



Адипокины и долгожительство: связи и парадоксы

Тренева Е. В., Булгакова С. В., Курмаев Д. П., Шаронова Л. А., Долгих Ю. А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, 443099, Россия)

Для цитирования: Тренева Е. В., Булгакова С. В., Курмаев Д. П., Шаронова Л. А., Долгих Ю. А. Адипокины и долгожительство: связи и парадоксы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024; 222 (2): 149–155. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-222-2-149-155

✉ Для переписки:

Тренева Екатерина Вячеславовна

eka1006@yandex.ru

Тренева Екатерина Вячеславовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии

Булгакова Светлана Викторовна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой эндокринологии и гериатрии

Курмаев Дмитрий Петрович, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии

Шаронова Людмила Александровна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии

Долгих Юлия Александровна, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии

Резюме

Жировая ткань представляет собой активный эндокринный орган, который регулирует энергетический гомеостаз всего организма, выделяя сотни биологически активных веществ, называемых адипокинами. Нарушение регуляции адипокинов является ключевым признаком резистентности к инсулину с развитием метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа, являющегося возраст-зависимой патологией. В свою очередь, нарушение регуляции адипокинов и резистентность к инсулину ассоциированы с развитием метаболического дефицита и синдрома старческой астении у лиц старших возрастных групп. Ранее проведенные исследования показали, что отсутствие инсулинорезистентности и низкая распространенность диабета среди долгожителей являются метаболическими предпосылками увеличения продолжительности жизни, что указывает на возможную роль гомеостаза адипокинов в здоровом долголетии. Среди многочисленных адипокинов, адипонектин считается протективным фактором, демонстрирующим отрицательную корреляцию с основными метаболическими нарушениями, связанными с возрастом и ожирением, и положительную связь с продолжительностью жизни и чувствительностью к инсулину среди долгожителей. Несмотря на все явные протективные эффекты адипонектина, крупномасштабные эпидемиологические исследования выявили противоположный аспект адипонектина как прогностического фактора смертности от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сердечной недостаточностью, а также с заболеванием почек. В представленном обзоре клиническое значение адипонектина рассмотрено у долгожителей с точки зрения развития основного гериатрического синдрома — старческой астении, а также сердечно-сосудистого риска и смертности.

Ключевые слова: долгожительство, метаболический синдром, адипокины, адипонектин, лептин, инсулинорезистентность, хрупкость

EDN: QXCJRJ



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-222-2-149-155>

Adipocines and longevity: connections and paradoxes

E. V. Treneva, S. V. Bulgakova, D. P. Kurmaev, L. A. Sharonova, Yu. A. Dolgikh

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Samara state medical university" of the Ministry of Health of the Russian Federation, (89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia)

For citation: Treneva E. V., Bulgakova S. V., Kurmaev D. P., Sharonova L. A., Dolgikh Yu. A. Adipocines and longevity: connections and paradoxes. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024; 222 (2): 149–155. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-222-2-149-155

✉ *Corresponding author:*

Ekaterina V. Treneva
eka1006@yandex.ru

Ekaterina V. Treneva, PhD (Medicine), associate professor of department of endocrinology and geriatrics;
ORCID: 0000-0003-0097-7252, SPIN: 3522-7865

Svetlana V. Bulgakova, MD, PhD, the associate professor, Head of department of endocrinology and geriatrics;
ORCID: 0000-0003-0027-1786, SPIN: 9908-6292

Dmitry P. Kurmaev, PhD (Medicine), assistant of department of endocrinology and geriatrics;
ORCID: 0000-0003-4114-5233, SPIN: 2179-5831

Lyudmila A. Sharonova, PhD (Medicine), assistant of professor of department of endocrinology and geriatrics;
ORCID: 0000-0001-8827-4919

Yuliya A. Dolgikh, PhD (Medicine), assistant of department of endocrinology and geriatrics; ORCID: 0000-0001-6678-6411

