

## ЦИТОКИНЫ И РЕГУЛЯЦИЯ МЕТАБОЛИЗМА ГЛЮКОЗЫ И ЛИПИДОВ ПРИ ОЖИРЕНИИ



© В.И. Щербаков, Г.А. Скосырева, Т.И. Рябиченко\*, О.О. Обухова

Федеральный исследовательский центр Фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск, Россия

В статье представлены данные о влиянии роли цитокинов различной направленности на метаболизм глюкозы и липидов при ожирении. Изменение основной парадигмы в отношении жировой ткани способствовало ряду открытий последнего времени. Это касается таких базовых понятий, как здоровый и больной адипоцит, и, как следствие этого, изменения их метаболизма при воздействии цитокинов. Выделение такого понятия, как органокины, показывает, что, несмотря на общие черты цитокиновой регуляции, в каждом органе существует своя специфика, важным разделом которой является представление о гетерогенности жировой ткани. Расширяются знания о функции жировой ткани, локализованной в различных компартментах организма. Представлены данные, показывающие возможность перехода одного вида жировой ткани в другую. Показан возможный механизм, связывающий воспаление жировой ткани и формирование инсулинорезистентности. Механизм развития инсулинорезистентности тесно связан с провоспалительными цитокинами, нарушающими прохождение инсулинового сигнала, сопровождающегося снижением работы глюкозных транспортеров. Уменьшение поступления глюкозы в клетки ведет к изменению уровня гликолиза, повышению окисления жирных кислот. Цитокины способны участвовать в процессе конверсии одних клеток в другие, что происходит как при физиологическом, так и патологическом процессе.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ожирение; цитокины; метаболизм; жировая ткань.

## CYTOKINES AND REGULATION OF GLUCOSE AND LIPID METABOLISM IN THE OBESITY

© Vladimir I. Scherbakov, Galina A. Skosyeva, Tatyana I. Ryabichenko\*, Olga O. Obukhova

Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russian Federation

The article presents data of the influence of cytokines of different directions of glucose and lipid metabolism in obesity. A change of the basic paradigm regarding adipose tissue has contributed to a number of recent discoveries. This concerns such basic concepts as healthy and diseased adipocytes, and, as a consequence, changes of their metabolism under the influence of cytokines. Distinguishing the concept of organokines demonstrates that despite the common features of cytokine regulation, each organ has its own specific features of cytokine regulation, each organ has its own specific an important section of this concept is the idea of the heterogeneity of adipose tissue. Knowledge of the function of adipose tissue localized in different compartments of the body is expanding. There are data about the possibility of transition of one type of adipose tissue to another. A possible mechanism linking adipose tissue inflammation and the formation of insulin resistance (IR) is presented in this paper. The mechanism of IR development is closely connected with to proinflammatory cytokines disordering the insulin signal, accompanied by a decrease of the work of glucose transporters. A decrease of the income of glucose into cells leads to a change of glycolysis level to an increase of the fatty acids oxidation. Cytokines are able to participate in the process of the collaboration of some cells with others, that occurs both during physiological and pathological process.

**KEYWORDS:** obesity; cytokines; metabolism; adipose tissue.

### ВВЕДЕНИЕ

Ожирение — это хроническое метаболическое заболевание, индуцируемое комплексом генетических, биологических, психических, социальных факторов в совокупности с факторами окружающей среды. Оно характеризуется нарушением баланса между белой, бурой и бежевой жировой тканью и, как следствие этого, изменением гликолиза, глюконеогенеза, обмена липидов. Активный рост ожирения наблюдается преимущественно среди городского населения и является результатом нарушения равновесия между потреблением энергии и ее расходом. В настоящее время в мире около 2,2 млрд человек имеют повышенную массу тела, что

составляет около трети мировой популяции населения, а около 712 млн человек в мире (10%) имеют ожирение [1]. Кроме того, тревожным фактом являются данные, что более чем у 107 млн детей зарегистрирована избыточная масса тела. И это количество как среди взрослого, так и детского населения постоянно растет [2–4].

В условиях современной тенденции к увеличению количества людей с избыточной массой тела и ожирением, несомненно, актуальными являются вопросы изучения механизмов его развития и разработки методов коррекции [5, 6].

Ожирение является одной из причин, приводящих к росту таких заболеваний, как сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, атеросклероз. Ожирение

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



матери перепрограммирует нормальное развитие эмбриона и плода, приводящее к возникновению патологии в последующей жизни [7, 8].

Исследования последних десятилетий инициировали изменение основной парадигмы в отношении жировой ткани, которая рассматривается как иммуноэндокринный орган [9] с неизбежным развитием низкоуровневого воспаления (Low grade inflammation) и инсулинорезистентности (ИР). Одним из важнейших компонентов такого воспаления являются цитокины, способные также запустить ИР.

