

## РОЛЬ НЕКОТОРЫХ ЦИТОКИНОВ (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-18, ИЛ-22, ФНО- $\alpha$ ) В ГЕНЕЗЕ ОЖИРЕНИЯ

Рашидова М.А.<sup>1</sup>, Даренская М.А.<sup>1</sup>, Колесникова Л.И.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, e-mail: rashidovama@mail.ru;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет», Иркутск

---

Ожирение называют эпидемией XXI века в силу его глобального и неуклонного распространения среди взрослого и детского населения. По данным Росстата, в Российской Федерации более 20% людей страдают ожирением, а также 40% имеют избыточную массу тела. Ожирение сопровождается высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа, остеоартрита, рака молочной железы, яичников, печени и толстой кишки. В последние годы все чаще появляются сведения о роли иммунной системы в развитии ожирения: обнаружен повышенный синтез цитокинов, в том числе адипоцитами цитокинов, которые поддерживают системный воспалительный процесс невысокой интенсивности. При ожирении происходит повышение уровня провоспалительных маркеров в плазме (ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1), а также инфильтрация макрофагов в жировую ткань. В связи с этим ожирение рассматривается как состояние хронического подострого воспаления. Мнения по поводу участия ИЛ-18 и ИЛ-22 в развитии ожирения противоречивы и требуют дальнейшего изучения. В обзоре обобщены современные представления о роли интерлейкинов в ожирении. Литературный поиск осуществляли в базе данных PubMed, eLIBRARY с использованием ключевых слов: «интерлейкины», «ожирение», «цитокины», «ИЛ-1», «ИЛ-6», «ИЛ-18», «ИЛ-22», «ФНО- $\alpha$ ».

---

Ключевые слова: ожирение, интерлейкины, цитокины, интерлейкин-1, интерлейкин-6, интерлейкин-18, интерлейкин-22, ФНО- $\alpha$ .

## THE ROLE OF SOME CYTOKINES (IL-1, IL-6, IL-18, IL-22, TNF- $\alpha$ ) IN THE GENESIS OF OBESITY

Rashidova M.A.<sup>1</sup>, Darenskaya M.A.<sup>1</sup>, Kolesnikova L.I.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Federal State Public Scientific Institution «Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems», Irkutsk, e-mail: rashidovama@mail.ru;

<sup>2</sup>Irkutsk State University, Irkutsk

---

Due to its global and steady spread among the adult and child population, obesity is called the epidemic of the XXI century. According to the Rosstat in the Russian Federation, more than 20% of people are obese, and 40% are overweight. Obesity is associated with a risk of cardiovascular diseases, type 2 diabetes mellitus, osteoarthritis, breast, ovarian, liver and colorectal cancers. Information about the role of the immune system in the development of obesity in recent years has been increasingly emerging: increased synthesis of cytokines, including cytokine adipocytes, which support the systemic inflammatory process of low intensity, has been discovered. There are an increasing of the level of pro-inflammatory markers in plasma (IL-6, TNF- $\alpha$  and IL-1) with obesity, as well as an infiltration of macrophages into adipose tissue. In this connection, obesity is considered as a state of chronic subacute inflammation. Information about the role of IL-18 and IL-22 in the development of obesity is contradictory and requires further study. This review summarizes the current representation of the role of interleukins in obesity. The literature search was performed in the database PubMed, eLIBRARY using key words: «obesity», «interleukins», «cytokines», «IL-1», «IL-6», «IL-18», «IL-22», «TNF- $\alpha$ ».

---

Keywords: obesity, interleukins, cytokines, interleukin-1, interleukin-6, interleukin-18, interleukin-22, TNF- $\alpha$ .

Ожирение – это хроническое заболевание обмена веществ, вызванное чрезмерным накоплением жировых отложений [1]. Глобальное распространение ожирения ежегодно стремительно растет [2]. При ожирении происходят нарушения деятельности большинства органов и систем организма человека [1]. Все чаще ожирением страдают подростки и лица трудоспособного репродуктивного возраста [1, 3]. Метаболический синдром представляет собой состояние, характеризующееся ожирением, резистентностью к инсулину, артериальной

гипертензией и гиперлипидемией, что приводит к развитию ряда заболеваний, включая сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистые заболевания, неалкогольный стеатогепатит и рак [3, 4]. Эти метаболические заболевания являются ведущими причинами смерти в настоящее время [5]. Таким образом, ожирение представляется проблемой общественного здравоохранения и клинической медицины во всем мире [6].

