

- quantify muscles in older adults: a systematic review. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;(8):702-712. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12210>
47. МЗ РФ Временные методические рекомендации. Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (версия 2). 30.07.2020. [Temporary guidelines Ministry of Health of the Russian Federation. Medical rehabilitation at a new coronavirus infection (COVID-19) (version 2). 30.07.2020. [In Russ.].
48. МЗ РФ Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (версия 13.1). 17.11.2021. [The prevention, diagnosis and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines Ministry of Health of the Russian Federation (version 13.1). 17.11.2021. [In Russ.].
49. Postigo-Martín P., Cantarero-Villanueva I., Lista-Paz A., Castro-Martín E., Arroyo-Morales M., Seco-Calvo J. COVID-19 rehabilitation prospective surveillance model for use by physiotherapists. *J. Clin. Med.* 2021;10(8):1691. <https://doi.org/10.3390/jcm10081691>
50. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. *National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines*. London. NICE. 2020. <https://doi.org/10.1093/gerona/61.1.72.10.1136/bmj.n136>
51. Furtado G. E., Letieri R.V., Caldo-Silva A., Sardão V. A., Teixeira A. M. Sustaining efficient immune functions with regular physical exercise in the COVID-19 era and beyond. *Eur. J. Clin. Invest.* 2021;51(5):13485-13495. <https://doi.org/10.1093/gerona/61.1.72.10.1111/eci.13485>
52. Damiot A., Pinto A. J., Turner J. E., Gualano B. Immunological implications of physical inactivity among older adults during the COVID-19. *Gerontology*. 2020;66(5):431-438. <https://doi.org/10.1159/000509216>
53. Filgueira T. O., Castoldi A., Santos L. E. R., de Amorim G. J., de Sousa M. S. [et al.]. The relevance of a physical active lifestyle and physical fitness on immune defense: mitigating disease burden, with focus on COVID-19. *Consequences Souto Front. Immunol.* 2021;12:587146. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.587146>
54. Ranasinghe C., Ozemek C., Arena R. Exercise and well-being during COVID 19 – time to boost your immunity. *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* 2020;18(12):1195-1200. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1794818>

Поступила 11.02.2022

Сведения об авторах:

Заклякова Людмила Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования; тел.: 89086215352; e-mail: zaklagma@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4033-1619>

Закляков Константин Константинович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии и реанимации № 1 службы анестезиологии-реанимации; тел.: 8-927-575-83-83; e-mail: dr_zaklyakov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3256-5172>

Левитан Болеслав Наумович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования; тел.: 89086169185; e-mail: boleev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6725-8290>

Осадчук Алексей Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры гастроэнтерологии; тел.: 89276060940; e-mail: a.m.osadchuk2020@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8488-9235>

Шамгунова Белла Амановна, доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии; тел.: 89170917895; e-mail: bshamgunova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1671-1811>

Вознюк Максим Алексеевич, ассистент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования; тел.: 89648832300; e-mail: tayson91@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5902-6796>

© Коллектив авторов, 2022

УДК 612.018:001.89

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17110>

ISSN – 2073-8137

АДИПОНЕКТИН КАК ОСНОВНОЙ ПРЕДСТАВИТЕЛЬ АДИПОКИНОВ: РОЛЬ В ПАТОЛОГИИ, ВОЗМОЖНОСТИ ТЭС-ТЕРАПИИ

С. А. Занин, Е. А. Чабанец, А. Х. Каде, П. П. Поляков, А. И. Трофименко, Е. С. Занина

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар,
Российская Федерация

ADIPONECTIN AS THE MAIN REPRESENTATIVE OF ADIPOKINES: ROLE IN PATHOLOGY, POSSIBILITIES OF TES-THERAPY

Zanin S. A., Chabanets E. A., Kade A. Kh., Polyakov P. P., Trofimenko A. I., Zanina E. S.

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Формирование метаболического синдрома тесно связано с андронидным ожирением и развивающейся дисфункцией жировой ткани, одним из проявлений которых является нарушение продукции и функций адипонектина. В нашем обзоре речь пойдет об участии адипонектина в патогенезе ожирения и метаболического синдрома и о возможности коррекции гипoadипонектинемии при помощи транскраниальной электростимуляции, воздействующей на эндорфинергическую защитную систему головного мозга и обладающей другими плеiotропными эффектами.

Ключевые слова: адипонектин, адипокины, воспаление, метаболический синдром, инсулинорезистентность, ТЭС-терапия

The formation of metabolic syndrome is closely related to android obesity and the developing dysfunction of adipose tissue, one of the manifestations of which is a violation of the production and functions of adiponectin. In our review, we will talk about the participation of adiponectin in the pathogenesis of obesity and metabolic syndrome and about the possibility of correcting hypo adiponectinemia using transcranial electrical stimulation, which affects the endorphinergic protective system of the brain and has other pleiotropic effects.

Keywords: adiponectin, adipokines, inflammation, metabolic syndrome, insulin resistance, TES-therapy

Для цитирования: Занин С. А., Чабанец Е. А., Каде А. Х., Поляков П. П., Трофименко А. И., Занина Е. С. АДИПОНЕКТИН КАК ОСНОВНОЙ ПРЕДСТАВИТЕЛЬ АДИПОКИНОВ: РОЛЬ В ПАТОЛОГИИ, ВОЗМОЖНОСТИ ТЭС-ТЕРАПИИ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2022;17(4):455-461. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17110>

For citation: Zanin S. A., Chabanets E. A., Kade A. Kh., Polyakov P. P., Trofimenko A. I., Zanina E. S. ADIPONECTIN AS THE MAIN REPRESENTATIVE OF ADIPOKINES: ROLE IN PATHOLOGY, POSSIBILITIES OF TES-THERAPY. *Medical News of North Caucasus*. 2022;17(4):455-461. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17110> (In Russ.)

