

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ / REVIEWS

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-4-388-394

**Роль адипокинов в формировании
кардиометаболических нарушений у человека****В.И. Алфёрова, С.В. Мустафина**

*Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины –
филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук»
630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

Аннотация

В обзоре представлены результаты исследований возможных механизмов, посредством которых реализуется влияние адипокинов на сердечно-сосудистую систему. Проанализированы такие адипокины и цитокины, как адипонектин, лептин, резистин, адипсин, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α . Приводятся данные о патогенетических и клинических особенностях выработки данных биологически активных веществ и их влияния на метаболизм. Проанализированы тематические источники из баз данных PubMed, РИНЦ.

Ключевые слова: адипокины, цитокины, ожирение, сахарный диабет, адипонектин, лептин, резистин, адипсин, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли альфа.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа проведена в рамках бюджетной темы, рег. № 122031700094-5 «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению».

Автор для переписки: Алфёрова В.И., e-mail: lady.alfyorova2009@yandex.ru

Для цитирования: Алфёрова В.И., Мустафина С.В. Роль адипокинов в формировании кардиометаболических нарушений у человека. *Атеросклероз*, 2022; 18 (4): 388–394. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-4-388-394

**The role of adipokines in the development
of cardiometabolic disorders in humans****V.I. Alferova, S.V. Mustafina**

*Research Institute of Internal and Preventive Medicine,
Branch of the Institute of Cytology and Genetics,
Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russia*

Abstract

The review presents the results of studies of possible mechanisms through which the effect of adipokines on the cardiovascular system is realized. Such adipokines and cytokines as adiponectin, leptin, resistin, adipsin, interleukin 6, tumor necrosis factor α are analyzed. Data are given on the pathogenetic and clinical features of the production of these biologically active substances and their effect on metabolism. Thematic sources from PubMed and RSCI databases are analyzed.

Keywords: adipokines, cytokines, obesity, diabetes mellitus, adiponectin, leptin, resistin, adipsin, interleukin 6, tumor necrosis factor alpha.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest

Funding. The work was carried out within the framework of the budgetary theme of research work Reg. No. 122031700094-5 “Epidemiological monitoring of the health status of the population and the study of genetic and molecular biological mechanisms for the development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their diagnosis, prevention and treatment”.

Correspondence: Alferova V.I., e-mail: lady.alfyorova2009@yandex.ru

Citation: Alferova V.I., Mustafina S.V. The role of adipokines in the development of cardiometabolic disorders in humans. *Atherosclerosis*, 2022; 18 (4): 388–394. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-4-388-394

Введение

Распространенность ожирения в России и мире высока и продолжает увеличиваться [1], также возрастает частота кардиоваскулярной патологии и нарушений углеводного обмена [2]. В настоящее время в научном сообществе жировая ткань рассматривается как крупнейший эндокринный орган, продуцирующий большое количество различных веществ – адипокинов (адипоцитокинов) [3]. Изучение природы адипокинов и механизмов их действия привело к разработке концепции низкоинтенсивного (мезенхимального) воспаления [4]. При чрезмерном отложении жира, особенно в абдоминальной области, возникает дисфункция жировой ткани, способствующая нарушению выработки адипокинов и цитокинов, некоторые из них обладают способностью напрямую влиять на сердечно-сосудистую систему и метаболизм [5]. В настоящем обзоре рассмотрены некоторые ключевые адипоцитокины (адипонектин, лептин, резистин, адипсин, интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли альфа (ФНО α)) в контексте формирования кардиометаболического профиля.

Цель обзора – изучить механизмы, посредством которых реализуется влияние адипоцитокинов на кардиометаболический профиль человека, по данным литературы.

Адипонектин

Адипонектин представляет собой пептид с молекулярной массой около 28 кДа [6], который вырабатывается клетками белой жировой ткани преимущественно абдоминальной области непосредственно в кровь и связывается со своими рецепторами, экспрессирующимися в эндотелиальных клетках, миокарде, скелетных мышцах, синовиальных оболочках, печени, жировой ткани [7, 8]. На экспериментальных моделях показано, что основные эффекты этого адипокина реализуются благодаря ингибированию адгезии моноцитов к эндотелию и трансформации макрофагов в пенные клетки [8]. Вероятно, основным механизмом действия адипонектина

является активация АМФ-активируемой протеинкиназы и рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом альфа (PPAR- α), что делает возможным реализацию большей части его биологических эффектов [9].

