

УДК 577.128

Механизмы адипотропного действия цинка и их роль в патогенезе ожирения

Тиньков А.А.^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный университет имени П.Г. Демидова». 150003, Ярославль, ул. Советская, д. 14

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Клинические и экспериментальные работы демонстрируют взаимосвязь между ожирением и нарушением метаболизма цинка, однако локальные эффекты цинка в жировой ткани изучены недостаточно. В связи с этим, целью обзора явился анализ данных о механизмах адипотропного действия цинка и их роли в патогенезе ожирения. Экспериментальные работы показали, как снижение уровня цинка в жировой ткани при ожирении, так и влияние цинка на дифференцировку и функционирование адипоцитов. Таким образом, цинк может рассматриваться в качестве одного из регуляторов адипогенеза, в связи с чем нарушение обмена цинка может сопровождаться дисфункцией жировой ткани. Модуляция активности транспортеров цинка обуславливает изменение уровня цинка в клетках, в то же время дальнейшие процессы реализации адипотропных функций цинка связаны с функционированием эффекторных молекул. Среди транспортеров цинка, функционирование которых тесно связано с регуляцией адипогенеза, выделяются ZIP14 и ZNT7, активно экспрессирующиеся в процессе созревания адипоцитов. Цинк-α2-гликопротеин является адипокином, действующим как аутокринный и паракринный регулятор метаболизма адипоцитов, а также как фактор активации липолиза. Влияние цинка на дифференцировку адипоцитов также может обуславливаться функционированием ряда белков цинковых пальцев, в первую очередь Zfp423 и Zfp521. Zfp423 является фактором дифференцировки адипоцитов, оказывающим стимулирующее влияние на экспрессию PPARγ, тогда как тормозное влияние Zfp521 достигается, в том числе, за счет подавления активности Zfp423. Несмотря на роль цинксодержащих металлопротеинов, значительная часть эффектов может быть обусловлена действием низкомолекулярных соединений цинка или непосредственно катионом Zn²⁺. Таким образом, коррекция обмена цинка в организме в целом и в жировой ткани в частности может рассматриваться в качестве одного из способов нормализации метаболизма жировой ткани при ожирении.

Ключевые слова: цинк; адипогенез; жировая ткань; транспортеры цинка; цинк-α2-гликопротеин.

Для цитирования: Тиньков А.А. Механизмы адипотропного действия цинка и их роль в патогенезе ожирения. Патогенез. 2020; 18(2): 20–26.

DOI: 10.25557/2310-0435.2020.02.20-26

Для корреспонденции: Тиньков Алексей Алексеевич, e-mail: tinkov.a.a@gmail.com

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 04.02.2020

Mechanisms of adipotropic effects of zinc and its role in the pathogenesis of obesity

Tinkov A.A.^{1,2}

¹ P.G. Demidov Yaroslavl State University, Sovetskaya Str. 14, Yaroslavl 14150003, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya Str. 8, Bldg. 2, Moscow 119991, Russian Federation

Experimental and clinical studies have demonstrated an association between obesity and impaired zinc metabolism, although local effects of zinc in adipose tissue are insufficiently studied. The objective of this study was to review current data on adipotropic effects of zinc and its role in the pathogenesis of obesity. Experimental studies have shown both decreased content of zinc in the adipose tissue in obesity and effects of zinc on adipocyte differentiation and functioning. Therefore, zinc can be considered as a regulator of adipogenesis, and, thus, impaired zinc metabolism may be associated with adipose tissue dysfunction. Modulation of zinc transporters underlies alteration of intracellular zinc levels, whereas further effects of zinc are related with functioning of zinc-containing effector molecules. The zinc transporters known to play a significant role in regulation of adipogenesis include ZIP14 and ZNT7 that are actively expressed during adipocyte maturation. Zinc-α2-glycoprotein is an adipokine acting as an autocrine and paracrine regulator of adipocyte metabolism as well as a lipolytic factor. The effect of zinc on adipose tissue differentiation may be also mediated by zinc-finger proteins, primarily Zfp423 and Zfp521. Zfp423 is an adipocyte differentiation factor stimulating the PPARγ expression whereas the antiadipogenic effect of Zfp521 is mediated by Zfp423 down-regulation. Despite a clearly demonstrated effect of Zn-containing metalloproteins a significant part of the effects of zinc may be mediated by biological activity of low-molecular weight zinc compounds or directly by Zn²⁺ cation. Therefore, improvement of zinc metabolism in the body in general and the adipose tissue in particular can be considered as a strategy for improvement of adipose tissue metabolism in obesity.

Key words: zinc; adipogenesis; adipose tissue; zinc transporters; zinc-α2-glycoprotein.

For citation: Tinkov A.A. [Mechanisms of adipotropic effects of zinc and its role in the pathogenesis of obesity]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2020; 18(2): 20-26. (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2020.02.20-26

For correspondence: Tinkov Aleksey Alekseyevich, e-mail: tinkov.a.a@gmail.com

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 04.02.2020

Введение

Цинк является эссенциальным металлом, вовлеченным в регуляцию функционирования нервной, эндокринной, иммунной, репродуктивной и других систем за счет реализации сигнальной, кофакторной, структурной функции в составе более чем 3000 ферментов и цинксодержащих металлопротеинов [1]. Нарушение обмена цинка связано с широким спектром патологий, в том числе сахарным диабетом (СД) как 1, так и 2 типа, вследствие его участия как в продукции и секреции, так и передаче сигнала инсулина [2]. Многочисленные работы продемонстрировали снижение уровня цинка в организме при СД [3], при этом более выраженное при СД первого типа [4].

