



# Адипоцитокины сквозь призму метаболических фенотипов человека

В.И. Алфёрова ✉, С.В. Мустафина

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; Россия, г. Новосибирск

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** изучить, по данным литературы, особенности уровней адипонектина, лептина, резистина, адипсина, интерлейкина 6 и фактора некроза опухоли  $\alpha$  у лиц с метаболически здоровым и нездоровым фенотипом при разных значениях массы тела.

**Основные положения.** Представлены результаты зарубежных и отечественных исследований уровней адипоцитокинев при метаболически здоровом и нездоровом фенотипах у лиц с различной массой тела. Рассмотрены такие адипоцитокины, как адипонектин, лептин, резистин, адипсин, интерлейкин 6, фактор некроза опухоли  $\alpha$ . Приводятся данные о патогенетических и клинических особенностях выработки этих биологически активных веществ и их влияния на метаболизм. Проанализированы тематические источники из баз данных PubMed, РИНЦ.

**Заключение.** По литературным данным, с метаболически нездоровым фенотипом ассоциированы высокие уровни лептина, резистина, фактора некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкина 6, с метаболически здоровым — адипонектина, адипсина.

**Ключевые слова:** адипокины, метаболически здоровое ожирение, метаболически нездоровое ожирение, адипонектин, лептин, резистин, адипсин, интерлейкин 6, фактор некроза опухоли  $\alpha$ .

**Для цитирования:** Алфёрова В.И., Мустафина С.В. Адипоцитокины сквозь призму метаболических фенотипов человека. Доктор.Ру. 2023;22(4):18–23. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-4-18-23



# Adipocytokines Through the Prism of Human Metabolic Phenotypes

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, Russian Federation 630089

## ABSTRACT

**Aim:** To study the features of adiponectin, leptin, resistin, adipsin, interleukin 6, and tumor necrosis factor  $\alpha$  levels in individuals with a metabolically healthy and unhealthy phenotype at different values of body weight according to the literature.

**Key points.** The results of foreign and domestic studies of the levels of adipocytokines in metabolically healthy and unhealthy phenotypes in individuals with different body weights are presented. Adipokines such as adiponectin, leptin, resistin, adipsin, interleukin 6, and tumor necrosis factor  $\alpha$  were analyzed. Data are given on the pathogenetic and clinical features of the production of these biologically active substances and their effect on metabolism.

**Conclusion.** According to the literature, high levels of leptin, resistin, tumor necrosis factor  $\alpha$ , interleukin 6 are associated with a metabolically unhealthy phenotype, and adiponectin, adipsin are associated with a metabolically healthy phenotype.

**Keywords:** adipokines, metabolically healthy obesity, metabolically unhealthy obesity, adiponectin, leptin, resistin, adipsin, interleukin 6, tumor necrosis factor  $\alpha$ .

**For citation:** Alferova V.I., Mustafina S.V. Adipocytokines through the prism of human metabolic phenotypes. Doctor.Ru. 2023;22(4):18–23. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-4-18-23

Ожирение широко распространено в России и способствует повышению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа (СД2) и смерти от этих патологических состояний [1, 2]. Однако замечено, что не у всех людей с ожирением этот риск одинаков — так возникла концепция парадокса ожирения, суть которого состоит в том, что все люди с ожирением делятся на метаболически здоровых и метаболически нездоровых, и первые имеют более благоприятную перспективу в отношении развития кардиометаболических осложнений [3, 4].

Впоследствии данная теория была экстраполирована не только на лиц с ожирением, но и на людей без него. Это привело к выделению фенотипов метаболически здоровых лиц с нормальной массой тела (МЗФНМ), метаболически

нездоровых с нормальной массой (МНЗФНМ), метаболически здорового ожирения (МЗФО), метаболически нездорового ожирения (МНЗФО) [5]. Точные механизмы, лежащие в основе парадокса ожирения, все еще неясны, однако среди множества гипотез наиболее перспективной выглядит теория низкоинтенсивного воспаления [6].

В настоящее время общеизвестно, что жировая ткань представляет собой крупнейший эндокринный орган, продуцирующий целую панель разнообразных химических веществ, получивших название адипокинов (адипоцитокинев) [5]. Углубленные исследования природы адипокинов и механизмов их действия привели к разработке концепции так называемого мезенхимального, или низкоинтенсивного, воспаления [6]. При избыточном накоплении жира, особенно

✉ Алфёрова Влада Игоревна / Alferova, V.I. — E-mail: lady.alfyorova2009@yandex.ru

висцерального, возникает дисфункция жировой ткани, способствующая aberrантной выработке адипоцитокинов, некоторые из которых способны напрямую модулировать деятельность сердечно-сосудистой системы и различных звеньев метаболизма [7]. В настоящем обзоре рассмотрен ряд ключевых адипоцитокинов: адипонектин, лептин, резистин, адипсин, интерлейкин 6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) — в контексте формирования МЗФ и МНЗФ.

## АДИПОНЕКТИН

Адипонектин — полипептидная молекула с молекулярной массой 28 кДа, по своей структуре схожая с ФНО- $\alpha$  [8]. Адипонектин секретируется белой жировой тканью, преимущественно висцеральной области, в кровоток и связывается с рецепторами адипонектина, экспрессирующимися в печени, скелетных мышцах, синовиальных оболочках, эндотелиальных клетках, миокарде, жировой ткани [9, 10].

