

## СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ КАК ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗВЕНО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА



© Д.А. Аникин<sup>1,2\*</sup>, И.А. Соловьева<sup>1,2</sup>, И.В. Демко<sup>1,2</sup>, Е.А. Собко<sup>1,2</sup>, А.Ю. Крапошина<sup>1,2</sup>, Н.В. Гордеева<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

<sup>2</sup>Краевая клиническая больница, Красноярск, Россия

Медико-социальная значимость сердечно-сосудистых заболеваний остается высокой. Одним из факторов, определяющих кардиоваскулярные риски, является метаболический синдром. В результате избыточного накопления продуктов липидного и углеводного обмена при метаболическом синдроме развивается окислительный (оксидативный) стресс. В статье рассмотрены как отечественные, так и зарубежные научные исследования, в которых освещены различные аспекты влияния реактивных форм кислорода и азота, а также других свободных радикалов на формирование окислительного стресса при патологических состояниях, входящих в комплекс метаболического синдрома. Так, описаны механизмы формирования хронического воспаления через избыточную секрецию провоспалительных цитокинов и адипокинов, активацию транскрипционного фактора NF-κB, а также повреждение антиоксидантной системы при ожирении. Отдельно отмечен ряд механизмов стимулирующего влияния адипокинов — лептина, адипонектина, химерина, оментина 1, резистина — на формирование оксидативного стресса. Описаны пути активации полиолового пути, а также диацил-глицерол-протеинкиназа C-сигнального пути окислительного стресса, формирование митохондриальной дисфункции, в результате которых происходит избыточная выработка свободных радикалов при инсулинорезистентности, сахарном диабете и его макро- и микрососудистых осложнениях. Кроме того, показаны влияния окислительного стресса непосредственно на формирование сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза, а также артериальной гипертензии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** окислительный стресс; свободные радикалы; метаболический синдром; ожирение; инсулинорезистентность.

### FREE-RADICAL OXIDATION AS A PATHOGENETIC FACTOR OF METABOLIC SYNDROME

© Dmitry A. Anikin<sup>1,2\*</sup>, Irina A. Solovyeva<sup>1,2</sup>, Irina V. Demko<sup>1,2</sup>, Elena A. Sobko<sup>1,2</sup>, Angelina Yu. Kraposhina<sup>1,2</sup>, Natal'ya V. Gordeeva<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

<sup>2</sup>Krasnoyarsk Clinical Regional Hospital, Krasnoyarsk, Russia

The medical and social significance of cardiovascular diseases remains high. One of the factors that determine cardiovascular risks is metabolic syndrome. As a result of excessive accumulation of lipid and carbohydrate metabolism products in metabolic syndrome, oxidative (oxidative) stress develops. The article considers both domestic and foreign scientific studies, which highlight various aspects of the influence of reactive oxygen and nitrogen species, as well as other free radicals on the formation of oxidative stress in pathological conditions that are part of the metabolic syndrome complex. This describes the mechanisms of the formation of chronic inflammation through excessive secretion of pro-inflammatory cytokines and adipokines, activation of the transcription factor NF-κB, as well as damage to the antioxidant system in obesity. Separately, a number of mechanisms of the stimulating effect of adipokines: leptin, adiponectin, chimerine, omentin 1, resistin, on the formation of oxidative stress have been noted. The ways of activating the polyol pathway, as well as diacyl-glycerol — protein kinase C — the signaling pathway of oxidative stress, the formation of mitochondrial dysfunction is described. As a result of which there is an excessive production of free radicals in insulin resistance, diabetes mellitus and macro- and microvascular complications of diabetes. In addition, the influence of oxidative stress directly on the formation of cardiovascular diseases of atherosclerotic genesis, as well as arterial hypertension, has been shown.

**KEYWORDS:** oxidative stress; free radicals; metabolic syndrome; obesity; insulin resistance.

#### ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) до настоящего времени остаются ведущей причиной заболеваемости и смертности в мире [1]. Учитывая медико-социальную значимость ССЗ, возникла насущная необходимость разработки более продуктивной тактики их профилактики. Это обусловило обособление в XX в. понятия

метаболического синдрома (МС) в результате попытки объединения совокупности критериев (абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, инсулинорезистентность (ИР) и сахарный диабет 2 типа (СД)), определяющих прогноз кардиоваскулярной патологии [2]. Распространенность МС в мировой популяции колеблется от 5 до 45%, что позволяет говорить о нем как о глобальной проблеме XXI в. [3].