В клинической практике ожирение диагностируется, если индекс массы тела (ИМТ) превышает 30 кг/м<sup>2</sup> [2]. ИМТ является самым распространенным показателем для оценки ожирения, в то же время он недостаточно точный, так как ожирение оценивается лишь на основе веса человека, без учета мышечной массы. Люди, имеющие одинаковый ИМТ, могут иметь совершенно разное состояние здоровья и факторы риска [2]. У людей атлетического телосложения определение ИМТ является низкоинформативным показателем в связи с тем, что у большинства людей с таким телосложением деятельность связана с физическим трудом или активными физическими тренировками, результатом которых является увеличение мышечной массы [3]. Основной функцией жировой ткани является запасание избытка энергии, однако, помимо этого, жировая ткань – это эндокринный орган, который секретирует большой диапазон провоспалительных цитокинов и адипокинов, при этом индуцируя состояние хронического субвоспаления [5]. Жировая ткань является ключевым связующим звеном в метаболических коммуникациях, осуществляет регулирование процесс репродукции, координирует функции иммунной системы, контролирует чувствительность тканей к инсулину, сосудистый тонус, костный метаболизм и гемопоэз; обеспечивает терморегуляцию [1, 2]. Изучение патофизиологических механизмов, лежащих в основе ожирения, имеет решающее значение для разработки эффективных терапевтических стратегий борьбы с этим заболеванием, вызывающим множество патологий, включая развитие «провоспалительного состояния».

Целью настоящего обзора является анализ данных исследований мировой литературы, посвященных изучению роли цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-18, ИЛ-22, ФНО- $\alpha$ ) в генезе ожирения.

### **Взаимосвязь провоспалительных цитокинов и ожирения**

Интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ) являются провоспалительными цитокинами, которые оказывают влияние на развитие ожирения, а также сопутствующие заболевания, к которым относятся артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа (СД 2) и метаболические нарушения. Противовоспалительные цитокины участвуют в регуляции энергетического баланса, липидного и углеводного обменов [7].

Среди провоспалительных цитокинов ИЛ-6 является ключевым в процессе активации иммунного ответа. ИЛ-6 служит фактором дифференцировки лимфоцитов и синтеза белков острой фазы в печени, оказывает влияние на гормональные изменения при эндокринологических нарушениях [8]. Предполагается, что ИЛ-6 может влиять на повышение уровня свободных жирных кислот. Концентрация ИЛ-6 повышена у пациентов с нарушениями липидного обмена и резистентностью к инсулину [9].

Ряд исследователей утверждают, что во время начала физических упражнений происходит выраженное повышение концентрации ИЛ-6 в мышечной ткани. Возможно, скелетные мышцы являются важной мишенью действия этого цитокина [10]. Исследования М.А. Febbraio et al. показали, что ИЛ-6 может способствовать захвату и утилизации глюкозы работающими мышцами [11].

ИЛ-6 способствует снижению веса, так как обладает липолитическим действием, помимо этого, он играет важную роль в развитии воспалительной реакции и способен индуцировать развитие периферической инсулинорезистентности в печени и жировой ткани [12]. Ведущим механизмом повреждения клеток является повышенное содержание активных форм кислорода (АФК). ИЛ-6 индуцирует выработку АФК, вызывая окислительный стресс (ОС) [13]. ОС – процесс повреждения клетки в результате окисления. Поскольку жировая ткань является органом, секретирующим адипокины, которые, в свою очередь, генерируют АФК, жировая ткань считается независимым фактором формирования системного ОС [14]. Существует несколько механизмов, с помощью которых ожирение вызывает ОС [14, 15, 16]. Первым из них является митохондриальное и пероксисомальное окисление жирных кислот, которое может продуцировать АФК в реакциях окисления, тогда как другим механизмом является избыточное потребление кислорода, которое генерирует свободные радикалы в митохондриальной дыхательной цепи, что обнаруживается в сочетании с окислительным фосфорилированием в митохондриях [16]. Продукты, богатые липидами, также способны генерировать АФК, поскольку они могут изменять кислородный обмен. Было обнаружено, что при увеличении жировой ткани активность антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутаза (СОД), каталаза (КАТ) и глутатионпероксидаза (ГП), значительно снижается [13].

В связи с этим системное повышение уровня ИЛ-6 приведет к неблагоприятным последствиям. Хроническое повышение уровня ИЛ-6 в плазме крови ассоциировано с ожирением и инсулинорезистентностью, однако снижение секреции и нарушение действия ИЛ-6 являются доказанными факторами риска развития ожирения [17].