Адипонектин является одним из немногих противовоспалительных адипоцитокинов: снижает экспрессию и высвобождение ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6, тем самым предотвращая развитие метаболических расстройств [11].

Влияние адипонектина на метаболические процессы достаточно многообразно. Так, показано, что этот адипоцитокин улучшает усвоение глюкозы и жирных кислот адипоцитами [12], что приводит к отложению липидов в жировой ткани [13]. Далее, адипонектин стимулирует секрецию адипоцитами липопротеинлипазы и, как следствие, расщепление триглицеридов [12].

Адипонектин также способствует переработке жирных кислот и глюкозы миоцитами [14] и жировой тканью, тем самым снижая инсулинорезистентность (ИР) [13], что особенно интересно в контексте темы настоящего обзора.

Кроме того, данный адипоцитокин подавляет глюконеогенез и липолиз в клетках печени и жировой ткани [15], а также оказывает противовоспалительное влияние за счет ингибирования экспрессии молекул адгезии и пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки [16].

По имеющимся данным, гипoadипонектинемия ассоциирована с развитием кардиоваскулярной патологии и увеличением сердечно-сосудистого риска [11]. Повышенная концентрация адипонектина связана с лучшим гликемическим контролем [11]. Таким образом, адипонектин способствует утилизации из крови высокоэнергетических субстратов и обладает инсулин-сенситизирующими свойствами.

Говоря об адипонектине, как и о других адипоцитокинах, в связи с метаболическими фенотипами, необходимо отметить, что в мировой науке отсутствует единый подход к исследованиям этого вопроса, а доступные публикации трудно сопоставимы, так как отличаются по своему дизайну и методологии, что является ограничением для данного литературного обзора.

Исследователи сообщали, что из 2468 человек (72% женщин), которых авторы разделили на четыре подгруппы (МЗФНМ, МНЗФНМ, МЗФО, МНЗФО), наиболее высокий уровень адипонектина был у лиц из группы МЗФНМ, а самые низкие показатели — в группе МНЗФО. При этом люди с МЗФНМ и МЗФО имели более высокие уровни адипонектина, чем участники с МНЗФ [17].

По данным другого исследования ( $n = 822$ , 55,7% женщин), проведенного в афроамериканской популяции, у каждого четвертого участника (как мужского, так и женского пола) с ожирением зафиксирован высокий уровень адипонектина, и они отличались более благоприятными метаболическими пока-

зателями (более низкими концентрациями глюкозы плазмы и холестерина липопротеинов высокой плотности, инсулина, а также меньшей окружностью талии), чем у лиц с ожирением и более низкими уровнями адипонектина. Отмечено также, что среди участников с высоким уровнем адипонектина МЗФО выявлен у 42%. В приводимом исследовании найдена ассоциация МЗФО с высоким уровнем адипонектина [18].

Сообщалось, что среди участников мексиканского исследования ( $n = 716$ , 73,6% женщин, ожирение было у 65,6% выборки) уровни адипонектина выше 12,49 мг/л у женщин с ожирением (отношение шансов (ОШ) = 3,02; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,95–4,67;  $p < 0,001$ ) и выше 8,07 мг/л у мужчин с ожирением (ОШ = 2,14; 95% ДИ: 1,10–4,06;  $p = 0,01$ ) увеличивали вероятность МЗФО [19].

В исследовании Е.И. Пановой и соавт. рассматривались особенности ИР у 108 мужчин трудоспособного возраста с МЗФО и МНЗФО. Разницы в уровне адипонектина между двумя группами не было ( $13,0 \pm 1,49$  мкг/мл в группе МЗФО против  $12,0 \pm 1,26$  мкг/мл в группе МНЗФО,  $p = 0,7$ ) [20].

В ходе первого этапа исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ), проведенного в 2012–2013 гг. в 12 регионах России, оценивались уровни адипонектина у лиц обоего пола ( $n = 1600$  человек, 64% женщин, средний возраст —  $48,1 \pm 11,4$  года у женщин,  $45,1 \pm 11,9$  года у мужчин, в анализ вошли данные 395 участников). Установлено, что люди с МНЗФО имели более низкий уровень адипонектина, чем участники с МЗФО (8,6 (5,5; 13,8) нг/мл против 11,5 (8,3; 17,7) нг/мл,  $p < 0,001$ ) [21].

Таким образом, в литературе приводятся различные результаты, но в большинстве своем они свидетельствуют о снижении уровня адипонектина по мере ухудшения метаболического профиля.

## ЛЕПТИН

Лептин — адипокин с молекулярной массой 16 кДа, вырабатываемый в основном белой жировой тканью (в меньшей степени — в костном мозге, желудке, яичниках, лимфоидной ткани). Концентрация лептина в крови коррелирует с массой жировой ткани [22].

Молекулы лептина с током крови проникают через гематоэнцефалический барьер в дугообразное ядро гипоталамуса, где локализованы рецепторы лептина. Стимуляция этих рецепторов запускает каскад химических реакций, приводящих к торможению синтеза орексигенов (агути-родственного пептида, нейропептида Y) и усилению синтеза анорексигенов (гормона, стимулирующего  $\alpha$  меланоциты). Таким образом реализуется основная функция лептина — регуляция пищевого поведения [22]. Помимо этого, лептин стимулирует центр теплопродукции, усиливая потребление кислорода клетками и ускоряя основной обмен [23].

