

DOI: 10.15690/vramn798

Е.С. Прокудина¹, Л.Н. Маслов¹, В.В. Иванов², И.Д. Беспалова²,
Д.С. Письменный¹, Н.С. Воронков¹¹ Научно-исследовательский институт кардиологии
ФГБУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»,
Томск, Российская Федерация² Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

Роль активных форм кислорода в патогенезе дисфункции адипоцитов при метаболическом синдроме: перспективы фармакологической коррекции

Установлено, что окислительный стресс вызывает инсулинорезистентность адипоцитов, способствует увеличению секреции адипоцитами лептина, IL6, TNF α . Под действием активных форм кислорода снижается секреция адипоцитами адипонектина. Метаболический синдром способствует окислительному стрессу в жировой ткани, с одной стороны, за счет увеличения продукции активных форм кислорода НАДФН-оксидазой, а с другой — вследствие снижения антиоксидантной защиты адипоцитов. Установлено, что ожирение само по себе может вызывать окислительный стресс. В патогенезе окислительного стресса адипоцитов важную роль играет хронический стресс, глюкокортикоиды, минералокортикоиды, ангиотензин II, TNF α . Средством выбора при лечении инсулинорезистентности остается метформин. Получены положительные результаты при лечении метаболического синдрома лозартаном. Антиоксиданты и флавоноиды оказывают положительное влияние на течение экспериментального метаболического синдрома.

Ключевые слова: метаболический синдром, окислительный стресс, адипоциты.

(Для цитирования: Прокудина Е.С., Маслов Л.Н., Иванов В.В., Беспалова И.Д., Письменный Д.С., Воронков Н.С. Роль активных форм кислорода в патогенезе дисфункции адипоцитов при метаболическом синдроме: перспективы фармакологической коррекции. *Вестник РАМН*. 2017;72(1):11–16. doi: 10.15690/vramn798)

11

Актуальность

Метаболический синдром (МС) — патологическое состояние, которое, согласно критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [1], характеризуется ожирением, инсулинорезистентностью, повышенным артериальным давлением, дислипидемией, микроаль-

буминурией. Кроме того, для пациентов с МС в 4 раза повышен риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [2]. Метаболический синдром широко распространен и в развитых, и в развивающихся странах. Так, в США этот синдром встречается у 33% взрослого населения [3], в Германии — у 19,4% женщин и 30,2% мужчин [4]. В Бразилии это нарушение обмена веществ

E.S. Prokudina¹, L.N. Maslov¹, V.V. Ivanov², I.D. Bespalova²,
D.S. Pismennyi¹, N.S. Voronkov¹¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences,
Tomsk, Russian Federation² Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

The Role of Reactive Oxygen Species in the Pathogenesis of Adipocyte Dysfunction in Metabolic Syndrome. Prospects of Pharmacological Correction

It is established that oxidative stress induces insulin resistance of adipocytes, increases secretion leptin, IL-6, TNF- α by adipocytes. Adiponectin secretion by adipocytes is reduced after the action of reactive oxygen species. Metabolic syndrome contributes to oxidative stress in adipose tissue, on the one hand due to the activation of production of reactive oxygen species by adipocyte NADPH-oxidase, and on the other hand by reducing the antioxidant defense adipocytes. It is found that obesity itself can induce oxidative stress. Chronic stress, glucocorticoids, mineralocorticoids, angiotensin-II, TNF- α play an important role in the pathogenesis of oxidative stress of adipocytes. Metformin remains the cure for the treatment of insulin resistance. The positive results in the treatment of metabolic syndrome by losartan were obtained. Antioxidants and flavonoids exhibit a positive impact on the course of the experimental metabolic syndrome.

Key words: metabolic syndrome, oxidative stress, adipocytes.

(For citation: Prokudina ES, Maslov LN, Ivanov VV, Bespalova ID, Pismennyi DS, Voronkov NS. The Role of Reactive Oxygen Species in the Pathogenesis of Adipocyte Dysfunction in Metabolic Syndrome. Prospects of Pharmacological Correction. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017;72(1):11–16. doi: 10.15690/vramn798)

отмечается у 29,6% жителей [5], на урбанизированных территориях Индии — у 23,2% населения (по данным ВОЗ) [6]. Среди пожилых жителей Москвы метаболическим синдромом чаще страдают женщины — 41,7% против 26,8% мужчин [7]. Изучением патогенеза МС исследователи занимаются порядка трех десятков лет [8], однако до сих пор механизм развития этого нарушения метаболизма во многом остается загадкой. В данном обзоре мы хотели обратить внимание читателя на роль активных форм кислорода (АФК) в патогенезе нарушения функционального состояния адипоцитов и, как следствие, развитии МС.