ФНО- $\alpha$ , подобно ИЛ-6, является провоспалительным цитокином, характеризующимся широким спектром функций, которые также включают цитотоксическое и цитостатическое

действие против раковых клеток [18]. ФНО- $\alpha$  секретируется главным образом макрофагами и лимфоцитами в ответ на повреждение клеток, вызванное инфекцией или злокачественной трансформацией [19]. Однако он также может секретироваться многими другими типами клеток и тканей, например адипоцитами [20]. ФНО- $\alpha$  оказывает значительное влияние на метаболизм и функцию жировой ткани. Он способен ингибировать липопротеиновую липазу как на уровне мРНК, так и на уровне белка. Он также ингибирует экспрессию двух основных регуляторов дифференцировки жировой ткани: фактора транскрипции ССААТ, который увеличивает связывание альфа-белков (С/ЕВР- $\alpha$ ), и ядерного рецептора РРАР. Как следствие, наблюдаются изменения в экспрессии белков жировой ткани, таких как LPL, АР2, синтеза жирных кислот, ацетил-КоА-карбоксилаза, глицерол-3-фосфатдегидрогеназа, рецептора глюкозы GLUT4 и др. [21, 22, 23]. Более того, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 способны влиять на уровень секреции друг друга [24].

Провоспалительный цитокин ИЛ-1 состоит из двух субъединиц: ИЛ-1 $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ . Они оказывают свои эффекты через рецепторы ИЛ-1 (I и II типов), а также через рецептор антагониста (ИЛ-РА). ИЛ-1 $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  являются одними из ключевых медиаторов воспаления.

Исследования J.-Y. Um et al. показали положительную корреляцию между повышенным индексом массы тела (ИМТ) и повышенным уровнем ИЛ-1 $\alpha$  в плазме у женщин с ожирением. Также были обнаружены сильные ассоциации между повышенным ИМТ и полиморфизмами ИЛ-1 $\alpha$  (С - 889 Т (rs1800587), G + 4845 Т (rs17561) у женщин с ожирением [25]. Результаты исследований *in vivo* показали, что дефицит ИЛ-1 $\alpha$  может предотвратить развитие непереносимости глюкозы после диеты с высоким содержанием жиров [26]. Sun et al. продемонстрировали, что ИЛ-1 $\alpha$  может активировать провоспалительные цитокины (ИЛ-8, ИЛ-6 и ИЛ-1 $\beta$ ), которые впоследствии ингибируют дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани человека в адипоциты [27]. Кроме того, сообщалось, что дефицит ИЛ-1 $\alpha$  может ингибировать расширение эпидидимальной белой жировой ткани и уменьшать рост адипоцитов [26]. Следовательно, хотя ИЛ-1 $\alpha$  может предотвращать дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани человека в адипоциты, он также может приводить к экспансии белой жировой ткани. Все это приводит к гипертрофии адипоцитов, что способно привести к накоплению адипоцитов, воспалению и ожирению [28].

Подобно ИЛ-1 $\alpha$ , уровень ИЛ-1 $\beta$  в плазме повышен у людей с ожирением. ИЛ-1 $\beta$  участвует в активации лимфоцитов и макрофагов, является одним из медиаторов реакций острой фазы воспаления. Поскольку ИЛ-1 $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  могут связываться с рецептором ИЛ-1 I типа, они могут стимулировать сходные пути. В соответствии с этим ИЛ-1 $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  могут способствовать резистентности к инсулину у лиц с ожирением [28].

### **Уровень интерлейкина-18 и ожирение**

Интерлейкин-18 (ИЛ-18) является членом семейства ИЛ-1. Он широко экспрессируется во многих клетках и/или тканях млекопитающих, включая печень, жировую ткань, скелетные мышцы, поджелудочную железу, головной мозг и эндотелий. ИЛ-18 наиболее известен своей ролью в воспалительных процессах.

В ряде исследований была показана связь ИЛ-18 с ожирением [29, 30, 31]. В крупном поперечном популяционном исследовании, в котором приняли участие 955 человек в возрасте от 27 до 77 лет, было показано, что повышение значения уровня ИЛ-18 было ассоциировано с резистентностью к инсулину, ожирением и сопровождалось повышенными значениями ИЛ-6 и С-реактивного белка [29]. Другие исследователи предполагают, что жировая ткань не может быть основным источником ИЛ-18 у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом [30]. Исследователи утверждали, что уровень ИЛ-18 в плазме пациентов снижался при потере веса, при этом не было замечено никакого влияния на экспрессию ИЛ-18 жировой ткани [30]. В других исследованиях обнаружили, что уровень ИЛ-18 резко повышается в плазме при гипергликемии, его концентрация значительно снижается при физических нагрузках [32].

Экспрессия ИЛ-18 была продемонстрирована в скелетных мышцах здоровых людей [33, 34]. Недавно было экспериментально показано, что инфузия ФНО- $\alpha$  вызывала снижение поглощения глюкозы и увеличение экспрессии ИЛ-18 в ткани скелетных мышц человека, но не в жировой ткани, и авторы предполагают, что жировая ткань вряд ли может быть основным источником ИЛ-18 [35]. Тем не менее, до сих пор не ясно, может ли мышечная ткань быть основным источником циркулирующего ИЛ-18 у пациентов с ожирением.

