

Жировая ткань и функция надпочечников:

МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМНОГО ВЛИЯНИЯ

Н.В. МАЗУРИНА, Е.В. ЕРШОВА, Е.А. ТРОШИНА, Е.С. СЕНЮШКИНА, А.Н. ТЮЛЬПАКОВ, В.А. ИОУТСИ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Министерства здравоохранения Российской Федерации»: 117036, Россия, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11

Информация об авторах:

Мазуринa Наталья Валентиновна – к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела терапевтической эндокринологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Министерства здравоохранения Российской Федерации»; e-mail: natalyamazurina@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8077-9381>; eLibrary SPIN: 9067-3062

Ершова Екатерина Владимировна – к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела терапевтической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Министерства здравоохранения России»; e-mail: yu99pol06@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-6220-4397; eLibrary SPIN: 6728-3764

Трошина Екатерина Анатольевна – чл.-корр. РАН, профессор, замдиректора

Института клинической эндокринологии, руководитель отдела терапевтической эндокринологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Министерства здравоохранения Российской Федерации»; e-mail: troshina@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-8520-8702; eLibrary SPIN: 8821-8990

Сенюшкина Евгения Семеновна – научный сотрудник отдела терапевтической эндокринологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Министерства здравоохранения Российской Федерации»; тел.: +7 (906) 898-49-61; e-mail: EvgeniyaSenyushkina@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7960-8315; eLibrary SPIN: 4250-5123

Тюльпакoв Анатолий Николаевич – д.м.н., заместитель директора центра, директор Института персонализированной медицины, заведующий отделением наследственных эндокринопатий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Министерства здравоохранения Российской Федерации»; e-mail: anatolytulpakov@gmail.com; eLibrary SPIN: 8396-1798

Иоутси Виталий Алексеевич – к.х.н., заведующий лабораторией метаболомных исследований Института персонализированной медицины Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Министерства здравоохранения Российской Федерации»; eLibrary SPIN: 9734-0997

РЕЗЮМЕ

Механизмы взаимного влияния жировой ткани и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) включают регуляцию метаболизма адипоцитов гормонами коры надпочечников, с одной стороны, и влияние адипоцитов и адипоцитокинов на секрецию, метаболизм и действие стероидных гормонов в клетках-мишенях – с другой.

Глюкокортикоиды способствуют дифференцировке преадипоцитов в зрелые адипоциты, под действием ГКС бурая жировая ткань трансформируется в белую. Минералокортикоиды также участвуют в процессе дифференцировки адипоцитов, регулируют экспрессию адипокинов, индуцируют оксидативный стресс в жировой ткани. Имеются данные, подтверждающие наличие зависимости между циркулирующим дегидроэпандростерон-сульфатом (ДГЭА-С), ожирением, чувствительностью к инсулину и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В качестве возможных механизмов активации ГГНС при ожирении рассматриваются орексигенные нейропептиды и медиаторы воспаления, являющиеся триггерами синтеза кортикотропин-рилизинг гормона (КРГ) в гипоталамических паравентрикулярных ядрах. Экспрессия 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы 1-го типа (11 β -ГСД1) в жировой ткани и образование кортизола из кортизона на тканевом уровне могут рассматриваться как один из факторов формирования инсулинорезистентности. Следствием продукции альдостерона и ароматизации андрогенов жировой тканью является аутокринное и паракринное регуляторное действие этих гормонов на функцию адипоцитов.

Ключевые слова: ожирение, стероидогенез, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, жировая ткань

Для цитирования: Мазуринa Н.В., Ершова Е.В., Трошина Е.А., Сенюшкина Е.С., Тюльпакoв А.Н., Иоутси В.А. Жировая ткань и функция надпочечников: механизмы взаимного влияния. *Медицинский совет*. 2019; 4: 70-77. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-70-77>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Fat tissue and adrenal function:

MECHANISMS OF MUTUAL INFLUENCE

Natalya V. MAZURINA, Ekaterina V. ERSHOVA, Ekaterina A. TROSHINA, Evgeniya S. SENYUSHKINA, Anatoliy N. TYULPAKOV, Vitaly A. IOUTSI

Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of the Russian Federation»: 117036, Russia, Moscow, Dm. Ulyanova St., 11

Author credentials:

Mazurina Natalya Valentinovna – Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Therapeutic Endocrinology, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of the Russian Federation»; e-mail: natallyamazurina@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8077-9381>; eLibrary SPIN: 9067-3062

Ershova Ekaterina Vladimirovna – Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Therapeutic Endocrinology, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of the Russian Federation»; e-mail: yu99pol06@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-6220-4397; eLibrary SPIN: 6728-3764

Troshina Ekaterina Anatolyevna – Corr.Member of RAS, Professor, Deputy Director, Institute of Clinical Endocrinology, Head of Department of Therapeutic Endocrinology, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of the Russian Federation»; e-mail: troshina@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-8520-8702; eLibrary SPIN: 8821-8990

Senyushkina Evgeniya Semenovna – Researcher, Department of Therapeutic Endocrinology, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of the Russian Federation»; Tel.: +7 (906) 898-49-61; e-mail: EvgeniyaSenyushkina@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7960-8315; eLibrary SPIN: 4250-5123

Tyulpakov Anatoliy Nikolaevich – Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director of Center, Director of Institute of Personalized Medicine, Head of Department of Hereditary Endocrinopathies, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of the Russian Federation»; e-mail: anatolytiulpakov@gmail.com; eLibrarySPIN: 8396-1798

Ioutsy Vitaly Alekseevich – Cand. of Sci. (Chem.), Head of Metabolism Research Laboratory of Institute of Personalized Medicine, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of the Russian Federation»; eLibrary SPIN: 9734-0997

ABSTRACT

The mechanisms of mutual influence of fat tissue and the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis include the regulation of the metabolism of adipocytes by adrenal cortex hormones, on the one part, and the effect of adipocytes and adipocytokines on secretion, metabolism and action of steroid hormones in target cells – on the other part.

Glucocorticoids contribute to the differentiation of preadipocytes into mature adipocytes; brown fat tissue transforms into white under the effect of GC. Mineralocorticoids are also involved in the process of adipocyte differentiation, regulate adipokine expression, and induce oxidative stress in fat tissue. There is evidence that suggest that circulating dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), obesity, insulin sensitivity are associated with the presence of cardiovascular diseases.

