

УДК 616.379-008.64+616.995.122.21]-018.26

<https://doi.org/10.23888/HMJ2023112131-140>

Пролиферативный потенциал жировой ткани при сахарном диабете 2 типа и суперинвазионном описторхозе

Р. М. Урузбаев^{1, 2✉}, Л. В. Вихарева¹, Ю. Ю. Копылова³, Т. А. Манакова², Н. В. Лебедев²

¹ Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Российская Федерация

² Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город», Тюмень, Российская Федерация

³ Бюро судебно-медицинской экспертизы, Омск, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку: Урузбаев Ринат Маратович, uruzbaevrm@mail.ru

АННОТАЦИЯ

Введение. В статье представлены результаты выявления пролиферативной активности адипоцитов и неоангиогенеза в жировой ткани у здоровых лиц, у умерших с сахарным диабетом 2 типа и с суперинвазионным описторхозом. Паразит является оригинальным фактором, запускающим продуктивные процессы, вследствие мутации многочисленных пролиферативных генов. Происходит инициация стволовых клеток с последующей дифференцировкой их по линиям различных дифферонов.

Цель. Выявить пролиферативные процессы и процессы неоангиогенеза жировой ткани при сахарном диабете 2 типа и суперинвазионном описторхозе.

Материалы и методы. Секционный материал (n = 58): 1 группа — здоровые лица (n = 10), 2 группа — умершие от случайных причин с сахарным диабетом 2 типа (n = 22), 3 группа — умершие насильственной смертью с суперинвазионным описторхозом, длительностью инвазии более 10 лет (n = 26). Материал подвергался рутинному гистологическому исследованию, в том числе были использованы гистохимические и иммуногистохимические методы окрашивания. Далее проводилась микроскопия с последующим статистическим анализом.

Результаты. Выявлено снижение пролиферативной активности клеток жировой ткани при сахарном диабете 2 типа и повышение показателей при описторхозной инвазии по сравнению со здоровыми лицами; при сахарном диабете преобладал гипертрофический вариант жировой ткани, происходило снижение объемной плотности кровеносных сосудов, в то время как у лиц с суперинвазионным описторхозом усиливался липолиз и процесс ангиогенеза.

Заключение. Можно предположить, что предиктором сахарного диабета 2 типа является низкая пролиферативная активность адипоцитов, низкая объемная плотность кровеносных сосудов и гипертрофический вариант жировой ткани. При высокой митотической активности и гиперпластическом варианте жировой ткани, как это происходит при суперинвазионном описторхозе, образуется протекторный эффект, который можно рассматривать в контексте предикторного фактора сахарного диабета 2 типа.

Ключевые слова: *жировая ткань; пролиферация; сахарный диабет; описторхоз*

Для цитирования:

Урузбаев Р. М., Вихарева Л. В., Копылова Ю. Ю., Манакова Т. А., Лебедев Н. В. Пролиферативный потенциал жировой ткани при сахарном диабете 2 типа и суперинвазионном описторхозе // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2023. Т. 11, № 2. С. 131–140. <https://doi.org/10.23888/HMJ2023112131-140>.

<https://doi.org/10.23888/HMJ2023112131-140>

Proliferative Potential of Adipose Tissue in Type 2 Diabetes Mellitus and Superinvasive Opisthorchiasis

Rinat M. Uruzbayev^{1, 2✉}, Larisa V. Vikhareva¹, Yuliya Yu. Kopylova³, Tat'yana A. Manakova², Nikita V. Lebedev²

¹ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation

² Multidiscipline Clinical Medical Center “Medical City”, Tyumen, Russian Federation

³ Medical Examiner’s Office, Omsk, Russian Federation

Corresponding author: Rinat M. Uruzbayev, uruzbaevrm@mail.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION: The article presents the results of studying the proliferative activity of adipocytes and of neoangiogenesis in adipose tissue in healthy individuals, in those who died with type 2 diabetes mellitus and with superinvasive opisthorchiasis. The parasite is the original factor that triggers productive processes due to the mutation of numerous proliferative genes. Stem cells are initiated with their subsequent differentiation along the lines of various differons.

AIM: to identify proliferative processes and processes of neoangiogenesis of adipose tissue in type 2 diabetes mellitus and superinvasive opisthorchiasis.

MATERIALS AND METHODS: sectional material (n = 58): group 1 — healthy individuals (n = 10), group 2 — deceased with type 2 diabetes mellitus from accidental causes (n = 22), group 3 — persons with superinvasive opisthorchiasis died by violence, with duration of invasion more than 10 years (n = 26). The material was subjected to routine histological examination, including histochemical and immunohistochemical staining methods. Further, microscopy was carried out with subsequent statistical analysis.

