

Роль адипоцитокинов в развитии неалкогольной жировой болезни печени у детей и подростков

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

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

Обособленное подразделение Федерального исследовательского центра «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660062, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г

Резюме

За последние 20 лет доля детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением значительно увеличилась в большинстве стран. Ожирение представляет собой основной кардиометаболический риск и тесно связано с сопутствующими заболеваниями, такими как гипертония, гиперлипидемия, гиперинсулинемия, диабет 2-го типа и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Существует много неопределенности в отношении диагностики метаболического синдрома у детей, в основном из-за различных и противоречивых предложенных определений. Распространенность метаболического синдрома значительно различалась у детей (от 6 до 39%) в зависимости от применяемых критериев определения. В соответствии с этими определениями только 2% детей соответствовали всем критериям метаболического синдрома. В течение последнего десятилетия исследования показали, что параллельно с увеличением распространенности ожирения в педиатрической популяции НАЖБП стала наиболее распространенной формой заболевания печени в детском возрасте. При НАЖБП воспалительные цитокины/адипокины и другие факторы приводят к стеатогепатиту и/или фиброзу. Недавно было идентифицировано несколько адипоцитокинов и воспалительных цитокинов со значительной положительной (лептин, хемерин, васпин, TNF- α , IL-6 и IL-8) или отрицательной (адипонектин) связью с метаболическими факторами риска. Некоторые из них можно рассматривать как патофизиологические факторы, связывающие ожирение и его осложнения, такие как резистентность к инсулину и НАЖБП. Однако данные о других адипоцитокинах и их роли в метаболизме остаются спорными и частично неизвестными, особенно в отношении их роли в детском возрасте (резистин, NAMPT, FGF-21, A-FABP, RBP4, липокалин-2, оментин-1, вчСРБ). Адипоцитокины являются новым и действенным инструментом не только для диагностики и стратификации НАЖБП и метаболического синдрома, но и как потенциальная терапевтическая мишень. Адипоцитокиновая терапия требует дальнейшего изучения у всех больных с метаболическим синдромом и НАЖБП, особенно у детей и подростков.

Ключевые слова: адипоцитокины, неалкогольная жировая болезнь печени, ожирение, метаболический синдром, дети, подростки

Для цитирования: Смирнова О.В., Каспарова И.Э. Роль адипоцитокинов в развитии неалкогольной жировой болезни печени у детей и подростков. *Медицинский совет.* 2023;17(12):254–262. <https://doi.org/10.21518/ms2022-061>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of adipocytokines in the development of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents

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

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

Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center" of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Separate Subdivision "Scientific Research Institute of medical problems of the North"; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract

Over the past 20 years, the proportion of overweight and obese children and adolescents has increased significantly in most countries. Obesity represents a major cardiometabolic risk and is closely associated with comorbidities such as hypertension, hyperlipidemia, hyperinsulinemia, type 2 diabetes, and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). There is a lot of uncertainty regarding the diagnosis of metabolic syndrome in children, mainly due to the various and conflicting definitions that have been proposed. The prevalence of metabolic syndrome varied significantly in children (from 6 to 39%) depending on the applied definition criteria. According to these definitions, only 2% of children met all the criteria for metabolic syndrome. Over the past decade, studies have shown that, in parallel with the increase in the prevalence of obesity in the pediatric population, NAFLD has become the most common form of liver disease in childhood. In NAFLD, inflammatory cytokines/adipokines and other factors lead to steatohepatitis and/or fibrosis. Recently, several adipocytokines and inflammatory cytokines have been identified with significant positive (leptin, chemerin, vaspin, TNF- α , IL-6 and IL-8) or negative (adiponectin) associations with metabolic risk factors. Some of them can be considered as pathophysiological factors linking obesity and its complica-

tions such as insulin resistance and NAFLD. However, data on other adipocytokines and their role in metabolism remain controversial and partially unknown, especially with regard to their role in childhood (resistin, NAMPT, FGF-21, A-FABP, RBP4, lipocalin-2, omentin-1, hsCRP). Adipocytokines are a novel and powerful tool not only for the diagnosis and stratification of NAFLD and the metabolic syndrome, but also as a potential therapeutic target. Adipocytokine therapy requires further study in all patients with metabolic syndrome and NAFLD, especially in children and adolescents.

Keywords: adipocytokines, non-alcoholic fatty liver disease, obesity, metabolic syndrome, children, adolescents

For citation: Smirnova O.V., Kasparova I.E. The role of adipocytokines in the development of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(12):254–262. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-061>.

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

ВВЕДЕНИЕ

За последние 20 лет доля детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением значительно увеличилась в большинстве стран, в т. ч. и в России. Хотя в некоторых странах распространенность ожирения в молодом возрасте стабилизировалась или даже несколько снизилась, число подростков с ожирением продолжает увеличиваться [1]. По данным Немецкого обследования здоровья детей и подростков (KIGGS), проведенного в 2006 г., 15% всех детей и подростков в возрасте от 3 до 17 лет имели избыточный вес, а 6,3% страдали ожирением. Более поздние исследования подтверждают ту же тенденцию, характерную и для России [2]. Эта эпидемия детского ожирения ответственна за возникновение метаболических заболеваний, ранее ограничивавшихся тучными взрослыми [3]. Ожирение представляет собой основной кардиометаболический риск и тесно связано с сопутствующими заболеваниями, такими как гипертония, гиперлипидемия, гиперинсулинемия, СД2 и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [4]. Совокупность этих заболеваний широко известна как метаболический синдром (МС) [4]. В нескольких эпидемиологических исследованиях сообщалось, что МС не только представляет собой простой кластер нескольких метаболических осложнений, связанных с наличием жировой ткани, но и является важным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Многочисленные метаанализы подсчитали, что метаболический синдром связан с двукратным увеличением сердечно-сосудистых исходов и 1,5-кратным увеличением смертности от всех причин [6]. Все это определяет актуальность изучения данной темы.

КРИТЕРИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

В последние годы наблюдается большой научный интерес к определению критериев метаболического синдрома как у детей, так и у взрослых. Существует много неопределенностей в отношении диагностики метаболического синдрома у детей, в основном из-за различных и противоречивых предложенных определений. С 2003 г. было предложено несколько определений метаболического синдрома у детей: S. Cook et al. – окружность талии ≥ 90 перцентилей, систолическое или диастолическое артериальное давление ≥ 90 перцентилей, триглицериды $\geq 1,24$ ммоль/л или ЛПВП $\leq 1,03$ ммоль/л, уровень