Orexigenic neuropeptides and inflammatory mediators, which trigger the synthesis of corticotropin-releasing hormone (CRH) in the hypothalamic paraventricular nuclei, are considered as possible mechanisms of (HPA) axis activation in obesity. Expression of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11 β -HSD1) in fat tissue and the formation of cortisol from cortisone at the tissue level can be considered as one of the factors involved in development of insulin resistance. The autocrine and paracrine regulatory effect of these hormones on adipocyte function is the consequence of aldosterone production and aromatization of androgens by fat tissue.

Keywords: obesity, steroidogenesis, hypothalamo-pituitary-adrenal axis, fat tissue

For citing: Mazurina N.V., Ershova E.V., Troshina E.A., Senyushkina E.S., Tyulpakov A.N., Ioutsy V.A. Fat tissue and adrenal function: mechanisms of mutual influence. *Meditinsky Sovet*. 2019; 4: 70-77. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-70-77>.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время ожирение рассматривается как глобальная проблема человечества, что делает научные исследования в области физиологии и патофизиологии жировой ткани крайне актуальными. Сравнительно недавно стали появляться многочисленные работы по изучению взаимодействия различных компарментов жировой ткани с другими эндокринными органами. В этом отношении особенно важны гормоны коры надпочечников, учитывая их биологические эффекты практически на все ткани и функции органов и систем.

Сходство метаболических нарушений, возникающих при синдроме гиперкортицизма и при абдоминальном ожирении (нарушения углеводного обмена, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия), подтверждает наличие тесной функцио-

нальной связи между гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой (ГГНС) и жировой тканью [1–6]. Увеличивающийся объем научных публикаций, описывающих взаимосвязь между гормонами надпочечников и так называемым эндокринным адипоцитом, подтверждает актуальность данной темы.

Жировая ткань оказывает влияние на функцию классических эндокринных желез, изменяя секрецию, метаболизм и транспорт гормонов, а также их действие на уровне клеток-мишеней. В наибольшей степени это касается эндокринных желез, осуществляющих синтез и секрецию стероидных гормонов [7]. Механизмы взаимного влияния жировой ткани и ГГНС включают регуляцию метаболизма жировой ткани гормонами надпочечников, с одной стороны, и влияние адипоцикинов на секрецию и метаболизм надпочечниковых стероидов, с другой стороны [8, 9].

ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ И МИНЕРАЛОКОРТИКОИДОВ В ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Стероиды, секретируемые надпочечниками, контролируют метаболизм жировой ткани посредством активации глюкокортикоидных рецепторов (ГР) и минералокортикоидных рецепторов (МР) [10]. Специфические факторы транскрипции этих генов содержат С-терминальный лиганд – участок связывания, взаимодействующий со специфическими последовательностями ДНК в генах-мишенях, и N-концевую высоковариабельную область. ГР и МР кодируются одним геном и могут объединяться в димеры и тримеры в различных комбинациях, а также соединяться с другими факторами транскрипции. Вместе с тканеспецифичной посттрансляционной модификацией (фосфорилирование, сумоилизация и соединение с убиквитином) данный феномен обуславливает плейотропные эффекты кортикостероидов в разных тканях.

Действие глюкокортикостероидов (ГКС) изучено лучше, чем минералокортикоидов (МК). При связывании стероидов с ГР в цитоплазме происходит образование активного комплекса «стероид-рецептор», посредством которого запускается каскадная реакция с продукцией белков теплового шока (БТШ-90 и БТШ-70). После транслокации в ядро комплекс «стероид-рецептор» связывается со специфической последовательностью ДНК на участке промотора гена-мишени, стимулируя или подавляя его транскрипцию. Специфичный участок связывания ДНК в области промоторов генов-мишеней содержит неизменные повторяющиеся последовательности ЦГТАЦА_nnnnТГТАЦТ (где nnn – последовательность из трех любых оснований), именно в этом месте комплекс «стероид-рецептор» связывается с двумя петлями ДНК (цинковые пальцы – ДНК-связывающие белки). Связывание комплекса «стероид-рецептор» с промотором гена приводит к стабилизации связи РНК-полимеразы II и индуцирует транскрипцию гена. Помимо ГР, для реализации действия кортикостероидных гормонов необходимы и другие факторы, такие как коактиваторы и корепрессоры, обеспечивающие тканевую специфичность ответа.

Преобладающим эффектом ГКС на жировую ткань является липолитический, в результате чего происходит высвобождение глицерина и свободных жирных кислот. Данное воздействие связано как с прямым влиянием ГКС на липолиз, так и с торможением утилизации глюкозы и пермиссивным эффектом в отношении липолитического действия других гормонов. Однако, как известно, классический эффект избытка глюкокортикоидов – отложение жира, что обусловлено усилением аппетита под влиянием ГКС и липогенным эффектом гиперинсулинемии, развивающейся в таких условиях. Причины своеобразного перераспределения жира при избытке ГКС остаются не до конца изученными. В типичных случаях, в частности при синдроме Кушинга, наблюдается центральное ожирение с отложением жира на лице, шее, туловище, но не в конечностях [11]. Это может объясняться тем, что плотность ГР в абдоминальной жировой ткани существенно выше, чем в подкожной жировой ткани [12, 13].

Исследования, посвященные изучению влияния ГКС на адипогенез и метаболизм липидов в адипоцитах, подтверждают широкий спектр их физиологического воздействия на жировую ткань [14, 15]. Глюкокортикоиды способствуют дифференцировке преадипоцитов в зрелые адипоциты, действуя в синергизме с инсулином [16]. В бурой жировой ткани ГКС уменьшают экспрессию UCP1 (белок расщепления 1) и увеличивают депо липидов, фактически опосредуя фенотипическое превращение бурой жировой ткани в белую жировую ткань [17].

МК в отличие от ГКС дают узконаправленные эффекты, в основном стимулируя транспорт натрия эпителием дистального отдела нефронов, дистальной части толстой кишки и слюнных желез. Этот процесс опосредуется через индукцию апикальных натриевых каналов (включающих 3 субъединицы – α , β , γ) и α_1 - и β_1 -субъединицы Na^+ , K^+ -АТФ-азы путем регуляции транскрипции генов сывороточной и глюкокортикоид-индуцируемой киназы.

