

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-771>
УДК 616.399:616-098(048.8)

Метаболическая активность жировых депо (обзор литературы)

Тузовская О.В., Худякова А.Д., Рагино Ю.И.

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН), 630089, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

Аннотация

Жировая ткань (ЖТ) привлекает все больше внимания исследователей с позиции эндокринного органа, реализующего свои функции через широкий спектр биомолекул, носящих название «адипокины» («адипоцитокины»). Дисфункция ЖТ, наблюдаемая на фоне ожирения, приводит к патологической секреции данных биомолекул, что служит причиной развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) атеросклеротического генеза, сахарного диабета 2-го типа (СД2), дислипидемии. В обзоре представлены последние данные об основных депо ЖТ, их клеточном составе, ключевых функциях, а также результаты исследований в области метаболической активности ЖТ различных локализаций. Для поиска литературы использовались базы данных PubMed и Google Scholar. Были включены исследования, проведенные на пациентах в возрасте старше 18 лет. В анализ не вошли обзоры, исследования на животных, исследования медикаментозных препаратов, а также не оценивалось влияние диеты и хирургического лечения ожирения.

Ключевые слова:	адипоцитокин; адипокин; ожирение; жировая ткань; висцеральная жировая ткань; подкожная жировая ткань.
Финансирование:	авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.
Для цитирования:	Тузовская О.В., Худякова А.Д., Рагино Ю.И. Метаболическая активность жировых депо (обзор литературы). <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2026;41(1):47–54. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-771

Metabolic activity of adipose tissue depots (literature review)

Tuzovskaia O.V., Khudiakova A.D., Ragino Yu.I.

Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences Russian Federation (IIPM – Branch of IC&G SB RAS), 175/1 B. Bogatkova str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation.

Abstract

Adipose tissue is attracting more and more attention of researchers from the position of an endocrine organ that implements its functions through a wide range of biomolecules called adipokines (adipocytokines). The dysfunction of adipose tissue with obesity leads to pathological secretion of these biomolecules, which causes the development of cardiovascular diseases of atherosclerotic genesis, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia. The review presents the latest data on the main adipose tissue depots, their cellular composition, key functions, as well as recent studies in the field of metabolic activity of adipose tissue of various localizations. PubMed and Google Scholar databases were used to search for literature. Studies conducted on patients over the age of 18 were included. The analysis did not include reviews, animal studies, drug studies, and the effects of diet and surgical treatment of obesity were not evaluated.

Keywords:	adipocytokine; adipokine; obesity; adipose tissue; visceral adipose tissue; subcutaneous adipose tissue.
Funding:	the study was carried out without financial support from grants, public, non-profit, commercial organizations and structures.
For citation:	Tuzovskaia O.V., Khudiakova A.D., Ragino Yu.I. Metabolic activity of adipose tissue depots (literature review). <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2026;41(1)47–54. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-771

Введение

Значительный вклад ожирения в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сахарного диабета 2-го типа (СД2), артериальной гипертензии, дислипидемии и атеросклероза был неоднократно подтвержден и на настоящий момент не вызывает сомнений [1]. Вместе с тем рядом исследователей было обнаружено, что именно распределение жира, а не факт наличия ожирения, влияет на развитие ССЗ и метаболических заболеваний [2, 3]. Эпидемия ожирения и ассоциированных с ним заболеваний задает направление современных исследований по поиску новых патофизиологических звеньев в жировой ткани (ЖТ). Известно, что при ожирении происходит каскад реакций, запускаемых гипертрофией адипоцитов. Их метаболизм перестраивается, инициируя хроническое вялотекущее воспаление, которое в свою очередь изменяет физиологическую функцию ЖТ [4]. В последние годы сформировалось представление о ЖТ как об активном эндокринном органе, реализующем свои эффекты через спектр белков, называемых адипоцитокинами (адипокинами) [5].

Цель обзора: анализ имеющихся исследований за последние 10 лет, касающихся экспрессии адипоцитокинов в различных жировых депо, а также выявление их связи с кардиометаболическими параметрами. Для поиска литературы использовались базы данных PubMed и Google Scholar. Были включены исследования, проведенные на пациентах в возрасте от 18 лет. В анализ не вошли обзоры, исследования на животных, исследования медикаментозных препаратов, а также не оценивалось влияние диеты и хирургического лечения ожирения.

Жировая ткань как орган

В соответствии с традиционной анатомической классификацией выделяют два крупных депо ЖТ: подкожная ЖТ (ПЖТ) и висцеральная ЖТ (ВЖТ). ВЖТ представлена сальниковым, брыжеечным и ретроперитонеальным жиром. Отдельно рассматриваются эктопические висцеральные депо, включая ткань, окружающую внутренние органы, – эпикардальную, периваскулярную, паранефральную и эпигастральную, а также локализирующуюся в средостении, – интрабронхальную или паракардиальную. Кроме того, эктопический жир в норме в небольших количествах обнаруживается в печени, почках, поджелудочной железе и мышцах.

