

# Иммунометаболические аспекты хронического неспецифического воспаления на фоне ожирения

О.В. Скворцова<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3329-6445>, skvorcova\_a@bk.ru

Н.Б. Мигачева<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0941-9871>, nbmigacheva@gmail.com

Е.Г. Михайлова<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2213-6334>, e.mikhailova13@yandex.ru

<sup>1</sup> Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

<sup>2</sup> Самарская областная детская клиническая больница имени Н.Н. Ивановой; 443079, Россия, Самара, проспект Карла Маркса, д. 165а

## Резюме

Неутешительные результаты эпидемиологических исследований последних лет продолжают привлекать внимание ученых к ожирению – одной из наиболее острых медицинских и социальных проблем современности. В последние несколько десятилетий жировая ткань рассматривается как иммунобиологический и эндокринный орган, выделяющий большое количество гормонов, адипокинов и факторов роста, играющих важную роль в регуляции энергетического гомеостаза и множестве иммунных процессов. Новейшие результаты молекулярно-генетических, иммунометаболических (морфологических и микробиологических) исследований заставляют ученых подходить к изучению этого сложного вопроса с различных ракурсов. Одним из них является изменение работы иммунной системы в условиях лишнего веса, в основе которого лежит формирование хронического неспецифического воспаления. Множество исследований показывает, что воспалительный процесс напрямую или опосредованно влияет на формирование осложнений ожирения. Учитывая физиологические эффекты адипокинов, гормональную активность жировой ткани, именно эти механизмы могут стать в перспективе физиологическими мишенями для коррекции иммунометаболических нарушений. В представленном обзоре рассмотрены патогенетические механизмы формирования воспалительного процесса на фоне ожирения, в развитии которого в настоящее время условно выделяют несколько стадий: гипертрофия адипоцитов, гипоксия, некроз адипоцитов, клеточная инфильтрация и формирование фиброза. Также в статье проанализированы современные научные данные о взаимосвязи хронического воспаления с осложнениями ожирения и физиологические особенности детского организма, которые могут быть важным звеном при формировании метаболических нарушений. Кроме того, авторами обсуждается возможная связь формирования различных фенотипов ожирения с нарушением реализации определенных иммунных механизмов – область, в которой в настоящее время имеется значительное количество разногласий и нерешенных вопросов. Дальнейшее изучение фенотипов ожирения является одним из ключевых моментов, лежащих в основе формирования метаболических нарушений при этом заболевании.

**Ключевые слова:** ожирение, детское ожирение, воспаление, осложнения ожирения, иммунометаболические аспекты

**Для цитирования:** Скворцова О.В., Мигачева Н.Б., Михайлова Е.Г. Иммунометаболические аспекты хронического неспецифического воспаления на фоне ожирения. *Медицинский совет.* 2023;17(12):75–82. <https://doi.org/10.21518/ms2023-187>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Immunometabolic aspects of chronic nonspecific inflammation in obesity

Olga V. Skvortsova<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3329-6445>, skvorcova\_a@bk.ru

Natalia B. Migacheva<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0941-9871>, nbmigacheva@gmail.com

Evgeniia G. Mikhailova<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2213-6334>, e.mikhailova13@yandex.ru

<sup>1</sup> Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia

<sup>2</sup> Samara Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Ivanova; 165a, Karl Marx Ave., Samara, 443079, Russia

## Abstract

The disappointing results of epidemiological studies in recent years continue to attract the attention of scientists to obesity – one of the most acute medical and social problems of our time. In the last few decades, adipose tissue has been regarded as an immunobiological and endocrine organ that secretes a large number of hormones, adipokines and growth factors that play an important role in regulating energy homeostasis and a variety of immune processes. The latest results of molecular genetic, immunometabolic, morphological and microbiological studies force scientists to approach the study of this complex issue from different angles. One of them is a change in the work of the immune system in conditions of overweight, which is based on the formation of chronic nonspecific inflammation. The presented review examines the pathogenetic mechanisms of the formation of the inflammatory process against the background of obesity, in the development of which several stages are currently conditionally distinguished: adipocyte hypertrophy, hypoxia, adipocyte necrosis, cellular infiltration and the formation of fibrosis. The article also analyzes modern scientific data on the relationship of chronic inflammation with complications of obesity and the physiological characteristics of the child's body, which can be an important link in the formation of metabolic disorders. In addition, the authors discuss the possible connection of the formation of various obesity phenotypes with

a violation of the implementation of certain immune mechanisms – an area in which there is currently a significant amount of disagreement and unresolved issues. Further study of the phenotypes of obesity is one of the key points underlying the formation of metabolic disorders in this disease.

**Keywords:** inflammation, obesity, childhood obesity, complications of obesity, immunometabolic aspects

**For citation:** Skvortsova O.V., Migacheva N.B., Mikhailova E.G. Immunometabolic aspects of chronic nonspecific inflammation in obesity. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(12):75–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-187>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Ожирение – одно из самых распространенных многофакторных заболеваний, приводящее к нарушению работы всех органов и систем организма, формированию множественных осложнений, ранней инвалидизации и смертности в молодом возрасте. В настоящее время примерно 39% людей во всем мире страдают этим заболеванием<sup>1</sup>. Согласно экспертам США, к 2030 г. каждый второй житель нашей планеты будет иметь ожирение, а каждый четвертый из этих пациентов будет страдать морбидным ожирением [1]. К сожалению, не менее утешительной представляется эпидемиологическая ситуация по распространенности ожирения в детском возрасте. Еще в 2015 г. 107,7 млн детей страдали этим заболеванием [2]. В настоящее время мы наблюдаем активную тенденцию к росту его распространенности, в т. ч. в РФ. По данным отдельных исследований, частота встречаемости детского ожирения достигает 14,5% в различных регионах нашей страны [3, 4].

