

DOI: 10.15825/1995-1191-2014-4-135-143

## ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ЖИРОВОЙ ТКАНИ С ЦЕЛЬЮ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Абламунц В.Г.<sup>1</sup>, Клебанов С.Э.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> Госпиталь Св. Луки, Центр по изучению ожирения, Колумбийский университет, Нью-Йорк, США

Трансплантацию эндокринных органов и тканей часто рассматривают как альтернативу инъекционной заместительной терапии гормонами и другими недостающими факторами, имеющую целый ряд преимуществ. Накопившиеся в течение последних двух десятилетий сведения о жировой ткани как эндокринном органе, играющем важнейшую роль в ряде ключевых физиологических процессов, поднимают вопрос о целесообразности ее использования для трансплантаций с целью компенсации врожденных метаболических дефицитов. В данном обзоре приведены примеры факторов, секретируемых жировой тканью, недостаток которых может быть связан с теми или иными патологическими состояниями у человека. Рассмотрены практические аспекты трансплантаций жира, такие как доступность донорской ткани, ее чувствительность к отторжению, целесообразность иммуносупрессии и возможности создания не медикаментозной толерантности.

*Ключевые слова:* трансплантация, жировая ткань, адипокины, толерантность.

## TRANSPLANTATION OF ADIPOSE TISSUE AS A REPLACEMENT THERAPY

Ablamunits V.G.<sup>1</sup>, Klebanov S.E.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Microbiology, Virology and Immunology, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> St. Luke's Hospital, Obesity Research Center, Columbia University, New York, USA

Transplantation of endocrine organs and tissues is often considered as an alternative therapy which has a number of advantages compared to regular injections for replacement of a missing hormone or another factor. During the last two decades, accumulating evidence demonstrates that adipose tissue is an endocrine organ that plays a pivotal role in the key physiological processes, and this raises a possibility of its potential use in transplantations aimed to correct inborn metabolic deficiencies. In this review, we provide examples of the factors, secreted by adipose tissue, and which may be responsible for particular human pathologies when missing. We discuss practical aspects of fat transplantation, such as availability of donor tissue, its susceptibility to rejection, rationality of immune suppression, and possible ways to achieve medication-free tolerance.

*Key words:* transplantation, adipose tissue, adipokines, tolerance.

Все знают пользу полезного, но никто не знает пользы бесполезного.

*Лао-цзы, V век до н. э.*

Заболевания, вызванные врожденной недостаточностью различных факторов, необходимых для обеспечения нормальных функций организма, часто проявляются в раннем детском возрасте и требуют немедленной заместительной терапии. Такая терапия во многих случаях обременительна и для детей,

и для родителей. Трансплантационные методы лечения могли бы заменить инъекционное введение требуемого фактора, однако технически сопряжены не только с трудностями иммуносупрессии, но и с доступностью нормальной донорской ткани. Здесь мы рассматриваем возможности использования жи-

**Для корреспонденции:** Абламунц Виталий Григорьевич. Адрес: 194100, Санкт-Петербург, СПбГПМУ Минздрава России, Литовская ул., 2. Тел. +7 (921) 754-23-87. E-mail: ablamuhin@gmail.com.

**For correspondence:** Ablamunits Vitaly Grigoryevich. Address: 194100, St. Petersburg, State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya st. Tel. +7 (921) 754-23-87. E-mail: ablamuhin@gmail.com.

ровой ткани – доступного побочного продукта косметической хирургии – в качестве трансплантата, способного компенсировать дефицит целого ряда секретлируемых системных факторов, т. е. гормонов, цитокинов, транспортных белков и т. д. Мы обсуждаем практические аспекты таких трансплантаций в свете появления новых иммуносупрессантов, а также возможности создания немедикаментозной толерантности.

## ЖИРОВАЯ ТКАНЬ КАК ЭНДОКРИННЫЙ ОРГАН

Относительно недавно белая жировая ткань (БЖТ) рассматривалась всего лишь как хранилище богатых энергией триглицеридов и в свете эстетических представлений второй половины XX века считалась излишним бременем на теле стремящихся к стройности образованных людей. Однако постепенно стали накапливаться наблюдения, указывающие на возможность выполнения БЖТ важных эндокринных функций. Первым таким наблюдением было описание липодистрофии – заболевания, в основе которого лежит полное или частичное отсутствие БЖТ. У больных липодистрофией наблюдается гипергликемия вследствие резистентности к действию инсулина, органомегалия и бесплодие [1–3]. В мышинных моделях генерализованной липодистрофии, вызванной генетическим блоком дифференцировки адипоцитов [4], трансплантация нормальной БЖТ нормализовала уровень глюкозы и инсулина в крови и приводила к исчезновению гепатомегалии [5]. Эти эксперименты убедительно доказывали важность БЖТ в нормальном метаболизме. Открытие первого гормона жировой ткани – лептина в 1994 году [6] заставило предположить, что именно недостаток этого гормона отвечает за фенотип липодистрофии. Действительно, назначение самого лептина устраняло инсулинорезистентность [7], тогда как трансплантация БЖТ, дефицитной по лептину, не приводила к коррекции липодистрофического синдрома [8]. Изучение способности лептина угнетать аппетит возбудило интерес к пониманию физиологической значимости БЖТ и пролило свет надежды на лечение ожирения. Однако в дальнейшем выяснилось, что ожирение вследствие абсолютной недостаточности лептина – редкое заболевание, в то время как большая часть случаев ожирения сопровождается увеличением уровней лептина в циркуляции, и следовательно, может рассматриваться скорее как лептинорезистентность [9].

