

Бифидобактерии как пероральная система доставки оксинтомодулина при лечении ожирения: подавляющее воздействие на прием пищи и массу тела у мышей с ожирением

Bifidobacterium as an oral delivery carrier of oxyntomodulin for obesity therapy: inhibitory effects on food intake and body weight in overweight mice

Long R.T., Zeng W.S., Chen L.Y., Guo J., Lin Y.Z., Huang Q.S., Luo S.Q.

Int J Obes 2010; 34(4): 712–9

Оксинтомодулин (ОХМ) представляет собой 37-аминокислотный пептид, продуцируемый в L-клетках кишечника и центральной нервной системе. Он образуется при посттрансляционном процессинге проглюкагона и других пептидов его группы, таких как глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1), GLP-2 и глицентин. ОХМ подавляет секрецию соляной кислоты в желудке и пищеварительных ферментов в поджелудочной железе, а также рассматривается как эффективный регулятор аппетита и массы тела, секреторируемый в ответ на потребление пищи пропорционально ее калорийности. Исследования показали, что как интрацеребровентрикулярное, так и интраперитонеальное введение ОХМ ведет к уменьшению потребления пищи и снижению массы тела у экспериментальных животных. Более того, внутривенные инфузии или подкожные инъекции ОХМ людям с избыточной массой тела или ожирением способствуют подавлению аппетита, повышению энергозатрат и снижению массы тела. Однако парентеральный способ введения остается до сих пор основным при лечении пептидами и отличается целым рядом побочных эффектов и неудобств. В связи с этим необходима разработка систем доставки, предоставляющих возможность перорального назначения этих препаратов. Одним из вариантов решения данной проблемы является использование генно-инженерных бифидобактерий.

В настоящем исследовании был создан вектор гена, экспрессирующего ОХМ (pBBADs-OXM), который был введен в бактерию вида *Bifidobacterium longum*. Затем трансформированная *B. longum* перорально назначалась мышам с ожирением (линии BALB/c) ежедневно в течение 4 недель. В качестве отрицательного контроля ис-

пользовались *B. longum*, трансформированные геном зеленого флуоресцентного пептида, в качестве положительного контроля — орлистат и в качестве нейтрального контроля — физиологический раствор. Согласно результатам исследования, в группе мышей с ожирением, где назначались ОХМ-трансформированные *B. longum*, отмечалось значимое снижение потребления пищи, массы тела и концентрации триглицеридов в крови, сравнимое с группой орлистата. Лечение ОХМ-трансформированными *B. longum* сопровождалось значимым повышением концентрации ОХМ в кишечном содержимом, а также снижением уровня грелина в плазме крови. Все эти изменения значимо отличались от групп негативного и нейтрального контроля.

Предполагаемым механизмом действия рекомбинантного ОХМ при пероральном назначении является его непосредственное воздействие на эпителий желудочно-кишечного тракта. ОХМ может связываться с рецепторами глюкагона, GLP-1 (GLP-1R), а также некими неизвестными рецепторами желудочно-кишечного тракта, вызывая подавление аппетита, снижение потребления пищи и уменьшение массы тела. Известно, что инкретины способны подавлять секрецию грелина (являющегося сигнальной молекулой голода) в результате стимуляции блуждающего нерва. Подобным же действием обладает и рекомбинантный ОХМ, что подтверждается результатами настоящей работы, а также данными предшествующих исследований с внутривенным введением ОХМ.

Таким образом, показано, что генно-модифицированные *B. longum* могут служить эффективными системами доставки для перорального назначения ОХМ и других гастроинтестинальных пептидов.

Жировая ткань как орган-мишень в лечении гормонально-зависимого рака молочной железы: новые терапевтические перспективы

Adipose tissue as target organ in the treatment of hormone-dependent breast cancer: new therapeutic perspectives

Maccio A., Madeddu C., Mantovani G.

Obes Rev 2009; 10(6): 660–70

Рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным злокачественным заболеванием среди женщин во всех развитых странах мира. Примерно 60% всех карцином молочной железы являются гормонально-зависимыми, в связи с чем специфические антагонисты или недостаток эстрогенов должны рассматриваться как наиболее рациональный терапевтический подход в рамках профилактики и лечения РМЖ.

Наиболее важным фактором риска РМЖ в постменопаузе является ожирение, что объясняется не-

сколькими гипотезами: более высоким уровнем эстрогенов, образующихся при периферической ароматизации из андрогенов, в крови женщин с ожирением; более высокими концентрациями инсулина и инсулиноподобного фактора роста (ИФР), которые могут стимулировать рост и злокачественную трансформацию эпителиальных клеток молочной железы; наиболее современной теорией, предусматривающей важную роль адипоцитов в патогенезе РМЖ.

В настоящем обзоре рассматриваются современные вопросы взаимосвязи ожирения и РМЖ, а также роли

жировой ткани и адипоцитокинов в качестве мишеней для терапии данного вида рака.

Концентрация эстрогенов в крови женщин в постменопаузе напрямую ассоциирована с массой жировой ткани. При этом большинство авторов указывают на особую роль висцерального ожирения как фактора риска развития РМЖ в постменопаузе. Кроме того, определенное значение может играть жировая ткань в самой молочной железе.