Окислительный стресс при метаболическом синдроме: экспериментальные данные

В 2003 г I. Taliog и соавт. опубликовали результаты своих экспериментов на адипоцитах, изолированных из жировой ткани мышей, находившихся на диете, обогащенной жирами [9]. Подобная диета приводила к формированию состояния, сходного с МС у человека. Изолированные адипоциты характеризовались инсулинорезистентностью и двукратным увеличением продукции АФК. У мышей линии ККАу с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа по сравнению с мышами линии C57BL/6 (без МС) было выявлено увеличение уровня малонового диальдегида (МДА) в плазме крови и белой жировой ткани, повышение концентрации H_2O_2 в плазме крови [10]. Ингибитор НАДФН (восстановленная форма никотинамидадениндинуклеотидфосфата)-оксидазы апоцинин снижал уровень МДА в белой жировой ткани у мышей линии ККАу и не влиял на содержание МДА в белом жире у мышей C57BL/6 [10]. Позднее А. Kurata и соавт. [11] также наблюдали увеличение уровня МДА в подкожной жировой ткани и H_2O_2 в плазме крови у мышей линии ККАу в сравнении с мышами линии C57BL/6.

Еще более показательными были эксперименты на мышцах с врожденным ожирением и инсулинорезистентностью (линии ob/ob и db/db) [12]. Оказалось, что уровень МДА в плазме крови и в белой жировой ткани этих мышей в 2 раза выше, чем у контрольных животных линии C57BL/6J. В экспериментах на крысах, находившихся на диете с повышенным содержанием фруктозы, которая, по мнению авторов, способствует формированию метаболического синдрома, было отмечено увеличение активности НАДФН-оксидазы в эпидидимальной жировой ткани [13]. Указанный фермент генерировал супероксидный радикал [13]. J.P. Farina и соавт. [14] в экспериментах на крысах, находившихся на диете с повышенным содержанием фруктозы, обнаружили активацию НАДФН-оксидазы в жировой ткани и повышение уровня МДА в плазме крови. Установлено, что не только НАДФН-оксидаза, но и митохондрии адипоцитов могут быть источником АФК [15]. У самок крыс МС вызывали с помощью овариоэктомии и питьевой воды с сахарозой (30%) [16]. Подобное воздействие через 6 мес приводило к инсулинорезистентности и ожирению. Уровень МДА в интраабдоминальном жире этих крыс был увеличен почти в 5 раз по сравнению с контрольной группой.

Одной из причин окислительного стресса у животных с ожирением является снижение антиоксидантной защиты адипоцитов. Так, у мышей линии ККАу с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа по сравнению с мышами линии C57BL/6 было выявлено снижение активности

супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы в белом жире [10]. Подобных изменений активности ферментов в печени и скелетных мышцах авторам не удалось обнаружить. Показано, что у мышей, находившихся на гиперкалорийной жировой диете, снижалась активность каталазы в жировой ткани [17], а у мышей линии ob/ob — глутатионпероксидазы в эпидидимальном жире [18]. В интраабдоминальном жире самок крыс с МС обнаружено снижение активности супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, каталазы [16].

Представленные данные свидетельствуют, что экспериментальный метаболический синдром способствует окислительному стрессу в жировой ткани.

Окислительный стресс при метаболическом синдроме: клинические данные

Клинические исследования, посвященные окислительному стрессу у пациентов с МС, немногочисленны. Как правило, говоря об окислительном стрессе у пациентов с МС, ссылаются на статью S. Fugukawa и соавт. [10]. Однако в действительности в статье нет данных за пациентов с МС: в исследование были включены здоровые добровольцы и люди с ожирением без сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Поскольку одним из признаков МС является артериальная гипертензия [1], факт исключения сердечно-сосудистых заболеваний говорит о том, что критерии отбора не предполагали участие пациентов с МС. Однако в исследовании, выполненном S. Fugukawa и соавт. [10], были получены интересные данные, о которых следует упомянуть. Авторами было установлено, что существует прямая корреляция между уровнем МДА и индексом массы тела. Кроме того, обнаружена обратная корреляция между уровнем МДА и концентрацией адипонектина в плазме крови [10]. В исследование, выполненное в Иране, было включено 37 пациентов с МС и 30 здоровых добровольцев [19]. Авторам не удалось выявить различия между группами по уровню МДА и антиоксидантной активности в сыворотке крови. Однако им удалось обнаружить увеличение общего оксидантного статуса сыворотки крови у пациентов с МС [19]. В наше исследование были включены пациенты с метаболическим синдромом и здоровые добровольцы (группа контроля) [20]. Диагноз МС ставился в соответствии с рекомендациями Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF) [21]. Материалом исследования послужила висцеральная жировая ткань, полученная во время хирургических вмешательств. Уровень АФК в адипоцитах определялся с помощью красителя дихлорфлуоресцеина диацетата (ДФХ-ДА) методом проточной лазерной цитофлуориметрии непосредственно в день выделения [22]. Результаты выражали в условных единицах (усл. ед.). Мы обнаружили, что продукция АФК в адипоцитах висцерального жира пациентов с МС увеличена в 5 раз ($p < 0,05$) — с $0,074 \pm 0,07$ усл. ед. в группе контроля ($n=29$) до $0,298 \pm 0,09$ усл. ед. в группе МС ($n=6$). Продукция АФК в мезенхимальных стромальных клетках висцерального жира больных с МС составляла $0,314 \pm 0,04$, а в группе контроля — $0,498 \pm 0,08$ усл. ед. ($p < 0,05$).

