

УДК 577.112.824+616-056.527-053.2-085

DOI: 10.56871/CmN-W.2025.85.14.009

АДИПОКИНЫ И ИХ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ДЕТСКОГО ОЖИРЕНИЯ

© Анатолий Ильич Хавкин^{1, 2}, Евгения Владимировна Шрайнер^{3, 4},
Валерия Павловна Новикова⁵

¹ Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области. 115093, г. Москва, Большая Серпуховская ул., д. 62, Российская Федерация

² Белгородский государственный национальный исследовательский университет. 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85, Российская Федерация

³ Институт медицины и медицинских технологий Новосибирского государственного университета. 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, д. 1, Российская Федерация

⁴ Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН. 630090, г. Новосибирск, ул. Академика Лаврентьева, д. 8, Российская Федерация

⁵ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

Контактная информация:

Евгения Владимировна Шрайнер — к.м.н., научный сотрудник Института химической биологии и фундаментальной медицины, Институт медицины и медицинских технологий Новосибирского государственного университета.

E-mail: sch704@icloud.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3606-4068> SPIN: 1089-6080

Для цитирования:

Хавкин А.И., Шрайнер Е.В., Новикова В.П. Адипокины и их роль в патогенезе детского ожирения. *Children's Medicine of the North-West*. 2025;13(2):109–121. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.85.14.009>

Поступила: 02.04.2025

Одобрена: 15.05.2025

Принята к печати: 18.06.2025

РЕЗЮМЕ. В обзорной статье рассматривается роль адипокинов — биологически активных пептидов, секретируемых жировой тканью, — в нормальном метаболизме детского организма и при ожирении. У здоровых детей баланс между провоспалительными и противовоспалительными адипокинами (лептин, адипонектин, резистин, апелин, оментин и др.) обеспечивает гомеостаз энергетического обмена, регуляцию аппетита, инсулиновую чувствительность, иммунный ответ и гормональное развитие. При детском ожирении наблюдаются характерные сдвиги адипокинового профиля: гиперлептинемия, гипoadипонектинемия и повышение уровней провоспалительных адипокинов (резистин, висфатин, хемерин и др.). Эти изменения тесно связаны с развитием инсулинорезистентности, хронического низкоинтенсивного воспаления, неалкогольной жировой болезни печени и дисфункций эндокринных осей (преждевременный пубертат, относительный дефицит гормона роста). Адипокины выступают не только маркерами метаболического риска, но и перспективными терапевтическими мишенями. Соотношение лептин/адипонектин (L/A) является надежным предиктором инсулинорезистентности и осложнений ожирения. Интервенции — коррекция питания, физическая активность, фармакотерапия (метформин, агонисты GLP-1, рекомбинантный лептин и др.) — приводят к нормализации адипокинового профиля, что коррелирует с улучшением клинических параметров. Авторы подчеркивают важность ранней профилактики детского ожирения: грудное вскармливание, сбалансированное питание и активный образ жизни позволяют сохранить «здоровый» адипокиновый баланс и снизить риск метаболических и эндокринных нарушений в будущем.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: адипокины, дети, ожирение, терапия

DOI: 10.56871/CmN-W.2025.85.14.009

ADIPOKINES AND THEIR ROLE IN PATHOGENESIS OF CHILDHOOD OBESITY

© Anatoly I. Khavkin^{1, 2}, Evgeniya V. Shrainer^{3, 4},
Valeria P. Novikova⁵

¹ Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region. 62 Bolshaya Serpukhovskaya str., Moscow 115093 Russian Federation

² Belgorod State National Research University, Medical Institute. 85 Pobeda str., Belgorod 308015 Russian Federation

³ Institute of Medicine and Medical Technologies, Novosibirsk State University. 1 Pirogov str., Novosibirsk 630090 Russian Federation

⁴ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS. 8 Academician Lavrentyev str., Novosibirsk 630090 Russian Federation

⁵ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

Contact information:

Evgeniya V. Shrainer — Candidate of Medical Sciences, Researcher, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Institute of Medicine and Medical Technologies, Novosibirsk State University. E-mail: sch704@icloud.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3606-4068> SPIN: 1089-6080

For citation:

Khavkin AI, Shrainer EV, Novikova VP. Adipokines and their role in pathogenesis of childhood obesity. Children's Medicine of the North-West. 2025;13(2):109–121. (In Russian). DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.85.14.009>

Received: 02.04.2025

Revised: 15.05.2025

Accepted: 18.06.2025

ABSTRACT. The review article explores the role of adipokines – bioactive peptides secreted by adipose tissue – in the normal metabolism of the pediatric organism and in childhood obesity. In healthy children, a balance between pro-inflammatory and anti-inflammatory adipokines (leptin, adiponectin, resistin, apelin, omentin, etc.) ensures energy homeostasis, regulation of appetite, insulin sensitivity, immune response, and hormonal development. In pediatric obesity, characteristic shifts in the adipokine profile are observed: hyperleptinemia, hypo-adiponectinemia, and elevated levels of pro-inflammatory adipokines (resistin, visfatin, chemerin, etc.). These changes are closely associated with the development of insulin resistance, chronic low-grade inflammation, non-alcoholic fatty liver disease, and dysfunctions of endocrine axes (early puberty, relative growth hormone deficiency). Adipokines serve not only as markers of metabolic risk but also as promising therapeutic targets. The leptin/adiponectin ratio (L/A) is a reliable predictor of insulin resistance and obesity complications. Interventions – nutritional modification, physical activity, and pharmacotherapy (metformin, GLP-1 agonists, recombinant leptin, etc.) – lead to normalization of the adipokine profile, correlating with clinical improvement. The authors emphasize the importance of early prevention of childhood obesity: breastfeeding, balanced nutrition, and an active lifestyle help maintain a “healthy” adipokine balance and reduce the risk of metabolic and endocrine disorders in the future.

KEYWORDS: *adipokines, children, obesity, therapy*

ВВЕДЕНИЕ

Детское ожирение достигло масштабов глобальной эпидемии, значительно влияя на здоровье подрастающего поколения. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, к 2020 году более 380 миллионов детей и подростков во всем мире имели избыточную массу тела или ожирение [1]. Избыточное отложение жировой ткани в детском возрасте сопряжено с риском раннего развития метаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и сердечно-сосудистых нарушений во взрослом возрасте. В последние десятилетия стало очевидно, что жировая ткань — это не просто депо энергии, а активный эндокринный орган, продуцирующий различные сигнальные молекулы — адипокины [2]. Эти вещества участвуют в регуляции метаболизма глюкозы и липидов, аппетита, воспаления и других физиологических процессов (табл. 1). Изменение секреции адипокинов при ожирении играет ключевую роль в патогенезе связанных с ним нарушений, включая инсулинорезистентность и хроническое воспаление низкой степени. Понимание роли адипокинов особенно важно для педиатров и гастроэнтерологов, поскольку детский организм обладает своими особенностями гормональной регуляции и роста. В данной статье рассмотрены физиологическая роль адипокинов в детском возрасте, изменения профиля адипокинов при ожирении, связанные воспалительные и эндокринные сдвиги, а также клиническое значение этих факторов и перспективы терапии.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АДИПОКИНОВ

Адипокины — это биологически активные пептиды, секретируемые жировой тканью. Они играют ключевую роль в регуляции энергетического обмена, аппетита, инсулиновой чувствительности и воспалительных процессов [3, 4]. К основным адипокинам относятся **лептин**, контролирующий чувство насыщения и массу тела, и **адипонектин**, повышающий чувствительность к инсулину и обладающий противовоспалительным действием [6, 7]. Также выделены резистин, висфатин, хемерин, оментин, апелин и другие адипокины, каждый из которых вносит вклад в обмен веществ и межклеточную сигнализацию [8]. В детском организме адипокины выполняют важные физиологические функции, участвуя в росте, пубертате, иммунном ответе и поддержании метаболического гомеостаза [4, 6].