Ожирение, патогенетически тесно связанное с СД-2, также характеризуется нарушением метаболизма цинка [5]. Так, результаты последнего мета-анализа продемонстрировали достоверное снижение уровня цинка у пациентов с избыточным весом и ожирением [6]. В то же время, применение цинка при ожирении ассоциировано со снижением веса, нормализацией чувствительности к инсулину [7] и липидного профиля сыворотки крови [8]. Однако в отличие от СД-1 и СД-2 роль нарушения метаболизма цинка в патогенезе ожирения и механизмы его потенциального протективного эффекта изучены в значительно меньшей степени.

Учитывая роль окислительного стресса и воспалительной реакции в патогенезе ожирения [9], противовоспалительное и антиоксидантное действие цинка может частично обуславливать наблюдаемые положительные эффекты [10]. Помимо этого, метаболизм цинка также тесно связан с регуляцией передачи сигнала лептина, основного гормона жировой ткани, участвующего в регуляции пищевого поведения [11]. Учитывая роль жировой ткани, являющейся инсулин-зависимой тканью, в регуляции обмена углеводов [12], участие цинка в передаче сигнала инсулина в адипоцитах и, как следствие, его нарушение, может играть значительную роль в патогенезе ожирения и ожирение-ассоциированных метаболических нарушений, в первую очередь инсулинорезистентности [5]. Однако перечисленные механизмы могут скорее рассматриваться как системные.

В то же время, учитывая роль гипертрофии жировой ткани как морфологического и функционального субстрата ожирения, значительная часть эффектов цинка должна реализовываться на уровне адипоцитов.

Однако локальные эффекты цинка в жировой ткани, а также их роль в патогенезе ожирения, изучены недостаточно и не систематизированы.

В связи с этим, целью настоящего обзора явилось рассмотрение и систематизация данных о локальных эффектах цинка в жировой ткани и роли нарушения метаболизма цинка в адипоцитах в патогенезе ожирения.

Цинк в жировой ткани

Наряду со снижением уровня цинка в индикаторных биосубстратах организма, выявленным в клинических исследованиях, ряд работ продемонстрировал снижение уровня цинка в жировой ткани при развитии алиментарного ожирения [13, 14]. При этом уровень цинка в жировой ткани характеризовался достоверной обратной взаимосвязью с концентрацией лептина, инсулинорезистентностью, а также концентрацией маркеров воспаления [14]. Более того, дефицит цинка на фоне высокожировой диеты сопровождался снижением его содержания в жировой ткани и нарушением экспрессии транспортёров цинка на фоне отсутствия изменения сывороточной концентрации металла. Данные изменения также были ассоциированы с повышением концентрации циркулирующего лептина, а также интенсификацией инфильтрации жировой ткани макрофагами [15]. Снижение уровня цинка в жировой ткани при ожирении свидетельствует о том, что данная ткань может являться одной из мишеней физиологического действия цинка.

Так, изменение уровня цинка в адипоцитах может оказывать существенное влияние на дифференцировку адипоцитов. В частности, Tanaka с соавторами (2001) продемонстрировали положительное влияние воздействия цинка на адипогенез *in vitro* [16]. Данные наблюдения согласуются с результатами последующих исследований, свидетельствующих о достоверном повышении экспрессии мРНК PPAR γ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors γ), FABP4 (Fatty-Acid-Binding Proteins 4), C/EBP α (CCAAT-Enhancer-Binding Proteins α), и SREBP1 (Sterol Regulatory Element-Binding Proteins 1), а также интенсификацией аккумуляции липидов в адипоцитах по мере их созревания в ответ на воздействие оксида цинка (II) [17]. Аналогичные изменения были выявлены для комплексов цинка с аскорбиновой кислотой [18]. В то же время, форма цинка также оказывает значительное влияние на ин-

дукцию адипогенеза и характер изменения экспрессии мРНК регуляторов адипогенеза, в том числе PPAR [19]. Данные наблюдения согласуются с указаниями на повышение внутриклеточного уровня цинка в 3T3L1 клетках при их переходе из G0/G1 в S фазу клеточного цикла, тогда как хелатирование цинка приводит к нарушению адипогенеза [20]. Высказано предположение о влиянии цинка на продукцию лептина в жировой ткани [21], однако данное наблюдение может являться следствием опосредованного влияния цинка на секрецию лептина посредством модуляции адипогенеза.

Таким образом, цинк, равно как и модуляция его уровня, может рассматриваться в качестве одного из регуляторов адипогенеза, в связи с чем нарушение обмена цинка может сопровождаться дисфункцией жировой ткани, имеющей принципиальное значение при развитии ожирения и ассоциированных метаболических нарушений [22]. При этом, как дефицит [17], так и избыток цинка [23] может сопровождаться нарушением физиологии жировой ткани. В связи с этим далее будут рассмотрены механизмы, обуславливающие взаимосвязь между уровнем цинка в адипоцитах и адипогенезом, а также потенциальные цинксодержащие эффекторные молекулы в жировой ткани.

Транспортеры цинка

Взаимосвязь между нарушением метаболизма цинка в жировой ткани и ожирением может быть обусловлена изменением активности транспортеров цинка [24], обеспечивающих поступление металла в цитоплазму (ZIP) или, напротив, из цитоплазмы в межклеточное пространство или клеточные компартменты (ZNT), и обладающих вследствие этого сигнальной ролью. Так, показано, что *Psammomys obesus*, модель ожирения и сахарного диабета 2 типа, характеризуется выраженными нарушениями метаболизма цинка в жировой ткани, сопровождающимися разнонаправленными изменениями экспрессии ZIP6, ZIP8, ZIP9, и ZnT9 в подкожных и висцеральных депо жировой ткани [25].

