

РОЛЬ АДИПОЦИТОКИНОВ В ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

О.М.Балаева-Тихомирова, Е.И.Кацнельсон, А.С.Володько, Н.С.Фомичёва,
Н.Н.Максимюк*, Л.А.Москвина*

THE ROLE OF ADIPOCYTOKINES IN THE HORMONAL REGULATION OF INSULIN RESISTANCE

O.M.Balaeva-Tikhomirova, E.I.Katsnelson, A.S.Volodko, N.S.Fomicheva, N.N.Maksimyuk*, L.A.Moskvina*

Витебский государственный университет им. П.М. Машерова, Республика Беларусь, olgabal.tih@gmail.com
*Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, nnt93@ya.ru

В связи с широким распространением инсулинорезистентности, которая фиксируется в 100% случаев избыточной массы тела и в 80% — инсулиннезависимого сахарного диабета, с одной стороны, и её стрессорной патологии, с другой, изучение роли адипоцитокинов в гормональной регуляции инсулинорезистентности является актуальным. Установлено, что при сочетании сахарного диабета 2 типа с дислипидемией, гиперурикемией и гипертонией частота выявления инсулинорезистентности возрастает до 95%. Развитию инсулинорезистентности также способствуют хроническое нервно-психическое и физическое напряжение, действие неблагоприятных экологических факторов, которые приводят к гормонально-метаболическим изменениям, направленным на повышение энергообразования с целью обеспечения приспособительных процессов. Нарушения обмена глюкозы в печени сопряжены с изменением спектра биорегуляторов по атерогенному типу, усилением гипергликемии и гиперлипидемии. Адипоцитокины играют важную роль в функционировании жировой ткани в норме и патологии, поскольку воспаление участвует в регуляции потребности пищи и поддерживает гомеостаз жировой ткани. Новое научное знание о регуляции метаболизма адипоцитокинами при развитии инсулинорезистентности открывает возможность разработки способа профилактики и коррекции нарушений обмена веществ за счет контроля содержания адипоцитокинов.

Ключевые слова: адипоцитокины, инсулинорезистентность, гормональная регуляция

Для цитирования: Балаева-Тихомирова О.М., Кацнельсон Е.И., Володько А.С., Фомичёва Н.С., Максимюк Н.Н., Москвина Л.А. Роль адипоцитокинов в гормональной регуляции инсулинорезистентности // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2021. №3(124). С.21-26. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).21-26](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).21-26)

The role of adipocytokines in the hormonal regulation of insulin resistance is topical due to the wide spread of insulin resistance, which is recorded in 100% of cases of overweight and 80% of insulin-dependent diabetes mellitus, on the one hand, and its stressor pathology, on the other. It was found that when combined with type 2 diabetes mellitus with dyslipidemia, hyperuricemia, and hypertension, the incidence of insulin resistance increases to 95%. Also, the development of insulin resistance contributes to chronic neuropsychic and physical stress, the effect of unfavorable environmental factors that lead to hormonal and metabolic changes aimed at increasing energy education in order to ensure adaptive processes. Disorders of glucose metabolism in the liver are associated with a change in the spectrum of bioregulators at atherogenic type, increased hyperglycemia and hyperlipidemia. Adipocytokines play an important role in the functioning of adipose tissue in normal and pathological conditions, since inflammation is involved in the regulation of food needs and supports the homeostasis of adipose tissue. The new scientific knowledge on the regulation of adipocytocoon metabolism in the development of insulin resistance opens the possibility of developing a method of preventing and correcting metabolic disorders by controlling the content of adipocytokines.

Keywords: adipocytokines, insulin resistance, hormonal regulation

For citation: Balaeva-Tikhomirova O.M., Katsnelson E.I., Volodko A.S., Fomicheva N.S., Maksimyuk N.N., Moskvina L.A. The role of adipocytokines in the hormonal regulation of insulin resistance // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2021. №3(124). P.21-26. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).21-26](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).21-26)

Введение

К основным гормонам, регулирующим метаболизм углеводов и липидов, кроме инсулина, относят гормоны, секретируемые жировой тканью, кортикостероиды и гормоны щитовидной железы. Инсулинорезистентность (ИР) представляет собой нарушенный биологический ответ периферических тканей на действие экзогенного или эндогенного инсулина [1,2].

Жировая ткань, кроме способности накапливать энергию в виде триацилглицеролов, выступает как эндокринный орган, вырабатывающий регуляторные белки, влияющие на развитие ИР — адипоци-

токины (лептин, адипонектин, TNF-α, ангиотензиноген, резистин, итерлейкин-6 и др.), обладающие различными местными, периферическими и центральными эффектами [3].