Концентрация адипонектина в крови обратно пропорциональна жировой массе. Однако стоит отметить, что в дифференцирующихся адипоцитах его синтез, напротив, возрастает, таким образом, он обладает способностью стимулировать дифференцировку адипоцитов [7, 9]. Поэтому некоторые исследователи предлагают считать снижение концентрации адипонектина при ожирении компенсаторной реакцией, направленной на замедление гипертрофии жировой ткани [9].

Влияние адипонектина на метаболизм чрезвычайно широко. Сообщалось, что он обеспечивает усвоение глюкозы и жирных кислот адипоцитами [10], а также тормозит липолиз, что приводит к утилизации липидов в жировой ткани [9]. Опубликованы данные о том, что адипонектин стимулирует секрецию липопротеинлипазы в адипоцитах и способствует расщеплению триглицеридов [10]. Помимо этого он способствует более качественной утилизации жирных кислот и глюкозы клетками поперечнополосатой мускулатуры [11] и жировой тканью, тем самым снижая инсулинрезистентность (ИР) [9]. Также адипонектин подавляет липолиз и глюконеогенез в гепатоцитах и адипоцитах [12], а также оказывает противовоспалительный эффект за счет ингибирования экспрессии молекул адгезии и пролиферации гладкомышечных клеток вазальной стенки [13]. Таким образом, адипонектин обеспечивает утилизацию высокоэнергетических субстратов, таких как глюкоза и жирные кислоты, из крови, а также способен улучшать чувствительность к инсулину.

Лептин

Лептин – адипокин с молекулярной массой 16 кДа, продукт гена *LEP*, вырабатываемый преимущественно адипоцитами белой жировой ткани (а также в яичниках, костном мозге, лимфоидной ткани, желудке) [14]. Попадая в кро-

веносное русло, молекулы лептина проникают через гематоэнцефалический барьер и достигают своих рецепторов, локализованных в дугообразном ядре гипоталамуса. Это приводит к ингибированию синтеза орексигенов (нейропептид Y и агутин – родственный пептид) и стимуляции синтеза анорексигенов (гормон, стимулирующий α -меланоциты). Таким образом, регуляция пищевого поведения – основная функция лептина [14].

В отличие от, например, инсулина, который хранится в гранулах и немедленно высвобождается в ответ на соответствующий стимул, скорость высвобождения лептина в первую очередь зависит от скорости транскрипции и трансляции гена *LEP*. В адипоцитах отсутствует классический экзоцитарный путь: они высвобождают адипокины, которые задерживаются на уровне эндоплазматического ретикулума от нескольких минут до нескольких часов [15]. Другими словами, уровень лептина в кровотоке относительно стабилен в интервалах между приемами пищи, и в физиологических условиях требуется достаточно длительное время для ответа на различные метаболические стимулы. Остается загадкой, как лептин регулирует потребление пищи изо дня в день. Повышение содержания инсулина и глюкокортикоидов стимулирует секрецию лептина, а симпатическая нервная система, напротив, посредством активации адренергических рецепторов значительно подавляет его высвобождение [14].

Концентрация лептина прямо пропорциональна массе жировой ткани [14] и отражает тем самым общие энергетические запасы организма. Редкие случаи врожденного дефицита лептина вследствие мутации его рецептора приводят к развитию гиперфагии и тяжелого ожирения с раннего возраста, которое хорошо поддается терапии введением экзогенного гормона [14, 15]. Однако большинство случаев типичного на сегодняшний день ожирения, напротив, демонстрирует повышенный уровень лептина (гиперлептинемия) [14]. Данное состояние называется лептинорезистентностью – по аналогии с ИР, однако точные причины ее развития являются предметом дискуссий [14]. В качестве вероятных механизмов предлагается дефект транспорта лептина через гематоэнцефалический барьер [16], а также нарушение внутриклеточного каскада сигналов, запускаемых при его взаимодействии с рецептором [17]. В литературе приводятся данные, как подтверждающие, так и опровергающие каждый из этих механизмов [14, 15], исследования этого вопроса все еще продолжаются.

