

Патофизиологические нарушения в метаболизме железа при развитии ожирения и метаболического синдрома

О.В. Смирнова, <https://orcid.org/0000-0003-3992-9207>, ovsmirnova71@mail.ru

О.Л. Москаленко , <https://orcid.org/0000-0003-4268-6568>, gre-ll@mail.ru

Э.В. Каспаров, <https://orcid.org/0000-0002-5988-1688>, impn@impn.ru

И.Э. Каспарова, <https://orcid.org/0000-0001-9464-6133>, impn@impn.ru

Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера – обособленное подразделение Федерального исследовательского центра «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г

Резюме

Ожирение и метаболический синдром являются одной из основных проблем общественного здравоохранения в XXI в. из-за их распространенности. Неалкогольная жировая болезнь печени, дислипидемия, сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия, хроническое воспаление и анемия – сопутствующие ожирению неинфекционные заболевания. При ожирении возникают нарушение метаболизма и дефицит железа, что еще больше способствует развитию метаболических расстройств. Железо является вторым по распространенности металлом на Земле, при этом его дефицит является наиболее распространенным нарушением питания, а его биодоступность снижена из-за образования им нерастворимых оксидов. Метаболизм железа в организме связан с образованием активных форм кислорода, участвующих в процессах липопероксидации, и регулируется в организме человека на всех уровнях, а нарушение регуляции любого этапа метаболизма может приводить к дефициту железа и развитию анемии, связанному с ожирением. В этой обзорной статье суммируются данные о молекулярных и клеточных нарушениях в обмене железа при ожирении и метаболическом синдроме. Целью нашего исследования явилось изучение данных литературы о патофизиологических нарушениях в метаболизме железа при развитии ожирения и метаболического синдрома. В будущем потребуются дополнительные исследования по изучению метаболизма железа при ожирении с целью профилактического и терапевтического воздействия на него. До конца не изучена роль окислительного стресса при нарушении обмена железа при ожирении, при этом дефицит железа способствует усилению процессов липопероксидации при антиоксидантной недостаточности. В таких условиях окислительный стресс может вызывать повреждение клеток и разрушать эритроциты. Возникает вопрос: может ли восстановление гомеостаза железа при ожирении улучшить метаболические, воспалительные расстройства и уменьшить проявление окислительного стресса, став новым инновационным подходом к лечению сопутствующих метаболических заболеваний, связанных с ожирением.

Ключевые слова: метаболический синдром, ожирение, железо, железодефицитная анемия, окислительный стресс

Для цитирования: Смирнова О.В., Москаленко О.Л., Каспаров Э.В., Каспарова И.Э. Патофизиологические нарушения в метаболизме железа при развитии ожирения и метаболического синдрома. *Медицинский совет*. 2022;16(6):264–272. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-264-272>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pathophysiological disorders in iron metabolism in the development of obesity and metabolic syndrome

Olga V. Smirnova, <https://orcid.org/0000-0003-3992-9207>, ovsmirnova71@mail.ru

Olga L. Moskalenko , <https://orcid.org/0000-0003-4268-6568>, gre-ll@mail.ru

Edward V. Kasparov, <https://orcid.org/0000-0002-5988-1688>, impn@impn.ru

Irina E. Kasparova, <https://orcid.org/0000-0001-9464-6133>, impn@impn.ru

Scientific Research Institute of Medical Problems of the North – Separate Subdivision of Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”; 3G, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract

Obesity and metabolic syndrome are one of the major public health problems in the 21st century due to their prevalence. Non-alcoholic fatty liver disease, dyslipidemia, type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension, chronic inflammation and anemia are non-communicable diseases accompanying obesity. With obesity, there is a violation of iron metabolism, iron deficiency, which further contributes to the development of metabolic disorders. Iron is the second most abundant metal on Earth, and its bioavailability is reduced due to the formation of insoluble oxides, while iron deficiency is the most common nutritional disorder. Iron metabolism in the body is associated with the formation of reactive oxygen species involved in lipid peroxi-

duction processes. Iron metabolism in the human body is regulated at all levels; dysregulation of any stage of metabolism can lead to iron deficiency and the development of anemia associated with obesity. This review article summarizes data on molecular and cellular abnormalities in iron metabolism in obesity and metabolic syndrome. The aim of our study was to study, according to the literature, pathophysiological disorders in iron metabolism in the development of obesity and metabolic syndrome. In the future, more research is required to study iron metabolism in obesity with the aim of their preventive and therapeutic effects. The role of oxidative stress in impaired iron metabolism in obesity has not been fully studied, while iron deficiency enhances lipid peroxidation processes in antioxidant deficiency. Under these conditions, oxidative stress can damage cells and destroy red blood cells. The question arises whether the restoration of iron homeostasis in obesity can improve metabolic, inflammatory disorders and reduce the manifestation of oxidative stress, becoming a new innovative approach to the treatment of concomitant metabolic diseases associated with obesity.

Keywords: metabolic syndrome, obesity, iron, iron deficiency anemia, oxidative stress

For citation: Smirnova O.V., Moskalenko O.L., Kasparov E.V., Kasparova I.E. Pathophysiological disorders in iron metabolism in the development of obesity and metabolic syndrome. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(6):264–272. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-264-272>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение с онкологическими, сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом составляют группу хронических неинфекционных заболеваний, распространенных во всем мире. Под избыточной массой тела (ожирением) понимают чрезмерное накопление жира, характеризующееся высоким коэффициентом соотношения массы тела к росту индивида. В настоящее время значительно увеличилось количество людей с ожирением, что актуализировало данную проблему в системе здравоохранения. Если фактические темпы роста сохранятся, то к 2025 г. более 100 млн чел. будут страдать ожирением или избыточным весом в сочетании с сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Следовательно, профилактика и лечение ожирения на современном этапе приобретают первостепенное значение¹.

Более 40% людей с ожирением имеют факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия) или нарушения обмена веществ (дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность), способствуя развитию метаболического синдрома (МС) [1]. При этом основным фактором развития данного состояния является инсулинорезистентность [2], которая вызывает дисфункцию клеток, высокое содержание натошак глюкозы и триглицеридов, увеличение липопротеинов низкой плотности, развитие гипертензии, висцерального ожирения и системного воспаления. При ожирении увеличивается количество висцеральных адипоцитов, их трансформация способствует инфильтрации макрофагами и выбросу цитокинов, вызывающих системное воспаление. Нарушение функции адипоцитов приводит к уменьшению продукции адипонектина и избыточному высвобождению жирных кислот. Свободные жирные кислоты влияют на митохондриальную функцию клеток, способствуя развитию окислительного стресса, который уменьшает чувствительность тканей к инсулину. Таким образом, возрастает продукция инсулина, а приобретен-

ная инсулинорезистентность увеличивает уровень циркулирующей глюкозы, повышая риск развития сахарного диабета 2-го типа [3–6].

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ОЖИРЕНИИ

Ожирение часто ассоциировано с повышенным уровнем трансаминаз печени и развитием неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), которая является печеночным проявлением МС. Инсулинорезистентность способствует развитию НАЖБП. Избыточное отложение жира в печени, свойственное для НАЖБП, может быть проявлением ожирения в любом возрасте с развитием серьезной органной дисфункции в будущем [7]. Ожирение вызывает гиперфильтрацию и микроальбуминурию в почках [8], дислипидемию [9], развитие сахарного диабета 2-го типа [10]. С ожирением увеличивается дефицит витамина D и железа, что позволяет рассматривать ожирение как количественное и качественное расстройство питания [11, 12]. При ожирении нарастают психологические расстройства, такие как тревога, депрессия, стресс [13, 14].

При ожирении развивается артериальная гипертензия с высоким риском дисфункции эндотелия сосудов [15]. При ожирении увеличиваются концентрации лептина, адипонектина, цитокинов, продуцируемых адипоцитами, которые способствуют развитию воспаления в эндотелиоцитах [16–18]. Индекс массы тела (ИМТ), инсулинорезистентность, показатели сердечно-сосудистой системы положительно коррелируют с увеличением ожирения [19–21]. Метаболические показатели, такие как холестерин, артериальное давление, содержание триглицеридов, ИМТ взаимосвязаны с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [22].

