

Научная статья

УДК 61

DOI: 10.47475/2409-4102-2025-29-1-48-56

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ ОЖИРЕНИИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Вадим Эдуардович Цейликман¹, Валерия Маратовна Герасимова^{2✉}

¹ Челябинский государственный университет, Челябинск, Россия, vadimed@yandex.ru, ORCID: 0000000329357487

^{2✉} Челябинский государственный университет, Челябинск, Россия, valeria.ger.2016@yandex.ru.

Аннотация. В статье рассматриваются литературные данные о механизмах развития инсулинорезистентности, которые формируются при ожирении. В качестве факторов риска и механизмов развития инсулинорезистентности рассматривается наличие абдоминального ожирения и связанные с ним особенности функционирования в висцеральной жировой ткани. Также анализируется чрезмерное поступление углеводов с пищей и изменение направления активности цикла Рэндала как одного из механизмов развития инсулинорезистентности не только при ожирении, но также и у худых, с виду здоровых людей, но с развитым висцеральным ожирением. Изучается накопление биологически активных липидов (длинноцепочечного ацил-КоА, диацилглицерола (ДАГ), церамидов) и свободных жирных кислот, которое может приводить к нарушению проведения сигналов по сигнальному пути инсулина и транспорта глюкозы посредством белков переносчиков (ГЛЮТ-4). Также, рассматривается воспаление жировой ткани, а именно роль макрофагов и некоторых цитокинов: фактора некроза опухолей α , ИЛ-6 и ИЛ-1 β , в снижении проведения сигналов инсулина. Описывается предполагаемая роль дефицита витамина D, который развивается при ожирении, в формировании резистентности к инсулину. Также рассматривается нарушение выработки адипокинов: адипонектина, лептина и резистина.

Ключевые слова: ожирение, инсулинорезистентность, биологически активные липиды, воспаление, дефицит витамина D, цикл Рэндала

Для цитирования: Цейликман В. Э., Герасимова В. М. Механизмы развития инсулинорезистентности при ожирении: обзор литературы // Вестник Челябинского государственного университета. Образование и здравоохранение. 2025. № 1 (29). С. 48–56. DOI: 10.47475/2409-4102-2025-29-1-48-56.

Original article

MECHANISMS OF INSULIN RESISTANCE DEVELOPMENT IN OBESITY: LITERATURE REVIEW

Vadim E. Tseilikman¹, Valeriya M. Gerasimova^{2✉}

¹ Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia, vadimed@yandex.ru, ORCID: 0000000329357487

^{2✉} Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia, valeria.ger.2016@yandex.ru.

Abstract. The article reviews the literature data on the mechanisms of insulin resistance development that are formed in obesity. The presence of abdominal obesity and the associated features of functioning in visceral adipose tissue are considered as risk factors and mechanisms of insulin resistance development. Excessive carbohydrate intake with food and a change in the direction of Randle cycle activity are also analyzed as one of the mechanisms of insulin resistance development not only in obesity, but also in thin, apparently healthy people, but with developed visceral obesity. The accumulation of biologically active lipids (long-chain acyl-CoA, diacylglycerol (DAG), ceramides) and free fatty acids is studied, which can lead to disruption of signaling along the insulin signaling pathway

and glucose transport through carrier proteins (GLUT4). Also, inflammation of adipose tissue is considered, namely the role of macrophages and some cytokines: tumor necrosis factor α , IL-6 and IL-1 β , in reducing the conduction of insulin signals. The supposed role of vitamin D deficiency, which develops in obesity, in the formation of insulin resistance is described. Also, the disruption of the production of adipokines: adiponectin, leptin and resistin is considered.

Keywords: obesity, insulin resistance, bioactive lipids, inflammation, vitamin D deficiency, Randle cycle

For citation: Tseilikman VE, Gerasimova VM. Mechanisms of Insulin Resistance Development in Obesity: Literature Review. *Bulletin of Chelyabinsk State University. Education and Healthcare*. 2025;(1(29):48-56. DOI: 10.47475/2409-4102-2025-29-1-48-56. (in Russ.).

Введение. Ожирение представляет собой сложное хроническое заболевание, которое характеризуется избыточным накоплением жировой ткани и может иметь серьезные негативные последствия для здоровья.

На сегодняшний день ожирение стало одной из самых актуальных глобальных проблем здравоохранения. По данным Всемирной организации здравоохранения на 2022 г. [5], избыточная масса тела была зарегистрирована у 2,5 млрд взрослых людей в возрасте от 18 лет и старше. Из этого числа более 890 млн страдали от ожирения. По сравнению с 1990 г., распространенность ожирения во всем мире увеличилась более чем вдвое. При этом также наблюдается рост числа детей и подростков, страдающих от избыточного веса: если в 1990 г. этот показатель составлял 8 %, то к 2022 г. он возрос до 20 %.