Целью настоящей работы является систематизация данных о влиянии адипоцитокинов на гормональную регуляцию метаболизма при развитии инсулинорезистентности.

В работах исследователей разных стран приводится много сведений о проблемах ИР и метаболизме углеводов в организме человека. Учитывая важную роль адипоцитокинов в функционировании жировой ткани, основной акцент настоящей работы сделан

нами на вопросах исследования этих клеток. Особенный интерес представляет влияние адипоцитокинов на регуляцию обмена веществ.

Дальнейшее установление роли адипоцитокинов в гормональной регуляции ИР является актуальной задачей в связи с сохраняющимся на высоком уровне и возрастающим риском развития сахарного диабета [4]. Так, при сочетании сахарного диабета 2 типа с дислипидемией, гиперурикемией и гипертонией частота выявления инсулинорезистентности возрастает до 95% [5]. ИР встречается: у 10% лиц без метаболических нарушений, у 58 — с артериальной гипертензией, у 63 — с гиперурикемией, у 84 — с гипертриацилглицеролиемией, у 88 — с низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности, у 66 — с нарушенной толерантностью к глюкозе и у 84% лиц, больных сахарным диабетом [6].

Лептин. Лептин — многофункциональный гормон жировой ткани, участвующий в регуляции потребления пищи, траты энергии, ряда нейроэндокринных функций, иммунной системы и обладающий периферическими эффектами. Лептин действует на центры голода и насыщения в гипоталамусе, участвует в мозговой регуляции энергетического гомеостаза и контролирует массу тела путем снижения синтеза и высвобождения нейропептида Y, вызывающего чувство голода. Механизмы действия лептина включают инициацию синтеза и выделения в специфических участках нейропептидных эффекторных молекул: нейропептида Y, меланин-концентрирующего гормона, α -меланоцит-стимулирующего гормона, галанина, глюкагон-зависимого пептида-1, нейротензина, а также кокаин- и амфетамин-регулирующих транскриптов мозга [7,8].

Эффекты лептина реализуются на уровне центральной нервной системы [9]. Резистентность к лептину может быть обусловлена нарушениями механизмов транспорта инсулина в цереброспинальной жидкости, повреждением сигнального механизма в нейронах, чувствительности клеток и пострецепторных термочувствительных путей передачи лептинового сигнала [10,11].

Существует комплекс взаимодействий между сигнальными путями лептина и инсулина, которые могут приводить к модификации метаболических эффектов инсулина, осуществляющихся через субстраты инсулинового рецептора и компоненты сигнального каскада инсулина [12]. Лептин реализует действие непосредственно на уровне чувствительных к инсулину тканей, что влияет на эффекты инсулина. Выявлена прямая зависимость между уровнем лептина и степенью ИР: так лептин выполняет роль сигнала, посылаемого от адипоцитов к β -клеткам поджелудочной железы и направленного на стимуляцию секреции инсулина [13].

Эффект лептина, регулирующий массу тела, обусловлен не только гипоталамическим, но и периферическим влиянием через ауто- и паракринные механизмы стимуляции липолиза в белой жировой ткани. Лептин включает программу апоптоза адипоцитов [14], что доказывается характерными морфологическими признаками — конденсацией хроматина и изменением объема клетки.

В исследованиях *in vivo* и *in vitro* было обнаружено, что лептин обладает свойствами фактора роста, стимулирует ангиогенез, пролиферацию клеток гематопоэза и панкреатических β -клеток путем фосфорилирования митогенактивной протеинкиназы, т.е. по тому же механизму, что и инсулин [15,16].

Посредством подавления продукции нейропептида-Y в гипоталамусе лептин оказывает стимулирующее действие на секрецию гормона роста гипофиза. Поэтому при развитии ИР и лептинорезистентности наблюдается снижение уровня гормона роста [17].

В головном мозге были обнаружены синапсы нейронов, вырабатывающих нейропептид-Y, с нейронами, синтезирующими тиреолиберин. Предполагается, что через данный механизм лептин стимулирует высвобождение тиреолиберина и увеличение уровня тиреоидных гормонов в кровяном русле, приводящих к росту энергетических затрат [18].

Уровень лептина в сыворотке крови у мужчин с ожирением в 2 раза ниже, чем у женщин [19]. Выявлена положительная корреляция уровня лептина с индексом массы тела, частотой сердечных сокращений, величиной сердечного выброса и общим артериальным давлением (АД), периферическим сопротивлением сосудов у мужчин, с систолическим и диастолическим АД, индексом массы миокарда левого желудочка и постпрандиальной гликемией — у женщин [20].