RESULTS: reduction of the proliferative activity of adipose tissue cells in type 2 diabetes mellitus and increase in the parameters in opisthorchiasis invasion compared with healthy individuals were revealed; in diabetes mellitus, the hypertrophic variant of adipose tissue prevailed, the volumetric density of blood vessels decreased, while in patients with superinvasive opisthorchiasis, lipolysis and angiogenesis increased.

CONCLUSION: predictors of type 2 diabetes mellitus were assumed to be low proliferative activity of adipocytes, low volumetric density of blood vessels and hypertrophic variant of adipose tissue. With high mitotic activity and hyperplastic variant of adipose tissue, like in superinvasive opisthorchiasis, a protective effect is formed, which can be considered in the context of a predictor factor of type 2 diabetes mellitus.

Keywords: *adipose tissue; proliferation; diabetes mellitus; opisthorchiasis*

For citation:

Uruzbayev R. M., Vikhareva L. V., Kopylova Yu. Yu., Manakova T. A., Lebedev N. V. Proliferative Potential of Adipose Tissue in Type 2 Diabetes Mellitus and Superinvasive Opisthorchiasis. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2023;11(2):131–140. <https://doi.org/10.23888/HMJ2023112131-140>.

Введение

Жировая ткань (ЖТ) является видом соединительной ткани, которая выполняет обширные эндокринные функции. Современные знания в области медицины позволяют рассматривать жировую клетку как сложную высоко дифференцированную единицу, которая обладает широким диапазоном секреторной активности [1]. Адипоциты являются источником гормонов, усиливающих эффект инсулиновой резистентности [2, 3].

Жировая ткань обладает прямым репликативным потенциалом: число стволовых клеток в 1 см³ значительно превышает таковой показатель в костном мозге, поэтому жировая ткань активно участвует в регенераторном процессе, в том числе при трансплантации органов и формировании грануляционной ткани [4]. Кроме этого, полностью дифференцированные адипоциты имеют стволовой и дедифференцированный потенциал; такая способность жировых и эндотелиальных клеток из мезенхимальных стволовых клеток выше, чем у стволовых клеток костного мозга. Следовательно, ангиогенез в развивающейся жировой ткани является более устойчивым за счет рекрутирования именно местных мезенхимальных стволовых клеток. Пролиферативный потенциал жировой ткани опосредованно способствует ангиогенезу и неоваскуляризации, а эндотелий сосудов в свою очередь секретирует молекулы, которые способствуют пролиферации и дифференцировке преадипоцитов. Взаимозависимое влияние этих двух составляющих являются важным условием в становлении жировой ткани как важного участника в регенерации [5].

Избыточный вес, ожирение и малоподвижный образ жизни являются основными этиологическими факторами развития сахарного диабета 2 типа, т.к. избыточная масса тела способствует значительной инсулинорезистентности. Ожирение при сахарном диабете 2 типа носит всегда компенсаторный характер и связано это со снижением пролиферативной активности клеток ЖТ. Кроме того, ЖТ и высокие

концентрации свободных жирных кислот в организме при сахарном диабете 2 типа обладают нежелательным воздействием на эндокринный аппарат поджелудочной железы, что способствует снижению ее гормональной функции [6]. Это затрагивает также клетки и других органов — кардиомиоцитов, гепатоцитов и ведет к их повреждению и хронической дисфункции [7]. Следовательно, поиск ранних маркеров сахарного диабета 2 типа является актуальной научно-практической проблемой.

Паразит (*Opisthorchis felineus*, Rivolta, 1884) для формирования оптимального объеманутрицевтического субстрата образует уникальный комплекс воздействий на хозяина, заключающийся прежде всего в пролиферативном эффекте не только в органах и тканях, где вегетирует кошачья двуустка, но и вне эконииш [8]. Это реализуется посредством продукции белка гранулина, который входит в состав секретама гельминта и приводит к запуску выраженного пролиферативного эффекта в различных органах макроорганизма [9, 10]. Изучение влияния паразита на пролиферативный потенциал жировой ткани и состояние ее микроциркуляторного русла в научной литературе не представлено.

Цель. Выявить пролиферативные процессы и процессы неоангиогенеза жировой ткани при сахарном диабете 2 типа и суперинвазионном описторхозе.

Материалы и методы

Исследование жировой ткани проведено на 58 секционных наблюдениях. Материал для морфологических исследований был получен из прозектур медицинских учреждений, расположенных на территории гипер- и мезоэндемических очагов (Ханты-Мансийский автономный округ, Тюменская и Омская области) в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации и с разрешения локального этического комитета Тюменского государственного медицинского университета (протокол № 98 от 26 февраля 2021 г.). Для анализа материала были сформированы группы: I — контрольная — здоровые лица, умершие от случайных

