

Современный взгляд на роль асептического воспаления жировой ткани в генезе ожирения и метаболического синдрома

Н.Н. Крюков, М.М. Гинзбург, Е.В. Киселева

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Россия

Крюков Н.Н. — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней, проректор по научной и инновационной работе ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (СамГМУ); Гинзбург М.М. — доктор медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней СамГМУ; Киселева Е.В. — старший лаборант кафедры внутренних болезней СамГМУ.

Контактная информация: ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, кафедра внутренних болезней, ул. Аксакова, д. 13, Самара, Россия, 443030. E-mail: kisel@live.com (Киселева Елена Владимировна).

Резюме

За два последних десятилетия коренным образом изменились взгляды на роль жировой ткани в метаболическом и энергетическом обмене. Поступают все новые и новые свидетельства о продукции жировой тканью целого класса биологически активных веществ, так называемых адипоцитокинов, общими свойствами которых являются участие в регуляции обменных процессов на местном или системном уровне, повышение или снижение чувствительности тканей к инсулину, а также провоспалительное или противовоспалительное действие. Анализируя взаимосвязь и взаимовлияние абдоминального ожирения, асептического воспаления жировой ткани и инсулинорезистентности, следует подчеркнуть, что данные процессы действуют по принципу взаимоусиления, формируя порочный круг. Более глубокому пониманию участия адипокинов и цитокинов в развитии ожирения и метаболического синдрома способствовало бы выяснение их биологической роли.

Ключевые слова: ожирение, метаболический синдром, асептическое воспаление, адипонектин.

Up-to-date view at the role of aseptic inflammation of adipose tissue in the genesis of obesity and metabolic syndrome

N.N. Kryukov, M.M. Ginzburg, E.V. Kiseleva

Samara State Medical University, Samara, Russia

Corresponding author: Samara State Medical University, 13 Aksakov st., Samara, Russia, 443030. E-mail: kisel@live.com (Elena V. Kiseleva, Senior Assistant at the Department of Internal Medicine at Samara State Medical University).

Abstract

Over the past two decades the views at the role of adipose tissue in the metabolic and energy metabolism have radically changed. There have appeared more and more evidence on the production of biologically active substances by adipose tissue, the so-called adipocytokines that are involved in the regulation of metabolic processes at the local or systemic level, of the tissue sensitivity to insulin, as well as pro-inflammatory or anti-inflammatory effect. By analysing the relationship and interaction of abdominal obesity, aseptic inflammation of adipose tissue and insulin resistance, it should be emphasized that these processes operate on the principle of mutual reinforcement, forming a vicious circle. Further understanding of adipokines and cytokines participation in the development of obesity and metabolic syndrome may contribute to a deeper insight into their biological role.

Key words: obesity, metabolic syndrome, aseptic inflammation, adiponectin.

Статья поступила в редакцию: 28.06.13. и принята к печати: 29.08.13.

Рост числа больных ожирением в экономически развитых странах носит драматический характер. В 2008 году почти у 35 % взрослого населения в мире отмечался избыточный вес и 11 % страдали от ожирения. За последние 30 лет распространенность ожирения чрезвычайно возросла, более того, в 2010 году число детей с избыточным весом в возрасте до 5 лет превысило 42 миллиона [1].

Увеличение жировой массы — это не только косметическая или психологическая проблема человека. Ожирение, особенно абдоминальное, — это высокий риск развития метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний. Именно ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа (СД 2-го типа) являются печальным финалом пациентов с морбидным ожирением, обуславливая их раннюю инвалидизацию и преждевременную гибель [2, 3].

За два последних десятилетия коренным образом изменились взгляды на роль жировой ткани в метаболическом и энергетическом обмене. Начиная с 80-х годов прошлого века, поступают новые данные о продукции жировой тканью целого класса биологически активных веществ, так называемых адипоцитокинов, общими свойствами которых являются: участие в регуляции обменных процессов на местном или системном уровне, повышение или снижение чувствительности тканей к инсулину, а также провоспалительное или противовоспалительное действие [4–6].