TNF- α . TNF- α — цитокин, который синтезируется жировой тканью, оказывает ауто- и паракринное действие и имеет наибольшее значение для развития ИР. Многие исследователи рассматривают TNF- α как медиатор ИР при ожирении. Экспрессия TNF- α наиболее выражена в адипоцитах висцеральной жировой ткани [21].

TNF- α уменьшает дифференцировку адипоцитов. Как показано *in vivo*, TNF- α может действовать синергично с другими цитокинами, секретируемыми адипоцитами — интерлейкинами-1 и -6, а также стимулировать секрецию лептина. TNF- α и интерлейкин-6 изменяют функцию жировой ткани, влияют на адипогенез и участвуют в метаболических изменениях при ожирении. TNF- α может способствовать развитию ИР путем стимуляции липолиза в адипоцитах [22,23].

TNF- α вызывает высвобождение лептина из белой жировой ткани. Инфузия TNF- α сопровождается быстрым повышением сывороточной концентрации лептина. Установлена положительная корреляция между секрецией TNF- α и индексом массы тела, общим количеством жира и объемом жировых клеток [24,25].

Апоптоз преадипоцитов крыс и зрелых адипоцитов, индуцированный цитокином TNF- α *in vitro*, блокируется инсулином. В экспериментах *in vivo* обнаружено снижение экспрессии гена TNF- α в адипоцитах при внутримозговом введении лептина (5 мг/день, 5 дней). TNF- α функционирует как «адипостат», его продукция коррелирует с массой жировых отложений. Лептин-зависимое снижение объема жировой ткани может быть обусловлено снижением экспрессии гена TNF- α [26,27].

Адипонектин. Уровень адипонектина, в отличие от других адипоцитокинов, при ожирении ниже, чем при нормальной массе тела. Снижение экспрессии адипонектина коррелирует с ИР [28]. Умеренное снижение массы тела сопровождается увеличением концентрации адипонектина в сыворотке крови и повышением чувствительности к инсулину [29]. Снижение уровня адипонектина при ИР может быть опосредовано гиперинсулинемией, поскольку инсулин снижает секрецию адипонектина [30].

Помимо влияния инсулина на уровень адипонектина, в литературе описывается и обратный эффект — снижение уровня инсулина под действием адипонектина. У мышей, которым внутривенно вводили адипонектин, наблюдается снижение уровня инсулина, что объясняется увеличением чувствительности тканей к инсулину [31].

Адипонектин оказывает антиатерогенное и антидиабетогенное действие, которое связано с увеличением чувствительности тканей к инсулину [32]. Антиатерогенный эффект объясняется снижением уровня ТГ, увеличением уровня ХС ЛПВП, улучшением функции эндотелия, торможением трансформации макрофагов и гладких миоцитов сосудистой стенки в пенистые клетки, миграцией и пролиферацией гладких миоцитов, выработкой цитокинов в сосудистой стенке, адгезией моноцитов на эндотелии сосудов [33].

Установлено, что концентрация адипонектина в плазме крови имеет четкую отрицательную корреляцию с индексом атерогенности, ожирением, показателями ИР (глюкоза, инсулин, индекс НОМА), уровнем ТГ, СЖК, мочевой кислоты и аполипопротеидов В и Е, положительную — с ХС ЛПВП и аполипопротеином АІ [34,35].

Из всех приведенных показателей уровень адипонектина в наибольшей степени связан с уровнем ТГ, что может быть обусловлено прямым воздействием адипонектина на образование ТГ в гепатоцитах, вследствие чего снижается продукция ЛПОНП в печени. Установлено, что трансгенотизм лептиндефектных мышей (линия ob/ob) по адипонектину приводит к уменьшению накопления ТГ в гепатоцитах этих животных [36]. Данный эффект реализуется через активацию внутриклеточной мишени адипонектина — АМФ-зависимой протеинкиназы [37], фермента, уменьшающего образование в гепатоцитах внутриклеточных ТГ [38].

Адипонектин уменьшает гипергликемию, ИР и проявление атеросклероза, снижая продукцию TNF- α , который ингибирует экспрессию адипонектина [39]. Уровень адипонектина ниже у мужчин, чем у женщин, и повышается с увеличением возраста [40]. Обнаруженная взаимосвязь между низким уровнем адипонектина, ожирением, абдоминальным распределением жира, инсулинорезистентностью, гипертриацилглицеролиемией, гипоальфахолестеринемией, артериальной гипертензией, активацией свертывающей системы крови и гиперурикемией позволяет рассматривать адипонектин в качестве еще одного маркера метаболического синдрома [41].