Представленные данные свидетельствуют о том, что метаболический синдром способствует окислительному стрессу в жировой ткани, главным образом за счет активации продукции АФК адипоцитами.

Окислительный стресс при ожирении

В исследовании, выполненном в Китае, было показано, что уровень МДА в плазме крови подростков с ожирением выше ($p < 0,01$), чем в группе ровесников без ожирения (контроль) [23]. В 2012 г. Karbownik-Lewinska и соавт. [24] обнаружили, что у пациентов с избыточным весом или ожирением по сравнению с добровольцами с нормальным весом уровень продуктов перекисного окисления липидов (МДА, 4-гидроксиалкенали) в сыворотке крови был увеличен и коррелировал с массой тела и индексом массы тела. Установлено, что у детей и подростков с инсулинорезистентностью и ожирением без сахарного диабета уровень МДА в сыворотке крови увеличен в 3,6 раза [25]. У пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа уровень лептина (один из основных адипокинов) в сыворотке крови увеличен в 2 раза, а концентрация МДА — на 32% по сравнению с группой контроля (без ожирения и диабета) [26]. В исследование E. Veseg и A. Çıraoğlu [27] было включено 150 больных ожирением и 120 добровольцев с нормальным весом. Индекс массы тела у тучных пациентов составлял 35, уровень общего холестерина был повышен, оценка инсулинорезистентности (Homeostatic model assessment: insulin resistance, HOMA-IR) — в 2 раза выше, чем в группе контроля (пациенты без ожирения). Концентрация лептина в плазме и уровень МДА в сыворотке крови больных ожирением превышали аналогичные показатели группы сравнения в 3 и 2 раза соответственно [27]. Следует отметить, что пациенты с ожирением, включенные в это исследование, по критериям ВОЗ практически соответствовали больным МС — у них отсутствовала только артериальная гипертензия.

Таким образом, ожирение может вызывать окислительный стресс. Вместе с тем следует отметить, что в указанных исследованиях не оценивалась продукция АФК жировой тканью, и источник МДА в крови пациентов с ожирением остался неизвестен.

Окислительный стресс как причина нарушения секреции жировой тканью адипонектина, лептина, IL6, TNFα

Известно, что в крови больных МС по сравнению с добровольцами без МС увеличен уровень лептина [28–31] и снижена концентрация адипонектина [29, 31, 32], что, по мнению многих исследователей [30, 33–35], имеет прямое отношение к патогенезу МС и сопутствующих осложнений. Оба гормона синтезируются адипоцитами [33]. У пациентов с МС повышен уровень провоспалительных цитокинов интерлейкина (Interleukin, IL) 6 и фактора некроза опухолей альфа (Tumor necrosis factor α, TNFα) [29, 36, 37]. Считают, что эти цитокины синтезируются макрофагами жировой ткани [33] и участвуют в патогенезе МС [35].

В экспериментах на культуре преадипоцитов мышей линии 3T3-L1 было показано, что окислительный стресс вызывает снижение секреции адипонектина [38]. В 2006 г. В. Chen и соавт. [39], выполняя эксперименты на культуре преадипоцитов 3T3-L1, обнаружили, что АФК снижают экспрессию мРНК адипонектина. В другом исследовании преадипоциты 3T3-L1 подвергали воздействию окислительного стресса, добавляя в среду инкубации H_2O_2 или глюкозооксидазу [40]. Оказалось, что такое воздействие вызывает снижение уровня адипонектина в адипоцитах и повышает продукцию TNFα и IL6. Снижение экс-

прессии мРНК адипонектина в культуре преадипоцитов 3T3-L1 после окислительного стресса наблюдали и другие ученые [41]. В 2015 г. Y. Pan и соавт. [42] обнаружили, что H_2O_2 в 2 раза снижала продукцию адипонектина 3T3-L1-адипоцитами и способствовала увеличению в 3 раза синтеза TNFα и IL6. Окислительный стресс, вызванный добавлением в среду инкубации 3T3-L1-адипоцитов H_2O_2 , вызывал увеличение мРНК лептина и IL6 и усиление секреции этих белков адипоцитами. Особенно заметно увеличивалась секреция IL6 [43].