Пациенты с ожирением имеют высокие плазменные концентрации всех протромботических факторов по сравнению с контрольной группой без ожирения [23], вероятно, из-за гиперинсулинемического состояния [24], более высокие плазменные концентрации PAI-1 (ингибитора активатора плазминогена-1) – основного ингибитора активации плазминогена, который синтезируется в жиров-

¹ World Health Organization. *Obesity*. Available at: https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1; World Health Organization. *Noncommunicable diseases: Childhood overweight and obesity*. Available at: <https://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/en/>.

вой ткани и уровень которого снижается после снижения веса [25]. Для женщин с ожирением также характерны более высокие концентрации антитромботических факторов в плазме [23], что можно объяснить как реакцию организма на повышение протромботических факторов. Однако даже когда концентрация антитромботических факторов выше, их активность снижается у субъектов с ожирением (из-за повышенной активности t-PA) [24]. Ожирение также характеризуется устойчивостью к активированному протеину С [26]. При таких заболеваниях, как сахарный диабет 2-го типа, улучшение инсулинорезистентности и снижение уровня инсулина нормализуют фибринолитическую функцию крови [27]. Инсулин действует путем ингибирования взаимодействий тромбоцитов с коллагеном, уменьшает агрегацию некоторых агонистов [28]. У лиц с ожирением инсулин теряет свою ингибирующую способность на агрегацию тромбоцитов, что способствует развитию атеротромботических заболеваний при инсулинорезистентности [28, 29].

ОЖИРЕНИЕ И ВОСПАЛЕНИЕ

Ожирение характеризуется системным хроническим воспалительным процессом слабой степени выраженности. Это хроническое воспаление протекает с изменениями в жировой ткани и в воспалительных клетках (таких как нейтрофилы, моноциты, лимфоциты и тканеспецифические макрофаги) и с разрушением ткани, что приводит к увеличению содержания воспалительных плазменных маркеров и воспалительных клеток в системном кровообращении [30].

Выделяют различные патогенетические механизмы, задействованные в развитии хронического воспаления при ожирении. Нарушение функции лизосом было описано у мышей с ожирением. Эта дисфункция сопровождается индукцией экспрессии CD36, и мыши с дефицитом по CD36 защищены от этого лизосомного нарушения. CD36 опосредует активацию инозита, который, в свою очередь, увеличивает приток кальция в лизосомы, что приводит к их функциональному нарушению [31]. Согласно научному обзору A.R. Pessentheiner et al., все большее значение в развитии метаболических нарушений и воспаления слабой интенсивности отводится протеогликанам, гликопротеинам, расположенным на поверхности клетки, взаимодействующим с большим количеством белков, участвующих в метаболическом гомеостазе и воспалении [32]. Ожирение также может вызывать лимфатическую недостаточность, поскольку воспалительные клетки окружают лимфатические сосуды и изменяют анионный обмен и лимфатические эндотелиальные клетки. Это может способствовать развитию воспаления тканей и накоплению в них воспалительных цитокинов [33]. Ожирение также вызывает изменения в костном мозге, где образуются иммунные клетки. Нарушение дифференцировки стволовых клеток влияет на системные воспалительные пути [34].

В жировой ткани чрезмерное поглощение элементов адипоцитами вызывает высвобождение множества медиаторов воспаления, таких как фактор некроза опухоли α

(TNF α) и интерлейкин 6 (IL-6), которые стимулируют продукцию С-реактивного белка (СРБ). С другой стороны, снижается секреция адипонектина, и все эти процессы создают провоспалительную среду [35]. Помимо увеличения продукции цитокинов, ожирение характеризуется повышенным уровнем молекул адгезии, которые, наряду с цитокинами, стимулируют рекрутирование тканеспецифических макрофагов. Такое локальное воспаление в конечном счете вызывает инсулинорезистентность [36]. Основываясь на аналитических изменениях в профилях хемокинов, адипокинов и цитокинов у детей с ожирением, P. Rivera et al. разработали диагностический инструмент для инсулинорезистентности, обеспечивающий чувствительность и специфичность 93,2%, включая уровни лептина, соотношение триглицеридов: липопротеины высокой плотности (ЛПВП), инсулиноподобного фактора роста-I (IGF-I), TNF α , хемоаттрактного белка моноцитов 1 (MCP1) и профиброзного фактора роста тромбоцитов (PDGF-BB) [37]. У детей с ожирением более высокая степень ожирения связана с более высокими уровнями свободных жирных кислот. Было обнаружено, что уровни IL-6 связаны с инсулинорезистентностью жировой ткани [38]. При детском ожирении повышается содержание адипокинов, таких как лептин, IL-6, TNF α и програнулин [39, 40]. Кроме того, было обнаружено, что уровни лейкоцитов, лимфоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, СРБ и трансаминаз выше у детей с ожирением / избыточным весом по сравнению с контрольной группой, что является признаком наличия провоспалительного статуса [41].

ОЖИРЕНИЕ И ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС

Известно, что окислительный стресс и воспалительная среда взаимосвязаны. Вопрос о том, приводит ли окислительный стресс к воспалению, или провоспалительное состояние приводит к прооксидантной среде, остается спорным. Окислительный стресс, по-видимому, играет роль в развитии хронических воспалительных заболеваний. Воспалительные стимулы приводят к высвобождению пероксиредоксина 2 (PRDX2). PRDX2 – фермент с окислительно-восстановительной способностью, действующий как медиатор воспаления, – побуждает макрофаги высвобождать TNF α [42]. С другой стороны, воспалительные клетки высвобождают реактивные соединения и активные формы кислорода в месте воспаления, что приводит к развитию окислительного стресса. Кроме того, реактивные вещества могут также высвобождаться нефагоцитарными клетками в ответ на действие цитокинов. Реактивные соединения активируют сигнальные пути, которые стимулируют экспрессию провоспалительных генов. Перекись водорода (H₂O₂) может привести к воспалению через активацию NF-киназы. При окислительном стрессе активируется NOD-подобный рецепторный белок 3 (NLRP3) инфламасомы – комплекса, который запускает врожденную иммунную защиту путем созревания провоспалительных цитокинов [43].

Окислительный стресс играет важную роль в развитии МС. Уровень ЛПВП, хорошо известного своим анти-

оксидантным и противовоспалительным действием, ниже у взрослых с ожирением и детей с МС. Недавние исследования также связывают активность фермента гамма-глутамилтрансферазы (GGT) с МС, учитывая ее связь с метаболизмом глутатиона и, следовательно, с антиоксидантной защитой [44]. Были выявлены значительные различия в биомаркерах окислительного стресса и антиоксидантной реакции между детьми с ожирением и контрольной группой и даже между метаболически здоровыми и метаболически нездоровыми детьми с ожирением. Дети с ожирением и инсулинорезистентностью показали более высокие уровни реактивных соединений тиобарбитуровой кислоты в качестве маркера перекисного окисления липидов после перорального теста на толерантность к глюкозе по сравнению с детьми контрольной группы и детьми с ожирением без инсулинорезистентности. Они также продемонстрировали нарушение способности активировать каталазу после данного теста [45]. Наряду с этими результатами E. Kilic et al. обнаружили, что у детей с ожирением наблюдается повышение как общего оксидантного, так и антиоксидантного статуса [46]. Изопростан (маркер перекисного окисления липидов) также выше у детей с ожирением и связан с высоким содержанием H_2O_2 в моче, высокочувствительным СРБ, HOMA-IR (оценка гомеостатической модели резистентности к инсулину) и триглицеридами [47]. У детей препубертатного возраста общая антиоксидантная способность обратно пропорциональна проценту жировой массы и окружности талии [48]. Следует отметить, что более низкие уровни сывороточных антиоксидантов пищевого происхождения (таких как ретинол, β -каротин и витамин Е) связаны с повышенными метаболическими изменениями у подростков с ожирением [49].