Такой негативный эпидемиологический тренд распространенности ожирения во взрослой и детской популяции, а также результаты многочисленных научных исследований последних лет заставляют изменить подходы к изучению этого патологического состояния. Все больший научный интерес представляют молекулярно-генетические и иммунометаболические аспекты этого заболевания, которые напрямую или опосредованно влияют на возникновение осложнений ожирения и формирование коморбидной патологии. Так, например, огромный интерес для ученых и практикующих врачей представляют данные о более высокой распространенности у пациентов с ожирением аллергических заболеваний – бронхиальной астмы и аллергического ринита, в то время как вопрос о взаимосвязи ожирения и атопического дерматита в научной литературе активно дискутируется [5]. Опубликованы результаты исследований, подтверждающие, что наличие метаболического синдрома значительно увеличивает риски развития рака и различных опухолевых процессов [6–8]. Нельзя обойти вниманием более тяжелый характер течения бактериальных и вирусных инфекций у пациентов с лишним весом и ожирением, что стало особенно актуальной проблемой в период пандемии COVID-19 [9, 10]. Множество исследований подтвердили взаимосвязь ожирения с нарушением кишечного микробиома и развитием хронических воспалительных заболеваний кишечника [11, 12]. Наконец, появились

данные о том, что ожирение, наряду с увеличением продолжительности жизни и изменением современного образа жизни, является одним из важных факторов риска развития нейродегенеративных заболеваний [13]. Таким образом, в настоящее время существует множество убедительных данных, свидетельствующих о влиянии ожирения на развитие и течение различных патологических состояний, в т. ч. связанных с изменением работы иммунной системы в условиях лишнего веса и формированием хронического неспецифического воспаления.

Впервые о процессах воспаления жировой ткани стали говорить в начале 90-х годов прошлого столетия. К тому моменту уже было собрано большое количество данных о том, что жировая ткань, помимо энергетической функции, также является и секреторным органом [14]. Еще 20–30 лет назад речь шла о том, что основой патогенеза воспаления жировой ткани при ожирении является эндокринная дисфункция, способствующая избыточной секреции некоторых гормонов и провоспалительных молекул (адипокины, хемокины, цитокины) [15]. Сегодня подробно описаны основные механизмы выработки и секреции множества веществ, напрямую участвующих в патогенезе воспалительного процесса и способствующих формированию осложнений ожирения [16].

В данной статье представлен анализ отечественной и зарубежной научной литературы в базах данных биомедицинских публикаций PubMed, Medline, eLibrary, Google Scholar и Cochrane library по темам: иммунометаболические аспекты и патогенетические механизмы формирования хронического неспецифического воспаления (ХНВ) на фоне ожирения, физиологические особенности детского организма в контексте ХНВ, а также его возможная взаимосвязь с фенотипами и осложнениями ожирения.

## ИММУНОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВОСПАЛЕНИЯ НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ

В настоящее время жировая ткань рассматривается как эндокринный и иммунологически активный орган, играющий основную роль в регуляции энергетического гомеостаза. Помимо своей основной функции – энергетической, жировая ткань выделяет гормоны, адипокины и факторы роста. Морфологически, кроме адипоцитов, в строении жировой ткани участвуют соединительная ткань, обеспечивающая ее матрикс, стромальная сосудистая фракция, включающая в себя преадипоциты, иммунные (макрофаги, Т-, В-лимфоциты) и эндотелиальные клетки, сосудистые предшественники, фибробласты

<sup>1</sup> World Health Organisation. Obesity and Overweight: Fact Sheet 2020. Available at: <https://www.who.int/news-room/articles-detail/call-for-experts-who-guideline-development-group-treatment-of-children-and-adolescents-with-obesity>.

и мезенхимальные стволовые клетки [17, 18]. По мере формирования ожирения происходят определенные изменения секреторной функции и морфологической структуры жировой ткани, приводящие к формированию воспалительного процесса.

Условно в патогенезе ХНВ жировой ткани можно выделить несколько стадий: гипертрофия адипоцитов, гипоксия, некроз адипоцитов, клеточная инфильтрация и формирование фиброза.

При положительном энергетическом балансе (когда поступление калорий больше, чем их расход) происходит избыточное накопление жировой ткани. На клеточном уровне процесс увеличения жировой ткани в объеме может происходить за счет гипертрофии или гиперплазии адипоцитов. Большинство исследований показывают, что размер адипоцитов и их количество коррелируют с наличием осложнений ожирения, формированием метаболического синдрома независимо от индекса массы тела (ИМТ) [19]. Согласно литературным данным, ожирение, возникающее за счет гиперпластических процессов жировой ткани, является более благоприятным, нежели ожирение, за счет гипертрофии адипоцитов. Считается, что при избыточном поступлении калорий изначально преобладают процессы гиперплазии адипоцитов за счет определенных адаптивных механизмов жировой ткани и работы иммунной системы. К таким механизмам можно отнести активный адипогенез – дифференцировку преадипоцитов в зрелые клетки, образование внеклеточного матрикса, который обеспечивает архитектуру ткани за счет быстрой адаптации к динамическим изменениям адипоцитов, а также активацию макрофагов 2-го типа, которые секретируют противовоспалительные цитокины [20]. Таким образом, при гиперплазии адипоцитов преобладают противовоспалительные процессы, обеспечивающие метаболическую адаптацию клеток к избыточному поступлению липидов, предотвращающие гипоксию, которая является главным триггером воспалительного процесса. При гиперпластическом ожирении морфологически жировая ткань характеризуется выраженной сосудистой сетью, значительно меньшими в объеме адипоцитами и отсутствием участков фиброза. В то же время при гипертрофическом ожирении жировая ткань, помимо увеличенных в размере адипоцитов, имеет более выраженные участки гипоксии, фиброза и большое количество макрофагов в своей структуре [21, 22]. При этом оба типа ремоделирования жировой ткани регулируются генетическими и эпигенетическими факторами. Некоторые из них достаточно хорошо изучены, однако многие из них до сих пор остаются за пределами нашего познания [17].

