

УДК 577.171: 612.015.39
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2023.1.13323

Р. Б. Алієв

Інститут фізіології імені О. О. Богомольця НАН України, м. Київ

ОСОБЛИВОСТІ ЕНДОКРИННОЇ АКТИВНОСТІ АДИПОЗНОЇ ТКАНИНИ ПРИ МЕТАБОЛІЧНИХ РОЗЛАДАХ

Особенности эндокринной активности адипозной тканины при метаболических расстройствах

Р. Б. Алієв

Інститут фізіології імені О. О. Богомольця
НАН України, м. Київ

Резюме. Починаючи з 80-х років минулого століття, надходять нові дані про продукцію жировою тканиною цілого класу субстанцій регуляції фізіологічних та метаболічних процесів, які отримали назву адипоцитокіни. Ці біоактивні фактори, що виділяються жировою тканиною, циркулюють і передають інформацію іншим метаболічно активним органам, таким як, м'язи, печінка, підшлункова залоза та мозок за допомогою ендокринних механізмів.

Мета дослідження – проаналізувати та узагальнити літературні джерела щодо вивчення сучасних відомостей про особливості ендокринної активності адипозної тканини при метаболічних розладах та їх зв'язку з розвитком запалення.

Матеріали і методи. У дослідженні використано аналітичний та бібліосемантичний методи. Під час проведення наукового пошуку було проведено огляд та проаналізовано 34 джерела сучасної вітчизняної та зарубіжної літератури.

Результати. Хронічне запалення жирової тканини значною мірою пов'язане з підвищенням накопиченням прозапальних макрофагів, які є основними імунними клітинами, що секретують більшу частину запальних цитокінів. У рамках взаємозв'язку ожиріння, запалення та інсулінорезистентності заслуговують на увагу такі цитокіни, як лептин, адипонектин, фактор некрозу пухлини- α (TNF- α) та інтерлейкін-6 (IL-6). Розуміння властивостей цих речовин дозволить отримати уявлення про можливу сферу впливу адипозної тканини на організм. Лептин слугує сполучною ланкою між адипоцитами і β -клітинами підшлункової залози, стимулюючи секрецію інсуліну в умовах інсулінорезистентності. Цей адипокін являє собою циркулюючий протеїн та його мішенню є аркоподібні ядра гіпоталамуса, вплив на які визначає наша харчова поведінка. Адипонектин регулює енергетичний гомеостаз і надає антизапальний

Features of the endocrine activity of fat tissue in metabolism disorders

R. B. Aliiev

O. Bohomolets Institute of Physiology, National Academy of
Sciences of Ukraine, Kyiv

e-mail: rufat.aliiev.86@gmail.com

Summary. Since the 80s of the last century, new data have been received on the production by adipose tissue of a whole class of substances regulating physiological and metabolic processes, which were named adipocytokines. These bioactive factors secreted by adipose tissue circulate and transmit information to other metabolically active organs such as muscle, liver, pancreas, and brain through endocrine mechanisms.

The aim of the study – analysis of literary sources with the study of modern views on the peculiarities of the endocrine activity of adipose tissue in metabolic disorders in order to improve the understanding of this topic.

Materials and Methods. Analytical and bibliosemantic methods were used in the scientific search, 34 sources of modern domestic and foreign literature were reviewed and analyzed.

Results. Chronic inflammation of adipose tissue is largely associated with increased accumulation of pro-inflammatory macrophages, which are the main immune cells that secrete most of the inflammatory cytokines. Cytokines such as leptin, adiponectin, tumor necrosis factor- α (TNF- α), and interleukin-6 (IL-6) deserve attention as part of the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. Understanding the properties of these substances will allow you to get an idea of the possible spheres of influence of adipose tissue on the body. Leptin serves as a link between adipocytes and β -cells of the pancreas, stimulating insulin secretion in conditions of insulin resistance. This adipokine is a circulating protein and its target is the arcuate nuclei of the hypothalamus, the influence of which determines our eating behavior. Adiponectin regulates energy homeostasis and has anti-inflammatory and anti-atherogenic effects. Expression, secretion, and plasma levels of adiponectin are reduced in obesity and/or abdominal adipose tissue distribution, thereby emphasizing the inverse relationship between

та антиатерогенний ефекти. Експресія, секреція та плазмовий рівень адипонектину знижуються при ожирінні та/або абдомінальному розподілі жирової тканини, тим самим підкреслюючи зворотний взаємозв'язок ступеня ожиріння та продукції адипонектину. TNF- α знижує передачу інформаційного сигналу біологічної дії інсуліну, посилюючи інсулінорезистентність, постійно наявну при ЦД 2 типу, а також перешкоджаючи поглинання глюкози і вільних жирних кислот жировою тканиною, та залучений у патогенез інсулінорезистентності як у печінці, так і в м'язах. Рецептор IL-6 експресується в декількох ділянках мозку, таких, як гіпоталамус, в якому він контролює апетит та споживання енергії. Встановлено, що рівень експресії гена IL-6 в жировій тканині має пряму кореляцію як зі ступенем активування поглинання глюкози, так і зі ступенем вираження інсулінорезистентності та гіперінсулінемії.