причин ($n = 10$): мужчин — 5, женщин — 5, возраст колебался от 42 до 82 лет, медиана — 54 года. II группа — лица, у которых в анамнезе и при вскрытии имелся сахарный диабет 2 типа более 10 лет ($n = 22$): мужчин — 13, женщин — 9, соотношение $\approx 1,5/1$, возраст колебался от 34 до 77 лет, медиана — 58 лет. III группа — умершие насильственной смертью с суперинвазивным описторхозом, длительность инвазии более 10 лет ($n = 26$): мужчин — 17, женщин — 9, соотношение $\approx 2,0/1$, возраст колебался от 38 до 89 лет, медиана — 64 года. Образцы жировой ткани отбирали в области передней брюшной стенки, отступая на 10 см правее от пупочного кольца. Фрагменты фиксировали в 10% нейтральном формалине, заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону и проводили импрегнацию серебра по Фугу. Иммуногистохимические методики проводили в соответствии со стандартными протоколами с применением моноклональных антител: моноклональные кроличьи антитела к Ki-67 (Clone SP6, Cell Marque), моноклональные мышьиные антитела к человеческим эндотелиальным клеткам CD31, клон QBEND/10 («Diagnostic BioSystems», США), в разведении 1:50. При разведении антител использовали разбавитель Antibody Diluent («SPRING Bioscience», США). Система детекции — Reveal Polyvalent HRP — DAB Detection System («SPRING Bioscience», США). Окраска проводилась ручным и аппаратным способом с использованием Autostainer 480S (Thermo Fisher Scientific, США). На условной единице площади окрашенных гематоксилином и эозином гистологических срезов жировой ткани проводили морфометрию адипоцитов, учитывали объемную плотность сосудов микроциркуляторного русла и их размерные характеристики. На срезах, окрашенных иммуногистохимическими методиками, на условной единице площади проводили подсчет клеток, в которых выявлялась экспрессия соответствующих белков. Подсчет иммунопозитивных клеток производили в 20 полях зрения каждого образца при ув. 400.

Статистическую обработку материала и расчеты показателей проводили с использованием статистического пакета программ Statistica для Windows ver. 10 и SPSS ver. 21, определяли среднее арифметическое и ошибку среднего арифметического ($M \pm m$). Достоверность различий сравниваемых средних величин определяли на основании критерия Стьюдента для заданного порога вероятности безошибочных прогнозов. Достоверным считали различие между сравниваемыми рядами с уровнем доверительной вероятности 95% и выше. Если $p < 0,05$, то это означало, что ряды совпадают на 95% на уровне доверительной вероятности. При расчетах учитывали, что распределение исследуемых признаков было близким к нормальному.

Результаты

При изучении висцерального жира в контрольной группе имели место организованные расположения адипоцитов в рыхлой соединительной ткани, которые формировали дольки. Жировые клетки имели округлую форму, размерами $110,2 \pm 20,47$ мкм в диаметре, цитоплазма их отчетливо определялась, всю основную часть занимала окрашенная вакуоль, сами клетки были расположены достаточно плотно. При проведении иммуногистохимического исследования наблюдалась экспрессия маркера Ki-67 в цитоплазме адипоцитов, которая составляла $4,2 \pm 1,7\%$, также в соединительной ткани наблюдалась слабая экспрессия маркера CD31. Кроме специализированных клеток в висцеральном жире содержалось большое количество тонкостенных сосудов, а в стенках крупных сосудов наблюдали *vasa vasorum* (рис. 1). Кровеносные сосуды располагались в соединительнотканых прослойках между скоплениями адипоцитов. Объемная плотность кровеносных сосудов (MVDv) составляла 0,4%. В соединительной ткани присутствовали единичные макрофаги, лимфоциты и тканевые базофилы. Внеклеточный матрикс представлен коллагеном, фибронектином и ламинином.

При сахарном диабете 2 типа среди адипоцитов нормального размера наблюда-

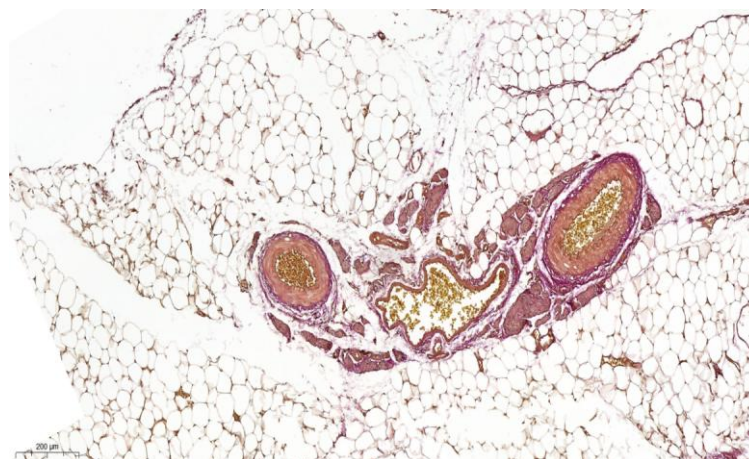


Рис. 1. Сосуды жировой ткани в контрольной группе. Окраска по Ван-Гизону. Ув. 200.