глюкозы натощак $\geq 6,11$ ммоль/л; M. Cruz и M. Coran – окружность талии > 90 перцентилей, кровяное давление ≥ 90 перцентилей, уровень триглицеридов ≥ 90 перцентилей или ЛПВП ≤ 10 перцентилей, толерантность к глюкозе; R. Weiss et al. – ИМТ z-score ≥ 2 , кровяное давление > 95 перцентилей, ЛПВП < 5 перцентилей, триглицериды > 95 перцентилей, толерантность к глюкозе; R. Viner et al. – ИМТ ≥ 95 перцентилей, систолическое кровяное давление ≥ 95 перцентилей, триглицериды $\geq 11,69$ ммоль/л или ЛПВП $\leq 0,91$ ммоль/л или общий холестерин ≥ 95 перцентилей, инсулин $\geq 104,2$ пмоль/л или уровень глюкозы натощак $\geq 5,55$ ммоль/л; P. Zimmet et al. – окружность талии ≥ 90 перцентилей, систолическое артериальное давление ≥ 130 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление ≥ 85 мм рт. ст., уровень триглицеридов $\geq 1,69$ ммоль/л или ЛПВП $\leq 1,03$ ммоль/л, значение глюкозы натощак $\geq 5,55$ ммоль/л; S. de Ferranti et al. – окружность талии > 75 перцентилей, кровяное давление > 90 перцентилей, уровень триглицеридов $\geq 1,1$ ммоль/л, ЛПВП $< 1,17$ ммоль/л (для девочек) и $1,3$ ммоль/л (для мальчиков), уровень глюкозы натощак $\geq 6,1$ ммоль/л; W. Ahrens et al. – мониторируемые показатели: окружность талии ≥ 90 –95 перцентилей, отношение систолического артериального давления к диастолическому ≥ 90 –95 перцентилей, уровень триглицеридов ≥ 90 –95 перцентилей или ЛПВП ≤ 5 –10 перцентилей, HOMA-IR ≥ 90 –95 перцентилей или значение глюкозы натощак ≥ 90 –95 перцентилей [7–13]. В 2007 г. T. Reinehr сравнил различные определения метаболического синдрома в когорте из 1 205 детей и подростков. Распространенность метаболического синдрома значительно различалась (от 6 до 39%) в зависимости от применяемых критериев определения [14]. В соответствии с этими определениями только 2% детей соответствовали критериям метаболического синдрома.

В последние годы были описаны ассоциации между метаболическим синдромом и НАЖБП и некоторыми другими потенциальными биомаркерами, полезными для раннего выявления пациентов с более высоким кардиометаболическим риском. Однако они по-прежнему не учитываются при определении метаболического синдрома. Кроме того, было описано, что многие из метаболических и сердечно-сосудистых осложнений ожирения уже обнаруживались у детей препубертатного возраста [15–17]. Следовательно, определение метаболического синдрома должно быть распространено на детей

препубертатного возраста, чего в настоящее время нет. Многообещающий новый подход был применен W. Ahrens et al. [13], которые разработали количественную оценку метаболического синдрома, используя z-score для оценки стандартизированных значений для всех параметров. Кроме того, чтобы помочь педиатрам стратифицировать детей, нуждающихся в строгом наблюдении, и тех, кто нуждается в срочном вмешательстве, авторы предложили два разных уровня для разных параметров, включенных в оценку. Текущие данные о частоте метаболического синдрома в педиатрической популяции и прослеживании метаболического синдрома от детства до взрослой жизни должны привести к более широкому применению программ скрининга и вмешательства.

В дополнение к традиционным в качестве дополнительных компонентов метаболического синдрома часто рассматривалась НАЖБП. Несколько недавних исследований определили это расстройство как сильный риск метаболических нарушений и как ранний признак сердечно-сосудистых заболеваний как у взрослых, так и у детей. Патологические механизмы указанного состояния в основном характеризуются влиянием ожирения и инсулинорезистентности на печень.

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

В течение последнего десятилетия исследования показали, что параллельно с увеличением распространенности ожирения в педиатрической популяции НАЖБП стала наиболее распространенной формой заболевания печени в детском возрасте [18]. Фактически ее распространенность увеличилась более чем вдвое за последние 20 лет [19]. Общая распространенность у детей достигла примерно 10%, в т. ч. до 17% у подростков и 40–70% у детей и подростков с ожирением [20]. На развитие НАЖБП сильно влияют возраст, пол, раса и этническая принадлежность [18, 19, 21]. Различные эпидемиологические исследования показали, что НАЖБП встречается в два раза чаще у мальчиков, чем у девочек [22]. У взрослых она более распространена у латиноамериканцев (45%) по сравнению с кавказцами (33%) или афроамериканцами (24%) [23]. Физиологическое содержание липидов в печени составляет около 5%. Таким образом, жировая инфильтрация печени выше 5%, подтвержденная гистологически и при отсутствии чрезмерного употребления алкоголя, вирусного, аутоиммунного или медикаментозного заболевания печени, определяется как стеатоз печени [24, 25]. НАЖБП охватывает широкий спектр состояний от простого стеатоза печени до стеатогепатита (НАСГ) с фиброзом или без него. НАСГ может ухудшиться до цирроза печени или других связанных осложнений, таких как гепатоцеллюлярная карцинома и портальная гипертензия [26]. Тем не менее лишь у меньшинства пораженных пациентов развивается НАСГ и цирроз печени, что указывает на важную взаимосвязь между генетической предрасположенностью и факторами окружающей среды. Ранние теории патогенеза НАЖБП и НАСГ основывались на т. н. гипотезе двух ударов [27].

«Первое воздействие», накопление триглицеридов в печени или стеатоз, повышает восприимчивость печени к повреждениям, опосредованным «вторым ударом». «Второе воздействие» включает воспалительные цитокины/адипокины, митохондриальную дисфункцию и окислительный стресс, которые приводят к стеатогепатиту и/или фиброзу. Более поздние исследования предполагают, что «гипотеза двух ударов» может быть чрезмерным упрощением лежащих в основе патогенных механизмов. Поэтому более целесообразно рассматривать «гипотезу множественных поражений», учитывающую дополнительные факторы, несомненно играющие важную роль в патогенезе НАЖБП: липотоксичность, адипоцитокины, измененная проницаемость митохондрий, мочевая кислота, эндогенная продукция алкоголя, активация звездчатых клеток, кишечный микробиом, микроэлементы, система грелин-грелин-О-ацетилтрансфераза [20, 28]. НАЖБП и метаболический синдром тесно связаны, так что НАЖБП была описана как печеночное проявление метаболического синдрома [29–31], при этом инсулинорезистентность является движущей силой патогенеза. Недавнее исследование показало, что 66% обследованных детей с подтвержденной биопсией НАЖБП имели метаболический синдром. В частности, 63% имели гипертриглицеридемию, 45% имели низкий уровень холестерина ЛПВП, 40% страдали гипертонией и 10% имели нарушенную толерантность к глюкозе. Кроме того, сообщалось о связи между гистологической тяжестью заболевания и некоторыми компонентами метаболического синдрома [32]. Несмотря на недавние успехи в понимании педиатрической НАЖБП, естественное течение и последствия этого состояния до сих пор неясны [33].