Основным минералокортикоидным гормоном, продуцируемым надпочечниками у людей, является альдостерон. Классические эффекты альдостерона на трансэпителиальный перенос натрия опосредованы МР, присутствующими в эпителиальных клетках. Альдостерон связывается с МР преимущественно в цитозоле (однако существуют данные об экспрессии МР в ядре), затем происходит перенос гормон-рецепторного комплекса в ядро [18]. Также было показано, что МР присутствуют и в ряде других типов клеток, включая адипоциты [19].

В классических тканях-мишенях альдостерона функционирует 11β -гидроксистероиддегидрогеназа 2-го типа (11β -ГСД2), предотвращая влияние кортизола на минералокортикоидные рецепторы. Инактивация кортизола происходит также в плаценте. Во многих тканях преобладает 11β -ГСД1, которая увеличивает внутриклеточную концентрацию кортизола и тем самым обеспечивает возможность его связывания глюкокортикоидными рецепторами, обладающими относительно низким сродством к кортизолу и другим глюкокортикоидам.

В жировой ткани активация МР происходит посредством ГКС и альдостерона, что способствует дифференцировке адипоцитов, оксидативному стрессу, аутофагии, адипокиновой экспрессии, а также локальной продукции ГКС с помощью фермента 11β -гидроксистероиддегидрогеназы 1-го типа (11β -ГСД1) [10].

МР и ГР в значительной степени гомологичны: на 57% в домене связывания стероидов и на 94% – в домене связывания с ДНК. Таким образом, понятно, почему происходит перекрестное связывание лигандов с рецепторами – альдостерона (и синтетического МК флудрокортизона) с ГР и кортизола с МР. Для МР это особенно значимо: *in vitro* МР имеет одинаковое сродство к альдостерону, кортикостерону и кортизолу. Специфичность связывания с МР достигается благодаря пререцепторному метаболизму кортизола с участием фермента 11β -ГСД2, метаболизирующего кортизол и кортикостерон до неактивных 11-кетометаболитов, позволяя связываться с МР только альдостерону [18]. Однако следует отметить, что при очень высоком уровне кортизола в крови (например,

при тяжелом гиперкортицизме) данный механизм преодевается. При активации МР кортизолом происходит увеличение внеклеточного объема, возникает артериальная гипертензия и гипокалиемия [11].

Представление об эффектах минералокортикоидных гормонов в настоящее время расширено: кроме классического действия на транспорт натрия в эпителиальных клетках, описана способность альдостерона индуцировать фиброз миокарда и воспалительные изменения в сосудах почек. Лежащие в основе этого сигнальные пути остаются не до конца изученными, но эффекты обратимы с помощью антагонистов рецепторов альдостерона.

Существуют также данные о так называемых негеномных эффектах ГКС и МК, сигнальные пути реализации которых не затрагивают ГР и МР. Исследователи сообщают о существовании реакций, развивающихся в течение секунд или минут в ответ на воздействие кортикостероидов, и считают, что они опосредованы еще не описанными рецепторами, связанными с цитоплазматической мембраной [18].

НАДПОЧЕЧНИКОВЫЕ АНДРОГЕНЫ И ЖИРОВАЯ ТКАНЬ

В коре надпочечников вырабатываются андрогены, включая дегидроэпиандростерон (ДГЭА), дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-С) и андростендион [20]. Данные гормоны практически лишены собственной биологической активности и только на периферии превращаются в тестостерон. ДГЭА, образующийся из ДГЭА-С, сначала превращается в периферических тканях в андростендион, который является ближайшим предшественником активных андрогенов.

При нормальной функции половых желез у мужчин продукция тестостерона, образовавшегося путем превращения надпочечникового андростендиона, составляет менее 5% от общей продукции этого гормона, поэтому практически не играет роли. У взрослых мужчин повышенная секреция надпочечниковых андрогенов не имеет клинических последствий. У женщин образовавшийся из надпочечникового андростендиона тестостерон вносит весомый вклад в общую продукцию андрогенов, что особенно выражено в фолликулярную фазу менструального цикла: 2/3 продукции тестостерона и 1/2 продукции дигидротестостерона. В середине цикла вклад надпочечниковых предшественников определяет лишь 40% общей продукции тестостерона [11].

Ароматаза – фермент, который необратимо преобразует тестостерон в эстрогены, также экспрессируется в жировой ткани [21–23]. На фоне ожирения у мужчин происходит ароматизация андрогенов, образующиеся в результате эстрогены приводят к подавлению гонадотропной функции гипофиза [24]. Для мужчин с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом вследствие повышенной ароматазной активности характерным является снижение уровня тестостерона на фоне нормальных или сниженных уровней гонадотропинов [21, 22].

Андрогены оказывают сильное анаболическое и антикатаболическое действие, повышают синтез белков и тормозят их распад [25, 26]. Они также усиливают утилизацию клетками глюкозы, увеличивают мышечную массу и силу мышц, способствуют уменьшению общего количества подкожного жира и участвуют в его перераспределении, увеличивая отложения жира по мужскому типу, при одновременном уменьшении отложений жира по женскому типу. Также отмечено их влияние на уровень холестерина и липидов в крови [25, 27]. Андростендион, возможно, играет определенную роль в процессах терморегуляции [28].

ДГЭА-С у человека циркулирует в более высоких концентрациях, чем любой другой стероидный гормон, его уровни значительно снижаются с возрастом, параллельно с изменениями в композиционном составе тела, характерными для старения [29]. Особого внимания заслуживает тот факт, что в жировой ткани концентрация ДГЭА почти в 10 раз выше, чем в системном кровотоке [25]. Ряд эпидемиологических исследований показал корреляционную зависимость между циркулирующим ДГЭА-С и ожирением, чувствительностью тканей к инсулину и сердечно-сосудистыми заболеваниями [30]. Исследования *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали антиадипогенное влияние ДГЭА в культурах адипоцитов животных [31]. ДГЭА улучшает чувствительность адипоцитов к инсулину и изменяет адипокиновый профиль в благоприятную сторону [32, 33]. В то же время назначение ДГЭА лицам с ожирением не сопровождалось изменением массы тела или процентного содержания жира, и только в одном исследовании назначение ДГЭА пожилым пациентам привело к значительному уменьшению абдоминального жира через 6 месяцев лечения [34, 35].