Summary

Adipose tissue is an active endocrine organ that regulates energy homeostasis throughout the body by releasing hundreds of biologically active substances called adipokines. Dysregulation of adipokines is a key feature of insulin resistance with the development of metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus, which is an age-dependent pathology. In turn, dysregulation of adipokines and insulin resistance are associated with the development of metabolic deficiency and senile asthenia syndrome in older age groups. Previous studies have shown that the absence of insulin resistance and low prevalence of diabetes among centenarians are metabolic prerequisites for increased lifespan, suggesting a possible role for adipokine homeostasis in healthy longevity. Among numerous adipokines, adiponectin is considered a protective factor, showing a negative correlation with major metabolic disorders associated with age and obesity, and a positive association with life expectancy and insulin sensitivity among centenarians. Despite all the apparent protective effects of adiponectin, large-scale epidemiological studies have revealed the opposite aspect of adiponectin as a predictor of all-cause mortality and cardiovascular disease in patients with heart failure as well as kidney disease. In this review, the clinical significance of adiponectin is considered in centenarians from the point of view of the development of the main geriatric syndrome — senile asthenia, as well as cardiovascular risk and mortality.

Key words: longevity, metabolic syndrome, adipokines, adiponectin, leptin, insulin resistance, fragility

Введение

Многолетние исследования ожирения открыли важнейшую роль жировой ткани как активного эндокринного органа, регулирующего энергетический гомеостаз путем секреции биологически активных веществ, называемых адипокинами [1]. Механизм действия адипокинов связан с регуляцией энергетического гомеостаза организма посредством модуляции сигнальных каскадов в тканях-мишенях. Нарушение регуляции адипокинов рассматривается как ключевая особенность резистентности к инсулину, гипергликемии и дислипидемии, а также сопутствующих заболеваний ожирения, таких как метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа (СД2) и сердечно-сосудистые заболевания [2]. Однако проводимые исследования свидетельствуют о том, что нарушение регуляции адипокинов

также связано с синдромами истощения, такими как кахексия, саркопения и старческая астения, что позволяет предположить, что эндокринная функция жировой ткани необходима для поддержания энергетического гомеостаза всего организма, обеспечивающего множество физиологических функций в условиях как избытка, так и недостатка энергии [3].

Долгожители — это уникальный пример устойчивости, робастности, организма в условиях старения как к меняющимся условиям внешней, так и внутренней среды. На примере людей, преодолевших рубеж в 90 лет, можно рассматривать модель здорового старения, так как именно эти индивидуумы смогли отсрочить начало наступления возраст-ассоциированной патологии, либо вовсе избежать

её [4]. С 1990-х годов начали проводиться крупномасштабные исследования долгожителей с целью выявления биологических маркеров, способствующих здоровому долголетию, которые продолжают по настоящее время [5]. В результате изучения долгожительства как феномена физиологического старения млекопитающих, было выявлено несколько ключевых путей поддержания здоровья и долголетия, из которых чувствительность к инсулину была

признана одним из основных путей к здоровому долголетию, который сохраняется от карликовых мышей до долгожителей [6]. В представленном обзоре мы рассматриваем возможную роль адипокинов, в особенности адипонектина, в регуляции продолжительности жизни посредством активации компенсаторных механизмов против воспаления и окислительного стресса, которые возникают при старении.

Чувствительность к инсулину — биологический маркер долголетия

Ограничение калорийности является одним из наиболее часто используемых мер по обеспечению долголетия у разных видов млекопитающих [7, 5]. У людей снижение чувствительности к инсулину чаще всего носит возраст-ассоциированный характер, однако проведенные исследования подтверждают сохранение чувствительности к инсулину и гомеостаза глюкозы среди долгожителей и их потомков [8]. В конце 1990-х годов Paolisso G. и соавт. впервые опубликовали данные о том, что толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину лучше сохранены у здоровых долгожителей, чем у пожилых людей в возрасте старше 75 лет при использовании метода эуликемического глюкозного зажима [9]. Впоследствии, в лейденском исследовании долголетия, Wijsman C. A. с соавт. выяснили, что потомство долгоживущих братьев и сестер имело лучшую чувствительность к инсулину, чем контрольные группы соответствующего возраста и индекса массы тела (ИМТ), что указывает на наследственный