В настоящее время известны более 30 адипоцитокинов, и, вероятно, их список в дальнейшем будет пополняться.

Интересны исследования последних лет, демонстрирующие, что у пациентов с висцеральным ожирением в гипертрофированной жировой ткани наблюдается картина хронического асептического воспаления, которое проявляется в виде клеточной инфильтрации макрофагами и Т-лимфоцитами [7]. У животных и у людей установлена корреляция выраженности ожирения и количества макрофагов в жировой ткани [8, 9]. У лиц с высокой степенью ожирения макрофаги составляют до 40 % всех клеток жировой ткани [10]. Nishimura S. и соавторы (2008) обнаружили, что количество макрофагов существенно увеличивается в период накопления жира с бурным повышением веса [11].

Снижение веса сопровождается уменьшением выраженности воспалительного процесса в жировой ткани [12] и коррелирует с уменьшением инфильтрации ткани макрофагами [13, 14].

В свою очередь гипертрофированные адипоциты продуцируют хемокины и их рецепторы, ответственные за адгезию моноцитов и их переформи-

рование в жировой ткани в макрофаги. Макрофаги, инфильтрирующие жировую ткань, фенотипически меняются с противовоспалительных типа М2 на классически активированные провоспалительные макрофаги типа М1 [15, 16]. Тесное взаимодействие макрофагов и адипоцитов изменяет функциональное состояние обоих видов клеток. В рамках взаимосвязи ожирения, воспаления и инсулинорезистентности заслуживают внимания такие цитокины, как фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин-6 (ИЛ-6), и такой адипокин, как адипонектин [6]. ФНО- α рассматривается как фактор, связывающий ожирение и инсулинорезистентность [17–19]. Установлено, что ФНО- α подавляет гены, вовлеченные в процесс усвоения и депонирования незэстерифицированных жирных кислот, глюкозы, и повышает экспрессию генов, участвующих в липо- и адипогенезе, а также влияет на секрецию адипонектина и ИЛ-6 [20, 21]. Показано, что активация серинкиназы ФНО- α повышает фосфорилирование серина в субстрате инсулиновых рецепторов 1 и 2, что ослабляет проведение инсулинового сигнала. Кроме того, ФНО- α снижает активность тирозинкиназы рецептора инсулина, что ведет к его деградации [22]. ФНО- α ослабляет действие инсулина и опосредованно, путем повышения уровня незэстерифицированных жирных кислот в сыворотке крови, ведет к инсулинорезистентности во многих тканях [17]. ИЛ-6 — провоспалительный цитокин, который синтезируется активированными моноцитами/макрофагами и жировыми клетками. Концентрация ИЛ-6 в крови прямо коррелирует с индексом массы тела и повышена при ожирении, инсулинорезистентности и СД 2-го типа [23–25]. Следует отметить, что умеренная физическая активность ведет к высокой секреции ИЛ-6 мышечными клетками, тогда как секреция других маркеров воспаления — ФНО- α , С-реактивного белка (СРБ) — не повышается [26].

Среди адипокинов особое внимание ученых привлекает адипонектин. Интерес к адипонектину обусловлен снижением его секреции при ожирении, СД 2-го типа и наличием прямой корреляции между концентрацией этого адипокина в крови с чувствительностью тканей организма к инсулину [27]. Кроме того, при состояниях, сопровождающихся воспалительной реакцией жировой ткани, секреция адипонектина снижена [6, 28, 29]. Адипонектин подавляет секрецию ФНО- α , ИЛ-6 и хемокинов [30, 31]. Также адипонектин проявляет свое противовоспалительное действие, регулируя поляризацию макрофагов из типа М1 в М2 [32]. Кроме того, на изолированных клетках продемонстрировано угнетающее влияние адипонектина на фактор транскрипции NF- κ B (Nuclear Factor

карра В), обязательного участника воспалительной реакции [33–36].

