

DOI: <https://doi.org/10.23868/gc375313>

Молекулярные механизмы развития ожирения: обзор наиболее актуальных генов-маркёров

С.Ю. Карабанов, И.М. Чернуха, А.А. Кибиткина, Л.В. Федулова

Федеральный научный центр пищевых систем им. В.М. Горбатова РАН, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Развитие полногеномных ассоциативных исследований позволило выделить множество генов, связанных с одним из самых распространённых во всем мире заболеваний — ожирением. Для возможной коррекции данной патологии существует потребность в более детальном изучении определённых генов, экспрессия которых может изменяться при метаболических процессах, связанных с ожирением.

Целью настоящего обзора послужило определение наиболее перспективных генов-кандидатов для дальнейших исследований метаболических нарушений, ассоциированных с ожирением.

Ключевые слова: экспрессия генов; ожирение; метаболический синдром; белая жировая ткань; бурая жировая ткань.

Для цитирования:

Карабанов С.Ю., Чернуха И.М., Кибиткина А.А., Федулова Л.В. Молекулярные механизмы развития ожирения: обзор наиболее актуальных генов-маркёров // Гены и клетки. 2022. Т. 17, № 4. С. 31–45. DOI: <https://doi.org/10.23868/gc375313>

DOI: <https://doi.org/10.23868/gc375313>

Molecular mechanisms of obesity: a review of the most relevant gene markers

Sergey Yu. Karabanov, Irina M. Chernukha, Anastasiya A. Kibitkina, Liliya V. Fedulova

V.M. Gorbatov Federal Research Center for Food Systems, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The development of genome-wide association studies has made it possible to isolate many genes associated with obesity — one of the most common diseases in the world. For a possible correction of this process, there is a need for a more detailed study of certain genes, the expression of which can change during metabolic processes associated with obesity.

The aim of this review is to identify the most promising candidate genes for further studies of metabolic disorders associated with obesity.

Keywords: gene expression; obesity; metabolic syndrome; white adipose tissue; brown adipose tissue.

To cite this article:

Karabanov SYu, Chernukha IM, Kibitkina AA, Fedulova LV. Molecular mechanisms of obesity: a review of the most relevant gene markers. *Genes & cells*. 2022;17(4):31–45. DOI: <https://doi.org/10.23868/gc375313>

Received: 29.09.2022

Accepted: 15.11.2022

Published: 30.05.2023

ВВЕДЕНИЕ

До недавнего времени понимание патогенеза болезней опиралось в первую очередь на определение внешних факторов, воздействующих на организм. Развитие молекулярных технологий дало возможность существенно расширить знания о природе большинства заболеваний путём изучения генотипа. Это позволило выявить определённые генетические маркёры, ответственные за те или иные нарушения метаболических процессов, которые могут приводить к различным заболеваниям.

В настоящее время существует множество баз данных, с помощью которых стало возможным определить роль конкретных нуклеотидных последовательностей в сложных метаболических процессах организма. В базе данных PubMed по ключевым словам «gene expression» только за период с 2019 по 2022 год находится более 100 тысяч различных статей. Стремительный рост числа публикаций по данной тематике — наглядное подтверждение интереса и значимости исследований в этой области. Актуальность тематики определена не только строго научным интересом, но и возможностями для персонализированной медицины. Иными словами, определение молекулярных механизмов патологических процессов поможет добиться успеха в терапии хронических заболеваний.

Алиментарно-зависимые заболевания, проявляющиеся, в частности, ожирением и являющиеся следствием развития метаболического синдрома, бесспорно, занимают в структуре заболеваемости многих стран мира существенную долю, затрагивая значительную часть населения и являясь одной из основных причин снижения качества жизни [1, 2]. Количество людей с ожирением (ИМТ >30 кг/м²) растёт во всем мире, колеблется от 3,7% численности населения в Японии до 38,2% — в США [3], в России — 19,0% мужчин и 27,6% женщин. За последнее десятилетие всё больше исследований направлено на изучение ожирения и метаболических сбоев на клеточном уровне [4].

Для представления клинических проявлений состояния человека при метаболическом синдроме используют лабораторных животных, чаще всего мышей различных линий, моделируя у них ожирение. Знание о полной последовательности генома мышей и возможность применения разнообразных манипуляций с жировой тканью, которые могут быть недоступными у человека, делают этих животных незаменимым инструментом в понимании метаболических процессов, связанных с ожирением.

Целью данного обзора послужило выявление на основе системного анализа наиболее перспективных генов-кандидатов для изучения молекулярных механизмов развития ожирения.

СТРАТЕГИЯ ПОИСКА НАУЧНЫХ СТАТЕЙ

Поиск научных статей осуществляли согласно рекомендациям D. Moher с соавт. (2009) при помощи следующих ресурсов: научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU (<https://www.elibrary.ru/>), Национальной медицинской библиотеки США PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), базы данных научных статей ScienceDirect ([sciencedirect.com](https://www.sciencedirect.com/)) [5].

Стратегия поиска публикаций включала в себя следующие критерии включения:

- 1) поиск по ключевым словам: ожирение, мышь, экспрессия генов (в англоязычном варианте obesity, mouse, gene expression);
- 2) идентификация материалов как оригинальных статей, опубликованных в рецензируемых журналах;
- 3) моделирование метаболического синдрома у лабораторных мышей;
- 4) наличие в статье данных о результатах экспрессии генов, связанных с метаболическим синдромом и(или) ожирением.

Критерии исключения:

- 1) изучение экспрессии микроРНК;
- 2) влияние каких-либо заболеваний и синдромов (за исключением метаболического синдрома и ожирения) на экспрессию генов.

На первом этапе поиска отбирали статьи по названию в соответствии с критериями включения ($n=176$). На втором этапе анализировали реферат статей и оставляли только те, которые соответствовали критериям включения ($n=113$). После подробного анализа в обзор вошли материалы 80 работ.

За последние годы опубликовано большое количество статей, посвящённых изучению экспрессии генов у лабораторных мышей с моделью ожирения. При этом основная масса их приходится на зарубежные научные публикации. Так, поиск в базе данных PubMed по ключевым словам «gene expression», «obesity», «mouse» за последние 5 лет выдает 3932 работы, поиск источников по ресурсу ScienceDirect за рассматриваемый период — 24 285 публикации, в то время как отечественный ресурс eLIBRARY.RU по ключевым словам «ожирение», «экспрессия генов», «мышь» — всего лишь 22 работы за аналогичный период, что говорит о недостаточном уровне научного интереса к исследованиям такой тематики в России.

В рамках обзора рассмотрено 80 работ. Общей чертой проанализированных исследований являлось описание механизмов развития ожирения: в большинстве случаев имело место нарушение липидного обмена, метаболизма углеводов, а также наличие воспаления.

ЭКЗОГЕННЫЕ И ЭНДОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ОЖИРЕНИЯ

Ожирение (висцеральное, абдоминальное) — главный триггер для основных патогенетических звеньев метаболического синдрома. В свою очередь вероятность развития ожирения как у человека, так и у лабораторных животных зависит от синергии генетических (эндогенных) факторов и факторов окружающей среды (экзогенных), что сопровождается нарушениями процессов метаболизма жиров, углеводов, воспалительными реакциями.

Для изучения влияния экзогенных факторов на развитие ожирения на лабораторных биомоделях применяются диеты с различными композициями, химическими веществами или их комбинацией [6]. Для изучения генетических факторов используют модифицированные биомодели, наиболее распространённые — трансгенные или нокаутные животные, у которых проявляются метаболические нарушения вследствие реконструкции генома [7]. У таких животных развиваются тяжёлые метаболические нарушения, позволяющие анализировать последствия ожирения без изменения диеты [8, 9]. При этом идентификация генов-маркёров и генетические манипуляции с животными нераздельны и значимы в процессе изучения молекулярных механизмов ожирения. Так, например, открытие лептина, одного из основных генов ожирения у мышей, привело к изучению молекулярных маркёров, участвующих в ожирении [10].

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ЛИПИДОВ

По критериям отбора статей выделено много работ, в которых ожирение ассоциировалось с нарушением метаболизма липидов. Кроме того, наше внимание привлекли работы, освещающие различие метаболизма липидов у женских и мужских особей. Механизмы этих половых различий сложны и включают гормональные эффекты, а также эффекты, опосредованные генами [11, 12].

В экспериментах с участием лабораторных животных выявлено, что в адипоцитах самок мышей C57BL/6 содержится большее количество мРНК генов, участвующих в метаболизме глюкозы и липидов: *GLUT1*, *GLUT4*, *FAS* и *ACC* [13]. В работе [14] также показана разница в экспрессии некоторых генов у самцов и самок мышей линии C57BL/6J. У самок выявили более высокую экспрессию генов *FGF21*, *INSR*, *PPAR-α*, *PGC1*, *ACCA* и *ACCB* в печени и *DIO2* — в бурой жировой ткани. Кроме того, у самок установлено большее предпочтение к диете с высоким содержанием жиров при меньшей степени ожирения, что объясняется более высокими энергозатратами и большей утилизацией жиров.

Полногеномные ассоциативные исследования подкожной и паховой жировой ткани выявили отличия в экспрессии 706 генов между самцами и самками мышей линии C57BL/6, которым назначали диету с высоким содержанием жиров. Показано, что жировая ткань самцов и самок различается между полами независимо от диеты [15].

Таким образом, при идентификации маркёрных генов ожирения следует учитывать половые особенности метаболизма испытуемых животных, так как пол влияет на физиологию клеток, обмен веществ и другие биологические функции.

ГЕНЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ОЖИРЕНИЕМ

Рассмотренные гены играют важную роль в процессах жирового и углеводного обмена, воспаления, адипогенеза и липолиза и, по нашему мнению, могут рассматриваться как наиболее вероятные кандидаты, определяющие нарушение метаболизма. Далее перечислим наиболее подходящие с нашей точки зрения гены-кандидаты, которые могут помочь в изучении механизмов развития ожирения. В табл. 1 представлен перечень генов, задействованных в процессе развития ожирения и рассмотренных в публикациях, включённых в данный обзор. В список вошли исследуемые гены лабораторных животных (мышей). Стоит отметить, что приведённые ниже гены ортологичны и отвечают за одни и те же процессы в организме человека и животного.