РОЛЬ АДИПОЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ И НАЖБП

В течение десятилетий белая жировая ткань считалась пассивным органом хранения, однако в настоящее время она широко признана важным эндокринным органом. Он секретирует несколько сотен различных факторов, которые в совокупности называются адипоцитокинами. К ним относятся классические гормоны, такие как лептин, факторы роста, например инсулиноподобный фактор роста 1 и тромбоцитарный фактор роста, медиаторы воспаления, ферменты и метаболиты, такие как жирные кислоты. Таким образом, белая жировая ткань находится в постоянном перекрестном влиянии на другие системы органов посредством производства этих адипоцитокинов [34]. Было продемонстрировано, что измененные уровни адипоцитокинов являются общей чертой не только при ожирении, но и при НАЖБП и метаболическом синдроме у детей и подростков [35, 36]. Кроме того, было описано, что адипоцитокины играют роль в росте, репродукции, костном метаболизме, иммунном ответе, развитии рака и многих других важных биологических процессах [35].

Лептин действует как афферентный сигнал насыщения, влияя на центральные цепи в гипоталамусе, тем самым подавляя потребление пищи и стимулируя расход

энергии. Таким образом, лептин играет важную роль в контроле запасов жира в организме посредством скоординированной регуляции пищевого поведения, метаболизма, вегетативной нервной системы и энергетического баланса организма. Кроме того, недавние исследования также выявили периферический эффект лептина, частично опосредованный взаимодействиями с другими гормонами периферического действия, такими как инсулин. Описаны повышенные уровни циркулирующего лептина у детей с ожирением из-за увеличенной жировой массы. Эти дети не могут снизить потребление пищи в ответ на повышенный уровень эндогенного лептина. Этот парадокс реакции расценивается как состояние относительной лептинрезистентности [37, 38]. Периферическая резистентность к лептину, особенно в скелетных мышцах, также связана с резистентностью к инсулину и развитием НАЖБП и метаболического синдрома у детей [35]. Интересно, что J. Josefson [39] продемонстрировал, что высокие уровни материнского лептина выявляют новорожденных с ожирением. Однако большинство исследований предполагают, что лептин и его растворимый рецептор могут быть более важными при состояниях дефицита энергии, чем при избытке энергии и метаболическом синдроме [40]. Таким образом, лептин вырабатывается адипоцитами и другими клетками, снижается при приеме пищи и увеличивается при расходе энергии, при ожирении у детей в сыворотке повышается, при ожирении развивается относительная резистентность к лептину, ассоциирован с инсулинорезистентностью, НАЖБП, метаболическим синдромом [35, 37, 38, 40].

Гораздо более перспективным в отношении противодействия метаболическому синдрому является адипоцитокин адипонектин. Он считается самым сильным предиктором метаболического синдрома у взрослых и детей [41]. В отличие от большинства адипоцитокинов он оказывает глубокое благотворное действие как антиатерогенная, диабетогенная, воспалительная и пролиферативная молекула и тем самым защищает от развития СД2 и сердечно-сосудистых заболеваний [40]. Адипонектин действует как сенситизатор инсулина с противовоспалительными и антиоксидантными свойствами, которые опосредованы ингибированием фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) и образованием супероксидных радикалов. Низкий уровень адипонектина в плазме у детей и подростков связан с ожирением, резистентностью к инсулину, СД2, более высоким систолическим артериальным давлением, другими маркерами сердечно-сосудистых заболеваний и повышенным риском злокачественных новообразований [35, 38, 42]. Таким образом, адипонектин вырабатывается адипоцитами, обладает антиатерогенным, антидиабетогенным, противовоспалительным, пролиферативным и оксидативным эффектами. У детей с ожирением показатели снижены, имеются ассоциации с инсулинорезистентностью, СД2, метаболическим синдромом, кардиоваскулярными заболеваниями, увеличивается риск малигнизации [35, 38, 40].

Резистин влияет на чувствительность к инсулину и обсуждался как новая связь между ожирением

и резистентностью к инсулину [35, 37, 43], хотя его роль в развитии резистентности к инсулину, СД2 и метаболического синдрома все еще остается спорной [35]. Однако исследования подтвердили, что резистин участвует в воспалительных процессах, таких как атеросклероз [37, 38, 44]. Таким образом, резистин вырабатывается макрофагами и другими клетками, имеет провоспалительный эффект, противоположный эффект на действие инсулина, снижает чувствительность к инсулину, уменьшает стимулированное инсулином потребление глюкозы. Имеются спорные результаты по ассоциации с инсулинорезистентностью, СД2 и метаболическим синдромом, возможному участию при атеросклерозе [35, 37, 38, 44].

Чемерин действует через хемоаттрактантный белок, который связывает хемокиноподобный рецептор 1 (CMKLR1), локализованный в адипоцитах, эндотелиальных клетках и воспалительных клетках. Он участвует в адипогенезе, метаболизме глюкозы и липидов [35, 45] с возможной связью с увеличением жировой массы и ранним профилем атерогенного риска у детей с ожирением [46]. Было обнаружено, что уровень чемерина повышен у лиц с ожирением и диабетом, особенно у детей с ожирением и дефицитом витамина D. Он достоверно коррелирует с маркерами метаболических и сердечно-сосудистых нарушений, воспаления и эндотелиальной дисфункции [45]. Недавно у детей с НАЖБП был отмечен значительно повышенный уровень чемерина, что облегчило идентификацию людей со стеатозом [47]. Таким образом, чемерин вырабатывается адипоцитами и гепатоцитами, участвует в адипогенезе, метаболизме глюкозы и липидов, действует как хемокиноподобный рецептор 1, который локализован в адипоцитах, эндотелиальных и воспалительных клетках. При сахарном диабете и у детей с ожирением показатель в сыворотке повышен. Выявлены его ассоциации с инсулинорезистентностью, воспалением, эндотелиальной дисфункцией, сердечно-сосудистыми заболеваниями и НАЖБП [35, 45, 47].

Уровни циркулирующей никотинамидфосфорилтрансферазы (NAMPT) и однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) гена NAMPT непоследовательно связаны с ожирением. NAMPT влияет на метаболизм глюкозы через его роль в регуляции стимулированной глюкозой секреции инсулина в β -клетках поджелудочной железы [48–50]. NAMPT в значительной степени связан с несколькими антропометрическими параметрами (ИМТ, окружностью талии и окружностью бедер), компонентами метаболического синдрома и воспалением у детей [35, 51]. Вместе с тем P. Kotnik et al. не обнаружили связи между NAMPT и резистентностью к инсулину, H. Salama et al. продемонстрировали значительную связь между NAMPT и оценкой модели нарушения гомеостатической резистентности к инсулину (HOMA-IR) [35, 51]. Таким образом, NAMPT (висфатин, пре-B-клеточный колониестимулирующий фактор 1) вырабатывается адипоцитами, связывается с инсулиновым рецептором, возможно, обладает инсулиномиметическими эффектами, снижает содержание глюкозы в крови, повышает чувствительность к инсулину, увеличивает созревание гладких клеток сосудов,

ассоциирован с ИМТ, окружностью талии, HOMA-IR и слабовыраженным воспалением [48].