Результаты современных исследований свидетельствуют о том, что инсулинорезистентность при иммуновоспалительных реакциях обусловлена активацией рецепторов врожденного иммунитета. Последние также локализованы в инсулиночувствительных тканях. Среди них наибольшее значение имеют Toll-подобные рецепторы (toll like receptors, TLR), особенно TLR-2 и TLR-4, количество которых в жировых клетках существенно больше других рецепторов врожденного иммунитета [37]. Активация TLR-2, TLR-4 вызывает в адипоцитах, гепатоцитах и мышечных клетках стимуляцию внутриклеточного каскада молекулярных сдвигов, которые на конечном этапе обеспечивают транслокацию нуклеарного фактора NF-κB в ядро клетки. Последний повышает секрецию провоспалительных цитокинов и адипокинов, которые вызывают инсулинорезистентность [38].

Определенную роль в развитии воспаления жировой ткани и инсулинорезистентности играют оксидативный стресс и эндотелиальная дисфункция, обусловленные, в том числе, злоупотреблением такими факторами питания, как избыточно сладкая или избыточно жирная пища [39–41].

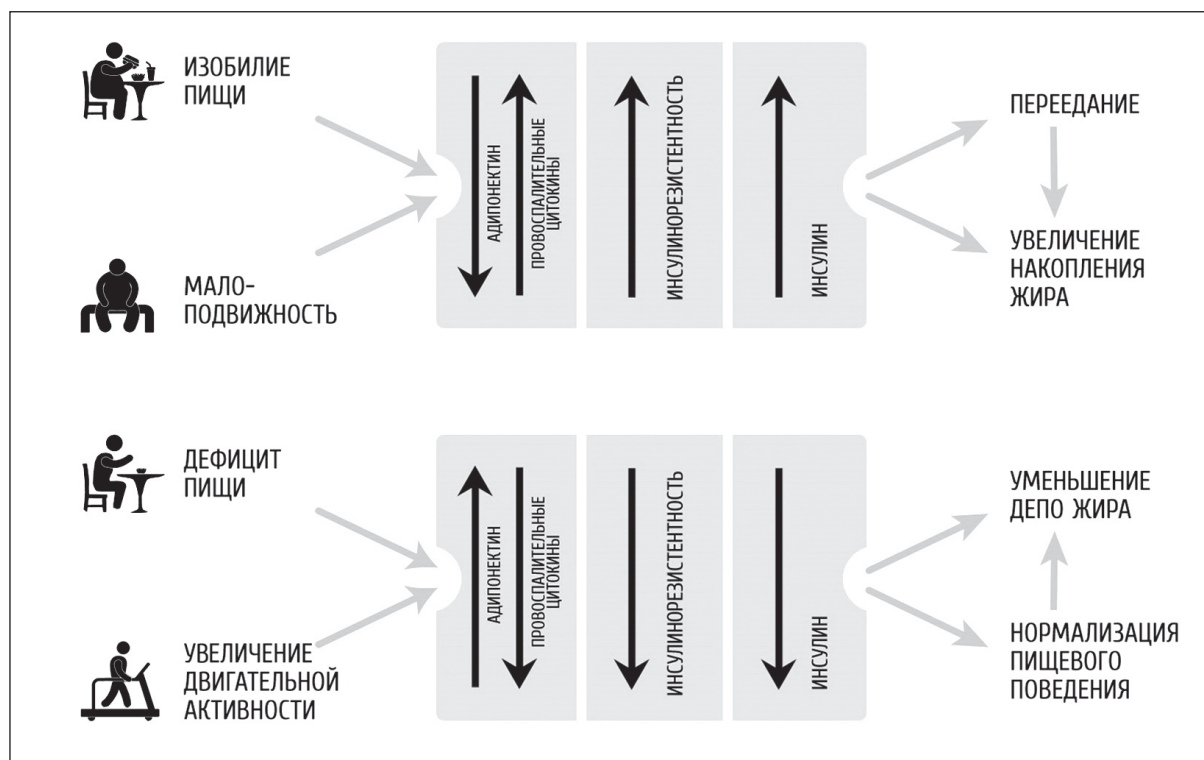
Таким образом, процессы врожденного и приобретенного иммунитета изменяют метаболическую

активность жировой ткани, делают ее функционально неполноценной, стойко снижают ее чувствительность к инсулину, что далее может привести к развитию метаболического синдрома [7, 42]. В качестве подтверждения сказанного можно привести многочисленные исследования, демонстрирующие увеличение продукции провоспалительных адипоцитокинов, таких как лептин, резистин у пациентов с метаболическим синдромом, артериальной гипертензией, СД 2-го типа и атеросклерозом [28, 43], тогда как уровень противовоспалительного адипокина адипонектина у этих больных, напротив, снижается [44, 45].