Висцеральное и подкожное жировые депо характеризуются различиями в клеточном и молекулярном составе и секретомах, которые могут изменяться в зависимости от наличия и степени ожирения [6]. Так, при оценке клеточного состава жировых депо обращает на себя внимание тот факт, что ПЖТ состоит преимущественно из зрелых адипоцитов, на их долю приходится до 70% клеточного состава, а паракардиальный жир отличается высоким профилем иммунных клеток (более 20%) [7]. Существует другая широко распространенная классификация, согласно которой разные авторы выделяют от 2 до 5 типов ЖТ [8, 9]. К основным типам можно отнести белую и бурую ЖТ. Большая часть белой ЖТ (55–80%) представлена зрелыми белыми адипоцитами. Они имеют сферическую форму, позволяющую им накапливать максимальное количество высокоэнергетических молекул при минимальном объеме. Их морфология довольно проста: практически весь объем клетки (до 90%) занима-

ет жировая капля – единственная цитоплазматическая вакуоль, содержащая триглицериды. В оставшемся объеме белого адипоцита с трудом помещается деформированное ядро и небольшое количество митохондрий [10]. Белая ЖТ представлена как в подкожном, так и в висцеральном депо. Основная функция белых адипоцитов – запасание энергии в виде липидов. Не последнее место занимает защитная роль белого жира, которая проявляется в виде термальной и механической защиты органов. Как было сказано ранее, белая ЖТ является крупным эндокринным органом, реализующим свои многочисленные эффекты посредством более чем 700 адипоцитокинов [11]. На фоне ожирения нарастает патологическое ремоделирование белой ЖТ, гипертрофированные адипоциты вырабатывают провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин-6 (ИЛ-6), моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 и др. [12]. Бурый адипоцит в отличие от белого имеет полигональную форму и меньшие размеры. Липиды бурой жировой клетки заключены в нескольких небольших вакуолях, округлое ядро занимает центральное положение, вокруг него располагаются крупные многочисленные митохондрии, что и обеспечивает бурую окраску и высокий энергетический потенциал адипоцитов. [13, 14]. Ведущая роль бурых адипоцитов состоит в обеспечении несократительного термогенеза. Термогенный эффект достигается благодаря белку UCP-1 (англ. uncoupled protein 1, разобщающий протеин 1), представляющему собой митохондриальный белок [15]. Бежевые адипоциты несмотря на фенотипическое и функциональное сходство с бурыми клетками имеют существенные отличия в происхождении. Их относят к рекрутируемым клеткам, которые в ответ на адренергические стимулы начинают активно экспрессировать белок UCP-1. Бежевые адипоциты можно обнаружить в белой ЖТ, откуда и происходит их название – *brite* (от англ. словосочетания «brown in white»). Окраска бежевых адипоцитов зависит от их функционального состояния. В покое они практически не отличимы от белых адипоцитов, при активации напоминают бурые богатые митохондриями адипоциты [16]. Бурые и бежевые адипоциты, так же, как и белые, вырабатывают обширный спектр адипоцитокинов, оказывающих как ауто- и паракринные эффекты по реализации термогенной функции, так и эндокринный контроль над органами и тканями, вовлеченными в метаболизм [13].

ЖТ тесно взаимодействует с другими органами, зачастую принимая на себя их разнообразные, нетрадиционные для ЖТ функции. Это особенно ярко проявляется в случае специализированных типов ЖТ. Особый интерес в данном контексте представляют желтая и розовая ЖТ. Желтая, или костномозговая, ЖТ (КМЖТ) обнаруживается исключительно в костном мозге среди гемопоэтических и мезенхимальных клеток. Но если прежде ей приписывали лишь опорную функцию, то сегодня обсуждается ее участие в гемопоэзе, костном ремоделировании, а также в эндокринной регуляции гомеостаза [17]. Желтые адипоциты морфологически не отличаются от белых, желтую окраску им придают каротиноиды, в высоких концентрациях содержащиеся в липидных каплях. На долю КМЖТ приходится от 1 до 10% ЖТ здорового человека. Костномозговые жировые клетки служат демонстрацией пластичности ЖТ. Являясь частью стромы костного мозга, они формируют микроокружение для развивающихся форменных элементов крови, снабжая их ростовыми факторами и питательными веществами [18].

Однако наиболее ярким примером пластичности ЖТ выступают розовые адипоциты. Их можно обнаружить в ткани молочной железы во время беременности и лактации. ЖТ молочной железы нелактующей женщины представлена преимущественно белыми адипоцитами, в меньших количествах – бурыми жировыми клетками. В лактационном периоде белые адипоциты претерпевают ряд изменений, приобретая фенотип альвеолярных клеток молочной железы, синтезирующих основные компоненты грудного молока. Свое название розовые адипоциты получили благодаря розовой окраске молочной железы, которая в этот период обильно кровоснабжается. Розовый адипоцит слабо напоминает своего предшественника – кроме липидных капель, он несет вакуоли, наполненные молоком, крупные митохондрии, на апикальной поверхности обнаруживаются микроворсинки, что дополняет его сходство с железистыми клетками. Интересно, что 70% секретирующих молоко эпителиальных клеток образуются из адипоцитов, и лишь оставшиеся 30% формируются из стволовых клеток. По окончании лактационного периода розовые адипоциты возвращаются к своему исходному фенотипу [19].

Распределение ЖТ вносит существенный вклад в формирование сердечно-сосудистой патологии, СД2, онкологических заболеваний. ВЖТ при этом играет наиболее значимую роль в отличие от ПЖТ [20–22]. Принимая во внимание анатомические особенности эпикардиальной (ЭЖТ) и периваскулярной ЖТ (ПВЖТ), она представляет для исследователей особый интерес, что обуславливает высокую встречаемость работ, посвященных данной теме.