В соответствии с представленными данными очевидно, что при патологическом увеличении объема жировой ткани крайне важен ее ангиогенез для адекватной регуляции функции адипоцитов. В норме жировая ткань секретирует и продуцирует ангиогенные факторы: фактор роста эндотелия сосудов, ангиопоэтин-2, лептин, адипонектин. Эти вещества модулируют ангиогенез и сосудистую структуру [23, 24]. При выраженной прибавке в весе вследствие недостаточного ангиогенеза процессы гипертрофии

адипоцитов начинают преобладать над их гиперплазией, что сопровождается развитием участков гипоксии и увеличивает риск формирования ХНВ. Имеются убедительные данные о том, что при недостаточной перфузии жировой ткани кислородом гипоксические процессы приобретают еще одну точку приложения в возникновении воспалительного процесса – это активация генной программы индуцируемого гипоксией фактора 1 [25]. При кислородном голодании факторы, индуцируемые гипоксией, перемещаются в ядро клетки, где связывают факторы транскрипции, реагирующие на уменьшение доступного кислорода в клеточной среде, что способствует ускорению апоптоза и гибели адипоцитов. Помимо усиления экспрессии генов, данный механизм также активирует воспалительный процесс, который вызывает дальнейшую секрецию некоторых медиаторов воспаления: сосудистого эндотелиального фактора роста, инсулиноподобного фактора роста 2, трансформирующего фактора роста альфа, некоторых воспалительных цитокинов (интерлейкин-18 и -33) [26]. В результате воспалительного процесса в очагах гипоксии происходит некроз адипоцитов с последующей миграцией в эти участки макрофагов.

Кроме того, гипертрофия адипоцитов также способствует высвобождению хемоаттрактных белков: моноцитарный хемоаттрактный белок-1, макрофагальный колониестимулирующий фактор, способствующий накоплению моноцитов. Это приводит к формированию клеточной инфильтрации – еще одному патогенетическому звену хронического воспалительного процесса.

Макрофаги были первыми иммунными клетками, идентифицированными в жировой ткани. Эти клетки высвобождают провоспалительные цитокины: интерлейкин-1 $\beta$ , интерлейкин-6, трансформирующий фактор роста 10, фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) [27]. Следствием их избыточной секреции является изменение иммунного ответа: происходит активация Т- и В-лимфоцитов, которые представляют особый интерес в контексте ХНВ. Так, группа ученых из Великобритании, изучающих роль дисфункции иммунных клеток при ожирении, отмечает, что изменение активности Т-клеток, находящихся в жировой ткани, связано с интенсивностью воспаления [28]. Это объясняется тем, что Т-клетки делятся на CD8<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup> Т-клетки (распознающие основной комплекс гистосовместимости и взаимодействующие с антигенами, обладающие провоспалительными свойствами), а также на регуляторные и хелперные Т-клетки, обладающие противовоспалительными свойствами. Следствием воспаления при ожирении является изменение соотношения провоспалительных и противовоспалительных Т-клеток, что еще больше способствует усилению воспалительного процесса [14].

Таким образом, постоянная патологическая прибавка в весе у пациентов с ожирением способствует формированию хронического воспалительного процесса и приводит к грубому ремоделированию жировой ткани с формированием участков фиброза. Такой фиброз характеризуется избыточным отложением компонентов внеклеточного матрикса, еще больше усиливая дисфункцию жировой ткани, нарушая ее пластичность и способствуя нарушению

работы внутренних органов [17]. Подробное изучение последствий формирования фиброза при ожирении сегодня также остается актуальным вопросом.

## ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕТСКОГО ОРГАНИЗМА И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С РАЗВИТИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ОЖИРЕНИИ

Изучая механизм формирования ХНВ при ожирении, стоит обратить внимание на некоторые физиологические особенности детского возраста, которые могут способствовать более быстрому формированию этого процесса у детей. Одной из самых важных является физиологическая инсулинорезистентность (ИР) подростков. Период активного полового созревания сопровождается большим ростовым скачком и резким набором веса, которые влекут за собой повышенную секрецию инсулина и формирование ИР, тогда как нормальная чувствительность к инсулину формируется позже [29]. Несколько лет назад феномен физиологической ИР у подростков не вызывал серьезного повода для беспокойства. Однако в последние годы на фоне роста числа детей и подростков с ожирением стали появляться данные о влиянии ИР на изменение иммунного ответа, который потенциально может влиять и на развитие хронического воспаления. В одном из исследований было показано, что у подростков с ИР происходит снижение регуляции экспрессии генов *HLA-DRA*, *HLA-DRB1*, *HLA-F* и *HLA-G*, влияющих на иммунный ответ [30]. Также появились доказательства того, что повышенная секреция ФНО- $\alpha$  в процессе развития воспалительного ответа усугубляет ИР. Этот механизм, предположительно, заключается в фосфорилировании остатков серина и субстрата-1 рецептора инсулина, которые предотвращают связывание с инсулиновыми рецепторами и, таким образом, ингибируют его действие [31]. Полученные данные заставляют обратить внимание на наличие прямой взаимосвязи между ИР и неспецифическим воспалением при ожирении, а также предположить, что данная физиологическая особенность в подростковом возрасте, возможно, будет являться потенциально неблагоприятным фактором в условиях развития ожирения.

Большой интерес в рассматриваемой области представляет и высокая выработка у детей инсулиноподобного фактора роста 1 (ИПФР-1) [32]. По своей структуре этот гормон похож на инсулин, а также другие инсулиноподобные белки, связывающие факторы роста. Основная их функция – регуляция, пролиферация и дифференцировка клеток. При выработке ИПФР-1 у детей обращают на себя внимание периоды физиологического вытяжения, когда его концентрация в крови максимально высока: в возрасте 6–7 лет, а также в период активного полового созревания. В пубертате, помимо соматотропного гормона и инсулина, половые стероиды также стимулируют выработку ИПФР-1 печенью, что ведет к активной прибавке роста и веса у детей. Теоретически при наличии положительного энергетического баланса это может повышать риски развития и ускорять формирование ожирения и связанной с ним патологической ИР. В дальнейшем это

может приводить к развитию хронического неспецифического воспаления [33].