### ЦИТОКИНЫ КАК СРЕДСТВО МЕЖКЛЕТОЧНОЙ КОММУНИКАЦИИ

Первоначально цитокины рассматривались как средство межклеточной коммуникации в иммунной системе. В настоящее время известно, что их синтез не ограничивается только иммунной системой. Оказалось, что они также экспрессируются неиммунными клетками, обеспечивая межклеточное взаимодействие путем формирования цитокиновой сети. Многие органы и ткани, такие как жировая, мышечная, костная ткань, печень, плацента секретируют специфический спектр цитокинов, названных в последующем органокинами. И этот список пока не окончателен. В качестве примера приведем новый органокин — батокин. Название батокин происходит от английского слова BAT — brown adipose tissue + кины. Этот термин объединяет такие сигнальные молекулы, как цитокины и липиды [10]. Выделение батокинов произошло не по формальной причине, а потому что ИЛ-6, секретируемый бурой жировой тканью (БужТ) выполняет иные функции, чем ИЛ-6 иммунного происхождения. Например, ИЛ-6 БужТ регулирует печеночный глюконеогенез [11], в то время как классический ИЛ-6 осуществляет провоспалительную функцию. Перечисленные органокины, осуществляют внутриорганный и межорганный коммуникации. Эти взаимодействия играют значительную роль при различных патологических состояниях, в том числе при сахарном диабете 2 типа, атеросклерозе, ожирении. Плацентарные цитокины влияют на метаболическую активность плода, что в постнатальном периоде может проявляться формированием той или иной патологии метаболизма [7]. Известно, что цитокины за счет их полифункциональности участвуют в развитии практически всех патологических процессов прямо или опосредованно. Следует отметить, что не только запускается воспаление, но и изменяется обмен глюкозы и липидов, регулируемый цитокинами, приводя к метаболическим расстройствам [5, 12]. В настоящее время трудно назвать область практической медицины, где бы не использовались диагностические и терапевтические подходы, учитывающие уровень, соотношение про- и противовоспалительных цитокинов и их регуляторных молекул (растворимые рецепторы, рецепторы-ловушки).

В данной статье сделана попытка представить роль цитокинов в регуляции метаболических процессов, а также межорганный коммуникации с точки зрения развития патофизиологических аспектов в формировании заболеваний, сопровождающихся нарушениями метаболизма. Рассмотрены данные по возможному использованию этих факторов как биомаркеров ранней детекции метаболических расстройств и новые подходы к терапии.

Одним из первых факторов, указывающих на роль цитокинов в регуляции метаболизма, являются данные, связанные с фактором некроза опухолей- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ). Показано, что введение ФНО- $\alpha$  в эксперимент на крысах снижает массу тела на 10–15%, в результате чего раннее название этого цитокина было «кахектин». Доказано, что он действует как активатор липопротеинлипазы, в результате чего усиливается липолиз. К настоящему времени выяснилось, что подобными свойствами обладают многие провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и моноцитарный хемотаксический протеин-1, в то время как противовоспалительные цитокины противодействуют катаболическому действию провоспалительных цитокинов. Другими словами, обнаружено регулирующее влияние цитокинов на метаболизм [8, 13].

### ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Понятие жировой ткани в свете последних исследований кардинально меняется. Это относится не только к ее структурным основам, но и функции, а также взаимодействию с другими органами и тканями [1, 14]. Исследования последних лет четко показали, что жировая ткань является активным эндокринным органом [11, 15, 16], секретирующим разнообразные цитокины, называемые адипокинами. Такие адипокины, как лептин, резистин, аспрозин, хемерин, повышают ИР, липолиз, синтез триглицеридов. В то время как адипонектин и оментин оказывают противоположное действие [17]. Сходными свойствами в отношении глюкозного и липидного метаболизма обладают такие цитокины, секретируемые мышечной тканью, как иритин, ИЛ-13, ИЛ-15, которые снижают инсулиновый сигнал, образование  $\beta$ -клеток, липогенез *de novo* [12].

Классически у млекопитающих, в том числе у человека, выделяют 2 вида жировой ткани — белую (БЖТ) и бурую (БужТ) [18]. Первая накапливает, а вторая использует липиды для генерации энергии, например, термогенеза. Гетерогенность жировой ткани проследживается и на уровне ее локализации. Так, подкожная и висцеральная жировая ткань имеют различия по экспрессии генов, гипертрофии и гиперплазии и различаются по вкладу в ИР, индуцируемую ожирением [19, 20]. С помощью позитронно-эмиссионной томографии было показано наличие БужТ у взрослого человека в шейной, супраклавикулярной, парааортальной областях [21]. Показано, что холодное воздействие на человека ведет к активизации БужТ. Это подтверждает, что БужТ использует липиды для термогенеза [21]. Доказано, что активность БужТ находится под контролем цитокинов [22].