Интерлейкин-6. Пропорционально нарастанию массы жировой ткани в крови увеличивается

концентрация еще одного цитокина — интерлейкина-6 (ИЛ-6). Он обладает ауто- и паракринным эффектами, в частности, снижает экспрессию липопротеинлипазы, оказывая локальное влияние на поглощение СЖК адипоцитами. В печени ИЛ-6 способствует увеличению продукции триацилглицеролов, что может иметь значение для развития гипертриацилглицеролиемии при висцеральном ожирении. Этот цитокин оказывает также прямое стимулирующее воздействие на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему [42].

Интерлейкин-10 является противовоспалительным цитокином, и при ингибировании его секреции повышается экспрессия воспалительных цитокинов, ухудшающих действие инсулина, и активируются глюконеогенез и синтез липидов [43].

Резистин. В 2001 г. был выделен полипептид резистин, который секретируется преимущественно преадипоцитами и в меньшей степени зрелыми адипоцитами в основном абдоминальной локализации. Введение рекомбинантного резистина здоровым мышам приводит к развитию ИР, а введение антисыворотки к резистину улучшает чувствительность к инсулину у животных с ожирением и ИР [44,45].

По экспериментальным данным, резистин нейтрализует тормозящее влияние инсулина на продукцию глюкозы печенью и снижает поглощение глюкозы скелетной мускулатурой независимо от GLUT-4. Однако роль резистина в механизмах развития ИР до конца не выяснена. При увеличении степени стеатоза увеличивается концентрация резистина, уменьшается уровень адипонектина, не изменяется TNF- α и лептин.

Ангиотензиноген. Установлено, что жировая ткань является вторым после печени источником секреции ангиотензиногена, причем его экспрессия более выражена в висцеральных, чем в подкожных адипоцитах [46]. Ферменты, конвертирующие ангиотензиноген в ангиотензин I и ангиотензин II, также экспрессированы в жировой ткани. Ангиотензин II, продуцируемый жировой тканью, ускоряет дифференцировку преадипоцитов в адипоциты посредством стимуляции продукции простаглицлина адипоцитами [47]. Усиленная продукция ангиотензиногена через ангиотензин II влияет на механизмы артериальной гипертензии у пациентов с ожирением [48].

Заключение

Анализ полученных данных доказывает способность адипоцитокинов модулировать эффекты инсулина и таким образом влиять на гормонально-метаболические взаимосвязи при развитии инсулинорезистентности. При инсулинорезистентности отмечено повышение уровня лептина, TNF- α , резистина, интерлейкина-6 и снижение содержания адипонектина. Выраженность указанных изменений имеет тканеспецифичность и зависит от возраста и пола, уровня адипоцитокинов в крови. Поскольку инсулинорезистентность является биологической проблемой, возникшей в результате жизни человека в индустриальном обществе, целесообразным является предотвращать развитие инсулинорезистентности на уровне мембранной рецепции гормонального сигнала, экспрессии генов и функционирования транскрипционных факторов.

