

**ОГЛЯДИ**

УДК 612.018+612.396.32:616.31

<sup>1,2</sup> *О. И. Сукманский, д. биол. н.,* <sup>2</sup> *В. Н. Гороховский, д. мед. н.,*  
<sup>3</sup> *И. Н. Шухтина*<sup>1</sup>Одесский государственный аграрный университет<sup>2</sup>Государственное учреждение «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Национальной академии медицинских наук Украины»<sup>3</sup>Одесский национальный медицинский университет**НОВЫЕ АДИПОКИНЫ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ.  
СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ**<sup>1,2</sup> *О. І. Сукманський, <sup>2</sup>В. Н. Горохівський, <sup>3</sup>І. М. Шухтіна*<sup>1</sup>Одеський державний аграрний університет<sup>2</sup>Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії  
Національної академії медичних наук України»<sup>3</sup>Одеський національний медичний університет**НОВІ АДИПОКІНИ І МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ.  
СТОМАТОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ**<sup>1,2</sup> *O.I.Sukmansk<sup>1</sup>, <sup>2</sup>V.N.Gorokhivsky, <sup>3</sup>I.N.Shukhtina*<sup>1</sup>Odessa State Agrarian University<sup>2</sup> State Establishment “The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial  
Surgery National Academy of Medical Science of Ukraine”<sup>3</sup>Odessa National Medical University**NEW ADIPOKINES AND METABOLIC SYNDROME.  
STOMATOLOGICAL ASPECTS**

Адипокины – биологически активные вещества (гормоны, паракринные факторы и цитокины), вырабатываемые в жировой ткани. Первый адипокин – гормон лептин был открыт в 1994 г. и с тех пор число их непрерывно растет.

В предыдущей публикации [2] мы раскрыли понятие «метаболический синдром» и охарактеризовали наиболее изученные адипокины – лептин, резистин, ФНО- $\alpha$ , апелин, адипонектин, висфатин и грелин, вовлеченные в его патогенез.

Задача настоящей статьи – охарактеризовать новые адипокины и их роль в развитии метаболического синдрома и связанных с ним нарушений обмена веществ и болезней.

Метаболический синдром характеризуется ожирением, дислипидемией, инсулинорезистентностью и предрасположенностью к развитию сахарного диабета 2-го типа, а также сердечно-сосудистых и других болезней. Считают,

что в патогенезе этого синдрома и сопутствующих заболеваний решающую роль играет дисбаланс коллективного действия адипокинов, часть которых провоцирует, а другая – тормозит его развитие. К адипокинам, которые способствуют развитию метаболического синдрома и резистентности к инсулину можно отнести лептин, резистин, грелин, ФНО- $\alpha$ , ТФР- $\beta$ , ИЛ-6, ФРФ-21, хемерин, липокалин-2 и др. К адипокинам с защитным действием относят адипонектин, апелин, висфатин, оментин и васпин. Однако такое деление несколько условно, т.к. действие адипокинов на разные аспекты энергетического метаболизма, обмена глюкозы, секреции и действия инсулина неоднозначно.

**Хемерин.** Хемерин, он же протеин 2, реагирующий с рецепторами ретиноевой кислоты (ан. retinoic acid receptor responder protein 2 –

RARRP2) был открыт в 1997г., а как адипокин, регулирующий адипогенез и метаболизм адипоцитов, распознан в 2007 г. [17]. Это белок с мол. массой 16 КДа, который регулирует врожденный и адаптивный иммунитет и является маркером воспалительной реакции. Хемерин высоко экспрессирован в жировой ткани (особенно висцеральной) и является связующим звеном между ожирением и воспалением. Хемерин задействован также в патогенезе метаболического синдрома, инсулинорезистентности, сахарного диабета и сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний [18,19, 23,41].

Концентрация хемерина в сыворотке крови при диабете 2 типа положительно коррелирует с уровнем инсулина натощак, содержанием в крови триглицеридов, креатинина, высокочувствительного С-реактивного протеина, фибриногена, массой висцерального жира и отношением висцеральный/подкожный жир. Хемерин играет роль в воспалении, снижении функции почек и повышении риска сердечно-сосудистых болезней при диабете 2 типа [19]. Его экспрессия повышается при псориазе, ожирении, диабете 2 типа, метаболическом синдроме и сердечно-сосудистых заболеваниях [23]. Хемерин является маркером кардиоваскулярных болезней при диабете у пациентов с хроническими заболеваниями почек [41].