компонент чувствительности к инсулину и долголетия [10]. Метаболический синдром и сахарный диабет 2 типа, оба из которых являются разрушительными последствиями резистентности к инсулину, усиливаются у пожилых людей [2]. Однако наиболее низкая распространенность этих метаболических заболеваний, наблюдается во всем мире именно среди долгожителей. В Токийском исследовании столетних Takayama M. с соавт. изучили 304 долгожителя и пришли к выводу, что распространенность сахарного диабета среди лиц, перешагнувших столетний рубеж, составила в Японии всего 6,0% [2]. Итальянское многоцентровое исследование долгожителей показало, что 4,9% из 602 долгожителей имели сахарный диабет 2 типа [12], а исследование столетних в Англии установило наличие сахарного диабета у 4% из 424 долгожителей [13]. Эти результаты в совокупности указывают на то, что сохраненная чувствительность к инсулину и гомеостаз глюкозы являются отличительными признаками долголетия у людей.

Профиль адипокинов у долгожителей

На сегодняшний день опубликованы фундаментальные исследования показавшие, что адипокины являются фактором, лежащим в основе сохранения чувствительности к инсулину у долгожителей [14]. Среди этих веществ адипонектин является одной из наиболее мощных молекул в отношении сенсibiliзирующей активности к инсулину. В отличие от большинства адипокинов, уровни адипонектина в плазме крови демонстрируют обратную корреляцию с ожирением и снижаются у лиц, страдающих ожирением [1, 2]. Адипонектин играет антидиабетическую роль в печени и скелетных мышцах, облегчая усвоение глюкозы в этих участках, тем самым повышая чувствительность к инсулину. Адипонектин также обладает противовоспалительными и антиатерогенными свойствами и, таким образом, считается чрезвычайно полезным адипокином [2]. Лептин — это еще один представляющий интерес адипокин, который регулирует энергетический гомеостаз всего организма, ограничивая потребление пищи и стимулируя расход энергии [2]. Экспериментальные исследования, полученные на животных-моделях грызунов, продемонстрировали, что снижение избыточной массы тела может увеличить продолжительность жизни, а измененная секреция адипокинов, особенно повышающая регуляция адипонектина и чувствительности

к инсулину, может быть ведущим посредником этого процесса [15]. В исследовании Paolisso G. с соавт. продемонстрировано, что уровни лептина в плазме были выше у 19 здоровых долгожителей, чем у лиц среднего возраста [16]. Уровни лептина у здоровых долгожителей обратно коррелировали с соотношением ИФР-1 / ИФР-1, что указывает на возможное влияние несвязанной формы ИФР-1 на регуляцию циркулирующего лептина [16]. Другое опубликованное исследование продемонстрировало, что более высокие уровни лептина были связаны с большим риском возникновения старческой хрупкости, которая не зависела от уровня жировой массы, инсулинорезистентности или значения С-реактивного белка [14, 17]. При изучении адипонектина Agai Y. с соавт. отметили, что у 66 женщин-долгожительниц уровень адипонектина в плазме крови был выше, чем у молодых женщин с соответствующим ИМТ [14, 18]. Кроме того, высокие концентрации адипонектина в плазме крови у женщин — долгожителей были связаны с благоприятным метаболическим фенотипом, включающим более высокие уровни холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и более низкий уровень гликированного гемоглобина, а также отрицательно коррелировали с концентрациями С-реактивного белка и Е-селектина [14, 18]. В исследовании польских долгожителей Bik W. с соавт.

подтвердили возникновение гиперлипидемии в популяции долгожителей: ученые обнаружили обратную корреляцию между уровнями адипонектина в плазме и индексом инсулинорезистентности [19]. Аналогичные данные были опубликованы Atzmon G. с соавт. — они также подтвердили у 118 долгожителей более благоприятный метаболический профиль: в популяции были повышены уровни адипонектина, обратно коррелировавшие с ИМТ, окружностью талии и процентом жира в организме, и имевшие положительную связь с уровнем ЛПВП [20].