- | | |
|--|---|
| АО – андройдное ожирение | ФНО-α – фактор некроза опухоли-α |
| ГМ – головной мозг | α-МСГ – α-меланоцитстимулирующий гормон |
| ЖТ – жировая ткань | μ-ОР – μ-опиоидные рецепторы |
| ИЛ-6 – интерлейкин-6 | AMPK – adenosine monophosphate activated protein kinase |
| ИР – инсулинорезистентность | C/EBP-α – CCAAT/enhancer-binding protein α |
| МС – метаболический синдром | DAMGO – [D-Ala2, N-MePhe4, Gly-ol]-энкефалин |
| ПОМК – проопиомеланокортин | FoxO1 – forkhead box O1 |
| СД2 – сахарный диабет 2 типа | HOMA – homeostasis model assessment |
| СЖК – свободные жирные кислоты | PPAR – peroxisome proliferator-activated receptors |
| ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания | SREB-1c – sterol regulatory-element binding protein-1c |
| ТГ – триглицериды | VAI – visceral adiposity index |
| ТЭС – транскраниальная электростимуляция | |

Клавиствующую роль в формировании метаболических нарушений играет андройдное ожирение (АО) [1, 2]. Участие в метаболизме висцерального жира имеет основополагающее значение в развитии инсулинорезистентности

(ИР), формировании системного воспаления, дисфункции эндотелия, атеросклероза и других сосудистых событий [1, 3–6]. Биологически активные продукты висцеральной жировой ткани (ЖТ) называются адипокинами (адипоцитокинами) (табл.).

Таблица

Некоторые секретируемые жировой тканью провоспалительные факторы [7]

Провоспалительные факторы, синтезируемые жировой тканью	Состояние при ожирении	Комментарий
Лептин	↑	Подавляет потребление пищи; ожирение характеризуется лептинорезистентностью
Адипонектин	↓	Сенсибилизатор инсулина; противовоспалительное действие
Резистин	↑	Индукцирует ИР; у человека секретируется макрофагами
Ретинол-связывающий белок-4	↑	Может способствовать развитию ИР
Висфатин	↑	Инсулино-миметическая активность
Оментин	↓	Сенсибилизатор инсулина; вероятно, секретируется стромальными сосудистыми клетками и адипоцитами
Фактор некроза опухоли-альфа	↑	Индукцирует ИР
Интерлейкин-6	↑	Индукцирует ИР
Интерлейкин-1β	↑	Вместе с ИЛ-6 являются прогностическими факторами риска СД2
Моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1	↑	Индукцирует ИР и способствует инфильтрации стенки сосудов моноцитами/макрофагами
С-реактивный белок	↑	Белок острой фазы, повышает риск развития ССЗ
Фактор торможения миграции макрофагов	↑	Провоспалительный медиатор
Ингибитор активатора плазминогена-1	↑	Ингибитор фибринолиза, повышает риск развития ССЗ

Они могут действовать ауто-, пара- или эндокринно, при этом контролируя многочисленные метаболические процессы в организме [4, 7, 8]. Многие адипокины индуцируют воспаление на системном уровне, вовлекая сосуды разных органов-мишеней (рис. 1) [2, 9–12].

Адипонектин был идентифицирован в качестве биологически активного гормоноподобного белка (247 аминокислот, массой 30 кДа), секретируемого адипоцитами, в 1995 году [4, 13–15]. Плазменный уровень адипокина варьирует от 2 до 20 мкг/мл. Ген

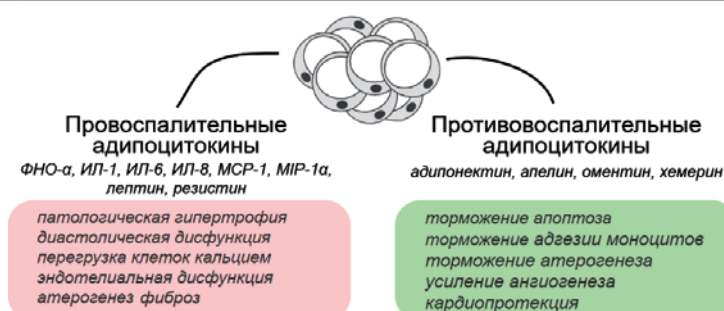


Рис. 1. Эффекты адипоцитоклинов [11]

адипокина (в локусе 3q26) транскрибируется преимущественно в жировой ткани, откуда и произошло его название – APM1 (adipose most abundant gene transcript-1). Белковый продукт подвергается ряду посттрансляционных модификаций и формирует мультимеры (рис. 2) [1, 10, 11, 14, 16].