У здоровых детей баланс между про- и противовоспалительными адипокинами поддерживает нормальный метаболизм. **Лептин** обеспечивает связь между запасами жира и головным мозгом, регулируя аппетит и пубертатное созревание [5, 6].

Адипонектин в высокой концентрации у детей способствует эффективному поглощению глюкозы тканями и препятствует развитию инсулинорезистентности [8]. Секреция других адипокинов (апелин, оментин и др.) обеспечивает тонкую настройку обменных процессов, кровотока и иммунного надзора. Однако при нарушении баланса, как это происходит при ожирении, адипокиновый профиль изменяется, что ведет к патофизиологическим последствиям [4, 8]. Ниже рассмотрены изменения секреции адипокинов у детей с ожирением и их роль в основных осложнениях детского ожирения.

АДИПОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ПРИ ДЕТСКОМ ОЖИРЕНИИ

Ожирение в детском возрасте сопровождается существенной дисрегуляцией секреции адипокинов. У детей с избыточной массой тела отмечаются повышенные уровни лептина и сниженные уровни адипонектина по сравнению со сверстниками с нормальным весом [9]. Эти изменения связаны с увеличением массы жировой ткани: гипертрофированные адипоциты продуцируют избыток провоспалительных цитокинов и лептина на фоне угнетения синтеза адипонектина [4, 7]. В крупном исследовании 2258 детей было показано, что дети с ожирением имеют значительно более высокие концентрации лептина и более низкие — адипонектина, а отношение лептин/адипонектин у них в несколько раз превышает таковое у детей с нормальной массой [9]. Это соотношение рассматривается как маркер метаболического риска (повышенного риска инсулинорезистентности, дислипидемии и др.) у педиатрических пациентов.

Помимо лептина и адипонектина при ожирении у детей изменяется секреция и других адипокинов. Отмечено повышение уровней резистина, висфатина, хемерина и снижение уровня оментина в сыворотке крови у детей с ожирением по сравнению со стройными сверстниками [8]. Например, в исследовании показано, что хемерин и апелин у тучных детей были значительно выше, чем у контрольной группы, и коррелировали с признаками эндотелиальной дисфункции и системного воспаления [10]. Снижение же уровня оментина-1 — противовоспалительного адипокина — ассоциировано

Таблица 1. Адипокины и их физиологические функции

Table 1. Adipokines and its physiological functions

Адипокин / Adipokine	Функции / Functions	Источник / Source
Лептин / Leptin	Снижает чувство голода и повышает расход энергии / Reduces appetite and increases energy expenditure	[2, 4, 9]
Адипонектин / Adiponectin	Усиливает поглощение глюкозы мышцами и окисление жирных кислот; снижает продукцию глюкозы в печени; препятствует атеросклерозу. / Enhances muscle glucose uptake and fatty acid oxidation; reduces hepatic glucose production; counteracts atherosclerosis. Повышает чувствительность к инсулину и подавляет секрецию TNFα / Increases insulin sensitivity and suppresses TNFα secretion	[2]
Резистин / Resistin	Продуцируется иммунными клетками в жировой ткани; при ожирении способствует ИР и воспалению. / Secreted by immune cells in adipose tissue; promotes insulin resistance and inflammation in obesity. Нарушает передачу сигнала инсулина; стимулирует TNFα и IL-6 / Impairs insulin signaling; stimulates TNFα and IL-6 production	[2, 3, 8, 11]
Висфатин / Visfatin	Обладает инсулиноподобной активностью. / Exhibits insulin-mimetic activity. Через никотинамида фосфорибозилтрансферазу участвует в метаболизме и стимулирует TNFα, IL-6, IL-1β / Acts as nicotinamide phosphoribosyltransferase, regulating metabolism and stimulating TNFα, IL-6, IL-1β	[2, 21]
Фактор некроза опухоли α (TNFα) и интерлейкин-6 (IL-6) / Tumor necrosis factor α (TNFα) and interleukin-6 (IL-6)	Продуцируются макрофагами и адипоцитами; медиаторы хронического низкоинтенсивного воспаления при ожирении / Produced by macrophages and adipocytes; key mediators of chronic low-grade inflammation in obesity	[2, 18]
Хемерин / Hemerin	Регулирует чувствительность к инсулину, участвует в воспалении и адипогенезе. / Regulates insulin sensitivity; involved in inflammation and adipogenesis. Уровни коррелируют с CRP; маркер ожирение-ассоциированного воспаления. / Levels correlate with CRP; marker of obesity-related inflammation Ранний биомаркер НАЖБП у детей / Early pediatric NAFLD biomarker	[2, 10, 20]
Оментин-1 / Omentin-1	Усиливает действие инсулина на поглощение глюкозы; обладает противовоспалительными свойствами / Enhances insulin-mediated glucose uptake; exerts anti-inflammatory effects	[21]
Васпин / Waspin	Висцеральный серин-протеазный адипокин; компенсаторный фактор, улучшающий чувствительность к инсулину; уровни повышаются при ожирении / A visceral serine-protease adipokine; compensatory insulin-sensitizer; levels rise in obesity	
Апелин / Apelin	Улучшает чувствительность к инсулину. / Improves insulin sensitivity. Снижает липогенез в печени / Reduces hepatic lipogenesis	[10, 21]
Ирисин / Irisin	Миокин, секретируемый работающими мышцами; относится к «положительным» адипокинам / A myokine secreted by exercising muscles; classified as a “positive” adipokine	[3]
Ретинолсвязывающий белок 4 и фибробластный фактор роста-21 / Retinol binding protein 4 and fibroblast growth factor-21	Адипо-/гепатокины; их уровни отражают степень липидного дисбаланса / Adipo-/hepatokines; levels reflect lipid-metabolism imbalance	[19]

с увеличением инсулинорезистентности у детей с ожирением [11]. Таким образом, детское ожирение характеризуется сдвигом адипокинового профиля в проатерогенное и проинсулинорезистентное направление: гиперлептинемия, гипoadипонектинемия и повышенная секреция провоспалительных адипокинов способствуют развитию метаболических нарушений [7, 8]. Ниже подробно обсуждается влияние этих изменений на ключевые патологические процессы — инсулинорезистентность, воспаление, неалкогольную жировую болезнь печени и гормональный дисбаланс у детей.