Лептин является продуктом гена *ob* с молекулярной массой 16 кДа, который секретируется, главным образом, адипоцитами и участвует в регуляции нейроэндокринных функций, включая те, что отвечают

за прием пищи. Действие лептина осуществляется через гипоталамус [10, 11] и упрощенно может быть сведено к торможению голода. Фенотип лептиновой недостаточности у мышей (мутация *Lep<sup>ob</sup>*) характеризуется гиперфагией, крайним ожирением, инсулинорезистентностью, гипотермией и бесплодием [12]. Трансплантация нормальной БЖТ таким мышам обеспечивает почти полную коррекцию фенотипа и восстанавливает фертильность [13]. Есть основания полагать, что лептин действует напрямую не только на гипоталамус, но и на другие органы, такие как гипофиз, островки Лангерганса, гепатоциты, клетки иммунной системы и другие мишени, имеющие лептиновый рецептор [14]. Таким образом, трансплантация лептин-секретирующей жировой ткани пациентам с изолированной лептиновой недостаточностью вследствие мутации гена лептина, а также лицам с тяжелыми формами липодистрофии, вызванной нарушениями адипогенеза, может привести к коррекции патологических проявлений без необходимости пожизненных инъекций этого гормона.

На сегодняшний день известно, что БЖТ способна производить более 20 различных секретлируемых продуктов, обладающих функцией гормонов или цитокинов, и которые носят общее название *адипокинов* [15]. Некоторые из этих факторов синтезируются исключительно в БЖТ (например, лептин и адипонектин), другие производятся в других тканях, включая БЖТ (например, аполипопротеин Е (АпоЕ), антагонист рецептора интерлейкина 1 (IL-1RA) или фактор некроза опухолей (TNF)). И хотя для многих факторов описан фенотип мышей, у которых этот фактор генетически удален с помощью технологии «нокаута», связь дефицита того или иного адипокина с человеческой патологией прослежена лишь для части из них (табл.). Так, врожденная недостаточность лептина у людей приводит к тяжелой форме ожирения с началом в раннем детстве [16, 17]. Нанизм, резистентный к действию гормона роста и вызванный недостаточностью инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) [18, 19], гиперлиппротеинемия вследствие генетического дефекта АпоЕ [20, 21] или недостатка липопротеиновой липазы (ЛПЛ) [22], нарушение свертываемости крови как следствие недостаточности ингибитора активатора плазминогена 1 (РАI-1) [23] описаны в клинической литературе. Эти редкие заболевания представляют собой потенциальные показания для пересадок нормальной БЖТ с целью заместительной терапии.

## ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КАК ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Большинство состояний, вызванных дефицитом системного белкового фактора (гормона, цитоки-

Таблица

## Некоторые факторы, секретируемые БЖТ

Фактор	Фенотип «нокаута» гена у мышей	Ссылка	Клинические проявления
Адипонектин	Резистентность к инсулину	67, 68	
Адипсин	Резистентность к инсулину	69, 70	
Адреномедуллин	Резистентность к инсулину	71, 72	
Ангиотензиноген	Гипотензия, аномалия почек	73, 74	
Антагонист рецептора интерлейкина-1 (IL-1Ra)	Задержка роста, устойчивость к ожирению, полиартрит	75, 76	
Апелин		77	
Аполипопротеин Е (АpoE)	Гиперхолестеринемия, атеросклероз, гепатостеатоз	78–80	20, 21
Белок, стимулирующий ацилирование (ASP)	Устойчивость к ожирению, увеличение расхода энергии	81, 82	
Васпин		83	
Висфатин		84	
Ингибитор активатора плазминогена 1 (PAI-1)	Устойчивость к тромбозам, кровоточивость	85–87	23
Инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1)	Карликовость, мужское бесплодие	88–90	18, 19
Интерлейкин-6 (IL-6)	Предрасположенность к инфекциям	91–93	
Лептин	Ожирение, бесплодие, резистентность к инсулину, гипотермия	6	16, 17
Липопротеиновая липаза (LPL)	Гипертриглицеридемия, летальность гомозигот	94–96	22
Миостатин	Устойчивость к ожирению и диабету	97	
Оментин		98	
Остеонектин	Ожирение	99	
Преадипоцитарный фактор-1 (Pref-1)	Задержка роста, ожирение	100, 101	
Резистин		102	
Трансформирующий ростовой фактор бета (TGFβ)	Летальное генерализованное воспаление	103, 104	
Фактор некроза опухолей (TNF)	Чувствительность к инфекциям	105, 106	

на) корректируются путем назначения очищенных или рекомбинантных препаратов, то есть с помощью заместительной терапии. Так, гипофизарный нанизм лечится гормоном роста, сахарный диабет 1-го типа – инсулином, а гемофилия – факторами свертываемости. Препарат обычно вводится парентерально от одного до нескольких раз в день с разной степенью успеха. Недостатками такого лечения являются болезненность (особенно у детей), психологическое чувство «привязанности» к лекарству, «обреченности», кратковременность эффектов и потребность в повторных дозах, отсутствие тонкого физиологического «тюнинга» дозы в зависимости от потребностей. Так, например, инъекции инсулина, спасая жизнь больному, не гарантируют защиты от поздних осложнений диабета – нейропатии, ангиопатии, нефропатии. Поэтому трансплантация тканей или клеток, экспрессирующих интактный ген, кодирующий дефицитный фактор (и предпочтительно рецепторы к регулирующим сигналам), долго живущих и способных к самовоспроизведению, представляется привлекательной альтернативой. Трансплантация нормальной ткани (БЖТ) особенно предпочтительна для лечения состояний

неясного молекулярного патогенеза, таких как липодистрофии. Применительно к трансплантации БЖТ необходимо отметить ее техническую простоту и то, что аутологичные пересадки жировой ткани хорошо отработаны пластическими и реконструктивными хирургами [24].