Висновки. Дисфункція жирової тканини як причинний фактор пов'язаний із метаболічними розладами. Відомо, що зміна концентрації різних адипокінів впливає на характер виникнення та перебіг прозапальних чи протизапальних реакцій. Таким чином, наведені дані літератури свідчать про те, що метаболічні розлади перебігають зі значними відхиленнями від фізіологічного рівня концентрацій прозапальних цитокінів та адипокінів.

Ключові слова: адипозна тканина; адипокіни; метаболічні розлади.

ВСТУП

За останні два десятиліття було докладено значних зусиль для розуміння процесів, що відбуваються в жировій тканині, та її фізіологічних функцій. Починаючи з 80-х років минулого століття, надходять нові дані про продукцію жировою тканиною цілого класу субстанцій регуляції фізіологічних та метаболічних процесів, які отримали назву адипоцитокіни, загальними властивостями яких є: участь у регуляції обмінних процесів на місцевому або системному рівні, підвищення або зниження чутливості тканин до інсуліну, а також прозапальна або протизапальна дії. Ці біоактивні фактори, що виділяються жировою тканиною, циркулюють і передають інформацію іншим метаболічно активним органам, таким, як м'язи, печінка, підшлункова залоза та мозок за допомогою ендокринних механізмів, тим самим модулюючи системний метаболізм [1, 2].

З одного боку, жирова тканина виконує енергетичну функцію, яка полягає у накопиченні та вивільненні ліпідів, а з іншого, – ендокринну функцію і виробляє безліч факторів, які циркулюють та регулюють системний метаболізм та запалення [3]. Жирова тканина гістологічно поділяється на три типи: біла, що становить понад 95 % жирової маси, бура, яка становить від 1 до 2 % жиру, та коричнева. Остання являє собою клітини, вкраплені в білу жирову тканину, що здатні трансформуватися в коричневоподібні адипоцити після дії холоду або адренергічної стимуляції. Біла жирова тканина

являє собою депо для накопичення жиру та слугує найбільшим ендокринним органом для системної секреції адипокінів та цитокінів [4]. Якщо коричнева адипозна тканина бере участь у механізмі вироблення енергії для організму, то біла виконує кілька функцій: забезпечення термозаощадження, визначення форми тіла, що особливо важливе для сексуальної привабливості жінок, збереження енергії, амортизація при механічних ударах, виконання ендокринної функції, заповнення вільних просторів організму, полегшення ковзання м'язів при їх русі [5].

Conclusions. Adipose tissue dysfunction as a causal factor is associated with metabolic disorders. It is known that a change in the concentration of various adipokines affects the nature and course of pro-inflammatory or anti-inflammatory reactions. Thus, the given data from the literature indicate that metabolic disorders occur with significant deviations from the physiological level of concentrations of pro-inflammatory cytokines and adipokines.

Key words: adipose tissue; adipokines; metabolic disorders.

являє собою депо для накопичення жиру та слугує найбільшим ендокринним органом для системної секреції адипокінів та цитокінів [4]. Якщо коричнева адипозна тканина бере участь у механізмі вироблення енергії для організму, то біла виконує кілька функцій: забезпечення термозаощадження, визначення форми тіла, що особливо важливе для сексуальної привабливості жінок, збереження енергії, амортизація при механічних ударах, виконання ендокринної функції, заповнення вільних просторів організму, полегшення ковзання м'язів при їх русі [5].

Метою дослідження було проаналізувати та узагальнити літературні джерела щодо вивчення сучасних відомостей про особливості ендокринної активності адипозної тканини при метаболічних розладах та їх зв'язку з розвитком запалення.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідженні використано аналітичний та бібліосемантичний методи. Під час проведення наукового пошуку було проведено огляд та проаналізовано 34 джерела сучасної вітчизняної та зарубіжної літератури.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Взаємозв'язок між запаленням та метаболічною дисфункцією називають імунорезистентним метаболізмом, який включає вплив імунних клітин на регуляцію системного метаболізму, а також вплив метаболізму імунних