В настоящее время высказано предположение о существовании нового вида жировой ткани — бежевой (beige). Несмотря на достаточно длительную историю изучения, происхождение различных видов жировой ткани остается дискуссионным. Rodrigues A. и соавт. (2015) приводят схему происхождения ЖТ, из которой видно что мезенхимальная стволовая клетка является родоначальником адипобласта, дающего начало белым и бежевым адипоцитам [23]. В то время как миогенная линия дает начало бурым адипоцитам и скелетным мышечным клеткам. То есть, возможно, белая, бежевая и бурая ЖТ

являются неидентичными видами с различной функциональной значимостью для организма [24].

Важнейшим фактором дифференцировки обеих линий являются протеины костного морфогенеза 2, 4, 7. Отмечено, что белые адипоциты способны трансдифференцироваться в бежевые адипоциты, и наоборот. Бурые адипоциты способны также трансдифференцироваться в бежевые адипоциты. Однако возможность трансдифференцировки бежевых адипоцитов в бурые остается пока не выясненной [23]. По мнению некоторых исследователей, бежевая ЖТ может быть промежуточным звеном между белой и бурой ЖТ [25].

Повышенный интерес к видам ЖТ обусловлен их функциональными возможностями принимать участие в развитии метаболических заболеваний на различных патогенетических этапах. В частности, это может быть обусловлено способностью бурой ЖТ осуществлять клиренс липидов и глюкозы из циркулирующей периферической крови, расходуя их на термогенез, что способствует секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы, улучшая их функцию. В настоящее время ведется поиск и уже найдены агенты, вызывающие побурение (browning) БЖТ. Это, в частности, амелин, ирисин, протеины костного морфогенеза, ИЛ-4, ИЛ-6 [26–28].

#### **ЦИТОКИНЫ КАК РЕГУЛЯТОРЫ МЕТАБОЛИЗМА ГЛЮКОЗЫ И ЛИПИДОВ**

Важным фактором, изменяющим активность ЖТ, является ее микроокружение. Микроокружение адипоцитов может определять формирование как физиологических, так и патологических процессов в ЖТ [29]. В здоровой ЖТ оно представлено ИЛ-4, -5, -10, -13, адипонектином, что обусловлено активацией М2-макрофагов, несущих в основном регенераторную функцию. При ожирении микроокружение ЖТ характеризуется развитием воспалительной реакции. Это низкоуровневое хроническое воспаление происходит, в частности, за счет секреции провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, макрофагами М1 и гипертрофированными адипоцитами. Индукторами воспаления выступают насыщенные жирные кислоты, лептин, молекулярные паттерны, связанные с гипоксией, повреждением гипертрофированных адипоцитов (Damage associated molecular pattern), гипоксией [20, 30].

Низкоуровневое воспаление в ЖТ и сопровождающие его провоспалительные цитокины через сигнальные пути запускают механизм ИР. Понятие ИР, сопровождающее воспаление ЖТ, постепенно расширяется и трансформируется. В данном случае ее можно представить следующим образом. Провоспалительные цитокины, например, ФНО- $\alpha$  и/или ИЛ-1 $\beta$ , а также провоспалительный адипокин — лептин через свои рецепторы запускают внутриклеточную активацию протеин-тирозинфосфатазы 1 $\beta$ , которая оказывает тормозящее действие на прохождение инсулинового сигнала через инсулиновый рецептор. Активация супрессора цитокинового сигнала и JNK (c-jun-terminal kinase) оказывает тормозящее действие уже на уровне субстрата инсулинового рецептора. Все это приводит к снижению активности глюкозных транспортеров и, в частности, глюкозного транспортера 4 (Glut 4) [17]. На этом фоне нарушается синтез гли-

когена, являющегося регулятором побурения БЖТ [31]. Автор постулирует новую функцию гликогена в БЖТ. Дегградация гликогена путем гликофагии при развитии бурых адипоцитов играет роль в образовании липидных капель. Мыши, у которых отсутствуют липидные капли в бурых адипоцитах, используют гликоген, глюкозу и жирные кислоты для термогенеза при холодовом стрессе [32]. Другими словами, эта работа фокусируется на функции гликогена как энергетического субстрата, возможно, играющего роль не только при термогенезе, но и при других биологических процессах.

Меняются наши представления о биологической роли ИР. Появились предположения, что ИР является в первую очередь адаптивным механизмом, и только при длительном его воздействии на организм становится патологическим процессом [30, 51]. Здесь просматривается полная аналогия с острым воспалением как защитной реакцией. Переход его в избыточную форму или хронизация процесса является причиной повреждения органов и систем организма.