Ожирение представляет собой не просто эстетическую проблему, но и ведет к множественным метаболическим нарушениям, которые могут стать причиной различных заболеваний. Одним из наиболее опасных последствий ожирения является инсулинорезистентность, которая в свою очередь может привести к развитию диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний и других серьезных состояний.

Ожирение и инсулинорезистентность. Инсулинорезистентность (ИР) — это состояние, при котором клетки организма теряют свою чувствительность к инсулину. Это приводит к нарушению метаболизма глюкозы, что, в свою очередь, может вызвать повышенный уровень сахара в крови.

Ожирение является одним из главных факторов, способствующих развитию инсулинорезистентности [1;7].

В частности, особое внимание уделяется висцеральному (абдоминальному) ожирению, при котором жировая ткань накапливается вокруг внутренних органов [3; 8; 14; 16; 17; 20]. Важно отметить, что данное состояние может наблюдаться даже у людей с нормальным индексом

массы тела (ИМТ), что делает его особенно коварным.

Ключевую роль играет метаболический профиль жировой ткани. Существует три основных типа адипоцитов, различающиеся по метаболическим свойствам и функциям: белые, бурые и бежевые. Бурые адипоциты участвуют в термогенезе; бежевые адипоциты представляют собой белые жировые клетки, изменившие свои функции и адаптированные к термогенезу после длительного воздействия холода. В контексте риска инсулинорезистентности оба этих типа адипоцитов менее значимы по сравнению с белыми жировыми клетками [15].

У взрослых белые адипоциты являются наиболее распространенной формой. Их основная задача заключается в накоплении избыточной энергии и выработке различных медиаторов (таких как лептин, адипонектин, резистин и другие). При этом метаболическая и секреторная деятельность белых адипоцитов сильно зависит от расположения жировой ткани — абдоминального или подкожного, а также от пола: мужчины чаще страдают от абдоминального ожирения, тогда как у женщин преобладает подкожное ожирение, которое имеет меньше негативных последствий для здоровья [15].

Подтверждение гипотезы о роли подкожной жировой ткани в регуляции чувствительности к инсулину было получено в исследованиях на животных моделях. В работе 2008 г. Ямамото и соавт. [22] показали, что пересадка подкожного жира в брюшную полость мышей ведет к снижению массы тела и адипоцитов, несмотря на неизменный рацион и энергетические затраты. Эти мыши также показали снижение уровней глюкозы и инсулина, а также улучшение толерантности к глюкозе. Эти результаты можно считать достоверными, так как для исследования чувствительности к инсулину использовался гиперинсулинемический-эугликемический клэмп-тест, признанный «золотым стандартом» в оценке инсулинорезистентности.

Чрезмерное потребление углеводов. Одной из основных причин ожирения является избыток энергии, поступающий с пищей в организм. В наши дни потребление большого количества современных аппетитных и высококалорийных обработанных продуктов нарушает баланс между полученной и потраченной энергией. Это ведет к накоплению жировой ткани, так как избыток энергии сохраняется в виде триглицеридов (нейтральный жир).

Кроме того, высокий уровень углеводов в рационе непосредственно способствует развитию инсулинорезистентности. Простая схема, объясняющая этот процесс, заключается в избытке глюкозы в крови. Длительное повышение уровня глюкозы вызывает гликозилирование, что может привести к инсулинорезистентности, в частности, за счет модификации белка-переносчика глюкозы ГЛЮТ-4 [6].

Также при высокой гликемии поджелудочная железа начинает секретировать больше инсулина, что также приводит к изменению чувствительности клеток к нему. Длительная стимуляция клеток инсулином приводит к их адаптации и снижению чувствительности. Согласно исследованиям Гэвина и соавт. [11], длительное воздействие инсулина уменьшает активность киназ его рецепторов из-за совокупного влияния различных факторов, таких как фосфорилирование серина и дефосфорилиро-

вание тирозина, а также за счет взаимодействия с молекулами-ингибиторами [14].

Цикл Рэндла. Нарушение метаболизма глюкозы через гликолитический путь считается одним из факторов, способствующих развитию и поддержанию инсулинорезистентности, что связано, преимущественно, с избытком свободных жирных кислот (СЖК). Связь между глюкозой и жирными кислотами прослеживается в цикле Рэндла, который также называют глюкозо-жирнокислотным циклом (Рис. 1).

В 1963 г. Рэндл с соавторами [18] впервые предложили гипотезу, согласно которой инсулинорезистентность, вызванная липидами в скелетных мышцах, обусловлена, прежде всего, нарушением усвоения глюкозы. Исследования показали, что более высокий уровень свободных жирных кислот коррелирует с выраженностью инсулинорезистентности, а также с повышенным уровнем инсулина в крови [16; 18].