клітин на запалення [6]. Хронічне запалення жирової тканини значною мірою пов'язане з підвищеним накопиченням прозапальних макрофагів, які є основними імунними клітинами, що секретують більшу частину запальних цитокінів, галектину-3 та екзосом як у людини, так і в мишей. Відсотковий вміст макрофагів у адипозній тканині залежить від індексу маси тіла: зі збільшенням маси тіла збільшується кількість макрофагів, які фагоцитують жирові фрагменти загинувших адипоцитів [7, 8]. Зниження маси супроводжується зменшенням вираження запального процесу в адипозній тканині та корелює зі зменшенням інфільтрації тканини макрофагами. Зі збільшенням жирової маси макрофаги, що інфільтрують адипозну тканину, також піддаються фенотиповому переключенню з M2-подібних поляризованих протизапальних на M1-подібні поляризовані прозапальні клітини, які продукують прозапальні цитокіни, активні форми кисню, оксид азоту та знищують патогени [9, 10]. Накопичення макрофагів в адипозній тканині пов'язано з підвищеним виробленням хемокінів та збільшенням проліферації резидентних макрофагів [11, 12].

У рамках взаємозв'язку ожиріння, запалення та інсулінорезистентності заслуговують на увагу такі цитокіни, як лептин, адипонектин, фактор некрозу пухлини- α (TNF- α) та інтерлейкін-6 (IL-6). Розуміння властивостей цих речовин дозволить отримати уявлення про можливу сферу впливу адипозної тканини на організм.

Лептин відкрили в 1949 р. у результаті картування генома миші з ожирінням, проведеного в Джексоновській лабораторії. Регуляторний ефект лептину опосередковується через взаємодію зі специфічними до нього лептиновими рецепторами на плазматичній мембрані. Він регулює споживання їжі, масу тіла, репродуктивну функцію та відіграє життєво важливу роль у розвитку плода, прозапальних імунних реакціях, ангіогенезі та ліполізі [13, 14]. Рецептори лептину експресуються по всьому тілу, включаючи центральну нервову систему, де він регулює нейроендокринну функцію, харчову поведінку та витрату енергії. Інсулін та інші пептидні гормони підшлункової залози, включаючи амелін, глюкагон та поліпептиди підшлункової залози, знижують споживання їжі та впливають на секрецію лептину. Лептин слугує сполучною ланкою між адипоцитами і β -клітинами підшлункової залози, стимулюючи секрецію інсуліну в умовах інсулінорезистентності. Гіперпродукція лептину жировою тканиною супроводжується підвищенням ступеня інсулінорезистентності, й цей ефект опосередковується впливом адренергічної системи у периферійних тканинах. Блокада транспорту глюкози або гліколізу при наявності високих рівнів інсуліну пригнічує експресію та секрецію лептину в адипоцитах. Відомо, що лептин сам відіграє важливу роль у розвитку резистентності до своєї дії, що називають «лептин-індукованою лептинорезистентністю». Перманентне

підвищення рівня лептину погіршує стан лептинових рецепторів і зменшує їх загальну кількість. При цьому розвивається лептинорезистентність, яка збільшує схильність пацієнтів до аліментарного ожиріння, що сприяє подальшому зростанню рівня лептину та посиленню лептинорезистентності. Таким чином формується порочне коло [15].

У моделях гризунів із ліподистрофією лептин посилює розщеплення тригліцеридів у скелетних м'язах, окиснення жирних кислот у скелетних м'язах та печінці, а також кетогенез у печінці. Відповідно, лептин зменшує розмір депо жирової тканини та знижує вміст ліпідів у скелетних м'язах, а також в печінці. Отже, лептин покращує метаболізм глюкози та ліпідів у гризунів [16–18].

Цей адипокін являє собою циркулюючий протеїн та його мішенню є аркоподібні ядра гіпоталамуса, вплив на які визначає наша харчова поведінка. При підвищенні індексу маси тіла відбувається збільшення секреції лептину, що призводить до зниження споживання їжі. Необхідно зазначити, що при порушенні сприйняття лептинових сигналів порушується секреція багатьох нейропептидів, що регулюють харчову поведінку і витрату енергії. Хоча лептин повинен знижувати масу при циркуляції на високих рівнях, багато типових випадків ожиріння демонструють резистентність до лептину. Лептинорезистентність може бути пов'язана або з дефектом транспорту лептину через гематоенцефалічний бар'єр, або з дефіцитом внутрішньоклітинних сигнальних механізмів нижче рівня лептину [19, 20].