Одним из наиболее изученных в плане участия в регуляции развития жировой ткани является ZIP14. Так, установлено, что ZIP14 характеризуется индукцией на ранних стадиях адипогенеза, что свидетельствует о повышении потребления цинка клетками [26]. В то же время, дефицит ZIP14 сопровождается гипертрофией адипоцитов и увеличением экспрессии провоспалительных цитокинов посредством активации фактора транскрипции NF- κ B, особенно в условиях эндотоксинемии [27]. Также было установлено, что пациенты с ожирением характеризуются достоверным снижением экспрессии ZIP14 в подкожной жировой ткани. В то же время, во время процессов адипогенеза экспрессия ZIP14 характеризуется повышением, будучи также взаимосвязанной с экспрессией PPAR γ [28]. В свою очередь, функционирование ZIP13 связано

с торможением трансформации «ярких» адипоцитов посредством модуляции экспрессии C/EBP- β [29].

Другим транспортером, также вовлеченным в регуляцию адипогенеза, является ZNT7. Так, ZNT7-дефицитные животные характеризовались достоверным снижением количества жировой ткани по сравнению с контрольными животными, что свидетельствует о нарушении адипогенеза вследствие снижения поступления цинка в аппарат Гольджи [30]. В то же время, результаты другого исследования свидетельствуют о том, что ингибирование адипогенеза вследствие дефицита ZNT7 не связано с нарушением регуляции PPAR γ и C/EBP α , причём максимальный уровень экспрессии данного транспортера отмечался в зрелых адипоцитах [31].

Цинк- α 2-гликопротеин

Цинк- α 2-гликопротеин (zinc- α 2-glycoprotein, ZAG) является адипокином, продукция которого ингибируется в условиях ожирения, а том числе воздействия высоко-жировой диеты, а также провоспалительных цитокинов (ФНО α), антагонистов глюкокортикоидных и β_3 -адрено-рецепторов, тогда как глюкокортикоиды и β_3 -агонисты оказывают стимулирующее влияние на продукцию ZAG [32]. Учитывая наличие цинк-связывающих участков в молекуле ZAG, а также роль цинка в его полимеризации [33], справедливо предположить, что ZAG может опосредовать по крайней мере часть эффектов цинка в физиологии жировой ткани и патогенезе ожирения [34].

Установлено, что экспрессия мРНК ZAG в подкожной жировой ткани, равно как и сывороточная концентрация данного гликопротеина, характеризовалась достоверным снижением у пациентов с ожирением [35]. При этом уровень ZAG в жировой ткани пациентов с морбидным ожирением ассоциирован с инсулинорезистентностью, а также циркулирующим уровнем и экспрессией адипонектина [36]. Данные наблюдения согласуются с результатами исследования, продемонстрировавшего многократное снижение экспрессии мРНК ZAG в подкожной и эпидидимальной жировой ткани мышей с генетическим ожирением (ob/ob), причем продукция ФНО α рассматривается в качестве одного из основных механизмов торможения экспрессии ZAG при ожирении [37]. В то же время, повышение экспрессии ZAG у животных, содержащихся на высоко-жировой диете, приводило к достоверному снижению массы жировой ткани [35], а также предотвращало развитие ожирение-ассоциированной неалкогольной жировой болезни печени [38].

ZAG действует как аутокринный и паракринный регулятор метаболизма адипоцитов [39], причем основной вектор его действия связан с влиянием на метаболизм липидов в адипоцитах. В частности, ZAG снижает активность синтазы жирных кислот (FAS), ацил-КоА-карбоксилазы (ACC1), ацил-КоА-диацилг-

лицерол трансферазы (DGAT1), а также повышает активность гормон-чувствительной липазы (HSL), оказывая стимулирующее влияние на липолиз и угнетая липогенез в адипоцитах [40]. ZAG-индуцированное торможение анаболизма липидов, характеризующееся снижением экспрессии гена синтазы жирных кислот (FAS) и содержания липидов в адипоцитах, также сопровождается модуляцией экспрессии PPAR γ и C/EBP α , что указывает на угнетение адипогенеза [41]. С одной стороны, PPAR γ является одним из регуляторов продукции ZAG [42], тогда как ZAG также оказывает влияние на экспрессию PPAR γ , однако характер данного влияния варьирует [43].

Липолитический эффект ZAG может быть также обусловлен стимуляцией сигналов с β_3 -адренорецепторов [43]. Также стоит отметить, что модуляция адренергических влияний также обуславливает влияние ZAG на метаболизм углеводов в адипоцитах. С одной стороны, посредством β_1 -адренорецепторов ZAG стимулирует экспрессию GluT4, повышая базальное потребление глюкозы адипоцитами, тогда как влияние на β_2 -адренорецепторы ингибирует передачу сигнала инсулина и инсулин-индуцированное потребление глюкозы [44]. Влияние ZAG на метаболизм жировой ткани может быть опосредовано стимулирующим эффектом в отношении экспрессии адипонектина [45], и, как следствие, его циркулирующего уровня [33].

Также стоит отметить, что ZAG стимулирует появление «ярких» (brite) адипоцитов в белой жировой ткани посредством модуляции PKA и p38 MAPK сигнальных путей, что сопровождается повышением экспрессии ряда специфических генов, таких как UCP1, гены биогенеза митохондрий, а также ферментов катаболизма липидов, в том числе гормон-чувствительной липазы (HSL) [46].

Белки цинковых пальцев

Цинковый палец (zinc finger) – это тип белковой структуры, стабилизированный одним или двумя ионами цинка, и включающий около 20 аминокислот. Цинковые пальцы являются белковыми модулями, взаимодействующими с ДНК, РНК, другими белками или небольшими молекулами.