лись увеличенные в объеме клетки, средний диаметр которых составлял $220,17 \pm 30,0$ мкм, медианна данного показателя была в 2,4 раза больше, чем у лиц контрольной группы ($p < 0,01$). Имелась экспрессия стволовых CD31-позитивных

клеток вокруг сосудов, объемная плотность кровеносных сосудов (MVDv) составляла 0,21%. Индекс пролиферативной экспрессии Ki-67 составил $3,4 \pm 2,0\%$, что связано с пониженным адипогенным потенциалом жировой ткани (рис. 2).



Рис. 2. Жировая ткань при сахарном диабете 2 типа. Низкая пролиферативная активность адипоцитов и эндотелия стенок сосудов. Иммуногистохимическая реакция с маркером Ki-67. Ув. 200.

При сахарном диабете в жировой ткани наблюдалось активное воспаление с преобладанием макрофагальной инфильтрации, в трех наблюдениях присутствовали гемосидерофаги, а также выраженное склерозирование, что свидетельствует о том, что воспаление жировой ткани является важным фактором развития инсулинорезистентности, а гипергликемический индекс способствует повышению воспалительного фона (рис. 3).

При суперинвазионном описторхозе наблюдался обратный процесс, размеры

адипоцитов уменьшены, они становились мелкими, имели все характеристики, свойственные для преадипоцитов, и достигали меньших величин ($121,08 \pm 10,4$ мкм), ($p < 0,01$) (рис. 4). Индекс пролиферативной активности составлял $16,4 \pm 0,27\%$, что связано с воздействием секрета *Opisthorchis felinus*, который активно инициирует стволовые клетки в жировой ткани, а также способствует повышению адипогенного потенциала, который в дальнейшем стимулирует деление преадипоцитов.

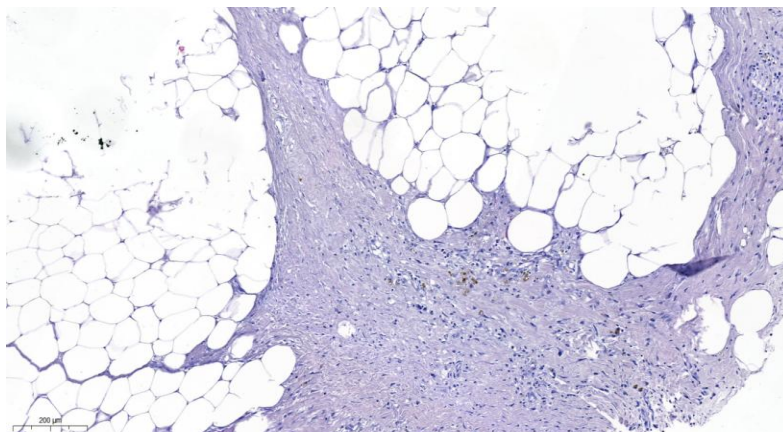


Рис. 3. Жировая ткань при сахарном диабете 2 типа. Фиброзирование жировой ткани с воспалительной инфильтрацией. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

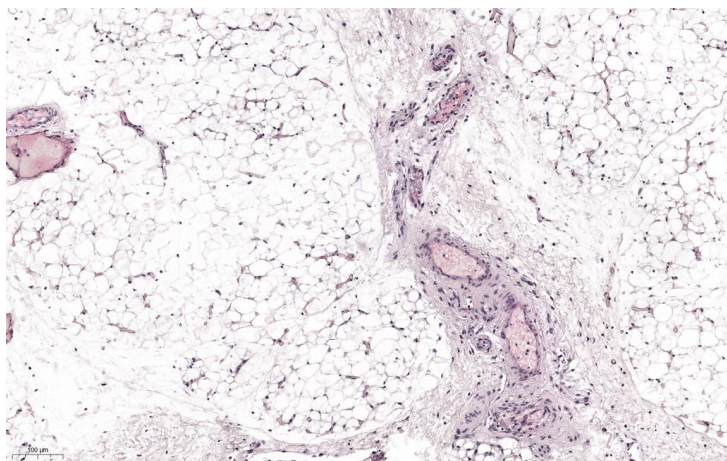


Рис. 4. Жировая ткань при суперинвазионном описторхозе. Уменьшенные в размерах адипоциты. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

В рыхлой соединительной ткани формировались сосуды, которые экспрессировали CD31, то есть формирование новообразованных сосудов происходит из прогениторных клеток путем васкулогенеза (рис. 5). Объемная плотность кровеносных сосудов составляла 0,56% (рис. 6). Ангиогенез — формирование сосудов из преобладающих капилляров (пролиферация эндотелия и перицитов) — был менее выражен (рис. 7).