Было отмечено, что повышенное окисление жирных кислот, вследствие увеличения их концентрации в крови, увеличивает уровень митохондриального ацетил-КоА, который способен активировать киназу пируватдегидрогеназы. Данный фермент осуществляет фосфорилирование пируватдегидрогеназы, таким образом переводя её в неактивное состояние, блокируя дальнейшее преобразование пирувата [12]. В то же время, ацетил-КоА, включаясь в процессы цикла Кребса, способствует накоплению цитрата внутри клеток. За счет повышения уровня цитрата, который является аллостерическим ингибитором самой пируватдегидрогеназы, а также фосфофруктокиназы-2, происходит ингибирование данных ферментов. В результате происходит накопление глюкозо-6-фосфата, который подавляет активность гексокиназы, что ведет к уменьшению утилизации глюкозы внутри клеток [9].

Однако повышение уровня глюкозо-6-фосфата как минимум в скелетных мышцах не было обнаружено [12]. Это наталкивает на мысль, что на самом деле гексокиназа не имеет столь важной роли в контроле усвоения глюкозы, как изначально было предложено Рэндлом. Но, предполагается, что гексокиназа может быть фактором, который будет ограничивать скорость утилизации глюкозы, если её транспорт в клетку будет превышать гликолитический поток.

Также было обнаружено, что жирные кислоты могут влиять на экспрессию некоторых генов,

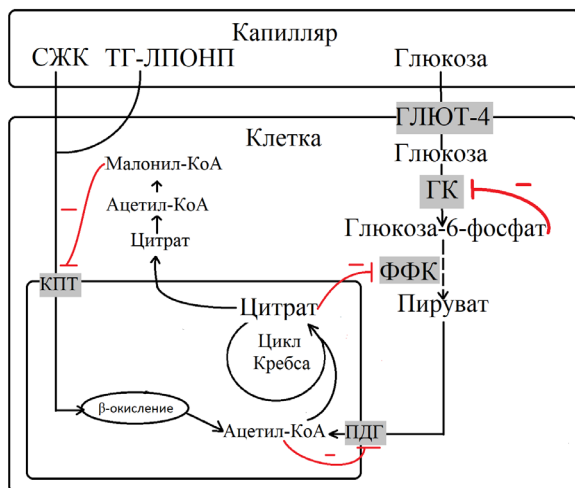


Рис. 1. Цикл Рэндла

ГК — гексокиназа, ФФК — фосфофруктокиназа, ПДГ — пируватдегидрогеназа

Fig. 1. Randle cycle

HK — hexokinase, PFK — phosphofruktokinase, PDH — pyruvate dehydrogenase

Примечание: Иллюстративный материал заимствован из общедоступных ресурсов сети Интернет, не содержащих указаний на авторов этих материалов и каких-либо ограничений для их заимствования.

путем связывания с рецепторами, активируемыми пролифераторами пероксисом (PPAR). Наиболее значимыми в контексте развития инсулинорезистентности являются две формы данных рецепторов — PPAR α и PPAR γ . Высокая, или даже избыточная, экспрессия PPAR α способствует поглощению и окислению жирных кислот. При удалении PPAR α наблюдается снижение окисления жирных кислот и одновременно усиление процессов гликолиза, что свидетельствует о том, что данная форма рецептора является одним из факторов, связывающих окисление жирных кислот и метаболизм глюкозы. Кроме того, имеются данные, что такая форма рецептора способствует повышению экспрессии киназы пируватдегидрогеназы, о которой уже упоминалось ранее [12].

Обратная связь наблюдается между экспрессией PPAR γ и метаболизмом глюкозы. PPAR γ обеспечивает дифференцировку адипоцитов, а также усвоение и хранение жирных кислот, уменьшая их концентрацию в крови. Это способствует повышению чувствительности тканей к инсулину. Также данный рецептор предотвращает излишнюю экспрессию киназы пируватдегидрогеназы [12].

Еще одним звеном, связующим глюкозу и липиды является АМР-активируемая протеинкиназа (АМРК). Она активируется при повышении концентрации цитозольного АМР (аденозинмонофосфата) во время недостатка энергетического субстрата (например, глюкозы) или при повышенной потребности в энергии. АМРК задействует механизмы, отвечающие за генерацию энергии, такие как окисление жирных кислот и гликолиз. При этом было выявлено, что АМРК стимулирует транспорт глюкозы независимо от инсулина вследствие активации Akt 160 — белка, который участвует в сигнальном пути привлечения ГЛЮТ-4 на поверхность мембраны клетки [12].

Кроме того, было показано, что АМРК может способствовать гликолизу в результате стимуляции фосфофруктокиназы, а при наличии кислорода может способствовать окислению жирных кислот благодаря снижению уровня малонил-КоА вследствие ингибирования ацетил-КоА-карбоксилазы. Происходит активизация обоих процессов, обеспечивающих организм энергией. При этом ингибирование окисления глюкозы жирными кислотами уже не так выражено [12].