Таким образом, большая часть исследований продемонстрировала высокий уровень адипонектина в плазме крови среди долгожителей, что может

коррелировать с благоприятным метаболическим фенотипом, включающим высокий уровень холестерина ЛПВП и сохраненную чувствительность к инсулину, что свидетельствует о положительном метаболическом эффекте этого адипокина на увеличение продолжительности жизни [14]. Однако, поскольку исследования адипонектина у долгожителей основаны исключительно на изучении его уровней в разных популяционных группах отдельных долгожителей, отсутствует ясность в динамике данного адипокина на протяжении жизни, и остается открытым вопрос, является ли высокий уровень адипонектина причиной или следствием долгой жизни.

Парадокс адипонектина

В отличие от фундаментальных научных результатов и опубликованных исследований долгожителей, которые в совокупности подтверждают благотворное метаболическое действие адипонектина, накопленные исследования продемонстрировали неожиданную связь между высоким уровнем адипонектина и повышенной смертностью у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно с сердечной недостаточностью [1, 21]. У 195 пациентов с хронической сердечной недостаточностью Kistorp C. и соавт. продемонстрировали, что высокие уровни адипонектина в плазме были связаны с повышенным риском смертности, независимо от тяжести сердечной недостаточности и ИМТ [21]. Более того, адипонектин в крови значительно коррелировал с N-концевым промозговым натрийуретическим пептидом (NT-proBNP), и связь между адипонектином и смертностью оставалась значительной после корректировки с помощью NT-proBNP [21]. Впоследствии связь между адипонектином и смертностью была воспроизведена в исследованиях с большими выборками и в других клинических ситуациях: у пациентов с ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом 1 и 2 типа, терминальной стадией почечной недостаточности, а также у пожилых людей в целом [1, 2, 22–25]. Данные результаты противоречат его метаболическим эффектам и поэтому называются парадоксом адипонектина [14]. Метаанализ более ранних исследований, включая 24 проспективных исследования, показал, что парадоксальная связь между высоким уровнем адипонектина и повышенным риском смертности от всех причин более значима у лиц с ишемической болезнью

сердца (ИБС) на исходном этапе, чем у лиц без ИБС [25]. Опубликованный метаанализ, включающий 55 и 28 исследований смертности от всех причин и сердечно-сосудистой смертности, соответственно, продемонстрировал, что увеличение адипонектина у больных с СД было связано с увеличением смертности от всех причин и сердечно-сосудистой смертности на 24 и 28%, соответственно, и имел корреляцию с уровнем натрийуретического пептида [26]. Эти данные объясняют, что парадоксальная связь между циркулирующим адипонектином и смертностью может быть косвенной и опосредована сопутствующими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, такими как натрийуретические пептиды [14, 26].

Другим вероятным механизмом, лежащим в основе парадоксальной ассоциации, является резистентность к адипонектину. Адипонектин повышает чувствительность к инсулину, улучшая поглощение глюкозы в скелетных мышцах, ингибируя глюконеогенез и стимулируя β -окисление жирных кислот через рецептор адипонектина 1 (Adipo R1) и рецептор 2 [27]. Однако у пациентов с хронической сердечной недостаточностью повышенные концентрации адипонектина неэффективно связаны с последующей передачей сигналов, что приводит к функциональной резистентности к адипонектину [28]. Следовательно, в данном контексте, высокий уровень циркулирующего адипонектина при сердечной недостаточности свидетельствует о наличии защитного механизма, противодействующего резистентности к адипонектину и нарушенному энергетическому метаболизму [14].

