

УДК 616-092.12

Гетерогенный потенциал адипоцитов и жировой ткани

Агеева Е.С.¹, Штыгашева О.В.², Кубышкин А.В.¹

¹Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»

295051, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Хакасский государственный университет имени Н.Ф. Катанова»

655000, Абакан, проспект Ленина, д. 92

Цель обзора – анализ научных данных о роли адипоцитов и жировой ткани в патогенезе соматической патологии. Обзор не является систематическим. Изучена литература по теме в англоязычных базах данных PubMed, Google Scholar и русскоязычной базе данных eLibrary. Представлены результаты исследований фундаментального и прикладного характера о происхождении, функциях и ключевой роли адипоцитов в патогенезе заболеваний, под влиянием наследственных факторов и внешней среды. Основное внимание уделено патогенезу метаболической, сосудистой патологии, канцерогенезу.

Выявлено, что гетерогенный потенциал адипоцитов обеспечивает адаптацию организма при меняющихся энергетических потребностях в определенном возрасте, в решении физиологических задач и проблем экстремального выживания человека. Генетические детерминанты и стиль жизни влияют на фенотипические изменения жировой ткани и формирование её метаболического профиля. Знания молекулярных и клеточных механизмов адипогенеза, нейробиологии ожирения, могут обеспечить прецизионность методологий лечения патологий, связанных с дисфункцией жировой ткани.

Ключевые слова: адипогенез; воспаление; ожирение; метаболический синдром; канцерогенез

Для цитирования: Агеева Е.С., Штыгашева О.В., Кубышкин А.В. Гетерогенный потенциал адипоцитов и жировой ткани. *Патогенез*. 2026; 24(2): 52–62

DOI: 10.48612/path/2310-0435.2026.02.52-62

Для корреспонденции: Агеева Елизавета Сергеевна, e-mail: ageevaeliz@rambler.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 03.03.2026.

Heterogeneous potential of adipocytes and adipose tissue

Ageeva E.S.¹, Shtygasheva O.V.², Kybushkin A.V.¹

¹Order of the Red Banner of Labor S.I. Georgievsky Medical Institute of the V.I. Vernadsky Crimean Federal University
Lenina Boulevard 5/7, Simferopol 295051, Russian Federation

²N.F. Katanov Khakass State University
Prospekt Lenina 92, Abakan 655000, Russian Federation

The objective of the review is to analyze scientific data on the role of adipocytes/adipose tissue in the pathogenesis of somatic pathology. The review is not systematic. The literature on the topic was studied in the English-language databases PubMed, Google Scholar and the Russian-language database eLibrary. The results of fundamental and applied research on the origin, functions and key role of adipocytes in the pathogenesis of a number of diseases under the influence of hereditary factors and the external environment are presented. The main attention is paid to the pathogenesis of metabolic and vascular pathology, carcinogenesis.

The heterogeneous potential of adipocytes ensures the adaptation of the organism to changing energy needs at a certain age, in solving physiological problems and problems of extreme human survival. Genetic determinants and lifestyle influence phenotypic changes in adipose tissue and the formation of the metabolic profile. Knowledge of the molecular and cellular mechanisms of adipogenesis, neurobiology of obesity, can ensure precision in the methodologies for treating pathologies associated with dysfunction of adipose tissue.

Key words: adipogenesis; inflammation; obesity; metabolic syndrome; carcinogenesis

For citation: Ageeva E.S., Shtygasheva O.V., Kybushkin A.V. [Heterogeneous potential of adipocytes and adipose tissue]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2026; 24(2): 52–62 (in Russian)

DOI: 10.48612/path/2310-0435.2026.02.52-62

For correspondence: Ageeva Elizaveta Sergeevna, e-mail: ageevaeliz@rambler.ru

Funding. The study had no sponsorship.

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

Received: 03.03.2026.

Введение

Представление о жировой ткани (ЖТ), как энергетическом депо в форме аккумуляции триглицеридов, изменилось. Интерес к потенциалу ЖТ продиктован её многофункциональностью. Адипоциты секретирует более 600 гормонально активных веществ, участвующих в поддержании эндотелиальной функции, артериального давления, иммунных процессах, регуляции пищевого поведения, термогенезе, углеводном и липидном обменах [1].

Изменения ЖТ в процессе жизни связаны с двумя аспектами – увеличением возраста человека и накоплением избыточной жировой массы. Факторы часто сочетаются и инициируют фатальные патологические изменения. ЖТ является пулом стволовых клеток (СК), с этим связана её уязвимость при старении. Высвобождение адипокинов, резистина, фактора некроза опухоли α (ФНО- α) нарушает сигнальные пути инсулина в периферических тканях, инициирует хроническое воспаление низкой интенсивности, формирует плюрипотентный фон для заболеваний [1].

Ожирение, особенно висцеральное – это хроническое заболевание и одновременно предиктор, с которым связывают манифестацию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сахарного диабета 2-го типа (СД2), хронической болезни почек, метаболически ассоциированной жировой болезни печени, патологии опорно-двигательного аппарата [2, 3].

Адипогенез, виды и функции жировой ткани

В адипогенезе участвуют свыше 1200 генов и 100 транскрипционных факторов, множество сигнальных путей. Прогениторные и СК в стромально-васкулярной фракции ЖТ – основной пул, дающий начало зрелым жировым клеткам. Потенциал СК обеспечивает обновление, расширение и функциональную пластичность ткани. Увеличение возраста человека ограничивает их регенераторный потенциал [4]. Пролиферативная депрессия СК начинается в возрасте 30 лет и максимально снижается к 50 годам [4]. При сравнении пожилых пациентов с молодыми показано, что с возрастом постепенно снижаются возможность пролиферации, способность к дифференци-

ровке СК, скорость роста преадипоцитов, нарушается их дифференцировка [1].

В настоящее время выделяют белые, бурые, бежевые, жёлтые и розовые адипоциты (**табл. 1**).

Белые адипоциты наиболее распространенный вид ЖК, заполнены большими одиночными липидными каплями, в них мало клеточных органелл. Бурые адипоциты содержат несколько липидных капель, много митохондрий и органелл, имеют метаболическую активность, вырабатывают тепло. Бежевые адипоциты разбросаны среди белых в подкожных жировых депо, имеют небольшую численность, обладают характеристиками как бурых, так и белых клеток, при определенных условиях вырабатывают тепло [7]. Функциональная и морфологическая амбивалентность бежевых клеток отразилась в названии brite (аббревиатура с английского brown in white), а их свойство при активации приобретать морфологическое сходство с бурными клетками – браунинг (англ. browning – побурение) [8].

Благодаря гетерогенности адипоцитов формируется функционально-дифференцированная ЖТ. Белая ЖТ, состоящая из белых и бежевых адипоцитов, располагается подкожно и в костном мозге. Подкожные и висцеральные жировые отложения различаются по влиянию на метаболизм, подкожный жир считается полезным, висцеральный – вредным. В подкожном жире базальная длина теломеры короче, чем в висцеральном, что предполагает большую уязвимость к возрастным нарушениям [9].

Доля бурой ЖТ у большинства взрослых людей крайне мала, менее 1% от массы тела. Во внутриутробном периоде она присутствует у младенцев, уменьшается с возрастом, у взрослых остаточные отложения обнаруживают вокруг позвонков, в верхней части спины и в средостении. Воздействие холода активирует бурые клетки, но даже в этих условиях их количество остается небольшим по сравнению с белыми. Бурая ЖТ способна влиять на гомеостаз глюкозы в организме. В костном мозге длинных костей и позвоночнике находится ЖТ жёлтого цвета, в ткани молочной железы в период беременности и лактации – розового (**табл. 1**).

Жир у здоровых взрослых людей составляет 20–25% общей массы тела. Жировые депо ассоциированы с метаболическим синдромом (МС) и СД2, скопления ЖТ салникового (внутрибрюшного/брюшинного/висцерального)

Таблица 1.

Виды адипоцитов и их расположение в организме [3, 5, 6].

Виды адипоцитов	Локализация в организме
Белые	Подкожные и висцеральные депо
Бурые	Небольшие скопления в верхних отделах грудной клетки
Бежевые	Подкожная белая жировая ткань
Жёлтые	Костный мозг длинных костей и позвоночника
Розовые	Молочные железы во время беременности и лактации

и абдоминального/подкожного типа, в первую очередь, а бедренного/подкожного типа, в меньшей степени. Регистрировались заметные отличия метаболических, эндокринных и иммунных функций видов ЖТ [7, 10].

В белой ЖТ экспрессируется 20–30% генов, связанных с продукцией эндокринных факторов (лептин и адипонектин) [11]. От типа ЖТ зависит её способность к секреции [12]. Предполагается, что в процессе эмбрионального развития адипоциты происходят из нескольких клеточных линий, поэтому формируются различные жировые депо: голова/шея – против брюшной полости, висцеральные – против подкожных депо. Гены, участвующие в программе развития ЖТ, детерминируют модели ожирения [7].