Мы уже говорили, что регуляция пищевого поведения (в паре с грелином – гормоном-антагонистом лептина) – основная функция лептина, направленная на обеспечение стабильной массы тела и в конечном итоге – гомеостаза [14]. Кроме того, лептин оказывает стимулирующее воздействие на центр терморегуляции, усиливая потребление кислорода клетками и ускоряя основной обмен, также данный адипокин активирует симпатическую нервную систему [18]. Среди основных периферических эффектов лептина стоит выделить разобщение окисления и фосфорилирования в жировой ткани, что приводит к липолизу и, как следствие, усилению выработки тепла [15, 18]. Описано стимулирующее влияние лептина на процессы апоптоза в жировой ткани за счет высвобождения каспазозависимых белков и образования активных форм кислорода [19].

Резистин

Резистин – богатый цистеином пептид с молекулярной массой 12,5 кДа. Основной источник его секреции – жировая ткань и, в меньшей степени, – макрофаги [20]. Резистин был выделен в качестве вещества, при введении которого лабораторным мышам у последних наблюдалось развитие ИР (отсюда и его название) [21]. В человеческом организме резистин является одним из важнейших регуляторов иммунной системы, индуцируя секрецию ФНО α и некоторых интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12), обладающих провоспалительными свойствами [21]. Сообщалось, что резистин способствует развитию эндотелиальной дисфункции путем активации синтеза эндотелина-1, снижения экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и уровня оксида азота, а также увеличению продукции молекул клеточной адгезии (сосудистая молекула клеточной адгезии-1 (VCAM-1), моноцитарный хемотаксический протеин-1 (MCP-1)) [21]. Доказана связь резистина с атеросклерозом, ожирением и СД2 [21].

Адипсин

Адипсин является гомологом сериновой протеазы, имеет молекулярную массу около 28 кДа [22]. В некоторых источниках адипсин также называют фактором комплемента D, поскольку он участвует в запуске каскада реакций альтернативного пути системы комплемента [22, 23], что приводит к увеличению секреции инсулина в ответ на повышение уровня глюкозы [23]. Адипсин играет важную роль в формировании мембранатакующего комплекса C5-C9, а

также в секрети различных сигнальных молекул, таких как анафилотоксины, а также факторов комплемента С3а и С5а [24, 25]. При запуске этих сигнальных молекул сначала фактор комплемента В расщепляется адипсином, затем катализируется синтез конвертазы С3, что индуцирует каскад гидролитических реакций, в ходе которых происходит синтез различных компонентов системы комплемента [25].

При ожирении уровень адипсина выше, чем при нормальной массе тела [26]. Однако стоит отметить, что в литературе существуют данные, согласно которым у больных СД2 концентрация адипсина ниже, чем у лиц без СД2 [22], хотя в данном отношении встречаются достаточно противоречивые результаты. Так, например, В.В. Климонтов и соавт. сообщали, что у пациентов с СД2 содержание адипсина в крови достоверно больше, чем в контрольной группе без диабета [27].

В лабораторных исследованиях установлено, что нарушение толерантности к глюкозе, наблюдаемое у мышей с нокаутом гена адипсина, обусловлено инсулинопенией, а в островках Лангерганса у таких мышей отмечалось снижение глюкозоопосредованной секреции инсулина [24]. Существуют данные, что адипсин способен замедлять апоптоз β -клеток поджелудочной железы, данный факт может послужить объяснением того, что понижение концентрации адипсина при СД2 потенциально приводит к уменьшению массы β -клеточного аппарата поджелудочной железы [22, 23]. Так, сообщалось, что длительное введение адипсина мышам с СД2 тормозит гибель и нарушение дифференцировки β -клеток, приводя к повышению концентрации инсулина, снижению уровня глюкозы в плазме и, следовательно, уменьшению ИР [23].