Таким образом, в настоящее время показано, что окислительный стресс способствует снижению продукции адипонектина и увеличивает синтез и секрецию лептина, IL6 и TNFα адипоцитами.

Окислительный стресс как причина инсулинорезистентности адипоцитов

В 1997 г. в экспериментах с культурой 3T3-L1-адипоцитов было показано, что окислительный стресс приводит к снижению инсулинозависимого транспорта глюкозы в клетку [44]. Позднее в опытах на 3T3-L1-адипоцитах было показано, что инсулин вызывает транслокацию в клеточную мембрану переносчика глюкозы GLUT4 (Glucose transporter) [45], что обеспечивает усиление транспорта глюкозы в клетку. Окислительный стресс приводил к нарушению этого процесса. Установлено, что окислительный стресс способствовал снижению инсулининдуцированной активации протеинкиназы В в культуре 3T3-L1-адипоцитов, что, по мнению авторов, нарушало транслокацию GLUT4 в клеточную мембрану [46]. В 2003 г. I. Taliog и соавт. [47] показали, что окислительный стресс *in vivo* также способствует формированию инсулинорезистентности адипоцитов. Авторы установили, что четырехмесячная диета с повышенным содержанием жира вызывает у мышей ожирение и инсулинорезистентность, то есть у мышей формируется состояние, сходное с МС. Адипоциты изолировали из эпидидимального жира. Оказалось, что в присутствии глюкозы продукция АФК адипоцитами животных с МС увеличена почти в 2 раза по сравнению с контролем [47]. Участие АФК в формировании резистентности к инсулину подтверждают N. Houstis и соавт. [48]. Показано, что H_2O_2 способствует нарушению захвата глюкозы 3T3-L1-адипоцитами [40, 49].

Таким образом, окислительный стресс может вызывать формирование инсулинорезистентности адипоцитов.

Патогенез окислительного стресса и инсулинорезистентности адипоцитов

Патогенез окислительного стресса адипоцитов при МС во многом остается загадкой. В 2003 г. I. Taliog и соавт. [47] показали, что окислительный стресс изолированных адипоцитов мышей с МС отмечается только в присутствии глюкозы, т.е. гипергликемия может являться причиной окислительного стресса. Полагают, что причиной окислительного стресса при МС может служить увеличение содержания в крови и тканях свободных жирных кислот [50]. Установлено, что TNFα, уровень которого увеличен в крови пациентов с МС, может вызывать окислительный стресс адипоцитов [51, 52]. Вместе с тем нет убедительных данных о том, что гипергликемия, дислипидемия, повышенный уровень

TNF α являются первопричиной окислительного стресса и последующей инсулинорезистентности при формировании МС. Более привлекательной нам представляется гипотеза J.W. Eriksson [53], что первопричиной инсулинорезистентности и дислипидемии при МС является хронический стресс. Эта гипотеза подтверждается данными клинических наблюдений [54]. Действительно, клинические данные свидетельствуют о положительном влиянии лозартана, антагониста рецепторов ангиотезина II, на течение МС [42]. Установлено, что блокада минералокортикоидных рецепторов эплереноном уменьшает инсулинорезистентность и дисфункцию адипоцитов у мышей линий ob/ob и db/db с дисметаболическим состоянием, сходным с МС [12]. Установлено, что блокатор глюкокортикоидных рецепторов RU486 уменьшает дисфункцию жировой ткани у крыс линии DahlS.Z-Lepr(fa)/Lepr(fa) с МС [55].

Перспективы фармакологической коррекции инсулинорезистентности адипоцитов

Представленные данные свидетельствуют о том, что патогенетически обоснованным подходом к коррекции МС может быть применение антагонистов рецепторов ангиотезина II, блокаторов минералокортикоидных и глюкокортикоидных рецепторов. Представленные выше данные свидетельствуют о том, что эффективными препаратами для лечения МС могут оказаться антиоксиданты. Действительно, установлено, что антиоксидант апоцинин предупреждает возникновение дисфункции жировой ткани у крыс, находившихся на диете с высоким содержанием фруктозы [14]. Эксперименты на хомяках, получавших высококалорийные корма, показали, что ежедневное введение животным *per os* инкапсулированной супероксиддисмутазы способствует снижению жировой массы и уменьшает фиброз жировой ткани [57]. В 2015 г. М. Gao и соавт. опубликовали результаты экспериментов на крысах [58], получавших корма с повышенным содержанием жира. У них наблюдались ожирение, повышенный уровень МДА в сыворотке и инсулинорезистентность. В корм животных добавляли комплекс флавоноидов, который включал полифенолы зеленого чая и проантоцианидина, экстрагированного из косточек винограда. Оказалось, что флавоноиды способствуют уменьшению ожирения у мышей и снижают инсулинорезистентность. У крыс, находившихся на диете с повышенным содержанием жира, уровень МДА увеличивался в 2 раза по сравнению с группой контроля, в которой наблюдались животные с обычным рационом. Однако, если в корм крыс добавляли флавоноиды, то подобного увеличения уровня МДА не происходило [58]. Сходные результаты получили М.А. Vazquez Prieto и соавт. [59], которые выполняли опыты на крысах, находившихся на диете с повышенным содержанием жира. У животных от-