Возможным фактором, искажающим результаты этих данных, является действие ДГЭА как гормона-предшественника и его превращение в тестостерон и эстрогены, которые оказывают самостоятельное воздействие на жировую ткань и композиционный состав тела [36]. Плотность рецепторов половых стероидов в различных компартментах жировой ткани зависит от пола, что оказывает влияние на функцию липопротеиновой липазы и продукцию лептина [37, 38].

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ГКС ПРИ ОЖИРЕНИИ

Взаимные превращения кортизола и кортизона осуществляются с помощью фермента 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы (11 β -ГСД) – каталитического энзима и мембранного протеина эндоплазматического ретикулума. Данный фермент представлен двумя изоформами – 11 β -ГСД1 и 11 β -ГСД2. 11 β -ГСД2 превращает свободный кортизол в кортизон, это процесс протекает в плаценте, яичках, легких и почках. 11 β -ГСД1, напротив, конвертирует кортизон в активный кортизол в ЦНС, печени и жировой ткани, усиливая, таким образом, физиологическое действие кортизола [39]. Экспрессия этого фермента в коже объясняет эффективность кортизоновых мазей.

Адиipoциты не обладают значительной активностью 11 β -ГСД2 и сохраняют относительно высокий уровень активности 11 β -ГСД1, что позволяет увеличить внутриклеточное содержание активного кортизола относительно неактивного кортизола. Кортизол проявляет свои эффекты в адипоцитах путем связывания как с ГР, так и с МР с аналогичным высоким сродством.

Образование кортизола из кортизона приобретает значение преимущественно на тканевом уровне [40]. Имеются данные об ассоциации между экспрессией 11 β -ГСД1, инсулинорезистентностью и ИМТ [41–44]. Поскольку 11 β -ГСД1 усиливает действие глюкокортикоидов в жировой ткани, этот механизм может быть одним из звеньев патогенеза метаболического синдрома. Активность 11 β -ГСД в жировой ткани также рассматривалась в качестве мишени для фармакологического лечения метаболического синдрома и ожирения [45].

Поскольку ГКС (кортизол у человека) и МК (альдостерон) связываются с МР с относительно высоким сродством, МР-специфичность альдостерона в эпителиальных клетках у людей обусловлена внутриклеточным превращением кортизола в кортизон посредством фермента 11 β -ГСД2. Адиipoциты не обладают значительной активностью 11 β -ГСД2. Поэтому ГКС, концентрация которых в крови в 10–100 раз выше, чем концентрация МК, в адипоцитах являются основным лигандом МР [19]. Кроме того, влияние глюкокортикоидных гормонов на МР жировой ткани происходит за счет 11 β -ГСД1, превращающей кортизон в кортизол. По данным ряда исследований, индуцированное ГКС изменение функции адипоцитов является МР-опосредованным явлением. Изменение функции адипоцитов человека под действием кортизола оказалось возможным предотвратить при обработке культуры клеток эплереноном – антагонистом МР. При этом мифепристон – антагонист ГР – подобного действия не оказывал [46]. Вполне вероятно, что многие функции глюкокортикоидов в регуляции биологии адипоцитов могут быть опосредованы с помощью МР, а не ГР [9]. Следует отметить, что провоспалительные реакции в жировой ткани, опосредованные МР, препятствуют активации ГР [10].

В белой жировой ткани активация МР способствует дифференцировке преадипоцитов в адипоциты, стимулирует воспалительные реакции посредством индукции цитокинов, включая TNF-альфа, моноцитарный хемотаксический протеин-1 (MCP-1) и интерлейкин-6 (ИЛ-6). В бурой жировой ткани при стимуляции МР уменьшается термогенная активность за счет снижения транскрипции разобщающего белка-1 (UCP1) [47]. Было показано, что содержание мРНК МР коррелирует с увеличением индекса массы тела (ИМТ) у человека и возрастает у мышей с ожирением db/db [46].

И ГР и МР активно участвуют в адипогенезе и росте жировой ткани; фармакологическая блокада этих рецепторов продемонстрировала эффективность в отношении дисфункции жировой ткани в экспериментальных моделях ожирения и метаболического синдрома, что позволяет рассматривать перспективу применения антагонистов МР и ГР в условиях реальной клинической практики. Ингиби-

рование CYP11B2 (альдостеронсинтазы) или 11 β -ГСД1 *in vitro* приводит к снижению продукции альдостерона и подавлению эффекта ГКС, что нивелирует негативные последствия, возникающие при избытке этих гормонов [10].

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА МК ПРИ ОЖИРЕНИИ

Повышение концентрации альдостерона в сыворотке крови определяется при артериальной гипертензии, связанной с ожирением, и при метаболическом синдроме. Вероятно, в первую очередь это обусловлено повышением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [48].

Второй механизм увеличения продукции альдостерона у лиц с ожирением предполагает наличие определенных факторов, вырабатываемых жировой тканью, способных непосредственно стимулировать синтез альдостерона надпочечниками [49]. Культуральная среда адипоцитов обладает свойствами стимулировать продукцию альдостерона и регулировать экспрессию ферментов, участвующих в стероидогенезе. Таким образом, при ожирении возникает порочный круг между адипоцитом и клубочковой зоной коры надпочечников: адипоциткины, продуцируемые жировой тканью, могут стимулировать продукцию альдостерона, приводя к артериальной гипертензии, воспалению и эндотелиальной дисфункции. Альдостерон, в свою очередь, действует на МР в жировой ткани, способствуя дифференцировке адипоцитов, воспалительным процессам, замыкая цикл. Точная природа факторов, продуцируемых адипоцитами, неизвестна, однако на роль кандидатов были предложены окисленные производные линолевой кислоты [50].