Интерес представляет малонил-КоА как фактор, регулирующий окисление жирных кислот. За счет процессов гликолиза и образования ацетил-КоА

происходит активация цикла Кребса и образование в результате его деятельности малонил-КоА. Данный метаболит способен ингибировать перенос жирных кислот через мембрану митохондрий, за счет регулирования фермента карнитинацилтрансферазы. В результате ингибирования этого фермента происходит нарушение связывания ацил-КоА с карнитином и перенос жирных кислот в митохондрии становится невозможным, как и процесс их окисления [12]. Накопленные внутри клетки жирные кислоты в таком случае вовлекаются в процессы образования триглицеридов.

Биологически активные липиды. Одной из характеристик висцеральной жировой ткани, отличающей её от подкожного жира, является более высокая липолитическая активность, что проявляется ускоренным высвобождением свободных жирных кислот (СЖК). Ранее предполагалось, что инсулинорезистентность связана с триглицеридами, но сейчас внимание уделяется активным липидам, таким как длинноцепочечный ацил-КоА, диацилглицерол и церамиды [14; 20].

СЖК, образующиеся в висцеральной жировой ткани, могут свободно попадать в воротную вену и затем в печень, что приводит к снижению чувствительности гликолитических ферментов к инсулину, уменьшению связывания инсулина с рецепторами и сокращению числа самих рецепторов, формируя инсулинорезистентность [9; 13].

После того как жирные кислоты проникают через клеточную мембрану, они активируются за счет присоединения кофермента А (КоА), что приводит к образованию ацил-КоА с длинной цепочкой [14]. Полученный длинноцепочечный ацил-КоА будет служить субстратом для синтеза других липидов или подвергаться бета-окислению в митохондриях. Исследования показывают, что у лиц с избыточным весом уровень длинноцепочечных ацил-КоА значительно увеличивается, и это наблюдается не только в скелетных мышцах и печени, но также и в жировой ткани [14].

Считается, что усиление синтеза жирных кислот из триглицеридов или разложение фосфолипидов способствует накоплению диацилглицерола (ДАГ). В мышечной ткани было выявлено увеличение содержания ДАГ у крыс с инсулинорезистентностью, которые питались диетой с высоким уровнем жиров. Более того, введение интралипида (внутривенной эмульсии на основе соевого масла) данным крысам привело к трехкратному росту концентрации ДАГ в печени. Это, в свою

очередь, вызывало проблемы с инсулиновой чувствительностью [14].

Оба биоактивных липида, а именно длинноцепочечный ацил-КоА и диацилглицерол, инициируют работу фермента, известного как новая протеинкиназа С (nPKC). Когда nPKC активируется и мигрирует к клеточной мембране, происходит подавление активности тирозинкиназы инсулинового рецептора [7; 16]. В результате этого процесса снижается эффективность действия инсулина, что способствует возникновению инсулинорезистентности (ИР).

Среди биологически активных липидов, предположительно вовлеченных в развитие инсулинорезистентности (ИР), также важное место занимает церамид. Церамид, являясь ключевым продуктом метаболизма сфинголипидов, образуется в результате гидролиза сфингомиелина, локализованного в клеточных мембранах. В исследованиях Койта и соавт. [14], анализ содержания церамида в мышечной, печеночной и жировой тканях показал его повышенный уровень у пациентов с ожирением, а также у лиц, страдающих ожирением в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа (СД2), по сравнению с пациентами без избыточной массы тела.

Предполагается, что церамиды могут ингибировать экспрессию белка-транспортера глюкозы GLUT-4, отвечающего за транспорт глюкозы в клетки мышечной, печеночной и жировой тканей. Кроме того, установлено, что сфингозин-1-фосфат, образующийся из церамидов в результате гидролиза, способствует развитию воспалительных процессов, стимулируя выработку цитокинов в адипоцитах [14].

Хроническое воспаление в жировой ткани. В дополнение к уже упомянутым механизмам, считается, что воспалительные процессы в жировой ткани также играют значительную роль в развитии инсулинорезистентности у лиц с ожирением [3; 8; 14; 16; 17; 20].

При ожирении наблюдается постоянное, вялотекущее воспаление в жировой ткани, печени и мышцах. Данный процесс обусловлен избыточным накоплением липидов в адипоцитах, что приводит к их гипертрофии и увеличению объема жировой ткани. Предполагается, что это, в свою очередь, ведет к гипоксии жировой ткани, нарушению продукции адипокинов, провоспалительных цитокинов и свободных жирных кислот. Кроме того, такое состояние провоцирует усилен-

ную выработку активных форм кислорода (АФК) и развитие окислительного стресса. Хроническая гипоксия и окислительный стресс активируют воспалительные процессы, способствуя привлечению макрофагов в жировую ткань [8; 17].