ЭЖТ представлена жировым депо, локализованным под эпикардом, она находится в непосредственной близости от миокарда, преимущественно в атриовентрикулярной и межжелудочковой бороздах, имеет с ним общее кровоснабжение. ЭЖТ обладает рядом уникальных характеристик, отличающих ее от ВЖТ иной локализацией. Своим молекулярным профилем ЭЖТ напоминает бежевую ЖТ, что обуславливает ее способность к терморегуляции [20]. Учитывая небольшие размеры эпикардиального жирового депо, вероятно, оно не вносит значительного вклада в концентрацию циркулирующих адипоцитокинов, однако расположение ЭЖТ относительно миокарда подразумевает ее непосредственное паракринное и вазокринное влияние на сердце и коронарные артерии [23]. Накоплено достаточное количество данных, демонстрирующих участие ЭЖТ в патогенезе таких ССЗ, как фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и хроническая сердечная недостаточность [24, 25]. Влияние ЭЖТ на кардиомиоциты и коронарные артерии становится возможным благодаря системе адипоцитокинов [26, 27].

ПВЖТ окружает большую часть кровеносных сосудов и является частью сосудистой стенки. Кроме очевидной роли в качестве механической опоры, это жировое депо активно участвует в регуляции функции сосудов через паракринные и эндокринные механизмы [28]. ПВЖТ периферических сосудов проявляет признаки белой ЖТ, крупные сосуды окружают белые и бурые адипоциты [29]. Физиологические функции ПВЖТ заключаются в преодолении вазоконстрикции, а также в противовоспалительном, антиатерогенном и антиоксидантном действии. Эти эффекты достигаются благодаря снижению чувствительности к таким эндогенным вазоконстрикторам, как нора-

дреналин, ангиотензин II, эндотелин-1. Синтез клетками ПВЖТ адипонектина, NO, H₂S, простаглицлина, ангиотензина 1-7 способствует вазодилатации. Адипонектин, синтезируемый ПВЖТ, также препятствует образованию атеросклеротических бляшек. Важной функцией ПВЖТ является депонирование липидов из крови, после чего они подвергаются разрушению в процессе термогенеза, что усиливает антиатерогенные свойства ткани [30].

Адипоцитокينات различных жировых депо

В исследовании Е.А. Поляковой и соавт., целью которого являлась оценка экспрессии гена лептина в ЭЖТ и ПЖТ у пациентов с ИБС, были выявлены половые различия в экспрессии данного адипоцитокина. У мужчин экспрессия гена лептина преобладала в ЭЖТ, у обследуемых женщин, напротив, наиболее высокий уровень лептина наблюдался в ПЖТ (57 мужчин, средний возраст – 61,3 ± 1,1 года, и 30 женщин, средний возраст – 60,1 ± 2,3 года). Пациенты с ИБС имели более высокие значения экспрессии лептина в ЭЖТ по сравнению с обследуемыми без атеросклеротического поражения коронарных артерий с наиболее высоким уровнем экспрессии при многососудистом поражении коронарных артерий. Кроме того, анализ экспрессии мРНК лептина в ПЖТ показал, что для мужчин тенденция сохраняется – уровень экспрессии выше у пациентов с ИБС, и он увеличивается при увеличении тяжести поражения. Для женщин выявлена обратная закономерность: наиболее высокий уровень экспрессии лептина характерен для пациенток без ИБС, минимальный – для женщин с многососудистым поражением [31].

Полученные данные нашли подтверждение в исследовании О.В. Груздевой и соавт., включавшем 84 пациента (61 мужчина и 23 женщины), средний возраст которых составил 64,6 года, с ИБС с различной степенью атеросклеротического поражения коронарного русла (3 группы согласно шкале SYNTAX SCORE). Уровень экспрессии генов адипоцитокитов (**адипонектин, лептин, интерлейкин-6 (ИЛ-6)**) помимо ЭЖТ и ПЖТ оценивался также в ПВЖТ. В результате исследования было выявлено снижение экспрессии гена адипонектина при одновременном повышении лептина и ИЛ-6 у пациентов с ИБС в изучаемых жировых депо с преобладанием в околосердечных адипоцитах – ЭЖТ и ПВЖТ. Снижение концентрации мРНК адипонектина с одновременным увеличением экспрессии лептина и ИЛ-6 ЭЖТ и ПВЖТ было ассоциировано с увеличением степени атеросклеротического поражения коронарного русла [32].

Позднее тем же коллективом авторов изучалась ассоциация уровня экспрессии **ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1)** в эпикардальном, периваскулярном и подкожном жировых депо с ИБС с различной степенью поражения коронарного русла. 86 пациентов с ИБС были разделены на 3 группы в соответствии с критериями шкалы SYNTAX SCORE, в качестве группы контроля выступили 52 пациента с пороками сердца. Результаты исследования продемонстрировали увеличение экспрессии гена PAI-1 во всех трех исследуемых депо ЖТ. Препаратами тяжелого и крайне тяжелого поражения коронарных артерий стала экспрессия PAI-1 в ЭЖТ [33].

Снижение содержания **адипонектина** в сыворотке крови и ПЖТ (мРНК гена *ADIPOQ* и высокомолекулярный адипонектин) у пациентов с ИБС прослеживалось в недавнем исследовании И.А. Побожевой и соавт. [34]. В

исследование были включены 74 пациента с ИБС, среди них 65% мужчин, средний возраст составил 61,8 ± 8,5 года, и 16 пациентов без ИБС (50% мужчин, средний возраст – 67,6 ± 15,3 года). Интересно, что в отличие от упомянутого ранее исследования О.В. Груздевой и соавт. [32] авторами не были выявлены различия в экспрессии гена *ADIPOQ* в ЭЖТ у обследованных с ИБС и у пациентов из группы контроля, что указывает на противоречивый характер его экспрессии.