мечались увеличение уровня триглицеридов и повышение концентрации МДА при снижении уровня адипонектина в плазме крови, инсулинорезистентность, воспаление жировой ткани, увеличение массы эпидидимального жира. В корм крыс добавляли флавоноиды катехин и кверцетин в дозе 20 мг/кг в сутки. Группу контроля составили особи, получавшие обычный корм. Оказалось, что у крыс, получавших корм с повышенным содержанием жира, флавоноиды увеличивают уровень адипонектина почти до нормальных значений, снижают концентрацию триглицеридов и МДА в плазме крови. Одновременно снижалась инсулинорезистентность. Комбинация указанных флавоноидов действовала сильнее, чем каждый флавоноид по отдельности [59].

Заключение

Представленные данные свидетельствуют, что окислительный стресс вызывает инсулинорезистентность адипоцитов, способствует увеличению секреции адипоцитами лептина, IL6, TNF α . Под действием АФК снижается секреция адипоцитами адипонектина. Установлено, что ожирение само по себе может вызывать окислительный стресс. В патогенезе окислительного стресса адипоцитов важную роль играет хронический стресс, глюкокортикоиды, минералокортикоиды, ангиотензин II, TNF α . Получены положительные результаты при лечении метаболического синдрома лозартаном. По-прежнему средством выбора при лечении инсулинорезистентности остается метформин. Антиоксиданты и флавоноиды, большинство из которых также является антиоксидантами, оказывают положительное влияние на течение экспериментального метаболического синдрома.

Источник финансирования

Статья подготовлена в рамках реализации научной программы, поддержанной Российским научным фондом (грант № 14-15-00008).

Конфликт интересов

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

Выражение признательности

Авторы выражают признательность Н.А. Данильченко за техническую помощь.

ЛИТЕРАТУРА

1. who.int [Internet]. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 1999. 59 p. [cited 2017 Jan 21]. Available from: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/66040>.
2. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001;24(4):683–689. doi: 10.2337/diacare.24.4.683.
3. Aguilar M, Bhuket T, Torres S, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2003–2012. *JAMA*. 2015;313(19):1973–1974. doi: 10.1001/jama.2015.4260.
4. Block A, Schipf S, Van der Auwera S, et al. Sex- and age-specific associations between major depressive disorder and metabolic syndrome in two general population samples in Germany. *Nord J Psychiatry*. 2016;70(8):611–620. doi: 10.1080/08039488.2016.1191535.