Интерлейкин-6

ИЛ-6 – цитокин с мощным провоспалительным действием, молекулярная масса 26 кДа. Он является одним из основных регуляторов выработки белков острофазовых белков (фибриноген, С-реактивный белок) [23, 28]. Выработка ИЛ-6 происходит преимущественно активированными моноцитами и макрофагами, в меньшей степени фибробластами и клетками эндотелия, в ответ на воспаление различной этиологии (травма, ожог, гипоксия, бактериальные эндотоксины), причем основными молекулами, стимулирующими секрецию ИЛ-6, являются ИЛ-1 и ФНО α [23]. В качестве цитокина ИЛ-6 способствует активации и дифференцировке Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, синтезу С-реактивного белка, стимуляции гемопоэза [28]. При этом адипоци-

ты, особенно локализованные в абдоминальной области, секретируют порядка 30 % ИЛ-6 [23]. По данным литературы, ИЛ-6 – один из главных индукторов ИР. Он вызывает фосфорилирование серина в рецепторе инсулина, что приводит к снижению чувствительности к инсулину. Также ИЛ-6 (при участии ИЛ-1 β) замедляет трансформацию белых адипоцитов в бурые, что усугубляет окислительный стресс в жировой ткани [29].

Продолжая рассмотрение ИЛ-6 с точки зрения развития ожирения, необходимо сказать о том, что по данным литературы концентрация ИЛ-6 прямо пропорциональна индексу массы тела, также показано, что уровень ИЛ-6 у людей с ожирением, метаболическим синдромом и СД2 выше, чем у условно здоровых лиц [23]. Помимо этого сообщалось, что концентрация ИЛ-6 кратковременно повышается после приема пищи независимо от массы тела и интенсивности воспаления [30]. Однако также в литературе встречаются данные о том, что ИЛ-6 потенцирует развитие ИР только на уровне гепатоцитов и адипоцитов, тогда как в нервной и мышечной ткани чувствительность к инсулину под действием ИЛ-6, напротив, может улучшаться [23].

Существует теория, согласно которой ИЛ-6 является необходимым участником снижения массы висцеральной жировой ткани при физических нагрузках. В ее пользу свидетельствует тот факт, что у пациентов с ожирением, у которых наблюдалось уменьшение висцеральной жировой массы на фоне интенсивных физических упражнений, при блокаде активности ИЛ-6 с помощью тоцилизумаба (антитела к рецептору ИЛ-6) потеря веса прекращалась [31].

Фактор некроза опухоли альфа

ФНО α – макрофагальный цитокин, представляющий собой мембранный белок с молекулярной массой 17 кДа [32]. Известно, что ФНО α участвует в процессах физиологической пролиферации и дифференцировки В-лимфоцитов, однако его системное применение у пациентов с онкологическими заболеваниями ограничивается мощными провоспалительными свойствами данного цитокина. Перечень биологических эффектов ФНО α чрезвычайно широк, этот цитокин активно изучается в самых разных разделах медицины: в онкологии, кардиологии, ревматологии, эндокринологии, пульмонологии, неврологии и психиатрии [32]. Мы не ставили целью настоящего обзора рассмотрение полного спектра функций адипоцитокинов, поэтому сосредоточимся лишь на тех функциях ФНО α , которые реализуются в рамках изучаемой нами темы.

По данным литературы влияние ФНО α на метаболическое здоровье преимущественно негативное. Еще в конце XX в. сообщалось, что ФНО α активно экспрессируется и секретируется жировой тканью и циркулирует в крови в концентрациях, коррелирующих с жировой массой и наличием ИР [23]. Известно, что ФНО α участвует в процессе фосфорилирования серина, нарушая тем самым передачу сигналов инсулина, а также способствует выработке активных форм кислорода, что в итоге приводит к развитию в жировой ткани мезенхимального воспаления и ИР [33]. Так, К. Indulekha et al. сообщали, что пациенты с МС имеют более высокий уровень ФНО α , чем лица без МС (соответственно 4,47 и 3,89 пг/мл, $p < 0,05$) [34]. Кроме того, крупный систематический обзор показал, что увеличение содержания ФНО α ассоциировано с ИР, а также с гипертриглицеридемией — основными патогенетическими звеньями развития МС [35].

Взаимодействие адипокинов в организме

Зачастую, по крайней мере в контексте ожирения и нарушений углеводного обмена, лептин и адипонектин в литературе рассматриваются в качестве антагонистов. Так, Д.А. Танянский с соавт. показали, что по мере усугубления ИР отмечается значительное повышение концентрации лептина и снижение содержания адипонектина, причем авторы замечают, что лептин играет более значимую роль в развитии ИР у лиц с ожирением, тогда как адипонектин — при нормальной массе тела [36]. В.Н. Титов предполагает, что лептин регулирует объем адипоцитов, тогда как адипонектин — их количество в подкожном жировом депо [37].