Макрофаги представляют собой объект пристального изучения в контексте патогенеза ожирения. Установлено, что при развитии ожирения происходит аккумуляция макрофагов в жировой ткани, сопровождающаяся их провоспалительной поляризацией. В результате этой поляризации макрофаги секретируют цитокины, которые негативно влияют на чувствительность клеток к инсулину [8, 17].

Исследования [14; 16] выявили повышенную продукцию фактора некроза опухолей α (ФНО- α) при ожирении. ФНО- α способен активировать внутриклеточные сигнальные пути, включающие IKK- β и JNK, что приводит к нарушению передачи сигнала инсулина. ФНО- α также способствует фосфорилированию субстратов инсулинового рецептора, подавляя связанные с ними процессы, стимулирует синтез церамидов и активирует липолиз в адипоцитах.

Кроме того, при воспалении образуется белковый комплекс, именуемый «инфламмасомой». Его активация осуществляется посредством питательных веществ, таких как глюкоза и жирные кислоты. Данный комплекс стимулирует выработку цитокина интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β). Исследования Эгути и соавт. [10; 19] показали, что ИЛ-1 β нарушает секрецию инсулина в β -клетках поджелудочной железы и передачу сигнала инсулина в адипоцитах.

Таким образом, действие провоспалительных цитокинов, включая ФНО- α и ИЛ-1 β , приводит к чрезмерному фосфорилированию субстрата инсулинового рецептора по остаткам серина, снижению количества GLUT-4 и, как следствие, уменьшению эффективности утилизации глюкозы из крови.

Дефицит витамина D. Недостаток витамина D может быть фактором риска развития инсулинорезистентности, так как он непосредственно вовлечен в процессы выработки инсулина и поддержания баланса глюкозы в организме [3].

Многочисленные исследования подтверждают связь между ожирением и снижением уровня кальцитриола — активной формы витамина D. Установлено, что увеличение индекса массы тела на 1 единицу приводит приблизительно к 1 %

уменьшения концентрации кальцитриола — метаболита, способного связываться с VDR-рецепторами β -клеток поджелудочной железы, предположительно стимулируя выработку инсулина путем повышения активности генов рецептора инсулина [2].

Кроме того, кальцитриол модулирует деполяризацию клеток, что способствует перераспределению кальция и также может способствовать усилению секреции инсулина [2].

В ходе исследований *in vitro* было установлено, что кальцитриол обладает способностью подавлять иммунное воспаление, характерное для состояния ожирения. Кроме того, этот витамин оказывает регулирующее влияние на экспрессию генов, отвечающих за секрецию лептина и адипонектина [2].

Важно отметить, что витамин D способен регулировать функции митохондрий посредством взаимодействия с рецептором витамина D (VDR). Связываясь с VDR, он стимулирует экспрессию множества компонентов, участвующих в функционировании митохондрий, в том числе в митохондриальном дыхании. Это, с одной стороны, позволяет контролировать клеточную биоэнергетику, а с другой — ограничивает клетки от чрезмерной продукции активных форм кислорода, которые могут повредить клетки, в частности β -клетки. Также было показано, что витамин D способен уменьшать концентрацию активных форм кислорода (АФК) в адипоцитах, что связано с усилением синтеза антиоксидантных ферментов [21].

Адипокины. Одним из ключевых факторов развития инсулинорезистентности (ИР) при ожирении является дисбаланс в выработке адипокинов — гормонов, секретируемых клетками жировой ткани. Наиболее существенным нарушением является снижение синтеза адипонектина, который в норме играет важную роль в повышении чувствительности тканей к инсулину и стимуляции окисления жирных кислот в мышечной ткани. Адипонектин преимущественно продуцируется зрелыми адипоцитами в значительных количествах. Его действие основано на фосфорилировании остатков тирозина на рецепторе инсулина, что приводит к усилению чувствительности тканей к воздействию инсулина. Исследования показали, что адипонектин также стимулирует экспрессию генов, кодирующих белки, участвующие в транспорте и окислении жирных кислот. Это способствует сниже-

нию концентрации свободных жирных кислот в плазме крови [4].

В работе Вейера и его коллег [14] исследуется связь между концентрацией адипонектина в сыворотке крови и скоростью утилизации глюкозы, измеряемой с помощью гиперинсулинемического теста у лиц с нормальным весом и страдающих ожирением. Авторы подтвердили, что ожирение и инсулинорезистентность ассоциированы с пониженным уровнем адипонектина. При этом корреляция между гипoadипонектинемией и инсулинорезистентностью оказалась более тесной, чем между гипoadипонектинемией и ожирением. Исходя из результатов некоторых исследований, можно сделать вывод о том, что снижение синтеза адипонектина может приводить к уменьшению чувствительности тканей к инсулину [4; 14].