У генетически модифицированных мышей с дефицитом ИЛ-18 развиваются гиперфагия, ожирение и резистентность к инсулину, которые могут быть устранены с помощью введения рекомбинантного ИЛ-18 [36]. Кроме того, было показано, что у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа в мононуклеарных клетках периферической крови в ответ на стимуляцию ИЛ-18 вырабатывается значительно меньше интерферона гамма по сравнению с контролем, скорее всего, из-за сниженной экспрессии  $\beta$ -цепи рецептора ИЛ-18. Авторы ввели понятие резистентности к ИЛ-18 как потенциальное объяснение повышенных уровней ИЛ-18 у пациентов с ожирением и СД 2-го типа [37]. Это наблюдение подтверждается несколькими исследованиями, в которых сообщается о нарушении функции лейкоцитов и повышенной восприимчивости к инфекциям у пациентов с диабетом 2-го типа [38, 39].

Несколько исследований подтверждают ключевую роль ИЛ-18 в патогенезе ожирения. Тем не менее, точная роль ИЛ-18 при данном заболевании нуждается в уточнении. Показано, что изменения образа жизни, такие как диета и физические упражнения, снижают уровни ИЛ-18 в популяциях с метаболическими нарушениями и ожирением. Однако вклад жировой ткани

и мышечной ткани в регуляцию циркулирующего уровня ИЛ-18, а также потенциальная роль резистентности к ИЛ-18 требуют дальнейшего изучения.

### **Взаимосвязь уровня интерлейкина-22 с развитием ожирения**

В 2000 г. группой исследователей была открыта новая молекула – интерлейкин-22 (ИЛ-22) – представитель семейства ИЛ-10, который вырабатывается преимущественно CD4+ Т-хелперами (Th1, Th17, Th22) [40]. Ряд исследователей предполагают, что ИЛ-22, полученный из Т-клеток, усиливает воспаление в жировой ткани посредством ИЛ-1 $\beta$  и снижает чувствительность к инсулину в гепатоцитах, способствуя развитию ожирения и сахарного диабета [41, 42]. ИЛ-22 выполняет различные функции, включая регуляцию воспалительных реакций, координацию между врожденным и адаптивным иммунитетом, модуляцию метаболических изменений, целостность эпителиальных клеток и выживание клеток. Однако конкретные клеточные мишени и механизмы ИЛ-22-опосредованного ожирения в значительной степени неизвестны. ИЛ-22 играет важную роль в обеспечении антимикробного иммунитета и поддержании целостности слизистого барьера в кишечнике [43]. Учитывая связь между измененным составом микробиома кишечника, хроническим воспалением и метаболическими нарушениями, можно сделать вывод, что ИЛ-22 способствует регуляции метаболических функций посредством модуляции иммунитета слизистой оболочки [44, 45].

Поскольку клетки, секретирующие ИЛ-22, широко распространены в желудочно-кишечном тракте, где поглощаются питательные вещества, вполне вероятно, что взаимодействие между этими клетками и миелоидными клетками участвует в балансе образования жировой ткани. Накопленные на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что ИЛ-22 играет роль в иммунной воспалительной системе в контексте ожирения и его метаболических последствий, но роль ИЛ-22 в регуляции метаболизма чрезвычайно сложна и, таким образом, все еще остается спорной [46]. Сообщалось, что ИЛ-22 не играет никакой роли в развитии ожирения и метаболических изменений у мышей [43, 47]. Однако было интересно отметить, что ИЛ-22 заметно снижает массу тела, снижает уровень глюкозы в крови и облегчает метаболические осложнения, вызванные диетой с высоким содержанием жиров [46, 48]. Напротив, более высокие уровни ИЛ-22-продуцирующих Th-клеток наблюдались у людей с СД 2-го типа [46, 49], а уровни ИЛ-22 в крови у лиц с ожирением и СД 2-го типа были повышены по сравнению с контрольными [50]. Кроме того, было показано, что количество ИЛ-22+ CD4 + клеток выше в жировой ткани у людей с ожирением [40].

Мнения по поводу участия ИЛ-22 в развитии ожирения противоречивы и требуют дальнейшего изучения.