В таблице имеется большое количество генов, экспрессия которых в одних описанных случаях увеличивается, в других — уменьшается. Очевидно, что по некоторым генам может не быть чёткого понимания, как они задействованы в процессе метаболизма, и это требует дальнейших исследований.

Благодаря подходу полногеномных ассоциативных исследований, с каждым годом учёные открывают всё больше генов, которые могут быть связаны с различными нарушениями метаболизма, что расширяет глубину нашего понимания многочисленных метаболических процессов. Согласно F.T. Yazdi с соавт. [16], переход от изучения моногенного ожирения к полигенному позволил выявить 119 генов, многие из которых обладают слабовыраженными функциями.

Далее представлены гены-кандидаты, выделенные из анализируемых публикаций, которые могут быть использованы для изучения процессов, связанных с ожирением.

LEP/LEPR — лептин/рецептор лептина

Лептин — это гормон, который секретируется адипоцитами в белой жировой ткани, его секреция

Таблица 1. Экспрессия генов-кандидатов, вовлечённых в патологические процессы при ожирении

Наименование гена	Источник	Наименование гена	Источник	Наименование гена	Источник	Наименование гена	Источник
<i>ADCY3</i> ↑	[2]	<i>FGF1</i> ↑	[33]	<i>MAOA</i> ↑	[23, 33]	<i>SHANK3</i> ↑	8
<i>ALDOA</i> ↑	[33]	<i>FTO</i> ↑↓	[2, 31–33, 36, 38, 39, 42]	<i>MC3R</i> ↓	[16]	<i>SIM1</i> ↓	16
<i>APOE</i> ↓	[33]	<i>FXR</i> ↓	[33]	<i>MC4R</i> ↑↓	[16, 25, 28, 29]	<i>SLC18A2</i> ↑	16
<i>ARHGAP6</i> ↑	[8]	<i>G6PC</i> ↑↓	[12]	<i>MCP-1</i> ↑	[33]	<i>SLC2A1</i> ↑↓	12
<i>CADM1</i> ↑	[2]	<i>G6PD</i> ↓	[65, 66]	<i>MMP12</i> ↑	[33]	<i>SLC2A4</i> ↑↓	7, 12
<i>CADM2</i> ↑	[2]	<i>GCK</i> ↑↓	[12]	<i>NEGR1</i> ↑	[16]	<i>SLC6A3</i> ↑	23, 33
<i>CART</i> ↑↓	[23]	<i>GLUT4</i> ↓	[69]	<i>NPY</i> ↑↓	[23, 24, 26, 45–47]	<i>SNCA</i> ↑	23
<i>CD36</i> ↑	[33, 69, 76–80]	<i>IL-6</i> ↑	[51, 67–70]	<i>PCK1</i> ↑	[33]	<i>SREBP-1c</i> ↑↓	33, 72
<i>CPT1B</i> ↓	[7]	<i>IRF8</i> ↑	[8]	<i>PDE1A</i> ↓	[8]	<i>TBC1D1</i> ↑	16
<i>CPT1A</i> ↑↓	[12]	<i>IRS1</i> ↓	[69]	<i>PKLR</i> ↑↓	[12]	<i>TH</i> ↑	23, 33
<i>CPT1β</i> ↑↓	[12]	<i>IRX3</i> ↑↓	[42, 43]	<i>POMC</i> ↑↓	[16, 22–26]	<i>TLR4</i> ↑	33
<i>DAT</i> ↑	[33]	<i>KCTD15</i> ↓	[8]	<i>PPAR-α</i> ↑	[33, 57]	<i>TMEM18</i> ↓	2
<i>DEPTOR</i> ↑	[16]	<i>KSR 2</i> ↓	[16]	<i>PPAR-γ</i> ↑↓	[33, 16, 18, 60, 75]	<i>TNF-α</i> ↑	69, 51
<i>DIO</i> ↑↓	[12]	<i>LBP</i> ↑	[51]	<i>PRCP</i> ↑	[8]	<i>TUB</i> ↓	16
<i>EHD2</i> ↓	[8]	<i>LEP</i> ↑	[17–19]	<i>REEP6</i> ↓	[8]	<i>TUBB</i> ↑	33
<i>ETV5</i> ↑	[16]	<i>LEPR</i> ↑	[17, 18]	<i>RETNLA</i> ↓	[69]	<i>UCP1</i> ↑↓	8, 12, 62
<i>FASN</i> ↑	[12, 72–75]	<i>LIPE</i> ↑↓	[7, 12, 49–51]	<i>RPGRIP1L</i> ↓	[2]	<i>UCP2</i> ↑	33
<i>FATP</i> ↓	[33]	<i>LPL</i> ↑↓	[12, 52–54]	<i>SAA3</i> ↑	[33, 69]	<i>VEGFA</i> ↓	69

Примечание: ↑ — экспрессия повышена, ↓ — экспрессия понижена, ↑↓ — имеются данные как о повышенной, так и о пониженной экспрессии.

положительно коррелирует с жировыми отложениями. Данный гормон необходим для регуляции энергетического баланса посредством пищевого поведения и расхода энергии — его уровень снижается при голодании и восстанавливается в процессе приёма пищи. Лептин уменьшает чувство насыщения за счёт связывания с рецептором лептина в гипоталамусе [17]. Повышенная экспрессия гена *LEP* обнаружена в подкожной и в сальниковой жировой ткани людей с фенотипическим проявлением ожирения. Высказано предположение, что чувствительность лептина к регуляции энергии зависит от функциональности рецептора лептина (*LEPR*) [18]. Имеются также работы, показывающие, что потомство взрослых крыс от самок, получавших диету с высоким содержанием жиров, демонстрировало повышенные уровни мРНК лептина [19].

POMC — про-опиомеланокортин

Данный ген кодирует прогормон про-опиомеланокортин, синтезируемый в дугообразном ядре гипоталамуса, гипофизе и стволе головного мозга. Прогормон подвергается посттрансляционному протеолизу с образованием активных гормонов α-, β- и γ-, меланоцитостимулирующих гормонов и адренокортикотропного гормона, обладающих широким спектром физиологического действия. Про-опиомеланокортин является ключевым компонентом меланокортин-лептиновой системы, которая регулирует потребление пищи, а также энергетический баланс. Нейроны про-опиомеланокортина в клетках гипоталамуса, имеющих специфические рецепторы к периферическим гормонам эндокринных желёз и тропным гипофизарным гормонам, воспринимают лептин,

инсулин и глюкозу, которые регулируют энергетический баланс, вызывая чувство сытости и увеличивая расход энергии [20]. Сытость опосредуется действием пептидов POMC на рецептор меланокортина 4 (MC4R) в паравентрикулярном ядре гипоталамуса [21]. Дефицит про-опиомеланокортина в гипоталамусе мышей увеличивает ожирение, а также вызывает резистентность к лептину [22, 23].

В других исследованиях, моделирующих ожирение на мышах, экспрессия гена *POMC* демонстрирует повышение [24], понижение [25] или показывает отсутствие изменений [26].

MC4R — рецептор меланокортина 4

Меланокортин — продукт расщепления предшественника про-опиомеланокортина. Известно пять вариантов рецепторов, обозначаемых цифрами от MC1R до MC5R. Ген *MC4R* преимущественно экспрессируется в ЦНС, включая гипоталамус, таламус, гиппокамп, ствол мозга, хотя также обнаруживается в периферических тканях; активируется нейропептидами, производными про-опиомеланокортина (α - и β -MSH), и блокируется агути-родственным белком (AgRP), продуцируемым в нейронах AgRP/NPY в дугообразном ядре гипоталамуса. Функция этих нейронов модулируется сигналами из жировой ткани или кишечника, такими как лептин, грелин и нейропептид Y [27]. Сигнальный путь MC4R необходим для контроля энергетического баланса, термогенеза и периферического метаболизма глюкозы, который включает опосредованную G-белком активацию аденилатциклазы и усиленную продукцию цАМФ [28].

Роль рецептора меланокортина 4 была продемонстрирована на мышах с нокаутом гена *MC4R*. При этом выявлена тяжёлая форма ожирения, связанная с повышенным потреблением пищи и снижением потребления энергии [29].

FTO — ген жировой массы, ассоциированный с ожирением

Данный ген является одним из наиболее изученных из-за его связи с ожирением [30]. Он часто ассоциируется с данной патологией в различных популяциях во всём мире [31]. Распространённый вариант гена *FTO*, показавший сильную связь с ожирением, был идентифицирован с помощью подхода полногеномных ассоциативных исследований в 2007 году [32].

Установлено, что повышенная экспрессия гена *FTO* коррелирует с повышенным потреблением пищи и увеличением массы тела. При этом на ряде моделей показано нарушение развития насыщения, а также смещение пищевых предпочтений в сторону продуктов, более богатых сахаром и жирами [33].

Тем не менее имеются данные, что роль гена *FTO*, связанная с повышенным потреблением пищи у людей и лабораторных мышей, может быть неоднозначной.

Большинство исследователей [34–36] предполагают, что потребление пищи выше у людей, которые являются носителями полиморфизма *FTO* из группы риска. Однако имеются и работы, которые противоречат данному мнению [37, 38].

Последствия потери функции гена *FTO* у грызунов также остаются неясными. Сообщается, что делеция гена вызывает относительную гиперфагию [39], тогда как снижение активности деметилирования не влияет на потребление пищи [40]. Это поднимает вопрос о влиянии повышенной экспрессии гена *FTO* на потребление пищи, пищевые предпочтения и массу тела у людей и лабораторных грызунов.