При уже сформировавшемся ожирении активная выработка ИПФР-1 способствует еще большей секреции инсулина и, как следствие, прогрессированию ИР и более быстрому формированию осложнений ожирения – нарушению углеводного обмена и развитию сахарного диабета 2-го типа, гипертонической болезни, гиперхолестеринемии, т. е. компонентам метаболического синдрома (МС). Подтверждением данной гипотезы могут служить результаты одного из европейских исследований, в котором приняли участие 200 детей, разделенных на три группы: дети с нормальным весом, избыточной массой тела и ожирением. Всем детям было проведено обследование, включающее в себя определение уровней ИПФР-1, глюкозы крови натощак, инсулина, липидного профиля, аланинаминотрансферазы и мочевой кислоты. По результатам этого исследования у детей с ожирением определялся статистически значимо более высокий уровень ИПФР-1, аланинаминотрансферазы, холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности ( $p < 0,05$ ), а также отмечалось снижение липопротеидов высокой плотности [34]. Кроме того, у детей с лишним весом более активную прибавку в росте, по сравнению со здоровыми детьми, можно связать с физиологической компенсаторной возможностью. На фоне резкой прибавки массы тела за счет активной выработки соматотропного гормона увеличивается и прибавка в росте, что позволяет несколько снизить ИМТ и отсрочить возникновение осложнений. Возможно, отсутствие такой физиологической особенности у детей с синдромальными формами ожирения, где отмечается снижение выработки ИПФР-1 и снижение чувствительности рецепторов к гормону роста (например, при синдромах Прадера – Вилли, Альстрема и др.), является одной из причин более раннего формирования осложнений ожирения и более яркой картины ХНВ у таких детей [35].

Еще одной, не менее важной физиологической особенностью, которая при наличии ожирения у детей может влиять на формирование его осложнений (в частности, со стороны репродуктивной системы), является наличие периода активного полового созревания. Как было отмечено ранее, дети с ожирением за счет повышенной секреции ИПФР-1 могут расти с опережением по сравнению с детьми, не имеющими лишнего веса [36]. В этом случае естественным процессом является и некоторое ускорение темпов полового развития. Половые гормоны обладают анаболическим эффектом и способствуют росту мышечной массы. Следовательно, происходит ускорение основного обмена веществ за счет ее энергоемкости. Поэтому в ряде случаев период активного пубертата может являться положительным фактором при наличии у ребенка ожирения или избытка массы тела. Особенно это проявляется у мальчиков, у которых происходит значительное ускорение основного обмена веществ в период пубертата, развивающегося на фоне высокой активности стероидных гормонов [37]. В то же время у детей с более тяжелыми степенями ожирения концентрации половых стероидов в крови могут быть снижены. Результаты одного

из исследований, в котором проводилась оценка уровня половых гормонов у подростков с ожирением и нормальным весом, продемонстрировали, что у мальчиков с лишним весом концентрация тестостерона в крови была ниже, а уровень концентрации метаболита эстрогена в моче оказался выше по сравнению с группой контроля подростков без ожирения. Девочки с ожирением имели более высокий индекс свободных андрогенов в крови, что является одним из рисков формирования синдрома поликистозных яичников в будущем, учитывая, что ИР рассматривается в качестве одного из основных патогенетических механизмов его развития [38].

## ФЕНОТИПЫ ОЖИРЕНИЯ И ВОЗМОЖНАЯ СВЯЗ С ХРОНИЧЕСКИМ ВОСПАЛЕНИЕМ

При обсуждении патогенетических и иммунометаболических аспектов ХНВ в последние несколько лет ученые все больше стали уделять внимание такому понятию, как фенотипы ожирения: метаболически здоровое, т. е. без наличия осложнений, и метаболически нездоровое, т. е. с формированием различных осложнений ожирения и МС [39]. Метаболически нездоровое ожирение является состоянием, потенциально предрасполагающим к развитию воспалительного процесса в жировой ткани. При этом множество пациентов с высоким ИМТ не имеют метаболических нарушений, в то время как пациенты с небольшим ИМТ могут демонстрировать уже сформировавшиеся осложнения [40, 41]. Возникающие вопросы и дискуссии послужили основанием для проведения ряда новых исследований. Так, в Европе было проведено крупное многоцентровое исследование, в котором приняли участие 163 573 человека, где от 11 до 26% из них имели ожирение. Пациентам, помимо измерения антропометрических показателей, было проведено обследование на наличие сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета. Метаболически здоровое ожирение трактовалось как отсутствие любых компонентов метаболического синдрома. По результатам данного исследования уровень распространенности метаболически нездорового ожирения у участников колебался от 24 до 78%, в то время как метаболически здоровыми оказались от 7 до 19% обследованных пациентов [42].

Несмотря на множество достаточно убедительных данных, в изучении вопроса взаимосвязи ХНВ и фенотипов ожирения присутствуют и некоторые противоречивые моменты. Так, например, кажется очевидным, что более высокий уровень воспалительных маркеров у пациентов с ожирением должен ассоциироваться с большим количеством осложнений, а у метаболически здоровых пациентов с ожирением уровень воспалительных маркеров повышаться не должен. Однако результаты одного из недавних американских исследований, опубликованных в мае 2021 г., демонстрируют, что метаболически здоровые пациенты с ожирением также имеют более высокие уровни маркеров воспаления. Учеными были обследованы 39 пациентов с избытком массы тела и ожирением. Эти пациенты не имели сахарного диабета,

сосудистых заболеваний, анемии, нарушений свертывания крови и других патологических состояний, потенциально связанных с ожирением. Всем участникам исследования было проведено определение уровня С-реактивного белка, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 в крови, уровней С-пептида, инсулина (в т. ч. и с нагрузкой), холестерина и его фракций, а также исследована биопсия жировой ткани и мышц с последующим определением размера жировых клеток, проведением иммуногистохимии жировой ткани и измерением уровней цитокинов в лизате адипоцитов. В биоптатах мышечной ткани была произведена оценка функции митохондрий. Анализ результатов исследования подтвердил очевидную положительную корреляцию повышения количества макрофагов в жировой ткани с увеличением веса пациентов, но при этом соотношение фенотипов макрофагов (M1 и M2) оставалось одинаковым, что свидетельствует о вовлечении в процесс компенсаторных механизмов, т. к. M2-макрофаги, как было описано выше, обладают противовоспалительными свойствами. Кроме того, с увеличением веса повышался уровень ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и, напротив, снижался уровень противовоспалительного адипонектина в жировой ткани. Была отмечена положительная корреляция уровней маркеров неспецифического воспаления в крови (СОЭ и СРБ) с количеством макрофагов жировой ткани и концентрациями провоспалительных цитокинов [22]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что даже у метаболически здоровых пациентов с ожирением происходят изменения в работе иммунной системы. Следовательно, можно предположить, что при наличии взаимосвязи ХНВ с осложнениями ожирения их формирование является лишь вопросом времени. В таком случае появляется множество других вопросов: можно ли использовать маркеры воспаления в качестве предикторов метаболического синдрома и осложнений ожирения? Какой уровень воспалительных маркеров можно считать критическим для начала манифестации осложнений ожирения? Наконец, какие конкретно осложнения ожирения достоверно связаны с ХНВ?