Соединительнотканная выстилка из фибробластов, образующая капсулу для презлокачественного или злокачественного образования молочной железы, может обладать ароматазной активностью, способствуя тем самым выработке эстрогенов. То есть гистологический состав молочной железы может благоприятствовать эстроген-зависимому росту и прогрессии злокачественных клеток по паракринному механизму. Кроме того, некоторые злокачественные опухоли молочной железы сами обладают ароматазной активностью и при наличии в них злокачественных клеток, экспрессирующих рецепторы к эстрогенам (ER+), способны аутокринно стимулировать опухолевый рост.

Инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия, ассоциированная с увеличением массы тела в постменопаузе, стимулирует пролиферацию ER+ клеточных линий РМЖ. Гиперинсулинемия может также оказывать опосредованное влияние на канцерогенез, регулируя синтез и активность ИФР-1 и 2, являющихся митогенными факторами. Анализ генного полиморфизма демонстрирует значимые корреляции между экспрессией инсулин-зависимых генов и риском РМЖ у женщин в постменопаузе под действием эстрогенов. Более того, инсулин и ИФР могут активировать транскрипцию эстрогеновых рецепторов в клеточных линиях РМЖ даже в отсутствие эстрогенов. Учитывая, что постменопаузальные женщины с ожирением имеют более высокие уровни эстрогенов, инсулина и ИФР-1, по сравнению с женщинами с нормальной массой тела, вышеописанные взаимосвязи механизмов действия эстрогенов и ИФР-1 могут обуславливать повышенный риск РМЖ у тучных женщин в постменопаузе.

Следует также отметить, что по мере увеличения массы тела и концентраций инсулина и ИФР-1 в крови содержание глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), уменьшается, что ведет к повышению активной фракции эстрогенов в циркуляторном русле. Кроме того, ГСПС способен напрямую влиять на клетки РМЖ, подавляя эстрадиол-индуцированную пролиферацию, поэтому его снижение при ожирении может способствовать опухолевому развитию.

В ряде исследований *in vitro* и *in vivo* продемонстрирована важная роль адипоцитокинов в развитии РМЖ. Показано, что *in vitro* лептин стимулирует пролиферацию нормальных и раковых клеток. Соответственно, высокие уровни лептина на поздних сроках беременности ассоциированы с интенсивным ростом и пролиферацией эпителия молочной железы. Более того,

женщины с РМЖ имеют более высокие концентрации лептина в крови и его м-РНК в жировой ткани, по сравнению со здоровыми. Высокий уровень лептина в плазме крови ассоциирован с более поздней стадией РМЖ и негативным гормонально-рецепторным статусом.

Лептин способствует опухолевому росту по сложному механизму. Он является митогенным фактором как для ER+, так и для ER-клеток РМЖ. В недавних исследованиях показано, что лептин способен влиять на ряд вторичных внутриклеточных мессенджеров, участвующих в регуляции пролиферации опухолевых клеток, а также воздействует на экспрессию ароматазы, синтез эстрогенов и активацию их рецепторов.

Ген лептина экспрессируется как в здоровой ткани молочной железы, так и в ее опухолях, однако опухолевые клетки отличаются повышенной экспрессией гена лептина и его рецепторов. Повышение опухолевой продукции лептина является неблагоприятным прогностическим фактором, ассоциированным с наличием отдаленных метастазов и меньшей выживаемостью. Предполагается, что это связано с ангиогенной активностью данного адипоцитокина, как прямой, так и опосредованной сосудистым эндотелиальным фактором роста (VEGF).

Адипонектин является единственным протективным адипоцитокином, продукция которого снижается при увеличении массы жировой ткани. Исследования указывают на значимую отрицательную ассоциацию между уровнем адипонектина, риском РМЖ и плохим прогнозом при этом заболевании, независимо от гормонально-рецепторного статуса опухоли. Адипонектин подавляет пролиферацию ряда клеточных типов и является ингибитором ангиогенеза. Показано, что адипонектин активирует сигнальный путь PPAR-γ, что, в свою очередь, запускает транскрипцию ряда генов, вовлеченных в регуляцию пролиферации клеток РМЖ. Ассоциация между адипонектином и риском РМЖ может объясняться тем, что снижение уровня адипонектина приводит к подавлению активации пути PPAR-γ и недостаточному внутриклеточному содержанию BRCA1, участвующего в исправлении поврежденный ДНК.

В адипоцитах и стромальных клетках жировой ткани синтезируется фактор роста гепатоцитов (hepatocyte growth factor, HGF). Концентрация HGF положительно ассоциирована с индексом массы тела и снижается при его уменьшении. HGF оказывает онкогенное и ангиогенное действие в отношении РМЖ, и его повышенные уровни в плазме крови ассоциированы с более поздними стадиями заболевания, ER- и низкодифференцированными опухолями.