Еще одним важным адипокином является лептин. Лептин, вырабатываемый в большом количестве адипоцитами жировой ткани, является важным адипокином, играющим ключевую роль в поддержании энергетического равновесия организма. Он воздействует на центральную нервную систему, подавляя аппетит и стимулируя расход энергии, что способствует снижению массы тела. Установлено, что концентрация лептина в плазме крови положительно коррелирует с увеличением массы тела. Однако при этом наблюдается снижение его эффективности вследствие развития резистентности к нему [14]. Данный феномен может указывать на связь ожирения, и, косвенно, инсулинорезистентности, с резистентностью к лептину.

Резистин, являясь одним из адипокинов, играет прямую роль в развитии инсулинорезистентности. Исследования, проведенные МакТернаном и его коллегами [14], подтвердили эту взаимосвязь. Эксперименты на животных выявили, что повышение концентрации резистина усиливает инсулинорезистентность в инсулин-зависимых тканях, что, в свою очередь, приводит к нарушению метаболизма глюкозы.

Дальнейшие исследования на мышах, проведенные Цянем и соавторами [14], продемонстрировали статистически значимое повышение уровня резистина в сыворотке крови у животных с ожирением по сравнению с контрольной группой.

Заключение. Таким образом, можно отметить, что ожирение играет одну из важнейших ролей в развитии инсулинорезистентности в силу развития многих нарушений в организме. Увеличение объема жировой ткани в организме, в особенности

висцеральной, приводит к инфильтрации макрофагов и формированию провоспалительного фона, что приводит к развитию воспаления. Избыток свободных жирных кислот изменяет баланс липидов в организме, приводя к изменению направленности процессов цикла Рэндала, а также образованию биологически активных липидов. Важную роль играют адипокины, в первую очередь адипонектин, дефицит которого негативно сказывается на чувствительности тканей к инсулину. Менее очевидным

и, вероятно, значимым фактором является дефицит витамина D, который может в некоторой степени снижать экспрессию генов рецептора инсулина за счет отсутствия модулирующего эффекта на транскрипционные факторы.

Необходимо отметить, что все перечисленные факторы тесно взаимосвязаны между собой, и нарушение одного из процессов влечет нарушение других. Однако пусковым механизмом всех процессов считается именно ожирение.

Список источников

1. Барсуков И. А., Демина А. А. Ожирение и инсулинорезистентность: механизмы развития и пути коррекции // Русский медицинский журнал. 2021. № 2. С. 26–30.
2. Булгакова С. В., Башинская С. А., Захарова Н. О., Тренева Е. В., Николаева А. В. Витамин D: роль в развитии ожирения, инсулинорезистентности, сахарного диабета типа 2 у лиц пожилого и старческого возраста // Клиническая геронтология. 2021. № 9–10. DOI: <http://doi.org/10.26347/1607-2499202109-10016-022>.
3. Климов Л. Я., Захарова И. Н., Курьянинова В. А. [и др.] Недостаточность витамина D и ожирение у детей и подростков: насколько взаимосвязаны две глобальные пандемии. Роль витамина d в патогенезе ожирения и инсулинорезистентности (часть 1) // Медицинский совет. 2017. № 19. С. 214–218. DOI: <http://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-19-214-220>.
4. Митрошина Е. В., Вербовой А. Ф. Метаболические эффекты адипонектина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. Т. 13, № 6. DOI: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-68-72>.
5. Ожирение и избыточная масса тела // Всемирная организация здравоохранения. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения: 08.12.2024).
6. Осокина М. М., Бехбудова Л. Э., Лифшиц А. А., Малкина Е. А., Фокеева В. В., Чикваидзе М. И. Инсулинорезистентность при различных заболеваниях и состояниях // Молодой ученый. 2022. № 33 (428). С. 38–39.
7. Сизова Е. Е. Инсулинорезистентность - роль в патогенезе метаболического синдрома // Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. 2020. Т. 9, № 4. С. 98–100.
8. Тарабрина А. А., Огородова Л. М., Фёдорова О. С. Висцеральное ожирение: терминология, измерение и связь с воспалением // Вопросы современной педиатрии. 2022. № 4. С. 293–297.
9. Шуклин Г. О., Шуклина А. А., Япаров А. Э. Инсулинорезистентность, механизмы возникновения инсулинорезистентности, связь с ожирением // «Студенческий научный форум»: Материалы XI Международной студенческой научной конференции. 2019. Режим доступа: <https://scienceforum.ru/2019/article/2018015037> (дата обращения: 09.12.2024).
10. Eguchi K., Manabe I., Oishi-Tanaka Y. [et al.] Saturated fatty acid and TLR signaling link β cell dysfunction and islet inflammation // Cellular metabolism. 2012. Vol. 15, no. 4. P. 518–33. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.01.023>. PMID: 22465073.
11. Gavin J. R., Roth J., Neville D. M. Jr, de Meyts P., Buell D. N. Insulin-dependent regulation of insulin receptor concentrations: a direct demonstration in cell culture // Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA. 1974. Vol. 71, no. 1. P. 84–8. DOI: <http://doi.org/10.1073/pnas.71.1.84>.
12. Hue L., Taegtmeier H. The Randle cycle revisited: a new head for an old hat // American journal of physiology. Endocrinology and metabolism. 2009. Vol. 297, no. 3. P. 578–591. DOI: <http://doi.org/10.1152/ajpendo.00093.2009>.
13. Jung U. J., Choi M. S. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease // International journal of molecular sciences. 2014. Vol. 15, no. 4. P. 6184–223. DOI: <http://doi.org/10.3390/ijms15046184>.
14. Kojta I., Chacińska M., Błachnio-Zabielska A. Obesity, Bioactive Lipids, and Adipose Tissue Inflammation in Insulin Resistance // Nutrients. 2020. Vol. 12, no. 5. P. 1305. DOI: <http://doi.org/10.3390/nu12051305>.