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ХРОНИЧЕСКОГО НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ С ОСЛОЖНЕНИЯМИ ОЖИРЕНИЯ. НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ

Самое распространенное следствие ожирения, в течение многих лет привлекающее внимание ученых, – это патологическая ИР. В настоящее время многие считают ее основой метаболических нарушений. Помимо того, что следствием ИР является развитие сахарного диабета 2-го типа, имеются подтверждения ее роли в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, а также неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП) [43]. В то же время ИР является и компенсаторной реакцией организма на фоне увеличения веса. Кроме того, сейчас по-прежнему нет четких критериев постановки этой сопутствующей патологии. Тощаковый выброс инсулина очень вариабелен и зависит от многих факторов: длительности времени голодания, предшествующей физической активности и т. д. Единственный достоверный способ оценки наличия

истинной ИР – внутривенный зугликемический гиперинсулинемический клэмп-тест, который не доступен для скрининговой диагностики [44], поэтому в реальной клинической практике о наличии ИР и степени ее выраженности у конкретного пациента мы можем судить лишь косвенно. С точки зрения науки это является еще одним препятствием для понимания четкой взаимосвязи ХНВ и ИР. Однако, несмотря на определенные сложности в понимании этого вопроса, есть несколько исследований, доказывающих непосредственную связь ИР с воспалением. Так, при проведении зугликемического клэмп-теста у мышей с ожирением отмечалось увеличение секреции провоспалительных маркеров (ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и моноцитарного хемоаттрактного белка-1) в сыворотке крови [45]. Появились данные о том, что избыточная секреция инсулина способствует ускорению воспалительных реакций путем прямого воздействия на иммунные клетки, в которых были выделены рецепторы, чувствительные к инсулину. Прежде всего, это макрофаги, нейтрофилы, моноциты, Т- и В-лимфоциты [46]. Похожие данные были получены при проведении исследования группой ученых из Каира. Результаты доказали наличие положительной корреляции увеличения концентрации ИЛ-1b, ИЛ-4, ИЛ-5 и ФНО- $\alpha$  с уровнем висцерального жира на примере 86 девочек с ожирением. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от степени выраженности висцерального ожирения. Критерий отбора соответствовал индексу соотношения талии к бедрам ( $<0,8$ ) [46]. Подобные данные, доказывающие связь ИР и ХНВ, безусловно, требуют осмысления и должны быть изучены более подробно.

Наиболее часто встречающейся группой осложнений ожирения, в т. ч. в детском возрасте, являются сердечно-сосудистые заболевания. Так, по данным проведенного в 2019 г. метаанализа 47 исследований, распространенность артериальной гипертензии (АГ) у детей с избытком массы тела и ожирением составила 4,99% и 15,27% соответственно, по сравнению с 1,90% у детей без лишнего веса [47]. Помимо высокой распространенности этого осложнения, которое значительно увеличивает риски сердечно-сосудистых катастроф в детском возрасте, появляется все больше данных о взаимосвязи сердечно-сосудистых заболеваний и ИР. Это связано с тем, что сигнальные пути инсулина регулируют метаболизм глюкозы и липидов в сердце. При ИР происходит увеличение окисления липидов и снижение окисления глюкозы, что приводит к нарушению работы сердечно-сосудистой системы. Еще одним патогенетическим механизмом связи ИР и сердечно-сосудистых заболеваний является изменение работы ренин-ангиотензиновой системы, которая, кроме развития АГ, вызывает гиперстимуляцию митоген-активируемой протеинкиназы, что приводит к формированию повреждения сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции, способствуя развитию атеросклероза [48]. Современные исследования демонстрируют не только взаимосвязь между ИР и сердечно-сосудистыми заболеваниями, но и наличие связи этих осложнений с воспалением, что подтверждают выводы еще одного метаанализа, проведенного группой итальянских ученых в 2021 г.

Согласно его результатам отмечена положительная корреляция между наличием сердечно-сосудистых заболеваний, ИР и уровнем неспецифических маркеров воспаления – СРБ, лептина, ФНО, ИЛ-1b [49]. Безусловно, эти данные также свидетельствуют о наличии общих патогенетических механизмов развития ХНВ при ожирении и его осложнений.

Не менее важным осложнением ожирения, очевидно связанным с процессом хронического воспаления и ИР, является метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МЖБП). Ранее этот термин трактовался как НЖБП. Однако в силу отсутствия четких критериев постановки этого диагноза (некоторые из которых не доступны для скрининговой диагностики, например, биопсия печени) в последнее время этот термин стал использоваться реже, особенно в детской практике [50]. Считается, что ИР также является основным фактором формирования МЖБП. Так, за счет повышенного липолиза, который является следствием ИР, происходит повышение уровня циркулирующих жирных кислот и отложение жировой ткани в печени. При этом происходит нарушение способности инсулина подавлять липолиз в жировой ткани и регуляции выработки глюкозы в печени, т. е. глюконеогенеза, что, в свою очередь, ускоряет прогрессирование ИР и развитие СД 2-го типа, появление участков фиброза [51]. Помимо ИР, в патогенезе формирования МЖБП важную роль играет и процесс ХНВ, реализующийся как в жировой ткани, так и в клетках самой печени. При этом происходит усиление провоспалительной поляризации клеток Купфера и, как следствие, миграция иммунных клеток (макрофагов) в ткань печени. Также клетки Купфера могут секретировать ИЛ-1b, что способствует накоплению триглицеридов в гепатоцитах, следствием чего является избыточное отложение жировой ткани и усиление воспалительных процессов [52].