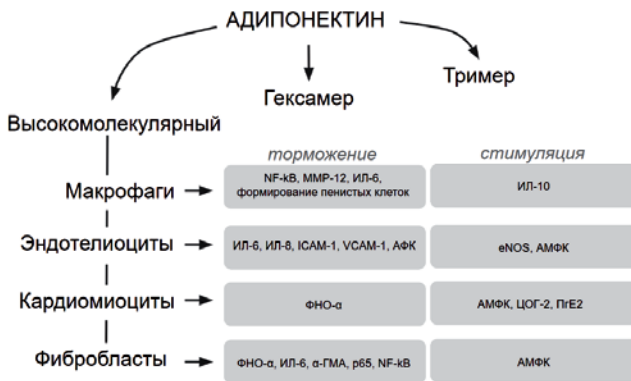


Рис. 2. Формы адипонектина и его эффекты [11]

Экспрессия гена находится под контролем многочисленных регуляторов. Среди важных примеров – рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом-γ (peroxisome proliferator-activated receptors, PPAR-γ, фармакодинамическая мишень тиазолидиндионов), С/EBP-α (CCAAT/enhancer-binding protein α), SREB-1c (sterol regulatory-element binding protein-1c) и FoxO1 (forkhead box O1) [11, 14, 16, 17]. Подавляют экспрессию, последующие этапы синтеза и/или положительные эффекты адипонектина активные формы кислорода и цитокины – фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), интерлейкин-6 (ИЛ-6), секреция которых представляет собой одно из центральных звеньев ИР [9, 14, 18]. Гипоадипонектинемия и/или гипофункция адипокина является важным компонентом совокупности негативных механизмов ИР, воспроизводимым на животных моделях [9, 10].

Рецепторы адипонектина разделяются на два вида: Adipo R1 (локализован в скелетных мышцах) и Adipo R2 (в гепатоцитах) [1, 11, 14, 19, 20]. Внутриклеточная передача сигнала от них опосредована многими путями, в том числе стимуляцией 5-аденозинмонофосфат-активируемой киназой (AMPK, adenosine monophosphate activated protein kinase) и PPAR, торможением пути трансдукции, ассоциированного с TOLL-подобными рецепторами 4 типа (TLR-4) [5, 11, 14, 17, 20, 21].

Эффектами стимуляции адипонектиновых рецепторов являются стимуляция окисления свободных жирных кислот (СЖК) и торможение глюконеогенеза. Полное выключение гена адипонектина у грызунов не приводит к критическим жизнеугрожающим последствиям, но повышает риск ИР на фоне высококалорийной диеты. Гипоадипонектинемия наблюдается у пациентов с АО, ее выраженность уменьшается при коррекции массы тела [20]. Адипонектин оказывает благоприятное влияние на эндотелий, тормозит атерогенез и пролиферацию гладкомышечного слоя сосудов, снижает плазменную концентрацию липопротеидов низкой плотности и белков острой фазы [1, 10]. Вероятно, этим объясняется негативное прогностическое значение гипоадипонектинемии. С другой стороны, повышенная концентрация адипонектина может отражать резистентность к адипокину. С этим, вероятно, связаны результаты исследований, обна-

руживающих ассоциацию гиперлипидемии и неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза [10]. В данном случае высокая концентрация адипокина не ассоциирована с нормализацией артериального давления, хотя и влияет на жесткость артериальной стенки [10].

Гипофункция адипонектина лежит в основе патогенеза метаболически ассоциированной жировой болезни печени. На молекулярном уровне это связано с угнетением окисления липидов, индуцирующим митохондриальную дисфункцию и стресс эндоплазматического ретикулума [14]. Это приводит к замыканию петель обратной связи, дальнейшему угнетению печеночного липолиза и прогрессированию стеатоза. Этим, вероятно, объясняются, результаты исследований, выявляющих обратную корреляцию между плазменной концентрацией адипонектина и содержанием ТГ в гепатоцитах [14, 17, 22]. Недостаточная «утилизация» липидов вследствие подавления липолиза в итоге ведет к запуску дезадаптивных внутриклеточных и тканевых программ – апоптоза и воспаления. Эти процессы в условиях персистенции индуцирующего фактора (ИР и стеатоза) поддерживают себя по принципу положительной обратной связи путем выделения хемокинов, привлекающих иммунные клетки (клетки Купфера и прочие), факторов роста, способствующих трансдифференцировке клеток стеллатной системы в миофибробласты, и прочих субстанций. Данные активированные клетки продолжают выделять цитокины и синтезировать молекулы экстрацеллюлярного матрикса, поддерживая хроническое воспаление и разрастание соединительной ткани [14, 17, 23]. Таким образом, метаболически ассоциированную жировую болезнь печени с патогенетической точки зрения можно считать печеночным компонентом МС [14, 22, 23].

Адипонектин ингибирует эти негативные процессы. Воздействуя на систему AMPK-сиртуина-1, улучшает инсулиночувствительность, что ведет к снижению уровня глюкозы крови и подавлению механизмов липотоксичности [1, 9, 14]. Показатель индекса висцерального ожирения (visceral adiposity index, VAI), как показывает множественный регрессионный анализ, независимо ассоциирован с гипоадипонектинемией. Высокие показатели значения VAI и HOMA прямо коррелируют с выраженностью воспаления и выраженностью фиброза [14].

Повышенное содержание адипонектина в плазме является предиктором стеатоза, что отражает компенсаторное повышение на фоне ИР, но может быть связано и с прямыми эффектами [14, 17, 22]. Как понижение концентрации, так и гипофункция рецептора или пострецепторных путей передачи сигнала могут участвовать в патогенезе ИР и метаболически ассоциированной жировой болезни печени [14, 22]. В свою очередь, последствия липотоксичности включают дисфункцию гепатоцитов, миоцитов и бета-клеток поджелудочной железы, что негативно влияет на регуляторные возможности этих клеток, еще более усугубляя гипофункцию адипонектина, дислипидемию и гипергликемию [14].

На сегодня нет действенных способов коррекции гипоадипонектинемии, однако целесообразно обратить внимание на многочисленные эффекты β-эндорфина.