Влияние цинка на дифференцировку адипоцитов также может обуславливаться функционированием ряда белков цинковых пальцев, являющихся ранними регуляторами адипогенеза [47]. Являясь гетерогенной по структуре и функции группой, различные представители обладают как стимулирующим, так и тормозным влиянием на процессы адипогенеза.

В частности, показано, что ZNF638 индуцируется на ранних стадиях дифференцировки адипоцитов и стимулирует адипогенез посредством активации C/EBP и последующей стимуляции PPAR γ [47]. В свою очередь, нокдаун ZNF638 ингибирует адипогенез [48]. Другой белок, Zfp423 также является важным

фактором дифференцировки адипоцитов, оказывающим стимулирующее влияние на экспрессию PPAR γ [49]. В частности, увеличение экспрессии Zfp423 сопровождается дифференцировку адипоцитов, тогда как эпигенетическое нарушение регуляции Zfp423 связано с гипертрофией адипоцитов подкожной жировой ткани [50]. В то же время, ингибирование Zfp423 ретиноевой кислотой *in vitro* сопровождается не только торможением адипогенеза в белой жировой ткани, но и стимуляцией развития бурых адипоцитов [51]. Интересно, что биологические эффекты Zfp423 существенно зависят от функционального состояния клетки. В частности, дефицит Zfp423 в процессе ранних стадий развития жировой ткани приводит к нарушению дифференцировки и дисфункции жировой ткани, тогда как в зрелых адипоцитах данные изменения сопровождаются переключением на фенотип бурой жировой ткани [52]. Zfp467 также стимулирует адипоцитарную дифференцировку клеток предшественников, повышая экспрессию регуляторов адипогенеза PPAR γ и C/EBP α , и, как следствие, адипоцит-специфичных белков адипонектина и резистина [53].

В свою очередь, Zfp521 является негативным регулятором адипогенеза [54], предохраняя клетки предшественники от адипогенной дифференцировки, сохраняя их пролиферативную активность, в то время как ингибирование Zfp521 сопровождалось увеличением количества адипоцитов и их созревания [55]. Ингибирующее действие Zfp521 в отношении адипогенеза по крайней мере частично достигается за счет торможения экспрессии Zfp423 [56]. Другим отрицательным регулятором Zfp423 является miR-195a, также обладающая антиадипогенным эффектом [57].

Значительная роль в регуляции адипогенеза была продемонстрирована для ZFP217 [58], ZFP30 [59] и других белков цинковых пальцев [60].

Заключение

Результаты *in vivo* и *in vitro* исследований свидетельствуют о значительной роли цинка в физиологии жировой ткани. Это достигается за счет функционирования регуляторной оси, представленной транспортёрами цинка, обеспечивающими контроль внутриклеточной концентрации и компарментализации цинка (рис. 1).

Кроме того, цинк включён в эффекторные молекулы, которые могут быть представлены цинк- α_2 -гликопротеином и белками цинковых пальцев, синтезируемыми адипоцитами (рис. 2).

Другие цинксодержащие металлопротеины также могут иметь значительное влияние на физиологию адипоцита. В то же время, значительная часть эффектов может быть обусловлена действием низкомолекулярных соединений цинка или непосредственно катионом Zn²⁺ вследствие его сигнальной функции [1].

Таким образом, коррекция обмена цинка в организме в целом и в жировой ткани в частности может

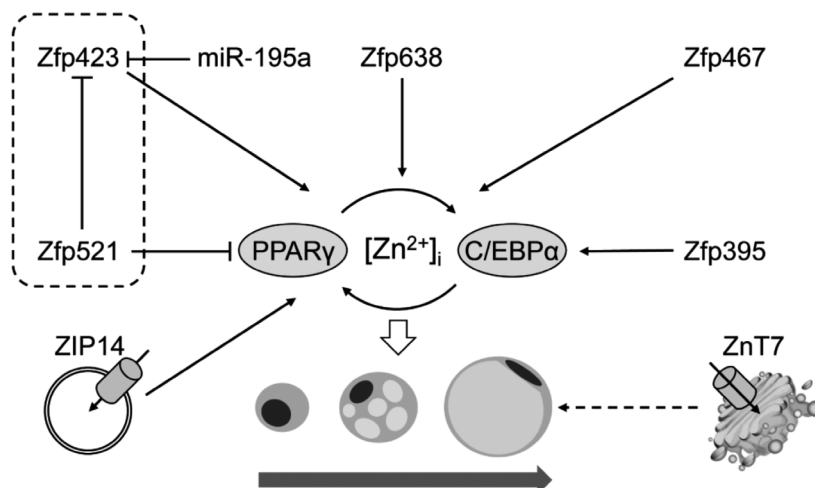


Рис. 1. Схематическое представление участия транспортеров цинка и белков цинковых пальцев в регуляции адипогенеза. Функционирование транспортеров цинка (за исключением ZNT7) и белков цинковых пальцев оказывает модулирующее влияние на экспрессию PPAR γ и C/EBP α , таким образом регулируя интенсивность адипогенеза (детальное пояснение в тексте). Стрелками обозначено положительное (стимулирующее) влияние, линиями обозначено отрицательное (ингибирующее) влияние. Пунктирная рамка объединяет белки цинковых пальцев, играющие ключевую роль в регуляции адипогенеза.

