 31460, Invitrogen, Thermo Fisher Scientific, США). Для визуализации использовали систему

EnVision FLEX (Dako, США), в качестве хромогенного субстрата применяли раствор диаминобензидина (Liquid DAB+, Dako, США), ядра докрашивали гематоксилином (ООО «БиоВитрум», Россия). Подсчет клеток проводили в 30 полях видимости для каждого образца, полученных с помощью системы EVOS M7000 (Thermo Fisher Scientific, США).

Дополнительно определяли уровень экспрессии гена *CD68*, для чего выполняли выделение тотальной матричной РНК (мРНК) из фрагментов ВЖТ с использованием набора RNeasy Lipid Tissue Mini Kit (Qiagen, Германия) с последующим количественным анализом мРНК в системе автоматизированного гель-электрофореза Agilent 4150 TapeStation (Agilent Technologies, США). Затем с помощью набора обратной транскриптазы M-MuLV-RH (ООО «Биолабмикс», Россия) синтезировали комплементарную ДНК на матрице мРНК. Количественную полимеразную цепную реакцию в режиме реального времени выполняли с использованием набора БиоМастер HS-qPCR (2×) (ООО «Биолабмикс», Россия). Анализ осуществляли по методу $2^{-\Delta\Delta Ct}$ относительно уровня экспрессии гена домашнего хозяйства β -актина (*ACTB*). Праймеры и зонды к генам *ACTB* и *CD68* были синтезированы ООО «ДНК-Синтез» (Россия) (табл. 1).

Таблица 1

| Последовательности праймеров и зондов для анализируемых генов <i>ACTB</i> и <i>CD68</i> | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| Ген | Праймеры (F и R) | Зонды (FAM/BHQ1) |
| <i>ACTB</i> | 5' GAGAAGATGACCCAGATCATGTT 3' 5' ATAGCACAGCCTGGATAGCAA 3' | 5' AGACCTTCAACACCCCAGCCAT 3' |
| <i>CD68</i> | 5' GACACTTCGGGCCATGCT 3' 5' TAACGCAGAAGGCAATGAG 3' | 5' CCAATCTCTCTTGCTGCCTCTCATC 3' |

Статистический анализ выполняли в программе SPSS Statistics 23. Данные, отвечающие нормальному закону распределения, описаны в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$), не отвечающие – медианы и межквартильного интервала $Me (Q_{25}; Q_{75})$. Анализ различий выполняли при помощи *t*-критерия Стьюдента или *U*-критерия Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки взаимосвязи между параметрами определяли коэффициент ранговой корреляции (*r*) Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенного эксперимента по моделированию МС у животных опытной группы наблюдалось увеличение массы тела ($485,1 \pm 33,8$ г против $430,3 \pm 25,4$ г в контрольной группе ($p = 0,005$)), а также удельной массы висцерального жира, которая в опытной группе составила $4,6 \pm 0,5$ г, в контрольной – $2,1 \pm 0,3$ г ($p = 0,002$)).

У крыс опытной группы, находящихся на экспериментальной 12-недельной ВЖВУД, по сравнению с соответствующими показателями у животных контрольной группы зарегистрированы статистически значимые изменения биохимических параметров крови, а именно, повышение концентрации глюкозы и триацилглицеролов (в среднем в 1,4 раза, $p < 0,05$), холестерина – более чем в 1,6 раза ($p = 0,009$). Выявленные изменения сочетались с выраженным повышением уровней инсулина и лептина в крови (табл. 2).

При выполнении корреляционного анализа показателей метаболического статуса у крыс, получавших ВЖВУД, установлена статистически значимая положительная корреляция между увеличением массы жировой ткани и повышением концентрации лептина ($r = 0,57$, $p = 0,005$), глюкозы ($r = 0,62$, $p < 0,001$), инсулина ($r = 0,61$, $p < 0,001$) в сыворотке крови.

В результате иммуноферментного анализа образцов кондиционной среды культивируемых фрагментов ВЖТ было установлено, что у крыс опытной группы концентрация провоспалительных цитокинов IL-6, TNF- α и MCP-1 превышала таковую в контроле, тогда как уровень противовоспалительного

IL-10, напротив, оказался ниже контрольных значений (табл. 3). Наряду с этим в образцах от опытной группы животных зарегистрировано статистически значимое повышение концентрации лептина (в среднем в 3 раза, $p = 0,004$), но снижение концентрации адипонектина (в среднем в 1,4 раза, $p = 0,018$).