В литературе приводятся данные о значимом антагонистическом влиянии адипонектина на ФНО α : он способен подавлять эндотелиоциты, активированные ФНО α и некоторыми другими провоспалительными цитокинами [38]. О.Н. Белоусова с соавт. сообщали о наличии синергического взаимодействия ФНО α с лептином и ИЛ-6, ИЛ-1 β , а также о стимуляции ФНО α секреции лептина [39]. Интересно, что существуют данные и о противоположной связи, а именно о стимулирующем влиянии лептина на секрецию ФНО α и ИЛ-6 [40]. А.Ф. Вербовой с соавт. показали наличие ассоциации гиперрезистинемии с высоким уровнем провоспалительных цитокинов, в том числе ФНО α и ИЛ-6, а также о прямом воздействии резистина на экспрессию этих молекул [21]. В отношении ИЛ-6 представлены данные о его способности угнетать синтез ФНО α , тем самым реализуются противовоспалительные свойства ИЛ-6 [40].

Таким образом, адипоцитокينات представляют собой многокомпонентную систему, находящуюся в сложном равновесии. Одним из важнейших направлений изучения этой темы является установление пороговых уровней адипокинов, ассоциированных с развитием кардиометаболических нарушений.

Заключение

Жировая ткань не является биологически инертным запасом энергии в организме, в ней происходит выработка большого количества разнообразных адипоцитокينات, дисбаланс которых при развитии ожирения обуславливает развитие мезенхимального воспаления и инсулинрезистентности. Литературные данные в отношении роли различных адипокинов в развитии метаболических нарушений при ожирении весьма противоречивы, однако можно выделить два основных направления, по которым разделяется большинство результатов, полученных в исследованиях адипокиновой регуляции метаболизма по всему миру. Адипонектин и адипсин оказывают в основном благоприятный эффект на углеводный и липидный обмен, их уровень при ожирении, метаболическом синдроме и диабете ниже, чем у условно здоровых лиц. Лептин, ФНО α , резистин и ИЛ-6 ассоциированы с неблагоприятными для здоровья кардиометаболическими нарушениями.

Механизмы взаимодействия адипоцитокينات сложны и недостаточно изучены, эти вещества находятся в сложном равновесии друг с другом. Ввиду отсутствия конкретных референсных значений адипоцитокينات для лиц с разной массой тела и метаболическим статусом интересен поиск пороговых значений различных адипоцитокينات, ассоциированных с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений. Изучение этой темы позволит в будущем использовать накопленные знания для разработки новых препаратов для медикаментозного лечения ожирения и кардиометаболических нарушений, а также персонифицировать подходы к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Список литературы / References

1. Алферова В.И., Мустафина С.В. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы). *Ожирение и метаболизм*, 2022; 19 (1): 96–105. [Alferova V.I., Mustafina S.V. The prevalence of obesity in the adult population of the Russian Federation (literature review). *Obesity and Metabolism*, 2022; 19 (1): 96–105. (In Russ.)]. doi: 10.14341/omet12809