Для стоматологов представляют интерес данные о содержании хемерина в десневой жидкости (жидкости десневых карманов). Оно повышено при хроническом пародонтите по сравнению с пародонтально здоровыми лицами, а также при диабете 2 типа. Наиболее высокий уровень хемерина в десневой жидкости обнаружен при сочетании пародонтита и диабета. Характерно, что консервативное лечение пародонтита приводило к снижению уровня хемерина в десневой жидкости [12]. Уровень хемерина повышается также при остеопорозе. У мышей с дислипидемией, вызванной высокожировой диетой, наблюдается повышенная потеря альвеолярной кости, ассоциированная с повышением уровня хемерина в сыворотке крови и ткани десны. Установлено, что он повышает активность остеокластов [40].

**Липокалин-2 (ЛКН2).** Липокалин-2, он же липокалин нейтрофилов, ассоциированный с желатиназой (ан. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL). Синонимы: p25, 24p3, migration-stimulating factor inhibitor,  $\alpha$ 1-micrglobulin-related protein, siderocalin. Впервые был выделен в 1994 г. как секреторный белок нейтрофилов. В 2007 г. идентифицирован как адипокин [50].

ЛКН2 - секретируемый гликопротеин с мол. массой 25 КДа. Является членом большого семейства липокалинов – транспортеров малых гидрофобных молекул, в числе которых жирные кислоты, витамин А, липополисахариды, стероиды и сидерофоры, связывающие железо [4,7]. Способность ЛКН2 связывать железо, которое необходимо для развития многих микроорганизмов, определяет его важную роль во врожденном иммунитете, выполняемом паттерн-распознающими рецепторами [3, 46].

Главным местом выработки ЛКН2 является висцеральная жировая ткань. Он экспрессируется также в печени, почках, селезенке, костном мозге, иммунных клетках, матке, хондроцитах [4].

Уровень ЛКН2 в сыворотке крови увеличивается при экспериментальном ожирении у грызунов[50]. Как адипокин он играет роль в развитии метаболического синдрома и резистентности к инсулину. Его содержание в жировой ткани повышают глюкокортикоиды [25, 50].

ЛКН2 является маркером воспалительных и метаболических заболеваний

[4,7]. В особенности это относится к болезням печени и почек, но касается также повреждений мозга, кардиомиопатий, ревматических заболеваний, скелетных нарушений, легочных инфекций и рака ряда органов [4, 7, 15, 28, 53].

**Ретинол-связывающий протеин-4 (РСП-4).** Ретинол-связывающий протеин-4 (ан. – Retinol-binding protein-4, RBP-4) является транспортным белком для витамина А. Относится к семейству транспортных белков липокалинов, транспортирующих малые гидрофобные молекулы. Продуцируется гепатоцитами и зрелыми адипоцитами. [31]. Как адипокин с потенциальной способностью снижать чувствительность к инсулину и повышать глюконеогенез в печени идентифицирован в 2005 г. [52]. Активацию глюконеогенеза под влиянием РСП-4 связывают с повышением активности фермента фосфоэнолпируваткарбоксикиназы в печени [22, 31]. Концентрация РСП-4 в сыворотке крови повышается при сахарном диабете беременных. Это повышение ретинол-связывающего белка и его полиморфизм являются фактором риска развития диабета у беременных [22]. Развитию диабета 2 типа способствует нефропатия, причем РСП-4 может служить маркером для раннего выявления и мониторинга прогрессирования диабетической нефропатии [31]. Опыты на крысах свидетельствуют, что уровень РСП-4 в сыворотке и в жировой ткани может быть эффективным предиктором диабетического атеросклероза [55].

**Интерлейкин-6.** Интерлейкин-6 (ИЛ-6) является провоспалительным цитокином, который продуцируется моноцитами, макрофагами и другими клетками [26, 42]. Вместе с тем, ИЛ-6 продуцируется также жировой тканью и является адипокином [34]. В исследовании на культуре клеток человека установлено, что он снижает чувствительность гепатоцитов к инсулину [42], а хроническое введение его мышам вызывает печеночную инсулинорезистентность [26]. Уровень ИЛ-6 в сыворотке крови повышается при неалкогольном ожирении печени [39]. Физическая тренировка повышает сигналинг ИЛ-6 при экспериментальном диабете 2 типа у крыс, вызванном введением стрептозотоцина и высокожировой диеты [38]. Установлено, что уровень ИЛ-6 в жидкости десневых карманов повышен при хроническом пародонтите и при диабете 2 типа и снижается после нехирургического лечения пародонтита [12].