Таким образом, результаты современных исследований не оставляют сомнений в наличии патогенетической связи между ХНВ при ожирении и его осложнениями, что заставляет ученых активно искать перспективные точки приложения потенциального воздействия на эти процессы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном обзоре рассмотрены основные иммунометаболические аспекты, патогенетические механизмы и морфологические особенности формирования ХНВ у пациентов с избыточной массой тела и ожирением с учетом физиологии детского возраста, что можно рассматривать как дополнительный фактор риска развития этого процесса у детей с избытком веса. Были представлены современные концепции, касающиеся фенотипов ожирения и их взаимосвязи с изменением работы иммунной системы в условиях лишнего веса, а также некоторые противоречия в обсуждаемых вопросах.

Несмотря на значительное количество новых научных данных в изучении ХНВ при ожирении, в этой области по-прежнему остается большое количество нерешенных вопросов. Так, в настоящее время нет достоверных

данных, доказывающих прямую связь возникновения воспаления с началом формирования осложнений ожирения. Также нет точного подтверждения того, что началу воспалительного процесса при ожирении способствует только длительный положительный энергетический баланс. Возможно, в инициации этого процесса играют роль генетические факторы, инсулинорезистентность, эпигенетические изменения или совокупность нескольких факторов. Представленные в обзоре данные требуют глубокого

осмысления механизмов формирования ХНВ, его связи с осложнениями и фенотипами ожирения. Тем не менее одной из самых перспективных задач перед учеными в этой области остается потенциальная возможность раннего прогнозирования и предотвращения осложнений ожирения, которая пока, к сожалению, не решена.

Поступила / Received 05.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised 01.06.2023