В одной статье невозможно дать полную характеристику всего спектра цитокинов, участвующих в обмене глюкозы и липидов. Поэтому мы приводим их краткую характеристику, относящуюся к теме статьи (табл. 1).

Анализируя вышеприведенные данные, можно следующим образом кратко представить роль цитокинов в поддержании энергетического баланса организма. Цитокины через стимуляцию липолиза в ЖТ, повышения окисления липидов и протеолиза в мышечной ткани, снижения окисления липидов и усиления липогенеза в печени способны поддерживать адекватный энергетический баланс в здоровом организме [52]. Нарушения в работе цитокинового контура, обычно в сторону превалирования провоспалительных цитокинов, ведут к развитию ИР в этих трех органах — ЖТ, мышечной ткани и печени. Остается до конца не выясненным вопрос в отношении механизмов развития локального воспаления в ЖТ и связанного с ним формирования ИР в мышечной ткани и печени. Хотя и здесь появилось объяснение. Низкоуровневое хроническое воспаление в ЖТ способно индуцировать таковое в печени и мышечной ткани, обозначаемое как метавоспаление [53]. Интересен следующий факт — с помощью фармпрепаратов можно ослабить ИР в мышечной ткани и печени, но не в ЖТ, а также ослабить продукцию воспалительных цитокинов, супрессируя ядерный фактор каппа В [54].

Возможно, адипо-миокины, с одной стороны, являются молекулами, интегрирующими цитокиновые сигналы для регуляции энергетического метаболизма, с другой — ответственны за улучшение «метаболического здоровья» [55].

В рамках рассматриваемой темы следует отметить, что такой цитокин, как протеин костного морфогенеза, способен индуцировать конверсию экзокринных клеток поджелудочной железы в эндокринные. Авторы делают вывод, что негенетическая конверсия экзокринных клеток поджелудочной железы в эндокринные является новым подходом, альтернативным генетическому программированию [56].

Вышеизложенные данные важны не только для понимания таких патологий, как ожирение, сахарный диабет 2 типа, но и такого заболевания, как COVID-19,

Таблица 1. Роль цитокинов в метаболизме глюкозы и липидов

Цитокины	Метаболическое действие	Уровень в циркуляции	Ссылки
<b>Адипокины</b>			
Лептин	Усиливает окисление жирных кислот, повышает инсулиночувствительность, стимулирует поглощение глюкозы, контролирует поглощение пищи	T2Д↑ Ожирение↑	Cummins B. et al., 2011 [33]
Адипонектин	Повышает инсулин чувствительность, противовоспалительное, антифиброзное действие	T2Д↓ Неалкогольный жировой гепатоз (НАЖГ) ↓	Kadowaki T. et al., 2006 [34]
Резистин	Индукцирует ИР, повышает секрецию липидов	T2Д↑	Acquarone E. et al., 2019 [35]
Аспрозин	Ускоряет продукцию глюкозы печенью, повышает потребление пищи, повышает массу тела	Ожирение↑ T2Д↑	Zhang L. et al., 2019 [36]
Хемерин	Ухудшает инсулиновый сигнал, вызывает эндотелиальную дисфункцию	T2Д↑ НАЖГ↑	Jialal I. et al., 2013 [37]
Оментин-1	Усиливает поглощение глюкозы, улучшает инсулин чувствительность, антиатерогенен	T2Д↓ Метаболический синдром↓	Jialal I. et al., 2013 [37]
<b>Гепатокины</b>			
Фактор роста фибробластов	Ослабляет функцию β-клеток, повышает поглощение глюкозы, ингибирует липолиз	T2Д↑ Ожирение↑	Arner P. et al., 2008 [38]
Гепасоцин	Блокирует инсулиновый сигнал, индуцирует ИР, усиливает аккумуляцию липидов	T2Д↑ НАЖГ↑	Wu H. et al., 2013 [39]
Фетуин А Фетуин В	Провоспалителен, вызывает ИР. Индукцирует ИР	T2Д↑ T2Д↑, НАЖГ↑	Pal D. et al., 2012 [40]
Селенопротеин-Р	Ухудшает инсулиновый сигнал, глюкозный гомеостаз, повышает продукцию глюкозы	T2Д↑ НАЖГ↑	Choi H. et al., 2013 [41]
<b>Воспалительные цитокины</b>			
ФНО-α	Обуславливает ИР, стимулирует липолиз, провоспалителен	T2Д↑	Liu C. et al., 2013 [42]
ИЛ-1β	Стимулирует накопление триглицеридов, холестерина, уменьшает инсулином стимулированное поглощение глюкозы, уменьшает липогенез	Ожирение↑ T2Д↑ НАЖГ↑	Jager J. et al., 2007 [43]
ИЛ-6	Играет двойную роль в модуляции действия инсулина	T2Д↑	Timper K. et al., 2017 [44]
Моноцитарный хемотаксический протеин-1	Индукцирует ИР, повышает содержание триглицеридов в печени	T2Д↑	Kanda H. et al., 2006 [45]
<b>Миокины</b>			
Ирисин	Индукцирует поглощение глюкозы и жирных кислот, улучшает ИР, противовоспалителен, снижает массу тела	Ожирение↓ T2Д↓	Moreno-Navarrete J 2013 [46]
ИЛ-13	Повышает поглощение глюкозы скелетными мышцами	T2Д↓	Jiang I.Q. et al., 2013 [47]
ИЛ-15	Повышает инсулин чувствительность, уменьшает массу жира и адипогенез, снижает циркулирующие триглицериды	Ожирение↓	Nielsen A.R. et al., 2008 [48]
<b>Остеокины</b>			
Остеокальцин	Усиливает пролиферацию β-клеток и секрецию инсулина. Усиливает поглощение глюкозы и ее использование мышцами. Усиливает поглощение жирных кислот и их использование мышцами	T2Д↓ Метаболический синдром↓	Lin D. et al., 2018 [49]
Остеопонтин	Индукцирует воспаление, индуцирует ИР	НАЖГ↑	Si J. et al., 2020 [50]
Липокалин 2	Улучшает инсулин чувствительность	T2Д↓	Cipriani C. et al., 2020 [51]
Склеростин	Повышает <i>de novo</i> синтез липидов, уменьшает окисление жирных кислот	T2Д↑ Ожирение↑	Cipriani C. et al., 2020 [51]