В недавних исследованиях показано, что ФНО-α регулирует экспрессию интерлейкина-6 (ИЛ-6) и ароматазы в жировой ткани, таким образом, активируя синтез эстрогенов. Кроме того, ФНО-α способствует развитию инсулинорезистентности. Таким образом, ожирение сопровождается повышением продукции ФНО-α, что может способствовать развитию РМЖ по-

средством индукции инсулинорезистентности, синтеза ИЛ-6 и эстрогенов.

ИЛ-6 экспрессируется и секретируется адипоцитами и обладает как местным, так и системным действием. Высокий уровень ИЛ-6 ассоциирован с более поздней стадией РМЖ, наличием отдаленных метастазов и плохим прогнозом. ИЛ-6 индуцирует клеточную миграцию, подавляет апоптоз, стимулирует образование остеокластов и ингибирует дифференциацию дендритных клеток, тем самым способствуя метастазированию. Более того, ИЛ-6 повышает экспрессию ароматазы в жировой ткани и клетках РМЖ, что ведет к увеличению синтеза эстрогенов и опухолевой прогрессии.

Учитывая сложные патогенетические взаимосвязи между РМЖ, эстрогенами и адипоцитокинами, терапия антиэстрогенами и ингибиторами ароматазы у женщин в постменопаузе с карциномами молочной железы может иметь различную эффективность, в зависимости от массы жировой ткани и ее эндокринной функции. Так, например, лептин может конкурировать с антиэстрогенами в модуляции эстрогеновых рецепторов, поэтому высокие концентрации лептина у тучных женщин с РМЖ могут снижать эффективность антигормонального лечения. В связи с этим важным является определение адекватной терапевтической стратегии с целью коррекции имеющихся метаболических нарушений у пациенток с РМЖ. В частности, пероральные сахароснижающие средства, препараты, воздействующие на ИФР-1, а также агонисты рецепторов адипонектина могут быть эффективными в снижении инсулин-зависимого опухолевого роста.

Открытие роли воспаления, опосредованного ФНО- α и ИЛ-6, на опухолевый рост и исход РМЖ стимулировало появление ряда исследований, посвященных изучению применения аспирина и других несте-

роидных противовоспалительных препаратов с целью профилактики развития РМЖ. Было предположено, что аспирин и другие ингибиторы циклооксигеназы-2 могут снижать вероятность РМЖ в результате подавления ароматазной активности. В недавнем исследовании показано, что более выраженный превентивный эффект аспирина ассоциирован с наличием определенного аллеля ИЛ-6, обуславливающего повышенный риск развития РМЖ.

В настоящее время имеются свидетельства того, что экспрессия адипоцитокинов и эстрогенов зависит от изменений массы тела и особенностей питания. Показано влияние различных рационов питания на риск РМЖ, в особенности негативное воздействие пищи, богатой жирами. Напротив, включение омега-3-жирных кислот в рацион питания повышает синтез и концентрацию адипонектина и, таким образом, может способствовать снижению риска. Профилактическое значение регулярных физических нагрузок продемонстрировано в целом ряде эпидемиологических исследований. Также уменьшению риска РМЖ в постменопаузе способствует снижение массы тела при наличии ее избытка/ожирении. Таким образом, по завершении первичного лечения РМЖ, тучные женщины в постменопаузе должны быть мотивированы на постепенное снижение и удержание массы тела с помощью рационального питания и физических нагрузок. Выбор последующей терапевтической тактики требует всесторонней оценки метаболического статуса женщин с РМЖ. Использование лекарственных препаратов, выбранных на основе изучения взаимосвязи РМЖ и жировой ткани, наряду с традиционной антигормональной терапией и мероприятиями по модификации образа жизни, может создать новые терапевтические подходы в лечении карциномы молочной железы, для определения которых, однако, требуются дальнейшие исследования.

Переводы М.А. Берковской.

Парадоксальное сохранение сосудистой функции при морбидном ожирении

Paradoxical preservation of vascular function in severe obesity

Biasucci L., Graziani F., Rizello V., Luizzo G., Guidone C., De Caterina A., Brugaletta S., Migrone G., Crea F.

Am J Med 2010; 123(8): 727-34

Высокий риск ИБС при ожирении во многом определяется развитием нарушений углеводного обмена, артериальной гипертензии и дислипидемии, тем не менее, ожирение само по себе рассматривается как фактор риска атеросклероза коронарных артерий. Посмертные патоморфологические исследования показывают, что у лиц с морбидным ожирением коронарные артерии часто остаются интактными, что предполагает наличие некоего механизма защиты от развития атеросклероза. Ранним этапом атерогенеза считается нарушение функции эндотелия, поэтому исследование, проведенное итальянскими учеными, было сфо-

кусировано на изучении функции сосудов у лиц без диабета с массой тела, варьирующей от нормы до морбидного ожирения.

Одним из критериев включения в исследование было значение индекса НОМА ниже 2,5 – таким образом косвенно подтверждалось отсутствие инсулинорезистентности. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от ИМТ: с нормальной массой тела (n=13, ИМТ 23,2+1,6), ожирением (n=35, ИМТ 32,6+2,5) и морбидным ожирением (n=23, ИМТ 49+7,9). Оценка функции сосудов базировалась на показателях эндотелий-зависимой вазодилатации и