Бета-эндорфин является нейротрансмиттером антиноцицептивных структур мозга. Однако многочисленные функции данного пептида выходят за рамки нейромедиаторного обеспечения. В мозге и за его пределами β-эндорфин поддерживает гомеостаз,

воздействуя на нервную, иммунную и эндокринную регуляцию [24].

Экспериментально показано, что стимуляция μ -опиоидных рецепторов (μ -ОР) приводит к ряду благоприятных метаболических эффектов. Среди них описано и влияние на систему адипонектина. Причем стимуляция μ -ОР модулирует как его продукцию, так и эффекты [25].

Так, у мышей линии КК-Ау (с нарушенной продукцией адипонектина, ИР, ожирением, дислипидемией) данная стимуляция приводила к нормализации биохимических параметров: плазменного уровня ТГ и глюкозы (но не влияло на уровень холестерина и СЖК). Последнее не сопровождалось возрастанием секреции инсулина, напротив, концентрация гормона снижалась [25]. Это, с одной стороны, может отражать благоприятное влияние на инсулиночувствительность. Кроме того, хроническая гиперинсулинемия сама по себе грозит рядом негативных последствий (так называемая инсулинотоксичность): усиливает симпатический тонус, эндотелиальную дисфункцию, реабсорбцию натрия и воды, митохондриальную активность, липогенез в гепатоцитах, подавляет ассоциированные с Nrf2 (NF-E2-related factor 2) антивоспалительные и антиоксидантные механизмы [26].

Длительное употребление пептидного агониста μ -ОР *per os* мышами линии КК-Ау приводит к уменьшению веса печени (вероятно, связанному со снижением содержания ТГ), но не влияет на общую массу животного и на количество эпидидимального, висцерального и бурого жира [25]. Можно предположить, что последнее является положительным явлением, так как бурые и «побуревшие» бежевые адипоциты являются важными регуляторами гомеостаза на организменном уровне. Секретируемые ими батокины (фактор роста фибробластов-21, костные морфогенетические белки, нейрегулин-4, фоллистатин, кининоген-2 и прочие) и экзосомальные микроРНК (микроРНК-99b) регулируют метаболизм, термогенез, иммунную защиту, ангиогенез, функцию нервной системы и т. д. [27, 28].

У мышей без метаболических дефектов предварительное интраперитонеальное введение пептидного агониста μ -ОР приводит к увеличению инсулиночувствительности в глюкозотолерантном и инсулинотолерантном тестах. Интересно также то, что подобное воздействие несколько снижает потребление пищи у данных животных. Длительное употребление пептидного агониста μ -ОР *per os* мышами линии КК-Ау не оказывает влияния на аппетит по сравнению с группой контроля [25]. Не вполне ясно, как этот экспериментальный результат соотносится с классическим представлением об орексигенном действии эндогенных агонистов μ -ОР [29]. Можно предложить некоторые спекулятивные объяснения. Во-первых, сравнение проводилось с животными, у которых уже есть врожденный метаболический дефект (КК-Ау). Следовательно, у них может быть сбита тонкая настройка регуляторных механизмов голода/насыщения, получения удовольствия и т. д. В таком случае стимуляция μ -ОР может не оказывать дополнительного орексигенного эффекта и не способствовать набору жировой массы тела (как указано выше).

Во-вторых, самая известная функция β -эндорфина в контексте регуляции пищевого поведения – это торможение активности продуцирующих проопиомеланокортин (ПОМК) нейронов по принципу отрицательной обратной связи. Данные нейроны выделяют анорексигенную субстанцию, продукт расщепления ПОМК – α -меланоцитстимулирующий гормон (α -МСГ), но вме-

сте с ней секретируется и другой продукт расщепления ПОМК – β -эндорфин. Таким способом функционирует механизм самоингибирования данных нейронов [29, 30]. Антагонисты μ -ОР изучаются как лекарства, применяемые при ожирении. В качестве примера можно привести комбинацию бупропиона, который стимулирует секрецию α -МСГ (подавляя обратный захват дофамина и норадреналина), и налоксона, который блокирует μ -ОР и препятствует описанному выше механизму обратной связи [30].

Длительная стимуляция G-белок-сцепленных рецепторов может приводить к их интернализации (например, β -аррестин-зависимой) и десенситизации клетки. Однако механизм опиоидной десенситизации отличается как по интенсивности, так и по молекулярному механизму в зависимости от локализации μ -ОР. В *locus coeruleus* данные явления выражены, а в ядре Колликера – Фузе, у пресинаптических рецепторов в ПОМК-нейронах, сером околосинаптическом веществе и вентральной тегментальной области – слабо выражены вплоть до отсутствия [31].

Кстати, влияние μ -ОР-агониста на продукцию адипонектина и потенцирование его эффектов (обсуждаемое здесь), по-видимому, не снижается со временем (как минимум в течение нескольких недель эксперимента) [25].

Классическое представление о β -эндорфине как об орексигенной (или, скорее, антианорексигенной) субстанции следует дополнить некоторыми важными уточнениями [31]. Экспериментально показаны особенности влияния μ -ОР агонистов на пищевое поведение, зависящие от времени суток, дозы, уровня насыщения животного до введения μ -ОР агониста и других условий. Реакцией на первое введение β -эндорфина, морфина или DAMGO ([D-Ala², N-MePhe⁴, Gly-ol]-энкефалин) является усиление потребления пищи с пиком в 2–4 часа после введения. Однако при введении морфина голодающим животным количество съеденной пищи при повторном кормлении уменьшается. DAMGO и β -эндорфин в высоких дозах обладают анорексигенным эффектом. Длительное введение β -эндорфина в повышенной дозе в желудочки мозга ведет к снижению аппетита у крыс начиная с 3–4 дня. Экспрессия гена агути-подобного пептида (ключевого орексигена) в нейронах гипоталамуса при этом снижалась даже несмотря на снижение концентрации инсулина и лептина. Кроме того, подобное воздействие снижает экспрессию гена карбоксипептидазы, разрушающей α -МСГ [31].