ОЖИРЕНИЕ И МЕТАБОЛИЗМ ЖЕЛЕЗА

Было обнаружено, что ожирение влияет на каждый этап метаболизма железа. Кроме того, значение каждого из этих этапов в патофизиологии анемии, связанной с ожирением, было изучено на моделях животных, при ожирении у взрослых и детей.

Исследование с участием метаболически здоровых и инсулинорезистентных взрослых с ожирением показало, что уровни гемоксигеназы 1 (НО-1) являются положительным предиктором метаболических заболеваний у людей. Более того, истощение запасов НО-1 у мышей защищает животное от развития инсулинорезистентности и воспаления, связанного с ожирением [50]. В соответствии с этими результатами было обнаружено, что у детей Мексики с ожирением повышен уровень НО-1 [51]. Тем не менее после обработки культивированных адипоцитов и макрофагов геминном (индуктором НО-1) макрофаги изменяют свой противовоспалительный фенотип, действуют как защитные клетки от воспаления и инсулинорезистентности, вызванных ожирением [52]. На экспериментальной модели ожирения на животных (мыши, получающие диету с высоким содер-

жанием жиров) их обрабатывают индуктором НО-1, и это способствует улучшению функции эндотелиальных клеток и подавлению адипогенеза [53].

У лиц с ожирением потеря JAK3-опосредованного (янус-киназы 3) фосфорилирования гена *BCRP* (Breast cancer resistance protein – белок устойчивости рака молочной железы) приводит к кишечной дисфункции этого переносчика гема [54]. Экспрессия мРНК (матричная рибонуклеиновая кислота) гена *FLVCR1* коррелирует положительно с глюкозой натощак и отрицательно с чувствительностью к инсулину, при этом не наблюдалось значительных изменений, связанных с увеличением массы у мышей с ожирением, вызванным диетой с высоким содержанием жиров [55].

Большая роль в дефиците железа отводится гепсидину. T. Sonnweber et al. описали дефицит железа при ожирении как результат нарушения всасывания двухвалентного железа в двенадцатиперстной кишке. Ученые обнаружили, что уровни мРНК гена *Dcytb* и оксидоредуктазы, гепсидина ниже у мышей с ожирением, вызванным диетой с высоким содержанием жира. Добавление железа уменьшало выраженные нарушения [56].

После употребления диеты с высоким содержанием жира в течение 12 нед. у крыс с ожирением наблюдалось снижение экспрессии в почках анионообменника *NHE3* [57].

Экспрессия транспортера цинка также была нарушена при ожирении в группе корейских женщин. Уровни мРНК многих переносчиков цинка, таких как *ZnT4*, *ZnT5*, *ZnT9*, *ZIPp1*, *ZIP4* и *ZIP6*, были значительно ниже у женщин с ожирением [58]. В связи с этим уровни цинка в плазме и эритроците оказались значительно ниже у детей с ожирением по сравнению с контрольной группой, а секреция цинка с мочой оказалась выше, что может оказывать влияние на чувствительность к инсулину, поскольку цинк участвует в секреции и действии инсулина [59, 60].

На экспериментальной модели грызунов, лишенных активной субъединицы ферритина (H-Ft), невозможно индуцировать ожирение вследствие диеты с высоким содержанием жира, поскольку уменьшение внутриклеточных отложений железа вызывает воспаление [61]. В исследовании уточнения связи метаболического здоровья с маркерами ожирения и статуса железа у детей препубертатного возраста M.F. Suárez-Ortegón et al. выявили, что уровни циркулирующего ферритина связаны с метаболически нездоровым ожирением [62].

В печени мышей с ожирением, вызванным диетой с высоким содержанием жира, наблюдались более низкие уровни железа и состояние напряжения в эндоплазматическом ретикулуме (ERS) вместе с нарушением экспрессии гена *NCOA4* и ферритина [63].

Низкие концентрации рецепторов к трансферрину (sTfR) в сыворотке крови являются показателями состояния железа в здоровых тканях. В соответствии с этим циркулирующие уровни sTfR показали прямую корреляцию с ИМТ у 75 мужчин с гиперферритинемией [64]. Более того, повышенные уровни sTfR в сыворотке крови служили предиктором более высокого риска развития сахарного диабета 2-го типа у лиц с ожирением [65].

С другой стороны, J.M. Moreno-Navarrete et al. обнаружили, что концентрация циркулирующего лактоферрина обратно пропорциональна ИМТ у взрослых мужчин [66]. Более того, циркулирующий лактоферрин отрицательно связан с гипергликемией, воспалительными маркерами и ожирением и напрямую связан с чувствительностью к инсулину [67].

Уровни мРНК и белка LCN2 были выше у пациентов с ожирением по сравнению с худыми людьми. Эта повышенная экспрессия была связана с увеличением воспалительных маркеров [68]. Более того, LCN2, по-видимому, обладает антитермогенным действием, вероятно, обусловленным ингибированием активности гена *BAT*, поскольку после кормления диетой с большим содержанием жиров мышей дикого типа и мышей с нокаутом LCN2 вторая группа показала меньший прирост массы и более высокую активность *BAT* [69]. Однако роль LCN2 у детей, по-видимому, противоположна описанному у взрослых и животных, поскольку плазматические уровни LCN2 были снижены у 80 девочек с ожирением [70]. Было выявлено, что мегалин играет защитную роль в ожирении, вызванном диетой с высоким содержанием жира, у мышей с дефицитом эндотелиального мегалина [71], но данные о влиянии мегалина у людей еще не известны.

Делеция *FXN* у мышей приводит к нарушению окислительного метаболизма, сопровождаемому более высокой предрасположенностью этих животных к ожирению, вызванному высококалорийной диетой [72], но опять же на сегодняшний день это не исследовано в отношении ожирения у людей.

Уровни гаптоглобина в сыворотке напрямую связаны с ИМТ, HOMA-IR, уровнем инсулина натощак и уровнем глюкозы в крови в группе женщин с ожирением и служат маркером ожирения [73, 74]. Одним из возможных механизмов такой повышенной продукции гаптоглобина при ожирении является индукция, опосредованная TNF α , поскольку у мышей со сверхэкспрессией TNF α наблюдается более высокий уровень гаптоглобина, а у мышей с ожирением, лишенных этого цитокина, в белой жировой ткани наблюдается подавление гаптоглобина жировой ткани [75]. Совсем недавно было обнаружено, что у взрослых и детей Мексики уровень гаптоглобина положительно связан с ожирением. В том же исследовании авторы обнаружили, что аллель *HP* rs2000999 G связан с уровнем гаптоглобина, но не с ожирением [76]. Более того, фенотип гаптоглобина был связан с окислительным стрессом при ожирении, поскольку наличие аллеля *Hp* 2, по-видимому, ассоциировано с более низкими уровнями восстановленного глутатиона (tGSH) у детей с ожирением. Это различие становится еще более заметным, если фенотип *Hp* сопровождается полиморфизмом H63D в гене *HFE* [77]. Экспрессия CD163 также увеличена у лиц с ожирением и положительно коррелирует с инсулинорезистентностью при измерении с помощью HOMA-IR [78]. У детей с ожирением также наблюдается более высокий уровень CD163, связанный с маркерами повреждения печени и метаболическими параметрами. Лечение этих детей

с нормализацией образа жизни привело к изменениям CD163, связанным среди прочего с улучшением чувствительности к инсулину [79].

Известно, что уровни мРНК гемопексина повышаются при воспалительных состояниях, поскольку цитокины, такие как IL-6 или TNF α , индуцируют его экспрессию. Однако инсулин способен ослаблять его сверхэкспрессию [80]. В культурах клеток адипоцитов гемопексин увеличивается с адипогенезом, и если экспрессия гемопексина уменьшена, дифференцировка адипоцитов нарушается. У людей экспрессия гемопексина варьируется в зависимости от стадии метаболического заболевания, а гемопексин в сыворотке связан с уровнями триглицеридов [81]. Что касается его рецептора, секвенирование экзона *LRP1B* гена в когорте детей, страдающих тяжелым ожирением, выявило однонуклеотидный полиморфизм (SNP) rs431809 в интроне 4, который в значительной степени связан с ИМТ. Выявлено, что эпигенетические модификации в том же интроне связаны с ИМТ [82].