Примечание: T2Д — сахарный диабет 2 типа; ИР — инсулинорезистентность.

при котором репликация SARS-Cov-2 в ЖТ влияет через цитокиновый шторм на органнй и системный липидный метаболизм [57]. В результате нарушения цитокиновой регуляции развивается ИР, являющаяся важным механизмом развития тяжелых форм COVID-19. С этих позиций сочетание COVID-19 и тяжелого ожирения способно приводить к нарастанию степени ИР и тяжести COVID-19 [58]. Крупные липидные капли, освобождаемые при разрушении адипоцитов, могут осуществлять жировую эмболию легочных сосудов, индуцируя гипервоспаление, заканчивающееся плохим прогнозом у пациентов [59].

Эксперименты с различными видами ЖТ, и в частности ее трансплантация, обещают быть перспективным терапевтическим подходом для лечения таких заболеваний, как сахарный диабет 2 типа, синдром поликистозных яичников, ожирение [60–62].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотрены изменения спектра цитокинов, синтезируемых адипоцитами и участвующих как в процессе воспаления, так и регуляции метаболической активности иммунных и неиммунных клеток. Также представлены данные о различных типах жировой ткани и их роли в энергетическом метаболизме. БЖТ накапливает липиды, а БУЖТ использует их на нужды термогенеза.

Представлены данные о роли цитокинов в переключении энергетического метаболизма, сопровождающегося гипоксией и воспалением, — ключевых факторов ожирения. Данные о трансплантации клеток БУЖТ намечают перспективу использования их в будущих технологиях терапии сахарного диабета и ожирения. Описана негенетическая конверсия экзокринных клеток поджелудочной железы в эндокринные клетки, что может являться новым подходом, альтернативным генетическому программированию.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Финансирование исследования проводилось за счет государственного задания Минобрнауки России (№1021050701196-1-3.2.27;3.3.8).