Особое место в дисфункции ЖТ занимают транскрипционные факторы, принимающие активное участие в регуляции адипогенеза, липолиза, обмена липидов и глюкозы, синтеза адипокинов. Среди них наиболее изученными являются PPAR γ , ROR α , LXR β , рассматриваемые в качестве терапевтических мишеней при ССЗ и метаболических нарушениях. Они и стали объектом для изучения А.А. Пантелеевой и соавт., перед которыми стояла цель проследить связь между ИБС и уровнем экспрессии факторов транскрипции в ЭЖТ и ПЖТ. В исследование вошли 60 пациентов с ИБС (ожирение диагностировано у 52%) в возрасте 61,6 ± 8,5 года, перенесших аортокоронарное шунтирование, и 16 пациентов из группы контроля, подвергшихся протезированию клапанов, в возрасте 60,6 ± 13,0 года. В результате было выявлено значительное снижение уровня экспрессии мРНК *PPARG* в ПЖТ у лиц с ИБС и ожирением. Что касается LXR β , в ЭЖТ отмечался сниженный уровень мРНК у пациентов с окклюзирующим атеросклеротическим поражением коронарных артерий по сравнению с группой контроля, который коррелировал с уровнем липопротеинов высокой плотности плазмы крови [35]. Рецептор γ , активируемый пролифератором пероксисом (англ. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ), является частью семейства белков PPAR, факторов транскрипции, важных для дифференцировки клеток и поддержания гомеостаза глюкозы и липидов. PPAR γ синтезируется в белой и бурой ЖТ, толстом кишечнике и селезенке, с наибольшей экспрессией в адипоцитах, где он принимает активное участие в адипогенезе, регуляции липидного обмена. Способность данного белка влиять на сенситизацию клеток к инсулину лежит в основе действия его синтетических лигандов тиазолидиндионов, инсулиносенситизирующих препаратов для лечения СД2 [36]. Данное исследование демонстрирует снижение экспрессии PPAR γ у лиц с ожирением и ИБС, что подтверждает его протективную роль.

Несмотря на относительную доступность ВЖТ большого сальника или брыжейки, а также наиболее сильную связь ВЖТ по сравнению с другими жировыми депо с кардиометаболическими факторами риска [3], за последние 10 лет нами было найдено ограниченное число исследований, изучавших экспрессию адипоцитокитов в этой ткани. Одной из таких работ стал анализ образцов крови и ЖТ большого сальника 51 женщины (средний возраст – 46,55 ± 6,40 года), полученных в результате гинекологической операции. Данное исследование продемонстрировало значительное увеличение уровней экспрессии мРНК **моноцитарного хемотаксического белка 1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1))** и **ФНО- α** в группе пациентов с ожирением. Более того, экспрессия мРНК MCP-1 коррелировала с индексом массы тела (ИМТ) ($r = 0,428$; $p = 0,037$), но не с индексом инсулинорезистентности HOMA-IR. Противоположный результат наблюдался при выделении мРНК ФНО- α : корреляция с ИМТ отсутствовала, но она прослеживалась с HOMA-IR

($r = 0,462$; $p = 0,035$) [37]. Как уже было сказано ранее, ожирение сопровождается гипертрофией адипоцитов, которые в ответ начинают синтезировать хемоаттрактантные молекулы, такие как MCP-1 и MIF, и провоспалительные цитокины (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6), привлекающие в ЖТ иммунные клетки – Т-клетки, моноциты, дендритные клетки. Рекрутированные клетки иммунной системы в свою очередь дополнительно поддерживают хроническое воспаление ЖТ [8]. Провоспалительный цитокин ФНО- α стал одним из первых медиаторов воспаления, продемонстрировавшим связь с инсулинорезистентностью при ожирении [38, 39]. Полученные в исследовании результаты подтверждают тот факт, что в процессе увеличения жировой массы гипертрофированные адипоциты начинают синтезировать MCP-1, а увеличение ФНО- α ведет к инсулинорезистентности.

Другим адипоцитоклином, который обладает потенциалом маркера дисфункции ЖТ, выступает **FABP4** – один из наиболее изученных представителей семейства белков, связывающих жирные кислоты (FABPs – Fatty Acid-Binding Proteins). Уровни его экспрессии определялись в ВЖТ и ПЖТ у 43 пациентов с ожирением (ИМТ – более 35 кг/м²), из них 21 пациент (возраст – $47,0 \pm 10,5$ года) имел СД2, 22 пациента (возраст – $40,8 \pm 10,0$ года) были без СД2. У пациентов с ожирением независимо от статуса диабета уровень экспрессии гена **FABP4** был снижен как в ПЖТ, так и в ВЖТ по сравнению с группой контроля. Авторы также продемонстрировали отрицательную корреляцию уровня мРНК **FABP4** в ПЖТ и ВЖТ с ИМТ [40]. Ранее при исследовании теми же авторами уровней **FABP4** и **оментина-1** в ЭЖТ и ПЖТ у пациентов с ожирением и ИБС (77 человек: 61 с ИБС; 16 без ИБС) было выявлено снижение экспрессии гена **FABP4** в ПЖТ у пациентов с ИБС вне зависимости от наличия ожирения, в ЭЖТ уровни экспрессии **FABP4** отличались более низкими значениями в группе пациентов с ИБС и ожирением. Уровни экспрессии оментина-1 в изучаемых жировых депо не демонстрировали значимых различий между группами пациентов с ИБС и без ИБС [41].