Фактор роста фибробластов-21 (FGF-21) преимущественно высвобождается печенью и в меньшей степени белой и коричневой жировой тканью. FGF-21 обладает термогенным, антигипергликемическим и антигиперлипидемическим действием. Исследования *in vitro* и на животных показали, что он стимулирует липолиз в белой жировой ткани и кетогенез в печени, улучшает передачу сигналов инсулина и выработку гликогена в печени, а также снижает глюконеогенез. Кроме того, FGF-21 может уменьшить дислипидемию [45, 52] и усиливает подрубивание белой жировой ткани. Уровни FGF-21 в сыворотке растут с увеличением содержания жира в печени, независимо от развития ожирения и висцерального жира, а также с инсулинорезистентностью печени или адипоцитов. Интересно, что FGF-21 положительно коррелирует с цитокератином-18, новым надежным маркером клеточного апоптоза [45]. Таким образом, FGF-21 (фактор роста фибробластов 21) вырабатывается гепатоцитами и адипоцитами, ускоряет липолиз и кетогенез в печени, увеличивает в печени гликогенез, уменьшает глюконеогенез, повышает чувствительность к инсулину, уменьшает дислипидемию, имеет термогенное действие. Повышаются сывороточные показатели с увеличением содержания жира в печени независимо от ожирения, содержания висцерального жира и инсулинорезистентности. Имеется ассоциация с цитокератином-18 [45, 52].

Помимо этих хорошо изученных адипоцитокинов, в последние годы появилось большое количество дополнительных адипокинов, включая белок, связывающий адипоциты с жирными кислотами (A-FABP), ретинол-связывающий белок 4 (RBP4), липокалин-2, оментин-1 и васпин [35, 45, 51]. Некоторые из них могут быть многообещающими биомаркерами в контексте метаболических нарушений.

A-FABP (белок, связывающий адипоциты с жирными кислотами) образуется в адипоцитах, дендритных клетках и макрофагах, является цитоплазматическим переносчиком липидов, играет важную роль в регуляции глюкозы и гомеостаза липидов. У детей с ожирением сывороточный показатель данного адипокина увеличен, ассоциирован с инсулином, ИМТ, окружностью талии, триглицеридами, HOMA-IR (для девочек), ЛПВП, hsCRP, лептином (для мальчиков), связан с нарушением толерантности к глюкозе [45, 53, 54].

RBP4 (ретинол-связывающий белок 4) производится адипоцитами, взаимодействует с переносчиком глюкозы 4 (GLUT-4), опосредованно участвует при инсулинорезистентности и СД2. При ожирении у детей в сыворотке крови повышаются показатели, RBP4 ассоциирован с инсулинорезистентностью и несколькими компонентами метаболического синдрома, независимо от ИМТ, возможно участие при атеросклерозе и кардиоваскулярных заболеваниях [35, 38, 40, 55, 56].

Липокалин-2 вырабатывается нейтрофилами и адипоцитами, ему свойственен независимый фактор риска для инсулинорезистентности и гипергликемии у детей

с ожирением, при ожирении увеличиваются сывороточные уровни данного показателя, ассоциирован с систолическим кровяным давлением, глюкозой, инсулином, триглицеридами, HOMA-IR, ЛПВП, hsCRP, мочевой кислотой [45, 57].

Оментин-1 вырабатывается висцеральными адипоцитами и другими клетками, увеличивает проведение сигнала от инсулина, повышая инсулиностимулированный транспорт глюкозы. Обнаружены противоречивые данные – показатели в сыворотке крови могут быть снижены или повышены у детей с ожирением и с метаболическим синдромом [45, 58, 59].

Васпин (серпин, произведенный висцеральной жировой тканью) производится висцеральными, периадвентиальными и эпикардальными адипоцитами, сосудистыми гладкомышечными клетками, ассоциирован с кардиоваскулярными заболеваниями, метаболизмом глюкозы, чувствительностью к инсулину. У детей с ожирением повышены сывороточные показатели васпина, ассоциирован с инсулином, инсулинорезистентностью, СД2, весом, ИМТ, диастолическим кровяным давлением, триглицеридами, негативно коррелирует с адипонектином, систолическим кровяным давлением, поврежденной эндотелиальной функцией [45, 60].

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ И ИХ АССОЦИИИ С НАЖБП У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ОЖИРЕНИЕМ

При ожирении возникает несколько патологических изменений белой жировой ткани. Как гиперпластический, так и гипертрофический рост адипоцитов может наблюдаться при диаметрах, превышающих максимальную скорость диффузии кислорода. Предполагается, что локальная гипоксия, гибель клеток и инфильтрация макрофагов происходят последовательно и приводят к изменению профиля секреции адипоцитокинов с усилением воспалительных факторов, которые способствуют хроническому слабовыраженному воспалению, наблюдаемому при ожирении [34]. Это слабовыраженное воспаление может лежать в основе, по крайней мере частично, кластеризации сердечно-сосудистых факторов риска [40]. Высокочувствительный С-реактивный белок (hsCRP), неспецифический реагент острой фазы, является хорошим маркером слабовыраженного воспаления и обычно повышен у детей с ожирением и у детей с резистентностью к инсулину [61]. Большинство исследований у детей не подтверждают окончательно, что вЧРБ связан с резистентностью к инсулину или метаболическим риском, особенно когда анализы скорректированы на ИМТ [40]. Таким образом, hsCRP производится гепатоцитами и адипоцитами, является неспецифическим острофазовым реактантом, маркер слабовыраженного воспаления, при ожирении у детей повышаются его сывороточные концентрации [40, 61, 62].

Другими основными участниками воспаления являются TNF- α , интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-8 (IL-8) и резистин. В частности, исследования, касающиеся TNF- α , дали противоречивые результаты. В некоторых

исследованиях сообщается о значительно повышенной экспрессии TNF- α в жировой ткани при ожирении человека и продемонстрирована тесная корреляция с уровнями гиперинсулинемии, в то время как в других отмечается снижение у детей препубертатного возраста с ожирением [40, 63, 64]. Таким образом, TNF- α вырабатывается моноцитами, макрофагами, адипоцитами, взаимодействует с инсулин-сигнальными путями, уменьшает экспрессию рецептора инсулина и GLUT4-генов и инсулинстимулированное потребление глюкозы, у детей с ожирением в крови повышается данный показатель [40, 63, 64].

IL-6 и IL-8 повышены у детей с ожирением, с различным состоянием диабета и резистентностью к инсулину [61, 65–67]. Более того, ИЛ-6 был в значительной степени связан с повышенным систолическим артериальным давлением [68]. Свободные жирные кислоты, повышенные при переизбытке и ожирении, могут напрямую активировать провоспалительные реакции в эндотелиальных клетках сосудов, адипоцитах и клетках миелоидного происхождения и, следовательно, способствовать развитию системного воспаления [61]. Таким образом, ИЛ-6, ИЛ-8 вырабатываются адипоцитами и макрофагами, являются провоспалительными цитокинами, при ожирении у детей повышаются их концентрации [61, 65–67].

Недавно было идентифицировано несколько адипоцитокинов и воспалительных цитокинов со значительной положительной (лептин, хемерин, васпин, TNF- α , IL-6 и IL-8) или отрицательной (адипонектин) связью с метаболическими факторами риска. Некоторые из них можно рассматривать как патофизиологические факторы, связывающие ожирение и его осложнения, такие как резистентность к инсулину и НАЖБП. Однако данные о других адипоцитокинах и их роли в метаболизме остаются спорными и частично неизвестными, особенно в отношении их роли в детском возрасте (резистин, NAMPT, FGF-21, A-FABP, RBP4, липокалин-2, оментин-1, вЧСРБ). Действительно, они требуют дальнейших исследований.