Ожирение приводит к снижению содержания железа в макрофагах, инфильтрированных жировой тканью, вместе со снижением экспрессии некоторых импортеров железа, а также было обнаружено, что уровень основного экспортера железа FPN1 снижается в печени мышей с ожирением, индуцированным диетой с большим содержанием жиров. У крыс с ожирением, вызванным жирной диетой, наблюдаются отложения гемосидерина и макрофаги, заполненные каплями гемосидерина [83, 84].

Проспективный анализ китайской когорты показал связь между уровнем фурина и риском развития абдоминального ожирения. За популяцией из 892 взрослых китайцев без абдоминального ожирения на исходном уровне наблюдали в течение 4 лет. Обнаружено, что исходный дефицит фурина в сыворотке является одной из причин абдоминального ожирения [85]. J. Gajewska et al. определили уровень железа в группе из 80 детей и обнаружили, что у детей с ожирением уровень гепсидина увеличился на 40%, а уровень белка FPN1 снизился на 30%. Однако содержание растворимых рецепторов трансферрина (sTfR), ферритина, железа или гемоглобина было одинаковым, как и средний корпускулярный объем (MCV) эритроцитов, что является признаком независимого от дефицита железа изменения оси FPN – гепсидин [86].

Выявлено, что экспрессия мРНК гена *HJV* увеличивается в жировой ткани пациентов с ожирением вместе с мРНК гепсидина, что приводит к увеличению растворимости в крови белка *HJV* [87]. Согласно данным A.M. Blázquez-Medela et al., многие изоформы белка BMP связаны с ожирением и сопутствующими ему заболеваниями. Более высокие уровни BMP2 были описаны у людей с избыточным весом и ожирением по сравнению с контрольной группой. У мышей делеция BMP4 приводит к снижению чувствительности к инсулину и увеличению ожирения. На животных моделях ожирения лечение внутрибрюшинными инъекциями BMP7 приводило к снижению массы тела и воспаления. Другие изоформы BMP, такие как BMP8B, BMP3 или BMP3B, также ассоции-

рованы с ожирением [88]. При анализе экспрессии BMPR1A у 297 человек Y. Böttcher et al. обнаружили прямую связь между уровнем мРНК в жировой ткани и ожирением. Они также описали однонуклеотидные полиморфизмы (SNP), которые, вероятно, участвуют в этой повышенной экспрессии BMPR1A [89]. Мыши с дефицитом репрессора матриптазы-2 HJV защищены от индуцированного ожирения, вызванного диетой с высоким содержанием жира, продемонстрировали снижение ИМТ, улучшение толерантности к глюкозе и чувствительности к инсулину [90]. Таким образом, каждый компонент, участвующий в основном регуляторном пути, контролирующем синтез гепсидина, усугубляется при ожирении, включая фермент, участвующий в расщеплении активной формы (фурина). Чтобы изучить влияние белков SMAD на метаболизм, связанный с ожирением, H.A. Seong et al. создали мышей с ожирением, индуцированным диетой с высоким содержанием жиров, сверхэкспрессирующих изоформы SMAD. Они обнаружили, что SMAD 2, 3 и 4 улучшают параметры метаболизма и воспаления, связанные с ожирением, однако SMAD 7 оказывал негативные эффекты, регулируя активность MPR38 [91].

Добавка эритропоэтина (EPOR) на экспериментальных моделях ожирения на грызунах снижает прибавку в массу тела и уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) [92]. Когда экспрессия рецептора EPOR ограничена кроветворными тканями и отсутствует в других тканях, у мышей развиваются ожирение и инсулинорезистентность, а также снижается расход энергии и увеличивается масса белого жира [93]. С другой стороны, клетки, обработанные пептидом, полученным из EPOR, без эритроидной активности, но сохраняющие другие функции, подавляют адипогенез и улучшают противовоспалительную активность макрофагов. У мышей с ожирением, вызванным диетой с высоким содержанием жиров, эти пептиды уменьшали ожирение и инсулинорезистентность [94], указывая на то, что ожирение и инсулинорезистентный эффект эритропоэтина тесно связаны с его гемопоэтическим эффектом.

Увеличенные уровни цитокинов, таких как IL-6, повышают продукцию гепсидина через путь JAK – STAT, уровни мРНК STAT3 в жировой ткани, при этом они были ниже у крыс с ожирением, вызванным диетой с высоким содержанием жиров, и у детей с ожирением и гипертриглицеридемией [95]. При ожирении хроническая активация JAK – STAT3 приводит к увеличению лептина и инсулинорезистентности в центральной нервной системе и в периферических органах соответственно [96].

Растворимые факторы, высвобождаемые из адипоцитов при ожирении, приводят к сверхэкспрессии гена *HIF1α* в печени и негативно влияют на защиту печени от *HIF1α* и непереносимости глюкозы, вызванной ожирением, без изменения ИМТ или инсулинорезистентности на экспериментальных мышинных моделях [97]. Сверхэкспрессия альфа-субъединицы *HIF1* приводит к ожирению за счет ингибирования термогенеза и клеточного метаболизма в коричневой жировой ткани [98]. Данный вопрос является спорным, поскольку ингибиро-

вание домена пролилгидроксилазы (PHD) на мышинной модели ожирения приводит к стабилизации *HIF1α* и, как следствие, к снижению ИМТ и уровня холестерина, а также к улучшению некоторых связанных с ожирением изменений, таких как инфильтрация макрофагов жировой ткани или фиброзирование адипоцитов [99]. С другой стороны, предполагается, что изоформа *HIF2* оказывает на ожирение и его осложнения противоположный эффект, чем *HIF1*. Таким образом, нокаут *HIF2α* у мышей ухудшает индуцированное диетой с высоким содержанием жира ожирение и инсулинорезистентность [100].

МикроРНК (miRNAs), участвующие в воспалении и метаболизме железа, также изучались при ожирении [101–103]. Исследование, проведенное в 2018 г., показало, что miRNA 155 (связанная с воспалением) и miRNA 122 (связанная с метаболизмом железа) увеличиваются как на системном уровне, так и на уровне сперматозоидов у мужчин с ожирением [101, 104, 105].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние десятилетия всемирной пандемией стало ожирение, которое распространено как у детей, так и у взрослых в развивающихся странах. Ожирение способствует развитию осложнений из-за собственных воспалительных и окислительных нарушений. Для того чтобы предотвратить развитие сопутствующих заболеваний и осложнений, крайне важно знать молекулярно-клеточные изменения, возникающие при данном нарушении. Дефицит железа – наиболее распространенное нарушение питания в мире – является одним из сопутствующих заболеваний, связанных с ожирением, при этом основные механизмы, способствующие развитию дефицита железа и анемии и связанные с ожирением, остаются до конца не изученными.

В данной статье представлен обзор молекулярных и клеточных нарушений, выявленных при ожирении и МС, связанных с гомеостазом и регуляцией железа, а также их взаимодействия друг с другом, с воспалением и окислительным стрессом.

В будущем потребуются дополнительные исследования по изучению метаболизма железа при ожирении с целью их профилактического и терапевтического воздействия. До конца не изучена роль окислительного стресса при нарушении обмена железа при ожирении, при этом дефицит железа способствует усилению процессов липопероксидации при антиоксидантной недостаточности. В таких условиях окислительный стресс может вызывать повреждение клеток и разрушать эритроциты. Возникает вопрос: может ли восстановление гомеостаза железа при ожирении улучшить метаболические, уменьшить воспалительные расстройства и проявление окислительного стресса, став новым инновационным подходом к лечению сопутствующих метаболических заболеваний, связанных с ожирением.