Дипептидилпептидаза 4 (ДПП-4) была идентифицирована как новый адипоцитоклин относительно недавно (в 2011 г.) в процессе протеомного анализа секрета адипоцитов [42]. ДПП-4 наиболее известна как повсеместно экспрессируемый гликопротеин, обладающий экзопептидазной активностью. Помимо своей основной функции в качестве регулятора метаболизма глюкозы через систему инкретинов ДПП-4 связывает аденозиндезаминазу, коллаген I, коллаген III и фибронектин, реализуя тем самым свою иммунорегуляторную функцию [43]. Исследование Н. Sell и соавт., включавшее 196 человек европеоидной расы (97 мужчин и 99 женщин; возраст – от 24 до 86 лет, ИМТ – от 20,8 до 54,1 кг/м²), продемонстрировало, что экспрессия мРНК ДПП-4 в висцеральном и подкожном жировом депо положительно коррелирует с ИМТ, при этом наиболее высокие его уровни были зафиксированы в ВЖТ, что позволяет предположить, что существует депо-специфический контроль экспрессии **ДПП-4**. Интересно, что у лиц без ожирения с нарушением толерантности к глюкозе увеличение экспрессии **DPP-4** наблюдалось в ВЖТ, но не в ПЖТ. Для лиц с избыточной массой тела и ожирением подобных различий получено не было. Кроме того, мРНК **DPP4** в обоих депо положительно коррелировала с различными клиническими параметрами и показателями воспаления ЖТ, в том числе объемом ЖТ,

размером адипоцитов, уровнем циркулирующих лептина и ИЛ-6, обратно коррелировала с уровнем циркулирующего адипонектина [44].

Нами уже было упомянуто исследование О.В. Груздевой и соавт., в котором прослеживалась связь между уровнем экспрессии мРНК ИЛ-6 в ПЖТ, ЭЖТ и ПВЖТ и тяжестью поражения коронарного русла у пациентов с ИБС [32]. Ранее этот адипоцитоклин уже привлекал внимание исследователей, но с точки зрения метаболического синдрома (МС). В процессе исследования, проведенного в Индии на 108 женщинах в постменопаузе (54 пациентки с МС, 54 – из группы контроля; МС был диагностирован согласно критериям NCEP-АТР III; возраст участниц варьировал от 45 до 72 лет), у обследуемых с МС были обнаружены более высокие уровни экспрессии мРНК **ИЛ-6** в ПЖТ по сравнению с ВЖТ, что противоречит результатам, представленным в работе О.В. Груздевой. Впрочем, сами авторы, анализируя исследования предыдущих лет, отмечают противоречивые данные, касающиеся экспрессии ИЛ-6 в ЖТ. Несмотря на наличие связи между сывороточным ИЛ-6 и МС, была выявлена отрицательная корреляция между экспрессией мРНК ИЛ-6 в ВЖТ и ПЖТ и метаболическими факторами риска (окружность талии, глюкоза) и HOMA-IR [45].

WISP1 (англ. Wnt1-inducible signaling pathway protein-1), также известный как CCN4, – один из белков внеклеточного матрикса, участвующий в регуляции сигнального пути Wnt (англ. Wingless-type), относится к семейству белков CCN [46]. WISP1 наиболее известен как регулятор пролиферации и дифференцировки остеобластов [47], а также как регулятор апоптоза и аутофагии клеток как в норме, так и при воспалительных, дегенеративных и онкологических заболеваниях [48]. В качестве адипокина WISP1 впервые стал рассматриваться в 2014 г. Тогда коллективом авторов под руководством V. Murahovschi было сделано несколько открытий. Во-первых, **WISP1** экспрессируется преимущественно адипоцитами ВЖТ, в меньшей степени – ПЖТ. Во-вторых, экспрессия **WISP1** в ВЖТ и ПЖТ была связана с маркерами резистентности к инсулину и воспаления [49]. Данные другого исследования, проведенного на мужчинах с ожирением и СД2 (были включены 46 мужчин с ожирением и СД2, возраст – 52,0 года (49,2; 54,8 года); 56 – с ожирением, без СД2, возраст – 42,1 года (39,2; 45,1 года); 33 участника – с нормальным весом без СД2, возраст – 46,9 года (42,3; 51,5 года)), подтверждают роль WISP1 в качестве провоспалительного адипоцитоклина. Как уровень циркулирующего WISP1, так и экспрессия его мРНК в ВЖТ имели более высокие значения у мужчин с ожирением независимо от статуса СД2. В процессе регрессионного анализа после поправки на возраст и ИМТ было показано, что экспрессия **WISP1** и уровни WISP1 в крови были связаны с показателями, отражающими инсулинорезистентность и воспаление ЖТ. Результаты этого исследования, полученные *in vitro*, демонстрируют, что WISP1 нарушает передачу сигналов инсулина в тканях-мишенях (скелетные мышцы и печень) через ингибирование сигнального пути Akt. Дополнительно изучалась связь между уровнем циркулирующего WISP1 и экспрессией его в ВЖТ с известными маркерами воспаления ЖТ, определялись уровни лептина, адипонектина, хемерина, MCP-1, оментина / интеллектина-1 и кодирующих их мРНК (**ADIPOQ**, **RARRES2**, **CCL2**, **ITLN1**). Уровни адипонектина, лептина и С-реактивного белка были увеличены, а уровни мРНК **ADIPOQ** были снижены

у лиц с ожирением. Уровень сыровоточного хемерина и мРНК *RARRES2* в ВЖТ демонстрировали более высокие значения у участников с ожирением и СД2, чем у лиц без СД2 [50].

Закключение

Накопленные данные об участии ЖТв патогенезе ССЗ и метаболических заболеваний позволяют утверждать о необходимости дальнейшего поиска молекулярных основ ее функционирования, что в перспективе может способствовать совершенствованию подходов к диагностике и разработке профилактических мер и специфической терапии.