СОВРЕМЕННЫЕ СТАНДАРТЫ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И НАЖБП

Заметное количество недавних исследований подтверждает мнение о том, что ранняя диагностика и успешное лечение представляют собой первые шаги к снижению заболеваемости и смертности, связанных с метаболическим синдромом [69–71]. Индивидуальный риск развития метаболического синдрома зависит от генетики и эпигенетики (гестационного программирования и эпигенетического наследования) и связан с массой тела при рождении и ранним восстановлением ожирения [72–74]. Независимо от этих предрасполагающих состояний, переизбыток, низкая физическая активность, социальная и физическая среда, общество и эндокринные разрушители сильно влияют на развитие метаболических нарушений. Выявление детей из группы высокого риска будет способствовать реализации адекватных программ скрининга МС и его отдельных компонентов на раннем этапе жизни. Этот

скрининг должен включать измерения ИМТ и окружности талии, артериального давления, профиля липидов, уровня глюкозы в сыворотке и пероральный тест на толерантность к глюкозе, если он показан [75]. Необходимо интерпретировать каждое полученное значение в соответствии с указанными пороговыми значениями, характерными для возраста, пола и расы. Хотя в различных руководствах за последнее десятилетие предлагалось несколько подходов к лечению метаболического синдрома, в настоящее время не существует специального лечения. Однако все эти рекомендации сходятся во мнении о важности изменения образа жизни, характеризующегося программой питания, соответствующей возрасту, и регулярной физической активностью [76, 77]. В некоторых исследованиях сообщалось, что даже при отсутствии потери веса изменение образа жизни может оказывать положительное влияние на компоненты метаболического синдрома [78]. Другие данные указывают на то, что улучшения атерогенного профиля и резистентности к инсулину достигаются только в том случае, если ИМТ-SDS снижается не менее чем на 0,5 в течение 1 года [79]. Опыт показывает нам, что в клинической практике добиться модификации образа жизни нелегко и обычно этого недостаточно для достижения целевого значения индивидуальных состояний. Этот факт оправдывает использование фармакологических вмешательств, способных контролировать артериальное давление, дислипидемию, нарушение метаболизма глюкозы и другие нарушения, связанные с метаболическим синдромом. Однако на данный момент опыт применения фармакологических вмешательств у детей с метаболическим синдромом все еще ограничен. В различных исследованиях сообщалось, что метформин может улучшать чувствительность к инсулину и ИМТ у подростков с ожирением, не страдающих диабетом, с клиническим фенотипом нормогликемии и гиперинсулинемии [80–82]. Однако ограниченное влияние метформина на массу тела и чувствительность к инсулину было обнаружено в другом, более крупном исследовании подростков с ожирением и резистентностью к инсулину [83]. Таким образом, использование этого препарата остается дискуссионным и некоторые авторы рассматривают его как дополнение к программам по изменению образа жизни в отдельных случаях. Что касается дислипидемии и артериальной гипертензии, в отдельных случаях следует рассматривать как статины, так и антигипертензивные препараты. Из-за отсутствия последовательных данных по безопасности и эффективности существует общее соглашение об ограничении использования этих препаратов детьми и подростками, которые относятся к группе очень высокого риска и не реагируют на изменения образа жизни [69]. Бариатрическая хирургия является одной из наиболее многообещающих и эффективных процедур для лечения ожирения и осложнений, связанных с ожирением, у взрослых, а также у детей и подростков [84]. Эти операции приводят к длительной потере веса и улучшению многих состояний, связанных с ожирением, таких как СД2, гипертензия, синдром обструктивного апноэ во сне и НАЖБП [85]. Хотя эти хирургические вмешательства улучшают потерю веса, физическое

здоровье и психосоциальные результаты, имеются ограниченные сведения об отдаленных результатах у детей и подростков. Принимая во внимание все эти аспекты, в недавнем руководстве подчеркивается, что хирургическое вмешательство для снижения веса следует рассматривать только в исключительных случаях для детей с ожирением и что эти дети должны быть физически зрелыми и иметь неудовлетворительные результаты 6-месячных междисциплинарных вмешательств по изменению образа жизни [85]. Хотя в настоящее время доступно несколько подходов к лечению метаболического синдрома, очевидно, что необходимы дальнейшие контролируемые исследования, специфичные для педиатрической популяции, для лучшей оценки их эффективности для борьбы с ожирением, резистентностью к инсулину и другими состояниями, связанными с метаболическим синдромом, где важнейшую роль может иметь адипоцитокриновая терапия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы резко возросло количество публикаций, посвященных аспектам и актуальности метаболического синдрома у детей и подростков. В настоящее время отечественными учеными проводятся исследования генетических предикторов данного состояния, эпигенетических, модифицируемых и немодифицируемых патофизиологических факторов в развитии самого МС и его осложнений [86–88]. Все это требует дальнейшего изучения для

персонализированного подхода к диагностике и терапии МС и НАЖБП у детей и подростков. Тем не менее различные проблемы по-прежнему имеются. Во-первых, определение метаболического синдрома у детей и его клиническая значимость остаются предметом постоянных дискуссий. Возможность добавления новых компонентов метаболического синдрома (НАЖБП) в стандартное определение представляет собой одну из горячих тем в этой области. Второй открытый вопрос в отношении метаболического синдрома – возможность использования новых биомаркеров, способных быстро идентифицировать лиц, пораженных метаболическим синдромом и имеющих НАЖБП. Адипоцитокрины появились не только как новый и действенный инструмент для диагностики и стратификации этого состояния, но и как потенциальная терапевтическая мишень. В это время поиск более эффективных методов профилактики и лечения детского ожирения продолжается быстрыми темпами. Диета и физическая активность представляют собой текущие вехи лечения метаболического синдрома и НАЖБП. Однако в последние годы были опробованы современные терапевтические подходы для оптимизации подхода к ведению таких пациентов. Адипоцитокриновая терапия требует дальнейшего изучения у всех больных с метаболическим синдромом и НАЖБП, особенно у детей и подростков.