Таблица 2

| Биохимические показатели крыс, получавших стандартный корм или ВЖВУД, $M \pm SD$ | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------|-------|
| Показатель | Контрольная группа, $n = 12$ | Опытная группа, $n = 12$ | p |
| Глюкоза, мМ | $5,1 \pm 0,5$ | $6,6 \pm 0,2$ | 0,005 |
| Инсулин, пМ | $12,9 \pm 0,7$ | $22,3 \pm 5,9$ | 0,002 |
| Лептин, нг/мл | $2,2 \pm 0,2$ | $6,9 \pm 1,3$ | 0,003 |
| НОМА-IR | $2,9 \pm 0,2$ | $6,5 \pm 0,4$ | 0,012 |
| Триацилглицеролы, мМ | $1,8 \pm 0,3$ | $2,6 \pm 0,4$ | 0,014 |
| Общий холестерол, мМ | $2,9 \pm 0,3$ | $4,8 \pm 0,4$ | 0,009 |

Здесь и в табл. 3, 4: p – уровень статистической значимости различий.

Таблица 3

| Концентрация адипоцитарных гормонов и цитокинов в кондиционной среде ВЖТ, $Me (Q_{25}; Q_{75})$ | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------|-------|
| Показатель | Контрольная группа, $n = 12$ | Опытная группа, $n = 12$ | p |
| Лептин, нг/мл | 0,3 (0,1; 0,5) | 0,9 (0,7; 0,11) | 0,024 |
| Адипонектин, нг/мл | 8,4 (7,9; 8,8) | 6,1 (5,8; 6,9) | 0,018 |
| IL-6, пг/мл | 107,5 (100,4; 129,7) | 169,57 (148,4; 198,2) | 0,017 |
| IL-10, пг/мл | 119,8 (90,7; 135,8) | 84,5 (69,2; 100,6) | 0,021 |
| TNF- α , пг/мл | 0,9 (0,5; 1,2) | 2,3 (1,9; 2,8) | 0,003 |
| MCP-1, пг/мл | 135,9 (110,6; 176,6) | 272,7 (161,6; 309,1) | 0,005 |

При гистологическом исследовании срезов ВЖТ установлено, что у крыс контрольной группы белая жировая ткань представлена крупными дольками, состоящими из крупных жировых клеток правильной округлой формы и примерно одинакового размера; соединительнотканые междольковые прослойки развиты слабо, содержат кровеносные сосуды обычного строения, без признаков полнокровия (рис. 1, А). У животных опытной группы жировая ткань также имеет дольчатое строение, при этом дольки мень-

шего размера, чем у животных контрольной группы, отличаются неправильной округлой формой, размеры адипоцитов значительно варьируют, прослойки междольковой соединительной более выражены, в ее участках регистрируется полнокровие кровеносных сосудов (рис. 1, В). Таким образом, в жировой ткани у крыс опытной группы зарегистрированы патоморфологические признаки нарушения кровообращения, гипертрофия и гиперплазия жировых клеток.

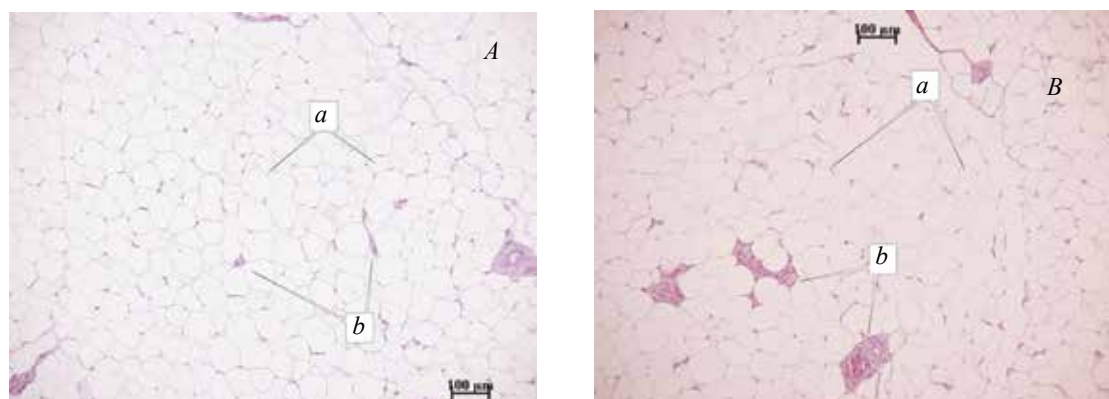


Рис. 1. Морфологические особенности висцеральной жировой ткани: А – фрагмент белой жировой ткани крысы контрольной группы. Жировые клетки (а) и кровеносные сосуды (b). $\times 200$. В – фрагмент белой жировой ткани крысы опытной группы. Анизозитоз жировых клеток (а) и полнокровие венозных сосудов (b). $\times 200$