На сегодняшний день перспективным направлением исследований видится дальнейшее изучение роли WISP1, FABP4, ДПП-4 в инсулинорезистентности и воспалении, особенно в контексте депо-специфичной экспрессии. Также интерес представляет изучение транскрипционных факторов (PPAR γ , LXR β): их сниженная экспрессия в ЖТ при ожирении и ИБС указывает на нарушение регуляции липидного обмена и адипогенеза, что открывает пути для таргетной терапии. Противоречивые результаты в отношении некоторых адипоцитокинов, таких как адипонектин, ИЛ-6, побуждают к продолжению изучения их секреции и роли при ожирении и ассоциированных с ним заболеваний.

Ограничением большинства проанализированных исследований является участие преимущественно лиц среднего и пожилого возраста или лиц только одного пола, а также небольшое число выборки. Кроме того, количество исследований по данной теме не велико в связи с ограничениями, связанными с трудностями получения материала, отсутствием стандартизированных протоколов забора и подготовки ЖТ.

Литература / References

- Powell-Wiley T.M., Poirier P., Burke L.E., Després J.P., Gordon-Larsen P., Lavie C.J. et al. Obesity and cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(21):e984–e1010. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000973>
- Rhee E.J. The Influence of Obesity and Metabolic Health on Vascular Health. *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)*. 2022;37(1):1–8. <https://doi.org/10.3803/EnM.2022.101>
- Lee J.J., Pedley A., Hoffmann U., Massaro J.M., Levy D., Long M.T. Visceral and intrahepatic fat are associated with cardiometabolic risk factors above other ectopic fat depots: the framingham heart study. *The American Journal of Medicine*. 2018;131(6):684–692.e12. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.02.002>
- Wronkowitz N., Romacho T., Sell H., Eckel J. Adipose tissue dysfunction and inflammation in cardiovascular disease. *Front. Horm. Res.* 2014;43:79–92. <https://doi.org/10.1159/000360560>
- Ahima R.S., Flier J.S. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol. Metab.* 2000;11(8):327–332. [https://doi.org/10.1016/s1043-2760\(00\)00301-5](https://doi.org/10.1016/s1043-2760(00)00301-5)
- 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. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00022>
- Lenz M., Arts I.C.W., Peeters R.L.M., de Kok T.M., Ertaylan G. Adipose tissue in health and disease through the lens of its building blocks. *Sci. Rep.* 2020;10(1):10433. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67177-1>
- Sakers A., De Siqueira M.K., Seale P., Villanueva C.J. Adipose-tissue plasticity in health and disease. *Cell*. 2022;185(3):419–446. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.12.016>
- 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. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0886-x>
- Cinti S. Adipose Organ development and remodeling. *Compr. Physiol.* 2018;8(4):1357–1431. <https://doi.org/10.1002/cphy.c170042>
- Zhang Y., Yu M., Dong J., Wu Y., Tian W. Identification of novel adipokines through proteomic profiling of small extracellular vesicles derived from adipose tissue. *J. Proteome Res.* 2020;19(8):3130–3142. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.0c00131>
- Kim G., Lee J., Ha J., Kang I., Choe W. Endoplasmic reticulum stress and its impact on adipogenesis: molecular mechanisms implicated. *Nutrients*. 2023;15(24):5082. <https://doi.org/10.3390/nu15245082>
- Scheele C., Wolfrum C. Brown adipose crosstalk in tissue plasticity and human metabolism. *Endocr. Rev.* 2020;41(1):53–65. <https://doi.org/10.1210/edrev/bnz007>
- Oguri Y., Kajimura S. Cellular heterogeneity in brown adipose tissue. *J. Clin. Invest.* 2020;130(1):65–67. <https://doi.org/10.1172/JCI133786>
- Yang J., Zhang H., Parhat K., Xu H., Li M., Wang X. et al. Molecular imaging of brown adipose tissue mass. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(17):9436. <https://doi.org/10.3390/ijms22179436>
- Jung S.M., Sanchez-Gurmaches J., Guertin D.A. Brown adipose tissue development and metabolism. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2019;251:3–36. https://doi.org/10.1007/164_2018_168
- Tratwal J., Labella R., Bravenboer N., Kerckhofs G., Douni E., Scheller E.L. et al. Reporting guidelines, review of methodological standards, and challenges toward harmonization in bone marrow adiposity research. Report of the methodologies working group of the international bone marrow adiposity society. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2020;11:65. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00065>
- He N., Liu M., Wu Y. Adipose tissue and hematopoiesis: Friend or foe? *J. Clin. Lab. Anal.* 2023;37(6):e24872. <https://doi.org/10.1002/jcla.24872>
- Cinti S. Pink adipocytes. *Trends Endocrinol. Metab.* 2018;29(9):651–666. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.05.007>
- Anthony S.R., Guarnieri A.R., Gozdoff A., Helsley R.N., Phillip Owens A., Tranter M. Mechanisms linking adipose tissue inflammation to cardiac hypertrophy and fibrosis. *Clin. Sci. (Lond.)*. 2019;133(22):2329–2344. <https://doi.org/10.1042/CS20190578>
- Ruscica M., Baragetti A., Catapano A.L., Norata G.D. Translating the biology of adipokines in atherosclerosis and cardiovascular diseases: Gaps and open questions. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2017;27(5):379–395. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2016.12.005>
- Himbert C., Delphan M., Scherer D., Bowers L.W., Hursting S., Ulrich C.M. Signals from the adipose microenvironment and the obesity-cancer link-A systematic review. *Cancer Prev. Res. (Phila)*. 2017;10(9):494–506. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-16-0322>
- Tarsitano M.G., Pandozzi C., Muscogiuri G., Sironi S., Pujia A., Lenzi A., Giannetta E. Epicardial adipose tissue: a novel potential imaging marker of comorbidities caused by chronic inflammation. *Nutrients*. 2022;14(14):2926. <https://doi.org/10.3390/nu14142926>
- Заславская Е.Л., Ионин В.А., Нифонтов С.Е., Морозов А.Н., Яшин С.М., Баранова Е.И. и др. Эпикардальная жировая ткань и трансформирующий фактор роста бета1 – факторы риска фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом? *Артериальная гипертензия*. 2018;24(3):281–292. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2018-24-3-281-292>
- Zaslavskaya E.L., Ionin V.A., Nifontov S.E., Morozov A.N., Yashin S.M., Baranova E.L. et al. Are epicardial adipose tissue and transforming growth factor beta1 risk factors of atrial fibrillation in patients with metabolic syndrome? *Arterial Hypertension*. 2018;24(3):281–292. (In Russ.). <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2018-24-3-281-292>
- Konwerski M., Gasecka A., Opolski G., Grabowski M., Mazurek T. Role of epicardial adipose tissue in cardiovascular diseases: a review. *Biology*. 2022;11(3):355. <https://doi.org/10.3390/biology11030355>
- Baker A.R., Silva N.F., Quinn D.W., Harte A.L., Pagano D., Bonser R.S. et al. Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc. Diabetol.* 2006;5:1. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-5-1>
- Leo S., Tremoli E., Ferroni L., Zavan B. Role of epicardial adipose tissue secretome on cardiovascular diseases. *Biomedicines*. 2023;11(6):1653. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11061653>
- Tong Y., Zuo Z., Li X., Li M., Wang Z., Guo X. et al. Protective role of perivascular adipose tissue in the cardiovascular system. *Frontiers in endocrinology*. 2023;14:1296778. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1296778>
- Akoumianakis I., Antoniadis C. The interplay between adipose tissue and the cardiovascular system: is fat always bad? *Cardiovascular research*. 2017;113(9):999–1008. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx111>
- Koenen M., Hill M.A., Cohen P., Sowers J.R. Obesity, Adipose Tissue and Vascular Dysfunction. *Circulation research*. 2021;128(7):951. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318093>
- Полякова Е.А., Колодина Д.А., Мирошникова В.В., Разгильдина Н.Д., Богданова Е.О., Ляпина Е.Н. и др. Экспрессия гена лептина в эпикардальной и подкожной жировой ткани у больных ишемической