Доведено, що рівень лептину залежить від ендокринного статусу. Наприклад, концентрація його вище у жінок порівняно з чоловіками. Це може бути пов'язано також із різним розподілом жирової тканини у чоловіків та жінок, в яких сильніше розвинений підшкірний шар жиру, а від цього залежить різна швидкість синтезу лептину. Крім впливу на харчову поведінку, він впливає і на інші відділи головного мозку, що регулюють функцію щитоподібної залози, гонад та симпатичну нервову систему [21, 22]. Мішенню дії лептину в гіпофізі є гонадотрофи, які експресують повнорозмірні лептинові рецептори Ob-Rb. В умовах *in vitro* лептин стимулює секрецію культивованими гонадотрофами як лютеїнізуючого, так і фолікулолітичного гормонів (ФСГ), разом з тим, як в умовах *in vivo* спостерігається стимуляція секреції лише першого. Лептин у низьких концентраціях підвищує секрецію ФСГ, разом з тим, як при підвищенні його концентрації секреція гормону пригнічується.

Серед адипокінів особливу увагу вчених приваблює адипонектин – це білок із молекулярною масою близько 30 кДа, що складається з 244 поліпептидів та продукується як білими, так і коричневими адипоцитами з найвищим рівнем у підшкірній жировій тканині. Цей гормон має різні ефекти на організм. При обстеженні хворих на ЦД 2 типу було виявлено

значне зниження рівня адипонектину порівняно з пацієнтами без діабету. Крім того, при станах, які супроводжуються запальною реакцією жирової тканини, секреція адипонектину знижена, що зумовлено придушенням активності транскрипційного фактора – ядерного фактора каппа-бі (NF- κ B) в макрофагах та моноцитах, а також в ендотеліальних клітинах [23, 24]. Адипонектин регулює енергетичний гомеостаз і надає антизапальний та антиатерогенний ефекти. Протизапальні властивості адипонектину зумовлені зменшенням адгезії нейтрофілів, активацією макрофагів, вивільненням оксиду азоту з судинної стінки, зниженням концентрації розчиненого E-селектину та зменшенням активації тромбоцитів. При ушкодженні судинної стінки він швидко накопичується в субендотеліальному просторі, перешкоджаючи при цьому експресії молекул адгезії, акумуляції окиснених ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) і трансформації макрофагів у пінисті клітини, і пригнічує проліферацію гладком'язових клітин.

Дослідження рівня адипонектину та показників ліпідного обміну виявили, що рівень адипонектину знаходиться у зворотній залежності від кількості ЛПНЩ та тригліцеридів у плазмі крові та в прямій залежності з кількістю ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ). Адипонектин пригнічує активність ферментів печінки, що беруть участь в глюконеогенезі, тобто під його впливом знижується швидкість утворення у печінці ендогенної глюкози. Це сприяє збільшенню транспорту глюкози в м'язи, що активує окиснення жирних кислот і підвищує чутливість тканин до інсуліну. Експресія, секреція та плазмовий рівень адипонектину знижуються при ожирінні та/або абдомінальному розподілі жирової тканини, тим самим підкресливши зворотний взаємозв'язок між ступенем ожиріння та продукцією адипонектину [25–27]. Деякі дослідники пояснюють це наявністю інгібіторів експресії та/або секреції адипонектину, що продукуються жировою тканиною. Доведено, що принаймні одним із таких інгібіторів є TNF- α .

TNF- α є типовим прозапальним цитокином та одночасно адипокіном, який продукується моноцитами, макрофагами, ендотеліоцитами, мастоцитами, клітинами нейроглії і в окремих випадках – T- і B-лімфоцитами і має 157 амінокислотних залишків з молекулярною масою 17 кДа [28]. Тривалий час вважалося, що основними продуцентами TNF- α є моноцити/макрофаги у відповідь на вплив різних видів імунних модуляторів і тільки в 1993 р. в експерименті було вперше описано продукцію TNF- α жировою тканиною, а в подальших дослідженнях описані його зміни при ЦД 2 типу в людини [29, 30]. Цей цитокін відіграє важливу роль у розвитку інсулінорезистентності за рахунок зниження фосфорилування тирозину інсулінового рецептора та субстрату інсулінового рецептора першого типу в м'язовій тканині та в абдомінальній жировій тканині. TNF- α знижує передачу інформаційного сигналу

біологічної дії інсуліну, посилюючи інсулінорезистентність, постійно присутню при ЦД 2 типу, а також перешкоджаючи поглинання глюкози і вільних жирних кислот жировою тканиною, та залучений в патогенез інсулінорезистентності як у печінці, так і в м'язах. Показано, що активація серинкінази TNF- α підвищує фосфорилування серину в субстраті інсулінових рецепторів 1 та 2 типів, що послаблює проведення інсулінового сигналу. Поряд з цим, TNF- α пригнічує функціональну активність β -клітин і потенціює глюкозотоксичність, що призводить до розвитку ЦД 2 типу [31, 32].