1. Литвинова Л.С., Кириенкова Е.В., Мазунин И.О. и др. Патогенез инсулинорезистентности при метаболическом ожирении // Биомедицинская химия. 2015. Т.61. С.70-82.
2. Расин М.С. Воспаление и инсулинорезистентность как объекты профилактики и терапии неалкогольной жировой болезни печени // Сучасна гастроентерология. 2015. №3 (83). С.105-112.
3. Jequier E. Leptin signaling, adiposity, and energy balance // E. Jequier // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2002. Vol.967. P.379-388.
4. Новицкий А.А., Алексанин С.С., Дударенко С.В. Механизм развития патологии внутренних органов в условиях экологического и профессионального перенапряжения регуляторных систем организма человека // Мед.-биол. и социал.-психол. проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2010. №1. С.5-9.
5. Hotamisligil G.S., Erbay E. Nutrient sensing and inflammation in metabolic diseases // Nat. Rev. Immunol. 2008. Vol.8(12). P.923-934.
6. Пальцев М.А., Кветной И.М., Ильницкий А.Н. и др. Ожирение: молекулярные механизмы и оптимизация таргетной терапии // Молекулярная медицина. 2013. №2. С.3-12.
7. Yamakado M., Ishizaka Y., Takahashi E. Clinical study on the role of leptin and insulin resistance in the pathogenesis of obesity-related hypertension // Am. J. Hyperten. 2001. Vol.14. Issue S1. P.222A.
8. Shigemura N., Ohta R., Kusakabe Yu. et al. Leptin modulates behavioral responses to sweet substances by influencing peripheral taste structures // Endocrin. 2004. Vol.145(2). P.839-847.
9. Leptin acts in the central nervous system to produce dose-dependent changes in arterial pressure. / M.L. Gorreria [et al.] // Hypertension. – 2001. – Vol. 37. – P. 936-942.
10. Torpy D.J., Bornstein S.R., Cizza G., Chrousos G.P. The effects of glucocorticoids on leptin levels in humans may be restricted to acute pharmacologic dosing // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998. Vol.83(5). P.1821-1822.
11. Kotz C.M., Briggs J.E., Grace M.K. et al. Divergence of the feeding and thermogenic pathways influenced by NPY in the hypothalamic PVN of the rats // Amer. J. Physiol. - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. 1998. Vol.275(2). P.R471-R477.
12. Szanto I., Kahn C. Selective interaction between leptin and insulin signaling pathways in a hepatic cell line // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2000. Vol.97(5). P.2355-2360.
13. Kim Y.B., Uotani S., Pierroz D.D. et al. In vivo administration of leptin activates signal transduction directly in insulin-sensitive tissues: overlapping but distinct pathways from insulin // Endocrin. 2000. Vol.141(7). P.2328-2339.
14. Gullicksen P.S., Della-Fera M.A., Baile C.A. Leptin-induced adipose apoptosis: implications for body weight regulation // Apoptosis. 2003. Vol.8. P.327-335.
15. Unger R.H., Orci L. Diseases of liporegulation: new perspective on obesity and related disorders // FASEB J. 2001. Vol.15(2). P.312-321.
16. Rahmouni K., Haynes W.G., Morgan D.A., Mark A.L. Selective resistance to central neural administration of leptin in Agouti obese mice // Hypertension. 2002. Vol.39(2). P.486-490.
17. Ozata M., Dieguez C., Casanueva F.F. The inhibition of growth hormone secretion presented in obesity is not mediated by the high leptin levels: a study in human leptin-deficiency patients // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol.88(1). P.312-316.
18. Lord G.M., Matarese G., Howard J.K. et al. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression // Nature. 1998. Vol.394(6696). P.897-901.
19. Бритов А.Н. и др. Взаимосвязь уровня лептина с гемодинамическими показателями и постпрандиальной гликемией у пациентов с ожирением и артериальной гипертензией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004. Т.3, №2. С.27-30.
20. Мамедов М.Н., Олферьев А.М., Бритов А.Н. и др. Тканевая инсулинорезистентность: степень выражения и взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний // Рос. кардиол. журн. 2000. №1. С.44-47.
21. Hauner H., Bender M., Haastert B., Hube F. Plasma concentrations of soluble TNF-alpha receptors in obese subjects // Int. J. Obes. 1998. Vol.22. P.1239-1243.
22. Vozarova B., Weyer C., Hanson K. et al. Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion // Obes. Res. 2001. Vol.9. P.414-417.
23. Gustafson B., Hammarstedt A., Andersson C.X., Smith U. Inflamed adipose tissue: a culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2007. Vol.27(11). P.2276-2283.
24. Данилова Л.И., Мурашко Н.В. Метаболический синдром // Вестн. НАН Беларуси. Сер. мед. наук. 2004. №1. С.10-14.
25. Таранушенко Т.Е., Ооржак У.С., Салмина А. Б., Киселев Н.Г. Нарушения углеводного обмена и инсулинорезистентность при ожирении у детей // Поликлиника. 2017. Спецвып.: Эндокринология. С.37-45.
26. Arner E., Rydén M., Arner P. Tumor Necrosis Factor α and Regulation of Adipose Tissue // N. Engl. J. Med. 2010. Vol.362. P.1151-1153.
27. Новицкий А.А. Метаболический синдром (синдром X) — «болезнь цивилизации» // Донозоология. 2008. №2(3). С.13-16.
28. Chandran M., Phillips S.A., Ciaraldi T., Henry R.R. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? // Diabetes Care. 2003. Vol.26(8). P.2442-2450.
29. Kubota N., Terauchi Y., Yamauchi T. et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation // Journal of Biological Chemistry. Vol.277. Issue 29. P.25863-25866.
30. Matsuzawa Y. Adipocytokines and metabolic syndrome // Semin. Vasc. Med. 2005. Vol.5, №1. P.34-39.
31. Lihn A., Østergaard T., Nyholm B. et al. Adiponectin expression in adipose tissue is reduced in first-degree relatives of type 2 diabetic patients // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2003. Vol.284(2). P.E443-E448.
32. Yamauchi T., Kamon J., Waki H. et al. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and apoE-deficient mice from atherosclerosis // J. Biol. Chem. 2003. Vol.278(4). P.2461-2468.
33. Matsuzawa Y., Funahashi T., Kihara S., Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2004. Vol.24(1). P.29-33.
34. Matsubara M., Maruoka S., Katayose S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol.87. Issue 6. P.2764-2769. DOI: <https://doi.org/10.1210/jcem.87.6.8550>
35. Фролова Ю.В. и др. Роль активности липопротеинлипазы, гиперинсулинемии и уровня незэтерифицированных жирных кислот в развитии дислипидемий // Мед. академ. журн. 2005. №5. С.43-49.
36. Старкова Н.Т., Дворяшина И.В. Метаболический синдром инсулинорезистентности: основная концепция и следствия // Терапевт. архив. 2004. №79(10). С.54-58.
37. Тянянский Д.А., Фирова Э.М., Шатилина Л.В., Денисенко А.Д. Адепонектин: снижение содержания при метаболическом синдроме и независимая связь с гипертриглицеридемией // Кардиология. 2008. №12. С.20-25.
38. Yamauchi T., Kamon J., Minokoshi Y. et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase // Nat. Med. 2002. Vol.8, №11. P.1288-1295.
39. Yokota T., Oritani K., Takahashi I. et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages // Blood. 2000. V.96. P.1723-1732.
40. Bruun J., Lihn A.S., Verdich C. et al. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2003. Vol.285. P.E527-E533.
41. Балаева-Тихомирова О.М. Гормонально-метаболические взаимосвязи при развитии синдрома инсулинорезистентности: монография. Витебск: ВГУ имени П.М. Машерова, 2013. 177 с.
42. Аметов А.С. Инсулиносекретия и инсулинорезистентность: две стороны одной медали // Проблемы эндокринологии. 2002. Т.48, №3. С.31-37.