Жировая ткань, старение и метаболический синдром

Старение человека сопровождается изменением массы и перераспределением ЖТ. Возрастные девиации состава тела характеризуются увеличением доли висцерального жира на фоне уменьшения подкожного жира, особенно в нижней его части [13]. Экссесс висцеральных отложений запускает ряд патологических реакций, влияющих на систематическое здоровое старение, появляются метаболические нарушения, инсулинорезистентность (ИР), повышается риск ССЗ и СД2 [13].

Признаётся благоприятное воздействие на системный метаболизм подкожного жира, его возрастной дефицит связывают с метаболической дисфункцией. Утрата периферического жира в ходе старения частично обусловлена дефектами адипогенеза в подкожной ЖТ и активным воспалением [13].

Нарушенная способность дифференцировки преадипоцитов при старении – результат повышенных уровней антиадипогенных факторов, к которым относятся белки, связывающие энхансер (enhancer binding proteins, C/EBP) и ядерный рецептор, функционирующий как транскрипционный фактор (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ), регулирующие транскрипцию адипогенных генов [14]. Экспрессия C/EBP α , основного регулятора инициации дифференцировки преадипоцитов и поддержания популяции адипоцитов в ЖТ пожилых людей, снижена по сравнению с молодыми. Возрастное снижение экспрессии PPAR γ в ЖТ также способствует нарушению адипогенеза [15].

Старение сопровождается уменьшением доли бурого и бежевого жира, усугубляя нарушение терморегуляции и энергетический дисбаланс [16, 17]. Ключевым механизмом, определяющим потерю бежевой ЖТ, может быть возрастная депрессия фермента сиртуина 1 (SIRT1), управляющего образованием бежевых адипоцитов из белой ЖТ [17]. SIRT1 локализуется в клеточном ядре и деацетилирует факторы транскрипции, влияющие на клеточную регуляцию, включая долголетие и реакции на стрессоры.

В стареющих клетках снижается стволовость и адипогенез [18]. Клеточное старение характеризуется остано-

вой клеточного цикла и уменьшением регенеративного потенциала [19, 20].

Возраст детерминирует механизмы дисфункции ЖТ: дефекты адипогенеза, хроническое воспаление, aberrантная продукция адипоцитокинов, ИР, клеточная инфильтрация, фиброз, изменения микроциркуляции [21–23]. Стареющие клетки продуцируют цитокины, хемокины, протеазы, интерлейкин-6 (ИЛ-6), ФНО- α , интерферон- γ . Такой секреторный фенотип считается сигналом старения и называется Senescence-Associated Secretory Phenotype (SASP) [18, 24].

Особым проявлением старения является аномальная активация иммунных клеток в ЖТ: лимфоцитов, макрофагов и эозинофилов. Эндогенные вещества и стресс-индуцирующие агенты (гипоксия, избыток жирных кислот, продукты гибели клеток, стрессоры эндоплазматического ретикулаума) вызывают в ЖТ асептическое воспаление разной степени активности. Иммунная супрессия связана с предотвращением чрезмерных воспалительных реакций при старении, но фактически подавляется и полезная реактивность иммунной системы [25].

Нарушение функций митохондрий в стареющей ЖТ вызвано накоплением мутаций ДНК митохондрий, снижением окислительного фосфорилирования, экспрессией активности термогенина – разобщающего белка 1 (uncoupling protein 1, UCP-1), отвечающего за термогенез в бурых жировых клетках [26]. Симпатическая нервная система опосредует активацию белой ЖТ при снижении температуры окружающей среды. Возраст-ассоциированное снижение активности симпатической иннервации связано с патологическим метаболизмом белого жира [27], избытком провоспалительных цитокинов и подавлением экспрессии гена UCP-1 [28, 29].

У взрослых ежегодно обновляется около 10% жировых клеток. Оборот не зависит от массы тела, его поддерживают процессы гибели адипоцитов и адипогенез [29, 30]. Ежедневный расход энергии остаётся стабильным в диапазоне возраста 20–60 лет, а затем начинает снижаться со скоростью 0,7% в год [31]. Скорость утилизации липидов в ЖТ замедляется. Несмотря на компенсацию за счёт регуляции скорости поглощения липидов, с возрастом происходит накопление жира [32], отмечается гиперплазия и гипертрофия клеток.

Распространённость ожирения, при сравнении когорт среднего возраста (40–59 лет) и старше 60 лет, одинаковая [33]. Из-за снижения количества и потенциала дифференцировки СК, полученных из жировой ткани (adipose-derived stem cells, ASC), после 65 лет начинается уменьшение жировой массы в организме [31, 34].

Старение у полов асинхронное, различается распределением жира у женщин и мужчин. При аналогичном индексе массы тела (ИМТ) 20–25 кг/м² – женщины содержат 25–30% жира, а мужчины 10–20% [35, 36]. Женщины, молодые и в менопаузе, характеризуются накоплением периферической подкожной ЖТ. Молодые мужчины аккумулируют жир центральной/висцеральной локализации [37].

Половой диморфизм определяется половыми гормонами, расположением их рецепторов, катехоламинами, активностью липаз (триглицеридной, гормоночувствительной, липопотеинозой) [38, 39]. Это объясняет, почему у мужчин и женщин, находящихся в постменопаузе, риск развития ССЗ и метаболических заболеваний выше, чем у женщин в пременопаузе [35]. Роль половых гормонов в функционировании ЖТ иллюстрируется различиями в хранении, распределении липидов и процессе воспаления в молодом возрасте и при возрастной депрессии уровня половых гормонов [36–38, 40].

Половые различия проявляются в интенсивности ожирения и ИР – основных компонентах манифестации МС [40]. У женщин адипоциты многочисленнее, чем у мужчин в обоих жировых депо, и выполняют специфические физиологические функции. У женщин в пременопаузе, глютеофеморальные адипоциты крупнее, сохраняют чувствительность к инсулину, эффективнее в хранении жира *in vivo*, в сравнении с малыми абдоминальными адипоцитами [35]. При гипертрофии адипоцитов, высвобождается избыток жирных кислот, приводя к эктопическому отложению жира, нарушающему функцию печени, мышц и других тканей. Избыток ЖТ обеспечивает хранение запаса энергии, но при переизбытке она образуется в излишних количествах [40].

Кроме того, у женщин в постменопаузе из-за дефицита эстрогена снижаются базальные уровни липолиза [40]. Эстроген ингибирует липолиз белого жира, стимулированный адреналином, через эстрогеновый рецептор α (ER α) с экспрессией в ЖТ белого цвета. Тестостерон подавляет синтез лептина, уровень которого у мужчин ниже, чем у женщин [41]. Возрастное снижение тестостерона способствует увеличению уровня лептина.

Феномен, связывающий процессы старения и слабо выраженного хронического воспаления в тканях, называют инфламмейджинг (англ. inflammation – воспаление, aging – старение). Феномен активно изучается, а предметом обсуждения является следующее. Иммуносенесценция (лат. senescere – стареть) – это иммунное старение у пожилых на фоне постепенного подавления иммунной реактивности из-за уменьшения количества наивных Т-лимфоцитов, накопления Т-клеток памяти, изменения В-клеток в сторону подавления антительного ответа [41]. Активация иммунных клеток в белом жире начинает фиксироваться в раннем среднем возрасте [20]. Нарушенный баланс адипокинов (провоспалительных и их антагонистов) формирует микросреду адипоцитов и ASC [34]. Изменения в секреции половых гормонов и распределении ЖТ, связанные со старением, также влияют на секрецию адипокинов. Экссесс ЖТ запускает механизмы ускоренного старения. Воспаление и окислительный стресс являются медиаторами сложной связи между ожирением и старением. Воздействие стареющей ЖТ на другие системы организма связано с увеличением токсичных свободных жирных кислот, поскольку преадипоциты утрачивают адекватную способность дифференцироваться и правильно хранить липиды [42].

Липотоксичность – критический механизм МС. Паттерн МС включает абдоминальное ожирение, нарушения гомеостаза и метаболизма глюкозы, дислипидемию, артериальную гипертензию. Из-за дисрегуляции эндокринных факторов способность ЖТ буферизировать избыток питательных веществ утрачивается с возрастом, делая пожилых людей более склонными к ожирению [43]. Возможности стратегий, нацеленных на здоровое старение ЖТ, связаны со смягчением возрастной физической дисфункции и увеличением продолжительности качественной жизни.