Зокрема, з ожирінням пов'язують ще один прозапальний цитокін – IL-6, який являє собою глікопротеїн із молекулярною масою 20–30 кДа, що включає 183 амінокислотних залишки. Близько 30 % циркулюючого IL-6 продукується абдомінальною жировою тканиною, решта 70 % секретується багатьма тканинами і клітинами, включаючи моноцити, макрофаги, фібробласти, T- і B-лімфоцити, гепатоцити, кератиноцити, ендотеліальні, кровотворні клітини, клітини пухлин різного походження. Рецептор IL-6 також експресується в декількох ділянках мозку, таких, як гіпоталамус, в якому він контролює апетит та споживання енергії. Встановлено, що рівень експресії гена IL-6 в жировій тканині має пряму кореляцію як зі ступенем активування поглинання глюкози, так і зі ступенем вираження інсулінорезистентності та гіперінсулінемії. Концентрація IL-6 у крові прямо корелює з індексом маси тіла та підвищена при ожирінні, інсулінорезистентності та ЦД 2 типу. Разом з тим, IL-6 може чинити і протизапальний ефект за рахунок зниження рівнів TNF- α та інтерферону [33, 34].

Перспективи подальших досліджень полягають у встановленні нових та деталізації відомих адипокін- та цитокінзалежних механізмів регуляції метаболізму та запалення.

ВИСНОВКИ

Адипозна тканина відіграє важливу роль у регуляції системного метаболічного гомеостазу завдяки своєму глибокому впливу на накопичення енергії та ендокринну функцію. Дисфункція жирової тканини, як причинний фактор, пов'язаний із метаболічними розладами. Відомо, що зміна концентрації різних адипокінів впливає на характер виникнення та перебіг прозапальних чи протизапальних реакцій. Наведені дані літератури свідчать про те, що метаболічні розлади перебігають зі значними відхиленнями від фізіологічного рівня концентрацій прозапальних цитокінів та адипокінів, зокрема лептину, адипонектину, TNF- α та IL-6, які беруть участь у механізмах розвитку ожиріння, запалення та інсулінорезистентності.