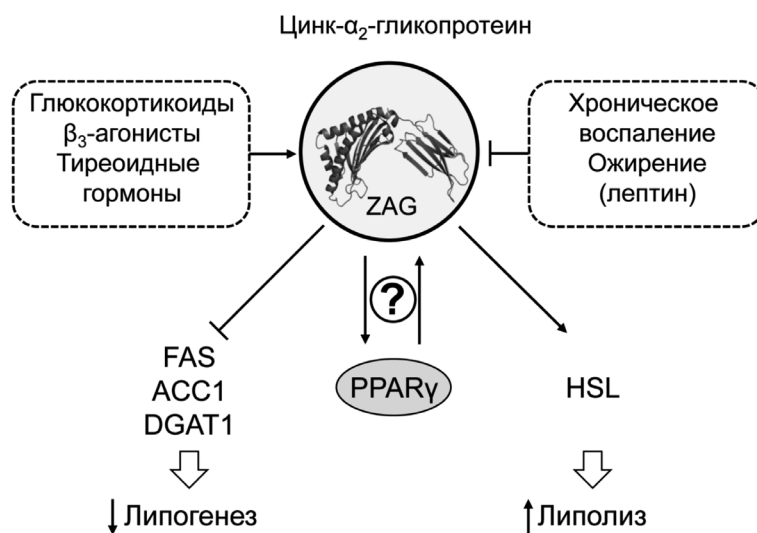


Рис. 2. Факторы регуляции и метаболические эффекты цинк- α_2 -гликопротеина (ZAG) в жировой ткани. ZAG обладает тормозным влиянием в отношении синтазы жирных кислот (FAS), ацетил-СоА карбоксилазы (ACC1) и дилицеридацилтрансферазы (DGAT1), снижая интенсивность липогенеза. В то же время, ZAG стимулирует экспрессию и активность гормон-чувствительной липазы (HSL), обладая общим липолитическим эффектом. Экспрессия ZAG также положительно взаимосвязана с экспрессией PPAR γ и, как следствие, продукцией адипонектина. Стрелками обозначено положительное (стимулирующее) влияние, линиями обозначено отрицательное (ингибирующее) влияние. Пунктирная рамка объединяет регуляторы экспрессии ZAG.

рассматриваться в качестве одного из способов нормализации метаболизма жировой ткани при ожирении. В то же время, избыточная кумуляция металла в адипоцитах также может приводить к их дисфункции. В связи с этим необходимы дополнительные исследования, направленные на изучение механизмов реализации эффектов как дефицита, так и избытка цинка в жировой ткани.

Список литературы / References

1. Maret W. *Regulation of Cellular Zinc Ions and Their Signaling Functions*. In: *Zinc Signaling*. Singapore: Springer; 2019: 5-22. DOI: 10.3390/ijms18112285
2. Maret W. Zinc in pancreatic islet biology, insulin sensitivity, and diabetes. *Prev. Nutr. Food Sci.* 2017; 22(1): 1-8. DOI: 10.3746/pnf.2017.22.1.1
3. Fernández-Cao J.C., Warthon-Medina M., Moran V.H., Arija V., Doepking C., Serra-Majem L., Lowe N.M. Zinc intake and status