С возрастом адипоциты уменьшаются в размерах, изменяются функционально, ухудшается их чувствительность к инсулину. Элиминация липидов у пожилых людей снижается, а ИМТ увеличивается. Скорость оборота липидов определяется балансом липогенеза и липолиза, ферментами и регуляторными путями, которые варьируются с возрастом. Инсулин ингибирует липолиз на уровне транскрипции, снижая регуляцию экспрессии генов *ATGL* и *HSL* [43].

Присутствующие в белом жире бежевые или коричневые адипоциты могут трансформироваться в фенотип бурого жира и усиливать термогенез. Побурение включает экспрессию факторов транскрипции, таких как домен PR, содержащий 16 (PRDM16) и PPAR γ , разобщающего белка UCP-1 [44]. Побурение белой ЖТ увеличивает расход энергии и, как считается, противодействует её дисфункции при ожирении и старении [45, 46]. Однако механизмы возрастных изменений в способности предшественников бурых адипоцитов к пролиферации и дифференцировке, влияющие на энергетический гомеостаз всего организма, ещё предстоит выяснить.

Клеточное старение опосредовано путями p21/p53 и p16, а также продукцией ассоциированного со старением секреторного фенотипа. Хроническое высвобождение цитокинов и хемокинов в рамках SASP содействует привлечению лейкоцитов, восстановлению и ремоделированию тканей, образованию активных форм кислорода (АФК) [35]. В то время как p53/p21 необходимы для остановки клеточного цикла, p16 – для поддержания остановки и, таким образом, обеспечения поддержания старения [47]. Возрастное накопление сенесцентных клеток в ЖТ связано с воспалением, ИР, нарушением адипогенеза, неспособностью секвестрировать жирные кислоты, и в конечном итоге приводит к развитию метаболических заболеваний [34].

Избыточное накопление жировой массы

Общее накопление жировой массы распространено у здоровых людей, может происходить в среднем возрасте, когда избыток массы тела и ожирение не имеют клинических проявлений. Дефицит жировой массы в старческом возрасте может быть патологическим признаком [9].

Наблюдалось прямое связывание эстрогенового рецептора α с промотором PPAR γ и набором транскрипционных репрессоров адипогенеза, таких как Gata3 и Wnt. В то время, как ЗТ3-L1 или ASC дифференцировались

в присутствии эстрогена [48]. Полагают, что эстроген-зависимые транскрипционные и эпигенетические модификации в женских висцеральных клетках-предшественниках адипоцитов, могут снижать адипогенный потенциал этих клеток *in vitro* [49].

Жир подкожной и висцеральной локализации по-разному влияет на здоровье даже в условиях нормальной физиологии. Висцеральные жировые депо липотоксичны, возможно, из-за более сильной симпатической иннервации. Различаются экспрессия и секреция адипокинов, состав иммунных клеток, демонстрируя провоспалительный профиль [50].

Функциональная целесообразность адипоцитов определяется их участием в следующих процессах: в метаболизме жирных кислот и липидов (классические); в развитии сосудов (ангиогенные); в обеспечении позитивной регуляции фагоцитоза и активации макрофагов (иммунозависимые). Адаптивные иммунозависимые адипоциты связаны с активацией Т-клеток и адаптивным иммунным ответом. Митохондриальные адипоциты усилены митохондриальными и рибосомными генами. Адипоциты внеклеточного матрикса, как его компоненты, участвуют в обеспечении сигналов, влияющих на адгезию, миграцию, пролиферацию, выживание и дифференцировку различных типов клеток, которые активизируются после протеолитического расщепления и могут действовать как мощные медиаторы воспаления при повреждении тканей [50, 51].

Дисфункция СК нарушает пластичность ЖТ, что может быть основным механизмом ИР у пожилых людей [4]. Гомеостаз жировой ткани нарушается: при ожирении, баланс между потреблением и расходом энергии смещается в сторону первого; при старении, снижаются скорость метаболизма в состоянии покоя и общие суточные затраты энергии, особенно у ослабленных людей [41].

Активность белой висцеральной ЖТ – компонент метаболического воспаления и ИР. Белая ЖТ у взрослых с ожирением, по сравнению с худыми людьми, секретирует больше TNF- α , способного препятствовать передаче сигналов инсулина. Ингибирование TNF- α улучшает толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину [51]. При ожирении макрофаги ЖТ секретируют провоспалительные цитокины и хемокины: IL-1 β , хемоаттрактантный белок моноцитов (MCP-1) и IL-6. Нарушение оборота липидов является ещё одним критическим фактором того, как ЖТ запасает и высвобождает энергию [52].

Адипоциты и канцерогенез

Инциденты рака часто синергичны эксцессу массы тела. Ожирение признано модифицируемым фактором риска (МФР) для ряда злокачественных новообразований (ЗНО). Потенциал активной жировой ткани в канцерогенезе связывают с системным воспалением, эскалацией продукции ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1, С-реактивного белка, ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), фибриногена. Также повышается содержание матриксных ме-

таллопротеиназ – ключевых медиаторов инвазии раковых клеток и метастазирования, как при раке поджелудочной железы (РПЖ) [53].

Гипотеза адипокинового рака связывает канцерогенез и ожирение с хроническим воспалением низкой степени ЖТ. Что подтверждается наличием воспалительных клеток (лимфоцитов, макрофагов), генерирующих АФК, которые обладают митогенными свойствами в низких концентрациях и могут считаться опухолевыми промоторами. Массивная длительная воспалительная инфильтрация макрофагов в ЖТ изменяет локальный метаболизм и влияет на системный энергетический гомеостаз [54].

Активированные макрофаги в ЖТ – источники провоспалительных цитокинов. В физиологических условиях адипонектин циркулирует в плазме крови в высоких концентрациях, подавляет экспрессию ФНО- α , ИЛ-6 и улучшает чувствительность к инсулину, через фосфорилирование тирозина инсулиновых рецепторов в мышечной ткани. Данные эффекты снижают регуляцию сигнализации инсулин/инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1). Адипонектин влияет на канцерогенез через активацию АМФ-зависимой протеинкиназы, участвуя в регуляции энергетического баланса и делении клеток, ингибировании ангиогенеза путем активации PPAR γ и каскада каспаз [53].

Адипокины поддерживают активацию ЖТ при СД2 и рост опухолевых клеток при раке. Аналогом хронического воспаления ЖТ на фоне ожирения является интра-туморальное воспаление в микроокружении раковой опухоли, способствующее ангиогенезу и прогрессированию ЗНО. Уровень адипонектина в плазме крови отрицательно коррелирует с ИМТ, уровнями глюкозы натощак, инсулина, триглицеридов, лептина, ФНО- α . Показана связь низких уровней адипонектина с риском рака толстой кишки, молочной железы, РПЖ. Повышение количества адипонектина снижает риск РПЖ [55].

Другой механизм патогенеза рака связывают со снижением концентрации гормона лептина в сыворотке крови, в частности при РПЖ [56]. Лептин секретируется белыми адипоцитами, участвует в регуляции энергетического обмена, массы тела, ангиогенезе, термогенезе, фиброгенезе и иммунных реакциях. Рецепторы лептина (Ob-R) принадлежат к I классу суперсемейства цитокиновых рецепторов. Связывание лептина с длинным цитоплазматическим доменом ObRb активирует Jak (киназы Януса) и белки-активаторы транскрипции STAT. Лептин обладает антиапоптозной и проангиогенной активностью, опосредованной активацией фактора роста эндотелия сосудов – стимулятора образования новых сосудов [53].

Гипотеза непротивоположного эстрогена объясняет риск рака эндометрия подтипа I у женщин с ожирением. ЖТ – основной источник фермента ароматазы, превращающего андростендион в эстрон. Поскольку экспрессия рецепторов эстрогена обусловлена эпителиальными клетками эндометрия, он имеет высокую гормональную чувствительность. Ожирение способствует избыточной выработке эстрогена [54].

В гипотезе инсулинового рака канцерогенез при ожирении реализуется через ИР и повышение уровней инсулина и глюкозы в крови. Большинство пролиферативных эффектов инсулина опосредует ИФР-1, он избыточно секретируется в ответ на хроническую гиперинсулинемию. Через свои рецепторы ИФР-1 стимулирует митогенные, проангиогенные и антиапоптотические механизмы [54]. Гипотезы ИР и адипокиновой природы рака пересекаются. Увеличение уровней цитокинов при хроническом воспалении ЖТ подавляют сигнал инсулина, способствуя ИР, поддерживают микросреду слабовыраженного воспаления, способствующего развитию ЗНО.

Экспериментальные исследования показали, что стромальные клетки, полученные из ЖТ, и эндотелиальные клетки, происходящие из удаленных жировых отложений, посредством секреции проангиогенных факторов протектируют прогрессирование рака. Данные указывают, что связанное с ожирением отщепление адипоцитов в опухолевые очаги способствует выживанию опухолевых клеток, ангиогенезу и росту опухоли [54].