- болезню сердца. *Трансляционная медицина*. 2019;6(3):25–35. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2019-6-3-25-35>
- Polyakova E.A., Kolodina D.A., Miroshnikova V.V., Razgildina N.D., Bogdanova E.O., Lyapina E.N. et al. Subcutaneous and epicardial adipose tissue leptin gene expression in coronary artery disease patient. *Translational Medicine*. 2019;6(3):25–35. (In Russ.). <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2019-6-3-25-35>
32. Груздева О.В., Дылева Ю.А., Белик Е.В., Акбашева О.Е., Бородинка Д.А., Синицкий М.Ю. и др. Экспрессия адипоцитокинов в жировых депо сердца в зависимости от степени атеросклероза коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2021;76(2):159–168. <https://doi.org/10.15690/vramn1388>
- Gruzdeva O.V., Dyleva Y.A., Belik E.V., Akbasheva O.E., Borodkina D.A., Sinitsky M.Y. et al. Expression of adipocytokine in heart fat depots depending on the degree of coronary artery atherosclerosis in patients with coronary artery disease. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(2):159–168. <https://doi.org/10.15690/vramn1388>
33. Белик Е.В., Груздева О.В., Дылева Ю.А., Бычкова Е.Е., Кузьмина А.А., Иванов С.В. и др. Особенности продукции ингибитора активатора плазминогена-1 локальными жировыми депо различной локализации при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(4):4866. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4866>
- Belik E.V., Gruzdeva O.V., Dyleva Yu.A., Bychkova E.E., Kuzmina A.A., Ivanov S.V. et al. Features of plasminogen activator inhibitor-1 synthesis by local fat depots of different localization in cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(4):4866. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4866>
34. Побожьева И.А., Разгильдина Н.Д., Полякова Е.А., Пантелеева А.А., Беляева О.Д., Нифонтов С.Е. и др. Экспрессия гена адипонектина в эпикардиальной и подкожной жировой ткани при ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 2020;60(4):62–69. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.4.n517>
- Pobozheva I.A., Razgildina N.D., Polyakova E.A., Panteleeva A.A., Belyaeva O.D., Nifontov S.E. et al. Epicardial and subcutaneous adipose tissue adiponectin gene expression in coronary artery disease patients. *Kardiologiya*. 2020;60(4):62–69. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.4.n517>
35. Пантелеева А.А., Разгильдина Н.Д., Побожьева И.А., Полякова Е.А., Драчева К.В., Беляева О.Д. и др. Экспрессия генов ядерных факторов PPAR γ , LXR β , ROR α в эпикардиальной и подкожной жировой ткани у пациентов с ИБС. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2020;170(11):618–622. <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2020-170-11-618-622>
- Panteleeva A.A., Razgildina N.D., Pobozheva I.A., Polyakova E.A., Dracheva K.V., Belyaeva O.D. et al. Expression of the genes encoding nuclear factors PPAR γ , LXR β , and ROR α in epicardial and subcutaneous adipose tissue in patients with coronary artery disease. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2020;170(11):618–622. (In Russ.) <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2020-170-11-618-622>
36. Janani C., Ranjitha Kumari B.D. PPAR gamma gene—a review. *Diabetes Metab. Syndr.* 2015;9(1):46–50. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2014.09.015>
37. Kang Y.E., Kim J.M., Joung K.H., Lee J.H., You B.R., Choi M.J. et al. The roles of adipokines, proinflammatory cytokines, and adipose tissue macrophages in obesity-associated insulin resistance in modest obesity and early metabolic dysfunction. *PLoS One*. 2016;11(4):e0154003. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154003>
38. Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993;259(5091):87–91. <https://doi.org/10.1126/science.7678183>
39. Hotamisligil G.S., Arner P., Caro J.F., Atkinson R.L., Spiegelman B.M. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 1995;95(5):2409–2415. <https://doi.org/10.1172/JCI117936>
40. Драчева К.В., Побожьева И.А., Анисимова К.А., Хамид З.М., Саложникова А.П., Баландов С.Г. и др. Экспрессия гена FABP4 в подкожной и висцеральной жировой ткани у пациентов с ожирением и сахарным диабетом II типа. *Ученые записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова*. 2022;29(1):46–53. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2022-29-1-46-53>
- Dracheva K.V., Pobozheva I.A., Anisimova K.A., Hamid Z.M., Sapojnikova A.P., Balandov S.G. et al. FABP4 gene expression in subcutaneous and visceral adipose tissue in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2022;29(1):46–53. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2022-29-1-46-53>
41. Miroshnikova V.V., Polyakova E.A., Pobozheva I.A., Panteleeva A.A., Razgildina N.D., Kolodina D.A. et al. FABP4 and omentin-1 gene expression in epicardial adipose tissue from coronary artery disease patients. *Genet. Mol. Biol.* 2021;44(4):e20200441. <https://doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2020-0441>
42. Lamers D., Famulla S., Wronkowitz N., Hartwig S., Lehr S., Ouwens D.M. et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a novel adipokine potentially linking obesity to the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2011;60(7):1917–1925. <https://doi.org/10.2337/db10-1707>
43. Barchetta I., Cimmini F.A., Dule S., Cavallo M.G. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) as a novel adipokine: role in metabolism and fat homeostasis. *Biomedicines*. 2022;10(9):2306. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10092306>
44. Sell H., Blüher M., Klötting N., Schlich R., Willems M., Ruppe F. et al. Adipose dipeptidyl peptidase-4 and obesity: correlation with insulin resistance and depot-specific release from adipose tissue in vivo and in vitro. *Diabetes Care*. 2013;36(12):4083–4090. <https://doi.org/10.2337/dc13-0496>
45. Sadashiv, Tiwari S., Gupta V., Paul B.N., Kumar S., Chandra A. et al. IL-6 gene expression in adipose tissue of postmenopausal women and its association with metabolic risk factors. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2015;399:87–94. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2014.08.008>
46. Berschneider B., Königshoff M. WNT1 inducible signaling pathway protein 1 (WISP1): A novel mediator linking development and disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2011;43(3):306–309. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2010.11.013>
47. Ono M., Inkson C.A., Kilts T.M., Young M.F. WISP-1/CCN4 regulates osteogenesis by enhancing BMP-2 activity. *J. Bone Miner. Res.* 2011;26(1):193–208. <https://doi.org/10.1002/jbmr.205>
48. Maiese K., Chong Z.Z., Shang Y.C., Wang S. Targeting disease through novel pathways of apoptosis and autophagy. *Expert Opin. Ther. Targets*. 2012;16(12):1203–1214. <https://doi.org/10.1517/14728222.2012.719499>
49. Murahovschi V., Pivovarov O., Ilkavets I., Dmitrieva R.M., Döcke S., Keyhani-Nejad F. et al. WISP1 is a novel adipokine linked to inflammation in obesity. *Diabetes*. 2015;64(3):856–866. <https://doi.org/10.2337/db14-0444>
50. Hörbelt T., Tacke C., Markova M., Herzfeld de Wiza D., Van de Velde F., Bekaert M. et al. The novel adipokine WISP1 associates with insulin resistance and impairs insulin action in human myotubes and mouse hepatocytes. *Diabetologia*. 2018;61(9):2054–2065. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4636-9>