Имеются данные [51] о секреции адипоцитами белков ERK1 и ERK2 (extracellular signal-regulated kinase), индуцирующих стероидогенез в клетках коры надпочечников, с преобладанием прежде всего продукции альдостерона. Возможно, это действие опосредуется с помощью ERK1/2-зависимой регуляции активности StAR (белок острой регуляции стероидогенеза), что объясняет взаимосвязь между избыточным весом и повышенным уровнем кортизола.

Третьим возможным механизмом, объясняющим роль МР в жировой ткани, является автономная продукция альдостерона адипоцитами, определяющая аутокринное и паракринное действие. Способность адипоцитов вырабатывать альдостерон была подтверждена в условиях как *in vitro*, так и *in vivo* [52].

Для определения клинического значения МР в адипоцитах при ожирении требуется ответ на вопрос, насколько применение антагонистов МР эффективно в лечении связанных с ожирением коморбидных состояний, таких как гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2-го типа и метаболический синдром. В то время как оценка блокады МР у мышей с ожирением эффективно корректировала дисфункцию жировой ткани [46, 53], подобных клинических исследований на людях не проводилось. Результаты клинических исследований гипотензивных препаратов показали, что блокада РААС при артериальной гипертензии

ассоциирована со снижением риска развития сахарного диабета 2-го типа [54]. Хотя точные механизмы, объясняющие это наблюдение, неизвестны, предполагается влияние блокады РААС на дифференцировку и воспаление адипоцитов. Исследования МР блокады при сердечно-сосудистых заболеваниях показали преимущества в отношении ИМТ и метаболического синдрома [55, 56].

МЕХАНИЗМЫ АКТИВАЦИИ ГГНС ПРИ ОЖИРЕНИИ

Наличие тесной взаимосвязи между ожирением и функцией ГГНС не вызывает сомнений, однако конкретные механизмы этого влияния требуют дальнейшего изучения. На сегодняшний день установлено, что ожирение ассоциировано с гиперактивностью ГГНС [57–59]. При ожирении и нормальной массе тела базальные концентрации кортизола и АКТГ не отличаются, однако при проведении функциональных проб при ожирении отмечается гиперреактивность ГГНС. У лиц с ожирением наблюдается более высокая продукция кортизола в ответ на стресс, что особенно очевидно при абдоминальном типе распределения жировой ткани [60, 61]. Так, например, при обследовании женщин с одинаковым ИМТ после введения АКТГ уровень кортизола достигает более высоких показателей у женщин с более высоким соотношением ОТ/ОБ [62]. При проведении супрессивных тестов с дексаметазоном было показано нарушение механизма отрицательной обратной связи при ожирении, что также подтверждает гиперактивность ГГНС [63, 64].

Установлено, что орексигенные нейропептиды – нейропептид Y и агути-подобный белок – стимулируют ГГНС, повышая выработку АКТГ и кортизола [65]. ФНО- α и ИЛ-6, являющиеся маркерами хронического воспалительного синдрома при ожирении, также являются триггерами синтеза КРГ в гипоталамических паравентрикулярных ядрах. В настоящее время установлено, что в жировой ткани есть автономная система синтеза КРГ [65–68]. Экспрессия КРГ в жировой ткани, наряду с экспрессией рецепторов TLR4, рассматривается как механизм иммунного ответа, запускаемый медиаторами воспаления, образующимися в жировой ткани [68].

У экспериментальных животных, например у мышей *ob/ob* или крыс *Zucker fa/fa*, имеется тенденция к повышению уровня ГКС и альдостерона плазмы [69]. Согласно данным некоторых исследований, увеличение уровня гормонов коры надпочечников, обнаруженное у мышей, было ассоциировано с гиперактивностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, гиперплазией коры надпочечников, потерей чувствительности к лептину и увеличением конверсии 11-дегидрокортикостерона в кортикостерон в периферических тканях.

Лептин подавляет секрецию гормонов коры надпочечников в первичных культурах бычьих адреноренальных клеток, что позволяет предположить, что снижение лептинового сигнала может способствовать увеличению уровня гормонов. Потеря чувствительности к лептину и у других моделей мышей с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа, а именно у *db/db* мышей, сопровождается

увеличением в плазме 11-дезоксикортикостерона и прогестерона, которые являются предшественниками альдостерона и кортикостерона. Рассматривая увеличение соотношения уровней альдостерона и кортикостерона к прогестерону у экспериментальных животных, следует отметить, что повышение прогестерона, возможно, только частично отвечает за увеличение продукции стероидов, и наоборот: снижение уровня лептина в плазме было выявлено у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом, причем содержание лептина восстанавливалось вскоре после адrenaлэктомии [10].

Есть данные, что у лиц, страдающих ожирением, высокие уровни триглицеридов, жирных кислот, липопротеидов высокой (ЛПВП), низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП) стимулируют надпочечниковый стероидогенез *in vitro* и *in vivo* [70–72]. Непосредственно во время стресса ЛПНП и ЛПВП транспортируют холестерин из печени, что является необходимым для обеспечения синтеза гормонов надпочечников. Интересно, что ЛПОНП, не содержащие холестерин, также повышают экспрессию гена, кодирующего StaR-протеин, осуществляющего перенос холестерина на внутреннюю мембрану митохондрий, где начинается процесс ферментативного превращения холестерина в стероиды. Недавнее исследование [73, 74] демонстрирует участие PLC/IP3/PKC-сигналов в индукции синтеза альдостерона ЛПОНП.

Пациенты с циррозом печени, у которых нарушен липопротеин-зависимый транспорт холестерина, имеют риск развития надпочечниковой недостаточности [75]. В соответствии с этой концепцией пациенты, имеющие дефект рецепторов ЛПНП или инактивирующие мутации в гене *SRB1*, демонстрируют более низкий уровень кортизола в ответ на тест с АКТГ [76, 77]. В одном из последних исследований обнаружено, что материнские липиды могут потенциально перепрограммировать реактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси плода в увеличении уровня как триглицеридов, ЛПВП, так и всего холестерина на протяжении беременности, а также в увеличении синтеза кортизола у ребенка [78, 79].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первостепенная роль ГГНС в адаптации организма к различным физиологическим и патологическим состояниям определяет наличие сложных механизмов регуляции ее функции. Ожирение оказывает значительное влияние на функцию ГГНС на всех уровнях: от синтеза КРГ до синтеза и метаболизма стероидных гормонов. В свою очередь, функциональные изменения в ГГНС способствуют возникновению и усугублению метаболических нарушений, ассоциированных с ожирением. Наличие множественных прямых и опосредованных взаимосвязей между жировой тканью и функцией ГГНС дает возможность поиска новых терапевтических стратегий в лечении ожирения и коморбидных заболеваний.