На периферии лептин вызывает разобщение окисления и фосфорилирования в белой жировой ткани, что приводит к липолизу и, следовательно, усилению теплопродукции [23, 24]. В литературе описана роль лептина в регуляции репродуктивной функции: он оказывает стимулирующее действие на секрецию гонадотропина, а также тормозит стероидогенез в яичниках [25].

Отмечена ассоциация гиперлептинемии с риском развития ИР, артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний, в частности инфаркта миокарда [11].

В бразильском исследовании 142 больных с ожирением уровень лептина был значимо выше в группе

МНЗФО, чем у людей с МЗФО ( $53,07 \pm 34,56$  нг/мл против  $36,27 \pm 24,02$  нг/мл,  $p < 0,04$ ). Анализ логистической регрессии показал, что лептин является важным фактором, связанным с нездоровьем, независимо от возраста, массы и индекса массы тела (ИМТ) [26].

В исследовании под руководством Е.Н. Смирновой ( $n = 110$ , 80,9% женщин) проводилась оценка содержания лептина у лиц с МЗФО, МНЗФО и МЗФНМ. В группе МНЗФО медиана уровня лептина была значимо выше ( $46,5$  (29; 64) нг/мл), чем при МЗФО ( $36$  (29,4; 43,0) нг/мл,  $p = 0,04$ ) и МЗФНМ ( $8,7$  (5,2; 12,9) нг/мл,  $p = 0,001$ ), при этом медиана лептина при МЗФО также значимо превышала показатель при МЗФНМ ( $p = 0,001$ ) [27].

Результаты исследования ЭССЕ-РФ показали, что в группе из 395 человек участники с МЗФО и МНЗФО значимо не отличались друг от друга по медиане лептина ( $37,4$  (23,5; 55,8) нг/мл против  $37,3$  (23,9; 59,0) нг/мл,  $p = 0,41$ ) [21].

Таким образом, в мировой литературе преобладают данные о том, что уровень лептина при МНЗФ выше, чем при МЗФ.

### РЕЗИСТИН

Резистин представляет собой богатый цистеином С-концевой пептид с молекулярной массой около 12,5 кДа, секретируемый преимущественно жировой тканью и макрофагами [28]. Свое название резистин получил потому, что в экспериментах его введение мышам вызывало у последних развитие ИР (а при применении препаратов-сенситайзеров инсулина (тиазолидиндионов) чувствительность к инсулину у таких мышей улучшалась) [29].

У человека резистин выступает в качестве важнейшего иммунного цитокина, индуцирует секрецию ФНО- $\alpha$  и целого ряда интерлейкинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12), которые относятся к провоспалительным цитокинам. Кроме того, резистин является одним из факторов, способствующих развитию эндотелиальной дисфункции путем активации синтеза эндотелина 1, снижения экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и уровня оксида азота, а также увеличения продукции молекул адгезии. Научно подтверждена связь резистина с атеросклерозом, ожирением и СД2 [29].

Исследования резистина в контексте МЗФ/МНЗФ в большинстве своем свидетельствуют об ассоциации повышенного уровня резистина с МНЗФ.

Так, в испанском исследовании, изучавшем адипоцитокиновый профиль в популяции старшего возраста с МЗФО, приняли участие 166 человек (75,9% женщин, средний возраст —  $71,7 \pm 5,2$  года). После оценки показателей на старте исследования участники в течение 12 месяцев значительно изменили образ жизни: придерживались диеты с ограничением животных жиров и легкоусвояемых углеводов при умеренной физической нагрузке. Затем у них повторно определяли уровни адипоцитокинов в крови. В представленной выборке уровень резистина за 12 месяцев наблюдения снизился с  $8,2 \pm 3,5$  нг/мл на старте исследования до  $7,3 \pm 2,9$  нг/мл ( $p < 0,001$ ) [30].

В работе из Индии 1304 человека разделены на четыре группы, согласно их метаболическому профилю (МЗФНМ — 462, МЗФО — 192, МНЗФНМ — 315, МНЗФО — 335 человек). Установлено, что уровень резистина был максимальным в группе МНЗФО, далее следовали группы МНЗФНМ, МЗФО и МЗФНМ ( $p_{\text{тренда}} = 0,043$ ) [31].

В Греции проведено исследование уровней адипокинов у здоровых в остальном людей с предгипертензией ( $n = 26$ , 46,2% женщин, средний возраст —  $52 \pm 5$  лет, средний

ИМТ —  $23,0 \pm 1,5$  кг/м<sup>2</sup>, среднее систолическое артериальное давление (АД) —  $133 \pm 2$  мм рт. ст., среднее диастолическое АД —  $87 \pm 2$  мм рт. ст.) и в контрольной группе ( $n = 24$ , 45,8% женщин, средний возраст —  $53 \pm 6$  лет, средний ИМТ —  $23,2 \pm 1,4$  кг/м<sup>2</sup>, среднее систолическое АД —  $116 \pm 3$  мм рт. ст., среднее диастолическое АД —  $76 \pm 2$  мм рт. ст.). Выявлено, что лица с предгипертензией даже при отсутствии других компонентов метаболического синдрома имели более высокий уровень резистина в крови по сравнению с таковым в контрольной группе ( $10,6 \pm 3,2$  нг/мл против  $6,7 \pm 3,2$  нг/мл,  $p < 0,01$ ) [32].