Анализируя взаимосвязь и взаимовлияние абдоминального ожирения, воспаления жировой ткани и инсулинорезистентности, следует подчеркнуть, что данные процессы действуют по принципу взаимосодействия, формируя порочный круг: ожирение при своем прогрессировании способствует развитию воспаления жировой ткани, которое приводит к прогрессированию инсулинорезистентности, а она через стимуляцию продукции инсулина приводит к еще большему прогрессированию ожирения.

Возможно, пониманию участия адипокинов и цитокинов в развитии ожирения и метаболического синдрома способствовало бы выяснение их биологической роли: как именно эти факторы участвуют в регуляции жирового и углеводного обмена в норме?

Рисунок. Участие адипонектина и провоспалительных адипокинов в регуляции процессов обмена веществ, переключении на преимущественное накопление жира в условиях переедания и малоподвижности и преимущественный расход жира из депо в условиях дефицита пищи и расширения двигательной активности



К сожалению, к настоящему времени этот вопрос практически не изучен. Определенный прогресс может быть достигнут, если попытаться взглянуть на процессы регуляции обмена веществ как на составную часть процессов жизнеобеспечения.

В жизни любого животного период пополнения запасов энергии и период расхода запасов энергии разделены во времени. Это делает совершенно необходимым существование системы перенаправления потока метаболитов, то преимущественно в жировую ткань для накопления, то в мышцы и другие ткани для извлечения энергии. Поскольку потребление пищи и характер физических нагрузок варьируют в достаточно широком диапазоне, система, регулирующая эти потоки, должна чутко реагировать на эти изменения. Можно предположить, что адипокины и цитокины являются ключевыми звеньями регуляции этой системы. Механизм их участия может реализоваться следующим образом: при появлении большого количества пищи в организме функционально снижается чувствительность тканей к инсулину. Концентрация этого гормона в крови повышается, и, соответственно, усиливаются связанные с этим гормоном эффекты — стимуляция липогенеза и торможение липолиза. Возможно, снижение чувствительности тканей к инсулину в данном случае запускается снижением продукции адипонектина и повышением продукции провоспалительных цитокинов жировой тканью (рис.).

В условиях дефицита пищи и увеличения двигательной активности включается противоположный процесс: количество адипонектина повышается, а провоспалительных цитокинов снижается [46–48]. В исследовании Saunders и соавторов (2012), которое проводилось в группе из 38 физически неактивных мужчин с абдоминальным ожирением в возрасте от 25 до 50 лет, продемонстрировано повышение концентрации адипонектина сразу после физической нагрузки и сохранение высокой концентрации в течение 30 минут отдыха после нагрузки. По сравнению с исходным уровнем, концентрация адипонектина была повышена в течение 24–72 часов после окончательной физической программы. Таким образом, авторы делают вывод, что как резкая физическая нагрузка, так и нагрузка в течение короткого периода времени отражается на повышении уровня адипонектина в плазме крови [49]. Racil G. и соавторы (2013) в своем исследовании также демонстрируют, что высокоинтенсивная нагрузка по сравнению с нагрузкой средней интенсивности положительно влияет на уровни липидов крови и концентрацию адипонектина у девочек-подростков с ожирением, а также улучшает чувствительность тканей к инсулину [50]. Работами А.В. Березиной