При проведении ИГХ-исследования с моноклональными антителами к Ki-67 в

сосудах жировой ткани контрольной группы выявило низкую пролиферативную активную активность клеток. Количество пролиферирующих клеток находилось в пределах от 2,5% до 6,7%, и средняя величина составляла 4,2%. Наибольшее количество пролиферирующих клеток регистрировалось в третьей группе с суперинвазионным описторхозом, где этот показатель достигал 5,1% ($p < 0,001$), в сравнении с сахарным диабетом 2 типа ($p = 0,045$) (табл. 1).

Таблица 1. Содержание клеток, экспрессирующих маркеры CD31 и Ki-67 в эндотелии сосудов жировой ткани Me (Q25–Q75)

Антитело	Группа I	Группа II	Группа III
CD31 (количество)	7,1 (4,6–9,6)	4,2 (2,7–5,7)	8,7 (6,4–11,0)
Ki-67 (%)	4,2 (2,5–6,7)	3,4 (1,4–5,4)	5,1 (2,7–7,5)

Примечание: различия достоверны при ($p < 0,05$)

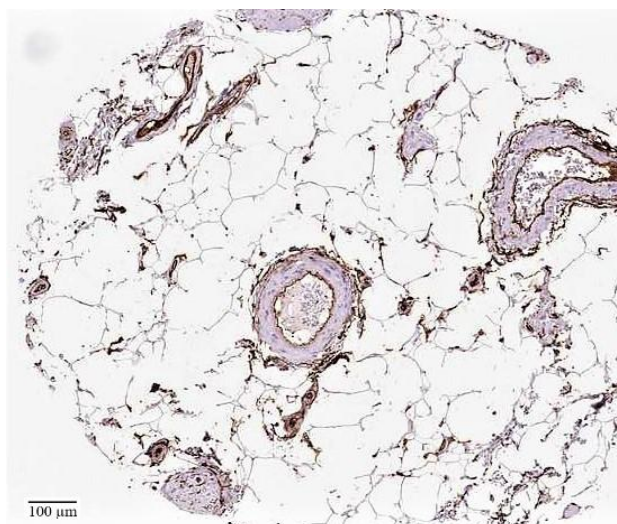


Рис. 5. Жировая ткань при суперинвазионном описторхозе. Мембранная экспрессия маркера CD31 в эндотелии сосудов. Иммуногистохимическая реакция с маркером CD31. Ув. 200.

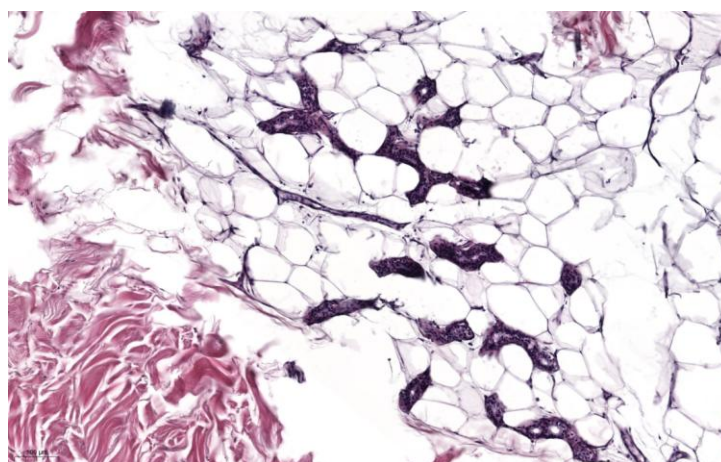


Рис. 6. Жировая ткань при суперинвазионном описторхозе. Пролiferация эндотелия образующихся сосудов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

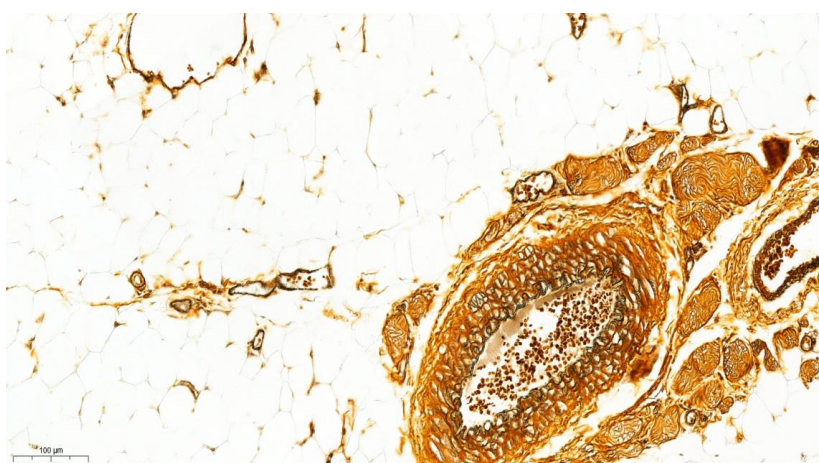


Рис. 7. Жировая ткань при суперинвазионном описторхозе. Формирование новообразованных сосудов и выраженное отложение коллагена уже в имеющихся. Импрегнация серебра по Фути. Ув. 100.