- and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2019; 11(5): 1027. DOI: 10.3390/nu11051027
4. Samadi A., Isikhan S.Y., Tinkov A.A., Lay I., Doşa M.D., Skalny A.V., Skalnaya M.G., Chirumbolo S., Björklund G. Zinc, copper, and oxysterol levels in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin. Nutr.* 2019. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.07.026
 5. Fukunaka A., Fujitani Y. Role of zinc homeostasis in the pathogenesis of diabetes and obesity. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(2): 476. DOI: 10.3390/ijms19020476
 6. Gu K., Xiang W., Zhang Y., Sun K., Jiang X. The association between serum zinc level and overweight/obesity: a meta-analysis. *Eur. J. Nutr.* 2019; 58(8): 2971-2982. DOI: 10.1007/s00394-018-1876-x
 7. Cruz K.J.C., Morais J.B.S., de Oliveira A.R.S., Severo J.S., do Nascimento Marreiro D. The effect of zinc supplementation on insulin resistance in obese subjects: a systematic review. *Biol. Trace Elem. Res.* 2017; 176(2): 239-243. DOI: 10.1007/s12011-016-0835-8
 8. Severo J.S., Morais J., Beserra J.B., de Farias L.M., dos Santos L.R., de Sousa M.S.R., do Nascimento N.N., do Nascimento M.D. Effect of Zinc Supplementation on Lipid Profile in Obese People: A Systematic Review. *Curr. Nutr. Food Sci.* 2019; 15(6): 551-556. DOI: 10.2174/1573401314666180420094522
 9. Fernández-Sánchez A., Madrigal-Santillán E., Bautista M., Esquivel-Soto J., Morales-González Á., 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; 12(5): 3117-3132. DOI: 10.3390/ijms12053117
 10. Olechnowicz J., Tinkov A., Skalny A., Suliburska J. Zinc status is associated with inflammation, oxidative stress, lipid, and glucose metabolism. *J. Physiol. Sci.* 2018; 68(1): 19-31. DOI: 10.1007/s12576-017-0571-7
 11. Baltaci A.K., Mogulkoc R. Leptin and zinc relation: in regulation of food intake and immunity. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2012; 16(Suppl. 3): 611-606. DOI: 10.4103/2230-8210.105579
 12. Smith U., Kahn B.B. Adipose tissue regulates insulin sensitivity: role of adipogenesis, de novo lipogenesis and novel lipids. *J. Int. Med.* 2016; 280(5): 465-475. DOI: 10.1111/joim.12540
 13. Tallman D.L., Taylor C.G. Effects of dietary fat and zinc on adiposity, serum leptin and adipose fatty acid composition in C57BL/6J mice. *J. Nutr. Biochem.* 2003; 14(1): 17-23. DOI: 10.1016/s0955-2863(02)00228-0
 14. Tinkov A.A., Popova E.V., Gatiatulina E.R., Skalnaya A.A., Yakovenko E.N., Alchinova I.B., Karganov M.Yu., Skalny A.V., Nikonorov A.A. Decreased adipose tissue zinc content is associated with metabolic parameters in high fat fed Wistar rats. *Acta Sci. Pol. Technol. Aliment.* 2016; 15(1): 99-105. DOI: 10.17306/J.AFS.2016.1.10
 15. Liu M.J., Bao S., Bolin E.R., Burris D.L., Xu X., Sun Q., Killilea D.W., Shen Q., Ziouzenkova O., Belury M.A., Failla M.L., Knoell D.L. Zinc deficiency augments leptin production and exacerbates macrophage infiltration into adipose tissue in mice fed a high-fat diet. *J. Nutr.* 2013; 143(7): 1036-1045. DOI: 10.3945/jn.113.175158
 16. Tanaka S., Takahashi E., Matsui T., Yano H. Zinc promotes adipocyte differentiation in vitro. *Asian-Australasian J. Animal Sci.* 2001; 14(7): 966-969. DOI: 10.1155/2018/5736535
 17. Pandurangan M., Veerappan M., Kim D.H. Cytotoxicity of zinc oxide nanoparticles on antioxidant enzyme activities and mRNA expression in the cocultured C2C12 and 3T3-L1 cells. *Appl. Biochem. Biotechnol.* 2015; 175(3): 1270-1280. DOI: 10.1007/s12010-014-1351-y
 18. Ghosh C., Yang S.H., Kim J.G., Jeon T.I., Yoon B.H., Lee J.Y., Lee E.Y., Choi S.G., Hwang S.G. Zinc-chelated vitamin C stimulates adipogenesis of 3T3-L1 cells. *Asian-Australasian J. Animal Sci.* 2013; 26(8): 1189-1196. DOI: 10.5713/ajas.2013.13179
 19. Halevas E., Tsave O., Yavropoulou M., Yovos J.G., Hatzidimitriou A., Psycharis V., Salifoglou A. In vitro structure-specific Zn (II)-induced adipogenesis and structure-function bioreactivity correlations. *J. Inorg. Biochem.* 2017; 177: 228-246. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2017.09.002
 20. Schmidt C., Beyersmann D. Transient peaks in zinc and metallothionein levels during differentiation of 3T3L1 cells. *Arch. Biochem. Biophys.* 1999; 364(1): 91-98. DOI: 10.1006/abbi.1999.1107
 21. Chen M.D., Song Y.M., Lin P.Y. Zinc may be a mediator of leptin production in humans. *Life Sci.* 2000; 66(22): 2143-2149. DOI: 10.1016/s0024-3205(00)00541-5
 22. Klötting N., Blüher M. Adipocyte dysfunction, inflammation and metabolic syndrome. *Rev. Endocr. Metab. Dis.* 2014; 15(4): 277-287. DOI: 10.1007/s11154-014-9301-0