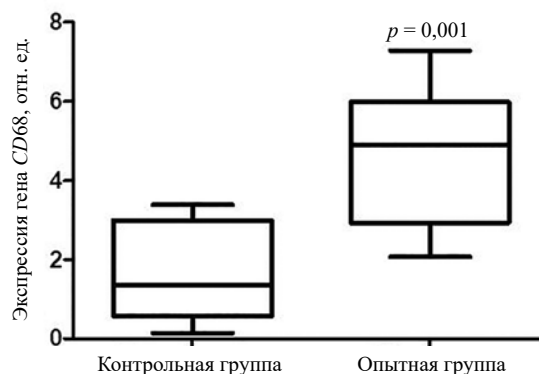
По результатам иммуногистохимического анализа (рис. 2, *a*) было установлено, что в экспериментальной группе наблюдалось увеличение количества клеток с фенотипом CD68 по сравнению с контролем: 158,6 (142,3; 178,1) против 52,4 (45; 62,5) ($p = 0,001$). При сравнительной оценке уровня экспрессии гена *CD68* клеточными элементами жировой ткани (рис. 2, *b*) установлено повышение таковой в среднем в 2 раза в

образцах, полученных от животных опытной группы, по сравнению с контрольными образцами: 1,6 (0,9; 2,5) против 4,6 (2,7; 5,8) отн. ед. ($p = 0,001$).

При проведении корреляционного анализа установлена статистически значимая положительная связь между концентрацией цитокинов IL-6, TNF- α , MCP-1 и уровнем экспрессии гена *CD68* в жировой ткани крыс (табл. 4).



a



b

Рис. 2. Оценка экспрессии CD68 клетками жировой ткани: *a* – иммуногистохимическая реакция на CD68-позитивные клетки в образце белой жировой ткани крысы опытной группы. Окраска диаминобензидином, гематоксилином. $\times 400$; *b* – содержание матричной РНК гена *CD68* в контрольных и опытных образцах жировой ткани крыс; *p* – уровень статистической значимости различий

Таблица 4

| Коэффициенты ранговой корреляции (<i>r</i>) Спирмена, отражающие взаимосвязь параметров секреторной активности клеточных элементов ВЖТ с уровнем экспрессии гена <i>CD68</i> в жировой ткани у крыс | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Параметр | Концентрация цитокинов, пг/мл | | | |
| | IL-6 | IL-10 | TNF- α | MCP-1 |
| Концентрация лептина, нг/мл | 0,61, $p = 0,001$ | -0,32, $p = 0,006$ | 0,58, $p = 0,001$ | 0,55, $p = 0,001$ |
| Концентрация адипонектина, нг/мл | -0,41, $p = 0,003$ | 0,51, $p = 0,001$ | -0,48, $p = 0,002$ | -0,53, $p = 0,001$ |
| Содержание мРНК гена <i>CD68</i> , отн. ед. | 0,65, $p = 0,001$ | -0,29, $p = 0,008$ | 0,51, $p = 0,002$ | 0,64, $p = 0,001$ |

Наряду с этим установлено, что повышение концентрации в кондиционной среде образцов жировой ткани лептина положительно коррелирует с уровнем продуцируемых провоспалительных цитокинов; тогда как для адипонектина в отношении этих же цитокинов была выявлена обратная корреляционная взаимосвязь (см. табл. 4). Также выявлена положительная взаимосвязь между повышением уровня экспрессии гена *CD68* и концентрацией лептина ($r = 0,58$, $p = 0,001$) и инсулина в сыворотке крови крыс с МС ($r = 0,65$, $p = 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В ряде исследований установлено, что на фоне перегрузки липидами в жировой ткани формируются структурные и функциональные изменения, которые характеризуются не только гипертрофией адипоци-

тов, но и избыточным накоплением внеклеточного матрикса вследствие повышенной активности коллагенпродуцирующих фибробластов. При этом значительно снижается эластичность ткани, нарушается ее кровоснабжение, развиваются гипоксия и реакции окислительного стресса [10, 11]. Результаты выполненного нами патоморфологического исследования образцов жировой ткани подтверждают эти данные. Так, у животных экспериментальной группы наблюдалась гипертрофия и анизоцитоз адипоцитов, нарушение кровоснабжения, полнокровие венозных сосудов, утолщение прослойки междольковой соединительной ткани.