Поступила / Received 11.07.2022
Поступила после рецензирования / Revised 16.05.2023
Принята в печать / Accepted 20.05.2023

Список литературы / References

- Kiess W., Penke M., Sergeyev E., Neef M., Adler M., Gausche R., Körner A. Childhood obesity at the crossroads. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;28(5–6):481–484. <https://doi.org/10.1515/jpem-2015-0168>.
- Khan A., Choudhury N., Uddin S., Hossain L., Baur L.A. Longitudinal trends in global obesity research and collaboration: a review using bibliometric metadata. *Obes Rev.* 2016;17(4):377–385. <https://doi.org/10.1111/obr.12372>.
- Lakshman R., Elks C.E., Ong K.K. Childhood obesity. *Circulation.* 2012;126(14):1770–1779. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.047738>.
- Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005;365(9468):1415–1428. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66378-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66378-7).
- Isomaa B., Almgren P., Tuomi T., Forsen B., Lahti K., Nissen M. et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2001;24(4):683–689. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.4.683>.
- Mottillo S., Filion K.B., Genest J., Joseph L., Poirier P. et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(14):1113–1132. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.05.034>.
- Cook S., Weitzman M., Auinger P., Nguyen M., Dietz W.H. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003;157(8):821–827. <https://doi.org/10.1001/archpedi.157.8.821>.
- Cruz M.L., Goran M.I. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Curr Diab Rep.* 2004;4(1):53–62. <https://doi.org/10.1007/s11892-004-0012-x>.
- Weiss R., Dziura J., Burgert T.S., Tamborlane W.V., Taksali S.E., Yeckel C.W. et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med.* 2004;350:2362–2374. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa031049>.
- Viner R.M., Segal T.Y., Lichtarowicz-Krynska E., Hindmarsh P. Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity. *Arch Dis Child.* 2005;90(1):10–14. <https://doi.org/10.1136/adc.2003.036467>.
- Zimmet P., Alberti K.G., Kaufman F., Tajima N., Silink M., Arslanian S. et al. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes.* 2007;8:299–306. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2007.00271.x>.
- de Ferranti S.D., Gauvreau K., Ludwig D.S., Neufeld E.J., Newburger J.W., Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents. *Circulation.* 2004;110:2494–2497. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000145117.40114.C7>.
- Ahrens W., Moreno L.A., Marild S., Molnar D., Siani A., De Henauw S. et al. Metabolic syndrome in young children: definitions and results of the IDEFICS study. *Int J Obes (Lond).* 2014;38(Suppl. 2):14. <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.130>.
- Reinehr T., de Sousa G., Toschke A.M., Andler W. Comparison of metabolic syndrome prevalence using eight different definitions: a critical approach. *Arch Dis Child.* 2007;92:1067–1072. <https://doi.org/10.1136/adc.2006.104588>.
- Sinha R., Fisch G., Teague B., Tamborlane W.V., Banyas B., Allen K. et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med.* 2002;346:802–810. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012578>.
- D'Adamo E., Impicciatore M., Capanna R., Loredana M.M., Masuccio F.G., Chiarelli F., Mohn A.A. Liver steatosis in obese prepubertal children: a possible role of insulin resistance. *Obesity (Silver Spring).* 2008;16:677–683. <https://doi.org/10.1038/oby.2007.122>.
- Marzuillo P., Miraglia del Giudice E., Santoro N. Pediatric fatty liver disease: role of ethnicity and genetics. *World J Gastroenterol.* 2014;20:7347–7355. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i23.7347>.
- Welsh J.A., Karpen S., Vos M.B. Increasing prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among United States adolescents, 1988–1994 to 2007–2010. *J Pediatr.* 2013;162:496. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.08.043>.
- Clemente M.G., Mandato C., Poeta M., Vajro P. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: recent solutions, unresolved issues, and future research directions. *World J Gastroenterol.* 2016;22:8078–8093. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i36.8078>.
- Giorgio V., Prono F., Graziano F., Nobili V. Pediatric non alcoholic fatty liver disease: old and new concepts on development, progression, metabolic insight and potential treatment targets. *BMC Pediatr.* 2013;13:40. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-13-40>.
- Schwimmer J.B., McGreal N., Deutsch R., Finegold M.J., Lavine J.E. Influence of gender, race, and ethnicity on suspected fatty liver in obese adolescents. *Pediatrics.* 2005;115(5):e561–e565. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-1832>.
- Browning J.D., Szczepaniak L.S., Dobbins R., Nuremberg P., Horton J.D., Cohen J.C. et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology.* 2004;40:1387–1395. <https://doi.org/10.1002/hep.20466>.
- Marzuillo P., Del Giudice E.M., Santoro N. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: new insights and future directions. *World J Hepatol.* 2014;6:217–225. <https://doi.org/10.4254/wjh.v6.i4.217>.