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

**Участие авторов.** Шербаков В.И. — сбор и систематизация данных, написание статьи; Скосырева Г.А. — сбор систематизация данных, написание статьи; Рябиченко Т.И. — сбор и систематизация данных, написание статьи; Обухова О.О. — сбор и систематизация данных, написание статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Cheng L, Wang J, Dai H, et al. Brown and beige adipose tissue: a novel therapeutic strategy for obesity and type 2 diabetes mellitus. *Adipocyte*. 2021;10(1):48-65. doi: <https://doi.org/10.1080/21623945.2020.1870060>
- Коннон С.Р.Д., Союнов М.А. Бесплодие в эру ожирения: эпидемиология и методы его определения // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. — 2018. — Т. 6. — №3. — С. 105-112. [Connon SRD, Soyunov MA. Infertility in the era of obesity: epidemiology and methods of its determination. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2018;6(3):105-112. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2018-13012>
- Бокова Т.А. Факторы риска формирования метаболического синдрома у детей с ожирением // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2018. — Т. 63. — №3. — С. 64-69. [Bokova TA. Risk factors for the formation of metabolic syndrome in children with obesity. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018;63(3):64-69 (in Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-3-64-69>
- Cheong LY, Xu A. Intercellular and inter-organ crosstalk in browning of white adipose tissue: molecular mechanism and therapeutic complications. *J Mol Cell Biol*. 2021;13(7):466-479. doi: <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjab038>
- Somm E, Henrichot E, Pernin A, et al. Decreased fat mass in interleukin-1 receptor antagonist-deficient mice. *Diabetes*. 2005;54(12):3503-3509. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.12.3503>
- Takaya K, Matsuda N, Asou T, Kishi K. Brown preadipocyte transplantation locally ameliorates obesity. *Arch Plast Surg*. 2021;48(4):440-447. doi: <https://doi.org/10.5999/aps.2020.02257>
- Щербаков В.И., Рябиченко Т.И., Скосырева Г.А., Трунов А.Н. Механизмы внутриутробного программирования ожирения у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2013. — Т. 19. — №5. — С. 8-14. [Shcherbakov VI, Ryabichenko TI, Skosyeva GA, Trunov AN. Mechanisms of prenatal programming of obesity in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2013;19(5):8-14. (In Russ.)]
- Поварова О.А., Городецкая Е.А., Каленикова Е.И. Медведев О.С. Метаболические маркеры и окислительный стресс в патогенезе ожирения у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2020. — Т. 65. — №1. — С. 22-29. [Povarova OA, Gorodetskaya EA, Kalenikova EI, Medvedev OS. Metabolic markers and oxidative stress in the pathogenesis of obesity in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(1):22-29. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-1-22-29>
- Vadde R, Gupta MK, Nagaraju GP. Is Adipose Tissue an Immunological Organ? *Crit Rev Immunol*. 2019;39(6):481-490. doi: <https://doi.org/10.1615/CritRevImmunol.2020033457>
- Yang FT, Stanford KI. Batokines: Mediators of Inter-Tissue Communication (a Mini-Review). *Curr Obes Rep*. 2022;11(1):1-9. doi: <https://doi.org/10.1007/s13679-021-00465-7>
- Qing H, Desrouleaux R, Israni-Winger K, et al. Origin and function of stress-induced IL-6 in murine models. *Cell*. 2020;182(2):372-387. e14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.054>
- Shi J, Fan J, Su Q, Yang Z. Cytokines and Abnormal Glucose and Lipid Metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:703. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00703>
- Li L, Yang G, Shi S, et al. The adipose triglyceride lipase, adiponectin and visfatin are downregulated by tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) in vivo. *Cytokine*. 2009;45(1):12-19. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2008.10.006>
- Романцова Т.И., Сыч Ю.П. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении // *Ожирение и метаболизм*. — 2019. — Т. 16. — №4. — С. 3-17. [Romantsova TI, Sych YuP. Immunometabolism and meta-inflammation in obesity. *Obesity and metabolism*. 2019;16(4):3-17. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2018-13012>
- Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2548-2556. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0395>
- Trayhurn P. Adipokines: inflammation and pleiotrop. doic role of white adipose tissue. *Br J Nutr*. 2022;127(2):161-164. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114521003962>
- Kwon H, Pessin JE. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Front Endocrinol*. 2013;4(7):71. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2013.00071>
- Ravussin E, Galgani JE. The implication of brown adipose tissue for humans. *Annu Rev Nutr*. 2011;31(1):33-47. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-072610-145209>