Избыточная секреция гипертрофированными адипоцитами провоспалительных адипоцитарных гормонов лептина, висфатина, хемерина и хемокинов (MCP-1, chemokine (C-X-C motif) ligand 12

(CXCL12)) способствует развитию и поддержанию воспаления [3, 12]. Наши исследования показали, что увеличение массы жировой ткани у животных, получавших ВЖВУД в течение 12 нед, коррелирует с повышением концентрации лептина и инсулина в сыворотке крови. Также содержание лептина было статистически значимо повышено в кондиционной среде образцов ВЖТ крыс экспериментальной группы. Лептин, избыточно продуцируемый гипертрофированными адипоцитами, как известно, активно участвует в патогенезе инсулинорезистентности через активацию продукции провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6), усиление реакций окислительного стресса, прямое воздействие на инсулинсекретирующие клетки [13]. Таким образом, складывается ситуация «порочного круга» – резистентность к лептину и инсулину взаимно усиливает друг друга, способствуя прогрессированию метаболических нарушений.

Формирующееся на этом фоне воспаление жировой ткани характеризуется повышенной инфильтрацией иммунными клетками (макрофагами и лимфоцитами) и секрецией медиаторов воспаления – активных форм кислорода, цитокинов, хемокинов, неферментных катионных белков и др. [14]. В нашем исследовании показано, что у крыс опытной группы увеличивалась продукция провоспалительных цитокинов IL-6, TNF- α , MCP-1 клетками жировой ткани, тогда как уровень противовоспалительного IL-10 снижался.

Усилению провоспалительной активности жировой ткани способствует изменение функционального профиля резидентных и рекрутируемых макрофагов с M2 на M1-фенотип, который характеризуется повышенной секрецией провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-6 и IL-1 β [15]. Отмечается, что именно макрофаги, экспрессирующие на своей поверхности маркер CD68, играют ключевую роль как основной клеточный компонент жировой ткани, регулирующий воспалительную реакцию и модуляцию секреции и дифференцировки различных цитокинов [16, 17]. Причем их количество положительно коррелирует с индексом инсулинорезистентности.

В то же время при изучении особенностей микроокружения адипоцитов при ожирении была обнаружена зона «коронообразных структур» (crown-like zone), содержащая M1-поляризованные CD68+ макрофаги и CD8+ Т-лимфоциты [18]. Мы показали, что у животных опытной группы наблюдается увеличение числа CD68-позитивных клеток в образцах висцерального жира, которое подтверждается повышенной экспрессией гена *CD68*. Кроме этого, активная продукция клетками ВЖТ провоспалительных цито-

кинов (IL-6, TNF- α , MCP-1) и лептина у крыс с МС прямо коррелирует с уровнем экспрессии гена *CD68*. Как установлено, IL-6 стимулирует миграцию моноцитов в жировую ткань через повышение экспрессии адгезии (VCAM-1/ICAM-1) и усиливает поляризацию макрофагов в M1-фенотип [19], а MCP-1 является основным хемокином, привлекающим моноциты через активацию рецептора CCR2 [20]. Лептин, действуя через Ob-Rb рецептор и сигнальный путь JAK2 (Janus kinase 2)/STAT3 (Signal transducer and activator of transcription 3), прямо стимулирует пролиферацию CD68+-клеток в висцеральном жире [21]. В нашем исследовании также была выявлена положительная взаимосвязь между повышением уровня экспрессии гена *CD68* и нарастающей концентрацией лептина и инсулина в сыворотке крови крыс с МС.