C. Church и соавт. [41] считают: фактором неопределённости в исследованиях ожирения является то, что увеличение массы тела требует повышенных затрат энергии на передвижение и жизнедеятельность и потенциально повышенного потребления энергии, и это затрудняет определение причины и следствия фенотипов ожирения.

IRX3 — гомеодоменный белок класса ирокезов

Ген *IRX3* (iroquois homeobox 3) обуславливает дифференцировку белой и бурой жировой ткани у плода, а его экспрессию регулирует ген *FTO*. Низкий уровень экспрессии гена *IRX3* стимулирует развитие бурой жировой ткани в большей степени, чем белой. Соответственно, высокий уровень экспрессии гена *IRX3* связан с образованием белой жировой ткани [42].

Ингибирование в гипоталамусе гена *IRX3* приводит к повышению массы тела за счёт увеличения потребления калорий и снижения расхода энергии, что сопровождается снижением термогенеза бурой жировой ткани. Таким образом, ген *IRX3* аномально регулируется при ожирении, вызванном диетой, и дальнейшее снижение его уровня в гипоталамусе приводит к увеличению массы тела [43].

NPY — нейропептид Y

Нейропептид Y — пептидный гормон, который связывается с семейством рецепторов, связанных с 5 G-белками (Y1–Y5). Эти рецепторы обнаружены во многих тканях, включая те, которые участвуют в метаболизме (жировая ткань и печень). В иммунных клетках идентифицированы только рецепторы Y1, Y2 и Y5 [44]. Лучше всего охарактеризована функция NPY при ожирении в ЦНС, где нейрональный NPY стимулирует оксигенные пути посредством активации рецептора Y1 [45].

Нейропептид Y связан с регуляцией аппетита и развитием ожирения, способствует накоплению энергии в белой жировой ткани и ингибирует активацию бурой жировой ткани. В адипоцитах NPY снижает липолиз и способствует адипогенезу, и это позволяет предположить, что данный пептид оказывает благотворное

влияние на поглощение липидов и накопление их в жире [46]. NPY способствует дифференцировке адипоцитов и накоплению липидов, что приводит к запасанию энергии в жировой ткани, при этом эффекты опосредованы в основном через подтипы рецепторов NPY 1 и 2 [47].

Имеются данные, что NPY оказывает гиперплазирующее, адипогенное и антилиполитическое действие на клетки жировой ткани, а также ангиогенное действие на сосудистую сеть, окружающую жировые клетки (основной вклад в увеличение жировой ткани), как *in vitro*, так и *in vivo* [46]. G. Segal-Lieberman с соавт. [47] показали, что мыши с дефицитом NPY более тучны и резистентны к инсулину при потреблении корма с повышенным содержанием жиров.

LIPE — гормон-чувствительная липаза

Основная функция гормон-чувствительной липазы — мобилизация накопленных жиров, что способствует липолизу белой жировой ткани за счёт последовательного гидролиза триглицеридов жировой триглицеридлипазой, а затем диацилглицеролов — гормон-чувствительной липазой, таким образом обеспечивается энергетический обмен [48].

Исследования на мышах с нокаутом гена *LIPE* или его дефицитом показывают изменения белой жировой ткани, что приводит к снижению липолиза, гетерогенному размеру адипоцитов (от гипертрофических до аномально маленьких жировых клеток), накоплению диацилглицерола и низкой продукции адипонектина [49, 50].

Имеются работы, показывающие, что у мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров, обнаружен в брыжеечной белой жировой ткани значительно более высокий уровень экспрессии гена *LIPE*, чем у мышей, получавших нормальную диету [51].

LPL — липопротеинлипаза

Липопротеинлипаза — многофункциональный фермент, продуцируемый сердечной и скелетной мускулатурой, а также жировой тканью. Жирные кислоты и моноацилглицерин (продукты реакции, катализируемые липопротеинлипазой) частично поглощаются тканями локально и перерабатываются дифференцированно. Они хранятся в виде нейтральных липидов в жировой ткани, окисляются или сохраняются в скелетных и сердечных мышцах или в виде эфиров холестерина и триглицеридов в макрофагах [52].

Исследования на трансгенных мышах с повышенным уровнем содержания липопротеинлипазы показали накопление триглицеридов в скелетных мышцах. Кроме того, у таких мышей развивается резистентность к инсулину, скорость метаболизма на холоде увеличивается и они защищены от чрезмерного увеличения веса [53]. У мышей с делецией липопротеинлипазы в скелетных мышцах снижено накопление триглицеридов

и повышено воздействие инсулина на транспорт глюкозы в мышцах, что приводит к перераспределению липидов в другие ткани, резистентности к инсулину и ожирению [54]. У таких мышей в сердечной мышце развивается гипертриглицеридемия и наблюдается синдром дисфункции желудочков сердца.

Липопротеинлипаза — фермент, который в значительной степени способствует нормальному метаболизму липопротеинов, а также многим аспектам метаболических нарушений, связанных с энергетическим балансом, действием инсулина и регуляцией массы тела [53].

PPAR-α — рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором (α)

Данные рецепторы представляют собой активируемые лигандом факторы транскрипции, принадлежащие к суперсемейству ядерных гормональных рецепторов. Известно 3 типа рецепторов: PPAR-α, PPAR-γ и PPAR-δ, которые играют ключевую роль в регуляции метаболизма липидов и глюкозы [55]. PPAR-α принимает участие в регуляции метаболизма липидов и гомеостаза глюкозы путём изменения количества белков, участвующих в транспорте и β-окислении свободных жирных кислот [56].

В печени активация PPAR-α индуцирует синтез белка транспорта жирных кислот и транслоказы жирных кислот — белков, которые облегчают транспорт свободных жирных кислот через клеточную мембрану. Активация PPAR-α также напрямую увеличивает транскрипцию ферментов пути пероксисомального β-окисления, таких как длинноцепочечная ацил-CoA-синтетаза или ацил-CoA-оксидаза — фермент, ограничивающий скорость в пути пероксисомного β-окисления. *PPAR-α* экспрессируется преимущественно в тканях, в которых необходимо большое количество энергии: скелетные мышцы, сердце, печень и бурая жировая ткань [57].

Имеются данные, что при индуцированном ожирении у грызунов происходит повышенная активация гена *PPAR-α* [33].

PPAR-γ — рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором (γ)

PPAR-γ синтезируется в больших количествах в жировой ткани и является центральным регулятором экспрессии и дифференцировки генов адипоцитов. Высокие уровни мРНК *PPAR-γ* могут быть также обнаружены в других органах, включая скелетные мышцы, толстую кишку и особенно лёгкие [58]. В печени PPAR-γ участвует в гомеостазе триглицеридов и способствует стеатозу. Печёночный PPAR-γ защищает другие ткани от накопления триглицеридов и резистентности к инсулину [59], а также участвует в управлении воспалительной реакцией, особенно в макрофагах.

Экспрессия генов, кодирующих белок, связывающий стерол-регулирующий элемент (*SREBP-1c*), а также

PPAR-γ, изменялась при ожирении в 2,2–3,4 раза. Стоит отметить, что эти эффекты часто имели противоположную направленность у мышей с генетическим или индуцированным рационом ожирением [33]. В другом исследовании было отмечено снижение экспрессии гена *PPAR-γ* у мышей с ожирением [60].

UCP1 — разобщающий белок 1

UCP1 — ген, кодирующий разобщающий белок 1 (митохондриальный белок, который осуществляет термогенное дыхание). Активно экспрессируется во внутренней мембране митохондрий бурой жировой ткани, участвующей в адаптивном термогенезе. Играет важную роль в тепловыделении, опосредованном его протонной транспортной функцией, регулирует через внутреннюю митохондриальную мембрану протонную транспортную активность [61].

Имеются данные, что у мышей при повышении доли жировой ткани также снижалась экспрессия гена *UCP1* в буром жире. При этом физическая нагрузка повышала экспрессию гена *UCP1* в буром жире [62].

Согласно данным I. Kenji и Y. Tetsuya [63], мыши с нокаутом гена *UCP1* не способны поддерживать температуру тела и у них развивается гипотермия при остром воздействии холода. Кроме того, мыши с дефицитом бурой жировой ткани демонстрировали фенотипы диабета и ожирения в условиях комнатной температуры. При этом мыши с нокаутом гена *UCP1*, которые получали диету с высоким содержанием жиров, были устойчивы к развитию ожирения при комнатной температуре, что свидетельствует об активации *UCP1*-независимого термогенного пути.

G6PD (G6PDX) — глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа

Данный фермент вырабатывает клеточный НАДФ-Н, необходимый для биосинтеза жирных кислот и холестерина. Данный факт позволяет сделать предположение, что ферменты, продуцирующие НАДФ-Н, могут быть связаны с нарушениями метаболизма липидов, такими как гиперлипидемия и токсичность липидов при метаболических заболеваниях, включая ожирение и диабет. *G6PD* также участвует в восстановительном биосинтезе жирных кислот и холестерина.

Исследование на мышах с дефицитом *G6PD* (*G6PDX*) показало, что дефицит этого фермента может усиливать апоптоз β -клеток и быть причиной резистентности к инсулину [64].

Результаты работы [65] показывают, что дефицит *G6PD* снижает прибавку в весе в ответ на диету с высоким содержанием жиров и сахаров, а нокаут ослабляет дифференцировку адипоцитов и предотвращает нормальный рост жировой массы, что приводит к увеличению циркулирующих липидов и эктопическому отложению жира.

Р.А. Necker и соавт. [66] при исследовании животных с дефицитом *G6PD* наблюдали увеличение циркулирующих свободных жирных кислот в ответ на высококалорийную диету, что соответствует низкому уровню инсулина и позволяет предположить, что снижение уровня инсулина стимулировало накопление липидов и синтез белка при дефиците *G6PD*.

IL-6 — интерлейкин-6

Интерлейкин-6 — цитокин, продуцируемый адипоцитами и иммунными клетками. Продукция *IL-6* увеличивается с повышением массы тела и развитием инсулинорезистентности. Широко известен как провоспалительный цитокин, который регулирует иммунную реакцию и острый иммунный ответ [67].