- Abraham S., Rubino D., Sinaii N., et al. Cortisol, obesity, and the metabolic syndrome: a cross-sectional study of obese subjects and review of the literature. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(1):E105–117. doi: 10.1002/oby.20083.
- Stalder T., Kirschbaum C., Alexander N., et al. Cortisol in hair and the metabolic syndrome. *Journal Clinical Endocrinology Metabolism*. 2013;98(6):2573–2580. doi:10.1210/jc.2013-1056.
- Kuehl L., Hinkelmann K., Muhtz C., et al. Hair cortisol and cortisol awakening response are associated with criteria of the metabolic syndrome in opposite directions. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;51:365–370. doi:10.1016/j.psyneuen.2014.09.012.
- Vogelzangs N., Suthers K., Ferrucci L., et al. Hypercortisolemic depression is associated with the metabolic syndrome in late-life. *Psychoneuroendocrinology*. 2007;32(2):151–159. doi: 10.1016/j.psyneuen.2006.11.009.
- Almadi T., Cathers I., Chow C. Associations among work-related stress, cortisol, inflammation, and metabolic syndrome. *Psychophysiology*. 2013;50(9):821–830. doi:10.1111/psyp.12069.
- Jackson S., Kirschbaum C., Steptoe A. Hair cortisol and adiposity in a population-based sample of 2,527 men and women aged 54 to 87 years. *Obesity*. 2017;25(5):539–544. doi: 10.1002/oby.21733.
- Pasquali R., Vicennati V., Gambineri A. Adrenal and gonadal function in obesity. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2002 Nov;25(10):893-8. doi: 10.1007/BF03344053.
- Adrenocortical Dysfunction in Obesity and the Metabolic Syndrom. *Hormone and Metabolic Research*. 2008 Aug;40(8):515-7. doi: 10.1055/s-2008-1073154.
- Adipose Tissue and Adrenal Glands: Novel Pathophysiological Mechanisms and Clinical Applications. *Hindawi Publishing Corporation International Journal of Endocrinology*. 2014 June 11. Article ID 614074, 8 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/614074>.
- Impact of Adrenal Steroids on Regulation of Adipose Tissue. *Comprehensive Physiology*. 2017 Sep 12;7(4):1425-1447. doi: 10.1002/cphy.c160037.
- Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология. Кн. 2. Пер. с англ. под ред. чл.-корр. РАМН, проф. Г.А. Мельниченко М.: Изд. Дом БИНОМ, 2018:451-476. [Gardner D., Shobek D. Basic and clinical endocrinology. Book 2. Trans. from English under the editorship of Corr. Member of RAMS, Prof. G.A. Melnichenko M.: BINOM Publishing House, 2018:451-476.] (In Russ).
- Björntorp P. Hormonal control of regional fat distribution. *Hum Reprod*. 1997;12(suppl 1):21-25.
- Rebuffe-Scrive M., Walsh U., McEwen B., Rodin J. Effect of chronic stress and exogenous glucocorticoids on regional fat distribution and metabolism. *Physiol Behav*. 1992;52(3):583-590.
- Peckett A.J., Wright D.C. and Riddell M.C. The effects of glucocorticoids on adipose tissue lipid metabolism. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 2011;60(11):1500–1510.
- Lee M., Pramyothin P., K. Karastergiou, and Fried S.K. Deconstructing the roles of glucocorticoids in adipose tissue biology and the development of central obesity. *Biochimica et Biophysica Acta: Molecular Basis of Disease*. 2014;1842(3):473–481.
- Tomlinson J.J., Boudreau A., Wu D., Atlas E. and Hachre R.J.G. Modulation of early human preadipocyte differentiation by glucocorticoids. *Endocrinology*. 2006;147(11):5284–5293.
- Strack A.M., Bradbury M.J. and Dallman M.F. Corticosterone decreases nonshivering thermogenesis and increases lipid storage in brown adipose tissue. *American Journal of Physiology: Regulatory Integrative and Comparative Physiology*. 1995;268(1, part 2):R183–R191.
- Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. Заболевания коры надпочечников и эндокринная артериальная гипертензия. Эндокринология по Вильямсу. Пер. с англ. под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: Рид Элсивер, 2010. 208 с. [Kronenberg G.M., Melmed S., Polonsky K.S., Larsen P.R. Diseases of adrenal cortex and endocrine arterial hypertension. Endocrinology according to Williams. Translated from English under the editorship of I.I. Dedov, G.A. Melnichenko. M.: Reed Elsevier, 2010. 208 p.] (In Russ).
- Funder J.W., Pearce P.T., Smith R. and Smith A.I. Mineralocorticoid action: target tissue specificity is enzyme, not receptor, mediated. *Science*. 1988;242(4878):583–585.
- Feher T. and Bodrogi L. A comparative study of steroid concentrations in human adipose tissue and the peripheral circulation. *Clinica Chimica Acta*. 1982;126(2):135–141.
- Андрология: Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы. Под ред. Н. Нишлага и Г.М. Бере. Пер. с англ. Ред. Дедов И.И. М.: Международное Информационное Агентство, 2005. 554 с. [Andrology: Men's health and dysfunction of the reproductive system. Under the editorship of N. Nishlag and G.M. Bere. Translated from English under the editorship of Dedov I.I. M.: International Information Agency, 2005. 554 p.] (In Russ).