и соавторов (2011) показано, что сочетание низкокалорийной диеты с физическими нагрузками приводит к снижению массы тела и улучшению баланса адипокинов, что сопровождается обратным развитием метаболического синдрома у лиц с абдоминальным ожирением, увеличение уровня адипонектина снижает риск неблагоприятного течения метаболического синдрома в 9 раз [51, 52]. Несмотря на значительное количество работ, демонстрирующих увеличение адипонектина и снижение провоспалительных адипоцитокинов на фоне диеты и физической нагрузки, существуют исследования с отрицательными результатами [53–56]. В одном из последних исследований показано, что масса тела, индекс массы тела, центральная висцеральная жировая ткань и подкожная жировая ткань, а также глютеальный подкожный жировой объем значительно уменьшились в группе пациентов с недлительной физической нагрузкой в течение 12 недель. Экспрессия матричной РНК адипонектина в абдоминальной и глютеальной подкожной жировой ткани была значительно повышена, в то время как концентрация адипонектина в плазме, высокочувствительного СРБ и инсулинорезистентность не подверглись значительным изменениям [57].

Специфика жизни современного человека заключается в том, что он существует в условиях изобилия питания и повсеместно наблюдаемого снижения двигательной активности. Эта реальность вступила в противоречие с системой регуляции метаболизма, ориентированной на дефицит метаболитов и необходимую двигательную активность в поисках пищи. При стойком изобилии питания и увеличении массы жировой ткани в ней развивается хроническая воспалительная реакция, которая вызывает стойкое снижение чувствительности тканей к инсулину и стойкий гиперинсулинизм. В этой ситуации попытки человека, страдающего ожирением, как-то ограничить свое питание, могут скорее приводить к функциональной гипогликемии, императивному голоду и к срыву, а не к активации липолиза.

Рассмотренная выше гипотеза имеет несколько следствий, позволяющих внести ряд уточнений в традиционные схемы терапии ожирения и метаболического синдрома:

1. Она позволяет более убедительно обосновать необходимость расширения двигательной активности у больных ожирением и метаболическим синдромом.

2. С учетом роли тех или иных факторов диеты в развитии воспаления и инсулинорезистентности мы могли бы более настойчиво и обоснованно рекомендовать пациентам существенно и на дли-

тельную перспективу изменить характер питания, в частности, увеличить количество пищевых волокон в пище, перейти на более частый прием пищи, отказаться от больших порций, уменьшить потребление продуктов с большим содержанием насыщенных жиров и сахаров.

3. Дальнейшие исследования изменения концентрации адипокинов в крови после применения медикаментозных и немедикаментозных воздействий могли бы привести к выявлению новых маркеров эффективности базисных схем лечения ожирения и метаболического синдрома.