Исследования микроокружения опухоли часто сосредоточены на роли раково-ассоциированных фибробластов (cancer-associated fibroblasts, CAF) опухоли [55] и переходе нормальных фибробластов в CAF [56, 57]. Предполагается, что ассоциированные с раком адипоциты, находящиеся вблизи раковых клеток, способствуют росту опухоли через адипокины или посредством прямого контакта. Смещение метаболизма в сторону аэробного гликолиза, наблюдаемое в опухолях, известно как эффект Варбурга. Представлена новая модель понимания (обратный эффект Варбурга) – аэробный гликолиз в фибробластах, ассоциированных с раком, и строме опухоли. Это явление, при котором CAF выполняют аэробный гликолиз, предоставляя лактат раковым клеткам, а они затем преобразуют лактат в пируват для использования в митохондриях, чтобы вырабатывать энергию.

Показано, что опухолевые клетки обладают высокой степенью метаболической гибкости, и при достаточном снабжении кислородом используют митохондрии для выработки энергии и важных метаболических промежуточных продуктов [58]. Раковые клетки, которые растут в присутствии стромальных клеток, включая фибробласты или адипоциты, адаптируют свой метаболизм (окислительное фосфорилирование и β -окисление), чтобы в полной мере использовать лактат, кетоны, глутамин, жирные кислоты, предоставляемые местными клетками-хозяевами. Взаимодействия между адипоцитами и раковыми клетками согласуются с теорией метаболического симбиоза между раковыми и стромальными клетками хозяина [58]. Исследования убедительно свидетельствуют, что опухолевые клетки, растущие в микросреде с преобладанием адипоцитов, в значительной степени зависят от митохондриального β -окисления для производства АТФ.

Фундаментальные данные нашли подтверждение в эпидемиологических исследованиях. Эксперты Американского онкологического общества установили, что 40% случаев

ЗНО и 44% всех смертей от ЗНО в популяции США старше 30 лет связаны с МФР. Первая тройка МФР включает: курение сигарет, избыточный вес и употребление алкоголя. Кроме них учтены: потребление красного переработанного мяса, низкое потребление фруктов и овощей, низкая физическая активность, воздействие ультрафиолетового излучения, вирусные и бактериальные инфекции. Из 30 типов изученных ЗНО развитию 19 типов способствуют МФР. Инциденты рака шейки матки и саркомы Капоши в 100% случаев связаны с МФР, а рака яичников – в 4,9% случаев. Курение способствует 20% всех случаев ЗНО и 30% всех смертей от рака (85,6% рака легких, 85,6% рака трахеи, 80,1% рака гортани). С эксцессом массы тела связано 7,6% случаев ЗНО и 7,3% смертей от рака, с потреблением алкоголя – соответственно 5,4% и 4,1%. Избыток веса способствовал развитию более 50% случаев ЗНО тела матки и одной трети ЗНО желчного пузыря, пищевода и печени. Алкоголь связан с ЗНО полости рта и гортани у мужчин (50%), а у женщин – ЗНО полости рта и пищевода (25%) [59].

Относительный риск (ОР) рака при ожирении зависит от локализации. В эпидемиологических исследованиях риск ЗНО количественно определялся как пропорциональное изменение риска на 5 кг/м² увеличения ИМТ, как меры ожирения. Сильно связан с ожирением рак эндометрия (ОР 1,52), рак пищевода у мужчин (ОР 1,59) и рак почки (ОР 1,24 у мужчин и ОР 1,34 у женщин). В некоторых публикациях сообщалось, что у женщин с ожирением ОР рака эндометрия достигает 6,3 [54]. Кроме того, МС в целом и ИР связаны с более высоким риском рака эндометрия. Для меланомы, рака прямой кишки, желчного пузыря, лейкемии ОР на 5 кг/м² незначителен (менее 1,17). Если риск рака легких при курении повышен в 10–20 раз [54], то в этом случае связь с ожирением невелика.

В 10% случаев РПЖ имеется семейная история, идентифицированы предрасполагающие мутации в генах *BRCA2*, *FAMMM* и *CDKN2A/p16*, *KRAS* и микроРНК. Чаше РПЖ возникает спорадически, риск связан с МФР, включая ожирение. При РПЖ на фоне ожирения имеют значение гены, ассоциированные с накоплением избыточного жира, как *FTO* (fat mass and obesity associated). Ген кодирует один из регуляторов липолиза, участвует в контроле дифференцировки адипоцитов, энергетического гомеостаза, лептин-независимом контроле аппетита. Фенотип аллеля-А гена *FTO* – это эксцесс массы тела, связанный со сниженным липолизом и нарушенным контролем аппетита, когда отсутствует чувство насыщения после адекватного приема пищи. Однонуклеотидный полиморфизм Т/А (rs9939609) гена *FTO* ассоциирован с предрасположенностью к СД2. В другом исследовании установлены статистически значимые взаимодействия IVS1–27777C> и IVS1–23525A>Т генотипов *FTO* с ожирением и риском РПЖ. При генотипе АА гена *FTO* у лиц с ИМТ ниже 25 кг/м² фиксировалось снижение риска РПЖ на 22–28% ($p < 0,0001$), а ИМТ $\geq$ 25 кг/м² был связан с 54–60% увеличением риска РПЖ ($p < 0,0015$) [60].

Заключение

Гетерогенный потенциал адипоцитов обеспечивает адаптацию организма при изменяющихся энергетических потребностях в определенном возрасте, в решении физиологических задач и проблем экстремального выживания

человека. Генетические детерминанты и стиль жизни влияют на фенотипические изменения жировой ткани и формирование метаболического профиля. Знания молекулярных и клеточных механизмов адипогенеза, нейробиологии ожирения, могут обеспечить прецизионность методологий лечения патологий, связанных с дисфункцией жировой ткани.