## ДВЕ ОСНОВНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ТРАНСПЛАНТАЦИОННЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

Для реципиента, страдающего генетически обусловленным дефицитом того или иного фактора, в том числе адипокина, трансплантат должен быть нормальным, то есть «чужим», аллогенным. Не будем здесь рассматривать возможности генетической модификации «своей» ткани с последующей ауто трансплантацией, так как генная терапия теоретически может быть проведена напрямую, *in vivo*, без пересадок. Однако аллогенные трансплантации ограничены двумя серьезными факторами: 1) наличием (отсутствием) подходящего донора; 2) необходимостью иммуносупрессии с целью предотвращения отторжения. Уникальность жировой ткани как пересаживаемого органа заключается в

том, что донорская БЖТ является гораздо более доступным материалом, чем другие ткани (роговица) или органы (сердце, почки), нехватка которых является основным препятствием к пересадкам всем нуждающимся в этом. Теоретически БЖТ доступна почти без ограничений. Например, по данным американских исследователей, около 60% населения США обладает избыточным весом [25], и часть таких людей подвергает себя липоредуцирующим операциям [26], что облегчает поиск донора, желающего поделиться своим жиром. В отличие от пересадок других органов донором БЖТ без риска для здоровья или жизни может быть любой человек, включая родственников пациента. Этот факт имеет еще и то преимущество, что позволяет подобрать донора, максимально подходящего по антигенам гистосовместимости, что позволило бы обходиться минимальной иммуносупрессией или даже обойтись без нее. Однако на практике подбор полностью совместимой пары донор–реципиент может оказаться трудной задачей, и реалистичнее будет признать, что пересаженная БЖТ будет распознаваться как аллогенная.

### **ОТТОРГАЕТСЯ ЛИ ПЕРЕСАЖЕННАЯ АЛЛОГЕННАЯ БЖТ?**

Свободная (бессосудистая) трансплантация БЖТ издавна применяется в пластической хирургии для восстановления дефектов мягких тканей [27, 28] и, таким образом, является аутологичной и не вызывает реакции отторжения. Аллогенные пересадки БЖТ у людей не применялись, если не считать случайных фрагментов жировой ткани, связанных с органами трансплантатами. Судьба этих фрагментов, скорее всего, повторяла судьбу пересаженного органа, но никогда специально не изучалась. Учитывая низкую степень васкуляризации жировой ткани, можно было бы предположить, что БЖТ не сильно подвержена аллогенному отторжению, однако это предположение не подтвердилось.

Ранние экспериментальные работы по пересадкам БЖТ мышам были предприняты без использования чистых линий животных и заканчивались рассасыванием или склерозированием жирового трансплантата, что свидетельствовало об отторжении [29]. С появлением чистых линий мышей было показано, что жировой трансплантат выживает только на F1 гибридах [30, 31]. В более поздних работах с использованием чистых линий и функционального мониторинга было показано, что аллогенный жировой трансплантат отторгается быстрее, чем начинает функционировать с физиологически-значимой полнотой, в то время как сингенный трансплантат приживляется и остается функциональным неопределенно долгое время [32]. Систе-

ма адаптивного иммунитета оказалась ведущей в отторжении, потому что мыши с генетически инактивированным *Rag-1* геном и лишённые зрелых Т- и В-лимфоцитов [33] не отторгали аллогенный жир. У иммунокомпетентных мышей удаление Т-лимфоцитов с помощью моноклональных антител к CD3ε-молекуле приводило к сохранению трансплантата на протяжении времени действия антител; прекращение инъекций приводило к восстановлению популяции Т-клеток и немедленному отторжению [32]. Интересно, что удаления только CD4+ или только CD8+ Т-лимфоцитов было недостаточно для предотвращения отторжения. Таким образом, жировой аллотрансплантат становится легкой мишенью для отторжения, которое может быть опосредовано как CD4+, так и CD8+ лимфоцитами.

### **МОЖЕТ ЛИ ЧЕЛОВЕЧЕСКАЯ БЖТ СОХРАНЯТЬ ФУНКЦИОНАЛЬНОСТЬ ПОСЛЕ СВОБОДНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ?**

В опытах с использованием человеческой БЖТ в виде мелкой дисперсии, полученной в ходе липосакции по косметическим показаниям, было обнаружено, что БЖТ человека остается функциональной в течение, по меньшей мере, 100 дней после пересадки, если не подвергается отторжению. В иммунодефицитных лептин-дефицитных мышках обнаруживали циркулирующий человеческий лептин и эффекты его терапевтического действия: снижение резистентности к инсулину, ожирения и гепатостеатоза [34]. Таким образом, несмотря на двойной стресс липосакции и подкожной пересадки, жировая ткань человека сохраняет эндокринную функцию в течение длительного времени.