АДИПОКИНЫ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Одно из центральных звеньев патогенеза ожирения — развитие инсулинорезистентности (ИР). Дисбаланс адипокинов при ожирении играет существенную роль в формировании ИР у детей [3, 8]. Гипoadипонектинемия ведет к снижению чувствительности тканей к инсулину: адипонектин в норме повышает поглощение глюкозы мышцами и подавляет глюконеогенез, поэтому его снижение у тучных детей ассоциировано с гиперинсулинемией и повышенным индексом инсулинорезистентности HOMA-IR (Homeostasis model assessment of insulin resistance) [3, 9]. Напротив, хронически повышенный

лептин при ожирении парадоксально не улучшает, а ухудшает углеводный обмен из-за феномена лептинорезистентности — ткани перестают реагировать на лептиновые сигналы насыщения и метаболической стимуляции [6, 12].

У детей с ожирением высокие уровни лептина тесно связаны с показателями инсулинорезистентности и компонентами метаболического синдрома [7, 9]. В частности, соотношение лептин/адипонектин оказалось сильным предиктором наличия ИР и дислипидемии у педиатрических пациентов: девочки с ожирением из верхнего квартиля по этому соотношению имели в 7,8 раза более высокий риск ИР, чем девочки из нижнего квартиля (рис. 1).

Резистин — адипокин, названный по первоначально установленной связи с резистентностью к инсулину, также повышен при ожирении и, как показывают исследования, способствует нарушению передачи сигнала инсулина в печени и секреции провоспалительных цитокинов [8]. Таким образом, изменение адипокинового профиля (низкий адипонектин, высокий лептин и резистин) является одной из причин развития ИР у детей с ожирением [3, 8]. Нормализация этих показателей, например повышение уровня адипонектина до референсных значений, сопровождается улучшением чувствительности к инсулину [13, 14]. Это подчеркивает роль адипокинов как потенциальных маркеров

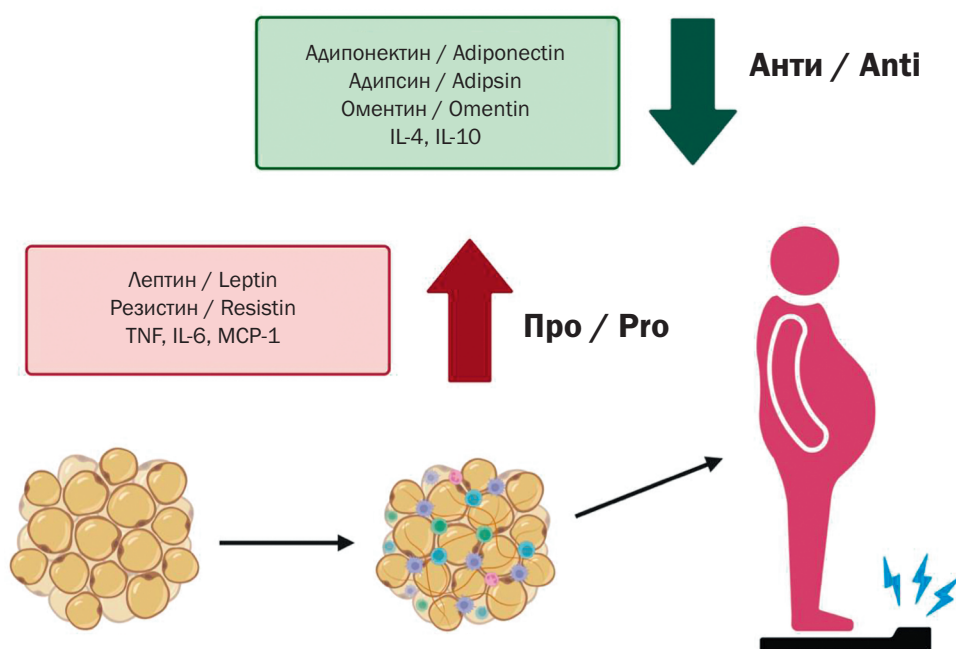


Рис. 1. Действие адипокинов при ожирении: MCP1 (monocyte chemoattractant protein 1) — моноцитарный хемотаксический белок 1; TNF (tumor necrosis factor) — фактор некроза опухоли

Fig. 1. Action of adipokines in obesity: MCP1 — monocyte chemoattractant protein 1; TNF — tumor necrosis factor

и мишенной терапии при метаболических нарушениях. Стоит отметить, что не у всех детей с ожирением степень ИР одинаковая. Некоторые дети сохраняют так называемый метаболически здоровый профиль ожирения. У них отмечаются более высокие уровни адипонектина и меньшая системная воспалительная активность, несмотря на избыточный вес [15]. Однако даже у этих детей лептин зачастую повышен. Продольные наблюдения показывают, что исходно более низкий лептин и более высокий адипонектин ассоциируются с лучшим ответом на вмешательства по снижению веса и меньшим риском повторного набора массы тела [16]. Таким образом, адипокины могут использоваться для ранней стратификации риска и персонализации ведения детей с ожирением.

АДИПОКИНЫ, СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ И ИММУНИТЕТ

Детское ожирение рассматривается как состояние хронического воспаления низкой интенсивности, в развитии которого непосредственно участвуют адипокины [4, 7]. Гипертрофированная жировая ткань секретирует избыток провоспалительных цитокинов (таких как TNF α , IL-6) и адипокинов с провоспалительными свойствами. Лептин помимо метаболических эффектов выступает как цитокин: при ожирении его высокий уровень стимулирует продукцию воспалительных медиаторов и активирует врожденный иммунитет [4, 8]. Резистин также обладает провоспалительным действием — показано, что у людей повышенный резистин связан с увеличением уровней TNF α , IL-12 и развитием воспаления в жировой ткани [8]. В то же время уровень противовоспалительного адипонектина снижен, что лишает организм защитного механизма против хронического воспаления [8, 17]. Накопление макрофагов в висцеральной жировой ткани при ожирении еще больше усиливает секрецию провоспалительных факторов и замыкает порочный круг (адипоциты → цитокины → воспаление → инсулинорезистентность) [3, 4]. В результате у детей с ожирением в крови часто обнаруживаются умеренно повышенные маркеры воспаления (С-реактивный белок, IL-6 и др.) на фоне смещения адипокинового профиля в провоспалительную сторону [7]. Например, в одном исследовании отмечено, что у детей с ожирением уровни лептина, IL-6 и TNF α были значительно повышены по сравнению с контролем (при одновременном увеличении лейкоцитов и снижении адипонектина), что подтверждает наличие субклинического воспаления [7].

Хроническое воспаление при ожирении влияет на функцию иммунной системы детей. Отмечено, что ожирение приводит к активации врожденного иммунитета и может ослаблять иммунный ответ на инфекции и вакцинацию [4, 18]. Лептин, действуя на рецепторы иммунных клеток, сдвигает баланс в сторону провоспалительного ответа и может способствовать развитию аутоиммунных и аллергических заболеваний у детей с ожирением [4, 5]. Таким образом, адипокины являются ключевыми медиаторами так называемой мета-воспалительности при ожирении. Снижение провоспалительных адипокинов и повышение адипонектина рассматривается как одна из целей вмешательств, направленных на снижение системного воспаления и связанных осложнений (инсулинорезистентность, НАЖБП и др.) у детей [3, 4].