Список литературы

1. El Husseny M.W., Mamdouh M., Shaban S., Ibrahim Abushouk A., Zaki M.M., Ahmed O.M., Abdel-Daim M.M. Adipokines: Potential Therapeutic Targets for Vascular Dysfunction in Type II Diabetes Mellitus and Obesity. *J. Diabetes. Res.* 2017; 2017: 8095926. DOI: 10.1155/2017/8095926
2. Демидова Т.Ю., Кисляк О.А., Стародубова А.В., Никитин И.Г., Ушанова Ф.О. За пределами ИМТ: обсуждаем новую концепцию определения и диагностики клинического ожирения. *Медицинский совет.* 2025; 19(6): 86–98. DOI: 10.21518/ms2025-183
3. Романцова Т.И. Жировая ткань: цвета, депо и функции. *Ожирение и метаболизм.* 2021; 18(3): 282–301. DOI: 10.14341/omet12748
4. Kim S.M., Lun M., Wang M., Senyo S.E., Guillermier C., Patwari P., Steinhauser M.L. Loss of white adipose hyperplastic potential is associated with enhanced susceptibility to insulin resistance. *Cell Metab.* 2014; 20(6): 1049–1058. DOI: 10.1016/j.cmet.2014.10.010
5. Cinti S. Adipose Organ Development and Remodeling. *Compr. Physiol.* 2018; 8(4): 1357–1431. DOI: 10.1002/cphy.c170042
6. Zinngrebe J., Debatin K.M., Fischer-Posovszky P. Adipocytes in hematopoiesis and acute leukemia: friends, enemies, or innocent bystanders? *Leukemia.* 2020; 34(9): 2305–2316. DOI: 10.1038/s41375-020-0886-x
7. Clemons H.J., Hogan D.J., Brown P.O. Depot-specific mRNA expression programs in human adipocytes suggest physiological specialization via distinct developmental programs. *PLoS One.* 2024; 19(10): e0311751. DOI: 10.1371/journal.pone.0311751
8. Pilkington A.C., Paz H.A., Wankhade U.D. Beige Adipose Tissue Identification and Marker Specificity-Overview. *Front. Endocrinol (Lausanne).* 2021; 12: 599134. DOI: 10.3389/fendo.2021.599134
9. Lakowa N., Trieu N., Flehmig G., Lohmann T., Schön M.R., Dietrich A., Zeplin P.H., Langer S., Stumvoll M., Blüher M., Klötting N. Telomere length differences between subcutaneous and visceral adipose tissue in humans. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2015; 457(3): 426–432. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.12.122
10. Chait A., den Hartigh L.J. Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease. *Front. Cardiovasc. Med.* 2020; 7: 22. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00022
11. Ou M.Y., Zhang H., Tan P.C., Zhou S.B., Li Q.F. Adipose tissue aging: mechanisms and therapeutic implications. *Cell Death Dis.* 2022; 13(4): 300. DOI: 10.1038/s41419-022-04752-6
12. Blüher M., Mantzoros C.S. From leptin to other adipokines in health and disease: facts and expectations at the beginning of the 21st century. *Metab. Clin. Exp.* 2015; 64: 131–145. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.10.016
13. Caso G., McNurlan M.A., Mileva I., Zemlyak A., Mynarcik D.C., Gelato M.C. Peripheral fat loss and decline in adipogenesis in older humans. *Metabolism.* 2013; 62(3): 337–340. DOI: 10.1016/j.metabol.2012.08.007
14. Mota de Sá P., Richard A.J., Hang H., Stephens J.M. Transcriptional regulation of adipogenesis. *Compr. Physiol.* 2017; 7(2): 635–674. DOI: 10.1002/cphy.c160022
15. Xu L., Ma X., Verma N.K., Wang D., Gavrilova O., Proia R.L., Finkel T., Mueller E. Ablation of PPAR γ in subcutaneous fat exacerbates age-associated obesity and metabolic decline. *Aging Cell.* 2018; 17: e12721. DOI: 10.1111/ace1.12721
16. Berry D.C., Jiang Y., Arpke R.W., Close E.L., Uchida A., Reading D., Berglund E.D., Kyba M., Graff J.M. Cellular Aging Contributes to Failure of Cold-Induced Beige Adipocyte Formation in Old Mice and Humans. *Cell Metab.* 2017; 25(1): 166–181. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.10.023
17. Lee P., Swarbrick M.M., Ho K.K. Brown adipose tissue in adult humans: a metabolic renaissance. *Endocr. Rev.* 2013; 34(3): 413–38. DOI: 10.1210/er.2012-1081
18. Xu M., Palmer A.K., Ding H., Weivoda M.M., Pirtskhalava T., White T.A., Sepe A., Johnson K.O., Stout M.B., Giorgadze N., Jensen M.D., LeBrasseur N.K., Tchkonja T., Kirkland J.L. Targeting senescent cells enhances adipogenesis and metabolic function in old age. *Elife.* 2015; 4: e12997. DOI: 10.7554/eLife.12997
19. Hernandez-Segura A., Nehme J., Demaria M. Hallmarks of Cellular Senescence. *Trends Cell Biol.* 2018; 28(6): 436–453. DOI: 10.1016/j.tcb.2018.02.001
20. Schaum N., Lehallier B., Hahn O., Pálovics R., Hosseinzadeh S., Lee S.E., Sit R., Lee D.P., Losada P.M., Zardeneta M.E., Fehlmann T., Webber J.T., McGeever A., Calcuttawala K., Zhang H., Berdnik D., Mathur V., Tan W., Zee A., Tan M.; Tabula Muris Consortium; Pisco A.O., Karkanas J., Neff N.F., Keller A., Darmanis S., Quake S.R., Wyss-Coray T. Ageing hallmarks exhibit organ-specific temporal signatures. *Nature.* 2020; 583(7817): 596–602. DOI: 10.1038/s41586-020-2499-y
21. Park M.H., Kim D.H., Lee E.K., Kim N.D., Im D.S., Lee J., Yu B.P., Chung H.Y. Age-related inflammation and insulin resistance: a review of their intricate interdependency. *Arch. Pharm. Res.* 2014; 37(12): 1507–1514. DOI: 10.1007/s12272-014-0474-6
22. Ghosh A.K., Garg S.K., Mau T., O'Brien M., Liu J., Yung R. Elevated endoplasmic reticulum stress response contributes to adipose tissue inflammation in aging. *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2015; 70(11): 1320–1329. DOI: 10.1093/gerona/glu186
23. Camell C.D., Sander J., Spadaro O., Lee A., Nguyen K.Y., Wing A., Goldberg E.L., Youm Y.H., Brown C.W., Elsworth J., Rodeheffer M.S., Schultze J.L., Dixit V.D. Inflammasome-driven catecholamine catabolism in macrophages blunts lipolysis during ageing. *Nature.* 2017; 550(7674): 119–123. DOI: 10.1038/nature24022
24. de Magalhães J.P., Passos J.F. Stress, cell senescence and organismal ageing. *Mech. Ageing Dev.* 2018; 170: 2–9. DOI: 10.1016/j.mad.2017.07.001
25. Salminen A. Activation of immunosuppressive network in the aging process. *Ageing Res. Rev.* 2020; 57: 100998. DOI: 10.1016/j.arr.2019.100998
26. Cedikova M., Kripnerová M., Dvorakova J., Pitule P., Grundmanova M., Babuska V., Mullerova D., Kuncova J. Mitochondria in White, Brown, and Beige Adipocytes. *Stem Cells Int.* 2016; 2016: 6067349. DOI: 10.1155/2016/6067349
27. Bahler L., Verberne H.J., Admiraal W.M., Stok W.J., Soeters M.R., Hoekstra J.B., Holleman F. Differences in Sympathetic Nervous Stimulation of Brown Adipose Tissue Between the Young and Old, and the Lean and Obese. *J. Nucl. Med.* 2016; 57(3): 372–377. DOI: 10.2967/jnumed.115.165829
28. Goto T., Naknukool S., Yoshitake R., Hanafusa Y., Tokiwa S., Li Y., Sakamoto T., Nitta T., Kim M., Takahashi N., Yu R., Daiyasu H., Seno S., Matsuda H., Kawada T. Proinflammatory cytokine interleukin-1 β suppresses cold-induced thermogenesis in adipocytes. *Cytokine.* 2016; 77: 107–114. DOI: 10.1016/j.cyto.2015.11.001