2. Мустафина С.В., Малютина С.К., Рымар О.Д. и др. Эпидемиология ожирения и развитие нарушений углеводного обмена по данным проспективного исследования в Сибири. *Ожирение и метаболизм*, 2015; 12 (4): 14–28. [Mustafina S.V., Malyutina S.K., Rymar O.D. et al. The epidemiology of obesity and the development of disorders of glucose metabolism according to a prospective study in Siberia. *Obesity and Metabolism*, 2015; 12 (4): 24–28. (In Russ.)]. doi: 10.14341/ОМЕТ2015424-28
3. Романцова Т.И., Островская Е.В. Метаболически здоровое ожирение: дефиниции, протективные факторы, клиническая значимость. *Альманах клинической медицины*, 2015; 1 (1): 75–86. [Romanctsova T.I., Ostrovskaya E.V. Metabolically healthy obesity: definitions, protective factors, clinical relevance. *Almanac of Clinical Medicine*, 2015; 1 (1): 75–86. (In Russ.)]. doi: 10.18786/2072-0505-2015-1-75-86
4. Phillips C.M. Metabolically healthy obesity across the life course: epidemiology, determinants, and implications. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2017; 1391 (1): 85–100. doi: 10.1111/nyas.13230
5. Спиридонов А.Н., Худякова А.Д., Рагино Ю.И. Адипокины/цитокины и нарушения липидного обмена. *Атеросклероз*, 2022; 18 (2): 157–164. [Spiridonov A.N., Khudiakova A.D., Ragino Yu.I. Adipokines/cytokines and disturbances in lipid metabolism. *Atherosclerosis*, 2022; 18 (2): 157–164. (In Russ.)]. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-2-157-164
6. Рябова Е.А., Рагино Ю.И. Провоспалительные адипокины и цитокины при абдоминальном ожирении как фактор развития атеросклероза и патологии почек. *Атеросклероз*, 2021; 17 (4): 101–110. [Ryabova E.A., Ragino Yu.I. Proinflammatory adipokines and cytokines in abdominal obesity as a factor in the development of atherosclerosis and renal pathology. *Atherosclerosis*, 2021; 17 (4): 101–110. (In Russ.)]. doi: 10.52727/2078-256X-2021-17-4-101-110
7. Khoramipour K., Chamari K., Hekmatikar A.A. et al. Adiponectin: structure, physiological functions, role in diseases, and effects of nutrition. *Nutrients*, 2021; 13 (4): 1180. doi: 10.3390/nu13041180
8. Francisco V., Pino J., Gonzalez-Gay M.A. et al. Adipokines and inflammation: is it a question of weight? *British J. Pharmacol.*, 2018; 175: 1569–1579. doi: 10.1111/bph.14181
9. Таянский Д.А., Денисенко А.Д. Влияние адипонектина на обмен углеводов, липидов и липопротеинов: анализ сигнальных механизмов. *Ожирение и метаболизм*, 2021; 18 (2): 103–111. [Tanyanskiy D.A., Denisenko A.D. The influence of adiponectin on carbohydrates, lipids, and lipoproteins metabolism: analysis of signaling mechanisms. *Obesity and Metabolism*, 2021; 18 (2): 103–111]. doi: 10.14341/omet12754
10. Fu Y., Luo N., Klein R.L., Garvey W.T. Adiponectin promotes adipocyte differentiation, insulin sensitivity, and lipid accumulation. *J. Lipid Res.*, 2005; 46 (7): 1369–1379. doi: 10.1194/jlr.M400373-JLR200
11. Ritchie I.R., Dyck D.J. Rapid loss of adiponectin-stimulated fatty acid oxidation in skeletal muscle of rats fed a high fat diet is not due to altered muscle redox state. *PLoS One*, 2012; 7 (12): e52193. doi: 10.1371/journal.pone.0052193