Адипонектин и хрупкость у очень старых: еще один парадокс

Парадоксальные ассоциации между высоким уровнем адипонектина и смертностью заметны у пожилых людей даже без сердечно-сосудистых заболеваний или хронической болезни почек, что указывает на потенциальное участие этого адипокина в развитии ведущих гериатрических синдромов, таких как старческая астения и саркопения [14]. Данный вопрос активно изучался в когортном исследовании SONIC: исследовались возрастные различия и сходства в факторах, влияющих на здоровое старение,

в том числе психологическое и социальное благополучие, медицинские и стоматологические аспекты долгожительства [29]. У 353 пожилых японцев выявили связь между циркулирующим адипонектином и развитием старческой астении: исследователи обнаружили значительно более высокие уровни адипонектина у хрупких пациентов. Более того, многомерный логистический регрессионный анализ подтвердил, что повышенный уровень адипонектина, более низкая расчетная скорость клубочковой

фильтрации и более низкий уровень гемоглобина были независимыми факторами, определяющими развитие старческой астении. Потеря веса, низкая мышечная масса и плохое физическое функционирование являются основными компонентами хрупкости у пожилых людей [30]. Среди 2821 участника исследования HEALTH ABC, которым была выполнена двухэнергетическая абсорбционная денситометрия всего тела, обнаружили независимую связь между циркулирующим адипонектином, составом тела, физическим функционированием и смертностью [31]. Авторы отметили значительную взаимосвязь между высоким содержанием адипонектина и потерей веса, низкой мышечной массой и силой. Адипонектин был в значительной степени связан с повышенным риском инвалидности и смертности от всех причин. Однако, при корректировке на потерю веса и физическую работоспособность на исходном уровне, связь была ослаблена и более не значима. На основе этих результатов исследователи предположили, что высокий уровень адипонектина у очень старых людей может представлять собой компенсаторную

реакцию на низкую доступность энергии в условиях голодания. Интересно, что высокий уровень адипонектина в плазме связан с низкой функциональной способностью у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, что указывает на то, что этот адипокин может быть маркером кахексии при хронической сердечной недостаточности [32]. Более того, среди 1303 пациентов с хронической болезнью почек, находящихся на преддиализной стадии, Hуанн Y. Y. и соавт. продемонстрировали, что более высокий уровень адипонектина был связан с белковой недостаточностью, определяемой гипоальбуминемией, низким ИМТ, низкой экскрецией креатинина с мочой и низким потреблением белка [33]. В совокупности эти эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что циркулирующий адипонектин может быть полезным биомаркером катаболических процессов, таких как саркопения и кахексия, при хронических состояниях, которые часто связаны с потерей веса и мышечной массы, а также с высоким риском смертности среди пожилых людей [14].

Высокий уровень адипонектина у долгожителей: возможные компенсаторные реакции для поддержания метаболического и окислительно-восстановительного гомеостаза

В отличие от полезных метаболических и кардиопротекторных эффектов адипонектина, наблюдаемых на моделях долгоживущих животных, эпидемиологические данные подтверждают парадоксальную взаимосвязь между высокими уровнями адипонектина и неблагоприятными исходами при сердечно-сосудистых заболеваниях и наличием гериатрических синдромов у человека [14]. Большинство исследований долгожителей, направленных на изучение циркуляции адипонектина, являются перекрестными и включают относительно небольшой размер выборки, что создает ограничения в выяснении причинно-следственной связи между высоким содержанием адипонектина и долгожительством. Ученые оценили 38 связанных с возрастом циркулирующих биомаркера почти у 5000 здоровых пожилых людей, участвовавших в семейном исследовании по изучению продолжительности жизни, в возрасте от 25 до 110 лет, и 34 биомаркера имели статистически значимую связь с возрастом [34]. Среди них — адипонектин и NT-proBNP показали сходные коэффициенты корреляции с возрастом ($r = 0,3178$, $p < 0,001$; $r = 0,3793$, $p < 0,001$ соответственно), хотя корреляция между этими двумя биомаркерами не показана. Их результаты свидетельствуют о том, что высокий уровень адипонектина у долгожителей может быть следствием преклонного возраста, даже без распространенных сердечно-сосудистых заболеваний. Чтобы изучить прогностическую значимость адипонектина, ученые исследовали связь между набором адипокинов и смертностью от всех причин в проспективном когортном исследовании 252 долгожителей в возрасте 100–108 лет [35]. В данной работе отмечена значительная связь низкого уровня