**Васпин и оментин.** Адипокины васпин и оментин продуцируются висцеральной жировой тканью.

Васпин является ингибитором сериновых протеаз. Был открыт в 2005 г. Hida et al. [21]. Человеческий, мышинный и крысиный васпины состоят из 395, 394 и 392 аминокислот соответственно. Кроме жировой ткани он экспрессируется в коже, гипоталамусе, островках поджелудочной железы и желудке [10]. Экспрессия васпина у людей позитивно коррелирует с индексом массы тела и чувствительностью к инсулину, что свидетельствует о его компенсаторной роли по отношению к сниженному сигналингу инсулина при ожирении [20]. Васпин обладает инсулин-сенситизирующим действием. При ожирении и диабете 2-го типа повышается уровень васпина в крови [11,16,51]. Степень этого повышения зависит от пола, индекса массы тела, процента жира, уровня триглицеридов, содержания инсулина в плазме натощак и индекса чувствительности к инсулину [51]. Имеется прямая корреляция между уровнем васпина в сыворотке и показателями метаболического синдрома [11]. Введение рекомбинантного васпина мышам с диетическим ожирением улучшает у них толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину, а также снижает поглощение еды. Однако молекулярные мишени и механизм действия васпина остаются неизвестными. Возможно, он связан с торможением протеаз [10]. Васпин имеет прямое отношение и к сердечно-сосудистой патологии. Накопление висцеральной жировой ткани (которая продуцирует васпин) несет бóльший кардиометаболический риск, чем избыточный подкожный жир. Полагают, что васпин играет локальную и

эндокринную роль в развитии атеросклероза, влияя на эндотелий, гладкие мышцы сосудов и макрофаги [11]. При сердечно-сосудистой недостаточности у больных с постинфарктным кардиосклерозом и сахарным диабетом 2 типа повышается уровень васпина в сыворотке крови по мере прогрессирования заболевания [1].

Для стоматологов представляют интерес данные о содержании адипокинов в жидкости десневых карманов. Установлено, что уровень васпина и фактора некроза опухолей- $\alpha$  в жидкости десневых карманов повышен при хроническом пародонтите и снижается после его лечения. При хроническом пародонтите повышен также уровень резистина в жидкости десневых карманов и в сыворотке крови. Уровень оментина-1 в десневой жидкости при пародонтите, наоборот, снижен, а под влиянием лечения повышается [5, 9, 13].

Оментин (от лат. omentum – сальник), он же интелектин-1 относится к лектинам и является кишечным рецептором лактоферрина [29]. Является белком из 313 аминокислот [24, 49]. Синтезируется в двух формах – оментин-1 и оментин-2, из которых в крови превалирует первая [48].

Оментин проявляет антидиабетическое действие. Его экспрессия снижается при ожирении, инсулинорезистентности и диабете 2 типа [30,54].

Обнаружена негативная корреляция между концентрацией циркулирующего оментина и факторами метаболического риска – дислипидемией, повышенным артериальным давлением и непереносимостью глюкозы [43].

Оментин обладает протективным действием при сердечно-сосудистых заболеваниях [47,54]. Препятствует развитию атеросклероза [49]. Его концентрация в крови снижается при всех формах фибрилляции предсердий [48]. При сердечно-сосудистой недостаточности у больных с постинфарктным кардиосклерозом и сахарным диабетом 2 типа снижается уровень оментина в сыворотке крови по мере прогрессирования заболевания [1]. Обнаружена достоверная связь между риском мозгового инсульта и концентрацией оментина-1, но не выявлена таковая с риском инфаркта миокарда [33].

Для стоматологов представляет интерес отчетливое влияние оментина на минерализацию костной ткани, которое осуществляется с участием остеопротегерина [32].

**Несфатин-1.** Несфатин-1 был идентифицирован в 2006 г. как нейросекрет гипоталамуса, который тормозит аппетит и потребление пищи [37]. У млекопитающих предшественником не-

несфатин-1 является нуклеобиндин 2 (NUCB2), пептид из 396 аминокислот. Под влиянием ферментов протеинконвертаз он подвергается процессингу (расщеплению), в результате которого образуются три фрагмента: несфатин-1 (1-82), несфатин-2 (85-163) и несфатин-3 (166-396). *In vivo* в сыворотке крови и в тканях обнаруживают несфатин-1. Наиболее высокая экспрессия мРНК NUCB2 обнаружена в белой жировой ткани и в слизистой оболочке желудка. Она присутствует также в островках поджелудочной железы, семенниках, гипоталамусе и стволе мозга [8,14].