Таким образом, по данным литературы, повышение уровня резистина ассоциировано с метаболическим нездоровьем.

### АДИПСИН

Адипсин — адипоцитокин, представляющий собой гомолог сериновой протеазы, имеющий молекулярную массу 28 кДа [33]. Известно, что уровни адипсина у пациентов с ожирением выше, чем у людей с нормальной массой тела [34, 35], при этом у больных СД2 концентрации адипсина ниже, чем у лиц без СД2 [33], хотя не все исследования дают однозначные результаты.

Сообщалось, что адипсин как компонент системы комплемента способен замедлять апоптоз  $\beta$ -клеток поджелудочной железы посредством активации С3а компонента комплемента, который является мощным стимулятором секреции инсулина [36], так что снижение уровня адипсина, наблюдаемое при СД2, может приводить к уменьшению количества  $\beta$ -клеток [33, 34].

В подтверждение этой гипотезы продемонстрировано, что длительное введение адипсина мышам с СД2 сохраняет массу  $\beta$ -клеток, блокируя их гибель и нарушение дифференцировки, тем самым повышая уровень инсулина и снижая концентрацию глюкозы в плазме [34], тогда как у мышей с гипoadипсинемией (с нокаутом гена адипсина) наблюдались гипoinsулинемия и гипергликемия [37].

Исследований адипсина в связи с МЗФ/МНЗФ в литературе сравнительно немного. Так, в польском исследовании ( $n = 98$ , 100% мужчины) всех участников разделили на группы МЗФО ( $n = 27$ ), МНЗФО ( $n = 22$ ) и МЗФНМ ( $n = 49$ ) в качестве группы контроля. При сравнении медианы адипсина в изучаемой выборке выявлено, что максимальной она была в группе контроля и составила  $1,37$  (0,92–1,96) мг/л, далее снижалась в группе МНЗФО ( $1,03$  (0,85–1,51) мг/л) и еще больше в группе МЗФО ( $0,98$  (0,81–1,24) мг/л),  $p_{\text{тренда}} < 0,05$  для всех групп.

Однофакторный регрессионный анализ также свидетельствует, что МЗФО связан со сниженным уровнем адипсина (ОШ = 0,76, 95% ДИ: 0,61–0,94,  $p < 0,05$ ) [38].

J.S. Wang и соавт. сравнили уровни адипсина у участников с СД2, находившихся на диетотерапии ( $n = 40$ ) и получавших метформин ( $n = 40$ ), с показателями лиц без СД2 ( $n = 240$ ). У людей без СД2 уровень адипсина оказался выше ( $4,0 \pm 1,1$  мкг/мл), чем у больных СД2 на фоне диетотерапии ( $3,4 \pm 1,0$  мкг/мл,  $p < 0,001$ ) и приема метформина ( $3,0 \pm 1,0$  мкг/мл,  $p < 0,001$ ) [39].

При этом существуют исследования, результаты которых противоречат тезису о снижении уровня адипсина при ухудшении метаболического профиля. Так, в работе под руководством В.В. Климонтова ( $n = 155$ ) показано, что пациенты с СД2 имели более высокие уровни адипсина, чем участники без нарушений углеводного обмена ( $p < 0,0001$ ). По мнению авторов, несовпадение полученных результатов

по адипсину с литературными данными может быть связано с небольшим размером выборки, а также большим числом пациентов, получающих инсулинотерапию [40].

Подавляющее большинство литературных источников свидетельствуют о снижении уровня адипсина по мере ухудшения метаболического профиля.

### ИНТЕРЛЕЙКИН 6

ИЛ-6 — один из важнейших провоспалительных цитокинов (молекулярная масса — 26 кДа), основной регулятор выработки белков острой фазы воспаления (С-реактивного белка, фибриногена) [34, 41]. ИЛ-6 вырабатывается в основном активированными моноцитами и макрофагами, при этом около 30% ИЛ-6 секретируется адипоцитами, причем преимущественно локализованными в висцеральной области [34].

В контексте развития ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний ИЛ-6 рассматривается как один из индукторов ИР. Данный адипоцитокин способствует фосфорилированию серина в составе рецептора инсулина, что приводит к снижению чувствительности к инсулину. ИЛ-6 (совместно с ИЛ-1 $\beta$ ) препятствует трансформации белых адипоцитов в бурые, что усугубляет окислительный стресс в жировой ткани [42].

По данным литературы, концентрация ИЛ-6 прямо коррелирует с ИМТ и повышается при ожирении, метаболическом синдроме и СД2 [33]. По некоторым данным, ИЛ-6 потенцирует развитие ИР только в печени и жировой ткани, тогда как в нейронах и миоцитах может, наоборот, усиливать чувствительность к инсулину [43].

В исследовании Л.И. Князевой и соавт. показано, что лица с МНЗФО и СД2 ( $n = 60$ ) имели более высокий уровень ИЛ-6 ( $62,3 \pm 6,7$  пг/мл), чем участники с МНЗФНМ и СД2 ( $48,3 \pm 4,1$  пг/мл,  $p < 0,05$ ) и с МЗФНМ ( $15,2 \pm 3,9$  пг/мл,  $p < 0,05$ ) [44].