43. Балаболкин М.И., Дедов И.И. Генетические аспекты сахарного диабета // Сахарный диабет. 2000. №3(1). С.2-10.
44. Matsubara M., Katayose S. and Maruoka S. Decreased plasma adiponectin concentrations in nondiabetic women with elevated homeostasis model assessment ratios // Eur. J. Endocrinol. 2003. Vol.148. P.343-350.
45. Shuldiner A.R., Yang R., Gong D.-W. Resistin, obesity and insulin resistance — the emerging role of the adipocyte as an endocrine organ // N. Engl. J. Med. 2001. Vol.345, №18. P.1345-1346.
46. Черныш О.В., Мохорт Т.В. Базальный уровень грелина при метаболическом синдроме // Здравоохранение. 2007. №3. С.4-6.
47. Огонов Р.Г. Александров А.А. Гиперинсулинемия и артериальная гипертензия: возвращаясь к выводам United Kingdom Prospective Diabetes Study // Рус. мед. журн. 2002. №11. С.486-491.
48. Smith U. Resistin – resistant to defining its role // Obes. Res. 2002. Vol.10(1). P.61-62.
15. Unger R.H., Orci L. Diseases of liporegulation: new perspective on obesity and related disorders. FASEB J., 2001, vol.15, pp.312-321.
16. Rahmouni K., Haynes W.G., Morgan D.A., et al. Selective resistance to central neural administration of leptin in Agouti obese mice. Hypertension, 2002, vol.39, pp.486-490.
17. Ozata M., Dieguez C., Casanueva F.F. The inhibition of growth hormone secretion presented in obesity is not mediated by the high leptin levels: a study in human leptin-deficiency patients. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2003, vol.88, pp.312-316.
18. Lord G.M., Matarese G., Howard J.K., et al. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. Nature, 1998, vol.394, pp. 897-901.
19. Britov A.N., Molchanova O.V., Bystrova M.M. Vzaimosvyaz' urovnya leptina s gemodinamicheskimi pokazatelyami i postprandial'noy glikemiei u patsientov s ozhireniem i arterial'noy gipertoniei [The correlation of leptin levels with hemodynamic indicators and the postprandial glycemia in patients with obesity and hypertension]. Kardiolog. ter. i prof., 2004, vol.3, no.2, pp. 27-30.
20. Mamedov M.N. et al. Tkanevaya insulinorezistentnost': stepen' vyrazheniya i vzaimosvyaz' s faktorami riska serdechno-sosudistyykh zabolevaniy [Tissue insulin resistance: the degree of expression and the relationship with risk factors of cardiovascular diseases]. Ros. kardiolog. Zhurn., 2000, no.1, pp.44-47.
21. Hauner H., Bender M., Haastert B., et al. Plasma concentration of TNF- α and its soluble receptors in obese subjects. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord., 1998, vol.22, pp.1239-1243.
22. Voiarova V., Weyer C., Hanson K., et al. Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion. Obes. Res., 2001, vol. 9, pp.414-417.
23. Gustafson B., Hammarstedt A., Andersson C.X., et al. Inflamed adipose tissue: a culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2007, vol.27, pp.2276-2283.
24. Danilova L.I., Murashko N.V. Metabolicheskiy sindrom [Metabolic syndrome]. Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical series, 2004, no.1, pp.10-14.
25. Taranushenko T.E., Oorzhak U.S., Salmina A.B., et al. Narushenie uglevodnogo obmena i insulinorezistentnost' pri ozhireнии u detey [Violation of carbohydrate metabolism and insulin resistance in obesity in children]. Endokrinologiya, 2017, pp.37-45.
26. Arner E., Rydén M., Arner P., et al. Tumor Necrosis Factor and Regulation of Adipose Tissue. N. Engl. J. Med., 2010, vol.362, pp.1151-1153.
27. Novitskiy A.A. Metabolicheskiy sindrom (sindrom Kh) – «bolezn' tsivilizatsii» / [Metabolic syndrome (syndrome X) – “disease of civilization”]. Donozologiya, 2008, no.2(3), pp.15-19.
28. Chandron M., Phillips S.A., Ciaraldi T., et al. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? Diabetes Care, 2003, vol.26, pp.2442-2450.
29. Kubota N., Terauchi Y., Yamauchi T., et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. J. Biol. Chem., 2002, vol.277, pp.25863-25866.
30. Matsuzawa Y. Adipocytokines and metabolic syndrome. Semin. Vasc. Med., 2005, vol.5, no.1, pp.34-39.
31. Lihn A., Østergård T., Nyholm B., et al. Adiponectin expression in adipose tissue is reduced in first-degree relatives of type 2 diabetic patients. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 2003, vol. 284, p.E443-E448.
32. Yamauchi T., Kamon J., Waki H., et al. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and apoE-deficient mice from atherosclerosis. J. Biol. Chem., 2003, v.278, p.2461-2468.
33. Matsuiawa Y., Funahashi T., Kihara S., et al. Adiponectin and metabolic syndrome. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2004, vol.24, pp.29-33.
34. Matsubara M., Maruoka Sh., Katayose Sh., et al. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2002, vol.87, pp.2764-2769.
35. Frolova Yu.V. Rol' aktivnosti lipoproteinlipazy, giperinsulinemii i urovnya neesterifitsirovannykh zhirnykh