### **ИММУНОСУПРЕССАНТЫ ИЛИ ДОНОР-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ?**

Поскольку получение функционального жира, пригодного для пересадок, методом липосакции реально и не сопряжено с большим риском для донора, поскольку подбор донора, полностью совместимого по HLA, может оказаться трудной задачей, и поскольку аллогенная БЖТ легко отторгается иммунной системой реципиента, возникает вопрос о создании иммунологической неотвечаемости на трансплантат. В классической трансплантологии, когда пересадку сердца, почки или костного мозга производят по жизненным показаниям, иммуносупрессия спасает жизни. Но иммуносупрессивные препараты, кроме того, что угнетают иммунитет неспецифическим образом и ставят реципиента лицом к лицу с инфекциями, обладают еще и токсичностью. Например, циклоспорин А и такролимус обладают нефротоксичностью [35, 36], рапамицин вызывает

гиперлипидемию и лейкопению [37], азатиоприн и микофенолат подавляют гематопоез [38, 39], глюкокортикоиды вызывают гипертензию и инсулинорезистентность [40], а анти-CD3 антитела (ОКТ3, теплизумаб) вызывают синдром «выброса цитокинов» [41, 42], хотя последний препарат – в гораздо меньшей степени. Новые иммуносупрессанты, действие которых основано на блокаде молекул клеточных мембран лимфоцитов моноклональными антителами, находятся в стадии исследования эффективности и токсичности, в надежде избежать побочных эффектов [43–50]. Принимая во внимание высокую токсичность существующих препаратов и тот факт, что пересадки аллогенной БЖТ, по всей видимости, не будут производиться по жизненным показаниям (особенно при наличии рекомбинантных факторов заместительной терапии в инъекциях), приходится признать, что риски от осложнений иммуносупрессии будут перевешивать преимущества трансплантаций БЖТ. А следовательно, необходимо искать способы создания иммунологической неотвечаемости на аллотрансплантат без неспецифической иммуносупрессии. Таким подходом может быть создание донор-специфической толерантности.

Главной особенностью такой толерантности является ее специфичность к HLA донора без общего угнетения иммунной системы. Отвечаемость на аллоантигены «третьей стороны» (то есть на аллели, отсутствующие у донора-толерогена) при этом сохраняется, так же как и ответы на патогены и вакцины. Создание донор-специфической толерантности – идеальное решение проблемы совместимости и мечта каждого трансплантолога.

Специфическая толерантность к аллоантигенам донора может быть индуцирована разными механизмами в разных экспериментальных системах. Одним из наиболее часто применяемых является смешанный гематопозитический химеризм, получаемый посредством пересадки костного мозга; при этом клетки иммунной системы донора стабильно сосуществуют с клетками реципиента в различных соотношениях – в интервале между 1 и 99% [51]. Полный химеризм, то есть полное замещение клеток иммунной системы реципиента клетками донора, менее желательно, так как несет риск развития «реакции трансплантата против хозяина» [52–54]. Предполагают, что в основе феномена донор-специфической толерантности при пересадке костного мозга лежит удаление аллореактивных Т-лимфоцитов реципиента в ходе негативной селекции в тимусе, который заселяют макрофаги донора [54]. Однако практическая привлекательность «голубой мечты» трансплантолога омрачается необходимостью серьезной лучевой или медикаментозной миелоаблативной подготовки реципиента к принятию клеток донора [45, 55, 56], и поэтому она приме-

няется только при трансплантации костного мозга, тогда как трансплантация других органов отдана на откуп иммуносупрессии.

Индукция донор-специфической толерантности с помощью методов, не требующих тяжелой миелоабляции, является заманчивой альтернативой. В экспериментальных исследованиях было показано, что предшествующая трансплантации трансфузия донорской крови, облученной ультрафиолетом *ex vivo*, может привести к донор-специфической толерантности [57, 58]. Эта толерантность, вероятно, развивается благодаря экспансии регуляторных Т лимфоцитов (Treg клеток), фенотип которых описывается как CD4+CD25+FoxP3+ [59], CD4-CD8- [60], CD4+CD25- [61], CD8+CD25+ [62], или CD8+FoxP3+ [63]. Способность Treg-клеток подавлять аллореактивность может быть связана с их секрецией таких противовоспалительных цитокинов, как IL-4, IL-10 и TGFβ [64–66]. Сам метод выгодно отличается простотой и минимальной инвазивностью, а также практически лишен какой бы то ни было токсичности. Применительно к будущим клиническим пересадкам аллогенной БЖТ можно надеяться, что в случае доказанной клинически возможности создания донор-специфической толерантности с помощью ультрафиолетового облучения клеток донора *ex vivo* этот метод можно будет рассматривать как адекватный с точки зрения риска для нужд трансплантаций БЖТ. Этот и другие новые методы, имеющие минимальные побочные эффекты и высокую специфичность, могли бы способствовать тому, чтобы клинические трансплантации БЖТ с заместительной целью стали реальностью.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Жировая ткань является многопрофильным эндокринным органом, секретирующим ряд важнейших факторов. Генетическое отсутствие или функциональный дефект некоторых из них приводит к состояниям и болезням, которые теоретически могут быть скорректированы с помощью трансплантации нормальной жировой ткани. Доступность жировой ткани от живых доноров с возможностью типирования по HLA выгодно отличает такие пересадки. Появление новых клинических методов создания донор-специфической толерантности смогло бы способствовать применению таких пересадок на практике.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Gold RH, Steinbach HL. Lipomatrophic diabetes mellitus (generalized lipodystrophy): roentgen findings in two brothers with congenital disease. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1967 Dec; 101 (4): 884–896.