лептина и высокого уровня фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) с более высоким риском смертности. Связь между ФНО-альфа и смертностью была увеличена в группе с более низким ИМТ по сравнению с группой сравнения, что позволяет предположить, что катаболические состояния, такие как саркопения и кахексия, способствуют высокой смертности у долгожителей, по крайней мере, у людей с низким ИМТ. Однако уровни адипонектина в плазме не были связаны со смертностью в общей выборке или в группе с более низким ИМТ. Таким образом, результаты данного исследования не подтверждают парадоксальную связь между высоким содержанием адипонектина и повышенной смертностью долгожителей. Возможно, именно высокие уровни адипонектина у долгожителей могут отражать компенсаторную реакцию на поддержание метаболического гомеостаза и противодействие окислительному стрессу и воспалению, которые имеют значение при катаболических состояниях, таких как саркопения и хроническая сердечная недостаточность.

Учитывая результаты имеющихся исследований, можно предположить, что адипонектин — это протективный адипокин, который в достаточно высоких концентрациях присутствует у долгожителей при здоровом старении [4, 5, 14]. Высокий уровень адипонектина связан с низким уровнем инсулина и низким уровнем индекса инсулинорезистентности, а также с метаболически благоприятным липидным профилем, который, обуславливает низкий риск развития ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2 типа [2, 8, 9, 10]. У пациентов же с катаболическими состояниями, такими как хроническая сердечная недостаточность и саркопения,

адипонектин активируется как часть компенсаторных механизмов против воспаления и окислительного стресса [14, 18, 31–34]. Как только компенсаторные реакции истощаются, в случае резистентности к адипонектину, высокие уровни адипонектина предсказывают высокую смертность на поздней

стадии заболевания или патологического старения [33, 34, 35]. Однако необходимы дальнейшие исследования с определением адипонектина и других биомаркеров в динамике, чтобы лучше понять роль, которую играет адипонектин в содействии здоровому старению и долголетию.