References

1. Litvinova L.S., Kirienkova E.V., Mazunin I.O. et al. Patogenez insulinorezistentnosti pri metabolicheskom ozhireнии [Pathogenesis of insulin resistance in metabolic obesity]. Biomeditsinskaya khimiya, 2015, vol.61, pp.70-82.
2. Rasin M.S. Vospalenie i insulinorezistentnost' kak ob"ekty profilaktiki i terapii nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni [Inflammation and insulin resistance as objects of prevention and therapy of non-alcoholic fatty liver disease]. Suchasna gastroenterologiya, 2015, no.3 (83), pp.105-112.
3. Jequier E. Leptin signaling, adiposity, and energy balance. Ann. N. Y. Acad. Sci., 2002, vol.967, pp.379-388.
4. Novitskii A.A., Aleksanin S.S., Dudarenko S.V. Mekhanizm razvitiya patologii vnutrennikh organov v usloviyakh ekologicheskogo i professional'nogo perenapryazheniya regulatorynykh sistem organizma cheloveka [The mechanism of development of pathology of internal organs in the conditions of ecological and professional overstrain of regulatory systems of the human body]. Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations, 2010, no.1, pp.5-9.
5. Hotamisligil G.S., Erbay E. Nutrient sensing and inflammation in metabolic diseases. Nat. Rev. Immunol., 2008, vol.8, pp.923-934.
6. Pal'tsev M.A., Kvetnoy I.M., Il'nikskiy A.N. et al. Ozhirenie: molekulyarnye mekhanizmy i optimizatsiya targetnoy terapii [Adiposity: molecular mechanisms and optimization of targeted therapy]. Molekulyarnaya meditsina, 2013, no.2, pp.3-12.
7. Yamakado M. et al. Clinical study on the role of leptin and insulin resistance in the pathogenesis of obesity-related hypertension. Am. J. Hyperten., 2001, vol.14, pp.222A.
8. Shigemura N., Ohta R., Kusakabe Y., et al. Leptin modulates behavioral responses to sweet substances by influencing peripheral taste structures. Endocrin., 2004, vol.145, pp.839-847.
9. Gorreria M.L., Morgan D.A., Sivitz W. I., et al. Leptin acts in the central nervous system to produce dose-dependent changes in arterial pressure. Hypertension, 2001, vol.37, pp.936-942.
10. Torpy D.J., Bornstein S.R., Cizza G., et al. The effects of glucocorticoids on leptin levels in humans may be restricted to acute pharmacologic dosing. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1998, vol.83, pp.1821-1822.
11. Kotz C.M., Briggs J., Grace M., et al. Divergence of the feeding and thermogenic pathways influenced by NPY in the hypothalamic PVN of the rats. Amer. J. Physiol., 1998, vol.275, pp.471-477.
12. Szanto I., Kahn C. Selective interaction between leptin and insulin signaling pathways in a hepatic cell line. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2000, vol.97, pp.2355-2360.
13. Kim Y.B., Uotani Sh., Pierroz D.D., et al. In vivo administration of leptin activates signal transduction directly in insulin-sensitive tissues: overlapping but distinct pathways from insulin. Endocrin., 2000, vol.141, pp.2328-2339.
14. Gullicksen P.S., Della-Fera M.A., Baile C.A. Leptin-induced adipose apoptosis: implications for body weight regulation. Apoptosis, 2003, vol.8, pp.327-335.