2. Seip M, Trygstad O. Generalized lipodystrophy, congenital and acquired (lipoatrophy). *Acta Paediatr.* 1996; Suppl 13: 2.
3. Pardini VC, Victoria IM, Rocha SM, Andrade DG, Rocha AM, Pieroni FB et al. Leptin levels, beta-cell function, and insulin sensitivity in families with congenital and acquired generalized lipoatrophic diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 503–508.
4. Moitra J, Mason MM, Olive M, Krylov D, Gavrilova O, Marcus-Samuels B et al. Life without white WAT: a transgenic mouse. *Genes Dev.* 1998, 12: 3168–3181.
5. Gavrilova O, Marcus-Samuels B, Graham D, Kim JK, Shulman GI, Castle AL et al. Surgical implantation of adipose tissue reverses diabetes in lipoatrophic mice. *J Clin Invest.* 2000; 105: 271–278.
6. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994; 372: 425–432.
7. Shimomura I, Hammer RE, Ikemoto S, Brown MS, Goldstein JL. Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy. *Nature.* 1999; 401: 73–76.
8. Colombo C, Cutson JJ, Yamauchi T, Vinson C, Kadowaki T, Gavrilova O et al. Transplantation of adipose tissue lacking leptin is unable to reverse the metabolic abnormalities associated with lipoatrophy. *Diabetes.* 2002; 51: 2727–2733.
9. Chessler SD, Fujimoto WY, Shofer JB, Boyko EJ, Weigle DS. Increased plasma leptin levels are associated with fat accumulation in Japanese Americans. *Diabetes.* 1998; 47: 239–243.
10. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature.* 1998; 395: 763–770.
11. Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Annu Rev Physiol.* 2000; 62: 413–437.
12. Ingalis AM, Dickie MM, Snell GD. Obese, a new mutation in the house mouse. *J Hered.* 1950; 41: 317.
13. Klebanov S, Astle CM, De Simon O, Ablamunits V, Harrison DE. Transplantation of normal adipose tissue to female ob/ob mice protects them from obesity, normalizes their insulin sensitivity and restores fertility. *J Endocrinol.* 2005; 186: 203–211.
14. Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obesity.* 2002; 26: 1407–1433.
15. Proenca AR, Sertie RA, Oliveira AC, Campaana AB, Caminhoto RO, Chimin P et al. New concepts in white adipose tissue physiology. *Braz J Med Biol Res.* 2014; 47: 192–205.
16. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature.* 1997; 387: 903–908.
17. Strobel A, Issad T, Camoin L, Ozata M, Strosberg AD. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat Genet.* 1998; 3: 213–215.
18. Woods KA, Camacho-Hubner C, Clark AJL, Savage MO. Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of insulin-like growth factor I gene. *New Engl J Med.* 1996; 355: 1363–1367.
19. Bonapace G, Concolino D, Formicola S, Strisciuglio P. A novel mutation in a patient with insulin-like growth factor 1 (IGF1) deficiency. *J Med Genet.* 2003; 40: 913–917.
20. Ghiselli G, Schaefer EJ, Gascon P, Brewer HB, Jr. Type III hyperlipoproteinemia associated with apolipoprotein E deficiency. *Science.* 1981; 214: 1239–1241.
21. Zannis VI, Breslow JL. Characterization of a unique human apolipoprotein E variant associated with type III hyperlipoproteinemia. *J. Biol. Chem.* 1980; 255: 1759–1762.
22. Hayden MR, Ma Y. Molecular genetics of human lipoprotein lipase deficiency. *Mol Cell Biochem.* 1992; 113: 171–176.
23. Dieval J, Nguyen G, Gross S, Delobel J, Kruithof EKO. A lifelong bleeding disorder associated with a deficiency of plasminogen activator inhibitor type 1. *Blood.* 1991; 77: 528–532.
24. Billings E Jr, May JW Jr. Historical review and present status of free fat graft autotransplantation in plastic and reconstructive surgery. *Plast Reconstr Surg.* 1989; 83: 368–381.
25. Wyatt HR. The prevalence of obesity. *Prim Care.* 2003; 30: 267–279.
26. Fagan FD. Liposuction. An update on one of the most frequently performed and controversial surgeries. *Can Oper Room Nurs J.* 2001; 19: 22–24.
27. Billings E Jr, May JW Jr. Historical review and present status of free fat graft autotransplantation in plastic and reconstructive surgery. *Plast Reconstr Surg.* 1989; 83: 368–381.
28. Sommer B, Sattler G. Current concepts of fat graft survival: histology of aspirated adipose tissue and review of the literature. *Dermatol Surg.* 2000; 26: 1159–1166.
29. Hausberger FX. Behavior of transplanted adipose tissue of hereditary obese mice. *Anat Rec.* 1959; 135: 109–113.
30. Liebelt RA. Response of adipose tissue in experimental obesity as influenced by genetic, hormonal and neurogenic factors. *Ann NY Acad Sci.* 1963; 110: 723–748.
31. Meade CJ, Ashwell M, Sowter C. Is genetically transmitted obesity due to an adipose tissue defect? *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 1979; 205: 395–410.
32. Ablamunits V, Goldstein AJ, Tovbina MH, Gaetz HP, Klebanov S. Acute rejection of white adipose tissue allograft. *Cell Transplant.* 2007; 16 (4): 375–390.
33. Mombaerts P, Iacomini J, Johnson RS, Herrup K, Tonegawa S, Papaioannou VE. RAG-1-deficient mice have no mature B and T lymphocytes. *Cell.* 1992; 68: 869–877.
34. Ablamunits V, Klebanov S, Giese SY, Herold KC. Functional human to mouse adipose tissue xenotransplantation. *J Endocrinol.* 2012 Jan; 212 (1): 41–47.
35. McDiarmid SV, Ettenger RB, Hawkins RA et al. The impairment of true glomerular filtration rate in long-term cyclosporine-treated pediatric allograft recipients. *Transplantation.* 1990; 49: 81–85.