29. Michaud M., Balardy L., Moulis G., Gaudin C., Peyrot C., Vellas B., Cesari M., Nourhashemi F. Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2013; 14(12): 877–882. DOI: 10.1016/j.jamda.2013.05.009
30. Hedbacker K., Lu Y.H., Dallner O., Li Z., Fayzikhodjaeva G., Birsoy K., Han C., Yang C., Friedman J.M. Limitation of adipose tissue by the number of embryonic progenitor cells. *Elife.* 2020; 9: e53074. DOI: 10.7554/eLife.53074
31. Pontzer H., Yamada Y., Sagayama H., Ainslie P.N., Andersen L.F., Anderson L.J., Arab L., Baddou I., Bedu-Addo K., Blaak E.E., Blanc S., Bonomi A.G., Bouten C.V.C., Bovet P., Buchowski M.S., Butte N.F., Camps S.G., Close G.L., Cooper J.A., Cooper R., Das S.K., Dugas L.R., Ekelund U., Entringer S., Forrester T., Fudge B.W., Goris A.H., Gurven M., Hambly C., El Hamdouchi A., Hoos M.B., Hu S., Joonas N., Joosen A.M., Katzmarzyk P., Kempen K.P., Kimura M., Kraus W.E., Kushner R.F., Lambert E.V., Leonard W.R., Lessan N., Martin C., Medin A.C., Meijer E.P., Morehen J.C., Morton J.P., Neuhouwer M.L., Nicklas T.A., Ojiambo R.M., Pietiläinen K.H., Pitsiladis Y.P., Plange-Rhule J., Plasqui G., Prentice R.L., Rabinovich R.A., Racette S.B., Raichlen D.A., Ravussin E., Reynolds R.M., Roberts S.B., Schuit A.J., Sjödin A.M., Stice E., Urlacher S.S., Valenti G., Van Etten L.M., Van Mil E.A., Wells J.C.K., Wilson G., Wood B.M., Yanovski J., Yoshida T., Zhang X., Murphy-Alford A.J., Loechl C., Luke A.H., Rood J., Schoeller D.A., Westerterp K.R., Wong W.W., Speakman J.R.; IAEA DLW Database Consortium. Daily energy expenditure through the human life course. *Science.* 2021; 373(6556): 808–812. DOI: 10.1126/science.abe5017
32. Amer P., Bernard S., Appelsved L., Fu K.Y., Andersson D.P., Salehpour M., Thorell A., Rydén M., Spalding K.L. Adipose lipid turnover and long-term changes in body weight. *Nat. Med.* 2019; 25(9): 1385–1389. DOI: 10.1038/s41591-019-0565-5
33. Hales C.M., Fryar C.D., Ogden C.L. Prevalence of obesity and severe obesity among adults: United States, 2017–2018. *NCHS Data Brief.* 2020; 360: 1–8.
34. Fang B., Zheng C., Ma Y., Wu F., Cheng L., Li Y., Wang R., Ren F. Inhibited adipogenesis and low-grade inflammation enhance adipocyte hypertrophy in aging adipose tissue. *Food Nutr. Health.* 2024; 1: 2. DOI: 10.1007/s44403-024-00006-9
35. Varghese M., Song J., Singer K. Age and Sex: Impact on adipose tissue metabolism and inflammation. *Mech. Ageing Dev.* 2021; 199: 111563. DOI: 10.1016/j.mad.2021.111563
36. White U.A., Tchoukalova Y.D. Sex dimorphism and depot differences in adipose tissue function. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014; 1842(3): 377–392. DOI: 10.1016/j.bbadis.2013.05.006
37. Chang E., Varghese M., Singer K. Gender and Sex Differences in Adipose Tissue. *Curr. Diab. Rep.* 2018; 18(9): 69. DOI: 10.1007/s11892-018-1031-3
38. Frank A.P., de Souza Santos R., Palmer B.F., Clegg D.J. Determinants of body fat distribution in humans may provide insight about obesity-related health risks. *J. Lipid Res.* 2019; 60(10): 1710–1719. DOI: 10.1194/jlr.R086975
39. Varlamov O., Bethea C.L., Roberts C.T.Jr. Sex-specific differences in lipid and glucose metabolism. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2015; 5: 241. DOI: 10.3389/fendo.2014.00241
40. Varghese M., Griffin C., McKernan K., Eter L., Abrishami S., Singer K. Female adipose tissue has improved adaptability and metabolic health compared to males in aged obesity. *Aging (Albany NY).* 2020; 12(2): 1725–1746. DOI: 10.18632/aging.102709.
41. Mau T., Yung R. Adipose tissue inflammation in aging. *Exp. Gerontol.* 2018; 105: 27–31. DOI: 10.1016/j.exger.2017.10.014
42. Santos A.L., Sinha S. Obesity and aging: Molecular mechanisms and therapeutic approaches. *Ageing Res. Rev.* 2021; 67: 101268. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101268
43. Van den Beld A.W., Kaufman J.M., Zillikens M.C., Lamberts S.W.J., Egan J.M., van der Lely A.J. The physiology of endocrine systems with ageing. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6(8): 647–658. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30026-3
44. Becerril S., Gómez-Ambrosi J., Martín M., Moncada R., Sesma P., Burrell M.A., Frühbeck G. Role of PRDM16 in the activation of brown fat programming. Relevance to the development of obesity. *Histol. Histopathol.* 2013; 28(11): 1411–1425. DOI: 10.14670/HH-28.1411
45. Barquissau V., Beuzelin D., Pisani D.F., Beranger G.E., Mairal A., Montagner A., Roussel B., Tavernier G., Marques M.A., Moro C., Guillou H., Amri E.Z., Langin D. White-to-brite conversion in human adipocytes promotes metabolic reprogramming towards fatty acid anabolic and catabolic pathways. *Mol. Metab.* 2016; 5(5): 352–365. DOI: 10.1016/j.molmet.2016.03.002
46. Sepa-Kishi D.M., Ceddia R.B. White and beige adipocytes: are they metabolically distinct? *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 2018; 33(2). DOI: 10.1515/hmbci-2018-0003
47. Smith U., Li Q., Rydén M., Spalding K.L. Cellular senescence and its role in white adipose tissue. *Int. J. Obes. (Lond).* 2021; 45(5): 934–943. DOI: 10.1038/s41366-021-00757-x
48. Ahluwalia A., Hoa N., Ge L., Blumberg B., Levin E.R. Mechanisms by Which Membrane and Nuclear ER Alpha Inhibit Adipogenesis in Cells Isolated from Female Mice. *Endocrinology.* 2020; 161(11): bqaa175. DOI: 10.1210/endo/bqaa175
49. Garritson J.D., Zhang J., Achenbach A., Ferhat M., Eich E., Stubben C.J., Martinez P.L., Ibele A.R., Hilgendorf K.I., Boudina S. BMPER is a marker of adipose progenitors and adipocytes and a positive modulator of adipogenesis. *Commun. Biol.* 2023; 6(1): 638. DOI: 10.1038/s42003-023-05011-w
50. Lee M.J., Wu Y., Fried S.K. Adipose tissue heterogeneity: implication of depot differences in adipose tissue for obesity complications. *Mol. Aspects Med.* 2013; 34(1): 1–11. DOI: 10.1016/j.mam.2012.10.001
51. Lazarescu O., Ziv-Agam M., Haim Y., Hekselman I., Jubran J., Shneyour A., Muallem H., Zemer A., Rosengarten-Levin M., Kitsberg D., Levin L., Liberty I.F., Yoel U., Dukhno O., Adam M., Braune J., Müller C., Raulien N., Gericke M., Körner A., Murphy R., Blüher M., Habib N., Rudich A., Yeger-Lotem E. Human subcutaneous and visceral adipocyte atlases uncover classical and nonclassical adipocytes and depot-specific patterns. *Nat. Genet.* 2025; 57(2): 413–426. DOI: 10.1038/s41588-024-02048-3
52. Palacios-Marin I., Serra D., Jimenez-Chillarón J., Herrero L., Todorčević M. Adipose Tissue Dynamics: Cellular and Lipid Turnover in Health and Disease. *Nutrients.* 2023; 15(18): 3968. DOI: 10.3390/nu15183968
53. Lukic M., Nilsson L.M., Skeie G., Lindahl B., Braaten T. Coffee consumption and risk of rare cancers in Scandinavian countries. *Eur. J. Epidemiol.* 2018; 33(3): 287–302. DOI: 10.1007/s10654-018-0369-9
54. Nieman K.M., Romero I.L., Van Houten B., Lengyel E. Adipose tissue and adipocytes support tumorigenesis and metastasis. *Biochim. Biophys. Acta.* 2013; 1831(10): 1533–1541. DOI: 10.1016/j.bbali.2013.02.010
55. Hanahan D., Coussens L.M. Accessories to the crime: Functions of cell recruited to the tumor microenvironment. *Cancer Cell.* 2012; 21: 309–322. DOI: 10.1016/j.ccr.2012.02.022
56. Mitra A.K., Zillhardt M., Hua Y.J., Tiwari P., Murmann A., Peter M.E., Lengyel E. MicroRNAs reprogram normal fibroblasts into cancer-associated fibroblasts in ovarian cancer. *Cancer Discov.* 2012; 2: 1100–1108. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-12-0206
57. Cristancho A.G., Lazar M.A. Forming functional fat: A growing understanding of adipocyte differentiation. *Nature Rev.* 2011; 12: 722–734. DOI: 10.1038/nrm3198
58. Nakajima E.C., Van Houten B. Metabolic symbiosis in cancer: Refocusing the Warburg lens. *Mol. Carcinog.* 2012; 1–9. DOI: 10.1002/mc.21863
59. Islami F., Marlow E.C., Thomson B., McCullough M.L., Rungay H., Gapstur S.M., Patel A.V., Soerjomataram I., Jemal A. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States, 2019. *CA Cancer J. Clin.* 2024; 74(5): 405–432. DOI: 10.3322/caac.21858
60. Li T.D., Yang H.W., Wang P., Song C.H., Wang K.J., Dai L.P., Shi J.X., Zhang J.Y., Ye H. Coffee consumption and risk of pancreatic cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2019; 70(5): 519–529. DOI: 10.1080/09637486.2018.1551337