Несфатин-1 является регуляторным пептидом с широким спектром физиологического действия. Кроме торможения аппетита он участвует в гомеостазе энергии, термогенезе и регуляции метаболизма глюкозы, тормозит моторику (выход пищевых масс) и секрецию кислоты в желудке, повышает среднее артериальное давление и частоту сердечных сокращений. Он влияет также на функции мозга, вовлечен в регуляцию сна, способствует возникновению тревоги и депрессии, его уровень в сыворотке крови и слюне повышается у больных эпилепсией. Регулируя энергетический метаболизм и действуя через ось гипоталамус-гипофиз-гонады, система NUCB2/несфатин-1 влияет на процесс репродукции [14].

Влияние несфатина-1 на аппетит связано с активацией системы мелатонина [8]. Несфатин-1 потенцирует освобождение инсулина  $\beta$ -клетками и его действие на печень, способствуя накоплению энергии. Он регулирует дифференцировку адипоцитов. Дисфункция экспрессии, секреции и действия несфатина может быть вовлечена в патогенез ожирения, метаболического синдрома и диабета 2 типа [36]. NUCB2/несфатин паравентрикулярного ядра гипоталамуса, взаимодействуя с нейронами окситоцина и вазопрессина, влияют также на водный баланс [35]. Уровень несфатина-1 в сыворотке крови достоверно снижен у пациентов, страдающих диабетом 2 типа, а также при диабете беременных [6,27]. Несфатин-1 смягчает оксидативные поражения кожи [45] и рассматривается как перспективное средство лечения ожирения и некоторых психиатрических нарушений [44].

**Заключение.** Изложенные в обзоре данные литературы свидетельствуют о важной роли дисбаланса адипокинов в развитии ожирения, метаболического синдрома, инсулинорезистентности, диабета 2 типа и сопровождающих их сердечно-сосудистых, почечных, стоматологических и других болезней. Это открывает пути для разработки новых методов профилактики и лечения названных заболеваний путем использования ре-

комбинантных адипокинов, а также стимуляторов и ингибиторов их эндогенной продукции.

### **Список литературы**

1. **Кравчун П. Г.** Значение адипоцитокинов в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности у больных с постинфарктным кардиомиосклерозом и сахарным диабетом 2 типа / П. Г. Кравчун, П.П. Кравчун // *Medicine*. - 2015. - №1(151). - С. 5-9.
2. **Сукманский О. И.** Апелин и система адипокинов / О.И. Сукманский, В.Н. Гороховский, А. Е. Кононенко // *Инновации в стоматологии*. - 2016. - №4. - С. 30-35.
3. **Сукманський О. І.** Сучасні уявлення про вроджений імунітет / О.І. Сукманський, І.О. Сукманський // *Фізіологічний журнал*. -2012. - Т.58. - № 5. - С.86-91.
4. **Abella V., Scotece M., Conde J. et al.** The potential of lipocalin-2/NGAL as biomarker for inflammatory and metabolic diseases. *Biomarkers*. 2015;8(20):565-571.
5. **Akram Z., Rahim Z.H., Taiyeb-Ali T.B. et al.** Resistin as potential biomarker for chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *Arch. Oral Biol*. 2017;73:311-320.
6. **Algul S., Ozkan Y., Ozcelik O.** Serum nesfatin-1 levels in patients with different glucose tolerance levels. *Physiol. Res*. 2016;6(65):979-985.
7. **Asimakopoulou A., Weiskirchen S., Weiskirchen R.** Lipocalin 2 (LCN2) expression in hepatic malfunction and therapy. *Front. Physiol*. 2016;7:430.
8. **Ayada C., Toru Ü., Korkut Y.** Nesfatin-1 and its effects on different systems. *Hippokratia*. 2015;1(19):4-10.
9. **Balli U., Doğan S.B., Dede F.Ö. et al.** The levels of visceral adipose tissue-derived serpin, omentin-1 and tumor necrosis factor- $\alpha$  in the gingival crevicular fluid of obese patients following periodontal therapy. *J. Oral Sci*. 2016;4(58): 465-473.
10. **Blüher M.** Vaspin in obesity and diabetes: pathophysiological and clinical significance. *Endocrine*. 2012;2(41):176-182.
11. **Dimova R., Tankova T.** The role of vaspin in the development of metabolic and glucose tolerance disorders and atherosclerosis. *Biomed. Res. Int*. 2015;8:23481.
12. **Doğan Ş.B., Balli U., Dede F.Ö. et al.** Chemerin as a novel crevicular fluid marker of patients with periodontitis and type 2diabetes mellitus. *J. Periodontol*. 2016;8(87):923-933.
13. **Doğan Ş.B., Dede F.Ö., Balli U., Sertoğlu E.** Levels of vaspin and omentin-1 in gingival crevicular fluid as potential markers of inflammation in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *J. Oral Sci*. 2016;3(58):379-389.
14. **Dore R., Levata L., Lehnert H., Schulz C.** Nesfatin-1: functions and physiology of a novel regulatory peptide. *J. Endocrinol*. 2017;1(232):R45-R65.
15. **Drew B.G., Hamidi H., Zhou Z. et al.** Estrogen receptor (ER) $\alpha$ -regulated lipocalin 2 expression in adipose tissue links obesity with breast cancer progression. *J. Biol. Chem*. 2015;9(290):5566-5581.
16. **Feng R., Li Y., Wang C. et al.** Higher vaspin levels in subjects with obesity and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Res. Clin. Pract*. 2014;1(106):88-94.
17. **Goralski K.B., McCarthy T.C., Hanniman E.A. et al.** Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. *J. Biol. Chem*. 2007;38(282):28175-28188.
18. **Görkem Ü., Küçükler F.K., Toğrul C., Güngör T.** Are adipokines associated with gestational diabetes mellitus? *J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc*. 2016;4(17):186-190.
19. **Han J., Kim S.H., Suh Y.J., et al.** Serum hemerin levels are associated with abdominal visceral fat in type 2diabetes. *J. Korean Med. Sci*. 2016;6(31):924-931.
20. **Heiker J.T.** Vaspin (serpinA12) in obesity, insulin resistance, and inflammation. *J. Pept. Sci*. 2014;5(20):299-306.