АДИПОКИНЫ И НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — частое осложнение детского ожирения, характеризующееся накоплением жира в гепатоцитах и развитием стеатогепатита. Адипокины служат важным звеном, связывающим висцеральное ожирение и патогенез НАЖБП у детей [17]. Снижение адипонектина и повышение лептина при ожирении неблагоприятно сказываются на печени: адипонектин в норме защищает печень, уменьшая липогенез и воспаление, поэтому его дефицит способствует прогрессированию жирового гепатоза [8, 17]. Лептин, напротив, при хроническом избытке может оказывать профибротическое действие на печень и усугублять инсулинорезистентность, способствуя развитию стеатогепатита. Клинические исследования подтверждают связь адипокинов с НАЖБП у детей. Так, в проспективном наблюдении за подростками с ожирением было показано, что повышенные уровни лептина и пониженные уровни адипонектина являются значимыми предикторами наличия НАЖБП (подтвержденной ультразвуком) [19]. Более того, отношение лептин/адипонектин коррелирует с тяжестью жировой инфильтрации печени и степенью фиброза [19]. В другом исследовании у детей с НАЖБП были статистически значимо ниже концентрации адипонектина, чем у детей без ожирения (в среднем ~12,2 против 16,9 мкг/мл, $p < 0,05$) [17]. Низкий адипонектин ассоциировался с повышенным риском стеатоза (OR ~0,87 на каждые 1 мкг/мл, $p = 0,024$) и ожирения (OR ~0,84, $p = 0,015$) у детей [17]. Это согласуется с дан-

ными о том, что гипoadипонектинемия способствует накоплению жира в печени.

Другие адипокины тоже вовлечены в патогенез НАЖБП. Ретинолсвязывающий белок 4 (RBP4) и фибробластный фактор роста-21 (FGF21) — это адипо-/гепатокины, концентрация которых повышается при ожирении и может отражать степень липидного дисбаланса. У подростков с ожирением в китайском исследовании сочетание повышенных уровней RBP4, FGF21 и лептина при сниженном адипонектине достоверно предсказывало наличие НАЖБП; эти биомаркеры опосредовали до 50% влияния ожирения на риск развития жировой болезни печени [19]. Апельин — адипокин, улучшающий чувствительность к инсулину, напротив, может играть защитную роль: экспериментально апельин снижает липогенез в печени. У детей с ожирением уровни апельина повышены компенсаторно, однако этого может быть недостаточно для предотвращения стеатоза [20, 21].

В целом нарушения секреции адипокинов при ожирении (дефицит адипонектина, избыток лептина и RBP4 и др.) вносят вклад в механизм «двойного удара» при НАЖБП — усиливают инсулинорезистентность печени и локальное воспаление, ведя к прогрессированию от простого стеатоза к неалкогольному стеатогепатиту [3, 17]. Поскольку профили адипокинов отражают наличие и тяжесть НАЖБП, их рассматривают как неинвазивные маркеры. Например, предлагается использовать соотношение лептин/адипонектин для раннего выявления «неалкогольной жировой болезни печени худых» детей (у которых индекс массы тела (ИМТ) не сильно повышен, но имеется стеатоз) [22]. Терапевтическое повышение уровня адипонектина (через похудение, физическую активность или медикаменты) рассматривается как потенциальный способ улучшить состояние печени у детей с ожирением.

АДИПОКИНЫ И БОЛЕЗНЬ КРОНА

Полученные в последние годы данные исследований указывают на важную роль висцерального жира, особенно «ползучего жира», в патогенезе и прогрессировании воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), в частности болезни Крона (БК). В этом контексте авторы при проведении исследования пытались изучить связь между составом тела, профилями адипоцитокинов и активностью заболевания у детей 6–18 лет с БК при сравнении со здоровыми детьми соответствующего возраста. Состав тела анализировали с помощью биоимпедансо-

метрии, а адипоцитокины определялись с помощью ИФА-мультиплекса. В результате у пациентов с активной БК наблюдались значительно повышенные уровни адипонектина и резистина по сравнению с контрольной группой, включавшей здоровых индивидов, и пациентами в стадии ремиссии даже после корректировки индексов состава тела. Лептин коррелировал только с составом тела, но не с активностью заболевания. У пациентов с активной БК был относительно более высокий процент жира в организме, чем в других группах [23].

АДИПОКИНЫ И ПУБЕРТАТНЫЕ/ЭНДОКРИННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Избыток жировой ткани в детстве влияет на гормональный баланс, а адипокины участвуют в регуляции осей роста и полового созревания. Известно, что для наступления пубертата необходим определенный запас жира и соответствующий уровень лептина. При ожирении аномально высокий лептин может приводить к более раннему началу полового созревания, особенно у девочек [6]. Лептин стимулирует секрецию гонадотропин-рилизинг гормона и гонадотропинов, ускоряя наступление менархе у девочек и сперматогенез у мальчиков [6]. В обзоре отмечено, что лептин и адипонектин являются ключевыми факторами, влияющими на время начала полового созревания: гиперлептинемия и снижение адипонектина при ожирении ассоциированы с преждевременным адренархе и гонадархе [6]. Таким образом, у детей с ожирением чаще наблюдается ускоренное половое развитие, так называемый центральный преждевременный пубертат, чему способствует именно адипокиновый дисбаланс [6, 24].

Помимо влияния на гонадную ось, ожирение влияет и на соматотропную ось (гормон роста — ИФР-1). У тучных детей часто отмечается относительный дефицит гормона роста (ГР) — сниженная амплитуда ночных пиков секреции и снижение уровня ИФР-1 [25]. Одной из причин считается гиперинсулинемия и высокий лептин, которые подавляют секрецию ГР через повышение уровня соматостатина и влияние на гипоталамус [25]. Адипокины участвуют в этом процессе: лептин при ожирении может нарушать пульсативную секрецию ГР, а пониженный адипонектин лишает ростовую ось стимуляции. В результате у детей с ожирением снижена секреция гормона роста, что приводит к уменьшению скорости роста или снижению его прибавки в пубертате [24, 25]. Хотя конечный рост обычно не

страдает, пиковая скорость роста у детей с ожирением может быть на 25% ниже нормы, как показало одно исследование, где это сопровождалось снижением ИФР-1 на 17% у мальчиков [26].

Ожирение влияет также на функцию надпочечников и половую функцию. Гиперинсулинемия и лептинорезистентность могут приводить к гиперандрогенизму (например, у девочек — к преждевременному адренархе и более высокому уровню андрогенов), что потенцирует риск синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) в подростковом возрасте [6, 24]. Адипонектин обычно коррелирует с более благоприятным метаболическим профилем и более низкими андрогенами, а висфатин и лептин ассоциированы с повышенными уровнями андрогенов при ожирении [27]. Таким образом, адипокины опосредуют многие эндокринные сдвиги при детском ожирении: ускорение пубертата, относительный дефицит гормона роста, изменения уровней половых стероидов. Их дисбаланс — не только маркер, но и механизм этих изменений. Например, снижение лептина до нормы при снижении массы тела может замедлить преждевременное половое созревание, а нормализация адипонектина — улучшить секрецию гормона роста [6, 25].