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



Следует отметить, что в патогенезе МС значимую роль играет избыточное накопление продуктов липидного и углеводного обмена, что, в свою очередь, запускает нарушение устойчивого баланса между прооксидантами и компонентами системы антиоксидантной защиты, приводя к развитию окислительного (оксидативного) стресса (ОС). Проблемы, связанные с ОС в организме, являются крайне актуальными, о чем свидетельствуют многочисленные как отечественные, так и зарубежные научные исследования, в которых рассматриваются различные аспекты влияния активных форм кислорода (ROS — reactive oxygen species), реактивных форм азота (RNS — reactive nitrogen species) и свободных радикалов на формирование ОС и возможности его коррекции при различных патологиях [4].

Основными участниками ОС являются свободные радикалы, атакующие ключевые биологически молекулы: белки, нуклеиновые кислоты и липиды, которые, реагируя с неэтерифицированными жирными кислотами (НЭЖК), запускают процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ). Усиление реакций перекисидации липидов приводит к поражению мембран и ферментативных систем, выступая в качестве пускового фактора скрытых генетически детерминированных изменений. Установлено, что активизация свободнорадикальных процессов в клетках и тканях внутренних органов вызывает усиление образования в них эндогенных альдегидов, одним из которых является малоновый диальдегид (МДА), что приводит к прогрессированию карбонильного стресса [5].

Физиологическими мишенями свободных радикалов являются белковые тиол/дисульфидные связи, которые являются ключевыми в каталитических и регуляторных ферментах, а также в рецепторах, каналах и переносчиках, факторах транскрипции, киназах и фосфатазах. В патологических состояниях, таких как воспаление, атеросклероз, ишемия, СД, ОС играет одну из ключевых ролей, так как индукторы воспаления активируют биологические реакции в клетках, стимулируя дисбаланс между прооксидантной и антиоксидантной системами, что приводит к необратимому окислению белков, липидов и нуклеиновых кислот. Это несбалансированное окислительно-восстановительное равновесие запускает изменение клеточной сигнализации, приводя к потере основных клеточных функций, старению и апоптозу [6, 7].

Следует отметить, что митохондриальная дисфункция также приводит к активации стрессовых путей, которые снижают клеточную чувствительность к инсулину, ограничивают приток питательных веществ, что ведет к прогрессирующему повреждению клеточных структур. Наиболее активны эти процессы повреждения в клетках печени, скелетных мышц, а также адипоцитах. Кроме того, в эпителиальных и эндотелиальных клетках митохондриальная дисфункция угнетает синтез NO, приводя к ОС [8].

## ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И ОЖИРЕНИЕ

Согласно последним данным Всемирной организации здравоохранения, в мире насчитывается почти 2 млрд взрослых, страдающих избыточным весом или ожирением. В России в 2019 г. с диагнозом «ожирение» было зарегистрировано около 2,2 млн человек, что на 172 тыс.

больше, чем было в 2018 г. Этиология и патогенез ожирения включают множество факторов, включая наследственность, неблагоприятное влияние внешней среды и проблему алиментарного гедонизма в сочетании с гиподинамией, что негативно влияет на основные звенья жирового и энергетического обменов [9]. Ожирение представляет собой один из ключевых факторов развития ряда хронических заболеваний, включая сердечно-сосудистые, онкологические заболевания и СД.