19. Hardy OT, Czech MP, Corvera S. What causes the insulin resistance underlying obesity? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012;19(2):81-87. doi: <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e3283514e13>
20. Michailidou Z, Gomez-Salazar M, Alexaki V. Innate Immune Cells in the Adipose Tissue in Health and Metabolic Disease. *J Innate Immun*. 2022;14(1):4-30. doi: <https://doi.org/10.1159/000515117>
21. Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol Metab*. 2007;293(2):E444-E452. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00691.2006>
22. Lorenzo M, Fernander-Veledo S, Vila-Bedmar R, et al. Insulin resistance induced by tumor necrosis factor- $\alpha$  in myocytes and brown adipocytes. *J Anim Sci*. 2008;86(14):94-104. doi: <https://doi.org/10.2527/jas.2007-0462>
23. Rodríguez A, Ezquerro S, Méndez-Giménez L, et al. Revisiting the adipocyte: a model for integration of cytokine signaling in the regulation of energy metabolism. *Am J Physiol Metab*. 2015;309(8):E691-E714. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00297.2015>
24. Giordano A, Smorlesi A, Frontini A, Barbatelli G, Cinti S. Mechanisms in endocrinology: White, brown and pink adipocytes: the extraordinary plasticity of the adipose organ. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(5):R159-R171. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0945>
25. Kaisanlahti A, Glumoff T. Browning of white fat: agents and implications for beige adipose tissue to type 2 diabetes. *J Physiol Biochem*. 2019;75(1):1-10. doi: <https://doi.org/10.1007/s13105-018-0658-5>
26. Zhang Y, Li R, Meng Y, et al. Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling. *Diabetes*. 2014;63(2):514-525. doi: <https://doi.org/10.2337/13-1106>
27. Abdullahi A, Chen P, Stanojic M, et al. IL-6 signal from the bone marrow is required for the browning of white adipose tissue post burn injury. *Shock*. 2017;47(1):33-39. doi: <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000749>
28. Annunziata C, Pirozzi C, Lama A, et al. Palmitoylethanolamide promotes white-to-beige conversion and metabolic reprogramming of adipocytes: contribution of PPAR- $\alpha$ . *Pharmaceutics*. 2022;14(2):338. doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14020338>
29. Li J, Lu L, Liu Y, Yu X. Bone marrow adiposity during pathologic bone loss: molecular mechanisms underlying the cellular events. *J Mol Med*. 2022;100(2):167-183. doi: <https://doi.org/10.1007/s00109-021-02164-1>
30. Odgaard JI, Chawla A. Pleiotropic actions of insulin resistance and inflammation in metabolic homeostasis. *Science (80-)*. 2013;339(6116):172-177. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1230721>
31. Choi S. Glycogen as regulator of white fat browning. A new study on the relationship between glycogen metabolism and thermogenesis. *Mol Cells*. 2022;45(4):177-179. doi: <https://doi.org/10.14348/molcells.2022.2050>
32. Chitraju C, Fischer AW, Farese RV, Walthers TC. Lipid droplets in brown adipose tissue are dispensable for cold-induced thermogenesis. *Cell Rep*. 2020;33(5):108348. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108348>
33. Cummings BP, Bettaieb A, Graham JL, et al. Subcutaneous administration of leptin normalizes fasting plasma glucose in obese type 2 diabetic UCD-T2DM rats. *Proc Natl Acad Sci*. 2011;108(35):14670-14675. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1107163108>
34. Kadowaki T, Yamanuchi T, Kubota N, et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2006;116(7):1784-1792. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI29126>
35. Acquarone E, Monacelli F, Borghi R, et al. Resistin: A reappraisal. *Mech Ageing Dev*. 2019;178(7):46-63. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mad.2019.01.004>
36. Zhang L, Chen C, Zhou N, et al. Circulating asprosin concentrations are increased in type 2 diabetes mellitus and independently associated with fasting glucose and triglyceride. *Clin Chim Acta*. 2019;489:183-188. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.10.034>
37. Jialal I, Devaraj S, Kaur H, et al. Increased chemerin and decreased omentin-1 in both adipose tissue and plasma in nascent metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):E514-E517. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3673>
38. Arner P, Pettersson A, Mitchell PJ, et al. FGF21 attenuates lipolysis in human adipocytes - A possible link to improved insulin sensitivity. *FEBS Lett*. 2008;582(12):1725-1730. doi: <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2008.04.038>
39. Wu H-T, Lu F-H, Ou H-Y, et al. The role of Hepassocin in the development of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2013;59(5):1065-1072. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.06.004>
40. Pal D, Dasgupta S, Kundu R, et al. Fetuin-A acts as an endogenous ligand of TLR4 to promote lipid-induced insulin resistance. *Nat Med*. 2012;18(8):1279-1285. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.2851>
41. Choi HY, Hwang SY, Lee CH, et al. increased selenoprotein p levels in subjects with visceral obesity and nonalcoholic Fatty liver disease. *Diabetes Metab J*. 2013;37(1):63. doi: <https://doi.org/10.4093/dmj.2013.37.1.63>
42. Liu C, Feng X, Li Q, et al. Adiponectin, TNF- $\alpha$  and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine*. 2016;86(1):100-109. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.06.028>
43. Jager J, Grémeaux T, Cormont M, et al. Interleukin-1 $\beta$ -Induced Insulin Resistance in Adipocytes through Down-Regulation of Insulin Receptor Substrate-1 Expression. *Endocrinology*. 2007;148(1):241-251. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2006-0692>
44. Timper K, Denson JL, Steculorum SM, et al. IL-6 Improves Energy and Glucose Homeostasis in Obesity via Enhanced Central IL-6 trans-Signaling. *Cell Rep*. 2017;19(2):267-280. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.03.043>
45. Kanda H, Tateya S, Tamori Y, et al. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J Clin Invest*. 2006;116(6):1494-1505. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI26498>
46. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, et al. Irisin Is Expressed and Produced by Human Muscle and Adipose Tissue in Association With Obesity and Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):E769-E778. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2749>
47. Jiang LQ, Franck N, Egan B, et al. Autocrine role of interleukin-13 on skeletal muscle glucose metabolism in type 2 diabetic patients involves microRNA let-7. *Am J Physiol Metab*. 2013;305(11):E1359-E1366. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00236.2013>
48. Nielsen AR, Hojman P, Erikstrup C, et al. Association between Interleukin-15 and obesity: Interleukin-15 as a potential regulator of fat mass. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(11):4486-4493. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2561>
49. Liu D, Mosialou I, Liu J. Bone: Another potential target to treat, prevent and predict diabetes. *Diabetes, Obes Metab*. 2018;20(8):1817-1828. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13330>
50. Si J, Wang C, Zhang D, et al. Osteopontin in bone metabolism and bone diseases. *Med Sci Monit*. 2020;26:e919159. doi: <https://doi.org/10.12659/MSM.919159>
51. Cipriani C, Colangelo L, Santori R, et al. The interplay between bone and glucose metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11(1):122. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00122>
52. Ricart W, Fernández-Real JM. La resistencia a la insulina como mecanismo de adaptación durante la evolución humana. *Endocrinol Nutr*. 2010;57(8):381-390. doi: <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2010.05.003>
53. Li C, Xu MM, Wang K, et al. Macrophage polarization and meta-inflammation. *Transl Res*. 2018;191(8):29-44. doi: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2017.10.004>
54. Nagao K, Inoue N, Suzuki K, et al. The cholesterol metabolite cholest-5-en-3-one alleviates hyperglycemia and hyperinsulinemia in obese (db/db) mice. *Metabolism*. 2021;12(1):26. doi: <https://doi.org/10.3390/metabo12010026>
55. Graf C, Ferrari N. Metabolic health — the role of adipo-myokines. *Int J Mol Sci*. 2019;20(24):6159. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20246159>
56. Klein D, Álvarez-Cubela S, Lanzoni G, et al. BMP-7 induces adult human pancreatic exocrine-to-endocrine conversion. *Diabetes*. 2015;64(12):4123-4134. doi: <https://doi.org/10.2337/db15-0688>
57. Zickler M, Stanelle-Bertram S, Ehret S, et al. Replication of SARS-CoV-2 in adipose tissue determines organ and systemic lipid metabolism in hamsters and humans. *Cell Metab*. 2022;34(1):1-2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.12.002>
58. Tsilingiris D, Dalamaga M, Liu J. SARS-CoV-2 adipose tissue infection and hyperglycemia: A further step towards the understanding of severe COVID-19. *Metab Open*. 2022;13(1):00163. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metop.2022.100163>