4. Обоснованным выглядит применение на фоне диеты и увеличения физической активности препаратов, увеличивающих продукцию адипонектина (сартанов, тиазолидиндионов).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. World Health Organization. Fact sheets. — 2013. [Electronic resource]. — URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/>.
2. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Палаткина Л.О. Адипокины и сердечно-сосудистые заболевания: патогенетические параллели и терапевтические перспективы // Артериальная гипертензия. — 2011. — Т. 17, № 3. — С. 203–208. / Drapkina O.M., Korneeva O.N., Palatkina L.O. Adipokines and cardiovascular diseases: pathogenic parallels and therapeutic perspectives // Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya]. — 2011. — Vol. 17, № 3. — P. 203–208 [Russian].
3. Apovian C.M., Gokce N. Obesity and cardiovascular disease // Circulation. — 2012. — Vol. 125, № 9. — P. 1178–1182.
4. Драпкина О.М., Чапаркина С.О. Взаимосвязь метаболического синдрома, асептического воспаления и дисфункции эндотелия // Рос. мед. вести. — 2007. — Т. 12, № 3. — С. 67–76. / Drapkina O.M., Chaparkina S.O. Association of metabolic syndrome, aseptic inflammation and endothelial dysfunction // Russian Medical News [Rossiyskiye Meditsinskiye Vesti]. — 2007. — Vol. 12, № 3. — P. 67–76 [Russian].
5. Lavie C.J., Milani R.V., Ventura H.O. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss // J. Am. Coll. Cardiol. — 2009. — Vol. 53, № 21. — P. 1925–1932.
6. Gregor M.F., Hotamisligil G.S. Inflammatory mechanisms in obesity // Annu. Rev. Immunol. — 2011. — Vol. 29. — P. 415–445.
7. Sun K., Kusminski C.M., Scherer P.E. Adipose tissue remodeling and obesity // J. Clin. Invest. 2011. — Vol. 121, № 6. — P. 2094–2101.
8. Canello R., Henegar C., Viguerie N. et al. Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss // Diabetes. — 2005. — Vol. 54, № 8. — P. 2277–2286.
9. Huber J., Kiefer F.W., Zeyda M. et al. CC chemokine and CC chemokine receptor profiles in visceral and subcutaneous adipose tissue are altered in human obesity // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2008. — Vol. 93, № 8. — P. 3215–3221.
10. 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. — Vol. 112, № 12. — P. 1796–1808.
11. Nishimura S., Manabe I., Nagasaki M. et al. In vivo imaging in mice reveals local cell dynamics and inflammation in obese adipose tissue // J. Clin. Invest. — 2008. — Vol. 118, № 2. — P. 710–721.
12. Christiansen T., Paulsen S.K., Bruun J.M., Pedersen S.B., Richelsen B. Exercise-training versus diet- induced weight-loss on metabolic risk factors and inflammatory markers in obese subjects. A 12-week randomized intervention-study // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. — 2010. — Vol. 298, № 4. — P. 824–831.
13. Canello R., Tordjman J., Poitou C. et al. Increased infiltration of macrophages in omental adipose tissue is associated with marked hepatic lesions in morbid human obesity // Diabetes. — 2006. — Vol. 55, № 6. — P. 1554–1561.
14. Bastard J.P., Maachi M., Lagathu C. et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance // Eur. Cytokine Netw. — 2006. — Vol. 17, № 1. — P. 4–12.
15. Lumeng C.N., Bodzin J.L., Saltiel A.R. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization // J. Clin. Invest. — 2007. — Vol. 117, № 1. — P. 175–184.
16. Lumeng C.N., Deyoung S.M., Bodzin J.L., Saltiel A.R. Increased inflammatory properties of adipose tissue macrophages recruited during diet- induced obesity. Diabetes. — 2007. — Vol. 56, № 1. — P. 16–23.
17. Ruan H., Lodisch H.F. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor- α // Cytokine Growth Factor Rev. — 2003. — Vol. 14, № 5. — P. 447–455.
18. Hotamisligil G.S. Inflammatory pathways and insulin action // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. — 2003. — Vol. 27, suppl. 3. — P. 553–555.
19. Fernandez-Real J.M., Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome // Endocr. Rev. — 2003. — Vol. 24, № 3. — P. 278–301.
20. Ruan H., Miles P.D., Ladd C. M. Profiling gene transcription in vivo reveals adipose tissue as an immediate target of tumor necrosis factor — α : implications for insulin resistance // Diabetes. — 2002. — Vol. 51, № 11. — P. 3176–3188.
21. Bahceci M., Gokalp D., Bahceci S. et al. The correlation between adiposity and adiponectin, tumor necrosis factor α , interleukin-6 and high sensitivity C-reactive protein levels. Is adipocyte size associated with inflammation in adults? // J. Endocrinol. Invest. — 2007. — Vol. 30, № 3. — P. 210–214.
22. De Alvaro C., Teruel T., Hernandez R., Lorenzo M. Tumor necrosis factor α produced insulin resistance in skeletal muscle by activation of inhibitor κ B-kinase in ap38 MARK-dependant manner // J. Biol. Chem. — 2004. — Vol. 279, № 17. — P. 17070–17078.
23. Vozarova B., Weyer C., Hanson K., Tataranni P.A., Bogardus C., Pratley R.E. Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion // Obes. Res. — 2001. — Vol. 9, № 7. — P. 414–417.
24. Carey A.L., Bruce C.R., Sacchetti M. et al. Interleukin-6 and tumor necrosis factor — α are not increased in patients with type 2 diabetes: evidence that plasma interleukin-6 is related to fat mass and not insulin responsiveness // Diabetologia. — 2004. — Vol. 47, № 6. — P. 1029–1037.
25. Cai D., Yuan M., Frantz D.F. et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK- β and NF- κ B // Nat. Med. — 2005. — Vol. 11, № 2. — P. 183–190.
26. Febbraio M.A., Pedersen B.K. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles // FASEB J. — 2002. — Vol. 16, № 11. — P. 1335–1347.
27. Zhu W., Cheng K.K., Vanhoutte P.M., Lam K.S., Xu A. Vascular effects of adiponectin: molecular mechanisms and potential therapeutic intervention // Clin. Sci. (Lond). — 2008. — Vol. 114, № 5. — P. 361–374.

28. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2005. — Vol. 115, № 5. — P. 911–919.
29. Aprahamian T.R., Sam F. Adiponectin in cardiovascular inflammation and obesity // *Int. J. Inflam.* — 2011. — Vol. 31, № 2. — P. 167–73.
30. Zhang H., Park Y., Zhang C. Coronary and aortic endothelial function affected by feedback between adiponectin and tumor necrosis factor alpha in type 2 diabetic mice // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2010. — Vol. 30, № 11. — P. 2156–2163.
31. Park P.H., McMullen M.R., Huang H., Thakur V., Nagy L.E. Short-term treatment of RAW264.7 macrophages with adiponectin increases tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) expression via ERK1/2 activation and Egr-1 expression: role of TNF-alpha in adiponectin-stimulated interleukin-10 production // *J. Biol. Chem.* — 2007. — Vol. 282, № 30. — P. 21695–21703.
32. Lovren F., Pan Y., Quan A. et al. Adiponectin primes human monocytes into alternative anti-inflammatory M2 macrophages // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2010. — Vol. 299, № 3. — P. 656–663.
33. Wulster-Radcliffe M.C., Ajuwon K.M., Wang J., Christian J.A., Spurlock M.E. Adiponectin differentially regulates cytokines in porcine macrophages // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2004. — Vol. 316, № 3. — P. 924–929.
34. Yamaguchi N., Argueta J.G., Masuhiro Y. et al. Adiponectin inhibits Toll-like receptor family-induced signalling // *FEBS Lett.* — 2005. — Vol. 579, № 30. — P. 6821–6826.
35. Devaraj S., Torok N., Dasu M.R., Samols D., Jialal I. Adiponectin decreases C-reactive protein synthesis and secretion from endothelial cells: evidence for an adipose tissue-tissue-vascular loop // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2008. — Vol. 28, № 7. — P. 1368–1374.
36. Xu Y., Zhang C., Wang N. et al. Adiponectin inhibits lymphotoxin-beta receptor-mediated NF-KappaB signaling in human umbilical vein endothelial cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2010. — Vol. 404, № 4. — P. 1060–1064.
37. Jin C., Henao-Mejia J., Flavell R.A. Innate immune receptors: key regulators of metabolic disease progression // *Cell Metab.* — 2013. — Vol. 17, № 6. — P. 873–82.
38. Lee J. Adipose tissue macrophages in the development of obesity-induced inflammation, insulin resistance and type 2 diabetes // *Arch. Pharm. Res.* — 2013. — Vol. 36, № 2. — P. 208–222.
39. Dandona P., Aljada A., Chaudhuri A., Mohanty P., Garg R. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation // *Circulation.* — 2005. — Vol. 111, № 11. — P. 1448–54.
40. Dandona P., Ghanim H., Chaudhuri A. et al. Macronutrient intake induces oxidative and inflammatory stress: potential relevance to atherosclerosis and insulin resistance // *Exp. Mol. Med.* — 2010. — Vol. 42, № 4. — P. 245–253.
41. Gaesser G.A., Angadi S.S., Ryan D.M. et al. Lifestyle measures to reduce inflammation // *Am. J. Lifestyle Med.* — 2012. — Vol. 6, № 1. — P. 4–13.
42. Maury E., Brichard S.M. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome // *Mol. Cell. Endocrinol.* — 2010. — Vol. 314, № 1. — P. 1–16.
43. Kusminski C.M., McTernan P.G., Kumar S. Role of resistin in obesity, insulin resistance and Type II diabetes // *Clin. Sci. (Lond).* — 2005. — Vol. 109, № 3. — P. 243–256.
44. Tilg H., Moschen A.R. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity // *Nat. Rev. Immunol.* — 2006. — Vol. 6, № 10. — P. 772–83.