Обсуждение

Низкая пролиферативная активность стромальных клеток жировой ткани при сахарном диабете 2 типа связана с уменьшением образования новых клеток; это приводит к гипертрофии данных структур, что связано с понижением чувствительности к инсулину, и в конечном итоге, — к избыточному накоплению жира и выраженному воспалительному процессу, что в дальнейшем может проявиться инсулиновой резистентностью. Гипертрофический тип ожирения связан не только с увеличением в размерах адипоцитов, но и снижением объемной плотности кровеносных сосудов, что свидетельствует о нарушении микроциркуляции жировой ткани у пациентов с СД 2 типа [11, 12].

Opisthorchis felineus в своем жизненном цикле имеет определенную стратегию — сохранить и продолжить вид [9]. Именно поэтому одним из главных доминантных инстинктов, который он реализует, является нутритивный рефлекс. Под действием секрета (гранулина) паразита происходит запуск пролиферации собственных стволовых клеток, как в печени, которая является эконишей, то есть местом его вегетирования, так и более дистантных органов, таких как поджелудочная железа, почки, куда распространяется данный импульс [10]. Кроме секрета в последнее

время уделяют большое внимание экскреторно–секреторным продуктам, таким как гемозоин, который обуславливает иммуномодулирующее действие на органы-мишени [13, 14]. Выраженная активация стволовых клеток приводит к мощному запуску стволовых и транзиторных клеток жировой ткани, что впоследствии ведет к пролиферации адипоцитов, а также к процессам неоангиогенеза.

Заключение

Opisthorchis felineus, являясь оригинальным фактором, запускающим продуктивные процессы, вследствие мутации многочисленных пролиферативных генов усиливают липолиз, что ведет к уменьшению в размерах адипоцитов, а также увеличению ангиогенеза. Установление митотической активности клеток гиподермы у здоровых и у лиц с различными заболеваниями может послужить показателем риска развития сахарного диабета 2 типа и выявить протекторную роль сопутствующих заболеваний в контексте данной патологии. Дальнейшая работа по изучению жировой ткани при суперинвазионном описторхозе приведет к синтезу гранулина химическим путем для возможной терапии сахарного диабета 2 типа, а определение пролиферативного потенциала данной ткани — для последующей коррекции эндокринной функции.

Список источников

1. Матосян К.А., Оранская А.Н., Мкртумян А.М., и др. Биохимические маркеры ожирения у лиц 18–25 лет // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017. Т. 16, № 5. С. 34–39. doi: [10.15829/1728-8800-2017-5-34-39](https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-5-34-39)
2. Fernández-Alfonso M.S., Gil-Ortega M., García-Prieto C.F., et al. Mechanisms of Perivascular Adipose Tissue Dysfunction in Obesity // International Journal of Endocrinology. 2013. Vol. 2013. P. 402053. doi: [10.1155/2013/402053](https://doi.org/10.1155/2013/402053)
3. Meijer R.I., Serne E.H., Smulders Y.M., et al. Perivascular Adipose Tissue and Its Role in Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease // Current Diabetes Reports. 2011. Vol. 11, No. 3. P. 211–217. doi: [10.1007/s11892-011-0186-y](https://doi.org/10.1007/s11892-011-0186-y)
4. Мяделец О.Д., Стефаненко Е.В., Кухновец О.А. Морфологическая характеристика липидсодержащих и липидсинтезирующих структур кожного покрова человека в норме и при холодной смерти // Морфология. 2009. Т. 135, № 2. С. 62–65.
5. Zhao L., Johnson T., Liu D. Therapeutic angiogenesis of adipose-derived stem cells for ischemic diseases // Stem Cell Research & Therapy. 2017. Vol. 8, No. 1. P. 125. doi: [10.1186/s13287-017-0578-2](https://doi.org/10.1186/s13287-017-0578-2)
6. Маркелова А.В., Шварц Ю.Г. Прогрессирование хронической болезни почек и динамика факторов сердечно-сосудистого риска в течение 12 месяцев у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013. № 5. С. 16–21. doi: [10.15829/1728-8800-2013-5-16-21](https://doi.org/10.15829/1728-8800-2013-5-16-21)
7. Аметов А.С., Камынина Л.Л., Литвиненко В.М. Гипоадипонектинемия — маркер глюкозо- и липотоксичности у пациентов с сахарным диа-