12. Jung T.W., Choi H.Y., Lee S.Y. et al. Salsalate and adiponectin improve palmitate-induced insulin resistance via inhibition of selenoprotein P through the AMPK-FOXO1 α pathway. *PLoS One*, 2013; 8 (6): e66529. doi: 10.1371/journal.pone.0066529
13. Косыгина А.В. Адипоцитокины в научной и клинической практике. *Ожирение и метаболизм*, 2011; 8 (1): 32–39. [Kosygina A.V. Adiposytokiny v nauchnoy i klinicheskoy praktike. *Obesity and Metabolism*, 2011; 8 (1): 32–39. (In Russ.)]. doi: 10.14341/2071-8713-5189
14. Farr O.M., Gavrieli A., Mantzoros C.S. Leptin applications in 2015: what have we learned about leptin and obesity? *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, 2015; 22 (5): 353–359. doi: 10.1097/MED.0000000000000184
15. Zhao S., Kusminski C.M., Elmquist J.K. et al. Leptin: less is more. *Diabetes*, 2020; 69 (5): 823–829. doi: 10.2337/dbi19-0018
16. Banks W.A. Role of the blood-brain barrier in the evolution of feeding and cognition. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2012; 1264 (1): 13–19. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06568.x
17. Jung C.H., Kim M.S. Molecular mechanisms of central leptin resistance in obesity. *Arch. Pharm. Res.*, 2013; 36 (2): 201–207. doi: 10.1007/s12272-013-0020-y
18. Красильникова Е.И., Благосклонная Я.Б., Быстрова А.А. Адипозопатия – ключевое звено развития состояния инсулинорезистентности. *Артериал. гипертензия*, 2012; 18 (2): 164–176. [Krasilnikova E.I., Blagosklonnaya Ya.B., Bystrova A.A. Adiposopathy as a key factor in the development of insulin resistance. *Arterialnaya gipertenziya*, 2012; 18 (2): 164–176. (In Russ.)].
19. Baral A., Park P.H. Leptin induces apoptotic and pyroptotic cell death via NLRP3 inflammasome activation in rat hepatocytes. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021; 22 (22): 12589. doi: 10.3390/ijms222212589
20. Macchi C., Greco M.F., Botta M. et al. Leptin, resistin, and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9: the role of STAT3. *Am. J. Pathol.*, 2020; 19 (11): 2226–2236. doi: 10.1016/j.ajpath.2020.07.016
21. Вербовой А.Ф., Цанавя И.А., Вербовая Н.И., Галкин Р.А. Резистин – маркер сердечно-сосудистых заболеваний. *Ожирение и метаболизм*, 2017; 14 (4): 5–9. [Verbovoy A.F., Tsanova I.A., Verbovaya N.I., Galkin R.A. Resistin – a marker of cardiovascular diseases. *Obesity and Metabolism*, 2017; 14 (4): 5–9. (In Russ.)]. doi: 10.14341/omet201745-9
22. Tafere G.G., Wondafrash D.Z., Zewdie K.A. et al. Plasma adipisin as a biomarker and its implication in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.*, 2020; 13: 1855–1861. doi: 10.2147/DMSO.S253967
23. Шварц В. Жировая ткань как эндокринный орган. *Проблемы эндокринологии*, 2009; 55 (1): 38–43. [Shvarts V. Adipose tissue as an endocrine organ. *Problems of Endocrinology*, 2009; 55 (1): 38–43. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl200955138-43
24. Lo J.C., Ljubicic S., Leibiger B. et al. Adipsin is an adipokine that improves β cell function in diabetes. *Cell*, 2014; 158 (1): 41–53. doi:10.1016/j.cell.2014.06.005
25. Baas T. Adipsin meets β cells. *Sci. Bus. Exch.*, 2014; 7 (30): 883–886. doi: 10.1038/scibx.2014.883