36. Fisher NC, Nightingale PG, Gunson BK, Lipkin GW, Neuberger JM. Chronic renal failure following liver transplantation: A retrospective analysis. *Transplantation*. 1998; 66: 59–66.
37. Stepkowski SM. Molecular targets for existing and novel immunosuppressive drugs. *Expert Rev Mol Med*. 2000, Jun 21: 1–23.
38. Min DI, Monaco AP. Complications associated with immunosuppressive therapy and their management. *Pharmacotherapy*. 1991; 11: 119S–125S.
39. Danesi R, Del Tacca M. Hematologic toxicity of immunosuppressive treatment. *Transplant Proc*. 2004; 36: 703–704.
40. Boitard C, Bach JF. Long term complications on conventional immunosuppressive treatment. *Adv Nephrol*. 1989; 18: 335–354.
41. Ferran C, Sheenan K, Dy M et al. Cytokine-related syndrome following injection of anti-CD3 monoclonal antibody: further evidence for transient in vivo T cell activation. *Eur J Immunol*. 1990; 20: 509–515.
42. Sgro C. Side effects of a monoclonal antibody, muromonab CD3/orthoclone OKT3: Bibliographic review. *Toxicology*. 1995; 105: 23–29.
43. Kupiec-Weglinski JW, Padberg W, Uhteg LC, Towpik E, Lord RH, Ma L et al. Anti-interleukin-2 receptor (IL-2R) antibody against rejection of organ grafts. *Transplant Proc*. 1987; 19: 591–593.
44. Larsen CP, Elwood ET, Alexander DZ, Ritchie SC, Hendrix R, Tucker-Burden C et al. Long-term acceptance of skin and cardiac allografts after blocking CD40 and CD28 pathways. *Nature*. 1996; 381: 434–437.
45. Qin S, Cobbold S, Benjamin R, Waldmann H. Induction of classical transplantation tolerance in the adult. *J Exp Med*. 1989; 169: 779–794.
46. Newell KA, He G, Guo Z, Kim O, Szot GL, Rulifson I et al. Cutting edge: blockade of the CD28/B7 costimulatory pathway inhibits intestinal allograft rejection mediated by CD4+ but not CD8+ T cells. *J Immunol*. 1999; 163: 2358–2362.
47. Tinubu SA, Hakimi J, Kondas JA, Bailon P, Familletti PC, Spence C et al. Humanized antibody directed to the IL-2 receptor beta-chain prolongs primate cardiac allograft survival. *J Immunol*. 1994; 153: 4330–4338.
48. Thomas JM, Hubbard WJ, Sooudi SK, Thomas FT. STEALTH matters: a novel paradigm of durable primate allograft tolerance. *Immunol Rev*. 2001; 183: 223–233.
49. Laub R, Brecht R, Dorsch M, Valley U, Wenk K, Emmrich F. Anti-human CD4 induces peripheral tolerance in a human CD4+, murine CD4-, HLA-DR+ advanced transgenic mouse model. *J Immunol*. 2002; 169: 2947–2955.
50. Kirk AD, Burkly LC, Batty DS, Baumgartner RE, Berling JD, Buchanan K et al. Treatment with humanized monoclonal antibody against CD154 prevents acute renal allograft rejection in nonhuman primates. *Nat Med*. 1999; 5: 686–690.
51. Gozzo JJ, Wood ML, Monaco AP. Use of allogenic, homozygous bone marrow cells for the induction of specific immunologic tolerance in mice treated with antilymphocyte serum. *Surg Forum*. 1970; 21: 281–284.
52. De Vries-van der Zwan A, Besseling AC, van Twuyver E, Boog CJP, de Waal LP. A substantial level of mixed chimerism is required for the induction of permanent transplantation tolerance. *Transplant Immunol*. 1996; 4: 232–240.
53. Wekerle T, Sykes M. Mixed chimerism and transplantation tolerance. *Annu Rev Med*. 2001; 52: 353–370.
54. Wekerle T, Blaha P, Koporc Z, Bigenzahn S, Pusch M, Muehlbacher F. Mechanisms of tolerance induction through the transplantation of donor hematopoietic stem cells: central versus peripheral tolerance. *Transplantation*. 2003; 75: 21S–25S.
55. Sharabi Y, Sachs DH. Mixed chimerism and permanent specific transplantation tolerance induced by a nonlethal preparative regimen. *J Exp Med*. 1989; 169: 493–502.
56. Down JD, Tarbell NJ, Thames HD, Mauch PM. Syngeneic and allogeneic bone marrow engraftment after total body irradiation: dependence on dose, dose rate, and fractionation. *Blood*. 1991; 77: 661–669.
57. Kripke ML. Antigenicity of murine skin tumors induced by ultraviolet light. *J Natl Cancer Inst*. 1974; 53: 1333–1336.
58. Aubin F, Mousson C. Ultraviolet light-induced regulatory (suppressor) T cells: an approach for promoting induction of operational allograft tolerance? *Transplantation*. 2004; 77 (1 Suppl): S29–31.
59. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science*. 2003; 299: 1057–1061.
60. Wang R, Wang-Zhu Y, Grey H. Interactions between double positive thymocytes and high affinity ligands presented by cortical epithelial cells generate double negative thymocytes with T cell regulatory activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Feb 19; 99 (4): 2181–2186.
61. Dieckmann D, Bruett CH, Ploettner H, Lutz MB, Schuler G. Human CD4(+)CD25(+) regulatory, contact-dependent T cells induce interleukin 10-producing, contact-independent type 1-like regulatory T cells. *J Exp Med*. 2002; 196: 247–253.
62. Cosmi L, Liotta F, Lazzeri E, Francalanci M, Angelelli R, Mazzinghi B et al. Human CD8+CD25+ thymocytes share phenotypic and functional features with CD4+CD25+ regulatory thymocytes. *Blood*. 2003; 102: 4107–4114.
63. Liu J, Liu Z, Witkowski P, Vlad G, Manavalan JS, Scotto L et al. Rat CD8+ FOXP3+ T suppressor cells mediate tolerance to allogeneic heart transplants, inducing PIR-B in APC and rendering the graft invulnerable to rejection. *Transpl Immunol*. 2004; 13: 239–247.
64. Rivas JM, Ullrich SE. The role of IL-4, IL-10, and TNF-alpha in the immune suppression induced by ultraviolet radiation. *J Leukoc Biol*. 1994; 56: 769–775.
65. Schwarz A, Beissert S, Grosse-Heitmeyer K, Gunzer M, Bluestone JA, Grabbe S et al. Evidence for functional relevance of CTLA-4 in ultraviolet-radiation-induced tolerance. *J Immunol*. 2000; 165: 1824–1831.
66. Tomimori Y, Ikawa Y, Oyaizu N. Ultraviolet-irradiated apoptotic lymphocytes produce interleukin-10 by themselves. *Immunol Lett*. 2000; 71: 49–54.

67. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem.* 1995; 270: 26746–26749.
68. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med.* 2002; 8: 731–737.
69. Cook KS, Min HY, Johnson D, Chaplinsky RJ, Flier JS, Hunt CR et al. Adipsin: a circulating serine protease homolog secreted by adipose tissue and sciatic nerve. *Science.* 1987; 237: 402–405.
70. White RT, Damm D, Hancock N, Rosen BS, Lowell BB, Usher P et al. Human adipsin is identical to complement factor D and is expressed at high levels in adipose tissue. *J Biol Chem.* 1992; 267: 9210–9213.
71. Li Y, Totsune K, Takeda K, Furuyama K, Shibahara S, Takahashi K. Decreased expression of adrenomedullin during adipocyte-differentiation of 3T3-L1 cells. *Hypertens Res.* 2003; 26 Suppl: S41–44.
72. Shimosawa T, Ogihara T, Matsui H, Asano T, Ando K, Fujita T. Deficiency of adrenomedullin induces insulin resistance by increasing oxidative stress. *Hypertension.* 2003; 41: 1080–1085.
73. Cassis LA, Saye J, Peach MJ. Location and regulation of rat angiotensinogen messenger RNA. *Hypertension.* 1988; 11 (6 Pt 2): 591–596.
74. Kim HS, Krege JH, Kluckman KD, Hagaman JR, Hodgins JB, Best CF et al. Genetic control of blood pressure and the angiotensinogen locus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995; 92: 2735–2739.
75. Juge-Aubry CE, Somm E, Chicheportiche R, Burger D, Pernin A, Cuenod-Pittet B et al. Regulatory effects of interleukin (IL)-1, interferon-beta, and IL-4 on the production of IL-1 receptor antagonist by human adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 2652–2658.
76. Horai R, Saijo S, Tanioka H, Nakae S, Sudo K, Okahara A et al. Development of chronic inflammatory arthropathy resembling rheumatoid arthritis in interleukin 1 receptor antagonist-deficient mice. *J Exp Med.* 2000; 191: 313–320.
77. Chun HJ, Ali ZA, Kojima Y, Kundu RK, Sheikh AY, Agrawal R et al. Apelin signaling antagonizes Ang II effects in mouse models of atherosclerosis. *J Clin Invest.* 2008; 118: 3343–3354.
78. Plump AS, Smith JD, Hayek T, Aalto-Setälä K, Walsh A, Verstuyft JG et al. Severe hypercholesterolemia and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice created by homologous recombination in ES cells. *Cell.* 1992; 71: 343–353.
79. Zhang SH, Reddick RL, Piedrahita JA, Maeda N. Spontaneous hypercholesterolemia and arterial lesions in mice lacking apolipoprotein E. *Science.* 1992; 258: 468–471.
80. Kuipers F, Lin Y, Havinga R, Bloks V, Verkade HJ, Jong MC et al. Impaired production of very low density lipid proteins by apolipoprotein E-deficient mouse hepatocytes in primary culture. *J Clin Invest.* 1997; 100: 2915–2922.
81. Murray I, Havel PJ, Sniderman AD, Cianflone K. Reduced body weight, adipose tissue, and leptin levels despite increased energy intake in female mice lacking acylation-stimulating protein. *Endocrinology.* 2000; 141: 1041–1049.
82. Xia Z, Sniderman AD, Cianflone K. Acylation-stimulating protein (ASP) deficiency induces obesity resistance and increased energy expenditure in ob/ob mice. *J Biol Chem.* 2002; 277: 45874–45879.
83. Wada J. Vaspin: a novel serpin with insulin-sensitizing effects. *Expert Opin Investig Drugs.* 2008; 17: 327–333, doi: 10.1517/13543784.17.3.327.
84. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science.* 2005; 307: 426–430.
85. Sawdey M, Loskutoff DJ. Regulation of murine type 1 plasminogen activator inhibitor gene expression *in vivo*. Tissue specificity and induction by lipopolysaccharide, tumor necrosis factor- $\alpha$ , and transforming growth factor- $\beta$ . *J Clin Invest.* 1991; 88: 1346–1353.
86. Samad F, Yamamoto K, Loskutoff DJ. Distribution and regulation of plasminogen activator inhibitor-1 in murine adipose tissue *in vivo*. Induction by tumor necrosis factor-alpha and lipopolysaccharide. *J Clin Invest.* 1996; 97: 37–46.
87. Carmeliet P, Stassen JM, Schoonjans L, Ream B, Van den Oord JJ, De Mol M et al. Plasminogen activator inhibitor-1 gene-deficient mice. II. Effects on hemostasis, thrombosis, and thrombolysis. *J Clin Invest.* 1993; 92: 2756–2760.
88. Doglio A, Dani C, Fredrikson G, Grimaldi P, Ailhaud G. Acute regulation of insulin-like growth factor-I gene expression by growth hormone during adipose cell differentiation. *EMBO J.* 1987; 6: 4011–4016.
89. Liu J-P, Baker J, Perkins AS, Robertson EJ, Efstratiadis A. Mice carrying null mutations of the genes encoding insulin-like growth factor I (Igf-1) and type 1 IGF-I receptor (Igf1r). *Cell.* 1993; 75: 59–72.
90. Baker J, Hardy MP, Zhou J, Bondy C, Lupu F, Bellve AR et al. Effects of an IGF1 gene null mutation on mouse reproduction. *Mol Endocrinol.* 1996; 10: 903–918.
91. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, *in vivo*. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 4196–4200.
92. Kopf M, Baumann H, Freer G, Freudenberg M, Lammers M, Kishimoto T et al. Impaired immune and acute phase response in interleukin-6-deficient mice. *Nature.* 1994; 368: 339–342.
93. Dalrymple SA, Slattery R, Aud DM, Krishna M, Lucian LA, and Murray R. Interleukin-6 is required for a protective immune response to systemic *Escherichia coli* infection. *Infect. Immun.* 1996; 64: 3231–3235.
94. Fried SK, DiGirolamo M. Lipoprotein lipase secretion from isolated rat fat cells of different size. *Life Sci.* 1986; 39: 2111–2119.
95. Coleman T, Seip RL, Gimble JM, Lee D, Maeda N, Semenkovich CF. COOH-terminal disruption of lipoprotein lipase in mice is lethal in homozygotes, but heterozy-