References

1. El Husseny M.W., Mamdouh M., Shaban S., Ibrahim Abushouk A., Zaki M.M., Ahmed O.M., Abdel-Daim M.M. Adipokines: Potential Therapeutic Targets for Vascular Dysfunction in Type II Diabetes Mellitus and Obesity. *J. Diabetes. Res.* 2017; 2017: 8095926. DOI: 10.1155/2017/8095926
2. Demidova T.Y., Kislyak O.A., Starodubova A.V., Nikitin I.G., Ushanova F.O. [Beyond BMI: We are discussing a new concept for the definition and diagnosis of clinical obesity]. *Meditinskiy sovet [Medical Council]*. 2025; (6): 86–98. DOI: 10.21518/ms2025-183 (in Russian)
3. Romantsova T.I. [Adipose tissue: colors, depots and functions]. *Ozhireniye i metabolizm [Obesity and Metabolism]*. 2021; 18(3): 282–301. DOI: 10.14341/omet12748 (in Russian)
4. Kim S.M., Lun M., Wang M., Senyo S.E., Guillermier C., Patwari P., Steinhauser M.L. Loss of white adipose hyperplastic potential is associated with enhanced susceptibility to insulin resistance. *Cell Metab.* 2014; 20(6): 1049–1058. DOI: 10.1016/j.cmet.2014.10.010
5. Cinti S. Adipose Organ Development and Remodeling. *Compr. Physiol.* 2018; 8(4): 1357–1431. DOI: 10.1002/cphy.c170042
6. Zinngrebe J., Debatin K.M., Fischer-Posovszky P. Adipocytes in hematopoiesis and acute leukemia: friends, enemies, or innocent bystanders? *Leukemia*. 2020; 34(9): 2305–2316. DOI: 10.1038/s41375-020-0886-x
7. Clemons H.J., Hogan D.J., Brown P.O. Depot-specific mRNA expression programs in human adipocytes suggest physiological specialization via distinct developmental programs. *PLoS One*. 2024; 19(10): e0311751. DOI: 10.1371/journal.pone.0311751 Pilkington A.C., Paz H.A., Wankhade U.D. Beige Adipose Tissue Identification and Marker Specificity-Overview. *Front. Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12: 599134. DOI: 10.3389/fendo.2021.599134
8. Lakowa N., Trieu N., Flehmig G., Lohmann T., Schön M.R., Dietrich A., Zeplin P.H., Langer S., Stumvoll M., Blüher M., Klötting N. Telomere length differences between subcutaneous and visceral adipose tissue in humans. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2015; 457(3): 426–432. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.12.122
9. Chait A., den Hartigh L.J. Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease. *Front. Cardiovasc. Med.* 2020; 7: 22. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00022
10. Ou M.Y., Zhang H., Tan P.C., Zhou S.B., Li Q.F. Adipose tissue aging: mechanisms and therapeutic implications. *Cell Death Dis.* 2022; 13(4): 300. DOI: 10.1038/s41419-022-04752-6
11. Blüher M., Mantzoros C.S. From leptin to other adipokines in health and disease: facts and expectations at the beginning of the 21st century. *Metab. Clin. Exp.* 2015; 64: 131–145. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.10.016
12. Caso G., McNurlan M.A., Mileva I., Zemlyak A., Mynarcik D.C., Gelato M.C. Peripheral fat loss and decline in adipogenesis in older humans. *Metabolism*. 2013; 62(3): 337–340. DOI: 10.1016/j.metabol.2012.08.007
13. Mota de Sá P., Richard A.J., Hang H., Stephens J.M. Transcriptional regulation of adipogenesis. *Compr. Physiol.* 2017; 7(2): 635–674. DOI: 10.1002/cphy.c160022
14. Xu L., Ma X., Verma N.K., Wang D., Gavrilova O., Proia R.L., Finkel T., Mueller E. Ablation of PPAR γ in subcutaneous fat exacerbates age-associated obesity and metabolic decline. *Aging Cell*. 2018; 17: e12721. DOI: 10.1111/acel.12721
15. Berry D.C., Jiang Y., Arpke R.W., Close E.L., Uchida A., Reading D., Berglund E.D., Kyba M., Graff J.M. Cellular Aging Contributes to Failure of Cold-Induced Beige Adipocyte Formation in Old Mice and Humans. *Cell Metab.* 2017; 25(1): 166–181. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.10.023
16. Lee P., Swarbrick M.M., Ho K.K. Brown adipose tissue in adult humans: a metabolic renaissance. *Endocr. Rev.* 2013; 34(3): 413–38. DOI: 10.1210/er.2012-1081
17. Xu M., Palmer A.K., Ding H., Weivoda M.M., Pirtskhalava T., White T.A., Sepe A., Johnson K.O., Stout M.B., Giorgadze N., Jensen M.D., LeBrasseur N.K., Tchkonja T., Kirkland J.L. Targeting senescent cells enhances adipogenesis and metabolic function in old age. *Elife*. 2015; 4: e12997. DOI: 10.7554/eLife.12997
18. Hernandez-Segura A., Nehme J., Demaria M. Hallmarks of Cellular Senescence. *Trends Cell Biol.* 2018; 28(6): 436–453. DOI: 10.1016/j.tcb.2018.02.001
19. Schaum N., Lehallier B., Hahn O., Pálócs R., Hosseinzadeh S., Lee S.E., Sit R., Lee D.P., Losada P.M., Zardeneta M.E., Fehlmann T., Webber J.T., McGeever A., Calcuttawala K., Zhang H., Berdnik D., Mathur V., Tan W., Zee A., Tan M.; Tabula Muris Consortium; Pisco A.O., Karkanas J., Neff N.F., Keller A., Darmanis S., Quake S.R., Wyss-Coray T. Ageing hallmarks exhibit organ-specific temporal signatures. *Nature*. 2020; 583(7817): 596–602. DOI: 10.1038/s41586-020-2499-y
20. Park M.H., Kim D.H., Lee E.K., Kim N.D., Im D.S., Lee J., Yu B.P., Chung H.Y. Age-related inflammation and insulin resistance: a review of their intricate interdependency. *Arch. Pharm. Res.* 2014; 37(12): 1507–1514. DOI: 10.1007/s12272-014-0474-6
21. Ghosh A.K., Garg S.K., Mau T., O'Brien M., Liu J., Yung R. Elevated endoplasmic reticulum stress response contributes to adipose tissue inflammation in aging. *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2015; 70(11): 1320–1329. DOI: 10.1093/gerona/glu186
22. Camell C.D., Sander J., Spadaro O., Lee A., Nguyen K.Y., Wing A., Goldberg E.L., Youm Y.H., Brown C.W., Elsworth J., Rodeheffer M.S., Schultze J.L., Dixit V.D. Inflammation-driven catecholamine catabolism in macrophages blunts lipolysis during ageing. *Nature*. 2017; 550(7674): 119–123. DOI: 10.1038/nature24022
23. de Magalhães J.P., Passos J.F. Stress, cell senescence and organismal ageing. *Mech. Ageing Dev.* 2018; 170: 2–9. DOI: 10.1016/j.mad.2017.07.001
24. Salminen A. Activation of immunosuppressive network in the aging process. *Ageing Res. Rev.* 2020; 57: 100998. DOI: 10.1016/j.arr.2019.100998
25. Cedikova M., Kripnerová M., Dvorakova J., Pitule P., Grundmanova M., Babuska V., Mullerova D., Kuncova J. Mitochondria in White, Brown, and Beige Adipocytes. *Stem Cells Int.* 2016; 2016: 6067349. DOI: 10.1155/2016/6067349
26. Bahler L., Verberne H.J., Admiraal W.M., Stok W.J., Soeters M.R., Hoekstra J.B., Holleman F. Differences in Sympathetic Nervous Stimulation of Brown Adipose Tissue Between the Young and Old, and the Lean and Obese. *J. Nucl. Med.* 2016; 57(3): 372–377. DOI: 10.2967/jnumed.115.165829
27. Goto T., Naknukool S., Yoshitake R., Hanafusa Y., Tokiwa S., Li Y., Sakamoto T., Nitta T., Kim M., Takahashi N., Yu R., Daiyasu H., Seno S., Matsuda H., Kawada T. Proinflammatory cytokine interleukin-1 β suppresses cold-induced thermogenesis in adipocytes. *Cytokine*. 2016; 77: 107–114. DOI: 10.1016/j.cyto.2015.11.001
28. Michaud M., Balardy L., Moulis G., Gaudin C., Peyrot C., Vellas B., Cesari M., Nourhashemi F. Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2013; 14(12): 877–882. DOI: 10.1016/j.jamda.2013.05.009
29. Hedbacker K., Lu Y.H., Dallner O., Li Z., Fayzikhodjaeva G., Birsoy K., Han C., Yang C., Friedman J.M. Limitation of adipose tissue by the number of embryonic progenitor cells. *Elife*. 2020; 9: e53074. DOI: 10.7554/eLife.53074
30. Pontzer H., Yamada Y., Sagayama H., Ainslie P.N., Andersen L.F., Anderson L.J., Arab L., Baddou I., Bedu-Addo K., Blaak E.E., Blanc S., Bonomi A.G., Bouten C.V.C., Bovet P., Buchowski M.S., Butte N.F.,