Робота є фрагментом НДР «Молекулярно-генетичні механізми впливу гіпоксії на перебіг запалення та метаболічних розладів», № держ. реєстрації 0119U103909.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Giralt M. Adipokines and the endocrine role of adipose tissues / M. Giralt, R. Cereijo, F. Villarroya // *Handbook of Experimental Pharmacology*. – 2016. – Vol. 233. – P. 265–282.
2. Secret talk between adipose tissue and central nervous system via secreted factors-an emerging frontier in the neurodegenerative research / A. Parimisetty, A. C. Dorsemans, R. Awada [et al.] // *Journal of Neuroinflammation*. – 2016. – Vol. 13 (1). – P. 67.
3. Fasshauer M. Adipokines in health and disease / M. Fasshauer, M. Bluher // *Trends in Pharmacological Sciences*. – 2015. – Vol. 36 (7). – P. 461–470.
4. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis / P. Bostrom, J. Wu, M. P. Jedrychowski [et al.] // *Nature*. – 2012. – Vol. 481 (7382). – P. 463–468.
5. Harms M. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential / M. Harms, P. Seale // *Nat Med*. – 2013. – Vol. 19 (10). – P. 1252–1263.
6. Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders // *Nature*. – 2017. – Vol. 542 (7640). – P. 177–185.
7. Hematopoietic-derived galectin-3 causes cellular and systemic insulin resistance / P. Li, S. Liu, M. Lu [et al.] // *Cell*. – 2016. – Vol. 167 (4). – P. 973–984.e12
8. Adipose tissue macrophage-derived exosomal miRNAs can modulate in vivo and in vitro insulin sensitivity / W. Ying, M. Riopel, G. Bandyopadhyay [et al.] // *Cell*. – 2017. – Vol. 171 (2). – P. 372–384.e12.
9. Jakubzick C. V. Monocyte differentiation and antigen-presenting functions / C. V. Jakubzick, G. J. Randolph, P. M. Henson // *Nat. Rev. Immunol.* – 2017. – Vol. 17. – P. 349–362.
10. Regulation of macrophage immunometabolism in atherosclerosis / G. J. Koelwyn, E. M. Corr, E. Erbay, K. J. Moore // *Nat. Immunol.* – 2018. – Vol. 19. – P. 526–537.
11. LTB4 promotes insulin resistance in obese mice by acting on macrophages, hepatocytes and myocytes / P. Li, D. Y. Oh, G. Bandyopadhyay [et al.] // *Nat Med*. – 2015. – Vol. 21. – P. 239–247.
12. Local proliferation of macrophages contributes to obesity-associated adipose tissue inflammation / S.U. Amano, J. L. Cohen, P. Vangala [et al.] // *Cell Metab*. – 2014. – Vol. 19. – P. 162–171.
13. Wauman J.. The leptin receptor complex: heavier than expected? / J. Wauman, L. Zabeau, J. Tavernier // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2017. – Vol. 8. – P. 30.
14. Farr O. M. Leptin applications in 2015: What have we learned about leptin and obesity? / O. M. Farr, A. Gavrieli, C. S. Mantzoros // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* – 2015. – Vol. 22. – P. 353–359.
15. Inhibition of leptin-ObR interaction does not prevent leptin translocation across a human blood-brain Barrier model / D. Gonzalez-Carter, A. E. Goode, R. Fiammengo [et al.] // *Journal of Neuroendocrinology*. – 2016. – Vol. 28 (6). – P. 12392.
16. Kupffer cells facilitate the acute effects of leptin on hepatic lipid metabolism / A. Metlakunta, W. Huang, M. Stefanovic-Racic, N. Dedousis, I. Sipula, R.M. O'Doherty // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2017. – Vol. 312 (1). – P. E11–E18.
17. Leptin induces fasting hypoglycaemia in a mouse model of diabetes through the depletion of glycerol / H. C. Denroche, M. M. Kwon, W. L. Quong [et al.] // *Diabetologia*. – 2015. – Vol. 58 (5). – P. 1100–1108.
18. Treatment of diet-induced lipodystrophic C57BL/6J mice with long-acting PASylated leptin normalises insulin sensitivity and hepatic steatosis by promoting lipid utilization / F. Bolze, A. Bast, S. Mocek [et al.] // *Diabetologia*. – 2016. – Vol. 59 (9). – P. 2005–2012.
19. Stimulation of Leptin Secretion by Insulin / M. Tsai, A. Asakawa, H. Amitani, A. Inui // *Indian J. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 16. – P. 543–544.
20. Banks W. A. Role of the blood-brain barrier in the evolution of feeding and cognition // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2012. – Vol. 1264. – P. 13–19.
21. Long-term stabilization effects of leptin on brain functions in a leptin-deficient patient / S. Frank, M. Heni, A. Moss [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8 (6). – P. e65893
22. Selective capacity of metreleptin administration to reconstitute CD4+ T-cell number in females with acquired hypoleptinemia / G. Matarese, C. La Rocca, H. S. Moon [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2013. – Vol. 110. – P. E818 827.
23. Fasshauer M. Adipokines in health and disease / M. Fasshauer, M. Bluher // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2015. – Vol. 36 (7). – P. 461–470.
24. Adiponectin protects palmitic acid induced endothelial inflammation and insulin resistance via regulating ROS/IKK β pathways / W. Zhao, C. Wu, S. Li, X. Chen // *Cytokine*. – 2016. – Vol. 88. – P. 167–176.
25. Adipokines: potential therapeutic targets for vascular dysfunction in type II diabetes mellitus and obesity / M. W. El Husseney, M. Mamdouh, S. Shaban [et al.] // *J. Diabetes Res*. – 2017. – No. 6. – P. 1–11.
26. Identification of nesfatin-1 in human and murine adipose tissue: a novel depot-specific adipokine with increased levels in obesity / M. Ramanjaneya, J. Chen, J. E. Brown [et al.] // *Endocrinology*. – 2014. – Vol. 15 (7). – P. 3169–3180.
27. Magnetic resonance imaging determined visceral fat reduction associates with enhanced IL-10 plasma levels in calorie restricted obese subjects / G. Formoso, M. Taraborrelli, M.T. Guagnano [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7 (12). – P. e52774.
28. Adipocytokines, hepatic and inflammatory biomarkers and incidence of type 2 diabetes. The CoLaus study / P. Marques-Vidal, R. Schmid, M. Bochud [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7(12). – P. e51768.
29. The inflammatory status score including IL-6, TNF- α , osteopontin, fractalkine, MCP-1 and adiponectin underlies wholebody insulin resistance and hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus / G. Daniele, R. Guardaro Mendoza, D. Winner [et al.] // *Acta Diabetol.* – 2014. – Vol. 51 (1). – P. 123–131.
30. Tateya S. advances in obesity-induced inflammation and insulin resistance / S. Tateya, F. Kim, Y. Tamori // *Frontiers in endocrinology*. – 2013. – Vol. 4. – P. 1–14.
31. Association between Tumor Necrosis Factor- α and diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis / Z. P. Mu, Y. G. Wang, C. Q. Li [et al.] // *Neurobiol.* – 2016. – Vol. 54 (2). – P. 983–996.
32. Adiponectin, TNF- α and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis / C. Liu, X. Feng, Q. Li [et al.] // *Cytokine*. – 2016. – Vol. 86. – P. 100–109.