В крупном индийском исследовании 1304 человека разделены на группы по массе тела и метаболическому фенотипу (МЗФНМ — 462, МЗФО — 192, МНЗФНМ — 315, МНЗФО — 335). Уровень ИЛ-6 повышался от группы МЗФНМ к группам МЗФО, МНЗФНМ, МНЗФО ( $p_{\text{тренда}} = 0,042$ ) [31].

Таким образом, ИЛ-6 является важным фактором формирования преимущественно метаболически нездорового фенотипа при разных значениях массы тела.

### ФАКТОР НЕКРОЗА ОПУХОЛИ $\alpha$

ФНО- $\alpha$  — макрофагальный цитокин, получивший известность благодаря своей способности подавлять рост некоторых опухолей в исследованиях на лабораторных животных. Он представляет собой мембранный белок с молекулярной массой 17 кДа [30, 45].

Данные мировой литературы показывают, что ФНО- $\alpha$  является фактором, неблагоприятно влияющим на метаболическое здоровье. ФНО- $\alpha$  вызывает лимфоцитарную инфильтрацию жировой ткани, что способствует развитию в ней воспаления, а также стимулирует липолиз и возникновение ИР [46].

Еще в начале 1990-х гг. обнаружено, что ФНО- $\alpha$  экспрессируется и секретируется жировой тканью, а его концентрации положительно коррелируют с жировой массой и наличием ИР [34]. Так, в исследовании из Саудовской Аравии выборку из 128 человек (45,3% женщин) в возрасте 25–66 лет разделили на группы с СД2 ( $n = 65$ ) и без нарушений угле-

водного обмена ( $n = 63$ ). Выявлено, что лица с диабетом имели значимо более высокие ИМТ ( $31,4 \pm 5,7$  кг/м<sup>2</sup> против  $28,9 \pm 4,2$  кг/м<sup>2</sup>,  $p = 0,005$ ), НОМА-IR ( $2,9 \pm 2,4$  против  $1,5 \pm 0,8$ ,  $p = 0,01$ ) и средний уровень ФНО- $\alpha$  ( $7,5 \pm 2,5$  пг/мл против  $6,2 \pm 3,0$  пг/мл,  $p = 0,008$ ), чем здоровые участники [47].

В отношении вклада ФНО- $\alpha$  в формирование метаболических фенотипов данные разнятся. С одной стороны, в подтверждение негативного влияния ФНО- $\alpha$  на метаболический профиль свидетельствует тот факт, что целый ряд исследований продемонстрировал статистически значимые различия в уровнях ФНО- $\alpha$  у лиц с МЗФ и МНЗФ с разной массой тела.

В южнокорейском исследовании всех участников ( $n = 456$ ) разделили на группы МЗФНМ (54,1%), МЗФО (14,5%), МНЗФНМ (14,5%), МНЗФО (16,9%). Средний уровень ФНО- $\alpha$  у участников с МНЗФНМ был максимальным ( $3,9 \pm 2,2$  пг/мл) и значимо отличался от показателей в группах с МЗФО ( $3,6 \pm 1,6$  пг/мл,  $p < 0,002$ ) и МЗФНМ ( $3,1 \pm 1,7$  пг/мл,  $p < 0,002$ ). В группе МНЗФО уровень ФНО- $\alpha$  составил  $3,8 \pm 1,6$  пг/мл и значимо не отличался от концентраций при МЗФО и МНЗФНМ ( $p > 0,05$ ) [48].

В румынском исследовании ( $n = 48$ ) сообщалось, что пациенты с морбидным ожирением (ИМТ  $> 40,0$  кг/м<sup>2</sup>), имеющие как МЗФ, так и МНЗФ, значимо не отличались друг от друга по уровню ФНО- $\alpha$  ( $35,45$  (30,2; 40,4) пг/мл при МЗФО против  $34,2$  (24,4; 47,1) пг/мл,  $p = 0,62$ ) [49].

Таким образом, ФНО- $\alpha$  патогенетически связан с развитием ИР, однако его вклад в формирование метаболического фенотипа при различных ИМТ остается предметом активного изучения.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время в научном сообществе распространен взгляд на жировую ткань как на эндокринный орган, способный продуцировать большое количество разнообразных адипоцитокинов, вызывающих в жировой ткани персистирующее низкоинтенсивное воспаление и модулирующих обмен веществ.

Активно изучаются такие адипоцитокины, как адипонектин (способствует утилизации из крови высокоэнергетических субстратов, снижению ИР), лептин (регулирует потребление пищи, а повышение его концентрации связано с развитием ИР, артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний, в т. ч. инфаркта миокарда), резистин (индуцирует секрецию провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$  и интерлейкинов), способствует развитию эндотелиальной дисфункции), адипсин (стимулирует секрецию инсулина, при снижении уровня адипсина нарастают ИР и, соответственно, гипергликемия), ИЛ-6 (провоспалительный адипоцитокин, способствует уменьшению чувствительности к инсулину и усугублению окислительного стресса в жировой ткани), ФНО- $\alpha$  (провоспалительный адипоцитокин, вызывает воспаление в жировой ткани, стимулирует липолиз и возникновение ИР). С МЗФ ассоциированы высокие уровни адипонектина и адипсина, с МНЗФ — лептина, резистина, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6.