 23. Huang X., Jiang D., Zhu Y., Fang Z., Che L., Lin Y., Xu S., Li J., Huang C., Zou Y., Wu D., Feng B., Li L. Chronic high dose zinc supplementation induces visceral adipose tissue hypertrophy without altering body weight in mice. *Nutrients*. 2017; 9(10): 1138. DOI: 10.3390/nu9101138
 24. Smidt K., Pedersen S.B., Brock B., Schmitz O., Fisker S., Bendix J., Wogensen L., Rungby J. Zinc-transporter genes in human visceral and subcutaneous adipocytes: lean versus obese. *Mol. Cellular Endocrinol.* 2007; 264(1-2): 68-73. DOI: 10.1016/j.mce.2006.10.010
 25. Maxel T., Pold R., Larsen A., Pedersen S.B., Carlson D., Rolin B., Bödvarsdóttir T.B., Lund S., Rungby J., Smidt K. Dysregulation of zinc and iron balance in adipose tissue from diabetic sand rats (*Psammomys obesus*). *J. Diab. Metab.* 2015; 6: 2. DOI: 10.4172/2155-6156.1000497
 26. Tominaga K., Kagata T., Johmura Y., Hishida T., Nishizuka M., Imagawa M. SLC39A14, a LZT protein, is induced in adipogenesis and transports zinc. *FEBS J.* 2005; 272(7): 1590-1599. DOI: 10.1111/j.1152-4658.2005.04580.x
 27. Troche C., Beker Aydemir T., Cousins R.J. Zinc transporter Slc39a14 regulates inflammatory signaling associated with hypertrophic adiposity. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2015; 310(4): 258-268. DOI: 10.1152/ajpendo.00421.2015
 28. Maxel T., Smidt K., Larsen A., Bennetzen M., Cullberg K., Fjeldborg K., Lund S., Pedersen S.B., Rungby J. Gene expression of the zinc transporter ZIP14 (SLC39a14) is affected by weight loss and metabolic status and associates with PPAR γ in human adipose tissue and 3T3-L1 pre-adipocytes. *BMC Obes.* 2015; 2:46 DOI: 10.1186/s40608-015-0076-y
 29. Fukunaka A., Fukada T., Bhin J., Suzuki L., Tsuzuki T., Takamine Y., Bin B.-H., Yoshihara T., Ichinoseki-Sekine N., Naito H., Takamiya S., Sasaki T., Inagaki T., Miyatsuka T., Kitamura T., Kajimura S., Watada H., Fujitani Y. Zinc transporter ZIP13 suppresses beige adipocyte biogenesis and energy expenditure by regulating C/EBP- β expression. *PLoS Genet.* 2017; 13(8). DOI: 10.1371/journal.pgen.1006950
 30. Huang L., Yu Y.Y., Kirschke C.P., Gertz E.R., Lloyd K.K. Znt7 (Slc30a7)-deficient mice display reduced body zinc status and body fat accumulation. *J. Biol. Chem.* 2007; 282(51): 37053-37063. DOI: 10.1074/jbc.M706631200
 31. Teapaamorndech S., Kirschke C.P., Pedersen T.L., Keyes W.R., Newman J.W., Huang L. Zinc transporter 7 deficiency affects lipid synthesis in adipocytes by inhibiting insulin-dependent Akt activation and glucose uptake. *FEBS J.* 2016; 283(2): 378-394. DOI: 10.1111/febs.13582
 32. Bing C., Mracek T., Gao D., Trayhurn P. Zinc- α 2-glycoprotein: an adipokine modulator of body fat mass? *Int. J. Obes.* 2010; 34(11):1559-1565. DOI: 10.1038/ijo.2010.105
 33. Zahid H., Miah L., Lau A.M., Brochard L., Hati D., Bui T.T., Drake A.F., Gor J., Perkins S.J., McDermott L.C. Zinc-induced oligomerization of zinc α 2 glycoprotein reveals multiple fatty acid-binding sites. *Biochem. J.* 2016; 473(1): 43-54. DOI: 10.1042/BJ20150836
 34. Severo J.S., Morais J.B.S., Beserra J.B., dos Santos L.R., de Sousa Melo S.R., de Sousa G.S., de Mattos N.E.M., Henriques G.S., do Nascimento M.D. Role of zinc in zinc- α 2-glycoprotein metabolism in obesity: a review of literature. *Biol. Trace Elem. Res.* 2020; 193(1): 81-88. DOI: 10.1007/s12011-019-01702-w
 35. Liu M., Zhu H., Dai Y., Pan H., Li N., Wang L., Yang H., Yan K., Gong F. Zinc- α 2-glycoprotein is associated with obesity in Chinese people and HFD-induced obese mice. *Front. Physiol.* 2018; 9(62). DOI: 10.3389/fphys.2018.00062
 36. Garrido-Sanchez L., García-Fuentes E., Fernández-García D., Escote X., Alcaide J., Perez-Martinez P., Vendrell J., Tinahones F.J. Zinc-alpha 2-glycoprotein gene expression in adipose tissue is related with insulin resistance and lipolytic genes in morbidly obese patients. *PLoS One.* 2012; 7(3): e33264. DOI: 10.1371/journal.pone.0033264
 37. Mracek T., Gao D., Tzanavari T., Bao Y., Xiao X., Stocker C., Trayhurn P., Bing C. Downregulation of zinc- α 2-glycoprotein in adipose tissue and liver of obese ob/ob mice and by tumour necrosis factor- α in adipocytes. *J. Endocrinol.* 2010; 204(2): 165. DOI: 10.1677/JOE-09-0299
 38. Xiao X.H., Qi X.Y., Wang Y.D., Ran L., Yang J., Zhang H.L., Xu C.X., Wen G.B., Liu J.H. Zinc alpha2 glycoprotein promotes browning in adipocytes. *Biochem. Biophys. Res. Com.* 2018; 496(2): 287-293. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.01.039
 39. Pelletier C.C., Koppe L., Croze M.L., Kalbacher E., Vella R.E., Guebre-Egziabher F., Guebre-Egziabher F., Géloën A., Badet L.,