В реакцию воспаления, как было упомянуто, активно вовлекаются и Т-лимфоциты, в частности цитотоксические клетки (CD8+) и Т-хелперы 17 (Th17), тогда как тканевой пул Т-регуляторных лимфоцитов (Treg), напротив, истощается [22, 23]. Одним из механизмов прогрессирования воспаления в жировой ткани является активация в макрофагах комплекса реакций инфламмосомы NLRP3 (NLR family pyrin domain containing 3), опосредующих усиление продукции провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18, стимуляцию пироптоза клеток жировой ткани и усиление фиброза вследствие повышения выработки трансформирующего фактора роста бета (TGF- β) [24]. Изучение перехода макрофагов от противовоспалительного фенотипа (M2) к провоспалительному (M1) в условиях воспалительной реакции жировой ткани, в том числе путем модуляции секреции цитокинов наряду с активацией сигнального пути JNK (c-Jun N-terminal kinase)/NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) и инфламмосомного комплекса NLRP3, является ключевым для понимания механизмов патогенеза МС и ожирения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что при экспериментальном диет-индуцированном МС жировая ткань приобретает провоспалительную активность за счет гипертрофии адипоцитов, инфильтрации иммуннокомпетентными клетками (CD68+-макрофагами) и повышенной секреции провоспалительных хемо- и адипокинов (TNF- α , IL-6, MCP-1, лептина). Все это способствует развитию и поддержанию хронического системного воспаления, инсулинорезистентности и усиливает метаболические нарушения.

Несомненно, детальное изучение молекулярных и клеточных механизмов дисфункции жировой

ткани при МС и ожирении имеет ключевое значение для понимания патогенеза этих состояний, разработки новых методов диагностики и персонализированных подходов к лечению, ассоциированных с ними осложнений.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Savulescu-Fiedler I., Mihalcea R., Dragosloveanu S., Scheau C., Baz R.O., Caruntu A. et al. The interplay between obesity and inflammation. *Life*. 2024;14(7):856. DOI: 10.3390/life14070856.
- Lee Y.S., Olefsky J. Chronic tissue inflammation and metabolic disease. *Genes Dev*. 2021;35(5-6):307–328. DOI: 10.1101/gad.346312.120.
- Landeocho M.F., Tuero C., Valentí V., Bilbao I., de la Higuera M., Frühbeck G. Relevance of leptin and other adipokines in obesity-associated cardiovascular risk. *Nutrients*. 2019;11(11):2664. DOI: 10.3390/nu11112664.
- Benavides-Aguilar J.A., Torres-Copado A., Isidoro-Sánchez J., Pathak S., Duttaroy A.K., Banerjee A. et al. The regulatory role of microRNAs in obesity and obesity-derived ailments. *Genes (Basel)*. 2023;14(11):2070. DOI: 10.3390/genes14112070.
- Wu K.K., Cheung S.W., Cheng K.K. NLRP3 Inflammasome activation in adipose tissues and its implications on metabolic diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(11):4184. DOI: 10.3390/ijms21114184.
- Wen X., Zhang B., Wu B., Xiao H., Li Z., Li R. et al. Signaling pathways in obesity: mechanisms and therapeutic interventions. *Signal Transduct. Target Ther.* 2022;7(1):298. DOI: 10.1038/s41392-022-01149-x.
- Avtanski D., Pavlov V.A., Tracey K.J., Poretsky L. Characterization of inflammation and insulin resistance in high-fat diet-induced male C57BL/6J mouse model of obesity. *Animal Model Exp. Med.* 2019;2:252–258. DOI: 10.1002/ame2.12084.
- Gunawan S., Aulia A., Soetikno V. Development of rat metabolic syndrome models: A review. *Vet. World*. 2021;14(7):1774–1783. DOI: 10.14202/vetworld.2021.1774-1783.
- Birulina J.G., Ivanov V.V., Buyko E.E., Bykov V.V., Smaglyy I.V., Nosarev A.V. et al. High-fat, high-carbohydrate diet-induced experimental model of metabolic syndrome in rats. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020;19(4):14–20. DOI: 10.20538/1682-0363-2020-4-14-20.
- Reilly S.M., Saltiel A.R. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2017;13(11):633–643. DOI: 10.1038/nrendo.2017.90.
- Sun K., Li X., Scherer P.E. Extracellular matrix (ECM) and fibrosis in adipose tissue: overview and perspectives. *Compr. Physiol.* 2023;13(1):4387–4407. DOI: 10.1002/cphy.c220020.
- Kawai T., Autieri M.V., Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2021;320(3):C375–C391. DOI: 10.1152/ajpcell.00379.2020.
- Vilarinho-García T., Polonio-González M.L., Pérez-Pérez A., Ribalta J., Arrieta F., Aguilar M. et al. Role of leptin in obesity, cardiovascular disease, and type 2 diabetes. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(4):2338. DOI: 10.3390/ijms25042338
- Savulescu-Fiedler I., Mihalcea R., Dragosloveanu S., Scheau C., Baz R.O., Caruntu A. et al. The interplay between obesity and inflammation. *Life*. 2024;14(7):856. DOI: 10.3390/life14070856.
- Jaitin D.A., Adlung L., Thaiss C.A., Weiner A., Li B., Desamps H. et al. Lipid-associated macrophages control metabolic homeostasis in a trem2-dependent manner. *Cell*. 2019;178(3):686–698.e14. DOI: 10.1016/j.cell.2019.05.054.
- Hildreth A.D., Ma F., Wong Y.Y., Sun R., Pellegrini M., O’Sullivan T.E. Single-cell sequencing of human white adipose tissue identifies new cell states in health and obesity. *Nat. Immunol.* 2021;22(5):639–653. DOI: 10.1038/s41590-021-00922-4.
- Yao J., Wu D., Qiu Y. Adipose tissue macrophage in obesity-associated metabolic diseases. *Front. Immunol.* 2022;13:977485. DOI: 10.3389/fimmu.2022.977485.
- Michailidou Z., Gomez-Salazar M., Alexaki V.I. Innate immune cells in the adipose tissue in health and metabolic disease. *J. Innate Immun.* 2022;14(1):4–30. DOI: 10.1159/000515117.
- Ackermann J., Arndt L., Fröba J., Lindhorst A., Glaß M., KIRSTEIN M. et al. IL-6 signaling drives self-renewal and alternative activation of adipose tissue macrophages. *Front. Immunol.* 2024;15:1201439. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1201439.
- Singh S., Anshita D., Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *Int. Immunopharmacol.* 2021;101(Pt B):107598. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107598.
- Pérez-Pérez A., Sánchez-Jiménez F., Vilarinho-García T., Sánchez-Margalet V. Role of leptin in inflammation and vice versa. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(16):5887. DOI: 10.3390/ijms21165887.
- Park C.S., Shastri N. The role of t cells in obesity-associated inflammation and metabolic disease. *Immune Netw.* 2022;22(1):e13. DOI:10.4110/in.2022.22.e13.
- Croce S., Avanzini M.A., Regalbuto C., Cordaro E., Vinci F., Zuccotti G. et al. Adipose tissue immunomodulation and Treg/Th17 imbalance in the impaired glucose metabolism of children with obesity. *Children (Basel)*. 2021;8(7):554. DOI: 10.3390/children8070554.
- Zhang L., Ai C., Bai M., Niu J., Zhang Z. NLRP3 Inflammasome/pyroptosis: a key driving force in diabetic cardiomyopathy. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(18):10632. DOI: 10.3390/ijms231810632.