АДИПОКИНЫ КАК БИОМАРКЕРЫ И МИШЕНИ ТЕРАПИИ

Выраженные изменения адипокинов при ожирении делают их привлекательными биомаркерами метаболических нарушений и мишенями для терапии. В клинической практике уже используют некоторые показатели: так, уровень лептина рассматривается как потенциальный индикатор риска развития ожирения и его осложнений у детей [28]. В недавнем обзоре лептин назван перспективным биомаркером, превосходящим по информативности даже ИМТ: высокие уровни лептина в детстве предсказывают развитие ожирения во взрослом возрасте и слабый ответ на стандартные похудательные мероприятия [28]. Динамика лептина может также служить индикатором эффективности терапии по снижению веса: снижение лептина у ребенка на фоне диеты и упражнений отражает потерю жира и улучшение метаболизма. По данным обзора, лептин предложен в качестве показателя эффективности интервенций при детском ожирении [28].

Соотношение лептина и адипонектина (L/A) — еще один ценный интегральный показатель. Он коррелирует с инсулинорезистентностью, дислипидемией и наличием НАЖБП у детей [29, 30]. Именно

поэтому L/A предлагается как удобный биомаркер «метаболически нездорового» ожирения. Высокое L/A до лечения сигнализирует о необходимости более интенсивных мер и наблюдения, а снижение L/A может служить целью терапии. В педиатрической реабилитации ожирения было показано, что исходно более низкие лептин и L/A связаны с лучшим долгосрочным исходом (меньшим повторным набором веса) [16]. Таким образом, адипокины помогают стратифицировать пациентов и отслеживать эффективность лечения.

С точки зрения терапии адипокины тоже являются перспективными мишенями. Прямое введение адипокинов пока ограничено (клинически применяется только рекомбинантный лептин — метрелептин, и то для редких случаев врожденного дефицита лептина). Однако ведутся разработки препаратов, влияющих на сигнальные пути адипокинов. Лептинорезистентность — привлекательная мишень: изучаются методы повысить чувствительность к лептину (например, через ингибирование SOCS3 или воспалительных сигналов). В качестве лекарственного средства рассматриваются пути повысить эндогенную секрецию адипонектина или миметики адипонектина [8]. Перспективными считаются препараты, нацеленные на FGF21 — метаболический гормон, секреция которого повышена при ожирении: аналоги FGF21 уже тестируются у взрослых и потенциально могут использоваться у подростков для улучшения липидного и глюкозного обмена [8].

Кроме того, метформин и новые средства против диабета влияют на профиль адипокинов. Метформин, часто применяемый у подростков с ожирением и ИР, в метаанализе достоверно снижал уровень лептина и резистина (в среднем на ~3 нг/мл и 1,3 мкг/мл соответственно), хоть и не оказывал значимого влияния на адипонектин [14]. То есть метформин частично восстанавливает адипокиновый дисбаланс, что коррелирует с уменьшением массы тела и улучшением чувствительности к инсулину у подростков [14]. Также тиазолидиндионы (например, пиоглитазон) повышают адипонектин, но они ограниченно используются в детской практике. Агонисты рецептора GLP-1 (лираглутид, семаглутид), одобренные недавно для лечения подросткового ожирения, приводят к значительной потере веса и, как следствие, снижению гиперлептинемии. В исследованиях у подростков 12–18 лет терапия лираглутидом на фоне диеты дала снижение ИМТ-SDS и уровня лептина (–34% по сравнению с плацебо) [31]. Хотя прямого повышения адипонектина в этих испытаниях не отмечено, улучшение метаболиче-

ских показателей позволяет предполагать опосредованное нормализующее влияние на адипокиновый профиль.

Таким образом, адипокины уже используются как маркеры успеха терапии и представляют собой перспективные мишени для будущих фармакологических стратегий при детском ожирении [8, 28]. Контроль уровня лептина и адипонектина у пациентов может помочь в оценке риска и подборе индивидуальных схем лечения. А развитие препаратов, восстанавливающих здоровый адипокиновый баланс, может в будущем улучшить исходы лечения детского ожирения.

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ НА ПРОФИЛЬ АДИПОКИНОВ

Основными подходами к лечению ожирения у детей являются коррекция питания и повышение физической активности. Диетотерапия и физические упражнения приводят к нормализации профиля адипокинов в большинстве случаев, особенно при существенном снижении массы жировой ткани. Умеренная потеря веса у детей сопровождается достоверным снижением уровня лептина и повышением адипонектина [14, 32]. Метаанализ 14 исследований показал, что изолированные физические тренировки у детей с ожирением повышают адипонектин в среднем на ~0,88 мкг/мл, хотя и без изменения уровня лептина [31]. Более выраженные эффекты наблюдаются при сочетании диеты и упражнений: в сравнительном анализе комбинированное вмешательство сильнее снижало лептин и повышало адипонектин, чем одна лишь физическая активность [33, 34]. Например, в интервенционном исследовании у детей в препубертатном периоде развития 24-месячная программа образа жизни снизила Z-score веса и воспалительные маркеры, однако отметили парадокс — адипонектин у них снизился, а резистин повысился [34]. Авторы связывают это с наступлением пубертата у части детей (адипонектин физиологически падает в пубертате). Тем не менее у большинства пациентов снижение массы тела приводит к улучшению *метаболически значимых* индексов: снижается лептин и соотношение L/A, что отражает уменьшение ИР и воспаления [16, 32].

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Помимо упомянутого метформина и агонистов GLP-1 изучаются и другие препараты. Например, применение рыбьего жира (омега-3) у детей

с НАЖБП привело к снижению лептина и улучшению печеночных ферментов [35]. Гормон роста в низких дозах у подростков с ожирением исследуется как способ повысить липолиз и адипонектин. Бариатрическая хирургия (у подростков с тяжелым ожирением) вызывает драматическое снижение лептина и увеличение адипонектина, сопутствующие улучшению всех метаболических показателей [14]. Однако хирургические вмешательства применяются ограниченно и обычно после 16–17 лет. В целом успешное снижение веса в детском возрасте почти всегда сопровождается частичной или полной нормализацией уровня адипокинов. Достижение отрицательного энергетического баланса уменьшает гипертрофию адипоцитов, что снижает продукцию лептина и провоспалительных факторов. Это подтверждается клинически: например, 12-месячная программа интенсивной терапии ожирения у детей в стационаре привела к снижению лептина примерно на 40% и повышению адипонектина примерно на 20%, причем более высокие исходные лептин/адипонектин прогнозировали больший последующий регресс веса [16]. Таким образом, мониторинг адипокинов полезен при терапии: падение лептина и рост адипонектина — благоприятный знак, тогда как сохраняющаяся гиперлептемия может указывать на риск рецидива или недокомпенсацию метаболических нарушений.

ПРОФИЛАКТИКА НАРУШЕНИЙ ПРОФИЛЯ АДИПОКИНОВ

Предупреждение ожирения в детском возрасте — ключевой фактор профилактики патологического адипокинового профиля. Профилактические меры включают пропаганду грудного вскармливания, сбалансированное питание в первые годы жизни и достаточную физическую активность с детства. Известно, что дети, имевшие стремительный набор массы (ранний адипозитивный скачок) в дошкольном возрасте, имеют более высокий лептин и более низкий адипонектин впоследствии [28]. Следовательно, контроль прибавок массы у детей младшего возраста может предотвратить последующую лептинорезистентность и гипoadипонектемию.