Для того чтобы улучшить понимание патогенеза метаболических фенотипов и роли адипоцитокинов в формировании и удержании метаболически здорового фенотипа, необходимо продолжать крупные эпидемиологические исследования влияния адипоцитокинов на метаболизм. Это нужно для совершенствования фармакологических механизмов борьбы с кардиометаболическими заболеваниями.

## Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Алферова В.И. — сбор и анализ материала, написание и редактирование текста; Мустафина С.В. — концепция и дизайн работы, проверка критически важного содержания, утверждение текста рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Alferova, V.I. — analysis of material, writing and editing the text; Mustafina, S.V. — concept and design of the article, verification of critical content, approval of the text of the manuscript for publication.

## Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

The authors declare no conflict of interests.

## Финансирование / Funding source

Работа выполнена 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».

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".

## Об авторах / About the authors

Алферова Влада Игоревна / Alferova, V.I. — аспирант, врач-эндокринолог НИИТПМ — филиал ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН». 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1. eLIBRARY.RU SPIN: 1129-0599. <https://orcid.org/0000-0002-1645-5523>. E-mail: lady.alfyorova2009@yandex.ru

Мустафина Светлана Владимировна / Mustafina, S.V. — д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИТПМ — филиал ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН». 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1. eLIBRARY.RU SPIN: 8395-1395. <https://orcid.org/0000-0003-4716-876X>. E-mail: svetlana3548@gmail.com

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 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 Russian). DOI: 10.14341/omet12809
- Симонова Г.И., Мустафина С.В., Рымар О.Д., Щербак Л.В. и др. Метаболический синдром, риск общей и сердечно-сосудистой смертности по данным четырнадцатилетнего проспективного когортного исследования в Сибири. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(6):3821. [Simonova G.I., Mustafina S.V., Rymar O.D., Scherbacova L.V. et al. Metabolic syndrome and the risk of cardiovascular and all-cause mortality: data of 14-year prospective cohort study in Siberia. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(6):3821. (in Russian). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3821
- Miñoz-Garach A., Cornejo-Pareja I., Tinahones F.J. Does metabolically healthy obesity exist? *Nutrients*. 2016;8(6):320. DOI: 10.3390/nu8060320
- Мустафина С.В., Винтер Д.А., Рымар О.Д., Щербак Л.В. и др. Фенотипы ожирения и риск развития инфаркта миокарда, по данным проспективного когортного исследования. *Российский кардиологический журнал*. 2019;6:109–14. Mustafina S.V., Vinter D.A., Rymar O.D., Scherbacova L.V. et al. Obesity phenotypes and the risk of myocardial infarction: a prospective cohort study. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;6:109–14. (in Russian). DOI: 10.15829/1560-4071-2019-6-109-114
- Романцова Т.И., Островская Е.В. Метаболически здоровое ожирение: дефиниции, протективные факторы, клиническая значимость. *Альманах клинической медицины*. 2015;1(1):75–86. Romantsova T.I., Ostrovskaya E.V. Metabolically healthy obesity: definitions, protective factors, clinical relevance. *Almanac of Clinical Medicine*. 2015;1(1):75–86. (in Russian). DOI: 10.18786/2072-0505-2015-1-75-86
- 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
- Спиридонов А.Н., Худякова А.Д., Рагино Ю.И. Адипокины/цитокины и нарушения липидного обмена. *Атеросклероз*. 2022;18(2):157–64. Spiridonov A.N., Khudiakova A.D., Ragino Yu.I. Adipokines/cytokines and disturbances in lipid metabolism. *Atherosclerosis*. 2022;18(2):157–64. (in Russian). DOI: 10.52727/2078-256X-2022-18-2-157-164
- Рябова Е.А., Рагино Ю.И. Провоспалительные адипокины и цитокины при абдоминальном ожирении как фактор развития атеросклероза и патологии почек. *Атеросклероз*. 2021;17(4):101–10. 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):101–10. (in Russian). DOI: 10.52727/2078-256X-2021-17-4-101-110
- Khoramipour K., Chamari K., Hekmatikar A.A., Ziyaiyan A. et al. Adiponectin: structure, physiological functions, role in diseases, and effects of nutrition. *Nutrients*. 2021;13(4):1180. DOI: 10.3390/nu13041180
- Francisco V., Pino J., Gonzalez-Gay M.A., Mera A. et al. Adipokines and inflammation: is it a question of weight? *British J. Pharmacol.* 2018;175(10):1569–79. DOI: 10.1111/bph.14181
- Вербовой А.Ф., Вербовая Н.И., Долгих Ю.А. Ожирение — основа метаболического синдрома. *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(2):142–9. Verbovoy A.F., Verbovaya N.I., Dolgikh Yu.A. Obesity is the basis of metabolic syndrome. *Obesity and Metabolism*. 2021;18(2):142–9. (in Russian). DOI: 10.14341/omet12707
- Han W., Yang S., Xiao H., Wang M. et al. Role of adiponectin in cardiovascular diseases related to glucose and lipid metabolism disorders. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(24):15627. DOI: 10.3390/ijms232415627
- Танянский Д.А., Денисенко А.Д. Влияние адипонектина на обмен углеводов, липидов и липопротеинов: анализ сигнальных механизмов. *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(2):103–11. 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):103–11. (in Russian). DOI: 10.14341/omet12754
- Lopez-Yus M., Lopez-Perez R., Garcia-Sobreviela M.P., Del Moral-Bergos R. et al. Adiponectin overexpression in C2C12 myocytes increases lipid oxidation and myofiber transition. *J. Physiol. Biochem.* 2022;78(2):517–25. DOI: 10.1007/s13105-021-00836-7
- Wada T., Yamamoto Y., Takasugi Y., Ishii H. et al. Adiponectin regulates the circadian rhythm of glucose and lipid metabolism. *J. Endocrinol.* 2022;254(2):121–33. DOI: 10.1530/JOE-22-0006
- Косыгина А.В. Адипоцитокины в научной и клинической практике. *Ожирение и метаболизм*. 2011;8(1):32–9. Kosygina A.V. Adipocytokines in scientific and clinical practice. *Obesity and Metabolism*. 2011;8(1):32–9. (in Russian). DOI: 10.14341/2071-8713-5189
- Ahl S., Guenther M., Zhao S., James R. et al. Adiponectin levels differentiate metabolically healthy vs unhealthy among obese and nonobese white individuals. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015;100(11):4172–80. DOI: 10.1210/jc.2015-2765
- Doumatey A.P., Bentley A.R., Zhou J., Huang H. et al. Paradoxical hyperadiponectinemia is associated with the metabolically healthy obese (MHO) phenotype in African Americans. *J. Endocrinol. Metab.* 2012;2(2):51–65. DOI: 10.4021/jem95W