- Каличенко С.Ю., Тюзиков И.А. Практическая андрология. М.: Практическая медицина, 2009. 400 с. [Kalinchenko S.Yu., Tuzikov I.A. Practical andrology. M.: Practical medicine, 2009. 400 p.] (In Russ).
- Jockenhovel F. Male Hypogonadism. Auflage Bremen: Uni-Med, 2004. 185 p.
- Роживанов Р.В. Синдром гипогонадизма у мужчин. *Ожирение и метаболизм*. 2014;11(2):30-34. doi: 10.14341/OMET2014230-34. [Rozhivanov R.V. Syndrome of hypogonadism in men. *Ozhirenie i Metabolizm*. 2014;11(2):30-34. doi: 10.14341/OMET2014230-34.] (In Russ).
- Дедов И.И., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Недостаточность надпочечников. М.: Знание, 2002. 302 с. [Dedov I.I., Fadeev V.V., Melnichenko G.A. Adrenal insufficiency. M.: Znanie, 2002. 302 p.] (In Russ).
- Майстренко Н.А. Хирургия надпочечников. Под ред. А.П. Калинина, Н.А. Майстренко. М.: Медицина, 2000. 216 с. [Maistrenko N.A. Adrenal Surgery. Under the editorship of A.P. Kalinin, N.A. Maistrenko. M.: Meditsina, 2000. 216 p.] (In Russ).
- Кэттайл В.М., Арки Р.А. Патология физиология эндокринной системы: пер. с англ. СПб.: Невский диалект; БИНОМ, 2001. 336 с. [Kattayl V.M., Arki R.A. Pathophysiology of the endocrine system: Translated from English SPb.: Nevsky dialect; BINOM, 2001. 336 p.] (In Russ).
- Фадеев В.В. Надпочечниковая недостаточность (клиника, диагностика, лечение): рекомендации для врачей. М.: Медпрактика, 2008. 44 с. [Fadeev V.V. Adrenal insufficiency (clinical picture, diagnosis, treatment): recommendations for doctors. M.: Medpraktika, 2008. 44 p.] (In Russ).
- Orentreich N., Brind J.L., Rizer R.L., and Vogelman J.H. Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1984;59(3):551–555.
- Trivedi D.P. and Khaw K.T. Dehydroepiandrosterone sulfate and mortality in elderly men and women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2001;86(9):4171–4177.
- Rice S.P.L., Zhang L., Grennan-Jones F. et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) treatment in vitro inhibits adipogenesis in human omental but not subcutaneous adipose tissue. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2010;320(1-2):51–57.
- Hernandez-Morante J.J., Milagro F., Gabaldon J.A., Martinez J.A., Zamora S. and Garaulet M. Effect of DHEA-sulfate on adiponectin gene expression in adipose tissue from different fat depots in morbidly obese humans. *European Journal of Endocrinology*. 2006;155(4):593–600.
- Kochan Z., Karbowska J. Dehydroepiandrosterone upregulates resistin gene expression in white adipose tissue. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2004;218(1-2):57–64.
- Tchernof A. and Labrie F. Dehydroepiandrosterone, obesity and cardiovascular disease risk: a review of human studies. *European Journal of Endocrinology*. 2004;151(1):1–14.
- Villareal D.T. and Holloszy J.O. Effect of DHEA on abdominal fat and insulin action in elderly women and men: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*. 2004;292(18):2243–2248.
- Mayes J.S. and Watson G.H. Direct effects of sex steroid hormones on adipose tissues and obesity. *Obesity Reviews*. 2004;5(4):197–216.
- Ramirez M.E., McMurry M.P., Wiebke G.A. et al. Evidence for sex steroid inhibition of lipoprotein lipase in men: comparison of abdominal and femoral adipose tissue. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 1997;46(2):179–185.
- Brann D.W., de Sevilla L., Zamorano P.L., and Mahesh V.B. Regulation of leptin gene expression and secretion by steroid hormones. *Steroids*. 1999;64(9):659–663.
- Seckl J.R. and Walker B.R. Minireview: 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 – A Tissue-Specific Amplifier of Glucocorticoid Action. *Endocrinology*. 2001;142(4):1371-1376. doi:10.1210/endo.142.4.8114.
- Kilgour R.D., Cardiff K., Rosenthal L. et al. Use of prediction equations to determine the accuracy of whole-body fat and fat-free mass and appendicular skeletal muscle mass measurements from a single abdominal image using computed tomography in advanced cancer patients. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2016;41(1):70-75. doi: 10.1139/apnm-2015-0068.
- Koska J., De Courten B., Wake D.J. et al. 11-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 in Adipose Tissue and Prospective Changes in Body Weight and Insulin Resistance. *Obesity*. 2006 September;14(9):1515-1522.
- Gyllenhammer L.E., Alderete T.L., Mahurka S. et al. Adipose tissue 11 β HSD1 gene expression, β cell function and ectopic fat in obese African Americans versus Hispanics. *Obesity (Silver Spring)*. 2014 Jan; 22(1):14-8. doi: 10.1002/oby.20571.
- Wake D.J., Walker B.R. Inhibition of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in obesity. *Endocrine*. 2006 February;29(1):101–108. doi: 10.1385/ENDO:29:1:101.
- Stimson R.H., Walker B.R. The role and regulation of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in obesity and the