Информация о вкладе авторов

Тузовская О.В. — составление плана статьи, поиск и анализ литературных источников, написание статьи; Худякова А.Д. — составление плана статьи, редакционная и научная правка статьи; Рагино Ю.И. — утверждение окончательного варианта статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information on author contributions

Tuzovskaia O.V. — drafting the article outline, literature search and analysis, writing the article; Khudiakova A.D. — drafting the article outline, editorial and scientific revision of the article; Ragino Yu.I. — approval of the final version of the article.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Сведения об авторах

Тузовская Ольга Викторовна, младший научный сотрудник, лаборатория генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия, e-mail: o-nazarenko@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4312-7621>.

Худякова Алена Дмитриевна, канд. мед. наук, заведующий лабораторией генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия, e-mail: alene.elene@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7875-1566>.

Рагино Юлия Игоревна, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, руководитель НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия, e-mail: ragino@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4936-8362>.

Поступила 27.04.2024;
рецензия получена 31.03.2024;
принята к публикации 28.04.2025.

Information about the authors

Olga V. Tuzovskaia, Junior Research Scientist, Laboratory of Genetic and Environmental Determinants of the Human Life Cycle, IIPM – Branch of IC&G SB RAS, Novosibirsk, Russia, e-mail: o-nazarenko@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4312-7621>.

Alena D. Khudiakova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Genetic and Environmental Determinants of the Human Life Cycle, IIPM – Branch of IC&G SB RAS, Novosibirsk, Russia, e-mail: alene.elene@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7875-1566>.

Yuliya I. Ragino, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the RAS, Head of the IIPM – Branch of IC&G SB RAS, Novosibirsk, Russia, e-mail: ragino@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4936-8362>.

Received 27.04.2024;
review received 31.03.2024;
accepted for publication 28.04.2025.