21. **Hida K., Wada J., Eguchi J. et al.** Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005;30(102):10610-10615.
22. **Hu S., Liu Q., Huang X., Tan H.** Serum level and polymorphisms of retinol-binding protein-4 and risk for gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016;16:52.
23. **İnci S., Aksan G., Doğan P.** Chemerin as an independent predictor of cardiovascular event risk. *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* 2016;2(7):57-68.
24. **Jung C.H., Jung S.H., Kim B.Y. et al.** Association of serum omentin levels with cardiac autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: a hospital-based study. *Cardiovasc. Diabetol.* 2015;14: 140.
25. **Kamble P.G., Pereira M.J., Sidibeh C.O. et al.** Lipocalin 2 produces insulin resistance and can be upregulated by glucocorticoids in human adipose tissue. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2016; 427:124-132.
26. **Klover P.J., Zimmers T.A., Koniaris L.G., Mooney R.A.** Chronic exposure to interleukin-6 causes hepatic insulin resistance in mice. *Diabetes.* 2003;11(52):2784-2789.
27. **Kucukler F.K., Gorkem U., Simsek Y. et al.** Low level of nesfatin-1 is associated with gestational diabetes mellitus. *Gynecol. Endocrinol.* 2016;9(32):759-761.
28. **Lee S., Jha M.K., Suk K.** Lipocalin-2 in the inflammatory activation of brain astrocytes. *Crit. Rev. Immunol.* 2015;1(35):77-84.
29. **Lesná J., Tichá A., Hyšpler R. et al.** Omentin-1 plasma levels and cholesterol metabolism in obese patients with diabetes mellitus type 1: impact of weight reduction. *Nutr. Diabet.* 2015;Nov.2;5:183.
30. **Lis I., Pilarski L., Bogdanski P.** Omentyna – nowo odkryta adipocytokina w patogenezie insulinooporności. *Pol. Merkur. Lekarski.* 2015;229(39):56-60.
31. **Mahfouz M.H., Assiri A.M., Mukhtar M.H.** Assessment of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and retinol-binding protein 4 (RBP4) in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Biomark. Insights.* 2016;11:31-40.
32. **Menzel J., Di Giuseppe R., Biemann R. et al.** Association between omentin-1, adiponectin and bone health under consideration of osteoprotegerin as possible mediator. *J. Endocrinol. Invest.* 2016;11(39):1347-1355.
33. **Menzel J., Di Giuseppe R., Biemann R. et al.** Omentin-1 and risk of myocardial infarction and stroke: Results from the EPIC-Potsdam cohort study. *Atherosclerosis.* 2016;251:415-421.
34. **Mohamed-Ali V., Goodrick S., Rawesh A. et al.** Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- $\alpha$ , in vivo. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997;12(82):4196-4200.
35. **Nakata M., Gantulga D., Santoso P. et al.** Paraventricular NUCB2/nesfatin-1 supports oxytocin and vasopressin neurons to control feeding behavior and fluid balance in male mice. *Endocrinology.* 2016;6(157):2322-2332.
36. **Nakata M., Yada T.** Role of NUCB2/nesfatin-1 in glucose control: diverse functions in islets, adipocytes and brain. *Curr. Pharm. Des.* 2013;39(19):6960-6965.
37. **Oh-I S., Shimizu H., Satoh T. et al.** Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature.* 2006;7112(443):709-712.