33. Metabolic adaptation in obesity and type II diabetes: myokines, adipokines and hepatokines / K. J. Oh, D. S. Lee, W. K. Kim [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2016. – Vol. 18 (1). – P. 8.

34. Magnetic resonance imaging determined visceral fat reduction associates with enhanced IL-10 plasma levels in calorie restricted obese subjects / G. Formoso, M. Taraborrelli, M. T. Guagnano [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7 (12). – P. 52.

REFERENCES

1. Giralt M, Cereijo R, Villarroya F. Adipokines and the endocrine role of adipose tissues. *Handbook of Experimental Pharmacology.* 2016;233: 265-82. DOI: 10.1007/164_2015_6.
2. Parimisetty A, Dorsemans AC, Awada R, Ravanan P, Diotel N, Lefebvre d'Hellencourt C. Secret talk between adipose tissue and central nervous system via secreted factors-an emerging frontier in the neurodegenerative research. *Journal of Neuroinflammation.* 2016;13(1): 67. DOI: 10.1186/s12974-016-0530-x
3. Fasshauer M, Bluher M. Adipokines in health and disease. *Trends in Pharmacological Sciences.* 2015 36(7): 461-70. DOI: 10.1016/j.tips.2015.04.014.
4. Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, Rasbach KA, Bostrom EA, Choi JH, Long JZ, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature.* 2012;481(7382): 463-8. DOI: 10.1038/nature10777.
5. Harms M, Seale P. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. *Nat Med.* 2013;19(10): 1252-63. DOI: 10.1038/nm.3361.
6. Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature.* 2017;542(7640): 177-85. DOI: 10.1038/nature21363.
7. Li P, Liu S, Lu M, Bandyopadhyay G, Oh D, Imamura T, Johnson AM, Sears D, Shen Z, Cui B, et al. Hematopoietic-derived galectin-3 causes cellular and systemic insulin resistance. *Cell.* 2016; 167(4): 973-984.e12. DOI: 10.1016/j.cell.2016.10.025.
8. Ying W, Riopel M, Bandyopadhyay G, Dong Y, Birmingham A, Seo JB, Ofrecio JM, Wollam J, Hernandez-Carretero A, Fu W, et al. Adipose tissue macrophage-derived exosomal miRNAs can modulate in vivo and in vitro insulin sensitivity. *Cell.* 2017; 171(2): 372-84.e12. DOI: 10.1016/j.cell.2017.08.035.
9. Jakubzick CV, Randolph GJ, Henson PM. Monocyte differentiation and antigen-presenting functions. *Nat Rev Immunol.* 2017;17: 349-62. DOI: 10.1038/nri.2017.28.
10. Koelwyn GJ, Corr EM, Erbay E, Moore KJ. Regulation of macrophage immunometabolism in atherosclerosis. *Nat Immunol.* 2018;19: 526-37. DOI: 10.1038/s41590-018-0113-3.
11. Li P, Oh DY, Bandyopadhyay G, Lagakos WS, Talukdar S, Osborn O, Johnson A, Chung H, Maris M, Ofrecio JM, et al. LTB4 promotes insulin resistance in obese mice by acting on macrophages, hepatocytes and myocytes. *Nat Med.* 2015;21: 239-47. DOI: 10.1038/nm.3800.
12. Amano SU, Cohen JL, Vangala P, Tencerova M, Nicoloso SM, Yawe JC, Shen Y, Czech MP, Aouadi M. Local proliferation of macrophages contributes to obesity-associated adipose tissue inflammation. *Cell Metab.* 2014;19: 162-71. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.11.017.
13. Wauman J, Zabeau L, Tavernier J. The leptin receptor complex: heavier than expected? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8:30. DOI: 10.3389/fendo.2017.00030.
14. Farr OM, Gavrieli A, Mantzoros CS. Leptin Applications in 2015: What Have We Learned About Leptin and Obesity? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2015;22: 353-9. DOI: 10.1097/MED.000000000000184.
15. Gonzalez-Carter D, Goode AE, Fiammengo R, et al. Inhibition of leptin-ObR interaction does not prevent leptin translocation across a human blood-brain Barrier model. *Journal of Neuroendocrinology.* 2016;28(6). DOI: 10.1111/jne.12392.
16. Metlakunta A, Huang W, Stefanovic-Racic M, Dedousis N, Sipula I, O'Doherty RM. Kupffer cells facilitate the acute effects of leptin on hepatic lipid metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2017;312(1): E11-8. DOI: 10.1152/ajpendo.00250.2016.
17. Denroche HC, Kwon MM, Quong WL. Leptin induces fasting hypoglycaemia in a mouse model of diabetes through the depletion of glycerol. *Diabetologia.* 2015;58(5): 1100-8. DOI: 10.1007/s00125-015-3529-4.
18. Bolze F, Bast A, Mocek S. Treatment of diet-induced lipodystrophic C57BL/6J mice with long-acting PASylated leptin normalises insulin sensitivity and hepatic steatosis by promoting lipid utilization. *Diabetologia.* 2016;59(9): 2005-12. DOI: 10.1007/s00125-016-4004-6.
19. Tsai M, Asakawa A, Amitani H, Inui A. Stimulation of Leptin Secretion by Insulin. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16: S543-8. DOI: 10.4103/2230-8210.105570.
20. Banks WA. Role of the blood-brain barrier in the evolution of feeding and cognition. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2012;1264: 13-9. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06568.x.
21. Frank S, Heni M, Moss A. Long-term stabilization effects of leptin on brain functions in a leptin-deficient patient. *PloS One.* 2013;8(6): e65893. DOI: 10.1371/journal.pone.0065893.
22. Matarese G, La Rocca C, Moon HS. Selective capacity of metreleptin administration to reconstitute CD4+ T-cell number in females with acquired hypoleptinemia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110:E818 827. DOI: 10.1073/pnas.1214554110.
23. Fasshauer M, Bluher M. Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol. Sci.* 2015;36(7): 461-70. DOI: 10.1016/j.tips.2015.04.014.
24. Zhao W, Wu C, Li S, Chen X. Adiponectin protects palmitic acid induced endothelial inflammation and insulin resistance via regulating ROS/IKK β pathways. *Cytokine.* 2016; 88:167-176. DOI: 10.1016/j.cyto.2016.09.005.