Данная множественность эффектов β -эндорфина характерна не только для регуляции пищевого поведения. Хотя этот пептид является преимущественно агонистом μ -ОР, но в зависимости от контекста может проявлять противоположную направленность действия, а также влиять на другие ОР [24, 32]. Описаны эффекты эндогенного опиоида, которые не блокируются, а потенцируются налоксоном (например в условиях *in vitro* в отношении иммунных клеток) [32].

Следует также помнить о синергизме опиоидергической, серотонинергической, дофаминергической, эндоканнабиноидной и ГАМК-ергической систем и учитывать не только прямое влияние β -эндорфина на ПОМК-нейроны, но и опосредованное данными системами. Так, стимуляция пресинаптических μ -ОР ведет к ГАМК-опосредованной дезингибции ПОМК-нейронов. При этом для данных рецепторов (в отличие от постсинаптических) не характерна десенситизация, как было указано выше [31].

Наконец, важную роль играют системные стресс-лимитающий, антиинфламаторный, противовоспа-

лительный эффекты β -эндорфина [24]. Воспаление жировой ткани, возможно, самый важный механизм адипозопатии, ассоциированной с ожирением и ИР. Среди многочисленных негативных системных эффектов ФНО- α , как указано выше, торможение продукции адипонектина [14].

Длительное употребление пептидного агониста μ -ОР рег ос мышами линии КК-Ау модулирует функцию адипонектина на нескольких уровнях. Во-первых, данное воздействие повышает концентрацию адипонектина в плазме [25].

Также в гепатоцитах увеличивается экспрессия гена адипокинового рецептора AdipoR2. Наконец, экспериментально было показано, что изменяется активность молекулярных мишеней данного рецептора: PPAR- α , ацил-CoA-оксидазы, карнитин-пальмитилтрансферазы 1A [25].

Для стимуляции μ -ОР в описываемом эксперименте использовался растительный экзорфин – сойморфин-5. Показательно то, что укорочение этого пептида с N-конца ведет к утрате μ -ОР-агонизма, а вместе с ним налоксонзависимого анксиолитического эффекта и описанных выше метаболических эффектов [25].

Возможность медикаментозного применения аналогов эндогенных биологически активных пептидов давно изучается как перспективная лечебная стратегия. Данная область медицинской химии и фармакологии в последние годы активно развивается, в частности благодаря клиническим успехам агонистов глюкагоноподобного пептида-1 [33]. Растительные экзорфины и их аналоги также изучаются в качестве потенциальных терапевтических средств. Кроме обсуждаемого здесь влияния на систему адипонектина, экзорфины показывают в эксперименте и другие благоприятные нейротропные и метаболические эффекты [25, 32, 33]. Однако трансляция подобных результатов в клинику затруднена рядом препятствий. В первую очередь, это касается выделения, очистки, дорогостоящего массового производства пептидных лекарств. Непростым также является вопрос доставки действующего вещества до клетки-мишени. Пероральный прием (наиболее удобный для пациента) часто невозможен ввиду разрушения пептида в ЖКТ. Впрочем, существуют примеры успешной разработки и внедрения пероральных пептидных лекарств (семаглутид) [33].

Поэтому весьма привлекательной является возможность неинвазивной и немедикаментозной активации продукции эндогенных опиоидов, а также плейотропной активации иных антиноцицептивных и стресс-лимитирующих систем. Среди подобных методов – ТЭС-терапия (транскраниальная электростимуляция).

Данный лечебный метод был предложен, изучен и внедрен под руководством профессора В. П. Лебедева в Институте физиологии им. И. П. Павлова РАН (г. Санкт-Петербург) [34, 35]. Изучены разнообраз-

ные плейотропные эффекты ТЭС-терапии, среди которых метаболические, гемодинамические, противовоспалительные, антистрессорные, антиноцицептивные и другие.

ТЭС-терапия представляет собой неинвазивное транскутанное влияние электрического тока на головной мозг (ГМ). Ключевой механизм действия ТЭС-терапии – стимуляция протективных стресс-лимитирующих и анальгетических систем ГМ: эндорфинергической, дофаминергической и серотонинергической [4, 34, 35]. Это приводит к воздействию на гемодинамические (нормализации тонуса сосудов, улучшение состояния эндотелия), эндокринные (угнетение секреции антидиуретического гормона, кортизола, катехоламинов), метаболические параметры (коррекции АО и МС, нормализации липидного состава крови), иммунный статус, внутриклеточные процессы (антиоксидантная защита) [4, 34, 35].

В эксперименте ТЭС-терапия снижает уровень глюкозы крови и снижает дисфункцию β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы. Множество работ посвящено использованию метода у пациентов, страдающих АО и СД2. Изучалось влияние ТЭС-терапии при ее добавлении к терапии метформинном. Было выявлено, что в комбинации с ТЭС-терапией быстрее происходила нормализация фаз секреции инсулина, что сопровождалось улучшением суточной вариабельности гликемии и уменьшением аппетита, отражая улучшение инсулиночувствительности тканей [34].