Интерлейкин-6 воздействует на жировую ткань, увеличивая секрецию лептина и подавляя чувство насыщения, усиливает липолиз жировой ткани, что в свою очередь способствует печёночному глюконеогенезу и резистентности печени к инсулину [68].

При ожирении избыток макронутриентов в жировой ткани стимулирует высвобождение воспалительных адипокинов, среди которых имеется в том числе *IL-6* [69]. Он может вызывать как воспалительную, так и противовоспалительную реакцию в жировой ткани. S. Sindhu и соавт. [70] показали, что экспрессия гена *IL-6* в жировой ткани была значительно повышена у лиц с ожирением по сравнению с людьми худыми и имеющими избыточный вес.

При исследовании мышей с нокаутом гена *IL-6*, получавших диету с высоким содержанием жиров, наблюдалось снижение расхода энергии, что приводило к увеличению массы тела, стеатозу печени и резистентности к инсулину [71].

FASN — синтаза жирных кислот

Синтаза жирных кислот — важный фермент, участвующий в метаболизме липидов. Считается ключевым ферментом, участвующим в синтезе жирных кислот. Известен как ген-кандидат для определения содержания жира в организме. Его экспрессия регулируется белком, связывающим регуляторный элемент транскрипции (*SREBP-1c*), что делает *FASN* жизненно важным фактором для синтеза триглицеридов. *FASN* также участвует в развитии ожирения и играет важную роль в регуляции массы тела [72].

Имеются исследования, связывающие повышенную экспрессию гена *FASN* с метаболическими изменениями у людей, такими как ожирение, дислипидемия, резистентность к инсулину и изменённый профиль адипоцитокинов в сыворотке. Показано, что экспрессия гена синтазы жирных кислот значительно выше у тучных людей по сравнению с худыми. При этом есть работы, выявившие снижение экспрессии мРНК *FASN* в подкожной жировой ткани у тучных людей по сравнению с худыми [73–75].

CD36 — молекула CD36

Одной из функций молекулы CD36 является перенос жирных кислот. Ген *CD36* экспрессируется в адипоцитах, а также в сердечной и скелетной мышцах, способствует поглощению жирных кислот.

Имеются работы, показывающие активацию CD36 в жировой ткани людей с ожирением [76]. Сообщалось также о нарушении притока жирных кислот и синтеза триглицеридов в адипоцитах, лишённых CD36 [77].

В работах на мышах с нокаутом гена *CD36* наблюдалось снижение прибавки массы тела по сравнению с мышами дикого типа при диете с высоким содержанием жиров [78]. Жировая ткань таких мышей оказалась более чувствительной к инсулину, что, возможно, связано со снижением воспалительной передачи сигналов в макрофагах вместе с уменьшением их миграции [79].

L. Cai и соавт. [80] показали, что CD36 влияет на ремоделирование и увеличение жировой ткани, и это способствует гибели клеток адипоцитов: у мышей с нокаутом гена *CD36* отмечалось снижение гибели клеток в жировой ткани, сопровождаемое уменьшением воспаления и последующим сокращением инфильтрации макрофагами и Т-клетками. Это приводило к улучшению чувствительности к инсулину.

Таким образом, разнообразие генов, экспрессия которых изменяется при ожирении, может измеряться несколькими десятками. На рис. 1 представлены основные процессы, а также гены, связанные с различными

нарушениями обмена веществ, приводящими к ожирению и метаболическому синдрому. Отметим, что на рисунке указаны только гены, рассмотренные в рамках данной работы, а механизмы, с помощью которых избытки калорий могут активировать эти гены, ждут дальнейшего изучения. Тем не менее представленные данные позволяют выделить некие маркёры, ассоциированные с процессом ожирения, что в свою очередь может быть использовано для прогнозирования дальнейшего состояния организма, а также для различного вида терапевтических воздействий, направленных на коррекцию метаболических процессов, связанных с ожирением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ожирение является многофакторным заболеванием, в процессе которого немаловажную роль играет изменение экспрессии различных генов. Среди множества генов для анализа были отобраны 16 кандидатов, функции которых в общем можно представить следующими процессами: метаболизм липидов (*IRX3*, *NPY*, *PPAR* (α , γ), *LPL*, *G6PD*, *LIPE*, *FASN*, *CD36*), метаболизм углеводов (*G6PD*, *PPAR*- α , *MC4R*), чувство сытости (*LEP/LEPR*, *POMC*, *FTO*), термогенез (*UCP1*, *MC4R*), воспаление (*IL-6*), дифференцировка белой и бурой жировых тканей (*IRX3*), активация жировой ткани (*NPY*).

В процессе изучения различных метаболических путей, связанных с изменением экспрессии генов при ожирении, следует учитывать гендерные особенности исследуемой группы.

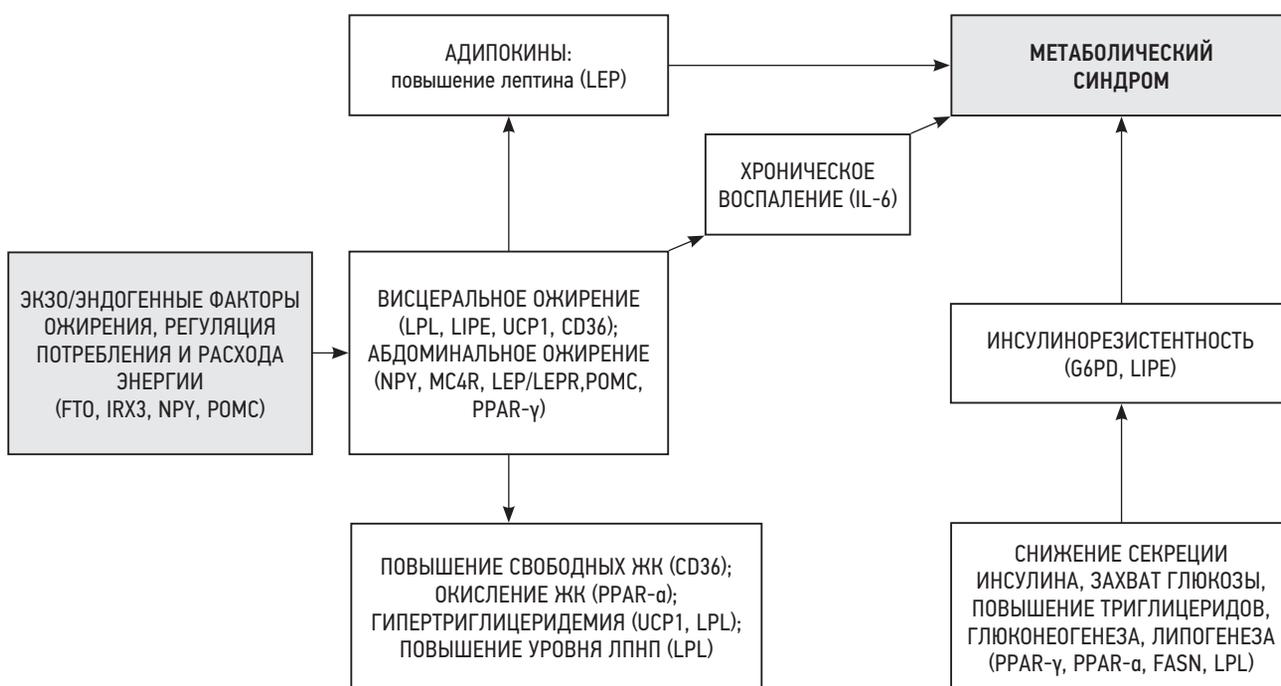


Рис. 1. Основные процессы, ассоциированные с метаболическим синдромом. ЖК — жирные кислоты, ЛПНП — липопротеины низкой плотности.

Представленные данные об изменении экспрессии генов при метаболических процессах, связанных с ожирением, позволяют формировать набор специфических маркеров, которые могут помочь при дальнейшем изучении данной патологии.

Знания о взаимосвязи экспрессии генов и нутриентного состава рационов питания дают основу для дальнейшего исследования возможных вариантов комплексной терапии с целью коррекции ожирения и метаболического синдрома.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Статья подготовлена в рамках темы НИР FNEN-2019-0008 государственного