- metabolic syndrome, *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 2013 Sep;15(2):37-48. doi: 10.1515/hmbci-2013-0015.
45. Anagnostis P., Athyros V.G., Tziomalos K. et al. The Pathogenetic Role of Cortisol in the Metabolic Syndrome: A Hypothesis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009 August 1;94(Issue 8):2692–2701. doi: 10.1210/jc.2009-0370.
 46. Hirata A., Maeda N., Hiuge A. et al. Blockade of mineralocorticoid receptor reverses adipocyte dysfunction and insulinresistance in obese mice. *Cardiovascular Research*. 2009;84(1):164–172.
 47. Zennaro M., Caprio M., and F'ève B. Mineralocorticoid receptors in the metabolic syndrome. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2009;20(9):444–451.
 48. Feraco A., Armani A., Mammi C., Fabbri A., Rosano G.M.C., and Caprio M. Role of mineralocorticoid receptor and reninangiotensin-aldosterone system in adipocyte dysfunction and obesity. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2013;137:99–106.
 49. Ehrhart-Bornstein M., Lamounier-Zepter V., Schraven A. et al. Human adipocytes secrete mineralocorticoid-releasing factors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003;100(2):14211–14216.
 50. Goodfriend T.L., Ball D.L., Egan B.M., Campbell W.B. and Nithipatikom K. Epoxy-keto derivative of linoleic acid stimulates aldosterone secretion. *Hypertension*. 2004;43(2):358–363.
 51. Human adipocytes induce an ERK1/2 MAP kinasesmediated upregulation of steroidogenic acute regulatory protein (StAR) and an angiotensin II – sensitization in human adrenocortical cells. *International Journal of Obesity*. 2007;31:1605–1616.
 52. Briones A.M., Cat A.N.D., Callera G.E. et al. Adipocytes produce aldosterone through calcineurin-dependent signaling pathways: implications in diabetes mellitus-associated obesity and vascular dysfunction. *Hypertension*. 2012;59(5):1069–1078.
 53. Guo C., Ricchiuti V., Lian B.Q. et al. Mineralocorticoid receptor blockade reverses obesity-related changes in expression of adiponectin, peroxisome proliferator-activated receptor-, and proinflammatory adipokines. *Circulation*. 2008;117(17):2253–2261.
 54. Gerstein H.C., Yusuf S., Mann J.F.E. et al. Effects of Ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICROHOPE substudy. *The Lancet*. 2000;355(9200):253–259.
 55. Pitt B., Zannad F., Remme W.J. et al., The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 1999;341(10):709–717.
 56. Pitt B., Remme W., Zannad F. et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine*. 2003;348(14):1309-1321.
 57. Pasquali R., Casimirri F., Cantobelli S., Labate A.M. Insulin and androgen relationships with abdominal body fat distribution in women with and without hyperandrogenism. *Hormone research in Paediatrics*. 1993;39(5-6):179-87. doi. org/10.1159/000182732.
 58. Ohlson L.O., Larsson B., Svärdsudd K. et al. The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. 13.5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes*. 1985 Oct;34(10):1055-8.
 59. Incollingo Rodriguez A.C., Epel E.S., White M.L. et al., Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and cortisol activity in obesity: A systematic review. *Psychoneuroendocrinology*. 2015 Dec;62:301-18. doi: 10.1016/j.psychneu.2015.08.014.
 60. Rosmond R., Björntorp P. The interactions between hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity, testosterone, insulin-like growth factor I and abdominal obesity with metabolism and blood pressure in men. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*. 1998 Dec;22(12):1184-96.
 61. Moyer A.E., Rodin J., Grilo C.M. et al. Stress-induced cortisol response and fat distribution in women. *Obesity Research homepage*. 1994 May;2(3):255-62.
 62. Duclos M., Gatta B., Corcuff J.B. et al. Fat distribution in obese women is associated with subtle alterations of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and sensitivity to glucocorticoids. *Clinical Endocrinology*. 2001 Oct;55(4):447-54.
 63. Jessop D.S., Dallman M.F., Fleming D. et al. Resistance to glucocorticoid feedback in obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001 September 1;86(Issue 9):4109–4114. doi: 10.1210/jcem.86.9.7826.
 64. Xiao F.Y., Lu F.E. Research advancement of adipocytokine adiponectin. *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan*, 2003 Oct;34(4):309-13.
 65. Seres J., Bornstein S.R., Seres P. et al. Corticotropin-releasing hormone system in human adipose tissue. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004 February 1;89(Issue 2):965–970. doi: 10.1210/jc.2003-031299.
 66. Fahlbusch F.B., Ruebner M., Volkert G. et al., Corticotropin-releasing hormone stimulates expression of leptin, 11beta-HSD2 and syncytin-1 in primary human trophoblasts. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2012 Sep 12;10:80. doi: 10.1186/1477-7827-10-80.
 67. Subbannayya T., Balakrishnan L., Sudarshan G. et al., An integrated map of corticotropin-releasing hormone signaling pathway. *Journal of Cell Communication and Signaling*. 2013 Dec;7(4):295-300. doi: 10.1007/s12079-013-0197-3.
 68. Dermitzaki E., Liapakis G., Androulidaki A. et al. Corticotrophin-Releasing Factor (CRF) and the urocortins are potent regulators of the inflammatory phenotype of human and mouse white adipocytes and the differentiation of mouse 3T3L1 pre-adipocytes. *PLoS One*. 2014 May 16;9(5):e97060. doi: 10.1371/journal.pone.0097060.
 69. Kanczkowski W., Sue M., Bornstein S.R. The adrenal gland microenvironment in health, disease and during regeneration. *HORMONES*. 2017;16(3):251-265. doi: 10.14310/horm.2002.1744.
 70. Swierczynska M.M., Lamounier-Zepter V., Bornstein S.R., Eaton S., Lipoproteins and hedgehog signaling - possible implications for the adrenal glandfunction. *Eur J Clin Invest*. 2013;43:1178-1183.
 71. Kraemer F.B. Adrenal cholesterol utilization. *Mol Cell Endocrinol*. 2007;265-266:42-45.
 72. Sarel I., Widmaier E.P. Stimulation of steroidogenesis in cultured rat adrenocortical cells by unsaturated fatty acids. *Am J Physiol*. 1995;268:R1484-R1490.
 73. Tsai Y.Y., Rainey W.E., Bollag W.B. Very lowdensity lipoprotein (VLDL)-induced signals mediating aldosterone production. *J Endocrinol*. 2017;232:R115-R129.
 74. Tsai Y.Y., Rainey W.E., Johnson M.H., Bollag W.B. VLDL-activated cell signaling pathways that stimulateadrenal cell aldosterone production. *Mol Cell Endocrinol*. 2016;433:138-146.
 75. Trifan A., Chiriac S., Stanciu C. Update on adrenal insufficiency in patients with liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2013;19:445-456.
 76. Vergeer M., Korpelaar S.J., Franssen R., et al. Genetic variant of the scavenger receptor BI in humans. *N Engl J Med*. 2011;364:136-145.
 77. Illingworth D.R., Lees A.M., Lees R.S. Adrenal cortical function in homozygous familial hypercholesterolemia. *Metabolism*. 1983;32:1045-1052.
 78. Mina T.H., Lahti M., Drake A.J., et al. Maternal lipids in pregnancy are associated with increased offspring cortisol reactivity in childhood. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;83:79-83.
 79. Swierczynska M.M., Mateska I., Peitzsch M., et al. Changes in morphology and function of adrenal cortex in mice fed a high-fat diet. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39:321-330.