Применение ТЭС активизирует систему ауторегуляции мозгового кровотока, что способствует нормализации тонуса сосудов ГМ, снижает вазомоторные реакции в ответ на стрессор, оптимизирует мозговую нейродинамику и стабилизирует артериальное давление, вегетативный дисбаланс, нормализует психофизиологический статус, стимулирует процессы репарации в различных органах и тканях. Также известно о профилактическом применении ТЭС, которая обладает кардиопротективным, церебропротективным, гепатопротективным действием [4, 35]. Подобное влияние ТЭС-терапии на ключевые патогенетические механизмы МС, ИР, стресса, воспаления, в том числе на последствия «цитокинового шторма», позволяет предположить перспективность применения данного метода в лечении и реабилитации больных, страдающих этими нозологиями.

Таким образом, применение ТЭС-терапии при МС и АО, вероятно, позволит повысить уровень адипонектина, что несомненно будет способствовать устранению негативных последствий гипoadипонектинемии. Механизм повышения уровня адипонектина будет связан с увеличением выработки опиоида β -эндорфина, что будет оказывать благоприятное действие на нейроиммуноэндокринную систему.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Вербовой А. Ф., Вербовая Н. И., Долгих Ю. А. Ожирение – основа метаболического синдрома. *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(2):142-149. [Verbovoy A. F., Verbovaya N. I., Dolgikh Yu. A. Obesity – the basis of metabolic syndrome. *Ozhirenie i metabolizm*. – *Obesity and Metabolism*. 2021;18(2):142-149. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/omet12707>
2. Павлова З. Ш., Голодников И. И. Ожирение=воспаление. Патогенез. Чем это грозит мужчинам? *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(4):6-23. [Pavlova Z. Sh., Golodnikov I. I. Obesity=Inflammation. Patho-

- genesis. What is the threat to men? *Medicinskij vestnik Yuga Rossii*. – *Medical Bulletin of the South of Russia*. 2020;11(4):6-23. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2020-11-4-6-23>
3. Романцова Т. И. Жировая ткань: цвета, депо и функции. *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(3):282-301. [Romantsova T. I. Fatty tissue: colors, depot and functions. *Ozhirenie i metabolizm*. – *Obesity and Metabolism*. 2021;18(3):282-301. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/omet12748>
4. Токарева С. В., Токарев А. Р. Тяжелое течение Covid-19 при ожирении. Возможности реабилитации