задания ФГБНУ «Федеральный научный центр пищевых систем им. В.М. Горбатова» РАН (в части анализа генов-маркеров, ассоциированных с процессами ожирения, для оценки терапевтических воздействий, направленных на коррекцию метаболического синдрома), а также при поддержке Российского научного фонда (проект № 21-76-20032) — в части анализа генов термогенеза, также характерных для белой и бурой жировой ткани.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Endalifer M.L., Diress G. Epidemiology, predisposing factors, biomarkers, and prevention mechanism of obesity: a systematic review // *J Obes.* 2020. Vol. 2020, P. 6134362. doi: 10.1155/2020/6134362
- Loos R.J.F., Yeo G.S.H. The genetics of obesity: from discovery to biology // *Nat Rev Gen.* 2022. Vol. 23, P. 120–133. doi: 10.1038/s41576-021-00414-z
- Goutzelas Y., Kontou P., Mamuris Z., et al. Meta-analysis of gene expression data in adipose tissue reveals new obesity associated genes // *Gene.* 2022. Vol. 818, P. 146223. doi: 10.1016/j.gene.2022.146223
- Johnson A.R., Makowski L. Nutrition and metabolic correlates of obesity and inflammation: clinical considerations // *J Nutr.* 2015. Vol. 145, N 5. P. 1131S–1136S. doi: 10.3945/jn.114.200758
- Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement // *J Clin Epidemiol.* 2009. Vol. 62, N 10. P. 1006–1012. doi: 10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135
- Gunawan S., Aulia A., Soetikno V. Development of rat metabolic syndrome models: a review // *Vet World.* 2021. Vol. 14, N 7. P. 1774–1783. doi: 10.14202/vetworld.2021.1774-1783
- Пискунова Ю.В., Казанцева А.Ю., Бакланов А.В., Бажан Н.М. Мутация yellow в локусе agouti устраняет возрастное повышение экспрессии генов белков, регулирующих окисление жирных кислот в мышцах у мышей // *Вавиловский журнал генетики и селекции.* 2018. Т. 22, № 2. С. 265–272. doi: 10.18699/vj18.358
- Sonne S.B., Yadav R., Yin G., et al. Obesity is associated with depot-specific alterations in adipocyte DNA methylation and gene expression // *Adipocyte.* 2017. Vol. 6, N 2. P. 124–133. doi: 10.1080/21623945.2017.1320002
- Vatashchuk M.V., Bayliak M.M., Hurza V.V., et al. Metabolic syndrome: lessons from rodent and drosophila models // *Biomed Res Int.* 2022. Vol. 2022, P. 5850507. doi: 10.1155/2022/5850507
- Zhang Y., Proenca R., Maffei M., et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue // *Nature.* 1994. Vol. 372, N 6505. P. 425–432. doi: 10.1038/372425a0
- Palmisano B.T., Zhu L., Eckel R.H., Stafford J.M. Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism // *Mol Metab.* 2018. Vol. 15. P. 45–55. doi: 10.1016/j.molmet.2018.05.008
- Bazhan N.M., Iakovleva T.V., Dubinina A.D., Makarova E.N. Impact of sex on the adaptation of adult mice to long consumption of sweet-fat diet // *Vavilov Journal of genetics and Breeding.* 2020. Vol. 24, N 8. P. 844–852. doi: 10.18699/VJ20.682
- Macotela Y., Boucher J., Tran T.T., Kahn C.R. Sex and depot differences in adipocyte insulin sensitivity and glucose metabolism // *Diabetes.* 2009. Vol. 58, N 4. P. 803–812. doi: 10.2337/db08-1054
- Makarova E., Kazantseva A., Dubinina A., et al. The same metabolic response to FGF21 administration in male and female obese mice is accompanied by sex-specific changes in adipose tissue gene expression // *Int J Mol Sci.* 2021. Vol. 22, N 19. P. 10561. doi: 10.3390/ijms221910561
- Grove K.L., Fried S.K., Greenberg A.S., et al. A microarray analysis of sexual dimorphism of adipose tissues in high-fat-diet-induced obese mice // *Int J Obes (Lond).* 2010. Vol. 34, N 6. P. 989–1000. doi: 10.1038/ijo.2010.12
- Yazdi F.T., Clee S.M., Meyre D. Obesity genetics in mouse and human: back and forth, and back again // *Peer J.* 2015. Vol. 3, P. e856. doi: 10.7717/peerj.856
- Friedman J.M., Halaas J.L. Leptin and the regulation of body weight in mammals // *Nature.* 1998. Vol. 395, P. 763–770. doi: 10.1038/27376
- Paracchini V., Pedotti P., Taioli E. Genetics of leptin and obesity: a HuGE review // *Am J Epidemiol.* 2005. Vol. 162, N 2. P. 101–114. doi: 10.1093/aje/kwi174
- Lecoutre S., Oger F., Pourpe C., et al. Maternal obesity programs increased leptin gene expression in rat male offspring via epigenetic modifications in a depot-specific manner // *Mol Metab.* 2017. Vol. 6, N 8. P. 922–930. doi: 10.1016/j.molmet.2017.05.010
- Баби́чев В.Н. Организация и функционирование нейроэндокринной системы // *Проблемы эндокринологии.* 2013. Т. 59, № 1. С. 62–69. doi: 10.14341/probl201359162-69
- Toda C., Santoro A., Kim J.D., Diano S. POMC neurons: from birth to death // *Annu Rev Physiol.* 2017. Vol. 79. P. 209–236. doi: 10.1146/annurev-physiol-022516-034110

22. Chhabra K.H., Adams J.M., Jones G.L., et al. Reprogramming the body weight set point by a reciprocal interaction of hypothalamic leptin sensitivity and Pomc gene expression reverts extreme obesity // *Mol Metab.* 2016. Vol. 5, N 10. P. 869–881. doi: 10.1016/j.molmet.2016.07.012
23. Lee A.K., Mojtahed-Jaberi M., Kyriakou T., et al. Effect of high-fat feeding on expression of genes controlling availability of dopamine in mouse hypothalamus // *Nutrition.* 2010. Vol. 26, N 4. P. 411–422. doi: 10.1016/j.nut.2009.05.007
24. Ziotopoulou M., Mantzoros C.S., Hileman S.M., Flier J.S. Differential expression of hypothalamic neuropeptides in the early phase of diet-induced obesity in mice // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000. Vol. 279, N 4. P. E838–E845. doi: 10.1152/ajpendo.2000.279.4.e838
25. Huang X.F., Han M., South T., Storlien L. Altered levels of POMC, AgRP and MC4-R mRNA expression in the hypothalamus and other parts of the limbic system of mice prone or resistant to chronic high-energy diet-induced obesity // *Brain Res.* 2003. Vol. 992, N 1. P. 9–19. doi: 10.1016/j.brainres.2003.08.019
26. Guan X.M., Yu H., Trumbauer M., et al. Induction of neuropeptide Y expression in dorsomedial hypothalamus of diet-induced obese mice // *Neuroreport.* 1998. Vol. 9, N 15. P. 3415–3419. doi: 10.1097/00001756-199810260-00015
27. Clément K., Biebermann H., Farooqi I.S., et al. MC4R agonism promotes durable weight loss in patients with leptin receptor deficiency // *Nat Med.* 2018. Vol. 24, N 5. P. 551–555. doi: 10.1530/ey.15.11.7
28. Vollbach H., Brandt S., Lahr G., et al. Prevalence and phenotypic characterization of MC4R variants in a large pediatric cohort // *Int J Obes.* 2017. Vol. 41. P. 13–22. doi: 10.1038/ijo.2016.161
29. Huszar D., Lynch C.A., Fairchild-Huntress V., et al. Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice // *Cell.* 1997. Vol. 88, N 1. P. 131–141. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81865-6
30. Locke A.E., Kahali B., Berndt S.I., et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology // *Nature.* 2015. Vol. 518, P. 197–206. doi: 10.1038/nature14177
31. Villalobos-Comparán M., Flores-Dorantes M.T., Villarreal-Molina M.T., et al. The FTO gene is associated with adulthood obesity in the Mexican population // *Obesity.* 2008. Vol. 16. P. 2296–2301. doi: 10.1038/oby.2008.367
32. Scuteri A., Sanna S., Chen W.M., et al. Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits // *PLoS Genet.* 2007. Vol. 3, N 7. e115. doi: 10.1371/journal.pgen.0030115.eor
33. Гмошинский И.В., Апрятин С.А., Шарафетдинов Х.Х., и др. Роль транскриптомики в исследовании патогенетических механизмов алиментарного ожирения в клинике и эксперименте // *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2018. Т. 73, № 3. С. 172–180. doi: 10.15690/vramn973
34. Cecil J.E., Tavendale R., Watt P., et al. An obesity associated FTO gene variant and increased energy intake in children // *N Engl J Med.* 2008. Vol. 359. P. 2558–2566. doi: 10.1016/s0084-3954(09)79381-9
35. Timpson N.J., Emmett P.M., Frayling T.M., et al. The fat mass and obesity-associated locus and dietary intake in children // *Am J Clin Nutr.* 2008. Vol. 88. P. 971–978. doi: 10.1093/ajcn/88.4.971
36. Wardle J., Llewellyn C., Sanderson S., Plomin R. The FTO gene and measured food intake in children // *Int J Obes.* 2009. Vol. 33. P. 42–45. doi: 10.1038/ijo.2008.174
37. Hakanen M., Raitakari O.T., Lehtimäki T., et al. FTO genotype is associated with body mass index after the age of seven years but not with energy intake or leisure-time physical activity // *J Clin Endocrinol Metab.* 2009. Vol. 94, N 4. P. 1281–1287. doi: 10.1210/jc.2008-1199
38. Do R., Bailey S.D., Desbiens K., et al. Genetic variants of FTO influence adiposity, insulin sensitivity, leptin levels, and resting metabolic rate in the Quebec Family Study // *Diabetes.* 2008. Vol. 57, N 4. P. 1147–1150. doi: 10.2337/db07-1267
39. Fischer J., Koch L., Emmerling C., et al. Inactivation of the Fto gene protects from obesity // *Nature.* 2009. Vol. 458, N 7240. P. 894–898. doi: 10.1038/nature07848
40. Church C., Lee S., Bagg E.A., et al. A mouse model for the metabolic effects of the human fat mass and obesity associated FTO gene // *PLoS Genet.* 2009. Vol. 5, N 8. P. e1000599. doi: 10.1371/journal.pgen.1000599
41. Church C., Moir L., McMurray F., et al. Overexpression of Fto leads to increased food intake and results in obesity // *Nat Genet.* 2010. Vol. 42. P. 1086–1092. doi: 10.1038/ng.713
42. Уфимцева М.А., Попов А.А., Федотова Л.В., и др. Псориаз и метаболический синдром: обзор литературы // *Ожирение и метаболизм.* 2020. Т. 17, № 4. С. 369–374. doi: 10.14341/omet12517
43. de Araujo T.M., Razolli D.S., Correa-da-Silva F., et al. The partial inhibition of hypothalamic IRX3 exacerbates obesity // *EBioMedicine.* 2019. Vol. 39. P. 448–460. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.11.048
44. Dimitrijevic M., Stanojevic S., Vujic V., et al. Neuropeptide Y and its receptor subtypes specifically modulate rat peritoneal macrophage functions in vitro: counter regulation through Y1 and Y2/5 receptors // *Regul Pept.* 2005. Vol. 124. P. 163–172. doi: 10.1016/j.regpep.2004.07.012
45. Singer K., Morris D.L., Oatmen K.E., et al. Neuropeptide Y is produced by adipose tissue macrophages and regulates obesity-induced inflammation // *PLoS One.* 2013. Vol. 8, N 3. P. e57929. doi: 10.1371/journal.pone.0057929
46. Zhang W., Cline M.A., Gilbert, E.R. Hypothalamus-adipose tissue crosstalk: neuropeptide Y and the regulation of energy metabolism // *Nutr Metab (Lond).* 2014. Vol. 11. P. 27. doi: 10.1186/1743-7075-11-27
47. Segal-Lieberman G., Trombly D.J., Juthani V., et al. NPY ablation in C57BL/6 mice leads to mild obesity and to an impaired refeeding response to fasting // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003. Vol. 284, N 6. P. E1131–E1139. doi: 10.1152/ajpendo.00491.2002
48. Zhang X., Zhang C.C., Yang H., et al. An epistatic interaction between *Pnpla2* and *Lipe* reveals new pathways of adipose tissue lipolysis // *Cells.* 2019. Vol. 8, N 5. P. 395. doi: 10.3390/cells8050395
49. Haemmerle G., Zimmermann R., Hayn M., et al. Hormone-sensitive lipase deficiency in mice causes diglyceride accumulation in adipose tissue, muscle, and testis // *J Biol Chem.* 2002. Vol. 277. P. 4806–4815. doi: 10.1074/jbc.m110355200
50. Voshol P.J., Haemmerle G., Ouwens D.M., et al. Increased hepatic insulin sensitivity together with decreased hepatic triglyceride stores in hormone-sensitive lipase-deficient mice // *Endocrinology.* Vol. 2003, N 144. P. 3456–3462. doi: 10.1210/en.2002-0036
51. Seki M., Miwa A., Ohsaka F., et al. Local free fatty acids trigger the expression of lipopolysaccharide-binding protein in murine white adipose tissue // *Biosci Microbiota Food Health.* 2022. Vol. 41, N 2. P. 54–65. doi: 10.12938/bmfh.2021-061