15. Kuryłowicz A., Cakała-Jakimowicz M., Puzianowska-Kuźnicka M. Targeting Abdominal Obesity and Its Complications with Dietary Phytoestrogens // *Nutrients*. 2020. Vol.12, no. 2. P. 582. DOI: <http://doi.org/10.3390/nu12020582>.
16. Lee S. H., Park S. Y., Choi C. S. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies // *Diabetes & metabolism journal*. 2022. Vol. 46, no. 1. P. 15–37. DOI: <http://doi.org/10.4093/dmj.2021.0280>.
17. Pagano E. S., Spinedi E., Gagliardino J. J. White Adipose Tissue and Circadian Rhythm Dysfunctions in Obesity: Pathogenesis and Available Therapies // *Neuroendocrinology*. 2017. Vol. 104, no. 4. P. 347–363.
18. Randle P.J., Garland P.B., Hales C.N., Newsholme E.A. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus // *Lancet*. 1963. Vol. 1, no. 7285. P. 785–9. DOI: [http://doi.org/10.1016/s0140-6736\(63\)91500-9](http://doi.org/10.1016/s0140-6736(63)91500-9).
19. Rohm T. V., Meier D. T., Olefsky J. M., Donath M. Y. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders // *Immunity*. 2022. Vol. 55, no. 1. P. 31–55. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.12.013>.
20. Salameh T. S., Rhea E. M., Banks W. A., Hanson A.J. Insulin resistance, dyslipidemia, and apolipoprotein E interactions as mechanisms in cognitive impairment and Alzheimer’s disease // *Experimental biology and medicine* (Maywood). 2016. Vol. 241, no. 15. P. 1676–83. DOI: <http://doi.org/10.1177/1535370216660770>. PMID: 27470930.
21. Szymczak-Pajor I., Śliwińska A. Analysis of Association between Vitamin D Deficiency and Insulin Resistance // *Nutrients*. 2019. Vol. 11, no. 4. P. 794. DOI: <http://doi.org/10.3390/nu11040794>.
22. Tran T. T., Yamamoto Y., Gesta S., Kahn C. R. Beneficial effects of subcutaneous fat transplantation on metabolism // *Cellular metabolism*. 2008. Vol. 7, no. 5. P. 410–20. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.04.004>.