На популяционном уровне стратегии предотвращения детского ожирения (ограничение потребления высококалорийной пищи, уменьшение времени неподвижного поведения, повышение двигательной активности) способны снизить распространенность метаболических осложнений, опосредованных адипокинами [4]. Ранняя интервенция особенно важна:

ожирение в препубертатном возрасте сопровождается «ремоделированием» эндокринной функции жировой ткани, которое затем трудно полностью обратить [28]. Если предотвратить значительное ожирение у ребенка, то его адипокиновый профиль останется близким к нормальному, с достаточным адипонектином и умеренным лептином, что защищает от инсулинорезистентности, диабета и сердечно-сосудистых рисков в дальнейшем [5, 28, 36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение скажем, что адипокины являются важными медиаторами патогенеза детского ожирения. Гиперлептинемия, снижение адипонектина и связанные с ними воспалительные изменения способствуют развитию инсулинорезистентности, НАЖБП, раннего пубертата и других осложнений. Оценка уровней адипокинов помогает выявить группы риска и контролировать эффективность лечения. Направленное воздействие на адипокиновый дисбаланс — перспективная стратегия лечения. Поддержание здорового образа жизни с детства — лучшая профилактика патологического профиля адипокинов и связанных с ним нарушений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Obesity and overweight. Fact sheet. Updated 9 June 2021. Доступно по: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения: 12.05.2025).
2. Clemente-Suárez, V.J., Redondo-Flórez L., Beltrán-Velasco A.I., Martín-Rodríguez A., Martínez-Guardado I., Navarro-Jiménez E., Laborde-Cárdenas C.C., Tornero-Aguilera J.F. The Role of Adipokines in Health and Disease. *Biomedicines* 2023;11:1290. DOI: 10.3390/biomedicines11051290.
3. Kirichenko T.V., Markina Yu.V., Bogatyreva A.I. et al. The Role of Adipokines in Inflammatory Mechanisms of Obesity. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(23):14982. DOI: 10.3390/ijms232314982.
4. Umano G.R., Pistone C., Tondina E. et al. Pediatric Obesity and the Immune System. *Front Pediatr.* 2019;7:487. DOI: 10.3389/fped.2019.00487.
5. Хавкин А.И., Колосова А.Д., Новикова В.П. Биологическая роль и клиническое значение лептина в педиатрии. *Вопросы практической педиатрии.* 2020;15(4):69–74. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-4-69-74.
6. Nieuwenhuis D., Pujol-Gualdo N., Arnoldussen I.A.C., Kiliaan A.J. Adipokines: A gear shift in puberty. *Obes Rev.* 2020;21(6):e13005. DOI: 10.1111/obr.13005.
7. Mărginean C.O., Meliț L.E., Huțanu A. et al. The adipokines and inflammatory status in the era of pediatric obesity. *Cytokine.* 2020;126:154925. DOI: 10.1016/j.cyt.2019.154925.
8. Würfel M., Blüher M., Stumvoll M. et al. Adipokines as clinically relevant therapeutic targets in obesity. *Biomedicines.* 2023;11(5):1427. DOI: 10.3390/biomedicines11051427.
9. Frithioff-Bøjsøe C., Lund M.A.V., Lausten-Thomsen U. et al. Leptin, adiponectin, and their ratio as markers of insulin resistance and cardiometabolic risk in childhood obesity. *Pediatr Diabetes.* 2020;21(2):194–202. DOI: 10.1111/pedi.12964.
10. Zaki M.E., El-Gebaly E.S., Ahmed N.H. et al. Serum chemerin and apelin levels in obese children: relation to endothelial function and inflammation from a cross-sectional case-control study. *Open Access Maced J Med Sci.* 2022;10(B):154–1554. DOI: 10.3889/oamjms.2022.9935.
11. Niemczyk A., Wałkiel-Burnat A., Zaremba M., Czuwara J., Rudnicka L. The profile of adipokines associated with fibrosis and impaired microcirculation in systemic sclero-

- sis. *Advances in Medical Sciences*. 2023;68(2):298–305. DOI: 10.1016/j.advms.2023.09.001.
12. Reinehr T., Woelfle J., Wiegand S., Karges B. et al. Leptin but not adiponectin is related to type 2 diabetes mellitus in obese adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2016;17(4):281–288. DOI: 10.1111/pedi.12276.
 13. García-Hermoso A., Ceballos-Ceballos R.J., Poblete-Aro C.E., Hackney A.C. et al. Exercise, adipokines and pediatric obesity: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Obes (Lond)*. 2017;41(4):475–482. DOI: 10.1038/ijo.2016.230.
 14. Zhao D., Sohoulí M.H., Rohani P. et al. The effect of metformin on adipokines levels: A systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract.*, 2024;207:111076. DOI: 10.1016/j.diabres.2023.111076.
 15. Cobos-Palacios L., Muñoz-Úbeda M., Gallardo-Escribano C., Ruiz-Moreno M.I., Vilches-Pérez A., Vargas-Candela A., Leiva-Gea I., Tinahones F.J., Gómez-Huelgas R., Bernal-López M.R. Adipokines profile and inflammation biomarkers in prepubertal population with obesity and healthy metabolic state. *Children*. 2022;9(1):42. DOI: 10.3390/children9010042.
 16. Vermeiren E., Van E.A., Van De Maele K. et al. The predictive value of adipokines and metabolic risk factors for dropouts and treatment outcomes in children with obesity treated in a pediatric rehabilitation center. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13. DOI: 10.3389/fendo.2022.822962.
 17. Małeckı P., Mania A., Tracz J. et al. Adipocytokines as risk factors for development of nonalcoholic fatty liver disease in children. *J Clin Exp Hepatol*. 2021;11(6):646–653. DOI: 10.1016/j.jceh.2021.03.002.
 18. Fang X., Henao-Mejia J., Henrickson S.E. Obesity and immune status in children. *Curr Opin Pediatr*. 2020;32(6):805–815. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000953.
 19. Yi X., Han L., Li L. et al. Adipokine/hepatokine profiling of fatty liver in adolescents and young adults: cross-sectional and prospective analyses of the BCAMS study. *Hepatol Int*. 2025;19(1):143–155. DOI: 10.1007/s12072-024-10736-9.
 20. Zaki M.E., ElGebaly H., Hassan M., Elbatrawy S.R., Yousef W., Ismail A.S., Ahmed H.H. Serum chemerin and apelin levels in obese children: relation to endothelial function and inflammation from a cross-sectional case-control study. *Open Access Maced J Med Sci [Internet]*. 2022;10(B):1547–54. Available at: <https://oam-jms.eu/index.php/mjms/article/view/9935> (accessed: 12.05.2025).
 21. Wahba A.S., Ibrahim M.E., Abo-elmatty D.M., Mehanha E.T. Association of the adipokines chemerin, apelin, vaspin and omentin and their functional genetic variants with rheumatoid arthritis. *Journal of Personalized Medicine*. 2021;11(10):976. DOI: 10.3390/jpm11100976.
 22. Torres E.M., Tellechea M.L. Systematic review and meta-analyses of adipokine levels in hypothyroidism: a role for retinol-binding protein 4. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, 2024;20(1):87–98. DOI: 10.1080/17446651.2024.2438231.
 23. Magen-Rimon R., Cohen M., Rosen I. et al. Adipokine profiles and their association with body composition and disease activity in pediatric Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 2025. DOI: 10.1007/s10620-025-08941-z.
 24. Shi L., Jiang Z., Zhang L. Childhood obesity and central precocious puberty. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1056871. DOI: 10.3389/fendo.2022.1056871.
 25. Bruno C., Vergani E., Giusti M. et al. The “adipo-cerebral” dialogue in childhood obesity: focus on growth and puberty. *Nutrients*. 2021;13(10):3434. DOI: 10.3390/nu13103434.
 26. Kempf E., Vogel M., Vogel T., Kratzsch J., Landgraf K., Kühnapfel A., Gausche R., Gräfe D., Sergeyev E., Pfäffle R., Kiess W., Stanik J., Körner A. Dynamic alterations in linear growth and endocrine parameters in children with obesity and height reference values. *E Clinical Medicine*. 2021;37:100977. DOI: 10.1016/j.eclim.2021.100977.
 27. Apsan J., Lekarev O., Thomas C., Zhu Y.-S. et al. Relationship between adipokines and androgens in children and young adults with congenital adrenal hyperplasia. *Frontiers in Endocrinology*. 2024;15. DOI: 10.3389/fendo.2024.1433378.
 28. Al Zein M., Akomolafe A.F., Mahmood F.R. et al. Leptin is a potential biomarker of childhood obesity and an indicator of the effectiveness of weight-loss interventions. *Obes Rev*. 2024;25(11):e13807. DOI: 10.1111/obr.13807.
 29. Frithioff-Bøjsøe C., Lund M.A.V., Lausten-Thomsen U., Hedley P.L. et al. Leptin, adiponectin, and their ratio as markers of insulin resistance and cardiometabolic risk in childhood obesity. *Pediatr Diabetes*. 2020;21(2):194–202. DOI: 10.1111/pedi.12964.
 30. Yi X., Han L., Li L., Zhu H., Li M., Gao S. Adipokine/hepatokines profiling of fatty liver in adolescents and young adults: cross-sectional and prospective analyses of the BCAMS study. *Hepatol Int*. 2025;19(1):143–155. DOI: 10.1007/s12072-024-10736-9.
 31. Kelly A.S., Auerbach P., Barrientos-Pérez M. et al. A randomized, controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity. *N Engl J Med*. 2020;382(22):2117–2128. DOI: 10.1056/NEJMoa1916038.
 32. García-Hermoso A., Ceballos-Ceballos R.J., Poblete-Aro C.E., Hackney A.C., Mota J., Ramírez-Vélez R. Exercise, adipokines and pediatric obesity: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Obes (Lond)*. 2017;41(4):475–482. DOI: 10.1038/ijo.2016.230.