Поступила / Received 20.10.2021
Поступила после рецензирования / Revised 22.11.2021
Принята в печать / Accepted 24.11.2021

Список литературы / References

- Martos-Moreno G.Á., Gil-Campos M., Bueno G., Bahillo P., Bernal S., Feliu A. et al. Obesity associated metabolic impairment is evident at early ages: Spanish collaborative study. *Nutr Hosp.* 2014;30(4):787–793. (In Spanish). <https://doi.org/10.3305/nh.2014.30.4.7661>.
- Reaven G.M. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: role in hypertension, dyslipidemia, and coronary heart disease. *Am Heart J.* 1991;121(4 Pt 2):1283–1288. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(91\)90434-j](https://doi.org/10.1016/0002-8703(91)90434-j).
- Bussler S., Penke M., Flemming G., Elhassan Y.S., Kratzsch J., Sergeyev E. et al. Novel Insights in the Metabolic Syndrome in Childhood and Adolescence. *Horm Res Paediatr.* 2017;88(3–4):181–193. <https://doi.org/10.1159/000479510>.
- DeBoer M.D. Assessing and Managing the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *Nutrients.* 2019;11(8):1788. <https://doi.org/10.3390/nu11081788>.
- Gepstein V., Weiss R. Obesity as the Main Risk Factor for Metabolic Syndrome in Children. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:568. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00568>.
- Weihe P., Weihrach-Blüher S. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Diagnostic Criteria, Therapeutic Options and Perspectives. *Curr Obes Rep.* 2019;8(4):472–479. <https://doi.org/10.1007/s13679-019-00357-x>.
- Speiser P.W., Rudolf M.C., Anhalt H., Camacho-Hubner C., Chiarelli F., Eliakim A. et al. Childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1871–1887. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1389>.
- Han J.C., Lawlor D.A., Kimm S.Y. Childhood obesity. *Lancet.* 2010;375(9727):1737–1748. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60171-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60171-7).
- Juhola J., Magnussen C.G., Viikari J.S., Kähönen M., Hutri-Kähönen N., Jula A. et al. Tracking of serum lipid levels, blood pressure, and body mass index from childhood to adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *J Pediatr.* 2011;159(4):584–590. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.03.021>.
- Pettitt DJ., Talton J., Dabelea D., Divers J., Imperatore G., Lawrence J.M. et al. Prevalence of diabetes in U.S. youth in 2009: the SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetes Care.* 2014;37(2):402–408. <https://doi.org/10.2337/dc13-1838>.
- Han J., Seaman W.E., Di X., Wang W., Willingham M., Torti F.M., Torti S.V. Iron uptake mediated by binding of H-ferritin to the TIM-2 receptor in mouse cells. *PLoS ONE.* 2011;6(8):e23800. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023800>.
- Nead K.G., Halterman J.S., Kaczorowski J.M., Auinger P., Weitzman M. Overweight children and adolescents: a risk group for iron deficiency. *Pediatrics.* 2004;114(1):104–108. <https://doi.org/10.1542/peds.114.1.104>.
- Luca P.D., Birken C., Grewal P., Dettmer E., Hamilton J.K. Complex Obesity. *Curr Pediatr Rev.* 2012;8:179–187. <https://doi.org/10.2174/157339612800681316>.
- Gurnani M., Birken C., Hamilton J. Childhood Obesity: Causes, Consequences, and Management. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62(4):821–840. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2015.04.001>.
- Juonala M., Viikari J.S., Rönnemaa T., Helenius H., Taittonen L., Raitakari O.T. Elevated blood pressure in adolescent boys predicts endothelial dysfunction: the cardiovascular risk in young Finns study. *Hypertension.* 2006;48(3):424–430. <https://doi.org/10.1161/01.YP.0000237666.78217.47>.
- Park H.Y., Kwon H.M., Lim H.J., Hong B.K., Lee J.Y., Park B.E. et al. Potential role of leptin in angiogenesis: leptin induces endothelial cell proliferation and expression of matrix metalloproteinases in vivo and in vitro. *Exp Mol Med.* 2001;33(2):95–102. <https://doi.org/10.1038/emmm.2001.17>.
- Landgraf K., Friebe D., Ullrich T., Kratzsch J., Dittrich K., Herberth G. et al. Chemerin as a mediator between obesity and vascular inflammation in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):E556–564. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2937>.
- Bruyndonckx L., Hoymans V.Y., Lemmens K., Ramet J., Vrints C.J. Childhood obesity-related endothelial dysfunction: an update on pathophysiological mechanisms and diagnostic advancements. *Pediatr Res.* 2016;79(6):831–837. <https://doi.org/10.1038/pr.2016.22>.
- Yu J.J., Yeom H.H., Chung S., Park Y., Lee D.H. Left atrial diameters in overweight children with normal blood pressure. *J Pediatr.* 2006;148(3):321–325. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.10.042>.
- Atabek M.E., Akyüz E., Selver Ekioğlu B., Çimen D. The relationship between metabolic syndrome and left ventricular mass index in obese children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2011;3(3):132–138. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.v3i3.26>.
- Cote A.T., Harris K.C., Panagiotopoulos C., Sandor G.G., Devlin A.M. Childhood obesity and cardiovascular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(15):1309–1319. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.042>.
- Friedemann C., Heneghan C., Mahtani K., Thompson M., Perera R., Ward A.M. Cardiovascular disease risk in healthy children and its association with body mass index: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012;345:e4759. <https://doi.org/10.1136/bmj.e4759>.
- De Pergola G., De Mitrio V., Giorgino F., Sciaraffia M., Minenna A., Di Bari L. et al. Increase in both pro-thrombotic and anti-thrombotic factors in obese premenopausal women: relationship with body fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1997;21(7):527–535. <https://doi.org/10.1038/sj.jco.0800435>.
- Cigolini M., Targher G., Bergamo Andreis I.A., Tonoli M., Agostino G., De Sandre G. Visceral fat accumulation and its relation to plasma hemostatic factors in healthy men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16(3):368–374. <https://doi.org/10.1161/01.atv.16.3.368>.
- Mavri A., Alessi M.C., Bastelica D., Geel-Georgelin O., Fina F., Sentocnik J.T. et al. Subcutaneous abdominal, but not femoral fat expression of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) is related to plasma PAI-1 levels and insulin resistance and decreases after weight loss. *Diabetologia.* 2001;44(11):2025–2031. <https://doi.org/10.1007/s001250100007>.
- Lowe G.D., Rumley A., Woodward M., Reid E., Rumley J. Activated protein C resistance and the FV:R506Q mutation in a random population sample – associations with cardiovascular risk factors and coagulation variables. *Thromb Haemost.* 1999;81(6):918–924. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10404768/>.
- Kruszynska Y.T., Yu J.G., Olefsky J.M., Sobel B.E. Effects of troglitazone on blood concentrations of plasminogen activator inhibitor 1 in patients with type 2 diabetes and in lean and obese normal subjects. *Diabetes.* 2000;49(4):633–639. <https://doi.org/10.2337/diabetes.49.4.633>.
- Westerbacka J., Yki-Järvinen H., Turpeinen A., Rissanen A., Vehkavaara S., Syrjälä M., Lassila R. Inhibition of platelet-collagen interaction: an in vivo action of insulin abolished by insulin resistance in obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22(1):167–172. <https://doi.org/10.1161/hq0102.101546>.
- De Pergola G., Pannacchiulli N. Coagulation and fibrinolysis abnormalities in obesity. *J Endocrinol Invest.* 2002;25(10):899–904. <https://doi.org/10.1007/BF03344054>.
- Rogero M.M., Calder P.C. Obesity, Inflammation, Toll-Like Receptor 4 and Fatty Acids. *Nutrients.* 2018;10(4):432. <https://doi.org/10.3390/nu10040432>.
- Luo X., Li Y., Yang P., Chen Y., Wei L., Yu T. et al. Obesity induces preadipocyte CD36 expression promoting inflammation via the disruption of lysosomal calcium homeostasis and lysosome function. *EBioMedicine.* 2020;56:102797. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102797>.
- Pessentheiner A.R., Ducasa G.M., Gordts P.L.S.M. Proteoglycans in Obesity-Associated Metabolic Dysfunction and Meta-Inflammation. *Front Immunol.* 2020;11:769. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00769>.
- Kataru R.P., Park H.J., Baik J.E., Li C., Shin J., Mehrara B.J. Regulation of Lymphatic Function in Obesity. *Front Physiol.* 2020;11:459. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00459>.
- Benova A., Tencerova M. Obesity-Induced Changes in Bone Marrow Homeostasis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:294. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00294>.
- Ellulu M.S., Patimah I., Khaza'i H., Rahmat A., Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Arch Med Sci.* 2017;13(4):851–863. <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.58928>.
- Zorena K., Jachimowicz-Duda O., Słezak D., Robakowska M., Mrugacz M. Adipokines and Obesity. Potential Link to Metabolic Disorders and Chronic Complications. *Int J Mol Sci.* 2020;21(10):3570. <https://doi.org/10.3390/ijms21103570>.
- Rivera P., Martos-Moreno G.Á., Barrios V., Suárez J., Pavón F.J., Chowen J.A. et al. A novel approach to childhood obesity: circulating chemokines and growth factors as biomarkers of insulin resistance. *Pediatr Obes.* 2019;14(3):e12473. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12473>.
- Hagman E., Besor O., Hershkop K., Santoro N., Pierpont B., Mata M. et al. Relation of the degree of obesity in childhood to adipose tissue insulin resistance. *Acta Diabetol.* 2019;56(2):219–226. <https://doi.org/10.1007/s00592-018-01285-3>.
- Mărginean C.O., Meliț L.E., Huțanu A., Ghiga D.V., Săsăran M.O. The adipokines and inflammatory status in the era of pediatric obesity. *Cytokine.* 2020;126:154925. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154925>.
- Alissa E.M., Sutaih R.H., Kamfar H.Z., Alagha A.E., Marzouki Z.M. Serum progranulin levels in relation to insulin resistance in childhood obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;30(12):1251–1256. <https://doi.org/10.1515/jpem-2017-0321>.
- Mărginean C.O., Meliț L.E., Ghiga D.V., Mărginean M.O. Early Inflammatory Status Related to Pediatric Obesity. *Front Pediatr.* 2019;7:241. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00241>.
- Hussain T., Tan B., Yin Y., Blachier F., Tossou M.C., Rahu N. Oxidative Stress and Inflammation: What Polyphenols Can Do for Us? *Oxid Med Cell Longev.* 2016;7432797. <https://doi.org/10.1155/2016/7432797>.
- Biswas S.K. Does the Interdependence between Oxidative Stress and Inflammation Explain the Antioxidant Paradox? *Oxid Med Cell Longev.* 2016;5698931. <https://doi.org/10.1155/2016/5698931>.
- Avelar T.M., Storch A.S., Castro L.A., Azevedo G.V.M.M., Ferraz L., Lopes P.F. Oxidative stress in the pathophysiology of metabolic syndrome: Which mechanisms are involved? *J Bras Patol Med Lab.* 2015;51(4):231–239. <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20150039>.
- Lechuga-Sancho A.M., Gallego-Andujar D., Ruiz-Ocaña P., Visiedo F.M., Saez-Benito A., Schwarz M. et al. Obesity induced alterations in redox homeostasis and oxidative stress are present from an early age. *PLoS ONE.* 2018;13(1):e0191547. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191547>.
- Kılıç E., Özer Ö.F., Ereğ Toprak A., Erman H., Torun E., Kesgin Ayhan S., Caglar H.G. et al. Oxidative Stress Status in Childhood Obesity:

- A Potential Risk Predictor. *Med Sci Monit*. 2016;22:3673–3679. <https://doi.org/10.12659/msm.897965>.
47. Correia-Costa L, Sousa T, Morato M, Cosme D, Afonso J, Areias J.C. et al. Oxidative stress and nitric oxide are increased in obese children and correlate with cardiometabolic risk and renal function. *Br J Nutr*. 2016;116(5):805–815. <https://doi.org/10.1017/S0007114516002804>.
 48. Leo F, Rossodivita A.N., Segni C.D., Raimondo S., Canichella S., Silvestrini A. et al. Frailty of Obese Children: Evaluation of Plasma Antioxidant Capacity in Pediatric Obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2016;124(8):481–486. <https://doi.org/10.1055/s-0042-105280>.
 49. Stenzel A.P., Carvalho R., Jesus P., Bull A., Pereira S., Saboya C., Ramalho A. Serum Antioxidant Associations with Metabolic Characteristics in Metabolically Healthy and Unhealthy Adolescents with Severe Obesity: An Observational Study. *Nutrients*. 2018;10(2):150. <https://doi.org/10.3390/nu10020150>.
 50. Jais A., Einwallner E., Sharif O., Gossens K., Lu T.T., Soyal S.M. et al. Heme oxygenase-1 drives metaflammation and insulin resistance in mouse and man. *Cell*. 2014;158(1):25–40. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.04.043>.
 51. Carmona-Montesinos E., Velazquez-Perez R., Pichardo Aguirre E., Rivas-Arancibia S. Obesity, Oxidative Stress, and Their Effect on Serum Heme Oxygenase-1 Concentrations and Insulin in Children Aged 3 to 5 Years in a Pediatric Hospital of the Ministry of Health CDMX. *Child Obes*. 2016;12(6):474–481. <https://doi.org/10.1089/chi.2016.0155>.
 52. Tu T.H., Joe Y., Choi H.S., Chung H.T., Yu R. Induction of heme oxygenase-1 with hemin reduces obesity-induced adipose tissue inflammation via adipose macrophage phenotype switching. *Mediators Inflamm*. 2014;290708. <https://doi.org/10.1155/2014/290708>.
 53. Peterson S.J., Rubinstein R., Farouqi M., Raza A., Boumaza I., Zhang Y. et al. Positive Effects of Heme Oxygenase Upregulation on Adiposity and Vascular Dysfunction: Gene Targeting vs. Pharmacologic Therapy. *Int J Mol Sci*. 2019;20(10):2514. <https://doi.org/10.3390/ijms20102514>.
 54. Mishra J., Simonsen R., Kumar N. Intestinal breast cancer resistance protein (BCRP) requires Janus kinase 3 activity for drug efflux and barrier functions in obesity. *J Biol Chem*. 2019;294(48):18337–18348. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.007758>.
 55. Moreno-Navarrete J.M., Rodríguez A., Ortega F., Becerril S., Sabater-Masdeu M., Latorre J. et al. Increased adipose tissue heme levels and exportation are associated with altered systemic glucose metabolism. *Sci Rep*. 2017;7(1):5305. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05597-2>.
 56. Sonnweber T., Röss C., Nairz M., Theurl I., Schroll A., Murphy A.T. et al. High-fat diet causes iron deficiency via hepcidin-independent reduction of duodenal iron absorption. *J Nutr Biochem*. 2012;23(12):1600–1608. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2011.10.013>.
 57. Briffa J.F., Grinfeld E., Jenkin K.A., Mathai M.L., Poronnik P., McAinch A.J., Hryciw D.H. Diet induced obesity in rats reduces NHE3 and Na⁺/K⁺-ATPase expression in the kidney. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2015;42(10):1118–1126. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12452>.
 58. Noh H., Paik H.Y., Kim J., Chung J. The alteration of zinc transporter gene expression is associated with inflammatory markers in obese women. *Biol Trace Elem Res*. 2014;158(1):1–8. <https://doi.org/10.1007/s12011-014-9902-1>.
 59. Marreiro D.N., Fisberg M., Cozzolino S.M. Zinc nutritional status in obese children and adolescents. *Biol Trace Elem Res*. 2002;86(2):107–122. <https://doi.org/10.1385/bter.86.2.107>.
 60. Cruz K.J.C., de Oliveira A.R.S., Morais J.B.S., Severo J.S., Mendes P.M.V., de Sousa Melo S.R. et al. Zinc and Insulin Resistance: Biochemical and Molecular Aspects. *Biol Trace Elem Res*. 2018;186(2):407–412. <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1308-z>.
 61. Ikeda Y., Watanabe H., Shiuchi T., Hamano H., Horinouchi Y., Imanishi M. et al. Deletion of H-ferritin in macrophages alleviates obesity and diabetes induced by high-fat diet in mice. *Diabetologia*. 2020;63(8):1588–1602. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05153-0>.
 62. Suárez-Ortegón M.F., Echeverri I., Prats-Puig A., Bassols J., Carreras-Badosa G., López-Bermejo A., Fernández-Real J.M. Iron Status and Metabolically Unhealthy Obesity in Prepubertal Children. *Obesity (Silver Spring)*. 2019;27(4):636–644. <https://doi.org/10.1002/oby.22425>.
 63. Jiang C., Zhang S., Li D., Chen L., Zhao Y., Mei G. et al. Impaired ferritinophagy flux induced by high fat diet mediates hepatic insulin resistance via endoplasmic reticulum stress. *Food Chem Toxicol*. 2020;140:111329. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111329>.
 64. Freixenet N., Remacha A., Berlanga E., Caixàs A., Giménez-Palop O., Blanco-Vaca F. et al. Serum soluble transferrin receptor concentrations are increased in central obesity. Results from a screening programme for hereditary hemochromatosis in men with hyperferritinemia. *Clin Chim Acta*. 2009;400(1–2):111–116. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2008.10.019>.
 65. Fernández-Cao J.C., Arija V., Aranda N., Basora J., Díez-Espino J., Estruch R. et al. Soluble transferrin receptor and risk of type 2 diabetes in the obese and nonobese. *Eur J Clin Invest*. 2017;47(3):221–230. <https://doi.org/10.1111/eci.12725>.
 66. Moreno-Navarrete J.M., Ortega F.J., Bassols J., Castro A., Ricart W., Fernández-Real J.M. Association of circulating lactoferrin concentration and 2 nonsynonymous LTF gene polymorphisms with dyslipidemia in men depends on glucose-tolerance status. *Clin Chem*. 2008;54(2):301–309. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2007.095943>.
 67. Moreno-Navarrete J.M., Ortega F.J., Bassols J., Ricart W., Fernández-Real J.M. Decreased circulating lactoferrin in insulin resistance and altered glucose tolerance as a possible marker of neutrophil dysfunction in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(10):4036–4044. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0215>.
 68. Catalán V., Gómez-Ambrosi J., Rodríguez A., Ramírez B., Silva C., Rotellar F. et al. Increased adipose tissue expression of lipocalin-2 in obesity is related to inflammation and matrix metalloproteinase-2 and metalloproteinase-9 activities in humans. *J Mol Med (Berl)*. 2009;87(8):803–813. <https://doi.org/10.1007/s00109-009-0486-8>.
 69. Ishii A., Katsuura G., Imamaki H., Kimura H., Mori K.P., Kuwabara T. et al. Obesity-promoting and anti-thermogenic effects of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in mice. *Sci Rep*. 2017;7(1):15501. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15825-4>.
 70. Kanaka-Gantenbein C., Margeli A., Pervanidou P., Sakka S., Mastorakos G., Chrousos G.P., Papassotiropoulos I. Retinol-binding protein 4 and lipocalin-2 in childhood and adolescent obesity: when children are not just “small adults”. *Clin Chem*. 2008;54(7):1176–1182. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2007.099002>.
 71. Bartolome F., Antequera D., de la Cueva M., Rubio-Fernandez M., Castro N., Pascual C. et al. Endothelial-specific deficiency of megalin in the brain protects mice against high-fat diet challenge. *J Neuroinflammation*. 2020;17(1):22. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-1702-2>.
 72. Pomplun D., Voigt A., Schulz T.J., Thierbach R., Pfeiffer A.F., Ristow M. Reduced expression of mitochondrial frataxin in mice exacerbates diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(15):6377–6381. <https://doi.org/10.1073/pnas.0611631104>.
 73. Chiellini C., Santini F., Marsili A., Berti P., Bertacca A., Pelosini C. et al. Serum haptoglobin: a novel marker of adiposity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2678–2683. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031965>.
 74. De Pergola G., Di Roma P., Paoli G., Guida P., Pannacchiulli N., Giorgino R. Haptoglobin serum levels are independently associated with insulinemia in overweight and obese women. *J Endocrinol Invest*. 2007;30(5):399–403. <https://doi.org/10.1007/BF03346317>.
 75. Chiellini C., Bertacca A., Novelli S.E., Görgün C.Z., Ciccarone A., Giordano A. et al. Obesity modulates the expression of haptoglobin in the white adipose tissue via TNFalpha. *J Cell Physiol*. 2002;190(2):251–258. <https://doi.org/10.1002/jcp.10061>.
 76. Vázquez-Moreno M., Locía-Morales D., Perez-Herrera A., Gomez-Diaz R.A., Gonzalez-Dzib R., Valdez-González A.L. et al. Causal Association of Haptoglobin With Obesity in Mexican Children: A Mendelian Randomization Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(7):dgaa213. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa213>.
 77. Aguiar L., Marinho C., Martins R., Alho I., Ferreira J., Levy P. et al. Interaction between HFE and haptoglobin polymorphisms and its relation with plasma glutathione levels in obese children. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2019;65(2):69–74. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30860476/>.
 78. Fjeldborg K., Pedersen S.B., Möller H.J., Christiansen T., Bennetzen M., Richelsen B. Human adipose tissue macrophages are enhanced but changed to an anti-inflammatory profile in obesity. *J Immunol Res*. 2014;309548. <https://doi.org/10.1155/2014/309548>.
 79. Kazankov K., Möller H.J., Lange A., Birkebaek N.H., Holland-Fischer P., Solvig J. et al. The macrophage activation marker sCD163 is associated with changes in NAFLD and metabolic profile during lifestyle intervention in obese children. *Pediatr Obes*. 2015;10(3):226–233. <https://doi.org/10.1111/ijpo.252>.
 80. Franklin J.L., Bennett W.L., Messina J.L. Insulin attenuates TNFalpha-induced hemopexin mRNA: An anti-inflammatory action of insulin in rat H4IIE hepatoma cells. *Biochem Biophys Res*. 2017;9:211–216. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2016.12.013>.
 81. Lawson H.A., Zayed M., Wayhart J.P., Fabbrini E., Love-Gregory L., Klein S., Semenkovich C.F. Physiologic and genetic evidence links hemopexin to triglycerides in mice and humans. *Int J Obes (Lond)*. 2017;41(4):631–638. <https://doi.org/10.1038/ijo.2017.19>.
 82. Lee S. The genetic and epigenetic association of LDL Receptor Related Protein 1B (LRP1B) gene with childhood obesity. *Sci Rep*. 2019;9(1):1815. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-38538-2>.
 83. Altunkaynak B.Z., Ozbek E., Altunkaynak M.E. A stereological and histological analysis of spleen on obese female rats, fed with high fat diet. *Saudi Med J*. 2007;28(3):353–357. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17334458/>.
 84. Rebours V., Garteiser P., Ribeiro-Parenti L., Cavin J.B., Doblas S., Pagé G. et al. Obesity-induced pancreatopathy in rats is reversible after bariatric surgery. *Sci Rep*. 2018;8(1):16295. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34515-3>.
 85. He Y., Ren L., Zhang Q., Zhang M., Shi J., Hu W., Peng H. Deficient serum furin predicts risk of abdominal obesity: findings from a prospective cohort of Chinese adults. *Postgrad Med J*. 2021;97(1146):234–238. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2019-137422>.
 86. Gajewska J., Ambroszkiewicz J., Klemarczyk W., Głab-Jabłońska E., Węker H., Chęłchowska M. Ferroportin-Hepcidin Axis in Prepubertal Obese Children with Sufficient Daily Iron Intake. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(10):2156. <https://doi.org/10.3390/ijerph15102156>.