References

1. Barsukov IA, Demina AA. Obesity and insulin resistance: mechanisms of development and ways of correction. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* [Russian Medical Journal]. 2021;(2):26-30. (In Russ.).
2. Bulgakova SV, Bashinskaya SA, Zakharova NO, Treneva EV, Nikolaeva AV. Vitamin D: role in the development of obesity, insulin resistance, type 2 diabetes mellitus in elderly and senile individuals. *Klinicheskaya gerontologiya* [Clinical Gerontology]. 2021;(9-10). DOI: <http://doi.org/10.26347/1607-2499202109-10016-022> (In Russ.).
3. Klimov LYa, Zakharova IN, Kuryaninova VA [et al.] Vitamin D deficiency and obesity in children and adolescents: to what extent are two global pandemics interconnected. The role of vitamin D in the pathogenesis of obesity and insulin resistance (part 1). *Meditsinskiy sovet* [Medical Council]. 2017;(19):214-218. DOI: <http://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-19-214-220>. (In Russ.).
4. Mitroshina EV, Verbovoy AF. Metabolic effects of adiponectin. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular Therapy and Prevention]. 2014;13(6). DOI: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-68-72> (In Russ.).
5. Obesity and overweight. World Health Organization. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> [Accessed: 08 December 2024]. (In Russ.).
6. Osokina MM, Bekhbudova LE, Lifshits AA, Malkina EA, Fokeeva VV, Chikvaidze MI. Insulin resistance in various diseases and conditions. *Molodoy uchenyy* [Young scientist.]. 2022;33(428):38-39. (In Russ.).
7. Sizova EE. Insulin resistance – a role in the pathogenesis of metabolic syndrome. *Endokrinologiya: Novosti. Mneniya. Obucheniye*. [Endocrinology: News. Opinions. Training]. 2020;4(9):98-100. (In Russ.).
8. Tarabrina AA, Ogorodova LM, Fedorova OS. Visceral obesity: terminology, measurement and relationship with inflammation. *VSP*. 2022;(4):293-297. (In Russ.).
9. Shuklin GO, Shuklina AA, Yaparov AE. Insulin resistance, mechanisms of insulin resistance, relationship with obesity. «Studencheskiy nauchnyy forum» [«Student Scientific Forum»]: Proceedings of the XI International Student Scientific Conference. 2019. Available from: <https://scienceforum.ru/2019/article/2018015037> [Accessed: 09 December 2024]. (In Russ.).
10. Eguchi K, Manabe I, Oishi-Tanaka Y, et al. Saturated fatty acid and TLR signaling link β cell dysfunction and islet inflammation. *Cell Metab*. 2012;15(4):518-533. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.01.023>. PMID: 22465073.

11. Gavin JR 3rd, Roth J, Neville DM Jr, de Meyts P, Buell DN. Insulin-dependent regulation of insulin receptor concentrations: a direct demonstration in cell culture. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1974 Jan;71(1):84-8. DOI: <http://doi.org/10.1073/pnas.71.1.84>.
12. Hue L, Taegtmeier H. The Randle cycle revisited: a new head for an old hat. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;297(3):578-591. DOI: <http://doi.org/10.1152/ajpendo.00093.2009>.
13. Jung UJ, Choi MS. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci*. 2014;15(4):6184-6223. DOI: <http://doi.org/10.3390/ijms15046184>.
14. Kojta I, Chacińska M, Błachnio-Zabielska A. Obesity, Bioactive Lipids, and Adipose Tissue Inflammation in Insulin Resistance. *Nutrients*. 2020;12(5):1305. DOI: <http://doi.org/10.3390/nu12051305>.
15. Kuryłowicz A, Cąkała-Jakimowicz M, Puzianowska-Kuźnicka M. Targeting Abdominal Obesity and Its Complications with Dietary Phytoestrogens. *Nutrients*. 2020;12(2):582. DOI: <http://doi.org/10.3390/nu12020582>
16. Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes Metab J*. 2022;46(1):15-37. DOI: <http://doi.org/10.4093/dmj.2021.0280>.
17. Pagano ES, Spinedi E, Gagliardino JJ. White Adipose Tissue and Circadian Rhythm Dysfunctions in Obesity: Pathogenesis and Available Therapies. *Neuroendocrinology*. 2017; 104 (4):347-363. Available from: <https://karger.com/nen/article/104/4/347/220165/White-Adipose-Tissue-and-Circadian-Rhythm> [Accessed: 17 December 2024].
18. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet*. 1963;1(7285):785-789. DOI: [http://doi.org/10.1016/s0140-6736\(63\)91500-9](http://doi.org/10.1016/s0140-6736(63)91500-9).
19. Rohm TV, Meier DT, Olefsky JM, Donath MY. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. *Immunity*. 2022;55(1):31-55. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.12.013>.
20. Salameh TS, Rhea EM, Banks WA, Hanson AJ. Insulin resistance, dyslipidemia, and apolipoprotein E interactions as mechanisms in cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2016;241(15):1676-1683. DOI: <http://doi.org/10.1177/1535370216660770>.
21. Szymczak-Pajor I, Śliwińska A. Analysis of Association between Vitamin D Deficiency and Insulin Resistance. *Nutrients*. 2019;11(4):794. DOI: <http://doi.org/10.3390/nu11040794>.
22. Tran TT, Yamamoto Y, Gesta S, Kahn CR. Beneficial effects of subcutaneous fat transplantation on metabolism. *Cell Metab*. 2008;7(5):410-420. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.04.004>.

Информация об авторах

В. Э. Цейликман — доктор биологических наук, профессор кафедры общей и клинической патологии.

В. М. Герасимова — студентка факультета фундаментальной медицины.

Information about the authors

V. E. Tseilikman — Doctor of Biological Sciences, Professor of the Department of General and Clinical Pathology.

V. M. Gerasimova — Student of the Faculty of Fundamental Medicine.

Статья поступила в редакцию 24.12.2024; принята к публикации 02.04.2025

The article was submitted 24.12.2024; accepted for publication 02.04.2025.

Вклад авторов: авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interests.