33. Khalafi M., Hossein Sakhaei M., Kheradmand S., Symonds M.E., Rosenkranz S.K. The impact of exercise and dietary interventions on circulating leptin and adiponectin in individuals who are overweight and those with obesity: A systematic review and meta-analysis. *Adv Nutr.* 2023;14(1):128–146. DOI: 10.1016/j.advnut.2022.10.001.
34. Cobos-Palacios L., Muñoz-Úbeda M., Gallardo-Escribano C. et al. Adipokines profile and inflammation biomarkers in prepubertal population with obesity and healthy metabolic state. *Children (Basel).* 2022;9(1):42. DOI: 10.3390/children9010042.
35. Pacifico L., Bonci E., Di Martino M., Versacci P. et al. A double-blind, placebo-controlled randomized trial to evaluate the efficacy of docosahexaenoic acid supplementation on hepatic fat and associated cardiovascular risk factors in overweight children with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.* 2015;25(8):734–741. DOI: 10.1016/j.numecd.2015.04.003.
36. Хавкин А.И., Айрумов В.А., Шведкина Н.О., Новикова В.П. Биологическая роль и клиническое значение нейропептидов в педиатрии: пептид YY и грелин. *Вопросы практической педиатрии.* 2020;15(5):87–92. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-5-87-92.
7. Mărginean C.O., Meliț L.E., Huțanu A. et al. The adipokines and inflammatory status in the era of pediatric obesity. *Cytokine.* 2020;126:154925. DOI: 10.1016/j.cyto.2019.154925.
8. Würfel M., Blüher M., Stumvoll M. et al. Adipokines as clinically relevant therapeutic targets in obesity. *Biomedicines.* 2023;11(5):1427. DOI: 10.3390/biomedicines11051427.
9. Frithioff-Bøjsøe C., Lund M.A.V., Lausten-Thomsen U. et al. Leptin, adiponectin, and their ratio as markers of insulin resistance and cardiometabolic risk in childhood obesity. *Pediatr Diabetes.* 2020;21(2):194–202. DOI: 10.1111/pedi.12964.
10. Zaki M.E., El-Gebaly E.S., Ahmed N.H. et al. Serum chemerin and apelin levels in obese children: relation to endothelial function and inflammation from a cross-sectional case-control study. *Open Access Maced J Med Sci.* 2022;10(B):154–1554. DOI: 10.3889/oamjms.2022.9935.
11. Niemczyk A., Waśkiel-Burnat A., Zaremba M., Czuwara J., Rudnicka L. The profile of adipokines associated with fibrosis and impaired microcirculation in systemic sclerosis. *Advances in Medical Sciences.* 2023;68(2):298–305. DOI: 10.1016/j.advms.2023.09.001.
12. Reinehr T., Woelfle J., Wiegand S., Karges B. et al. Leptin but not adiponectin is related to type 2 diabetes mellitus in obese adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2016;17(4):281–288. DOI: 10.1111/pedi.12276.
13. García-Hermoso A., Ceballos-Ceballos R.J., Poblete-Aro C.E., Hackney A.C. et al. Exercise, adipokines and pediatric obesity: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Obes (Lond).* 2017;41(4):475–482. DOI: 10.1038/ijo.2016.230.
14. Zhao D., Sohoul M.H., Rohani P. et al. The effect of metformin on adipokines levels: A systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract.* 2024;207:111076. DOI: 10.1016/j.diabres.2023.111076.
15. Cobos-Palacios L., Muñoz-Úbeda M., Gallardo-Escribano C., Ruiz-Moreno M.I., Vilches-Pérez A., Vargas-Candela A., Leiva-Gea I., Tinahones F.J., Gómez-Huelgas R., Bernal-López M.R. Adipokines profile and inflammation biomarkers in prepubertal population with obesity and healthy metabolic state. *Children.* 2022;9(1):42. DOI: 10.3390/children9010042.
16. Vermeiren E., Van E.A., Van De Maele K. et al. The predictive value of adipokines and metabolic risk factors for dropouts and treatment outcomes in children with obesity treated in a pediatric rehabilitation center. *Frontiers in Endocrinology.* 2022;13. DOI: 10.3389/fendo.2022.822962.
17. Małeck P., Mania A., Tracz J. et al. Adipocytokines as risk factors for development of nonalcoholic fatty liver disease.