26. Guo D., Liu J., Zhang P. et al. Adiposity measurements and metabolic syndrome are linked through circulating neuregulin 4 and adipon levels in obese adults. *Front. Physiol.*, 2021; 12: 667330. doi: 10.3389/fphys.2021.667330
27. Климонтов В.В., Булумбаева Д.М., Бгатова Н.П. и др. Концентрации адипокинов в сыворотке крови у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: взаимосвязи с распределением, гипертрофией и васкуляризацией подкожной жировой ткани. *Сахарный диабет*, 2019; 22 (4): 336–347. [Klimontov V.V., Bulumbaeva D.M., Bgatova N.P. et al. Serum adipokine concentrations in patients with type 2 diabetes: the relationships with distribution, hypertrophy and vascularization of subcutaneous adipose tissue. *Diabetes Mellitus*, 2019; 22 (4): 336–347. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/DM10129>
28. Kang S., Narazaki M., Metwally H. et al. Historical overview of the interleukin-6 family cytokine. *J. Exp. Med.*, 2020; 217 (5): e20190347. doi: 10.1084/jem.20190347
29. Kristóf E., Klusóczki Á., Veress R. et al. Interleukin-6 released from differentiating human beige adipocytes improves browning. *Exp. Cell Res.*, 2019; 377 (1-2): 47–55. doi: 10.1016/j.yexcr.2019.02.015
30. Schönknecht Y.B., Crommen S., Stoffel-Wagner B. et al. Influence of a proinflammatory state on postprandial outcomes in elderly subjects with a risk phenotype for cardiometabolic diseases. *Eur. J. Nutr.*, 2022; 61 (6): 3077–3083. doi: 10.1007/s00394-022-02870-7
31. Wedell-Neergaard A.S., Lang Lehrskov L., Christensen R.H. et al. Exercise-induced changes in visceral adipose tissue mass are regulated by IL-6 signaling: a randomized controlled trial. *Cell Metab.*; 2019; 29 (4): 844–855. doi: 10.1016/j.cmet.2018.12.007
32. Aggarwal B.B., Gupta S.C., Kim J.H. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey. *Blood*, 2012; 119 (3): 651–665. doi: 10.1182/blood-2011-04-325225
33. Akash M.S.H., Rehman K., Liaqat A. Tumor necrosis factor- α : role in development of insulin resistance and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J. Cell Biochem.*, 2018; 119 (1): 105–110. doi: 10.1002/jcb.26174
34. Indulekha K., Surendar J., Mohan V. High sensitivity C-reactive protein, tumor necrosis factor- α , interleukin-6, and vascular cell adhesion molecule-1 levels in Asian Indians with metabolic syndrome and insulin resistance (CURES-105). *J. Diabetes Sci. Technol.*, 2011; 5 (4): 982–988. doi: 10.1177/193229681100500421
35. Srikanthan K., Feyh A., Visweshwar H. et al. Systematic review of metabolic syndrome biomarkers: a panel for early detection, management, and risk stratification in the west virginian population. *Int. J. Med. Sci.*, 2016; 13 (1): 25–38. doi: 10.7150/ijms.13800
36. Тянянский Д.А., Фирова Э.М., Шатилина Л.В., Денисенко А.Д. Роль адипокинов и неэстерифицированных жирных кислот в развитии инсулинорезистентности. *Проблемы эндокринологии*, 2009; 55 (3): 13–16. [Tanyanskiy D.A., Firova E.M., Shatilina L.V., Denisenko A.D. Role of adipokines and nonesterified fatty acids in the development of insulin resistance. *Problems of Endocrinology*, 2009; 55 (3): 13–16. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl200955313-16
37. Титов В.Н. Лептин и адипонектин в патогенезе метаболического синдрома. *Клин. медицина*, 2014; 92 (4): 20–29. [Titov V.N. Leptin and adiponectin in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Clinical Medicine*, 2014; 92 (4): 20–29. (In Russ.)].
38. Маркова Т.Н., Мищенко Н.К., Петина Д.В. Адипоцитокينات: современный взгляд на дефиницию, классификацию и роль в организме. *Проблемы эндокринологии*, 2022; 68 (1): 73–80. [Markova T.N., Mishchenko N.K., Petina D.V. Adipocytokines: modern definition, classification and physiological role. *Problems of Endocrinology*, 2022; 68 (1): 73–80. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl12805
39. Белоусова О.Н., Сиротина С.С., Якунченко Т.И., Жернакова Н.И. Молекулярные и генетические механизмы патогенеза сахарного диабета 2-го типа. *Науч. ведомости Белгородского гос. ун-та. Серия: Медицина. Фармация*, 2015; 31 (16): 213. [Belousova O.N., Sirotnina S.S., Yakunchenko T.I., Zhernakova N.I. Molecular and genetic mechanisms of the pathogenesis of type 2 diabetes. *Nauch. statements of the Belgorod state. university Series: Medicine. Pharmacy*, 2015; 31 (16): 213. (In Russ.)].
40. Вавилова Т.П., Плетень А.П., Михеев Р.К. Биологическая роль адипокинов как маркеров патологических состояний. *Вопросы питания*, 2017; 86 (2): 5–13. [Vavilova T.P., Pleten A.P., Mikheev R.K. Biological role of adipokines as markers of pathological conditions. *Nutrition Issues*, 2017; 86 (2): 5–13].

Сведения об авторах:

Влада Игоревна Алфёрова, аспирант, Новосибирск, Россия, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1645-5523>; eLibrary SPIN: 1129-0599, e-mail: lady.alfygorova2009@yandex.ru

Светлана Владимировна Мустафина, д-р мед. наук, Новосибирск, Россия, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4716-876X>; eLibrary SPIN: 8395-1395, e-mail: svetlana3548@gmail.com

Information about the authors:

Vlada I. Alferova, MD, postgraduate student, Novosibirsk, Russia, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1645-5523>, eLibrary SPIN: 1129-0599, e-mail: lady.alfygorova2009@yandex.ru

Svetlana V. Mustafina, doctor of medical sciences, Novosibirsk, Russia, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4716-876X>, eLibrary SPIN: 8395-1395, e-mail: svetlana3548@gmail.com

Статья поступила 19.10.2022

После доработки 14.11.2022

Принята к печати 30.11.2022

Received

Revision received

Accepted

19.10.2022

14.11.2022

30.11.2022