- kislot v razvitiy dislipidemiy [The role of lipoprotein lipase activity, hyperinsulinemia and the level of non-esterified fatty acids in the development of dyslipidemia]. Med. akadem. zhurn., 2005, no.5, pp.43-49.
36. Starkova N.T. et al. Metabolicheskiy sindrom insulinorezistentnosti: osnovnaya kontseptsiya i sledstvie [Metabolic syndrome of insulin resistance: the main concept and consequence]. Terapevtich. Arkhiv, 2004, no.10, p.54-58.
 37. Tanyanskiy D.A. et al. Adeponektin: snizhenie sodержaniya pri metabolicheskom sindrome i nezavisimaya svyaz' s gipertriglitseridemiyei [Adeponectin: a decrease in the content of metabolic syndrome and an independent relationship with hypertriglyceridemia]. Kardiologiya, 2008, no.12, pp.20-25.
 38. Yamauchi T., Kamon J., Minokoshi Y., et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. Nat. Med., 2002, vol.8, no.11, pp.288-295.
 39. Yokota T., Oritani K., Takahashi I., et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. Blood, 2000, vol. 96, pp.1723-1732.
 40. Bruun J., Lihn A.S., Verdich C., et al. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 2003, vol.285, pp.E527-E533.
 41. Balaeva-Tikhomirova O.M. Gormonal'no-metabolicheskie vzaimosvyazi pri razvitiy sindroma insulinorezistentnosti: monografiya [Hormonal-metabolic relationships in the development of insulin resistance syndrome: monograph]. Vitebsk, VGU imeni P.M. Masherova Publ., 2013, 177 p.
 42. Ametov A.S. Insulinosekretsiya i insulinorezistentnost': dve storony odnoy medali [Insulinosecretion and insulin resistance: two sides of the same coin]. Problemy endokrinologii, 2002, vol.48, no.3, pp.31-36.
 43. Balabolkin M.I., Dedov I.I. Geneticheskie aspekty sakharnogo diabeta [Genetic aspects of diabetes]. Sakharnyy diabet, 2000, no.1, pp.2-10.
 44. Matsubara M., Katayose S., Maruoka S., et al. Decreased plasma adiponectin concentrations in nondiabetic women with elevated homeostasis model assessment ratios. Eur. J. Endocrinol., 2003, vol.148, pp.343-350.
 45. Shuldiner A., Yang R., Gong D.W. Resistin, obesity and insulin resistance. N. Engl. J. Med., 2001, vol.345, no.18, pp.1345-1346.
 46. Chernysh O.V., Mokhort T.V. Bazal'nyy uroven' tsitokinov pri metabolicheskom sindrome [Basal cytokine level in metabolic syndrome]. Zdravookhranenie, 2007, no.3, pp.4-6.
 47. Ogonov R.G., Aleksandrov A.A. Giperinsulinemiya i arterial'naya gipertoniya: vozvrashchayas' k vyvodom United Kingdom Prospective Diabetes Study [Hyperinsulinemia and hypertension: insights returning to the United Kingdom Prospective Diabetes Study]. Rus. med. Zhurn., 2002, no.1, pp.486-491.
 48. Smith W. Resistin – resistant to define their roles. O. B. E. s. Res., 2002, vol.10, pp.61-62.