5. de Carvalho Vidigal F, Bressan J, Babio N, Salas-Salvado J. Prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adults: a systematic review. *BMC Public Health*. 2013;13:1198. doi: 10.1186/1471-2458-13-1198.
6. Deepa M, Farooq S, Datta M, et al. Prevalence of metabolic syndrome using WHO, ATPIII and IDF definitions in Asian Indians: the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-34). *Diabetes Metab Res Rev*. 2007;23(2):127–134. doi: 10.1002/dmrr.658.
7. Metelskaya VA, Shkolnikova MA, Shalnova SA, et al. Prevalence, components, and correlates of metabolic syndrome (MetS) among elderly Muscovites. *Arch Gerontol Geriatr*. 2012;55(2):231–237. doi: 10.1016/j.archger.2011.09.005.
8. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595–1607. doi: 10.2337/diab.37.12.1595.
9. Talior I, Yarkoni M, Bashan N, Eldar-Finkelman H. Increased glucose uptake promotes oxidative stress and PKC- δ activation in adipocytes of obese, insulin-resistant mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;285(2):E295–E302. doi: 10.1152/ajpendo.00044.2003.
10. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2004;114(12):1752–1761. doi: 10.1172/JCI21625.
11. Kurata A, Nishizawa H, Kihara S, et al. Blockade of Angiotensin II type-1 receptor reduces oxidative stress in adipose tissue and ameliorates adipocytokine dysregulation. *Kidney Int*. 2006;70(10):1717–1724. doi: 10.1038/sj.ki.5001810.
12. Hirata A, Maeda N, Hiuge A, et al. Blockade of mineralocorticoid receptor reverses adipocyte dysfunction and insulin resistance in obese mice. *Cardiovasc Res*. 2009;84(1):164–172. doi: 10.1093/cvr/cvp191.
13. Marcus Y, Shefer G, Sasson K, et al. Angiotensin 1–7 as means to prevent the metabolic syndrome: lessons from the fructose-fed rat model. *Diabetes*. 2013;62(4):1121–1130. doi: 10.2337/db12-0792.
14. Farina JP, García ME, Alzamendi A, et al. Antioxidant treatment prevents the development of fructose-induced abdominal adipose tissue dysfunction. *Clin Sci (Lond)*. 2013;125(2):87–97. doi: 10.1042/CS20120470.
15. Wang CH, Wang CC, Huang HC, Wei YH. Mitochondrial dysfunction leads to impairment of insulin sensitivity and adiponectin secretion in adipocytes. *FEBS J*. 2013;280(4):1039–1050. doi: 10.1111/febs.12096.
16. Guerra RC, Zuñiga-Muñoz A, Guarner Lans V, et al. Modulation of the activities of catalase, Cu-Zn, Mn superoxide dismutase, and glutathione peroxidase in adipocyte from ovariectomised female rats with metabolic syndrome. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:175080. doi: 10.1155/2014/175080.
17. Okuno Y, Matsuda M, Kobayashi H, et al. Adipose expression of catalase is regulated via a novel remote PPAR γ -responsive region. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008;366(3):698–704. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.12.001.
18. Kobayashi H, Matsuda M, Fukuhara A, et al. Dysregulated glutathione metabolism links to impaired insulin action in adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;296(6):E1326–E1334. doi: 10.1152/ajpendo.90921.2008.
19. Hatami M, Saidijam M, Yadegarzari R, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ gene expression and its association with oxidative stress in patients with metabolic syndrome. *Chonnam Med J*. 2016;52(3):201–206. doi: 10.4068/cmj.2016.52.3.201.
20. Беспалова И.Д. Воспалительный процесс в патогенезе метаболического синдрома: дис. ... докт. мед. наук. — Томск; 2016. [Bespalova ID. *Vospalitel'nyi protsess v patogeneze metabolicheskogo sindroma*. [dissertation] Tomsk; 2016. (In Russ).] Доступно по: http://www.ssmu.ru/upload/filesarchive/files/Dissertacija_Bespalova_I_D_na_sai_t_file_1_3223.pdf. Ссылка активна на 23.01.2017.
21. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome — a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006;23(5):469–480. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x.
22. Model MA, Kukuruga MA, Todd RF. A sensitive flow cytometric method for measuring the oxidative burst. *J Immunol Methods*. 1997;202(2):105–111. doi: 10.1016/s0022-1759(96)00241-4.
23. Sun M, Huang X, Yan Y, et al. Rac1 is a possible link between obesity and oxidative stress in Chinese overweight adolescents. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20(11):2233–2240. doi: 10.1038/oby.2012.63.
24. Karbownik-Lewinska M, Szosland J, Kokoszko-Bilska A, et al. Direct contribution of obesity to oxidative damage to macromolecules. *Neuro Endocrinol Lett*. 2012;33(4):453–461. doi: 10.1016/j.nel.2012.04.002.
25. Habib SA, Saad EA, Elsharkawy AA, Attia ZR. Pro-inflammatory adipocytokines, oxidative stress, insulin, Zn and Cu: Interrelations with obesity in Egyptian non-diabetic obese children and adolescents. *Adv Med Sci*. 2015;60(2):179–185. doi: 10.1016/j.advms.2015.02.002.
26. Pandey G, Shihabudeen MS, David HP, et al. Association between hyperleptinemia and oxidative stress in obese diabetic subjects. *J Diabetes Metab Disord*. 2015;14:24. doi: 10.1186/s40200-015-0159-9.
27. Becer E, Çirakoğlu A. Association of the Ala16Val MnSOD gene polymorphism with plasma leptin levels and oxidative stress biomarkers in obese patients. *Gene*. 2015;568(1):35–39. doi: 10.1016/j.gene.2015.05.009.
28. Беспалова И.Д., Калюжин В.В., Рязанцева Н.В., и др. Влияние гиперлептинемии на качество жизни больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом // Артериальная гипертензия. — 2013. — Т.19. — №5 — С. 428–434. [Bespalova ID, Kalyuzhin VV, Ryzantseva NV, et al. The effect of the hyperleptinemia on the quality of life of hypertensive patients with metabolic syndrome. *Arterial'naya gipertenziya*. 2013;19(5):428–434. (In Russ).]
29. Kim SH, Chung JH, Song SW, et al. Relationship between deep subcutaneous abdominal adipose tissue and metabolic syndrome: a case control study. *Diabetol Metab Syndr*. 2016;8:10. doi: 10.1186/s13098-016-0127-7.
30. Velarde GP, Sherazi S, Kraemer DF, et al. Clinical and biochemical markers of cardiovascular structure and function in women with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 2015;116(11):1705–1710. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.09.010.
31. Lee SW, Jo HH, Kim MR, et al. Association between osteocalcin and metabolic syndrome in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292(3):673–681. doi: 10.1007/s00404-015-3656-7.
32. Yoon CY, Kim YL, Han SH, et al. Hypoadiponectinemia and the presence of metabolic syndrome in patients with chronic kidney disease: results from the KNOW-CKD study. *Diabetol Metab Syndr*. 2016;8:75. doi: 10.1186/s13098-016-0191-z.
33. Mlinar B, Marc J. New insights into adipose tissue dysfunction in insulin resistance. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49(12):1925–1935. doi: 10.1515/CCLM.2011.697.
34. Murdolo G, Bartolini D, Tortoioli C, et al. Lipokines and oxysterols: novel adipose-derived lipid hormones linking adipose dysfunction and insulin resistance. *Free Radic Biol Med*. 2013;65:811–820. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.08.007.
35. Nolan JJ, O'Gorman DJ. *Pathophysiology of the metabolic syndrome*. In: Beck-Nielsen H, editor. *The metabolic syndrome: pharmacology and clinical aspects*. Wien: Springer-Verlag; 2013. p. 17–42. doi: 10.1007/978-3-7091-1331-8_3.
36. Gonzalez-Jimenez E, Schmidt-Riovalle J, Sinausía L, et al. Predictive value of ceruloplasmin for metabolic syndrome in adolescents. *Biofactors*. 2016;42(2):163–170. doi: 10.1002/biof.1258.
37. Christiana UI, Casimir AE, Nicholas AA, et al. Plasma levels of inflammatory cytokines in adult Nigerians with the metabolic syndrome. *Niger Med J*. 2016;57(1):64–68. doi: 10.4103/0300-1652.180569.
38. Soares AF, Guichardant M, Cozzone D, et al. Effects of oxidative stress on adiponectin secretion and lactate production in 3T3-L1 adipocytes. *Free Radic Biol Med*. 2005;38(7):882–889. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.12.010.
39. Chen B, Lam KS, Wang Y, et al. Hypoxia dysregulates the production of adiponectin and plasminogen activator inhibitor-1 independent of reactive oxygen species in adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;341(2):549–556. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.01.004.
40. Monickaraj F, Aravind S, Nandhini P, et al. Accelerated fat cell aging links oxidative stress and insulin resistance in adipocytes. *J Biosci*. 2013;38(1):113–122. doi: 10.1007/s12038-012-9289-0.
41. Fukushima M, Okamoto Y, Katsumata H, et al. Growth hormone ameliorates adipose dysfunction during oxidative stress and inflammation and improves glucose tolerance in obese mice. *Horm Metab Res*. 2014;46(9):656–662. doi: 10.1055/s-0034-1381998.
42. Pan Y, Qiao QY, Pan LH, et al. Losartan reduces insulin resistance by inhibiting oxidative stress and enhancing insulin signaling transduction. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2015;123(3):170–177. doi: 10.1055/s-0034-1395658.