REFERENCES

1. World Health Organization. Obesity and overweight. Fact sheet. Updated 9 June 2021. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (accessed: 12.05.2025).
2. Clemente-Suárez V.J., Redondo-Flórez L., Beltrán-Velasco A.I., Martín-Rodríguez A., Martínez-Guardado I., Navarro-Jiménez E., Laborde-Cárdenas C.C., Tornero-Aguilera J.F. The Role of Adipokines in Health and Disease. *Biomedicines* 2023;11:1290. DOI: 10.3390/biomedicines11051290.
3. Kirichenko T.V., Markina Yu.V., Bogatyreva A.I. et al. The Role of Adipokines in Inflammatory Mechanisms of Obesity. *Int J Mol Sci.* 2022;23(23):14982. DOI: 10.3390/ijms232314982.
4. Umano G.R., Pistone C., Tondina E. et al. Pediatric Obesity and the Immune System. *Front Pediatr.* 2019;7:487. DOI: 10.3389/fped.2019.00487.
5. Khavkin A.I., Kolosova A.D., Novikova V.P. The biological role and clinical significance of leptin in pediatrics. *Clinical Practice in Pediatrics.* 2020;15(4):69–74. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2020-4-69-74.
6. Nieuwenhuis D., Pujol-Gualdo N., Arnoldussen I.A.C., Kiliaan A.J. Adipokines: A gear shift in puberty. *Obes Rev.* 2020;21(6):e13005. DOI: 10.1111/obr.13005.

- ase in children. *J Clin Exp Hepatol*. 2021;11(6):646–653. DOI: 10.1016/j.jceh.2021.03.002.
18. Fang X., Henao-Mejia J., Henrickson S.E. Obesity and immune status in children. *Curr Opin Pediatr*. 2020;32(6):805–815. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000953.
 19. Yi X., Han L., Li L. et al. Adipokine/hepatokine profiling of fatty liver in adolescents and young adults: cross-sectional and prospective analyses of the BCAMS study. *Hepatol Int*. 2025;19(1):143–155. DOI: 10.1007/s12072-024-10736-9.
 20. Zaki M.E., ElGebaly H., Hassan M., Elbatrawy S.R., Yousef W., Ismail A.S., Ahmed H.H. Serum chemerin and apelin levels in obese children: relation to endothelial function and inflammation from a cross-sectional case-control study. *Open Access Maced J Med Sci [Internet]*. 2022;10(B):1547–54. Available at: <https://oam-jms.eu/index.php/mjms/article/view/9935> (accessed: 12.05.2025).
 21. Wahba A.S., Ibrahim M.E., Abo-elmatty D.M., Mehan E.T. Association of the adipokines chemerin, apelin, vaspin and omentin and their functional genetic variants with rheumatoid arthritis. *Journal of Personalized Medicine*. 2021;11(10):976. DOI: 10.3390/jpm11100976.
 22. Torres E.M., Tellechea M.L. Systematic review and meta-analyses of adipokine levels in hypothyroidism: a role for retinol-binding protein 4. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*. 2024;20(1):87–98. DOI: 10.1080/17446651.2024.2438231.
 23. Magen-Rimon R., Cohen M., Rosen I. et al. Adipokine profiles and their association with body composition and disease activity in pediatric Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 2025. DOI: 10.1007/s10620-025-08941-z.
 24. Shi L., Jiang Z., Zhang L. Childhood obesity and central precocious puberty. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1056871. DOI: 10.3389/fendo.2022.1056871.
 25. Bruno C., Vergani E., Giusti M. et al. The “adipo-cerebral” dialogue in childhood obesity: focus on growth and puberty. *Nutrients*. 2021;13(10):3434. DOI: 10.3390/nu13103434.
 26. Kempf E., Vogel M., Vogel T., Kratzsch J., Landgraf K., Kühnapfel A., Gausche R., Gräfe D., Sergeyev E., Pfäffle R., Kiess W., Stanik J., Körner A. Dynamic alterations in linear growth and endocrine parameters in children with obesity and height reference values. *E Clinical Medicine*. 2021;37:100977. DOI: 10.1016/j.eclim.2021.100977.
 27. Apsan J., Lekarev O., Thomas C., Zhu Y.-S. et al. Relationship between adipokines and androgens in children and young adults with congenital adrenal hyperplasia. *Frontiers in Endocrinology*. 2024;15. DOI: 10.3389/fendo.2024.1433378.
 28. Al Zein M., Akomolafe A.F., Mahmood F.R. et al. Leptin is a potential biomarker of childhood obesity and an indicator of the effectiveness of weight-loss interventions. *Obes Rev*. 2024;25(11):e13807. DOI: 10.1111/obr.13807.
 29. Frithioff-Bøjsøe C., Lund M.A.V., Lausten-Thomsen U., Hedley P.L. et al. Leptin, adiponectin, and their ratio as markers of insulin resistance and cardiometabolic risk in childhood obesity. *Pediatr Diabetes*. 2020;21(2):194–202. DOI: 10.1111/pedi.12964.
 30. Yi X., Han L., Li L., Zhu H., Li M., Gao S. Adipokine/hepatokines profiling of fatty liver in adolescents and young adults: cross-sectional and prospective analyses of the BCAMS study. *Hepatol Int*. 2025;19(1):143–155. DOI: 10.1007/s12072-024-10736-9.
 31. Kelly A.S., Auerbach P., Barrientos-Pérez M. et al. A randomized, controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity. *N Engl J Med*. 2020;382(22):2117–2128. DOI: 10.1056/NEJMoa1916038.
 32. García-Hermoso A., Ceballos-Ceballos R.J., Poblete-Aro C.E., Hackney A.C., Mota J., Ramírez-Vélez R. Exercise, adipokines and pediatric obesity: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Obes (Lond)*. 2017;41(4):475–482. DOI: 10.1038/ijo.2016.230.
 33. Khalafi M., Hossein Sakhaei M., Kheradmand S., Symonds M.E., Rosenkranz S.K. The impact of exercise and dietary interventions on circulating leptin and adiponectin in individuals who are overweight and those with obesity: A systematic review and meta-analysis. *Adv Nutr*. 2023;14(1):128–146. DOI: 10.1016/j.advnut.2022.10.001.
 34. Cobos-Palacios L., Muñoz-Úbeda M., Gallardo-Escribano C. et al. Adipokines profile and inflammation biomarkers in prepubertal population with obesity and healthy metabolic state. *Children (Basel)*. 2022;9(1):42. DOI: 10.3390/children9010042.
 35. Pacifico L., Bonci E., Di Martino M., Versacci P. et al. A double-blind, placebo-controlled randomized trial to evaluate the efficacy of docosahexaenoic acid supplementation on hepatic fat and associated cardiovascular risk factors in overweight children with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2015;25(8):734–741. DOI: 10.1016/j.numecd.2015.04.003.
 36. Khavkin A.I., Ayrumov V.A., Shvedkina N.O., Novikova V.P. Biological role and clinical significance of neuropeptides in pediatrics: peptide YY and ghrelin. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2020;15(5):87–92. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2020-5-87-92.