Вклад авторов

Бирулина Ю.Г. – разработка концепции и дизайна, написание рукописи. Воронкова О.В. – молекулярно-генетическое исследование, анализ данных. Иванов В.В., Буйко В.В. – моделирование метаболического синдрома, биохимические исследования. Чернышов Н.А. – иммуоферментный анализ, статистическая обработка данных. Дзюман А.Н. – патоморфологическое исследование, анализ данных. Петрова И.В. – корректура рукописи.

Информация об авторах

Бирулина Юлия Георгиевна – канд. биол. наук, доцент, кафедра биофизики и функциональной диагностики, СибГМУ, г. Томск, birulina20@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1237-9786>

Воронкова Ольга Владимировна – д-р мед. наук, зав. кафедрой биологии и генетики, СибГМУ, г. Томск, voronkova-ov@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9478-3429>

Чернышов Никита Алексеевич – ассистент, кафедра биологии и генетики, СибГМУ, г. Томск, nchernyschov@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4008-5606>

Иванов Владимир Владимирович – канд. биол. наук, руководитель, Центр доклинических исследований, ЦНИЛ, СибГМУ, г. Томск, ivanovvv1953@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-9348-4945>

Буйко Евгений Евгеньевич – мл. науч. сотрудник, Центр доклинических исследований, ЦНИЛ, СибГМУ, г. Томск, buykoevgen@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6714-1938>

Петрова Ирина Викторовна – д-р биол. наук, профессор, кафедра биофизики и функциональной диагностики, СибГМУ, г. Томск, ivpetrova57@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9034-4226>

Дзюман Анна Николаевна – канд. мед. наук, доцент, кафедра морфологии и общей патологии, СибГМУ, г. Томск, dzuman@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0795-0987>

(✉) **Бирулина Юлия Георгиевна**, birulina20@yandex.ru

Поступила в редакцию 12.08.2025;
одобрена после рецензирования 28.08.2025;
принята к публикации 04.09.2025