### **Заключение**

Проведенный анализ литературы показал, что интерлейкины участвуют в процессе развития ожирения. Провоспалительные цитокины экспрессируются при ожирении. Так как воспаление является адаптивным и, что немаловажно, энергозатратным процессом, быстрая мобилизация накопленных запасов энергии цитокинами, такими как интерлейкины, имеет решающее значение при воспалительной реакции. Резюмируя вышеизложенное, можно полагать, что роль интерлейкинов в метаболизме и энергетическом гомеостазе сложнее, чем казалось на первый взгляд, и в последнее время накапливаются данные о том, что для некоторых интерлейкинов недостаточность так же нежелательна, как и избыточное производство. Очень интересным представляется поиск ассоциаций ИЛ-18 и ИЛ-22 в иммунном воспалительном процессе с точки зрения ожирения.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке Совета по грантам Президента РФ (№ НШ-33382.2022.1.4).*

### Список литературы

1. Романица А.И., Поляков В.М., Погодина А.В., Мясищев Н.А., Климкина Ю.Н., Рычкова Л.В. Подросток с ожирением: социально-психологический портрет // Acta Biomedica Scientifica. 2020. Т. 5. № 6. С.179-187. DOI: 10.29413/ABS.2020-5.6.21.
2. Лескова И.В., Ершова Е.В., Никитина Е.А., Красниковский В.Я., Ершова Ю.А., Адамская Л.В. Ожирение в России: современный взгляд под углом социальных проблем // Ожирение и метаболизм. 2019. Т. 16. № 1. С. 20-26. DOI: 10.14341/omet9988.
3. Darenskaya M.A., Gavrilova O.A., Rychkova L.V., Kravtsova O.V., Grebenkina L.A., Osipova E.V., Kolesnikov S.I., Kolesnikova L.I. The assessment of oxidative stress intensity in adolescents with obesity by the integral index. International Journal of Biomedicine. 2018. vol. 8. no. 1. P. 37-41. DOI: 10.21103/Article8(1)\_OA5.
4. Darenskaya M.A., Kolesnikova L.I., Rychkova L.V., Kravtsova O.V., Semenova N.V., Kolesnikov S.I. Relationship between lipid metabolism state, lipid peroxidation and antioxidant defense system in girls with constitutional obesity. AIMS Molecular Science. 2021. vol. 8. no. 2. P. 117-126. DOI: 10.3934/molsci.2021009.
5. Звенигородская Л.А., Хомерики С.Г., Лычкова А.Э. Метаболический тандем неалкогольной жировой болезни печени и сахарного диабета II типа // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019. Т. 166. № 6. С.80–85. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-166-6-80-85.
6. Рычкова Л.В., Погодина А.В., Аюрова Ж.Г., Климкина Ю.Н. Ожирение и связанное со здоровьем качество жизни в этнических группах подростков, проживающих в сельских

- районах Республики Бурятия // Бюллетень сибирской медицины. 2018. Т. 17. № 3. С. 105-114. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-3-105-114.
7. Kern L., Mittenbühler M.J., Vesting A.J., Ostermann A.L., Wunderlich C.M., Wunderlich F.T. Obesity-Induced TNF $\alpha$  and IL-6 Signaling: The Missing Link between Obesity and Inflammation-Driven Liver and Colorectal Cancers. *Cancers (Basel)*. 2018. vol. 11. no. 1. P. 24. DOI: 10.3390/cancers11010024.
  8. Widjaja A.A., Chothani S.P., Cook S.A. Different roles of interleukin 6 and interleukin 11 in the liver: implications for therapy. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2020. P. 1-6. DOI: 10.1080/21645515.2020.1761203.
  9. Rehman K., Akash M.SH., Liaqat A., Kamal S., Qadir M.I., Rasul A. Role of Interleukin-6 in Development of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Mellitus. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2017. vol. 27. no. 3. P. 229-236. DOI: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2017019712.
  10. Rogeri P.S., Gasparini S.O., Martins G.L., Costa L.K.F., Araujo C.C., Lugaresi R., Kopfler M., Lancha A.H. Jr. Crosstalk Between Skeletal Muscle and Immune System: Which Roles Do IL-6 and Glutamine Play? *Front. Physiol*. 2020. vol. 11. P. 582258. DOI: 10.3389/fphys.2020.582258.
  11. Febbraio M.A., Hiscock N., Sacchetti M., Fischer C.P., Pedersen B.K. Interleukin-6 is a novel factor mediating glucose homeostasis during skeletal muscle contraction. *Diabetes*. 2004. vol. 53. P. 1643-1648. DOI: 10.2337/diabetes.53.7.1643.
  12. Маркова Т.Н., Мищенко Н.К., Петина Д.В. Адипоцитокины: современный взгляд на дефиницию, классификацию и роль в организме // Проблемы эндокринологии. 2022. Т. 68. № 1. С.73-80. DOI: 10.14341/probl12805.
  13. Fernández-Sánchez A., Madrigal-Santillán E., Bautista M., Esquivel-Soto J., Morales-González A., Esquivel-Chirino C., Durante-Montiel I., Sánchez-Rivera G., Valadez-Vega C., Morales-González J.A. Inflammation, oxidative stress, and obesity. *Int. J. Mol Sci*. 2011. vol. 12. no. 5. P. 3117-32. DOI: 10.3390/ijms12053117.
  14. Darenskaya M.A., Rychkova L.V., Kolesnikov S.I., Kravtsova O.V., Semenova N.V., Brichagina A., Bliznyuk A., Yuzvak N., Rashidova M.A., Kolesnikova L.I. Oxidative stress index levels in asian adolescents with exogenous-constitutional obesity. *International Journal of Biomedicine*. 2022. vol. 12. no. 1. P. 142-146. DOI: 10.21103/Article12(1)\_OA16.
  15. Колесникова Л.И., Рычкова Л.В., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., Гаврилова О.А., Жданова Л.В., Булдаева Е.А., Колесников С.И. Показатели редокс-статуса у подростково-монголоидов при развитии экзогенно-конституционального ожирения и жирового гепатоза // Вопросы питания. 2018. Т. 87. № 5. С. 13-19. DOI: 10.24411/0042-8833-2018-10048.
  16. Larosa V., Remacle C. Insights into the respiratory chain and oxidative stress. *Biosci Rep*. 2018. vol. 38. no. 5. P. BSR20171492. DOI: 10.1042/BSR20171492.