Литература | References

- Vavilova T. P., Pleten' A. P., Mikheev R. K. Biological role of adipokines and their association with morbid conditions. *Voprosy pitaniia. [Problems of Nutrition]*. 2017; 86 (2): 5–13. (in Russ.) doi: 10.24411/0042-8833-2017-00028.
Вавилова Т. П., Плетень А. П., Михеев Р. К. Биологическая роль адипокинов как маркеров патологических состояний. *Вопр. питания*. 2017. Т. 86. № 2. С. 5–13. doi: 10.24411/0042-8833-2017-00028.
- Dzugkoev S. G., Dzugkoeva F. S., Mozhaeva I. V., Margieva O. I. Adipokines, Obesity and metabolic disorders. *Modern problems of science and education*. 2020;(6). (in Russ.) Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30321> (Accessed: 05.05.2023.)
Дзугкоев С. Г., Дзугкоева Ф. С., Можяева И. В., Маргиева О. И. Адипокины, Ожирение и метаболические нарушения. *Современные проблемы науки и образования*. –2020. –№ 6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30321>.
- Unger R. H. Longevity, lipotoxicity and leptin: the adipocyte defense against feasting and famine. *Biochimie*. 2005 Jan;87(1):57–64. doi: 10.1016/j.biochi.2004.11.014.
- Kotovskaya Yu. V., Tkacheva O. N., Runikhina N. K. et al. Study of longevity: current status of the problem and prospects. Part 1. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2017; 16(3): 75–80. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2017-3-75-80.
Котовская Ю. В., Ткачева О. Н., Рунихина Н. К. и др. Изучение долгожительства: современный статус проблемы и перспективы. Часть 1. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 16(3): 75–80. doi: 10.15829/1728-8800-2017-3-75-80.
- Kotovskaya Yu. V., Tkacheva O. N., Runikhina N. K. et al. Study of longevity: current status of the problem and prospects. Part 2. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2017; 16(6): 133–138. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2017-6-133-138.
Котовская Ю. В., Ткачева О. Н., Рунихина Н. К., и др. Изучение долгожительства: современный статус проблемы и перспективы. Часть 2. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 16(6): 133–138. doi: 10.15829/1728-8800-2017-6-133-138.
- Longo V. D., Finch C. E. Evolutionary medicine: from dwarf model systems to healthy centenarians? *Science*. 2003 Feb 28;299(5611):1342–6. doi: 10.1126/science.1077991.
- McCay C. M., Crowell M. F., Maynard L. A. The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size. *Nutrition*. 1989 May-Jun;5(3):155–71; discussion 172. PMID: 2520283.
- Martyushev-Poklad A. V., Yankevich D. S., Petrova M. V., Savitskaya N. G. Two models of the development of insulin resistance and a strategy for combating age-related diseases: a review of the literature. *Problems of endocrinology*. 2022;68(4):59–68. (In Russ.) doi: 10.14341/probl13090.
Мартюшев-Поклад А. В., Янкевич Д. С., Петрова М. В., Савицкая Н. Г. Две модели развития инсулинорезистентности и стратегия борьбы с возрастзависимыми заболеваниями: обзор литературы. *Проблемы эндокринологии*. 2022;68(4):59–68. doi: 10.14341/probl13090.
- Paolisso G., Gambardella A., Ammendola S. et al. Glucose tolerance and insulin action in healthy centenarians. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 1996 May;270(5 Pt 1): E890–4. doi: 10.1152/ajpendo.1996.270.5.E890.
- Wijsman C. A., Rozing M. P., Streefland T. C. et al. Familial longevity is marked by enhanced insulin sensitivity. *Aging Cell*. 2011 Feb;10(1):114–21. doi: 10.1111/j.1474-9726.2010.00650.x.
- Takayama M., Hirose N., Arai Y. et al. Morbidity of Tokyo-area centenarians and its relationship to functional status. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007 Jul;62(7):774–82. doi: 10.1093/gerona/62.7.774.
- Motta M., Bennati E., Ferlito L. et al. Successful aging in centenarians: myths and reality. *Arch Gerontol Geriatr*. 2005 May-Jun;40(3):241–51. doi: 10.1016/j.archger.2004.09.002.
- Evert J., Lawler E., Bogan H., Perls T. Morbidity profiles of centenarians: survivors, delayers, and escapers. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003 Mar;58(3):232–7. doi: 10.1093/gerona/58.3.m232.
- Arai Y., Kamide K., Hirose N. Adipokines and Aging: Findings From Centenarians and the Very Old. *Front Endocrinol*. 2019;10:142. doi: 10.3389/fendo.2019.00142.
- Blüher M., Kahn B. B., Kahn C. R. Extended longevity in mice lacking the insulin receptor in adipose tissue. *Science*. 2003 Jan 24;299(5606):572–4. doi: 10.1126/science.1078223.
- Paolisso G., Ammendola S., Del Buono A. et al. Serum levels of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 in healthy centenarians: relationship with plasma leptin and lipid concentrations, insulin action, and cognitive function. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Jul;82(7):2204–9. doi: 10.1210/jcem.82.7.4087.
- Lana A., Valdés-Bécares A., Buño A. et al. Serum leptin concentration is associated with incident frailty in older adults. *Aging Dis*. 2017 Apr 1;8(2):240–249. doi: 10.14336/AD.2016.0819.
- Arai Y., Nakazawa S., Kojima T. et al. High adiponectin concentration and its role for longevity in female centenarians. *Geriatr Gerontol Int*. 2006;6:32–9. doi: 10.1111/j.1447-0594.2006.00304.x.
- Bik W., Baranowska-Bik A., Wolinska-Witort E. et al. The relationship between adiponectin levels and metabolic status in centenarian, early elderly, young and obese women. *Neuro Endocrinol Lett*. 2006 Aug;27(4):493–500. PMID: 16891987.
- Atzmon G., Pollin T. I., Crandall J. et al. Adiponectin levels and genotype: a potential regulator of life span in humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008 May;63(5):447–53. doi: 10.1093/gerona/63.5.447.
- Kistorp C., Faber J., Galatius S. et al. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2005 Sep 20;112(12):1756–62. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.530972.
- Boyarinova M. A., Rotar O. P., Konradi A. O. Adipokines and cardiometabolic syndrome. *Arterial Hypertension*.