- бетом типа 2 и висцеральным ожирением // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 7, № 2. С. 35–45. doi: [10.24411/2304-9529-2018-12003](https://doi.org/10.24411/2304-9529-2018-12003)
8. Бычков В.Г., Сергеева И.Н., Гладышев С.П., и др. Морфологические формы ожирения и в сочетании его с желчнокаменной болезнью // Медицинская наука и образование Урала. 2013. № 1 (73). С. 69–71.
 9. Петренко В.А., Пахарукова М.Ю., Ковнер А.В., и др. Секреция белка тиоредоксинпероксидазы кошачьей двуустки *Opisthorchis felineus* на модели экспериментального описторхоза // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2016. Т. 162, № 12. С. 743–747.
 10. Урузбаев Р.М., Морозов Е.Н., Хадиева Е.Д., и др. Способ исследования воздействия компонента секретома — гранулина *Opisthorchis felineus* на формирование новых островков поджелудочной железы. Патент РФ на изобретение № 2748382. Дата приоритета 29.10.2020. Опубликовано 25.05.2021. Доступно по: <https://patents.google.com/patent/RU2748382C1/ru>. Ссылка активна на 01.08.2022.
 11. Oh K.-J., Lee D., Kim W., et al. Metabolic Adaptation in Obesity and Type II Diabetes: Myokines, Adipokines and Hepatokines // International Journal of Molecular Sciences. 2016. Vol. 18, No. 1. P. 8. doi: [10.3390/ijms18010008](https://doi.org/10.3390/ijms18010008)
 12. Вербовой А.Ф., Цанова И.А., Вербовая Н.И. Адипокины и метаболические показатели у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с подагрой // Ожирение и метаболизм. 2016. Т. 13, № 1. С. 20–24. doi: [10.14341/omet2016120-24](https://doi.org/10.14341/omet2016120-24)
 13. Frese L., Dijkman P.E., Hoerstrup S.P. Adipose Tissue-Derived Stem Cells in Regenerative Medicine // Transfusion Medicine and Hemotherapy. 2016. Vol. 43, No. 4. P. 268–274. doi: [10.1159/000448180](https://doi.org/10.1159/000448180)
 14. Hammarstedt A., Gogg S., Hedjazifar S., et al. Impaired Adipogenesis and Dysfunctional Adipose Tissue in Human Hypertrophic Obesity // Physiological Reviews. 2018. Vol. 98, No. 4. P. 1911–1941. doi: [10.1152/physrev.00034.2017](https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2017)

References

1. Matosyan KA, Oranskaya AN, Gurevich KG, et al. Biochemical markers of obesity in the 18–25-year-old patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(5):34–39. (In Russ). doi: [10.15829/1728-8800-2017-5-34-39](https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-5-34-39)
2. Fernández-Alfonso MS, Gil-Ortega M, García-Prieto CF, et al. Mechanisms of Perivascular Adipose Tissue Dysfunction in Obesity. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:402053. doi: [10.1155/2013/402053](https://doi.org/10.1155/2013/402053)
3. Meijer RI, Serne EH, Smulders YM, et al. Perivascular Adipose Tissue and Its Role in Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease. *Curr Diab Rep*. 2011;11(3):211–7. doi: [10.1007/s11892-011-0186-y](https://doi.org/10.1007/s11892-011-0186-y)
4. Myadelets OD, Stefanenko YeV, Kukhnovets OA. Morphologic characteristic of lipid-containing and lipid-producing structures of human integument under normal conditions and in death caused by freezing. *Morphology*. 2009;135(2):62–5. (In Russ).
5. Zhao L, Johnson T, Liu D. Therapeutic angiogenesis of adipose-derived stem cells for ischemic diseases. *Stem Cell Res. Ther.* 2017;8(1):125. doi: [10.1186/s13287-017-0578-2](https://doi.org/10.1186/s13287-017-0578-2)
6. Markova AV, Schwartz YuG. Progressing chronic kidney disease and the 12-month dynamics of cardiovascular risk factors in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013;12(5):16–21. (In Russ). doi: [10.15829/1728-8800-2013-5-16-21](https://doi.org/10.15829/1728-8800-2013-5-16-21)
7. Ametov AS, Kamynina LL, Litvinenko VM. The hypoadiponectinemia as the marker of the glucotoxicity and the lipotoxicity at the patients with the type 2 diabetes mellitus and the visceral obesity. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2018;7(2):35–45. (In Russ). doi: [10.24411/2304-9529-2018-12003](https://doi.org/10.24411/2304-9529-2018-12003)
8. Bychkov VG, Sergeeva IN, Morphological forms of obesity and in connection with cholelithiasis. *Medicinskaja Nauka i Obrazovanie Urala*. 2013; (1):69–71. (In Russ).
9. Petrenko VA, Pakharukova MYu, Kovner AV, et al. Sekretniya belka tioredoksinperoksidazy koshach'yei dvuustki *Opisthorchis felineus* na modeli eksperimental'nogo opistorkhoza. *Byulleten Eksperimental'noy Biologii i Meditsiny*. 2016;162(12):743–7. (In Russ).
10. Uruzbaev RM, Morozov EN, Khadieva ED, et al. Method for studying effect of secretome component — granulin *opisthorchis felineus* on formation of new islets of the pancreas. Patent RUS No. 2748382. 29/10/2020. Publ. 25/05/2021. Available at: <https://patents.google.com/patent/RU2748382C1/ru>. Accessed: 2022 August 01. (In Russ).
11. Oh K-J, Lee D, Kim W, et al. Metabolic Adaptation in Obesity and Type II Diabetes: Myokines, Adipokines and Hepatokines. *Int J Mol Sci*. 2016;18(1):8. doi: [10.3390/ijms18010008](https://doi.org/10.3390/ijms18010008)
12. Verbovoy AF, Tsanova IA, Verbovaya NI. Adipokines and metabolic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus in combination with gout. *Obesity and Metabolism*. 2016;13(1):20–4. (In Russ). doi: [10.14341/omet2016120-24](https://doi.org/10.14341/omet2016120-24)
13. Frese L, Dijkman PE, Hoerstrup SP. Adipose Tissue-Derived Stem Cells in Regenerative Medicine. *Transfus Med Hemother*. 2016;43(4):268–74. doi: [10.1159/000448180](https://doi.org/10.1159/000448180)
14. Hammarstedt A, Gogg S, Hedjazifar S, et al. Impaired Adipogenesis and Dysfunctional Adipose Tissue in Human Hypertrophic Obesity. *Physiol Rev*. 2018;98(4):1911–41. doi: [10.1152/physrev.00034.2017](https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2017)