- транскраниальной электростимуляцией и серотонином (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. 2021;1. Режим доступа: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/1-8.pdf>. Ссылка активна на 16.08.2022. [Tokareva S. V., Tokarev A. R. Severe course of Covid-19 in obesity. Possibilities of rehabilitation with transcranial electrostimulation and serotonin (review of the literature). *Vestnik novykh medicinskih tekhnologij*. – *Bulletin of new medical technologies*. 2021;1. Available at: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/1-8.pdf>. Accessed August 16, 2022. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24412/2075-4094-2021-1-1-8>
5. Курочкина Н. С. Физиологическая и патологическая роль жировой ткани в атерогенезе. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;40(3):15-29. [Kurochkina N. S. Physiological and pathological role of adipose tissue in atherogenesis. *Ateroskleroz i dislipidemii*. – *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2020;40(3):15-29. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2020.03.0002>
 6. Abumrad N. A., Cabodevilla A. G., Samovski D., Pietka T., Basu D. [et al.]. Endothelial Cell Receptors in Tissue Lipid Uptake and Metabolism. *Circul. Res.* 2021;128(3):433-450. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.318003>
 7. Чаулин А. М., Григорьева Ю. В. Воспаление при атеросклерозе: от теории к практике. *Бюллетень науки и практики*. 2020;6(10):186-205. [Chaulin A. M., Grigoryeva Y. V. Inflammation in atherosclerosis: from theory to practice. *Byulleten' nauki i praktiki*. – *Bulletin of Science and Practice*. 2020;6(10):186-205. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/59/21>
 8. Вавилова Т. П., Плетень А. П., Михеев Р. К. Биологическая роль адипокинов как маркеров патологических состояний. *Вопросы питания*. 2017;2:5-13. [Vavilova T. P., Pleten A. P., Mikheev R. K. Biological role of adipokines as markers of pathological states. *Voprosy pitaniya*. – *Nutritional Issues*. 2017;2:5-13. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24411/00042-8833-2017-00028>
 9. Шкляев С. С., Мельниченко Г. А., Волеводз Н. Н., Фалалева Н. А., Иванов С. А. [и др.]. Адипонектин: плеiotропный гормон с множеством функций. *Проблемы Эндокринологии*. 2021;67(6):98-112. [Shklyayev S. S., Melnichenko G. A., Volevodz N. N., Falaleeva N. A., Ivanov S. A. [et al.]. Adiponectin: a pleiotropic hormone with multifaceted roles. *Problemy Endokrinologii*. – *Problems of Endocrinology*. 2021;67(6):98-112. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/probl12827>
 10. Дзугкоев С. Г., Дзугкоева Ф. С., Можаяева И. В., Маргиева О. И. Адипокины, ожирение и метаболические нарушения. *Современные проблемы науки и образования*. 2020;6. Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30321>. Ссылка активна на 16.08.2022. [Dzugkoev S. G., Dzugkoeva F. S., Mozhaeva I. V., Margieva O. I. Adipokines, obesity and metabolic disorders. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. – *Modern problems of science and education*. 2020;6. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30321>. Accessed August 16, 2022. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17513/spno.30321>
 11. Kamareddine L., Ghantous C. M., Allouch S., Al-Ashmar S. A., Anlar G. [et al.]. Between Inflammation and Autophagy: The Role of Leptin-Adiponectin Axis in Cardiac Remodeling. *J. Inflamm. Res.* 2021;14:5349-5365. <https://doi.org/10.2147/JIR.S322231>
 12. Kobayashi H., Uchimura K., Ishii T., Takahashi K., Mori K. [et al.]. Intelectin1 ameliorates macrophage activation via inhibiting the nuclear factor kappa B pathway. *Endocr. J.* 2022;69(5):539-546. <https://doi.org/10.1507/endorcj.EJ21-0438>
 13. Scherer Ph. E., Williams S., Fogliano M., Baldini G., Lodish H. F. Novel Serum Protein Similar to C1q, Produced Exclusively in Adipocytes. *J. Biolog. Chem.* 1995;270(45):26746-26749. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.45.26746>
 14. Парфенова Н. С., Танянский Д. А. Адипонектин: благоприятное воздействие на метаболические и сердечно-сосудистые нарушения. *Артериальная гипертензия*. 2013;19(1):84-96. [Parfenova N. S., Tanyansky D. A. Adiponectin: favorable effects on metabolic and cardiovascular disorders. *Arterial'naya gipertenziya*. – *Arterial hypertension*. 2013;19(1):84-96. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2013-19-1-84-96>
 15. Угай Л. Г., Невзорова В. А., Кочеткова Е. А., Майстровская Ю. В., Шмыков А. В. Состояние адипокиновой регуляции и эндотелиальной дисфункции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с различной минеральной плотностью костной ткани. *Пульмонология*. 2015;25(5):517-523. [Ugay L. G., Nevzorova V. A., Kochetkova E. A., Maystrovskaya Yu. V., Shmykov A. V. Adipokine regulation and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease and different bone mineral density. *Pul'monologiya*. – *Pulmonology*. 2015;25(5):517-523. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-5-517-523>
 16. Pil-Hoon P. Autophagy induction: a critical event for the modulation of cell death/survival and inflammatory responses by adipokines *Arch. Pharm. Res.* 2018;41:1062-1073. <https://doi.org/10.1007/s12272-018-1082-7>
 17. Салль Т. С., Щербакоева Е. С., Ситкин С. И., Вахитов Т. Я., Бакулин И. Г. [и др.]. Молекулярные механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени. *Профилактическая медицина*. 2021;24(4):120-131. [Sall T. S., Shcherbakova E. S., Sitkin S. I., Vakhitov T. Y., Bakulin I. G. [et al.]. Molecular mechanisms of nonalcoholic fatty liver disease development. *Profilakticheskaya medicina*. – *Preventive Medicine*. 2021;24(4):120-131. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/profmed202124041120>
 18. Танянский Д. А., Денисенко А. Д. Влияние адипонектина на обмен углеводов, липидов и липопротеинов: анализ сигнальных механизмов. *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(2):103-111. [Tanyansky D. A., Denisenko A. D. The influence of adiponectin on carbohydrate, lipids, and lipoproteins metabolism: analysis of signaling mechanisms. *Ozhirenie i metabolism*. – *Obesity and metabolism*. 2021;18(2):103-111. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/omet12754>
 19. Учасова Е. Г., Груздева О. В., Дылева Ю. А., Белик Е. В., Барбараш О. Л. Роль иммунных клеток в развитии дисфункции жировой ткани при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(4):92-98. [Uchasova E. G., Gruzdeva O. V., Dyleva Yu. A., Belik E. V., Barbarash O. L. The role of immune cells in the development of adipose tissue dysfunction in cardiovascular disease. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal*. – *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(4):92-98. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-92-98>
 20. Andrade-Oliveira V., Camara N. O., Moraes-Vieira P. M. Adipokines as drug targets in diabetes and underlying disturbances. *J. Diabetes Res.* 2015:1-11. <https://doi.org/10.1155/2015/681612>
 21. Gonzalez-Gil A. M., Elizondo-Montemayor L. The Role of Exercise in the Interplay between Myokines, Hepatokines, Osteokines, Adipokines, and Modulation of Inflammation for Energy Substrate Redistribution and Fat Mass Loss: A Review. *Nutrients*. 2020;12:1899. <https://doi.org/10.3390/nu12061899>
 22. Дзгоева Ф. Х., Варданян Е. М., Комшилова К. А., Стрельникова Т. В., Рафикова Д. С. Диетологические возможности профилактики и лечения неалкогольной жировой болезни печени. *FOCUS Эндокринология*. 2021;3:3-92. [Dzgoeva F. Kh., Vardanyan E. M., Komshilova K. A., Strelnikova T. V., Rafikova D. S. Dietary options in prevention and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *FOCUS Endokrinologiya*. – *FOCUS Endocrinology*. 2021;3:3-92. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.47407/ef2021.2.3.0040>
 23. Лазебник Л. Б., Радченко В. Г., Джадхав С. Н., Ситкин С. И., Селиверстов П. В. Системное воспаление и неалкогольная жировая болезнь печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;165(5):29-41. [Lazebnik L. B., Radchenko V. G., Jadhav S. N., Sitkin S. I., Seliverstov P. V. Systemic inflammation and nonalcoholic fatty liver disease. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. – *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;165(5):29-41. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-165-5-29-41>
 24. Pilozzi A., Carro C., Huang X. Roles of β -Endorphin in Stress, Behavior, Neuroinflammation, and Brain Energy Metabolism. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;22(1):338. <https://doi.org/10.3390/ijms22010338>
 25. Yamada Y., Muraki A., Oie M., Kanegawa N., Oda A. [et al.]. Soymorphin-5, a soy-derived μ -opioid peptide, decreases glucose and triglyceride levels through activating adiponectin and PPAR α systems in diabetic KKAY mice. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2012;302(4):E433-440. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00161.2011>