17. Maculewicz E., Antkowiak B., Antkowiak O., Mastalerz A., Białek A., Cywińska A., Borecka A., Humińska-Lisowska K., Garbacz A., Lorenz K., Szarska E., Michałowska-Sawczyn M., Dziuda Ł., Ciężczyk P. IL-6 Polymorphisms Are Not Related to Obesity Parameters in Physically Active Young Men. *Genes (Basel)*. 2021. vol. 12. no. 10. P. 1498. DOI: 10.3390/genes12101498.
18. Liu C., Chu D., Kalantar-Zadeh K., George J., Young H.A., Liu G. Cytokines: From Clinical Significance to Quantification. *Advanced Science*. 2021. vol. 8. no. 15. P. 2004433. DOI: 10.1002/advs.202004433.
19. Jang D.I., Lee A.H., Shin H.Y., Song H.R., Park J.H., Kang T.B., Lee S.R., Yang S.H. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- $\alpha$ ) in Autoimmune Disease and Current TNF- $\alpha$  Inhibitors in Therapeutics. *Int. J. Mol Sci.* 2021. vol. 22. no. 5. P. 2719. DOI: 10.3390/ijms22052719.
20. Aquilano K., Ceci V., Gismondi A., De Stefano S., Iacovelli F., Faraonio R., Di Marco G., Poerio N., Minutolo A., Minopoli G., Marccone A., Fraziano M., Tortolici F., Sennato S., Casciardi S., Potestà M., Bernardini R., Mattei M., Falconi M., Montesano C., Rufini S., Canini A., Lettieri-Barbato D. Adipocyte metabolism is improved by TNF receptor-targeting small RNAs identified from dried nuts. *Commun Biol.* 2019. vol. 317. no. 2. DOI: 10.1038/s42003-019-0563-7.
21. Sethi J.K., Hotamisligil G.S. Metabolic Messengers: tumour necrosis factor. *Nat Metab.* 2021 vol. 3. P. 1302–1312. DOI: 10.1038/s42255-021-00470-z.
22. Han M.S., White A., Perry R.J., Camporez J.P., Hidalgo J., Shulman G.I., Davis R.J. Regulation of adipose tissue inflammation by interleukin 6. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020. P. 201920004. DOI: 10.1073/pnas.1920004117.
23. Boughanem H., Cabrera-Mulero A., Millán-Gómez M., Garrido-Sánchez L., Cardona F., Tinahones F.J., Moreno-Santos I., Macías-González M. Transcriptional Analysis of FOXO1, C/EBP- $\alpha$  and PPAR- $\gamma$ 2 Genes and Their Association with Obesity-Related Insulin Resistance. *Genes (Basel)*. 2019. vol. 10. no. 9. P. 706. DOI: 10.3390/genes10090706.
24. Skartsis N., Peng Y., Ferreira L.M.R., Nguyen V., Ronin E., Muller Y.D., Vincenti F., Tang Q. IL-6 and TNF $\alpha$  Drive Extensive Proliferation of Human Tregs Without Compromising Their Lineage Stability or Function. *Front. Immunol.* 2021. vol. 12. P. 783282. DOI: 10.3389/fimmu.2021.783282.
25. Um J.Y., Rim H.K., Kim S.J., Kim H.L., Hong S.H. Functional polymorphism of IL-1 alpha and its potential role in obesity in humans and mice. *PLoS One*. 2011. vol. 6. no. 12. P. e29524. DOI: 10.1371/journal.pone.0029524.
26. Bridge-Comer P.E., Plows J.F., Ramzan F., Patel R., Ganapathy T.P., Stanley J.L., Vickers M.H., Reynolds C.M. Interleukin 1 Receptor 1 Knockout and Maternal High Fat Diet Exposure Induces Sex-Specific Effects on Adipose Tissue Adipogenic and Inflammatory Gene Expression in Adult Mouse Offspring. *Front. Physiol.* 2020. vol. 11. P. 601. DOI: 10.3389/fphys.2020.00601.