Дополнительная информация

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Этика. Использованы данные пациента в соответствии с письменным информированным согласием.

Информация об авторах:

[✉]Урузбаев Ринат Маратович — канд. мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии и судебной медицины Института фундаментальной медицины; врач-патологоанатом отделения онкоморфологии и ВТМИ Патологоанатомического бюро, SPIN: 8129-6109, <https://orcid.org/0000-0001-6883-0543>, e-mail: uruzbaevrm@mail.ru

Вихарева Лариса Владимировна — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой топографической анатомии и оперативной хирургии Института фундаментальной медицины, SPIN: 8574-1589, <https://orcid.org/0000-0001-6864-4417>, e-mail: vihareva@tyumsmu.ru

Копылова Юлия Юрьевна — врач-эксперт, <https://orcid.org/0000-0003-3221-185X>, e-mail: kopylova_y_y@rambler.ru

Манакова Татьяна Александровна — врач-патологоанатом отделения общей патологии Патологоанатомического бюро, <https://orcid.org/0009-0006-7409-9666>, e-mail: manakovata@mail.ru

Лебедев Никита Витальевич — врач-патологоанатом отделения общей патологии Патологоанатомического бюро, <https://orcid.org/0009-0005-3106-188X>, e-mail: pisatelfantast@mail.ru

Вклад авторов:

Урузбаев Р. М. — обоснование проведения, создание дизайна исследования, сбор клинического материала, написание текста статьи, анализ полученных материалов, редактирование статьи.

Вихарева Л. В. — обоснование проведения, создание дизайна исследования, анализ полученных материалов, редактирование статьи.

Копылова Ю. Ю. — сбор клинического материала, написание текста статьи.

Манакова Т. А. — сбор клинического материала, написание текста статьи.

Лебедев Н. В. — сбор клинического материала, написание текста статьи.

Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи — все соавторы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Funding. The authors declare no funding for the study.

Ethics. The data is used in accordance with the informed consent of patient.

Information about the authors:

[✉]Rinat M. Uruzbayev — MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine of the Institute of Fundamental Medicine; pathoanatomist of the Department of Oncomorphology of the Pathoanatomic Bureau, SPIN: 8129-6109, <https://orcid.org/0000-0001-6883-0543>, e-mail: uruzbaevrm@mail.ru

Larisa V. Vikhareva — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Topographic Anatomy and Operative Surgery of the Institute of Fundamental Medicine, SPIN: 8574-1589, <https://orcid.org/0000-0001-6864-4417>, e-mail: vihareva@tyumsmu.ru

Yuliya Yu. Kopylova — Expert Doctor, <https://orcid.org/0000-0003-3221-185X>, e-mail: kopylova_y_y@rambler.ru

Tat'yana A. Manakova — Pathologist of the Department of General Pathology of the Pathology Bureau, <https://orcid.org/0009-0006-7409-9666>, e-mail: manakovata@mail.ru

Nikita V. Lebedev — Pathologist of Department of General Pathology of the Pathology Bureau, <https://orcid.org/0009-0005-3106-188X>, e-mail: pisatelfantast@mail.ru

Contribution of the authors:

Uruzbayev R. M. — justification of the study, creation of the study design, collection of clinical material, writing the text of the article, analysis of the materials received, editing the article.

Vikhareva L. V. — justification of the study, creation of the design of the study, analysis of the materials received, editing of the article.

Kopylova Yu. Yu. — collection of clinical material, writing the text of the article.

Lebedev N. V. — collection of clinical material, writing the text of the article.

Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article all authors.

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