- 2014;20(5):422–432. (In Russ.) doi: 10.18705/1607-419X-2014-20-5-422-432.
- Бояринова М. А., Ротарь О. П., Кондради А. О. Адипокины и кардиометаболический синдром. Артериал. гипертензия. 2014;20(5):422–432. doi: 10.18705/1607-419X-2014-20-5-422-432.
23. Chuchelina O. A. Adipokines of adipose tissue and their role in the progression of kidney pathology. *Int Med J*. 2015;(2):25–27. (In Russ.)
- Чучелина О. А. Адипокины жировой ткани и их роль в прогрессировании патологии почек. *Международ. мед. журн.* 2015. № 2. С. 25–27.
24. Singer J. R., Palmas W., Teresi J. et al. Adiponectin and all-cause mortality in elderly people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012 Sep;35(9):1858–63. doi: 10.2337/dc11-2215.
25. Sook Lee E., Park S. S., Kim E. et al. Association between adiponectin levels and coronary heart disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2013 Aug;42(4):1029–39. doi: 10.1093/ije/dyt087.
26. Scarale M. G., Fontana A., Trischitta V. et al. Circulating adiponectin levels are paradoxically associated with mortality rate. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Nov 1. doi: 10.1210/jc.2018-01501.
27. Iwabu M., Yamauchi T., Okada-Iwabu M. et al. Adiponectin and AdipoR1 regulate PGC-1 α and mitochondria by Ca²⁺ and AMPK/SIRT1. *Nature*. 2010 Apr 29;464(7293):1313–9. doi: 10.1038/nature08991.
28. Van Berendoncks A. M., Garnier A., Beckers P. et al. Functional adiponectin resistance at the level of the skeletal muscle in mild to moderate chronic heart failure. *Circ Heart Fail*. 2010 Mar;3(2):185–94. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.885525.
29. Gondo Y., Masui Y., Kamide K. et al. SONIC study: a longitudinal cohort study of the older people as part of a centenarian study. In: Pachana NA, editor. *Encyclopedia of Geropsychology*. 2016. Singapore: Springer Science+Business Media. doi: 10.1007/978-981-287-080-3_182-181.
30. Nagasawa M., Takami Y., Akasaka H. et al. High plasma adiponectin levels are associated with frailty in a general old-old population: the septuagenarians, octogenarians, nonagenarians investigation with centenarians study. *Geriatr Gerontol Int*. 2018 Jun;18(6):839–846. doi: 10.1111/ggi.13258.
31. Baker J. F., Newman A. B., Kanaya A. et al. The adiponectin paradox in the elderly: associations with body composition, physical functioning, and mortality. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019 Jan 16;74(2):247–253. doi: 10.1093/gerona/gly017.
32. Laoutaris I. D., Vasiliadis I. K., Dritsas A. et al. High plasma adiponectin is related to low functional capacity in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2010 Oct 8;144(2):230–1. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.12.126.
33. Hyun Y. Y., Lee K. B., Oh K. H. et al. Serum adiponectin and protein-energy wasting in predialysis chronic kidney disease. *Nutrition*. 2017 Jan;33:254–260. doi: 10.1016/j.nut.2016.06.014.
34. Sebastiani P., Thyagarajan B., Sun F. et al. Age and sex distributions of age-related biomarker values in healthy older adults from the long life family study. *J Am Geriatr Soc*. 2016 Nov;64(11): e189–e194. doi: 10.1111/jgs.14522.
35. Arai Y., Takayama M., Gondo Y. et al. Adipose endocrine function, insulin-like growth factor-1 axis, and exceptional survival beyond 100 years of age. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008 Nov;63(11):1209–18. doi: 10.1093/gerona/63.11.1209.