27. Sun X., Zou T., Zuo C., Zhang M., Shi B., Jiang Z., Cui H., Liao X., Li X., Tang Y., Liu Y., Liu X. IL-1 $\alpha$  inhibits proliferation and adipogenic differentiation of human adipose-derived mesenchymal stem cells through NF- $\kappa$ B- and ERK1/2-mediated proinflammatory cytokines. *Cell Biol Int.* 2018. vol. 42. no. 7. P. 794-803. DOI: 10.1002/cbin.10932.
28. Ghanbari M., Momen Maragheh S., Aghazadeh A., Mehrjuyan S.R., Hussen B.M., Abdoli Shadbad M., Dastmalchi N., Safaralizadeh R. Interleukin-1 in obesity-related low-grade inflammation: From molecular mechanisms to therapeutic strategies. *International Immunopharmacology.* 2021. vol. 96. P. 107765. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107765.
29. Hung J., McQuillan B.M., Chapman C.M., Thompson P.L., Beilby J.P. Elevated interleukin-18 levels are associated with the metabolic syndrome independent of obesity and insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005. vol. 25. P. 1268-1273. DOI: 10.1161/01.ATV.0000163843.70369.12.
30. Bruun J.M., Stallknecht B., Helge J.W., Richelsen B. Interleukin-18 in plasma and adipose tissue: effects of obesity, insulin resistance, and weight loss. *Eur. J. Endocrinol.* 2007. vol. 157. P. 465-471. DOI: 10.1530/EJE-07-0206.
31. Evans J., Collins M., Jennings C., van der Merwe L., Söderström .I, Olsson T., Levitt N.S., Lambert E.V., Goedecke J.H. The association of interleukin-18 genotype and serum levels with metabolic risk factors for cardiovascular disease. *Eur. J. Endocrinol.* 2007. vol. 157 P. 633-640. DOI: 10.1530/EJE-07-0463.
32. Alizaei Yousefabadi H., Niyazi A., Alae S., Fathi M., Mohammad Rahimi G.R. Anti-Inflammatory Effects of Exercise on Metabolic Syndrome Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biological Research For Nursing.* 2020. vol. 23. no. 2. P. 280–292. DOI: 10.1177/1099800420958068.
33. Lindegaard B., Hvid T., Wolsk Mygind H., Mortensen O.H., Grøndal T., Abildgaard J., Gerstoft J., Pedersen B.K., Baranowski M. Low expression of IL-18 and IL-18 receptor in human skeletal muscle is associated with systemic and intramuscular lipid metabolism-Role of HIV lipodystrophy. *PLoS One.* 2018. vol. 13. no. 1. P. e0186755. DOI: 10.1371/journal.pone.0186755.
34. Helmers S.B., Bruton M., Loell I., Ulfgren A.K., Gracie A.J., McInnes I.B., Lundberg I.E. Expression of interleukin-18 in muscle tissue of patients with polymyositis or dermatomyositis and effects of conventional immunosuppressive treatment. *Rheumatology (Oxford).* 2018. vol. 57. no. 12. P. 2149-2157. DOI: 10.1093/rheumatology/key222.
35. Balakrishnan R., Thurmond C.D. Mechanisms by Which Skeletal Muscle Myokines Ameliorate Insulin Resistance. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. vol. 23. no. 9. P. 4636. DOI: 10.3390/ijms23094636.