38. **Pattamapranont P., Muanprasat C., Soodvilai S. et al.** Effect of exercise training on signaling of interleukin-6 in skeletal muscles of type 2 diabetic rats. *Rev. Diabet. Stud.* 2016;2-3(13):197-206.
39. **Polyzos S.A., Kountouras J., Polymerou V. et al.** Vaspin, resistin, retinol-binding protein-4, interleukin-1 $\alpha$  and interleukin-6 in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Ann. Hepatol.* 2016;5(15):705-714.
40. **Ramos-Junior E.S., Leite G.A., Carmo-Silva C.C. et al.** Adipokine chemerin bridges metabolic dyslipidemia and alveolar bone loss in mice. *J. Bone Miner. Res.* 2016;Dec 28.
41. **Salama F.E., Anass Q.A., Abdelrahman A.A., Saeed E.B.** Chemerin: A biomarker for cardiovascular disease in diabetic chronic kidney disease patients. *Saudi J. Kidney. Dis. Transpl.* 2016;5(27):977-984.
42. **Senn J.J., Klover P.J., Nowak I.A., Mooney R.A.** Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes. *Diabetes.* 2002;12(51):3391-3399.
43. **Shibata R., Ouchi N., Takahashi R. et al.** Omentin as a novel biomarker of metabolic risk factors. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2012;1(4):37.
44. **Shimizu H., Mori M.** Nesfatin-1: its role in the diagnosis and treatment of obesity and some psychiatric disorders. *Methods Mol. Biol.* 2013;963:327-338.
45. **Solmaz A., Bahadır E., Gülçiçek O.B. et al.** Nesfatin-1 improves oxidative skin injury in normoglycemic or hyperglycemic rats. *Peptides.* 2016;78:1-10.
46. **Sukmansky O.I., Sukmansky I.O.** Contemporary conceptions about innate immunity. *Internat. J. Physiol. Pathophysiol.* 2013;2(4):1-8.
47. **Tan Y.L., Zheng X.L., Tang C.K.** The protective functions of omentin in cardiovascular diseases. *Clin. Chim. Acta.* 2015;448:98-106.
48. **Tao S., Huang Y.Q., Cai A.P. et al.** Association of serum omentin-1 concentrations with the presence of atrial fibrillation. *Med. Sci. Monit.* 2016;22:4749-4754.
49. **Watanabe K., Watanabe R., Konii H. et al.** Counteractive effects of omentin-1 against atherogenesis. *Cardiovasc. Res.* 2016;1(110):118-128.
50. **Yan Q.W., Yang Q., Mody N. et al.** The adipokine lipocalin 2 is regulated by obesity and promotes insulin resistance. *Diabetes.* 2007;10(56):2533-2540.
51. **Yang L., Chen S.J., Yuan G.Y. et al.** Changes and clinical significance of serum vaspin levels in patients with type 2 diabetes. *Genet. Mol. Res.* 2015;3(14):11356-11361.
52. **Yang Q., Graham T.E., Mody N. et al.** Serum retinol-binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature.* 2005;7049(436):356-362.
53. **Zhang A., Cai Y., Wang P.F. et al.** Diagnosis and prognosis of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care.* 2016;20:41.
54. **Zhou J.Y., Chan L., Zhou S.W.** Omentin: linking metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2014;1(12):136-143.
55. **Zhou W., Ye S., Li J.** Expression of retinol binding protein 4 and nuclear factor- $\kappa$ B in diabetic rats with atherosclerosis and the intervention effect of pioglitazone. *Exp. Ther. Med.* 2016;2(12):1000-1006.