26. Kolb H., Kempf K., Röbling M., Martin S. Insulin: too much of a good thing is bad. *BMC Med.* 2020;18(1):224. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01688-6>
27. Yang F. T., Stanford K. I. Batokines: Mediators of Inter-Tissue Communication (a Mini-Review). *Curr. Obes. Rep.* 2022;11(1):1-9. <https://doi.org/10.1007/s13679-021-00465-7>
28. Lee M. W., Lee M., Oh K. J. Adipose Tissue-Derived Signatures for Obesity and Type 2 Diabetes: Adipokines, Batokines and MicroRNAs. *J. Clin. Med.* 2019;8(6):854. <https://doi.org/10.3390/jcm8060854>
29. Dutia R., Meece K., Dighe S., Kim A. J., Wardlaw S. L. β -Endorphin antagonizes the effects of α -MSH on food intake and body weight. *Endocrinology.* 2012;153(9):4246-4255. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1166>
30. Dragano N. R. V., Fernø J., Diéguez C., López M., Milbank E. Recent Updates on Obesity Treatments: Available Drugs and Future Directions. *Neuroscience.* 2020;437:215-239. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience>
31. Levitt E. S., Williams J. T. Desensitization and Tolerance of Mu Opioid Receptors on Pontine Kölliker-Fuse Neurons. *Mol. Pharmacol.* 2018;93(1):8-13. <https://doi.org/10.1124/mol.117.109603>
32. Гейн С. В., Баева Т. А. Эндоморфины: структура, локализация, иммунорегуляторная активность. *Проблемы эндокринологии.* 2020;66(1):78-86. [Gein S. V., Baeva T. A. Endomorphins: structure, localization, immunoregulatory activity. *Problemy endokrinologii.* – *Problems of Endocrinology.* 2020;66(1):78-86. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/probl10364>
33. Patil S. P., Goswami A., Kalia K., Kate A. S. Plant-Derived Bioactive Peptides: A Treatment to Cure Diabetes. *Int. J. Pept. Res. Ther.* 2020;26(2):955-968. <https://doi.org/10.1007/s10989-019-09899-z>
34. Токарева С. В., Токарев А. Р., Панышина М. В. Способы выявления кардиометаболического риска у людей с висцеральным ожирением и возможности его комплексной коррекции методами лазерного излучения и транскраниальной электростимуляции (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание.* 2019;(4). Публикация 3–5. URL: <https://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/3-5.pdf>. [Tokareva S. V., Tokarev A. R., Panshina M. V. Methods to identify cardiometabolic risk in people with visceral obesity and the possibilities of its complex correction by methods of laser radiation and transcranial electrostimulation (literature review). *Vestnik novykh medicinskih tekhnologij. Elektronnoe izdanie.* – *Journal of New Medical Technologies, e-edition.* 2019;(4). Available from: <https://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/3-5.pdf> (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24411/2075-4094-2019-16496>
35. Поляков П. П., Агумава А. А., Гусарук Л. Р., Липатова А. С., Цымбалов О. В. [и др.]. Коррекция ТЭС-терапией стресс-индуцированных нарушений экспрессии c-fos мононуклеарными лейкоцитами крыс. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2017;24(6):106-109. [Polyakov P. P., Agumava A. A., Gusaruk L. R., Lipatova A. S., Tsybalov O. V. [et al.]. Correction of stress-induced disorders of c-fos expression by rat mononuclear leukocytes by CES-therapy. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik.* – *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2017;24(6):106-109. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-6-106-109>

Поступила 19.09.2022

Сведения об авторах:

Занин Сергей Александрович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической патологической физиологии; тел.: 89180389870; e-mail: zanin77@mail.ru

Чабанец Елена Алексеевна, заведующая мультипрофильным аккредитационно-симуляционным центром; тел.: 89184378313; e-mail: chabanets@mail.ru

Каде Азамат Халидович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической патологической физиологии; тел.: 89882420477; e-mail: akh_kade@mail.ru

Поляков Павел Павлович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры; тел.: 88612624031; e-mail: palpal.p@yandex.ru

Трофименко Артем Иванович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры; тел.: 89182531100; e-mail: artemtrofimenko@mail.ru

Занина Екатерина Сергеевна, студентка; тел.: 89094458043; e-mail: zanina_13@mail.ru

© Коллектив авторов, 2022

УДК 611.311:616-018:616.311.2-002

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17111>

ISSN – 2073-8137

E-CADHERIN И ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЙ БАРЬЕР ДЕСНЫ

Е. М. Сперанская, Н. Н. Голубцова, Л. Р. Мухамеджанова, Е. В. Москвичев

Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова, Чебоксары, Российская Федерация

E-CADHERIN AND THE GINGIVAL EPITHELIAL BARRIER

Speranskaya E. M., Golubtsova N. N., Mukhamedzhanova L. R., Moskvichev E. V.

I. N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russian Federation

В аналитическом обзоре освещаются вопросы строения эпителия десны, межклеточных контактов эпителиальных клеток, а также влияние на экспрессию маркера межклеточной адгезии (Е-кадгерин) комплекса экзогенных и эндогенных факторов. Снижение экспрессии молекулы Е-кадгерина приводит к угнетению эпите-