Принята в печать / Accepted 05.06.2023

## Список литературы / References

- Ward Z.J., Bleich S.N., Craddock A.L., Barrett J.L., Giles C.M., Flax C. et al. Projected U.S. State-Level Prevalence of Adult Obesity and Severe Obesity. *N Engl J Med.* 2019;381(25):2440–2450. <https://doi.org/10.1056/nejmsa1909301>.
- Afshin A., Forouzanfar M.H., Reitsma M.B., Sur P., Estep K., Lee A. et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med.* 2017;377(1):13–27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614362>.
- Окорков П.Л., Васюкова О.В., Ширяева Т.Ю. Скорость основного обмена в покое и факторы его вариабельности у подростков с простым ожирением. *Вопросы детской диетологии.* 2019;3(5):5–9. <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2019-3-5-9>.
- Окорков П.Л., Васюкова О.В., Ширяева Т.Ю. Resting metabolic rate and factors of its variability in adolescents with obesity. *Pediatric Nutrition.* 2019;17(3):5–9. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2019-3-5-9>.
- Дахкильгова Х.Т. Детское ожирение: современное состояние. *Вопросы детской диетологии.* 2019;5(4):47–53. <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2019-5-47-53>.
- Dakhilgova Kh.T. Childhood obesity: the current state of the problem. *Pediatric Nutrition.* 2019;5(4):47–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2019-5-47-53>.
- Мигачева Н.Б., Скворцова О.В., Михайлова Е.Г., Ракчеева Д.А. Аллергия и ожирение у детей: есть ли связь? *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2021;3(3):17–26. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-3-17-26>.
- Migacheva N.B., Skvortsova O.V., Mikhaylova E.G., Rakcheeva D.A. Allergy and obesity in children: is there any link? *Allergology and Immunology in Pediatrics.* 2021;3(3):17–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-3-17-26>.
- Guzzardi M.A., Pugliese G., Bottiglieri F., Pelosini C., Muscogiuri G., Barrea L. et al. Obesity-related gut hormones and cancer: novel insight into the pathophysiology. *Int J Obes (Lond).* 2021;45(9):1886–1898. <https://doi.org/10.1038/s41366-021-00865-8>.
- Kabat G.C., Kim M.Y., Lee J.S., Ho G.Y., Going S.B., Beebe-Dimmer J. et al. Metabolic Obesity Phenotypes and Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017;26(12):1730–1735. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-17-0495>.
- Chau C.H., Till C., Price D.K., Goodman P.J., Neuhauser M.L., Pollak M.N. et al. Serum markers, obesity and prostate cancer risk: results from the prostate cancer prevention trial. *Endocr Relat Cancer.* 2022;29(2):99–109. <https://doi.org/10.1530/ERC-21-0107>.
- Milner J.J., Beck M.A. The impact of obesity on the immune response to infection. *Proc Nutr Soc.* 2012;71(2):298–306. <https://doi.org/10.1017/S0029665112000158>.
- de Leeuw A.J.M., Oude Luttikhuis M.A.M., Wellen A.C., Müller C., Calkhoven C.F. Obesity and its impact on COVID-19. *J Mol Med (Berl).* 2021;99(7):899–915. <https://doi.org/10.1007/s00109-021-02072-4>.
- Liébana-García R., Olivares M., Bullich-Villarubias C., López-Almela I., Romani-Pérez M., Sanz Y. The gut microbiota as a versatile immunomodulator in obesity and associated metabolic disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2021;35(3):101542. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101542>.
- Johnson A.M., Loftus E.V. Obesity in inflammatory bowel disease: A review of its role in the pathogenesis, natural history, and treatment of IBD. *Saudi J Gastroenterol.* 2021;27(4):183–190. [https://doi.org/10.4103/sjg.sjg\\_30\\_21](https://doi.org/10.4103/sjg.sjg_30_21).
- Alexaki V.I. The Impact of Obesity on Microglial Function: Immune, Metabolic and Endocrine Perspectives. *Cells.* 2021;10(7):1584. <https://doi.org/10.3390/cells10071584>.
- Wang Q., Wang Y., Xu D. The roles of T cells in obese adipose tissue inflammation. *Adipocyte.* 2021;10(1):435–445. <https://doi.org/10.1080/21623945.2021.1965314>.
- Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science.* 1993;259(5091):87–91. <https://doi.org/10.1126/science.7678183>.
- Weisberg S.P., McCann D., Desai M., Rosenbaum M., Leibel R.L., Ferrante A.W.Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003;112(12):1796–1808. <https://doi.org/10.1172/JCI19246>.
- Marcelin G., Silveira A.L.M., Martins L.B., Ferreira A.V., Clément K. Deciphering the cellular interplays underlying obesity-induced adipose tissue fibrosis. *J Clin Invest.* 2019;129(10):4032–4040. <https://doi.org/10.1172/JCI129192>.
- O'Rourke R.W. Adipose tissue and the physiologic underpinnings of metabolic disease. *Surg Obes Relat Dis.* 2018;14(11):1755–1763. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2018.07.032>.
- Vishvanath L., Gupta R.K. Contribution of adipogenesis to healthy adipose tissue expansion in obesity. *J Clin Invest.* 2019;129(10):4022–4031. <https://doi.org/10.1172/JCI129191>.
- Романцова Т.И., Сыч Ю.П. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении. *Ожирение и метаболизм.* 2019;4(4):3–17. <https://doi.org/10.14341/omet12218>.
- Romantsova T.R., Sych Yu.P. Immunometabolism and metainflammation in obesity. *Obesity and Metabolism.* 2019;4(4):3–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet12218>.
- Kawai T., Autieri M.V., Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2021;320(3):C375–C391. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00379.2020>.
- Kunz H.E., Hart C.R., Gries K.J., Parvizi M., Laurenti M., Dalla Man C. et al. Adipose tissue macrophage populations and inflammation are associated with systemic inflammation and insulin resistance in obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2021;321(1):E105–E121. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00070.2021>.
- Herold J., Kalucka J. Angiogenesis in Adipose Tissue: The Interplay Between Adipose and Endothelial Cells. *Front Physiol.* 2021;11:624903. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.624903>.
- Ying W., Fu W., Lee Y.S., Olefsky J.M. The role of macrophages in obesity-associated islet inflammation and  $\beta$ -cell abnormalities. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(2):81–90. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0286-3>.
- Zatterale F., Longo M., Naderi J., Raciti G.A., Desiderio A., Miele C., Beguinot F. Chronic Adipose Tissue Inflammation Linking Obesity to Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Front Physiol.* 2020;10:1607. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01607>.
- Fiory F., Mirra P., Nigro C., Pignalosa F.C., Zatterale F., Ulianich L. et al. Role of the HIF-1 $\alpha$ /Nur77 axis in the regulation of the tyrosine hydroxylase expression by insulin in PC12 cells. *J Cell Physiol.* 2019;234(7):11861–11870. <https://doi.org/10.1002/jcp.27898>.
- Russo L., Lumeng C.N. Properties and functions of adipose tissue macrophages in obesity. *Immunology.* 2018;155(4):407–417. <https://doi.org/10.1111/imm.13002>.
- Guzik T.J., Skiba D.S., Touyz R.M., Harrison D.G. The role of infiltrating immune cells in dysfunctional adipose tissue. *Cardiovasc Res.* 2017;113(9):1009–1023. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx108>.
- Ершевская А.Б. Патогенетические механизмы пубертатной инсулинорезистентности. Значение в формировании метаболических нарушений. *Вестник Новгородского государственного университета. Серия: Медицинские науки.* 2020;(1):38–40. [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2020.1\(117\).38-40](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2020.1(117).38-40).
- Ershevskaya A.B. Pathogenetic mechanisms of pubertal insulin resistance. Significance in the formation of metabolic disorders. *Vestnik of Novgorod State University. Series: Medical Sciences.* 2020;(1):38–40. (In Russ.) [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2020.1\(117\).38-40](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2020.1(117).38-40).
- Minchenko D.O. Insulin resistance in obese adolescents affects the expression of genes associated with immune response. *Endocr Regul.* 2013;16(2-2):147–150. <https://doi.org/10.2478/enr-2019-0009>.
- Calcaterra V., Regalbutto C., Porri D., Pelizzo G., Mazzon E., Vinci F. et al. Inflammation in Obesity-Related Complications in Children: The Protective Effect of Diet and Its Potential Role as a Therapeutic Agent. *Biomolecules.* 2020;10(9):1324. <https://doi.org/10.3390/biom10091324>.
- Яковенко В.В. Прогностическое значение особенностей уровня инсулиноподобного фактора роста-1 у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением. *Таврический медико-биологический вестник.* 2013;16(2-2):147–150. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22833518>.
- Yakovenko V.V. Predictive values of different IGF-1 levels in children and adolescents with overweight and obesity. *Tavricheskiy Mediko-Biologicheskii Vestnik.* 2013;16(2-2):147–150. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22833518>.
- Czogała W., Strojny W., Tomasik P., Multanowski M.B., Wójcik M., Miklusiak K. et al. The Insight into Insulin-Like Growth Factors and Insulin-Like Growth-Factor-Binding Proteins and Metabolic Profile in Pediatric Obesity. *Nutrients.* 2021;13(7):2432. <https://doi.org/10.3390/nu13072432>.
- Jaksic M., Martinovic M., Gligorovic-Barhanovic N., Antunovic T., Nedovic-Vukovic M. Relationship between insulin-like growth factor-1, insulin resistance and metabolic profile with pre-obesity and obesity in children.