24. Elizondo-Montemayor L, Ugalde-Casas PA, Lam-Franco L, Bustamante-Careaga H, Serrano-Gonzalez M, Gutierrez N.G., Martinez U. Association of ALT and the metabolic syndrome among Mexican children. *Obes Res Clin Pract.* 2014;8:87. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2012.08.191>.
25. Singer C, Stancu P, Coşoveanu S, Botu A. Non-alcoholic fatty liver disease in children. *Curr Health Sci J.* 2014;40:170–176. <https://doi.org/10.12865/CHSJ.40.03.03>.
26. Dowman J.K., Tomlinson J.W., Newsome P.N. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *QJM.* 2010;103:71–83. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcp158>.
27. Uppal V, Mansoor S, Furuya K.N. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2016;18:24. <https://doi.org/10.1007/s11894-016-0498-9>.
28. Reaven G.M. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: role in hypertension, dyslipidemia, and coronary heart disease. *Am Heart J.* 1991;121:1283–1288. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(91\)90434-j](https://doi.org/10.1016/0002-8703(91)90434-j).
29. Bonci E, Chiesa C, Versacci P, Anania C, Silvestri L, Pacifico L. Association of nonalcoholic fatty liver disease with subclinical cardiovascular changes: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int.* 2015;213737. <https://doi.org/10.1155/2015/213737>.
30. Lonardo A, Ballestri S, Marchesini G, Angulo P, Loria P. Nonalcoholic fatty liver disease: a precursor of the metabolic syndrome. *Dig Liver Dis.* 2015;47:181–190. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2014.09.020>.
31. Sundaram S.S., Zeitler P, Nadeau K. The metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease in children. *Curr Opin Pediatr.* 2009;21:529–535. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e3283285cb16f>.
32. Penke M, Kiess W, Giorgis T. Non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;29:1329–1330. <https://doi.org/10.1515/jpem-2016-0415>.
33. Fischer-Posovszky P, Roos J, Kotnik P, Battelino T, Inzaghi E, Nobili V. et al. Functional significance and predictive value of microRNAs in pediatric obesity: tiny molecules with huge impact? *Horm Res Paediatr.* 2016;86:3–10. <https://doi.org/10.1159/000444677>.
34. Kotnik P, Fischer P.P., Wabitsch M. Endocrine and metabolic effects of adipose tissue in children and adolescents. *Zdr Varst.* 2015;54:131–138. <https://doi.org/10.1515/sjph-2015-0020>.
35. Alterio A, Alisi A, Liccardo D, Nobili V. Nonalcoholic fatty liver and metabolic syndrome in children: a vicious circle. *Horm Res Paediatr.* 2014;82:283–289. <https://doi.org/10.1159/000365192>.
36. Koerner A, Kratzsch J, Kiess W. Adipocytokines: leptin – the classical, resistin – the controversial, adiponectin – the promising, and more to come. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005;19:525–546. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2005.07.008>.
37. Balagopal P, de Ferranti S.D., Cook S., Daniels S.R., Gidding S.S., Hayman L.L. et al. Nontraditional risk factors and biomarkers for cardiovascular disease: mechanistic, research, and clinical considerations for youth. *Circulation.* 2011;123:2749–2769. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e328121c7c64>.
38. Josefson J.L., Zeiss D.M., Rademaker A.W., Metzger B.E. Maternal leptin predicts adiposity of the neonate. *Horm Res Paediatr.* 2014;81:13–19. <https://doi.org/10.1159/000355387>.
39. Körner A, Kratzsch J, Gausche R, Schaab M., Erbs S., Kiess W. New predictors of the metabolic syndrome in children – role of adipocytokines. *Pediatr Res.* 2007;61:640–645. <https://doi.org/10.1203/01.pdr.0000262638.48304.ef>.
40. Körner A, Kratzsch J, Gausche R., Blüher S., Kapellen T., Pulzer F. et al. Metabolic syndrome in children and adolescents – risk for sleep-disordered breathing and obstructive sleep-apnoea syndrome? *Arch Physiol Biochem.* 2008;114:237–243. <https://doi.org/10.1080/13813450802506685>.
41. de Las Heras J., Lee S., Bacha F., Tfayli H., Arslanian S. Cross-sectional association between blood pressure, in vivo insulin sensitivity and adiponectin in overweight adolescents. *Horm Res Paediatr.* 2011;76:379–385. <https://doi.org/10.1159/000331462>.
42. Gerber M., Boettner A., Seidel B., Lammert A., Bar J., Schuster E. et al. Serum resistin levels of obese and lean children and adolescents: biochemical analysis and clinical relevance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4503–4509. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0437>.
43. Stepan C.M., Bailey S.T., Bhat S., Brown E.J., Banerjee R.R., Wright C.M. et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature.* 2001;409:307–312. <https://doi.org/10.1038/35053000>.
44. Barraco G.M., Luciano R., Semeraro M., Prieto-Hontoria P.L., Manco M. Recently discovered adipokines and cardio-metabolic comorbidities in childhood obesity. *Int J Mol Sci.* 2014;15:19760–19776. <https://doi.org/10.3390/ijms151119760>.
45. 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:E556–E564. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2937>.
46. Klusek-Oksiuta M., Bialokoz-Kalinowska I., Tarasow E., Wojtkowska M., Werpachowska I., Lebensztejn D.M. Chemerin as a novel noninvasive serum marker of intrahepatic lipid content in obese children. *Ital J Pediatr.* 2014;40:84. <https://doi.org/10.1186/s13052-014-0084-4>.
47. Fukuhara A., Matsuda M., Nishizawa M., Segawa K., Tanaka M., Kishimoto K. et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science.* 2005;307:426–430. <https://doi.org/10.1126/science.1097243>.
48. van der Veer E., Nong Z., O’Neil C., Urquhart B., Freeman D., Pickering J.G. Pre-B-cell colony-enhancing factor regulates NAD⁺-dependent protein deacetylase activity and promotes vascular smooth muscle cell maturation. *Circ Res.* 2005;97:25–34. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000173298.38808.27>.
49. Garten A., Schuster S., Penke M., Gorski T., de Giorgis T., Kiess W. Physiological and pathophysiological roles of NAMPT and NAD metabolism. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(9):535–546. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.117>.
50. Salama H.M., Galal A., Motawie A.A., Kamel A.F., Ibrahim D.M., Aly A.A., Hassan E.A. Adipokines visfatin and visfatin in obese children. *Open Access Maced J Med Sci.* 2015;3:563–566. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2015.123>.
51. Zhang F., Yu L., Lin X., Cheng P., He L., Li X. et al. Minireview: Roles of fibroblast growth factors 19 and 21 in metabolic regulation and chronic diseases. *Mol Endocrinol.* 2015;29:1400–1413. <https://doi.org/10.1210/me.2015-1155>.
52. Khalyfa A., Kheirandish-Gozal L., Bhattacharjee R., Khalyfa A.A., Gozal D. Circulating microRNAs as potential biomarkers of endothelial dysfunction in obese children. *Chest.* 2016;149:786–800. <https://doi.org/10.1378/chest.15-0799>.
53. Reinher T., Stoffel-Wagner B., Roth C.L. Adipocyte fatty acid-binding protein in obese children before and after weight loss. *Metabolism.* 2007;56:1735–1741. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2007.07.019>.
54. Reinher T., Stoffel-Wagner B., Roth C.L. Retinol-binding protein 4 and its relation to insulin resistance in obese children before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2287–2293. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2745>.
55. Janke J., Engeli S., Boschmann M., Adams F., Bohnke J., Luft F.C. et al. Retinol-binding protein 4 in human obesity. *Diabetes.* 2006;55:2805–2810. <https://doi.org/10.2337/db06-0616>.
56. Akelma A.Z., Abaci A., Ozdemir O., Celik A., Avci Z., Razi C.H. et al. The association of serum lipocalin-2 levels with metabolic and clinical parameters in obese children: a pilot study. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012;25:525–528. <https://doi.org/10.1515/jpem-2011-0477>.
57. Catli G., Anik A., Abaci A., Kume T., Bober E. Low omentin-1 levels are related with clinical and metabolic parameters in obese children. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2013;121:595–600. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1355338>.
58. Prats-Puig A., Bassols J., Bargallo E., Mas-Parareda M., Ribot R., Soriano-Rodriguez P. et al. Toward an early marker of metabolic dysfunction: omentin-1 in prepubertal children. *Obesity (Silver Spring).* 2011;19:1905–1907. <https://doi.org/10.1038/oby.2011.198>.
59. Blüher M. Visfatin in obesity and diabetes: pathophysiological and clinical significance. *Endocrine.* 2012;41:176–182. <https://doi.org/10.1007/s12020-011-9572-0>.
60. de Luca C., Olefsky J.M. Inflammation and insulin resistance. *FEBS Lett.* 2008;582:97–105. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2007.11.057>.
61. Zhang D., Che D., Zhao S., Sun Y. Effects of atorvastatin on C-reactive protein secretions by adipocytes in hypercholesterolemic rabbits. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2007;50:281–285. <https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e328180950248>.
62. Hotamisligil G.S., Arner P., Caro J.F., Atkinson R.L., Spiegelman B.M. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* 1995;95:2409–2415. <https://doi.org/10.1172/JCI117936>.
63. Dixon D., Goldberg R., Schneiderman N., Delamater A. Gender differences in TNF- α levels among obese vs nonobese Latino children. *Eur J Clin Nutr.* 2004;58:696–699. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601852>.
64. Roytblat L., Rachinsky M., Fisher A., Greemberg L., Shapira Y., Douvdevani A., Gelman S. Raised interleukin-6 levels in obese patients. *Obes Res.* 2000;8:673–675. <https://doi.org/10.1038/oby.2000.86>.
65. Gallist S., Sudi K.M., Aigner R., Borkenstein M. Changes in serum interleukin-6 concentrations in obese children and adolescents during a weight reduction program. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25:1640–1643. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801808>.
66. Straczkowski M., Dzienis-Straczowska S., Stepień A., Kowalska I., Szelachowska M., Kinalska I. Plasma interleukin-8 concentrations are increased in obese subjects and related to fat mass and tumor necrosis factor- α system. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4602–4606. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020135>.
67. Rubin D.A., McMurray R.G., Hackney A.C., Harrell J.S. Relationship between cardiovascular risk factors and adipokines in adolescents. *Horm Res Paediatr.* 2011;76:123–129. <https://doi.org/10.1159/000327852>.
68. Pacifico L., Anania C., Martino F., Poggiogalle E., Chiarelli F., Arca M., Chiesa C. Management of metabolic syndrome in children and adolescents. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011;21:455–466. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2011.01.011>.
69. Vishnu A., Gurka M.J., DeBoer M.D. The severity of the metabolic syndrome increases over time within individuals, independent of baseline metabolic syndrome status and medication use: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Atherosclerosis.* 2015;243:278–285. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.09.025>.
70. Royall D., Brauer P., Bjorklund L., O’Young O., Tremblay A., Jeejeebhoy K. et al. Development of a dietary management care map for metabolic syndrome. *Can J Diet Pract Res.* 2014;75:132–139. <https://doi.org/10.3148/cjdpdr-2014-005>.
71. Neitzke U., Harder T., Plagemann A. Intrauterine growth restriction and developmental programming of the metabolic syndrome: a critical appraisal. *Microcirculation.* 2011;18:304–311. <https://doi.org/10.1111/j.1549-8719.2011.00089.x>.
72. Smith C.J., Ryckman K.K. Epigenetic and developmental influences on the risk of obesity, diabetes, and metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2015;8:295–302. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S61296>.