52. Wang H., Eckel R.H. Lipoprotein lipase: from gene to obesity // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009. Vol. 297, N 2. P. E271–E288. doi: 10.1152/ajpendo.90920.2008
53. Kim J.K., Fillmore J.J., Chen Y., et al. Tissue-specific overexpression of lipoprotein lipase causes tissue-specific insulin resistance // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001. Vol. 98, N 13. P. 7522–7527. doi: 10.1073/pnas.121164498
54. Wang H., Knaub L.A., Jensen D.R., et al. Skeletal muscle-specific deletion of lipoprotein lipase enhances insulin signaling in skeletal muscle but causes insulin resistance in liver and other tissues // *Diabetes.* 2009. Vol. 58, P. 116–124. doi: 10.2337/db07-1839
55. Michalik L., Auwerx J., Berger J.P., et al. International Union of Pharmacology. LXI. Peroxisome proliferator-activated receptors // *Pharmacol Rev.* 2006. Vol. 58, N 4. P. 726–741. doi: 10.1124/pr.58.4.5
56. Chawla A., Repa J.J., Evans R.M., Mangelsdorf D.J. Nuclear receptors and lipid physiology: opening the X-files // *Science.* 2001. Vol. 294. P. 1866–1870. doi: 10.1126/science.294.5548.1866
57. Han L., Shen W.J., Bittner S., et al. PPARs: regulators of metabolism and as therapeutic targets in cardiovascular disease. Part I: PPAR- α // *Future Cardiol.* 2017. Vol. 13, N 3. P. 259–278. doi: 10.2217/fca-2016-0059
58. Lazar M.A. PPAR gamma, 10 years later // *Biochimie.* 2005. Vol. 87, N 1. P. 9–13. doi: 10.1016/j.biochi.2004.10.021
59. Gavrilova O., Haluzik M., Matsusue K., et al. Liver peroxisome proliferator-activated receptor γ contributes to hepatic steatosis, triglyceride clearance, and regulation of body fat mass // *J Biol Chem.* 2003. Vol. 278, N 36. P. 34268–34276. doi: 10.1074/jbc.M300043200
60. Soccio R.E., Li Z., Chen E.R., et al. Targeting PPAR γ in the epigenome rescues genetic metabolic defects in mice // *J Clin Invest.* 2017. Vol. 127, N 4. P. 1451–1462. doi: 10.1172/JCI91211
61. Афанаскина Л.Н., Деревцова С.Н., Синдеева Л.В. и др. Бурая жировая ткань: особенности биологии, участие в энергетическом обмене и ожирении (обзор литературы) // *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2020. Т. 75, № 4. С. 326–330. doi: 10.15690/vramn1316
62. Slocum N., Durrant J.R., Bailey D., et al. Responses of brown adipose tissue to diet-induced obesity, exercise, dietary restriction and ephedrine treatment // *Exp Toxicol Pathol.* 2013. Vol. 65, N 5. P. 549–557. doi: 10.1016/j.etp.2012.04.001
63. Kenji I., Tetsuya Y. UCP1 dependent and independent thermogenesis in brown and beige adipocytes // *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020. Vol. 11, P. 498. doi: 10.3389/fendo.2020.00498
64. Zhang Z., Liew C.W., Handy D.E., et al. High glucose inhibits glucose-6-phosphate dehydrogenase, leading to increased oxidative stress and beta-cell apoptosis // *FASEB J.* 2010. Vol. 24, P. 1497–1505. doi: 10.1096/fj.09-136572
65. Taubes G. Insulin resistance. Prosperity's plague // *Science.* 2009. Vol. 325, N 5938. P. 256–260. doi: 10.1126/science.325_256
66. Hecker P.A., Mapanga R.F., Kimar C.P., et al. Effects of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency on the metabolic and cardiac responses to obesogenic or high-fructose diets // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012. Vol. 303, N 8. P. E959–E972. doi: 10.1152/ajpendo.00202.2012
67. Ma Y., Gao M., Sun H., Liu D. Interleukin-6 gene transfer reverses body weight gain and fatty liver in obese mice // *Biochim Biophys Acta.* 2015. Vol. 1852, N 5. P. 1001–1011. doi: 10.1016/j.bbdis.2015.01.017
68. Wueest S., Konrad D. The role of adipocyte-specific IL-6-type cytokine signaling in FFA and leptin release // *Adipocyte.* 2018. Vol. 7, N 3. P. 226–228. doi: 10.1080/21623945.2018.1493901
69. Ather J.L., Poynter M.E. Serum amyloid A3 is required for normal weight and immunometabolic function in mice // *PLoS One.* 2018. Vol. 13, N 2. P. e0192352. doi: 10.1371/journal.pone.0192352
70. Sindhu S., Thomas R., Shihab P., et al. Obesity is a positive modulator of IL-6R and IL-6 expression in the subcutaneous adipose tissue: significance for metabolic inflammation // *PLoS One.* 2015. Vol. 10, N 7. P. e0133494. doi: 10.1371/journal.pone.0133494
71. Han M.S., White A., Perry R.J., et al. Regulation of adipose tissue inflammation by interleukin 6 // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020. Vol. 117, N 6. P. 2751–2760. doi: 10.1073/pnas.1920004117
72. Khateeb S., Albalawi A., Alkheadaide A. Regulatory effect of diosgenin on lipogenic genes expression in high-fat diet-induced obesity in mice // *Saudi J Biol Sci.* 2021. Vol. 28, N 1. P. 1026–1032. doi: 10.1016/j.sjbs.2020.11.045
73. Berndt J., Kovacs P., Ruschke K., et al. Fatty acid synthase gene expression in human adipose tissue: association with obesity and type 2 diabetes // *Diabetologia.* 2007. Vol. 50, P. 1472–1480. doi: 10.1055/s-2007-982136
74. Turner S.M., Roy S., Sul H.S., et al. Dissociation between adipose tissue fluxes and lipogenic gene expression in ob/ob mice // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007. Vol. 292, N 4. P. E1101–E1109. doi: 10.1152/ajpendo.00309.2005
75. Mayas M.D., Ortega F.J., Macías-González M., et al. Inverse relation between FASN expression in human adipose tissue and the insulin resistance level // *Nutr Metab (Lond).* 2010. Vol. 7. P. 3. doi: 10.1186/1743-7075-7-3
76. Bonen A., Tandon N.N., Glatz J.F., et al. The fatty acid transporter FAT/CD36 is upregulated in subcutaneous and visceral adipose tissues in human obesity and type 2 diabetes // *Int J Obes (Lond).* 2006. Vol. 30. P. 877–883. doi: 10.1038/sj.ijo.0803212
77. Coburn C.T., Knapp F.F. Jr., Febbraio M., et al. Defective uptake and utilization of long chain fatty acids in muscle and adipose tissues of CD36 knockout mice // *J Biol Chem.* 2000. Vol. 275. P. 32523–32529. doi: 10.1074/jbc.m003826200
78. Hajri T., Hall A.M., Jensen D.R., et al. CD36-facilitated fatty acid uptake inhibits leptin production and signaling in adipose tissue // *Diabetes.* 2007. Vol. 56. P. 1872–1880. doi: 10.2337/db06-1699
79. Kennedy D.J., Kuchibhotla S., Westfall K.M., et al. A CD36-dependent pathway enhances macrophage and adipose tissue inflammation and impairs insulin signaling // *Cardiovasc Res.* 2011. Vol. 89. P. 604–613. doi: 10.1093/cvr/cvq360
80. Cai L., Wang Z., Ji A., et al. Scavenger receptor CD36 expression contributes to adipose tissue inflammation and cell death in diet-induced obesity // *PLoS One.* 2012. Vol. 7, N 5. P. e36785. doi: 10.1371/journal.pone.0036785