43. Kowalska K, Olejnik A. Cranberries (*Oxycoccus quadripetalus*) inhibit pro-inflammatory cytokine and chemokine expression in 3T3-L1 adipocytes. *Food Chem.* 2016;196:1137–1143. doi: 10.1016/j.foodchem.2015.10.069.
44. Rudich A, Kozlovsky N, Potashnik R, Bashan N. Oxidant stress reduces insulin responsiveness in 3T3-L1 adipocytes. *Am J Physiol.* 1997;272(5 Pt 1):E935–E940.
45. Rudich A, Tirosh A, Potashnik R, et al. Prolonged oxidative stress impairs insulin-induced GLUT4 translocation in 3T3-L1 adipocytes. *Diabetes.* 1998;47(10):1562–1569. doi: 10.2337/diabetes.47.10.1562.
46. Tirosh A, Potashnik R, Bashan N, Rudich A. Oxidative stress disrupts insulin-induced cellular redistribution of insulin receptor substrate-1 and phosphatidylinositol 3-kinase in 3T3-L1 adipocytes. A putative cellular mechanism for impaired protein kinase B activation and GLUT4 translocation. *J Biol Chem.* 1999;274(15):10595–10602. doi: 10.1074/jbc.274.15.10595.
47. Talior I, Yarkoni M, Bashan N, Eldar-Finkelman H. Increased glucose uptake promotes oxidative stress and PKC- δ activation in adipocytes of obese, insulin-resistant mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;285(2):E295–E302. doi: 10.1152/ajpendo.00044.2003.
48. Houstis N, Rosen ED, Lander ES. Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. *Nature.* 2006;440(7086):944–948. doi: 10.1038/nature04634.
49. Guo H, Ling W, Wang Q, et al. Cyanidin 3-glucoside protects 3T3-L1 adipocytes against H₂O₂- or TNF- α -induced insulin resistance by inhibiting c-Jun NH2-terminal kinase activation. *Biochem Pharmacol.* 2008;75(6):1393–1401. doi: 10.1016/j.bcp.2007.11.016.
50. Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity: implications for metabolic syndrome, diabetes, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, and cancer. *Obes Res Clin Pract.* 2013;7(5):e330–e341. doi: 10.1016/j.orcp.2013.05.004.
51. Kameji H, Mochizuki K, Miyoshi N, Goda T. β -Carotene accumulation in 3T3-L1 adipocytes inhibits the elevation of reactive oxygen species and the suppression of genes related to insulin sensitivity induced by tumor necrosis factor- α . *Nutrition.* 2010;26(11–12):1151–1156. doi: 10.1016/j.nut.2009.09.006.
52. Yen GC, Chen YC, Chang WT, Hsu CL. Effects of polyphenolic compounds on tumor necrosis factor- α (TNF- α)-induced changes of adipokines and oxidative stress in 3T3-L1 adipocytes. *J Agric Food Chem.* 2011;59(2):546–551. doi: 10.1021/jf1036992.
53. Eriksson JW. Metabolic stress in insulin's target cells leads to ROS accumulation — a hypothetical common pathway causing insulin resistance. *FEBS Lett.* 2007;581(19):3734–3742. doi: 10.1016/j.febslet.2007.06.044.
54. Kazakou P, Kyriazopoulou V, Michalaki M, et al. Activated hypothalamic pituitary adrenal axis in patients with metabolic syndrome. *Horm Metab Res.* 2012;44(11):839–844. doi: 10.1055/s-0032-1311632.
55. Nagasawa K, Matsuura N, Takeshita Y, et al. Attenuation of cold stress-induced exacerbation of cardiac and adipose tissue pathology and metabolic disorders in a rat model of metabolic syndrome by the glucocorticoid receptor antagonist RU486. *Nutr Diabetes.* 2016;6:e207. doi: 10.1038/nutd.2016.14.
56. Bailey CJ. *Treatment with metformin*. In: Beck-Nielsen H, editor. *The metabolic syndrome: pharmacology and clinical aspects*. Wien: Springer-Verlag; 2013. p. 99–116. doi: 10.1007/978-3-7091-1331-8_8.
57. Carillon J, Knabe L, Montalban A, et al. Curative diet supplementation with a melon superoxide dismutase reduces adipose tissue in obese hamsters by improving insulin sensitivity. *Mol Nutr Food Res.* 2014;58(4):842–850. doi: 10.1002/mnfr.201300466.
58. Gao M, Zhao Z, Lv P, et al. Quantitative combination of natural anti-oxidants prevents metabolic syndrome by reducing oxidative stress. *Redox Biol.* 2015;6:206–217. doi: 10.1016/j.redox.2015.06.013.
59. Vazquez Prieto MA, Bettaieb A, Rodriguez Lanzi C, et al. Catechin and quercetin attenuate adipose inflammation in fructose-fed rats and 3T3-L1 adipocytes. *Mol Nutr Food Res.* 2015;59(4):622–633. doi: 10.1002/mnfr.201400631.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Прокудина Екатерина Сергеевна, младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН
Адрес: 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111, **тел.:** +7 (3822) 26-21-74, **e-mail:** goddess27@mail.ru,
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1991-6516>, **SPIN-код:** 3819-7464