- Fouque D., Soulage, C.O. White adipose tissue overproduces the lipid-mobilizing factor zinc α 2-glycoprotein in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013; 83(5): 878-886. DOI: 10.1038/ki.2013.9
40. Gong F.Y., Deng J.Y., Zhu H.J., Pan H., Wang L.J., Yang H.B. Fatty acid synthase and hormone-sensitive lipase expression in liver are involved in zinc- α 2-glycoprotein-induced body fat loss in obese mice. *Chin. Med. Sci. J.* 2010; 25(3): 169-175. DOI: 10.1016/s1001-9294(10)60043-0
 41. Zhu H.J., Ding H.H., Deng J.Y., Pan H., Wang L.J., Li N.S., Wang X.Q., Shi Y., Gong F.Y. Inhibition of preadipocyte differentiation and adipogenesis by zinc- α 2-glycoprotein treatment in 3T3-L1 cells. *J. Diabetes Investig.* 2013; 4(3): 252-260. DOI: 10.1111/jdi.12046
 42. McDermott L., Jadoon A., Cunningham P. ZAG and a potential role in systemic lipid homeostasis: examining the evidence from in vitro human studies and patients with chronic illness. *Clin. Lipidol.* 2012; 7(4): 409-417. DOI: 10.2217/CLP.12.45
 43. Wei X., Liu X., Tan C., Mo L., Wang H., Peng X., Deng F., Chen L. Expression and function of zinc- α 2-glycoprotein. *Neurosci. Bull.* 2019; 1-11. DOI: 10.1007/s12264-018-00332-x
 44. Ceperuelo-Mallafré V., Ejarque M., Duran X., Pachón G., Vázquez-Carballo A., Roche K., Núñez-Roa C., Garrido-Sánchez L., Tinahones F.J., Vendrell J., Fernández-Veledo S. Zinc- α 2-glycoprotein modulates AKT-dependent insulin signaling in human adipocytes by activation of the PP2A phosphatase. *PLoS One.* 2015; 10(6): e0129644. DOI: 10.1371/journal.pone.0129644
 45. Balaz M., Vician M., Janakova Z., Kurdiová T., Surova M., Imrich R., Majercikova Z., Penesova A., Vlcek M., Kiss A., Belan V., Klimes I., Olejnik J., Gasperikova D., Wolfrum C., Ukropcova B., Ukropec J. Subcutaneous adipose tissue zinc- α 2-glycoprotein is associated with adipose tissue and whole-body insulin sensitivity. *Obesity (Silver Spring)*. 2014; 22(8): 1821-1829. DOI: 10.1002/oby.20764
 46. Xiao X.H., Wang Y.D., Qi X.Y., Wang Y.Y., Li J.Y., Li H., Liao Z.Z., Yang J., Xu C.X., Wen G.B., Liu J.H. Zinc alpha2 glycoprotein protects against obesity-induced hepatic steatosis. *Int. J. Obes.* 2018; 42(8): 1418. DOI: 10.1038/s41366-018-0151-9
 47. Du C., Ma X., Meruvu S., Hugendubler L., Mueller E. The adipogenic transcriptional cofactor ZNF638 interacts with splicing regulators and influences alternative splicing. *J. Lipid Res.* 2014; 55(9): 1886-1896. DOI: 10.1194/jlr.M047555
 48. Meruvu S., Hugendubler L., Mueller E. Regulation of adipocyte differentiation by the zinc finger protein ZNF638. *J. Biol. Chem.* 2011; 286(30): 26516-26523. DOI: 10.1074/jbc.M110.212506
 49. Gupta R.K., Arany Z., Seale P., Mepani R.J., Ye L., Conroe H.M., Roby Y.A., Kulaga H., Reed R.R., Spiegelman B.M., Spiegelman B.M. Transcriptional control of preadipocyte determination by Zfp423. *Nature.* 2010; 464(7288): 619-623. DOI: 10.1038/nature08816
 50. Longo M., Raciti G.A., Zatterale F., Parrillo L., Desiderio A., Spinelli R., Hammarstedt A., Hedjazifar S., Hoffmann J.M., Nigro C., Fiory F., Formisano P., Mirra P., Miele C., Smith U., Beguinot F. Epigenetic modifications of the Zfp/ZNF423 gene control murine adipogenic commitment and are dysregulated in human hypertrophic obesity. *Dia-betologia.* 2018; 61(2): 369-380. DOI: 10.1007/s00125-017-4471-4
 51. Wang B., Fu X., Zhu M.J., Du M. Retinoic acid inhibits white adipogenesis by disrupting GADD45A-mediated Zfp423 DNA demethylation. *J. Mol. Cell Biol.* 2017; 9(4): 338-349. DOI: 10.1093/jmcb/mjx026
 52. Shao M., Hepler C., Vishvanath L., MacPherson K.A., Bususo N.C., Gupta R.K. Fetal development of subcutaneous white adipose tissue is dependent on Zfp423. *Mol. Metab.* 2017; 6(1): 111-124. DOI: 10.1016/j.molmet.2016.11.009
 53. Quach J.M., Walker E.C., Allan E., Solano M., Yokoyama A., Kato S., Sims N.A., Gillespie M.T., Martin T.J. Zinc finger protein 467 is a novel regulator of osteoblast and adipocyte commitment. *J. Biol. Chem.* 2011; 286(6): 4186-4198. DOI: 10.1074/jbc.M110.178251
 54. Chiarella E., Aloisio A., Codispoti B., Nappo G., Scicchitano S., Lucchino V., Montalcini Y., Camarotti A., Galasso O., Greco M., Mesuraca M., Gasparini G., Bond H.M., Morrone G. ZNF521 has an inhibitory effect on the adipogenic differentiation of human adipose-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cell Rev. Rep.* 2018; 14(6): 901-914. DOI: 10.1007/s12015-018-9830-0
 55. Gustafson B., Nerstedt A., Smith U. Reduced subcutaneous adipogenesis in human hypertrophic obesity is linked to senescent precursor cells. *Nat. Commun.* 2019; 10(1): 2757. DOI: 10.1038/s41467-019-10688-x
 56. Kang S., Akerblad P., Kiviranta R., Gupta R.K., Kajimura S., Griffin M.J., Min J., Baron R., Rosen E.D. Regulation of early adipose commitment by Zfp521. *PLoS Biol.* 2012; 10(11): DOI: 10.1371/journal.pbio.1001433
 57. Yun U.J., Song N.J., Yang D.K., Kwon S.M., Kim K., Kim S., Kang H., Jo D.G. miR-195a Inhibits Adipocyte Differentiation by Targeting the Preadipogenic Determinator Zfp423. *J. Cell. Biochem.* 2015; 116(11): 2589-2597. DOI: 10.1002/jcb.25204
 58. Liu Q., Zhao Y., Wu R., Jiang Q., Cai M., Bi Z., Liu Y., Yao Y., Feng J., Wang Y., Wang X. ZFP217 regulates adipogenesis by controlling mitotic clonal expansion in a METTL3-m6A dependent manner. *RNA Biol.* 2019; 16(12): 1785-1793. DOI: 10.1080/15476286.2019.1658508
 59. Chen W., Schwalie P.C., Pankevich E.V., Gubelmann C., Raghav S.K., Dainese R., Cassano M., Imbeault M., Jang S.M., Russeil J., Delessa T., Duc J., Trono D., Wolfrum C., Deplancke B. ZFP30 promotes adipogenesis through the KAP1-mediated activation of a retrotransposon-derived Pparg2 enhancer. *Nat. Commun.* 2019; 10(1): 1809. DOI: 10.1038/s41467-019-09803-9
 60. Wei S., Zhang L., Zhou X., Du M., Jiang Z., Hausman G.J., Bergen W.G., Zan L., Dodson M. V. Emerging roles of zinc finger proteins in regulating adipogenesis. *Cell. Mol. Life Sci.* 2013; 70(23): 4569-4584. DOI: 10.1007/s00018-013-1395-0

Сведения об авторе:

Тиньков Алексей Алексеевич — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории биотехнологии и прикладной биоэлементологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный университет имени П.Г. Демидова»; ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной диетологии Института персонализированной медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); <https://orcid.org/0000-0003-0348-6192>