- J Pediatr Endocrinol Metab.* 2021;34(3):301–309. <https://doi.org/10.1515/jpem-2020-0447>.
35. Butler M.G., Miller J.L., Forster J.L. Prader-Willi Syndrome – Clinical Genetics, Diagnosis and Treatment Approaches: An Update. *Curr Pediatr Rev.* 2019;15(4):207–244. <https://doi.org/10.2174/1573396315666190716120925>.
  36. Chung S. Growth and Puberty in Obese Children and Implications of Body Composition. *J Obes Metab Syndr.* 2017;26(4):243–250. <https://doi.org/10.7570/jomes.2017.26.4.243>.
  37. Nieuwenhuis D., Pujol-Gualdo N., Arnoldussen I.A.C., Kiliaan A.J. Adipokines: A gear shift in puberty. *Obes Rev.* 2020;21(6):e13005. <https://doi.org/10.1111/obr.13005>.
  38. Nokoff N., Thurston J., Hilkin A., Pyle L., Zeitler P.S., Nadeau K.J. et al. Sex Differences in Effects of Obesity on Reproductive Hormones and Glucose Metabolism in Early Puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(10):4390–4397. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-02747>.
  39. Vukovic R., Dos Santos T.J., Ybarra M., Atar M. Children With Metabolically Healthy Obesity: A Review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:865. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00865>.
  40. Blüher M. Metabolically Healthy Obesity. *Endocr Rev.* 2020;41(3):bnaa004. <https://doi.org/10.1210/edrv/bnaa004>.
  41. Смирнова Н.Н., Куприенко Н.Б., Новикова В.П., Зудинова Е.В. Молекулярные основы фенотипов ожирения. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.* 2021;(4):98–105. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-4-98-105>.
  42. Smirnova N.N., Kuprienko N.B., Novikova V.P., Zudinova E.V. Molecular basis of obesity phenotype. *Pediatrics – Zhurnal im G.N. Speranskogo.* 2021;(4):98–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-4-98-105>.
  43. van Vliet-Ostapchouk J.V., Nuotio M.L., Slagter S.N., Doiron D., Fischer K., Foco L. et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr Disord.* 2014;14:9. <https://doi.org/10.1186/1472-6823-14-9>.
  44. Maude H., Sanchez-Cabanillas C., Cebola I. Epigenetics of Hepatic Insulin Resistance. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:681356. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.681356>.
  45. Лавренова Е. А., Драпкина О.М. Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия *Ожирение и метаболизм.* 2020;(1):48–55. <https://doi.org/10.14341/omet9759>.
  46. Lavrenova E.A., Drapkina O.M. Insulin resistance in obesity: pathogenesis and effects. *Obesity and Metabolism.* 2020;(1):48–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet9759>.
  47. Zhang A.M.Y., Wellberg E.A., Kopp J.L., Johnson J.D. Hyperinsulinemia in Obesity, Inflammation, and Cancer. *Diabetes Metab J.* 2021;45(3):285–311. <https://doi.org/10.4093/dmj.2020.0250>.
  48. El-Wakkad A., Hassan Nel-M., Sibaii H., El-Zayat S.R. Proinflammatory, anti-inflammatory cytokines and adipokines in students with central obesity. *Cytokine.* 2013;61(2):682–687. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2012.11.010>.
  49. Song P., Zhang Y., Yu J., Zha M., Zhu Y., Rahimi K., Rudan I. Global Prevalence of Hypertension in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2019;173(12):1154–1163. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.3310>.
  50. Ormazabal V., Nair S., Elfeky O., Aguayo C., Salomon C., Zuñiga F.A. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):122. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0762-4>.
  51. Battineni G., Sagaro G.G., Chintalapudi N., Amenta F., Tomassoni D., Tayebati S.K. Impact of Obesity-Induced Inflammation on Cardiovascular Diseases (CVD). *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4798. <https://doi.org/10.3390/ijms22094798>.
  52. Flisiak-Jackiewicz M., Bobrus-Chociej A., Wasilewska N., Lebensztejn D.M. From Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) to Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD)-New Terminology in Pediatric Patients as a Step in Good Scientific Direction? *J Clin Med.* 2021;10(5):924. <https://doi.org/10.3390/jcm10050924>.
  53. Bence K.K., Birnbaum M.J. Metabolic drivers of non-alcoholic fatty liver disease. *Mol Metab.* 2021;50:101143. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101143>.
  54. Luci C., Bourinet M., Leclère P.S., Anty R., Gual P. Chronic Inflammation in Non-Alcoholic Steatohepatitis: Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:597648. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.597648>.

#### Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.Б. Мигачева

Написание текста – О.В. Скворцова, Н.Б. Мигачева

Обзор литературы – О.В. Скворцова

Перевод на английский язык – О.В. Скворцова

Анализ материала – О.В. Скворцова, Н.Б. Мигачева, Е.Г. Михайлова

Редактирование – Н.Б. Мигачева, Е.Г. Михайлова

Утверждение окончательного варианта статьи – О.В. Скворцова, Н.Б. Мигачева, Е.Г. Мизайлова

#### Contribution of authors:

Concept of the article – Natalia B. Migacheva

Text development – Olga V. Skvortsova, Natalia B. Migacheva

Literature review – Olga V. Skvortsova

Translation into English – Olga V. Skvortsova

Material analysis – Olga V. Skvortsova, Natalia B. Migacheva, Evgeniia G. Mikhailova

Editing – Natalia B. Migacheva, Evgeniia G. Mikhailova

Approval of the final version of the article – Olga V. Skvortsova, Natalia B. Migacheva, Evgeniia G. Mikhailova

#### Информация об авторах:

**Скворцова Ольга Викторовна**, аспирант кафедры педиатрии Института последипломного образования, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; врач – детский эндокринолог, Самарская областная детская клиническая больница имени Н.Н. Ивановой; 443079, Россия, Самара, проспект Карла Маркса, д. 165а; skvorgova\_a@bk.ru

**Мигачева Наталья Бегиевна**, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой педиатрии Института последипломного образования, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; nbmigacheva@gmail.com

**Михайлова Евгения Геннадьевна**, к.м.н., доцент кафедры педиатрии Института последипломного образования, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; заведующая отделением детской эндокринологии, Самарская областная детская клиническая больница имени Н.Н. Ивановой; 443079, Россия, Самара, проспект Карла Маркса, д. 165а; e.mikhailova13@yandex.ru

#### Information about the authors:

**Olga V. Skvortsova**, Postgraduate Student of the Department of Pediatrics, Institute of Professional Education, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; Pediatric Endocrinologist, Samara Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Ivanova; 165a, Karl Marx Ave, Samara, 443079, Russia; skvorgova\_a@bk.ru

**Natalia B. Migacheva**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics, Institute of Professional Education, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; nbmigacheva@gmail.com

**Evgeniia G. Mikhailova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics, Institute of Professional Education, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; Director of the Department of Pediatric Endocrinology, Samara Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Ivanova; 165a, Karl Marx Ave, Samara, 443079, Russia; e.mikhailova13@yandex.ru