25. El Husseny MW, Mamdouh M, Shaban S. Adipokines: potential therapeutic targets for vascular dysfunction in type II diabetes mellitus and obesity. *J. Diabetes Res.* 2017(6): 1-11. DOI: 10.1155/2017/8095926.
26. Ramanjaneya M, Chen J, Brown JE. Identification of nesfatin-1 in human and murine adipose tissue: a novel depot-specific adipokine with increased levels in obesity. *Endocrinology.* 2014;15(7): 3169-80. DOI: 10.1210/en.2009-1358.
27. Formoso G, Taraborrelli M, Guagnano MT. Magnetic resonance imaging determined visceral fat reduction associates with enhanced IL-10 plasma levels in calorie restricted obese subjects. *PLoS One.* 2012;7(12): e52774. DOI: 10.1371/journal.pone.0052774 12.
28. Marques-Vidal P, Schmid R, Bochud M, Bastardot F, Känel R, Paccaud F, Glaus J. et al. Adipocytokines, hepatic and inflammatory biomarkers and incidence of type 2 diabetes. The CoLaus study. *PLoS One.* 2012;7(12): e51768. DOI: 10.1371/journal.pone.0051768.
29. Daniele G, Guardaro Mendoza R, Winner D, Fiorentino T, Pengou Z, Cornell J, Andreozzi F, et al. The inflammatory status score including IL-6, TNF- α , osteopontin, fractalkine, MCP-1 and adiponectin underlies wholebody insulin resistance and hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2014; 51(1): 123-31. DOI: 10.1007/s00592-013-0543-1.
30. Tateya S, Kim F, Tamori Y. Recent advances in obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Frontiers in Endocrinology.* 2013;4: 1-14. DOI: 10.3389/fendo.2013.00093.
31. Mu ZP, Wang YG, Li CQ, et al. Association between Tumor Necrosis Factor- α and diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Neurobiol.* 2016;54(2): 983-96. DOI: 10.1007/s12035-016-9702-z.
32. Liu C, Feng X, Li Q. Adiponectin, TNF- α and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine.* 2016;86: 100-9. DOI: 10.1016/j.cyto.2016.06.028.
33. Oh KJ, Lee DS, Kim WK, Han BS, Lee SC, Bae KH. Metabolic adaptation in obesity and type II diabetes: myokines, adipokines and hepatokines. *Int J Mol Sci.* 2016;18(1): 8. DOI: 10.3390/ijms18010008.
34. Formoso G, Taraborrelli M, Guagnano MT. Magnetic resonance imaging determined visceral fat reduction associates with enhanced IL-10 plasma levels in calorie restricted obese subjects. *PLoS One.* 2012;7(12): 52. DOI: 10.1371/journal.pone.0052774.

Отримано 08.12.22