REFERENCES

1. Endalifer ML, Diress G. Epidemiology, predisposing factors, biomarkers, and prevention mechanism of obesity: a systematic review. *J Obes.* 2020;2020:6134362. doi: 10.1155/2020/6134362
2. Loos RJF, Yeo GSH. The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nat Rev Gen.* 2022;23:120–133. doi: 10.1038/s41576-021-00414-z
3. Goutzelas Y, Kontou P, Mamuris Z, et al. Meta-analysis of gene expression data in adipose tissue reveals new obesity associated genes. *Gene.* 2022;818:146223. doi: 10.1016/j.gene.2022.146223
4. Johnson AR, Makowski L. Nutrition and metabolic correlates of obesity and inflammation: clinical considerations. *J Nutr.* 2015;145(5):1131S–1136S. doi: 10.3945/jn.114.200758
5. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(10):1006–1012. doi: 10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135
6. Gunawan S, Aulia A, Soetikno V. Development of rat metabolic syndrome models: a review. *Vet World.* 2021;14(7):1774–1783. doi: 10.14202/vetworld.2021.1774-1783
7. Piskunova YV, Kazantseva AY, Baklanov AV, Bazhan NM. Mutation yellow in agouti loci prevents age-related increase of skeletal muscle genes regulating free fatty acids oxidation. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding.* 2018;22(2):265–272. (In Russ). doi: 10.18699/vj18.358
8. Sonne SB, Yadav R, Yin G, et al. Obesity is associated with depot-specific alterations in adipocyte DNA methylation and gene expression. *Adipocyte.* 2017;6(2):124–133. doi: 10.1080/21623945.2017.1320002
9. Vatashchuk MV, Bayliak MM, Hurza VV, et al. Metabolic syndrome: lessons from rodent and drosophila models. *Biomed Res Int.* 2022;2022:5850507. doi: 10.1155/2022/5850507
10. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994;372(6505):425–432. doi: 10.1038/372425a0
11. Palmisano BT, Zhu L, Eckel RH, Stafford JM. Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism. *Mol Metab.* 2018;15:45–55. doi: 10.1016/j.molmet.2018.05.008
12. Bazhan NM, Iakovleva TV, Dubinina AD, Makarova EN. Impact of sex on the adaptation of adult mice to long consumption of sweet-fat diet. *Vavilov Journal of genetics and Breeding.* 2020;24(8):844–852. doi: 10.18699/VJ20.682
13. Macotela Y, Boucher J, Tran TT, Kahn CR. Sex and depot differences in adipocyte insulin sensitivity and glucose metabolism. *Diabetes.* 2009;58(4):803–812. doi: 10.2337/db08-1054
14. Makarova E, Kazantseva A, Dubinina A, et al. The same metabolic response to FGF21 administration in male and female obese mice is accompanied by sex-specific changes in adipose tissue gene expression. *Int J Mol Sci.* 2021;22(19):10561. doi: 10.3390/ijms221910561
15. Grove KL, Fried SK, Greenberg AS, et al. A microarray analysis of sexual dimorphism of adipose tissues in high-fat-diet-induced obese mice. *Int J Obes (Lond).* 2010;34(6):989–1000. doi: 10.1038/ijo.2010.12
16. Yazdi FT, Clee SM, Meyre D. Obesity genetics in mouse and human: back and forth, and back again. *Peer J.* 2015;3:e856. doi: 10.7717/peerj.856
17. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature.* 1998;395:763–770. doi: 10.1038/27376
18. Paracchini V, Pedotti P, Taioli E. Genetics of leptin and obesity: a HuGE review. *Am J Epidemiol.* 2005;162(2):101–114. doi: 10.1093/aje/kwi174
19. Lecoutre S, Oger F, Pource C, et al. Maternal obesity programs increased leptin gene expression in rat male offspring via epigenetic modifications in a depot-specific manner. *Mol Metab.* 2017;6(8):922–930. doi: 10.1016/j.molmet.2017.05.010
20. Babichev VN. Organization and functioning of the neuroendocrine system. *Probl Endokrinol (Mosk).* 2013;59(1):62–69. (In Russ). doi: 10.14341/probl201359162-69
21. Toda C, Santoro A, Kim JD, Diano S. POMC neurons: from birth to death. *Annu Rev Physiol.* 2017;79:209–236. doi: 10.1146/annurev-physiol-022516-034110
22. Chhabra KH, Adams JM, Jones GL, et al. Reprogramming the body weight set point by a reciprocal interaction of hypothalamic leptin sensitivity and Pomc gene expression reverts extreme obesity. *Mol Metab.* 2016;5(10):869–881. doi: 10.1016/j.molmet.2016.07.012
23. Lee AK, Mojtahed-Jaberi M, Kyriakou T, et al. Effect of high-fat feeding on expression of genes controlling availability of dopamine in mouse hypothalamus. *Nutrition.* 2010;26(4):411–422. doi: 10.1016/j.nut.2009.05.007
24. Ziotopoulou M, Mantzoros CS, Hileman SM, Flier JS. Differential expression of hypothalamic neuropeptides in the early phase of diet-induced obesity in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000;279(4):E838–E845. doi: 10.1152/ajpendo.2000.279.4.e838
25. Huang XF, Han M, South T, Storlien L. Altered levels of POMC, AgRP and MC4-R mRNA expression in the hypothalamus and other parts of the limbic system of mice prone or resistant to chronic high-energy diet-induced obesity. *Brain Res.* 2003;992(1):9–19. doi: 10.1016/j.brainres.2003.08.019
26. Guan XM, Yu H, Trumbauer M, et al. Induction of neuropeptide Y expression in dorsomedial hypothalamus of diet-induced obese mice. *Neuroreport.* 1998;9(15):3415–3419. doi: 10.1097/00001756-199810260-00015
27. Clément K, Biebermann H, Farooqi IS, et al. MC4R agonism promotes durable weight loss in patients with leptin receptor deficiency. *Nat Med.* 2018;24(5):551–555. doi: 10.1530/ey.15.11.7
28. Vollbach H, Brandt S, Lahr G, et al. Prevalence and phenotypic characterization of MC4R variants in a large pediatric cohort. *Int J Obes.* 2017;41:13–22. doi: 10.1038/ijo.2016.161
29. Huszar D, Lynch CA, Fairchild-Huntress V, et al. Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. *Cell.* 1997;88(1):131–141. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81865-6
30. Locke AE, Kahali B, Berndt SI, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature.* 2015;518:197–206. doi: 10.1038/nature14177
31. Villalobos-Comparán M, Flores-Dorantes MT, Villarreal-Molina MT, et al. The FTO gene is associated with adulthood obesity in the Mexican population. *Obesity.* 2008;16:2296–2301. doi: 10.1038/oby.2008.367
32. Scuteri A, Sanna S, Chen WM, et al. Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits. *PLoS Genet.* 2007;3(7):e115. doi: 10.1371/journal.pgen.0030115.eor
33. Gmshinski IV, Apryatin SA, Sharafetdinov KK, et al. Transcriptomics research in the clinical and experimental investigation of