59. Cinti F, Cinti S. The Endocrine Adipose Organ: A System Playing a Central Role in COVID-19. *Cells*. 2022;11(13):2109. doi: <https://doi.org/10.3390/cells11132109>
60. Gunawardana SC, Piston DW. Insulin-independent reversal of type-1 diabetes following transplantation of adult brown adipose tissue supplemented with IGF-1. *Transplant Direct*. 2019;5(11):e500. doi: <https://doi.org/10.1097/TXD.0000000000000945>
61. Yao L, Wang Q, Zhang R, et al. Brown adipose transplantation improves polycystic ovary syndrome-involved metabolome remodeling. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;29(12):747-944. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.747944>
62. Tsagkaraki E, Nicoloso SM, DeSouza T, et al. CRISPR-enhanced human adipocyte browning as cell therapy for metabolic disease. *Nat Commun*. 2021;12(1):6931. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27190-y>

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

\***Рябиченко Татьяна Ивановна**, д.м.н. [**Tatyana I. Ryabichenko**, MD, PhD]; адрес: Россия, 630108, Новосибирск, 1-й переулоч Пархоменко, д. 6 [address: 6, 1 Per. Parchomenko, 630108 Novosibirsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-002-0990-0078>; e-mail: [2925871@mail.ru](mailto:2925871@mail.ru)

**Щербаков Владимир Иванович**, д.м.н. [Vladimir I. Scherbakov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0261-970x>; e-mail: [Scherbakov\\_VI@mail.ru](mailto:Scherbakov_VI@mail.ru)

**Скосырева Галина Александровна**, д.м.н. [Galina A. Skosyreva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5477-3445>; e-mail: [skosyreva43@mail.ru](mailto:skosyreva43@mail.ru)

**Обухова Ольга Олеговна**, д.м.н. [Olga O. Obukhova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9834-1799>; e-mail: [trio188@yandex.ru](mailto:trio188@yandex.ru)

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Щербаков В.И., Скосырева Г.А., Рябиченко Т.И., Обухова О.О. Цитокины и регуляция метаболизма глюкозы и липидов при ожирении // Ожирение и метаболизм. — 2022. — Т. 19. — №3. — С. 317-323. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12863>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Scherbakov VI, Skosyreva GA, Ryabichenko TI, Obukhova OO. Cytokines and regulation of glucose and lipid metabolism in the obesity. *Obesity and metabolism*. 2022;19(3):317-323. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12863>