87. Luciani N., Brasse-Lagnel C., Poli M., Anty R., Lesueur C., Cormont M. et al. Hemojuvelin: a new link between obesity and iron homeostasis. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(8):1545–1551. <https://doi.org/10.1038/oby.2011.12>.
88. Blázquez-Medela A.M., Jumabay M., Boström K.I. Beyond the bone: Bone morphogenetic protein signaling in adipose tissue. *Obes Rev*. 2019;20(5):648–658. <https://doi.org/10.1111/obr.12822>.
89. Böttcher Y., Unbehauen H., Klötting N., Ruschke K., Körner A., Schleinitz D. et al. Adipose tissue expression and genetic variants of the bone morphogenetic protein receptor 1A gene (BMPRI1A) are associated with human obesity. *Diabetes*. 2009;58(9):2119–2128. <https://doi.org/10.2337/db08-1458>.
90. Folgueras A.R., Freitas-Rodríguez S., Ramsay A.J., Garabaya C., Rodríguez F., Velasco G., López-Otin C. Matrilysin-2 deficiency protects from obesity by modulating iron homeostasis. *Nat Commun*. 2018;9(1):1350. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03853-1>.
91. Seong H.A., Manoharan R., Ha H. Smad proteins differentially regulate obesity-induced glucose and lipid abnormalities and inflammation via class-specific control of AMPK-related kinase MPK38/MELK activity. *Cell Death Dis*. 2018;9(5):471. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0489-x>.
92. Katz O., Stuble M., Golishevski N., Lifshitz L., Tremblay M.L., Gassmann M. et al. Erythropoietin treatment leads to reduced blood glucose levels and body mass: insights from murine models. *J Endocrinol*. 2010;205(1):87–95. <https://doi.org/10.1677/JOE-09-0425>.
93. Teng R., Gavrilova O., Suzuki N., Chanturiya T., Schimel D., Hugendubler L. et al. Disrupted erythropoietin signalling promotes obesity and alters hypothalamus proopiomelanocortin production. *Nat Commun*. 2011;2:520. <https://doi.org/10.1038/ncomms1526>.
94. Liu Y., Luo B., Shi R., Wang J., Liu Z., Liu W. et al. Nonerythropoietic Erythropoietin-Derived Peptide Suppresses Adipogenesis, Inflammation, Obesity and Insulin Resistance. *Sci Rep*. 2015;5:15134. <https://doi.org/10.1038/srep15134>.
95. Liu Y., Xu D., Yin C., Wang S., Wang M., Xiao Y. IL-10/STAT3 is reduced in childhood obesity with hypertriglyceridemia and is related to triglyceride level in diet-induced obese rats. *BMC Endocr Disord*. 2018;18(1):39. <https://doi.org/10.1186/s12902-018-0265-z>.
96. Wunderlich C.M., Hövelmeyer N., Wunderlich F.T. Mechanisms of chronic JAK-STAT3-SOCS3 signaling in obesity. *JAKSTAT*. 2013;2(2):e23878. <https://doi.org/10.4161/jkst.23878>.
97. Lee Y.S., Riopel M., Cabrales P., Bandyopadhyay G.K. Hepatocyte-specific HIF-1α ablation improves obesity-induced glucose intolerance by reducing first-pass GLP-1 degradation. *Sci Adv*. 2019;5(7):eaaw4176. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aaw4176>.
98. Jun J.C., Devera R., Unnikrishnan D., Shin M.K., Bevans-Fonti S., Yao Q. et al. Adipose HIF-1α causes obesity by suppressing brown adipose tissue thermogenesis. *J Mol Med (Berl)*. 2017;95(3):287–297. <https://doi.org/10.1007/s00109-016-1480-6>.
99. Saito H., Tanaka T., Sugahara M., Tanaka S., Fukui K., Wakashima T., Nangaku M. Inhibition of prolyl hydroxylase domain (PHD) by JTZ-951 reduces obesity-related diseases in the liver, white adipose tissue, and kidney in mice with a high-fat diet. *Lab Invest*. 2019;99(8):1217–1232. <https://doi.org/10.1038/s41374-019-0239-4>.
100. Lee Y.S., Kim J.W., Osborne O., Oh D.Y., Sasik R., Schenk S. et al. Increased adipocyte O2 consumption triggers HIF-1α, causing inflammation and insulin resistance in obesity. *Cell*. 2014;157(6):1339–1352. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.05.012>.
101. López P., Castro A., Flórez M., Miranda K., Aranda P., Sánchez-González C. et al. miR-155 and miR-122 Expression of Spermatozoa in Obese Subjects. *Front Genet*. 2018;9:175. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00175>.
102. Москаленко О.Л., Смирнова О.В., Каспаров Э.В., Иванова Е.Б. Особенности полиморфизма генов PNPLA3 (rs738409), TM6SF2 (rs58542926), MBOAT7 (rs641738) как способ диагностики иммунопатологии при жировом гепатозе. *Российский аллергологический журнал*. 2018;15(15):64–66. <https://doi.org/10.36691/RIA52>.
103. Москаленко О.Л., Смирнова О.В., Каспаров Э.В., Зайцева О.И. Диагностика метаболического синдрома на современном этапе. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2019;11(5):94–100. <https://doi.org/10.12731/2658-6649-2019-11-5-94-100>.
104. Москаленко О.Л., Смирнова О.В., Каспаров Э.В., Зайцева О.И. Diagnostic criteria of metabolic syndrome. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2019;11(5):94–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.12731/2658-6649-2019-11-5-94-100>.
105. Смирнова О., Цуканов В., Синяков А., Москаленко О., Елманова Н., Овчаренко Е., Титова Н. Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при хроническом атрофическом гастрите, ассоциированном с *Helicobacter Pylori*. *Врач*. 2019;30(11):41–45. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-11-08>.
106. Смирнова О., Цуканов В., Синяков А., Москаленко О., Елманова Н., Овчаренко Е., Титова Н. Lipid peroxidation and antioxidant defense in chronic atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori*. *Vrach*. 2019;30(11):41–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-11-08>.
107. Москаленко О.Л., Смирнова О.В., Каспаров Э.В. Ожирение в различных этнических популяциях. *Якутский медицинский журнал*. 2019;3(3):101–104. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2019.67.28>.
108. Москаленко О.Л., Смирнова О.В., Каспаров Э.В. Obesity in various ethnic populations. *Yakut Medical Journal*. 2019;3(3):101–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.25789/YMJ.2019.67.28>.