- gotes have elevated triglycerides and impaired enzyme activity. *J Biol Chem.* 1995; 270: 12518–12525.
96. Weinstock PH, Bisgaier CL, Aalto-Setälä K, Radner H, Ramakrishnan R, Levak-Frank S et al. Severe hypertriglyceridemia, reduced high density lipoprotein, and neonatal death in lipoprotein lipase knockout mice. Mild hypertriglyceridemia with impaired very low density lipoprotein clearance in heterozygotes. *J Clin Invest.* 1995; 96: 2555–2568.
  97. McPherron AC, Lee SJ. Suppression of body fat accumulation in myostatin-deficient mice. *J Clin Invest.* 2002; 109: 595–601.
  98. Yang RZ, Lee MJ, Hu H, Pray J, Wu HB, Hansen BC et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006; 290: E1253–E1261.
  99. Bradshaw AD, Graves DC, Motamed K, Sage EH. SPARC-null mice exhibit increased adiposity without significant differences in overall body weight. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003; 100: 6045–6050.
  100. Smas CM, Sul HS. Pref-1, a protein containing EGF-like repeats, inhibits adipocyte differentiation. *Cell.* 1993; 73: 725–734.
  101. Moon YS, Smas CM, Lee K, Villena JA, Kim KH, Yun EJ et al. Mice lacking paternally expressed Pref-1/Dlk1 display growth retardation and accelerated adiposity. *Mol Cell Biol.* 2002; 22: 5585–5592.
  102. Steppan CM, Brown EJ, Wright CM, Bhat S, Banerjee RR, Dai CY et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature.* 2001; 409: 307–312.
  103. Richardson RL, Campion DR, Hausman GJ, Wright JT. Transforming growth factor type beta (TGF-beta) and adipogenesis in pigs. *J Anim Sci.* 1989; 67: 2171–2180.
  104. Kulkarni AB, Huh CG, Becker D, Geiser A, Lyght M, Flanders KC et al. Transforming growth factor beta 1 null mutation in mice causes excessive inflammatory response and early death. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993; 90: 770–774.
  105. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science.* 1993; 259: 87–91.
  106. Roach DR, Bean AG, Demangel C, France MP, Briscoe H, Britton WJ. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection. *J Immunol.* 2002; 168 (9): 4620–4627.

Статья поступила в редакцию 01.09.2014 г.