36. Yamanishi K., Maeda S., Kuwahara-Otani S., Hashimoto T., Ikubo K., Mukai K., Nakasho K., Gamachi N., El-Darawish Y., Li W., Okuzaki D., Watanabe Y., Yamanishi H., Okamura H., Matsunaga H. Deficiency in interleukin-18 promotes differentiation of brown adipose tissue resulting in fat accumulation despite dyslipidemia. *J. Transl Med.* 2018. vol. 16. P. 314. DOI: 10.1186/s12967-018-1684-3.
37. Bradley D., Smith A.J., Blaszczak A., Shantaram D., Bergin S.M., Jalilvand A., Wright V., Wyne K.L., Dewal R.S., Baer L.A., Wright K.R., Stanford K.I., Needleman B., Brethauer S., Noria S., Renton D., Joseph J.J., Lovett-Racke A., Liu J., Hsueh W.A. Interferon gamma mediates the reduction of adipose tissue regulatory T cells in human obesity. *Nat Commun.* 2022. vol. 13. P. 5606. DOI: 10.1038/s41467-022-33067-5.
38. Berbudi A., Rahmadika N., Tjahjadi A.I., Ruslami R. Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. *Curr Diabetes Rev.* 2020. vol. 16. no. 5. P. 442-449. DOI: 10.2174/1573399815666191024085838.
39. Insuela D., Coutinho D., Martins M., Ferrero M., Carvalho V. Neutrophil Function Impairment Is a Host Susceptibility Factor to Bacterial Infection in Diabetes. *Cells of the Immune System.* 2020. DOI: 10.5772/intechopen.86600.
40. Sabat R., Ouyang W., Wolk K. Therapeutic opportunities of the IL-22-IL-22R1 system. *Nat Rev Drug Discov.* 2014. vol. 13. no. 1. P. 21-38. DOI: 10.1038/nrd4176.
41. Park C.S., Shastri N. The Role of T Cells in Obesity-Associated Inflammation and Metabolic Disease. *Immune Netw.* 2022. vol. 22. no. 1. P. e13. DOI: 10.4110/in.2022.22.e13.
42. Gálvez I., Navarro M.C., Martín-Cordero L., Otero E., Hinchado M.D., Ortega E. The Influence of Obesity and Weight Loss on the Bioregulation of Innate/Inflammatory Responses: Macrophages and Immunometabolism. *Nutrients* 2022. vol. 14. P. 612. DOI: 10.3390/nu14030612.
43. Wang X., Ota N., Manzanillo P., Kates L., Zavala-Solorio J., Eidenschenk C., Zhang J., Lesch J., Lee W.P., Ross J., Diehl L., van Bruggen N., Kolumam G., Ouyang W. Interleukin-22 alleviates metabolic disorders and restores mucosal immunity in diabetes. *Nature.* 2014. vol. 514. no. 7521. P. 237-241. DOI: 10.1038/nature13564.
44. Belkova N.L., Nemchenko U.M., Pogodina A.V., Romanitsa A.I., Novikova E.A., Rychkova L.V. Composition and structure of gut microbiome in adolescents with obesity and different breastfeeding duration. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2019. vol. 167 no. 6. P. 759-762. DOI: 10.1007/s10517-019-04617-7.
45. Keir M., Yi Y., Lu T., Ghilardi N. The role of IL-22 in intestinal health and disease. *J. Exp Med.* 2020. vol. 217. no. 3. P. e20192195. DOI: 10.1084/jem.20192195.
46. Kim E.Y., Noh H.M., Choi B., Park J.E., Kim J.E., Jang Y., Lee H.K., Chang E.J. Interleukin-22 Induces the Infiltration of Visceral Fat Tissue by a Discrete Subset of Duffy Antigen Receptor for

- Chemokine-Positive M2-Like Macrophages in Response to a High Fat Diet. *Cells*. 2019. vol. 8. no. 12. P. 1587. DOI: 10.3390/cells8121587.
47. Guo H., Xu B.C., Yang X.G., Peng D., Wang Y., Liu X.B., Cui C.R., Jiang Y.F. A High Frequency of Peripheral Blood IL-22(+) CD4(+) T Cells in Patients With New Onset Type 2 Diabetes Mellitus. *J. Clin Lab Anal.* 2016. vol. 30. no. 2. P. 95-102. DOI: 10.1002/jcla.21821.
48. Gao Z., Wang G., Ma X., Tan H., Zhang C., Yin X., Suo F., Yao R., Yan X. Troxerutin attenuates insulin resistance via pancreatic IL-22/JAK1/STAT3 signaling activation in dihydrotestosterone-induced polycystic ovary syndrome rats. *Am J. Physiol Endocrinol Metab.* 2022. vol. 323. no. 5. P. E405-E417. DOI: 10.1152/ajpendo.00150.2022.
49. Shen J., Fang Y., Zhu H., Ge W. Plasma interleukin-22 levels are associated with prediabetes and type 2 diabetes in the Han Chinese population. *J. Diabetes Investig.* 2018. vol. 9. no. 1. P. 33-38. DOI: 10.1111/jdi.12640.
50. Wu H., Ballantyne C.M. Metabolic Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. *Circ Res.* 2020. vol. 126. no. 11. P. 1549-1564. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315896.