19. Aguilar-Salinas C.A., García E.G., Robles L., Riaño D. et al. High adiponectin concentrations are associated with the metabolically healthy obese phenotype. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008;93(10):4075–9. DOI: 10.1210/jc.2007-2724
20. Панова Е.И., Пиманкина М.С., Каратаева О.В. Клинические особенности и инсулинорезистентность у мужчин с метаболически нездоровым фенотипом ожирения. Архив внутренней медицины. 2020;10(4):288–95. Panova E.I., Pimankina M.S., Karataeva O.V. Clinical features and insulin resistance in men with a metabolically unhealthy obesity phenotype. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2020;10(4):288–95. (in Russian). DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-4-288-295
21. Бояринова М.А., Орлов А.В., Ротарь О.П., Алиева А.С. и др. Адипокины и метаболически здоровое ожирение у жителей Санкт-Петербурга (в рамках эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Кардиология.* 2016;56(8):40–5. Boyarinova M.A., Orlov A.V., Rotar O.P., Alieva A.S. et al. Adipokines level in metabolically healthy obese Saint-Petersburg inhabitants (ESSE-RF). *Kardiologiya.* 2016;56(8):40–5. (in Russian). DOI: 10.18565/cardio.2016.8.40-45
22. Perakakis N., Farr O.M., Mantzoros C.S. Leptin in leanness and obesity: JACC state-of-the-art review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021;77(6):745–60. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.069
23. Villanueva-Carmona T., Cedó L., Madeira A., Ceperuelo-Mallafre V. et al. SUCNR1 signaling in adipocytes controls energy metabolism by modulating circadian clock and leptin expression. *Cell Metab.* 2023;35(4):601–19.e10. DOI: 10.1016/j.cmet.2023.03.004
24. Zhao S., Kusminski C.M., Elmquist J.K., Scherer P.E. Leptin: less is more. *Diabetes.* 2020;69(5):823–9. DOI: 10.2337/dbi19-0018
25. Salem A.M. Variation of leptin during menstrual cycle and its relation to the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis: a systematic review. *Int. J. Womens Health.* 2021;13:445–58. DOI: 10.2147/IJWH.S309299
26. Jamar G., Caranti D.A., de Cassia Cesar H., Masquio D.C.L. et al. Leptin as a cardiovascular risk marker in metabolically healthy obese: hyperleptinemia in metabolically healthy obese. *Appetite.* 2017;108:477–82. DOI: 10.1016/j.appet.2016.11.013
27. Смирнова Е.Н., Шулькина С.Г. Содержание лептина, растворимых рецепторов лептина и индекса свободного лептина у больных с метаболическим синдромом. Ожирение и метаболизм. 2017;14(1):30–4. Smirnova E.N., Shulkina S.G. Leptin, soluble leptin receptor, and free leptin index in patients with metabolic syndrome. *Obesity and Metabolism.* 2017;14(1):30–4. (in Russian). DOI: 10.14341/omet2017130-34
28. Macchi C., Greco M.F., Botta M., Sperandio P. et al. Leptin, resistin, and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9: the role of STAT3. *Am. J. Pathol.* 2020;190(11):2226–36. DOI: 10.1016/j.ajpath.2020.07.016
29. Al-Muzafar H.M., Alshehri F.S., Amin K.A. The role of pioglitazone in antioxidant, anti-inflammatory, and insulin sensitivity in a high fat-carbohydrate diet-induced rat model of insulin resistance. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2021;54(8):e10782. DOI: 10.1590/1414-431X2020e10782
30. Cobos-Palacios L., Ruiz-Moreno M.I., Vilches-Perez A., Vargas-Candela A. et al. Metabolically healthy obesity: inflammatory biomarkers and adipokines in elderly population. *PLoS One.* 2022;17(6):e0265362. DOI: 10.1371/journal.pone.0265362
31. Indulekha K., Surendar J., Anjana R.M., Geetha L. et al. Metabolic obesity, adipocytokines, and inflammatory markers in Asian Indians — CURES-124. *Diabetes Technol. Ther.* 2015;17(2):134–41. DOI: 10.1089/dia.2014.0202
32. Papadopoulou D.P., Makris T.K., Krespi P.G., Poulakou M. et al. Adiponectin and resistin plasma levels in healthy individuals with prehypertension. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* 2005;7(12):729–33. DOI: 10.1111/j.1524-6175.2005.04888.x
33. Tafere G.G., Wondafrash D.Z., Zewdie K.A., Assefa B.T. et al. Plasma adipin as a biomarker and its implication in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2020;13:1855–61. DOI: 10.2147/DMSO.S253967