73. Boney C.M., Verma A., Tucker R., Vohr B.R. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics*. 2005;115:e290–e296. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-1808>.
74. Marcovecchio M.L., Chiarelli F. Metabolic syndrome in youth: chimera or useful concept? *Curr Diab Rep*. 2013;13:56–62. <https://doi.org/10.1007/s11892-012-0331-2>.
75. Steinberger J., Daniels S.R. Obesity, insulin resistance, diabetes, and cardiovascular risk in children: an American Heart Association scientific statement from the Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young) and the Diabetes Committee (Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism). *Circulation*. 2003;107:1448–1453. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000060923.07573.f2>.
76. Daniels S.R., Pratt C.A., Hayman L.L. Reduction of risk for cardiovascular disease in children and adolescents. *Circulation*. 2011;124:1673–1686. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.016170>.
77. Ho M., Garnett S.P., Baur L., Burrows T., Stewart L., Neve M., Collins C. Effectiveness of lifestyle interventions in child obesity: systematic review with meta-analysis. *Pediatrics*. 2012;130:e1647–e1671. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-1176>.
78. Reinehr T., Andler W. Changes in the atherogenic risk factor profile according to degree of weight loss. *Arch Dis Child*. 2004;89:419–422. <https://doi.org/10.1136/adc.2003.028803>.
79. Kay J.P., Alemzadeh R., Langley G., D'Angelo L., Smith P., Holshouser S. Beneficial effects of metformin in normoglycemic morbidly obese adolescents. *Metabolism*. 2001;50:1457–1461. <https://doi.org/10.1053/meta.2001.28078>.
80. Srinivasan S., Ambler G.R., La Baur., Garnett S.P., Tepsa M., Yap F. et al. Randomized, controlled trial of metformin for obesity and insulin resistance in children and adolescents: improvement in body composition and fasting insulin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2074–2080. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0241>.
81. Freemark M., Bursey D. The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes. *Pediatrics*. 2001;107:E55. <https://doi.org/10.1542/peds.107.4.e55>.
82. Love-Osborne K., Sheeder J., Zeitler P. Addition of metformin to a lifestyle modification program in adolescents with insulin resistance. *J Pediatr*. 2008;152:817–822. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.01.018>.
83. Alamri T., Tiffet O., Varlet F., Kassir R., Lopez M. Bariatric surgery in morbidly obese adolescents. *Int J Surg*. 2016;36:330–331. <https://doi.org/10.1016/j.jisu.2016.11.087>.
84. Desai N.K., Wulkan M.L., Inge T.H. Update on adolescent bariatric surgery. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2016;45:667–676. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2016.04.015>.
85. Смирнова О.В., Лагутинская Д.В. Роль полиморфизмов генов PNPLA3, MBOAT7 и TM6SF2 в развитии неалкогольной жировой болезни печени при метаболическом синдроме. *Ожирение и метаболизм*. 2022;19(2):166–170. <https://doi.org/10.14341/omet12855>.
86. Смирнова О.В., Лагутинская Д.В. The role of polymorphisms of PNPLA3, MBOAT7, and TM6SF2 in the development of non-alcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome. *Obesity and Metabolism*. 2022;19(2):166–170 (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet12855>.
87. Смирнова О.В., Москаленко О.Л., Каспаров Э.В., Каспарова И.Э. Патологические 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>.
88. Смирнова О.В., Москаленко О.Л., Каспаров Э.В., Каспарова И.Э. 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>.
89. Смирнова О.В., Гершкович Ф.А. Роль инсулиноподобного фактора роста, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, факторов транскрипции и адипокинов в развитии гепатоцеллюлярной карциномы при метаболическом синдроме. *Медицинская иммунология*. 2022;24(6):1109–1118. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-ROI-2533>.
90. Смирнова О.В., Гершкович Ф.А. Role of insulin-like growth factor, pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, transcription factors and adipokines in development of hepatocellular carcinoma in metabolic syndrome. *Medical Immunology (Russia)*. 2022;24(6):1109–1118. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-ROI-2533>.
91. Москаленко О.Л., Смирнова О.В., Каспаров Э.В., Каспарова И.Э. Метаболический синдром: оценка качества жизни, уровня тревоги и депрессии у пациентов. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2021;13(6):11–28. <https://doi.org/10.12731/2658-6649-2021-13-6-11-28>.
92. Москаленко О.Л., Смирнова О.В., Каспаров Э.В., Каспарова И.Э. Metabolic Syndrome: Assessment of Quality of Life, Anxiety and Depression in Patients. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2021;13(6):11–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.12731/2658-6649-2021-13-6-11-28>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – О.В. Смирнова

Написание текста – О.В. Смирнова, И.Э. Каспарова

Сбор и обработка материала – О.В. Смирнова, И.Э. Каспарова

Обзор литературы – О.В. Смирнова, И.Э. Каспарова

Утверждение окончательного варианта статьи – О.В. Смирнова

Contribution of authors:

Concept of the article – Olga V. Smirnova

Text development – Olga V. Smirnova, Irina E. Kasparova

Collection and processing of material – Olga V. Smirnova, Irina E. Kasparova

Literature review – Olga V. Smirnova, Irina E. Kasparova

Approval of the final version of the article – Olga V. Smirnova

Информация об авторах:

Смирнова Ольга Валентиновна, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией клинической патофизиологии, обособленное подразделение Федерального исследовательского центра «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660062, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; ovsmirnova71@mail.ru

Каспарова Ирина Эдуардовна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии, обособленное подразделение Федерального исследовательского центра «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660062, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; impn@impn.ru

Information about the authors:

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

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