Маслов Леонид Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории экспериментальной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН
Адрес: 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111, **тел.:** +7 (3822) 26-21-74, **e-mail:** maslov@cardio-tomsk.ru,
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6020-1598>, **SPIN-код:** 5843-2490

Иванов Владимир Владимирович, кандидат биологических наук, руководитель лаборатории биомоделей Сибирского государственного медицинского университета Минздрава России
Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2, **e-mail:** ivanovvv1953@gmail.com,
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9348-4945>, **SPIN-код:** 4961-9959

Беспалова Инна Давидовна, кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой социальной работы, социальной и клинической психологии Сибирского государственного медицинского университета Минздрава России
Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2, **e-mail:** innadave@mail2000.ru,
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1053-4781>, **SPIN-код:** 6852-6200

Письменный Дмитрий Сергеевич, лаборант-исследователь лаборатории экспериментальной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН
Адрес: 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111, **e-mail:** Cross_117@mail.ru, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-4751-8953>,
SPIN-код: 7441-0790

Воронков Никита Сергеевич, лаборант-исследователь лаборатории экспериментальной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН
Адрес: 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111, **тел.:** +7 (3822) 26-21-74, **e-mail:** maslov@cardio-tomsk.ru,
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9447-4236>, **SPIN-код:** 7862-7013