34. Gu X., Wang L., Liu S., Shan T. Adipose tissue adipokines and lipokines: Functions and regulatory mechanism in skeletal muscle development and homeostasis. *Metabolism.* 2023;36139:155379. DOI: 10.1016/j.metabol.2022.155379
35. Guo D., Liu J., Zhang P., Yang X. et al. Adiposity measurements and metabolic syndrome are linked through circulating neuregulin 4 and adipin levels in obese adults. *Front. Physiol.* 2021;12:667330. DOI: 10.3389/fphys.2021.667330
36. Milek M., Moulla Y., Kern M., Stroh C. et al. Adipin serum concentrations and adipose tissue expression in people with obesity and type 2 diabetes. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(4):2222. DOI: 10.3390/ijms23042222
37. Gómez-Banoy N., Guseh J.S., Li G., Rubio-Navarro A. et al. Adipin preserves beta cells in diabetic mice and associates with protection from type 2 diabetes in humans. *Nat. Med.* 2019;25(11):1739–47. DOI: 10.1038/s41591-019-0610-4
38. Lejawa M., Osadnik K., Czuba Z., Osadnik T. et al. Association of metabolically healthy and unhealthy obesity phenotype with markers related to obesity, diabetes among young, healthy adult men. analysis of MAGNETIC Study. *Life (Basel).* 2021;11(12):1350. DOI: 10.3390/life11121350
39. Wang J.S., Lee W.J., Lee I.T., Lin S.Y. et al. Association between serum adipin levels and insulin resistance in subjects with various degrees of glucose intolerance. *J. Endocr. Soc.* 2018;3(2):403–10. DOI: 10.1210/je.2018-00359
40. Климонтов В.В., Булумбаева Д.М., Бгатова Н.П., Таскаева Ю.С. 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):336–47. Klimontov V.V., Bulumbaeva D.M., Bgatova N.P., Taskaeva Yu.S. 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):336–47. (in Russian). DOI: 10.14341/DM10129
41. Kang S., Narazaki M., Metwally H., Kishimoto T. Historical overview of the interleukin-6 family cytokine. *J. Exp. Med.* 2020;217(5):e20190347. DOI: 10.1084/jem.20190347
42. Kristóf E., Klusóczki Á., Veress R., Shaw A. 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
43. Kogelman L.J., Fu J., Franke L., Greve J.W. et al. Inter-tissue gene co-expression networks between metabolically healthy and unhealthy obese individuals. *PLoS One.* 2016;11(12):e0167519. DOI: 10.1371/journal.pone.0167519
44. Князева Л.И., Окрачкова И.В., Бондырева А.В., Маслова Т.А. Динамика показателей активности иммунного воспаления у больных сахарным диабетом типа 2 под влиянием терапии. Современные проблемы науки и образования. 2012;5:21. Knyazeva L.I., Okrachkova I.V., Bondyreva A.V., Maslova T.A. Changes of parameters of immune inflammation activity in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing treatment. *Modern Problems of Science and Education.* 2012;5:21. (in Russian)
45. Терещенко И.В., Каюшев П.Е. Фактор некроза опухоли  $\alpha$  и его роль в патологии. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2022;6(9):523–7. Tereshchenko I.V., Kayushev P.E. Tumor necrosis factor  $\alpha$  and its role in pathologies. *Russian Medical Inquiry.* 2022;6(9):523–7. (in Russian). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-9-523-527
46. Ковалева Ю.В. Гормоны жировой ткани и их роль в формировании гормонального статуса и патогенезе метаболических нарушений у женщин. Артериальная гипертензия. 2015;21(4):356–70. Kovalyova Yu.V. Adipose tissue hormones and their role for female fertility and metabolic disorders. *Arterial Hypertension.* 2015;21(4):356–70. (in Russian). DOI: 10.18705/1607-419X-2015-21-4-356-370
47. Alzamil H. Elevated serum TNF- $\alpha$  is related to obesity in type 2 diabetes mellitus and is associated with glycemic control and insulin resistance. *J. Obes.* 2020;2020:5076858. DOI: 10.1155/2020/5076858
48. Lee T.H., Jeon W.S., Han K.J., Lee S.Y. et al. Comparison of serum adipocytokine levels according to metabolic health and obesity status. *Endocrinol. Metab. (Seoul).* 2015;30(2):185–94. DOI: 10.3803/EnM.2015.30.2.185
49. Cătoi A.F., Părvu A.E., Andreicuț A.D., Mironiuc A. et al. Metabolically healthy versus unhealthy morbidly obese: chronic inflammation, nitro-oxidative stress, and insulin resistance. *Nutrients.* 2018;10(9):1199. DOI: 10.3390/nu10091199

Поступила / Received: 10.10.2022

Принята к публикации / Accepted: 27.02.2023