Информация об авторах:

Смирнова Ольга Валентиновна, д.м.н., доцент, заведующая лабораторией клинической патофизиологии, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера – обособленное подразделение Федерального исследовательского центра «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г; ovsmirnova71@mail.ru

Москаленко Ольга Леонидовна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера – обособленное подразделение Федерального исследовательского центра «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г; gre-ll@mail.ru

Каспаров Эдуард Вильямович, д.м.н., профессор, директор, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера – обособленное подразделение Федерального исследовательского центра «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»; заместитель директора, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г; imprn@imprn.ru

Каспарова Ирина Эдуардовна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера – обособленное подразделение Федерального исследовательского центра «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г; imprn@imprn.ru

Information about the authors:

Olga V. Smirnova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Laboratory of Clinical Pathophysiology, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North – Separate Subdivision of Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”; 3G, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; ovsmirnova71@mail.ru

Olga L. Moskalenko, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Clinical Pathophysiology, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North – Separate Subdivision of Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”; 3G, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; gre-ll@mail.ru

Edward V. Kasparov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North – Separate Subdivision of Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”; Deputy Director, Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”; 3G, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; imprn@imprn.ru

Irina E. Kasparova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Clinical Pathophysiology, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North – Separate Subdivision of Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”; 3G, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; imprn@imprn.ru