- Camps S.G., Close G.L., Cooper J.A., Cooper R., Das S.K., Dugas L.R., Ekelund U., Entringer S., Forrester T., Fudge B.W., Goris A.H., Gurven M., Hambly C., El Hamdouchi A., Hoos M.B., Hu S., Joonas N., Joosen A.M., Katzmarzyk P., Kempen K.P., Kimura M., Kraus W.E., Kushner R.F., Lambert E.V., Leonard W.R., Lessan N., Martin C., Medin A.C., Meijer E.P., Morehen J.C., Morton J.P., Neuhouwer M.L., Nicklas T.A., Ojiambo R.M., Pietiläinen K.H., Pitsiladis Y.P., Plange-Rhule J., Plasqui G., Prentice R.L., Rabinovich R.A., Racette S.B., Raichlen D.A., Ravussin E., Reynolds R.M., Roberts S.B., Schuit A.J., Sjödin A.M., Stice E., Urlacher S.S., Valenti G., Van Etten L.M., Van Mil E.A., Wells J.C.K., Wilson G., Wood B.M., Yanovski J., Yoshida T., Zhang X., Murphy-Alford A.J., Loechl C., Luke A.H., Rood J., Schoeller D.A., Westerterp K.R., Wong W.W., Speakman J.R.; IAEA DLW Database Consortium. Daily energy expenditure through the human life course. *Science*. 2021; 373(6556): 808–812. DOI: 10.1126/science.abe5017
31. Arner P., Bernard S., Appelsved L., Fu K.Y., Andersson D.P., Salehpour M., Thorell A., Rydén M., Spalding K.L. Adipose lipid turnover and long-term changes in body weight. *Nat. Med.* 2019; 25(9): 1385–1389. DOI: 10.1038/s41591-019-0565-5
 32. Hales C.M., Fryar C.D., Ogden C.L. Prevalence of obesity and severe obesity among adults: United States, 2017–2018. *NCHS Data Brief*. 2020; 360: 1–8.
 33. Fang B., Zheng C., Ma Y., Wu F., Cheng L., Li Y., Wang R., Ren F. Inhibited adipogenesis and low-grade inflammation enhance adipocyte hypertrophy in aging adipose tissue. *Food Nutr. Health*. 2024; 1: 2. DOI: 10.1007/s44403-024-00006-9
 34. Varghese M., Song J., Singer K. Age and Sex: Impact on adipose tissue metabolism and inflammation. *Mech. Ageing Dev.* 2021; 199: 111563. DOI: 10.1016/j.mad.2021.111563
 35. White U.A., Tchoukalova Y.D. Sex dimorphism and depot differences in adipose tissue function. *Biochim. Biophys. Acta*. 2014; 1842(3): 377–392. DOI: 10.1016/j.bbadis.2013.05.006
 36. Chang E., Varghese M., Singer K. Gender and Sex Differences in Adipose Tissue. *Curr. Diab. Rep.* 2018; 18(9): 69. DOI: 10.1007/s11892-018-1031-3
 37. Frank A.P., de Souza Santos R., Palmer B.F., Clegg D.J. Determinants of body fat distribution in humans may provide insight about obesity-related health risks. *J. Lipid Res.* 2019; 60(10): 1710–1719. DOI: 10.1194/jlr.R086975
 38. Varlamov O., Bethea C.L., Roberts C.T.Jr. Sex-specific differences in lipid and glucose metabolism. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2015; 5: 241. DOI: 10.3389/fendo.2014.00241
 39. Varghese M., Griffin C., McKernan K., Eter L., Abrishami S., Singer K. Female adipose tissue has improved adaptability and metabolic health compared to males in aged obesity. *Aging (Albany NY)*. 2020; 12(2): 1725–1746. DOI: 10.18632/aging.102709
 40. Mau T., Yung R. Adipose tissue inflammation in aging. *Exp. Gerontol.* 2018; 105: 27–31. DOI: 10.1016/j.exger.2017.10.014
 41. Santos A.L., Sinha S. Obesity and aging: Molecular mechanisms and therapeutic approaches. *Ageing Res. Rev.* 2021; 67: 101268. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101268
 42. Van den Beld A.W., Kaufman J.M., Zillikens M.C., Lamberts S.W.J., Egan J.M., van der Lely A.J. The physiology of endocrine systems with ageing. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6(8): 647–658. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30026-3
 43. Becerril S., Gómez-Ambrosi J., Martín M., Moncada R., Sesma P., Burrell M.A., Frühbeck G. Role of PRDM16 in the activation of brown fat programming. Relevance to the development of obesity. *Histol. Histopathol.* 2013; 28(11): 1411–1425. DOI: 10.14670/HH-28.1411
 44. Barquissau V., Beuzelin D., Pisani D.F., Beranger G.E., Mairal A., Montagner A., Roussel B., Tavernier G., Marques M.A., Moro C., Guillou H., Amri E.Z., Langin D. White-to-brite conversion in human adipocytes promotes metabolic reprogramming towards fatty acid anabolic and catabolic pathways. *Mol. Metab.* 2016; 5(5): 352–365. DOI: 10.1016/j.molmet.2016.03.002
 45. Sepa-Kishi D.M., Ceddia R.B. White and beige adipocytes: are they metabolically distinct? *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 2018; 33(2). DOI: 10.1515/hmbci-2018-0003
 46. Smith U., Li Q., Rydén M., Spalding K.L. Cellular senescence and its role in white adipose tissue. *Int. J. Obes. (Lond)*. 2021; 45(5): 934–943. DOI: 10.1038/s41366-021-00757-x
 47. Ahluwalia A., Hoa N., Ge L., Blumberg B., Levin E.R. Mechanisms by Which Membrane and Nuclear ER Alpha Inhibit Adipogenesis in Cells Isolated from Female Mice. *Endocrinology*. 2020; 161(11): bqaa175. DOI: 10.1210/endocr/bqaa175
 48. Garritson J.D., Zhang J., Achenbach A., Ferhat M., Eich E., Stubben C.J., Martinez P.L., Ibele A.R., Hilgendorf K.I., Boudina S. BMPER is a marker of adipose progenitors and adipocytes and a positive modulator of adipogenesis. *Commun. Biol.* 2023; 6(1): 638. DOI: 10.1038/s42003-023-05011-w
 49. Lee M.J., Wu Y., Fried S.K. Adipose tissue heterogeneity: implication of depot differences in adipose tissue for obesity complications. *Mol. Aspects Med.* 2013; 34(1): 1–11. DOI: 10.1016/j.mam.2012.10.001
 50. Lazarescu O., Ziv-Agam M., Haim Y., Hekselman I., Jubran J., Shneyour A., Muallem H., Zemer A., Rosengarten-Levin M., Kitsberg D., Levin L., Liberty I.F., Yoel U., Dukhno O., Adam M., Braune J., Müller C., Raulien N., Gericke M., Körner A., Murphy R., Blüher M., Habib N., Rudich A., Yeger-Lotem E. Human subcutaneous and visceral adipocyte atlases uncover classical and nonclassical adipocytes and depot-specific patterns. *Nat. Genet.* 2025; 57(2): 413–426. DOI: 10.1038/s41588-024-02048-3
 51. Palacios-Marin I., Serra D., Jimenez-Chillarón J., Herrero L., Todorčević M. Adipose Tissue Dynamics: Cellular and Lipid Turnover in Health and Disease. *Nutrients*. 2023; 15(18): 3968. DOI: 10.3390/nu15183968
 52. Lukic M., Nilsson L.M., Skeie G., Lindahl B., Braaten T. Coffee consumption and risk of rare cancers in Scandinavian countries. *Eur. J. Epidemiol.* 2018; 33(3): 287–302. DOI: 10.1007/s10654-018-0369-9
 53. Nieman K.M., Romero I.L., Van Houten B., Lengyel E. Adipose tissue and adipocytes support tumorigenesis and metastasis. *Biochim. Biophys. Acta*. 2013; 1831(10): 1533–1541. DOI: 10.1016/j.bbalip.2013.02.010
 54. Hanahan D., Coussens L.M. Accessories to the crime: Functions of cell recruited to the tumor microenvironment. *Cancer Cell*. 2012; 21: 309–322. DOI: 10.1016/j.ccr.2012.02.022
 55. Mitra A.K., Zillhardt M., Hua Y.J., Tiwari P., Murmann A., Peter M.E., Lengyel E. MicroRNAs reprogram normal fibroblasts into cancer-associated fibroblasts in ovarian cancer. *Cancer Discov.* 2012; 2: 1100–1108. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-12-0206
 56. Cristancho A.G., Lazar M.A. Forming functional fat: A growing understanding of adipocyte differentiation. *Nature Rev.* 2011; 12: 722–734. DOI: 10.1038/nrm3198
 57. Nakajima E.C., Van Houten B. Metabolic symbiosis in cancer: Refocusing the Warburg lens. *Mol. Carcinog.* 2012; 1–9. DOI: 10.1002/mc.21863
 58. Islami F., Marlow E.C., Thomson B., McCullough M.L., Rumgay H., Gapstur S.M., Patel A.V., Soerjomataram I., Jemal A. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States, 2019. *CA Cancer J. Clin.* 2024; 74(5): 405–432. DOI: 10.3322/caac.21858
 59. Li T.D., Yang H.W., Wang P., Song C.H., Wang K.J., Dai L.P., Shi J.X., Zhang J.Y., Ye H. Coffee consumption and risk of pancreatic cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2019; 70(5): 519–529. DOI: 10.1080/09637486.2018.1551337

Сведения об авторах:

Агеева Елизавета Сергеевна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой биологии медицинской Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; <https://orcid.org/0000-0003-4590-3580>

Штыгашева Ольга Владимировна — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Хакасский государственный университет имени Н.Ф. Катанова», <https://orcid.org/0000-0002-5522-1148>

Кубышкин Анатолий Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой общей и клинической патофизиологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», <https://orcid.org/0000-0002-1309-4005>