45. Kusminski C.M., Scherer P.E. The road from discovery to clinic: adiponectin as a biomarker of metabolic status // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2009. — Vol. 86, № 8. — P. 592–595.
46. Jae S.Y., Fernhall B., Heffernan K.S. et al. Effects of lifestyle modifications on C-reactive protein: contribution of weight loss and improved aerobic capacity // *Metab. Clin. Experiment.* — 2006. — Vol. 55, № 6. — P. 825–831.
47. Luo N., Liu J., Hong Chung B. et al. Macrophage adiponectin expression improves insulin sensitivity and protects against inflammation and atherosclerosis // *Diabetes.* — 2010. — Vol. 59, № 4. — P. 791–799.
48. Kim J.Y., van de Wall E., Laplante M. et al. Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue // *J. Clin. Invest.* — 2007. — Vol. 117, № 9. — P. 2621–2637.
49. Saunders T.J., Palombella A., McGuire K. A. et al. Acute exercise increases adiponectin levels in abdominally obese men // *J. Nutrition Metab.* — 2012. — Vol. 2012. — ID: 148729.
50. Racil G., Ben Ounis O., Hammouda O. et al. Effects of high vs. moderate exercise intensity during interval training on lipids and adiponectin levels in obese young females // *Eur. J. Appl. Physiol.* — 2013. — Vol. 113, № 10. — P. 2531–2540.
51. Березина А.В., Беляева О.Д., Беркович Е.А. и др. Качество жизни у больных абдоминальным ожирением при снижении веса тела с помощью диеты и физических тренировок // *Профил. клин. мед.* — 2011. — Т. 1 (39), № 2. — С. 23–30. / Berezina A.V., Belyaeva O.D., Berkovich E.A. et al. Quality of life in patients with abdominal obesity while weight loss with help of diet and physical exercise // *Preventive and Clinical Medicine [Profilakticheskaya i Klinicheskaya Meditsina]*. — 2011. — Vol. 1 (39), № 2. — P. 23–30 [Russian].
52. Березина А.В. Физическая активность и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных абдоминальным ожирением // *Вестн. Рос. Академии естественных наук.* — 2011. — Т. 15, № 3. — С. 89–94. / Berezina A.V. Physical activity and cardiovascular risk factors in patients with abdominal obesity // *Herald of the Russian Academy of Natural Sciences [Vestnik Rossiyskoy Akademii Estestvennykh Nauk]*. — 2011. — Vol. 15, № 3. — P. 89–94 [Russian].
53. Hulver M.W., Zheng D., Tanner C.J. et al. Adiponectin is not altered with exercise training despite enhanced insulin action // *Am. C. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 283, № 4. — P. 861–865.
54. Ryan A.S., Nicklas B.J., Berman D.M., Elahi D. Adiponectin levels do not change with moderate dietary induced weight loss and exercise in obese postmenopausal women // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 2003. — Vol. 27, № 9. — P. 1066–1071.
55. Yokoyama H., Emoto M., Araki T. et al. Effect of aerobic exercise on plasma adiponectin levels and insulin resistance in type 2 diabetes // *Diabetes Care.* — 2004. — Vol. 27, № 7. — P. 1756–1758.
56. Nassis G.P., Papantakou K., Skenderi K. et al. Aerobic exercise training improves insulin sensitivity without changes in body weight, body fat, adiponectin, and inflammatory markers in overweight and obese girls // *Metabolism.* — 2005. — Vol. 54, № 11. — P. 1472–1479.
57. Moghadasi M., Mohebbi H., Rahmani-Nia F. et al. Effects of short-term lifestyle activity modification on adiponectin mRNA expression and plasma concentrations // *Eur. J. Sport Sci.* — 2013. — Vol. 13, № 4. — P. 378–385.