- pathogenetic mechanisms of alimentary obesity. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2018;73(3):172–180. (In Russ). doi: 10.15690/vramn973
- 34.** Cecil JE, Tavendale R, Watt P, et al. An obesity associated FTO gene variant and increased energy intake in children. *N Engl J Med*. 2008;359:2558–2566. doi: 10.1016/s0084-3954(09)79381-9
- 35.** Timpson NJ, Emmett PM, Frayling TM, et al. The fat mass- and obesity-associated locus and dietary intake in children. *Am J Clin Nutr*. 2008;88:971–978. doi: 10.1093/ajcn/88.4.971
- 36.** Wardle J, Llewellyn C, Sanderson S, Plomin R. The FTO gene and measured food intake in children. *Int J Obes*. 2009;33:42–45. doi: 10.1038/ijo.2008.174
- 37.** Hakonen M, Raitakari OT, Lehtimäki T, et al. FTO genotype is associated with body mass index after the age of seven years but not with energy intake or leisure-time physical activity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(4):1281–1287. doi: 10.1210/jc.2008-1199
- 38.** Do R, Bailey SD, Desbiens K, et al. Genetic variants of FTO influence adiposity, insulin sensitivity, leptin levels, and resting metabolic rate in the Quebec Family Study. *Diabetes*. 2008;57(4):1147–1150. doi: 10.2337/db07-1267
- 39.** Fischer J, Koch L, Emmerling C, et al. Inactivation of the Fto gene protects from obesity. *Nature*. 2009;458(7240):894–898. doi: 10.1038/nature07848
- 40.** Church C, Lee S, Bagg EA, et al. A mouse model for the metabolic effects of the human fat mass and obesity associated FTO gene. *PLoS Genet*. 2009;5(8):e1000599. doi: 10.1371/journal.pgen.1000599
- 41.** Church C, Moir L, McMurray F, et al. Overexpression of Fto leads to increased food intake and results in obesity. *Nat Genet*. 2010;42:1086–1092. doi: 10.1038/ng.713
- 42.** Ufimtseva MA, Popov AA, Fedotova LV, et al. Psoriasis and metabolic syndrome: a review. *Obesity and metabolism*. 2020;17(4):369–374. (In Russ). doi: 10.14341/omet12517
- 43.** de Araujo TM, Razolli DS, Correa-da-Silva F, et al. The partial inhibition of hypothalamic IRX3 exacerbates obesity. *EBioMedicine*. 2019;39:448–460. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.11.048
- 44.** Dimitrijevic M, Stanojevic S, Vujic V, et al. Neuropeptide Y and its receptor subtypes specifically modulate rat peritoneal macrophage functions in vitro: counter regulation through Y1 and Y2/5 receptors. *Regul Pept*. 2005;124:163–172. doi: 10.1016/j.regpep.2004.07.012
- 45.** Singer K, Morris DL, Oatmen KE, et al. Neuropeptide Y is produced by adipose tissue macrophages and regulates obesity-induced inflammation. *PLoS One*. 2013;8(3):e57929. doi: 10.1371/journal.pone.0057929
- 46.** Zhang W, Cline MA, Gilbert E.R. Hypothalamus-adipose tissue crosstalk: neuropeptide Y and the regulation of energy metabolism. *Nutr Metab (Lond)*. 2014;11:27. doi: 10.1186/1743-7075-11-27
- 47.** Segal-Lieberman G, Trombly DJ, Juthani V, et al. NPY ablation in C57BL/6 mice leads to mild obesity and to an impaired refeeding response to fasting. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;284(6):E1131–E1139. doi: 10.1152/ajpendo.00491.2002
- 48.** Zhang X, Zhang CC, Yang H, et al. An epistatic interaction between *Pnpla2* and *Lipe* reveals new pathways of adipose tissue lipolysis. *Cells*. 2019;8(5):395. doi: 10.3390/cells8050395
- 49.** Haemmerle G, Zimmermann R, Hayn M, et al. Hormone-sensitive lipase deficiency in mice causes diglyceride accumulation in adipose tissue, muscle, and testis. *J Biol Chem*. 2002;277:4806–4815. doi: 10.1074/jbc.M110355200
- 50.** Voshol PJ, Haemmerle G, Ouwens DM, et al. Increased hepatic insulin sensitivity together with decreased hepatic triglyceride stores in hormone-sensitive lipase-deficient mice. *Endocrinology*. 2003;144:3456–3462. doi: 10.1210/en.2002-0036
- 51.** Seki M, Miwa A, Ohsaka F, et al. Local free fatty acids trigger the expression of lipopolysaccharide-binding protein in murine white adipose tissue. *Biosci Microbiota Food Health*. 2022;41(2):54–65. doi: 10.12938/bmfh.2021-061
- 52.** Wang H, Eckel RH. Lipoprotein lipase: from gene to obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;297(2):E271–E288. doi: 10.1152/ajpendo.90920.2008
- 53.** Kim JK, Fillmore JJ, Chen Y, et al. Tissue-specific overexpression of lipoprotein lipase causes tissue-specific insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(13):7522–7527. doi: 10.1073/pnas.121164498
- 54.** Wang H, Knaub LA, Jensen DR, et al. Skeletal muscle-specific deletion of lipoprotein lipase enhances insulin signaling in skeletal muscle but causes insulin resistance in liver and other tissues. *Diabetes*. 2009;58:116–124. doi: 10.2337/db07-1839
- 55.** Michalik L, Auwerx J, Berger JP, et al. International Union of Pharmacology. LXI. Peroxisome proliferator-activated receptors. *Pharmacol Rev*. 2006;58(4):726–741. doi: 10.1124/pr.58.4.5
- 56.** Chawla A, Repa JJ, Evans RM, Mangelsdorf DJ. Nuclear receptors and lipid physiology: opening the X-files. *Science*. 2001;294:1866–1870. doi: 10.1126/science.294.5548.1866
- 57.** Han L, Shen WJ, Bittner S, et al. PPARs: regulators of metabolism and as therapeutic targets in cardiovascular disease. Part I: PPAR- α . *Future Cardiol*. 2017;13(3):259–278. doi: 10.2217/fca-2016-0059
- 58.** Lazar MA. PPAR gamma, 10 years later. *Biochimie*. 2005;87(1):9–13. doi: 10.1016/j.biochi.2004.10.021
- 59.** Gavrilova O, Haluzik M, Matsusue K, et al. Liver peroxisome proliferator-activated receptor γ contributes to hepatic steatosis, triglyceride clearance, and regulation of body fat mass. *J Biol Chem*. 2003;278(36):34268–34276. doi: 10.1074/jbc.M300043200
- 60.** Soccio RE, Li Z, Chen ER, et al. Targeting PPAR γ in the epigenome rescues genetic metabolic defects in mice. *J Clin Invest*. 2017;127(4):1451–1462. doi: 10.1172/JCI91211
- 61.** Afanaskina LN, Derevtsova SN, Sindeeva LV, et al. Brown adipose tissue: features of biology, participation in energy metabolism and obesity (literature review). *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;75(4):326–330. (In Russ). doi: 10.15690/vramn1316
- 62.** Slocum N, Durrant JR, Bailey D, et al. Responses of brown adipose tissue to diet-induced obesity, exercise, dietary restriction and ephedrine treatment. *Exp Toxicol Pathol*. 2013;65(5):549–557. doi: 10.1016/j.etp.2012.04.001
- 63.** Kenji I, Tetsuya Y. UCP1 dependent and independent thermogenesis in brown and beige adipocytes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:498. doi: 10.3389/fendo.2020.00498
- 64.** Zhang Z, Liew CW, Handy DE, et al. High glucose inhibits glucose-6-phosphate dehydrogenase, leading to increased oxidative stress and beta-cell apoptosis. *FASEB J*. 2010;24:1497–1505. doi: 10.1096/fj.09-136572
- 65.** Taubes G. Insulin resistance. Prosperity's plague. *Science*. 2009;325(5938):256–260. doi: 10.1126/science.325_256
- 66.** Hecker PA, Mapanga RF, Kimar CP, et al. Effects of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency on the metabolic

- and cardiac responses to obesogenic or high-fructose diets. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012;303(8):E959–E972. doi: 10.1152/ajpendo.00202.2012
67. Ma Y, Gao M, Sun H, Liu D. Interleukin-6 gene transfer reverses body weight gain and fatty liver in obese mice. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1852(5):1001–1011. doi: 10.1016/j.bbadis.2015.01.017
68. Wueest S, Konrad D. The role of adipocyte-specific IL-6-type cytokine signaling in FFA and leptin release. *Adipocyte.* 2018;7(3):226–228. doi: 10.1080/21623945.2018.1493901
69. Ather JL, Poynter ME. Serum amyloid A3 is required for normal weight and immunometabolic function in mice. *PLoS One.* 2018;13(2):e0192352. doi: 10.1371/journal.pone.0192352
70. Sindhu S, Thomas R, Shihab P, et al. Obesity is a positive modulator of IL-6R and IL-6 expression in the subcutaneous adipose tissue: significance for metabolic inflammation. *PLoS One.* 2015;10(7):e0133494. doi: 10.1371/journal.pone.0133494
71. Han MS, White A, Perry RJ, et al. Regulation of adipose tissue inflammation by interleukin 6. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(6):2751–2760. doi: 10.1073/pnas.1920004117
72. Khateeb S, Albalawi A, Alkhedaide A. Regulatory effect of diosgenin on lipogenic genes expression in high-fat diet-induced obesity in mice. *Saudi J Biol Sci.* 2021;28(1):1026–1032. doi: 10.1016/j.sjbs.2020.11.045
73. Berndt J, Kovacs P, Ruschke K, et al. Fatty acid synthase gene expression in human adipose tissue: association with obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2007;50:1472–1480. doi: 10.1055/s-2007-982136
74. Turner SM, Roy S, Sul HS, et al. Dissociation between adipose tissue fluxes and lipogenic gene expression in ob/ob mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;292(4):E1101–E1109. doi: 10.1152/ajpendo.00309.2005
75. Mayas MD, Ortega FJ, Macías-González M, et al. Inverse relation between FASN expression in human adipose tissue and the insulin resistance level. *Nutr Metab (Lond).* 2010;7:3. doi: 10.1186/1743-7075-7-3
76. Bonen A, Tandon NN, Glatz JF, et al. The fatty acid transporter FAT/CD36 is upregulated in subcutaneous and visceral adipose tissues in human obesity and type 2 diabetes. *Int J Obes (Lond).* 2006;30:877–883. doi: 10.1038/sj.ijo.0803212
77. Coburn CT, Knapp FF Jr, Febbraio M, et al. Defective uptake and utilization of long chain fatty acids in muscle and adipose tissues of CD36 knockout mice. *J Biol Chem.* 2000;275:32523–32529. doi: 10.1074/jbc.m003826200
78. Hajri T, Hall AM, Jensen DR, et al. CD36-facilitated fatty acid uptake inhibits leptin production and signaling in adipose tissue. *Diabetes.* 2007;56:1872–1880. doi: 10.2337/db06-1699
79. Kennedy DJ, Kuchibhotla S, Westfall KM, et al. A CD36-dependent pathway enhances macrophage and adipose tissue inflammation and impairs insulin signalling. *Cardiovasc Res.* 2011;89:604–613. doi: 10.1093/cvr/cvq360
80. Cai L, Wang Z, Ji A, et al. Scavenger receptor CD36 expression contributes to adipose tissue inflammation and cell death in diet-Induced obesity. *PLoS One.* 2012;7(5):e36785. doi: 10.1371/journal.pone.0036785

ОБ АВТОРАХ

* **Карabanов Сергей Юрьевич**, к.в.н.;
адрес: Россия, 109316, Москва, ул. Талалихина, д. 26;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1688-4045>;
eLibrary SPIN: 8046-1515;
e-mail: s.karabanov@fnpcs.ru

Чернуха Ирина Михайловна, д.т.н., профессор,
академик РАН;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4298-0927>;
eLibrary SPIN: 3423-3754;
e-mail: imcher@inbox.ru

Кибиткина Анастасия Анатольевна, аспирант;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6934-7342>;
eLibrary SPIN: 7063-6360;
e-mail: anastasja@list.ru

Федулова Лилия Вячеславовна, д.т.н.,
профессор РАН;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3573-930X>;
eLibrary SPIN: 4079-2394;
e-mail: l.fedulova@fnpcs.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

* **Sergey Yu. Karabanov**, Cand. Sci. (Vet.);
address: 26 Talalikhina street, 109316 Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1688-4045>;
eLibrary SPIN: 8046-1515;
e-mail: s.karabanov@fnpcs.ru

Irina M. Chernukha, Dr. Sci. (Tech.), Professor, Academician of the
Russian Academy of Sciences;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4298-0927>;
eLibrary SPIN: 3423-3754;
e-mail: imcher@inbox.ru

Anastasiya A. Kibitkina, PhD, Student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6934-7342>;
eLibrary SPIN: 7063-6360;
e-mail: anastasja@list.ru

Liliya V. Fedulova, Dr. Sci. (Tech.), Professor of the Russian
Academy of Sciences;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3573-930X>;
eLibrary SPIN: 4079-2394;
e-mail: l.fedulova@fnpcs.ru