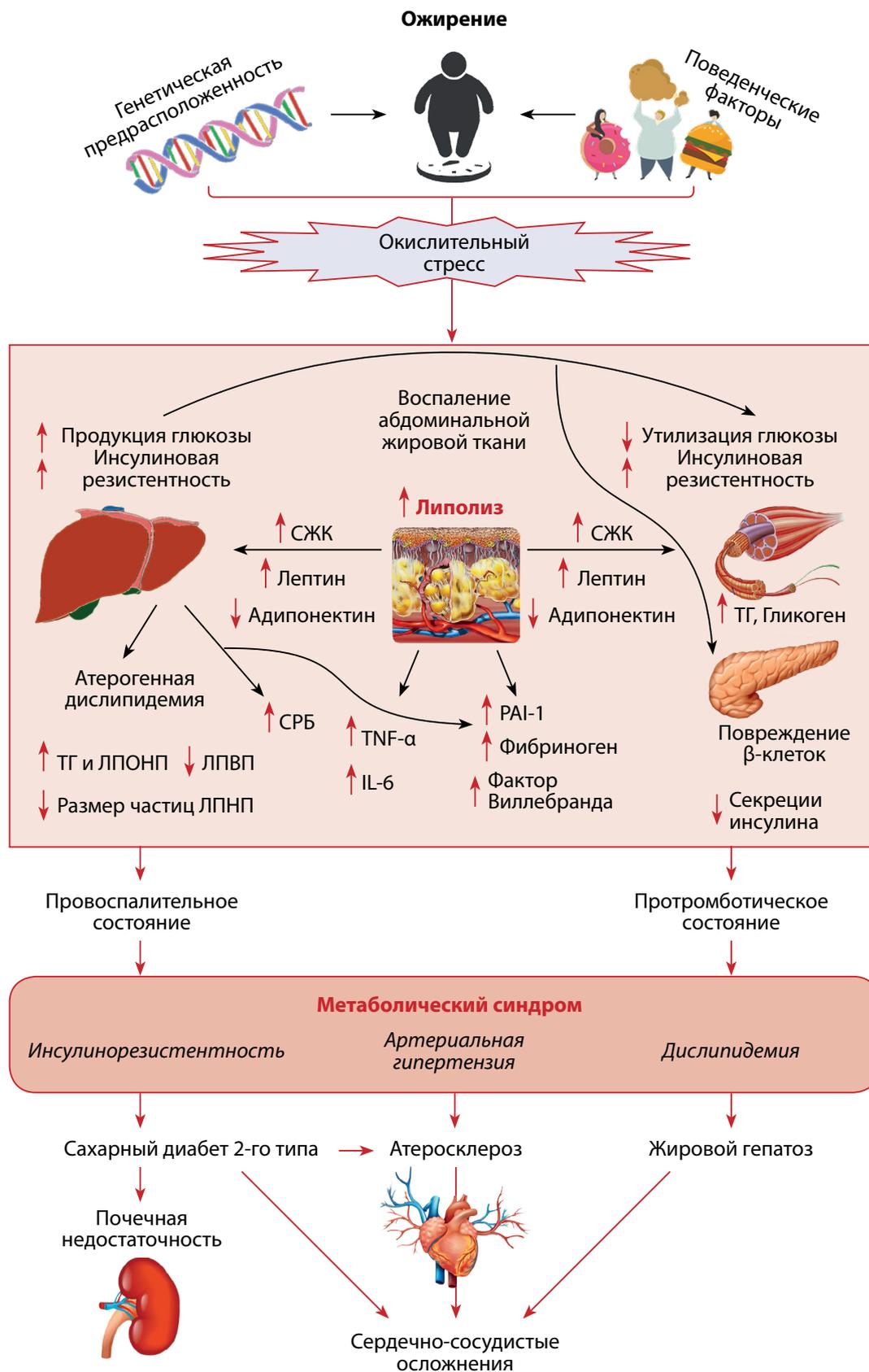
У больных ожирением присутствует хроническое воспаление, которое характеризуется повышением уровня циркулирующих интерлейкинов (IL), таких как IL-6, -1, -8, -18, гамма-интерферона (IFN- $\gamma$ ) и фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), а также НЭЖК, что стимулирует продукцию супероксид-анион-радикала. Также отмечается повышение в плазме и моче уровня простагландина F2a — биомаркера окислительного стресса [10, 11].

Известно, что при ожирении формируется сигнальный путь стимуляции иммунных рецепторов — TLRs, которые усиливают активность нуклеарного фактора  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) и являются ключевыми звеньями в развитии метаболического воспаления, поскольку NF- $\kappa$ B служит транскрипционным фактором для молекул адгезии (E-селектин, эндотелин-1, фактор межклеточной адгезии 1), провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-6), индуцибельной NO-синтазы, микроРНК, соответственно, его активация приводит к стимуляции воспаления и усилению ОС [12].

Исследования последних лет показали, что ОС является «центральной игроком» метаболических заболеваний, связанных с высоким потреблением макронутриентов (рис. 1). Выраженность системного ОС позитивно коррелирует с величиной индекса массы тела (ИМТ) [14].

В здоровом организме ROS физиологически задействованы в активации нейронов зон гипоталамуса, участвующих в регуляции пищевого поведения. Однако при ожирении за счет усиления окислительных процессов возникает гиперпродукция ROS и активируется центр голода. Появление в адипоците избыточного количества ROS, характерное для состояния ОС, запускает несколько сигнальных путей. Под их влиянием инициируется патологически усиленная секреция провоспалительных цитокинов макрофагами, которые инфильтрируют гипертрофированную жировую ткань, что в конечном итоге обуславливает формирование системного хронического воспаления. Кроме того, ОС активирует дифференцировку преадипоцитов и гипертрофию зрелых жировых клеток [15].

Кроме того, можно выделить ряд сопряженных с ожирением факторов, стимулирующих ОС: гипергликемия и ИР, дислипидемия, хроническое воспаление, гиперлептинемия и гипoadипонектинемия, повышенная активность мышечной ткани для поддержания избыточной массы тела при ожирении, эндотелиальная дисфункция, нарушение дыхательной функции митохондрий и др. Далее ОС и хроническое воспаление взаимно усиливаются, формируя порочный круг. При этом усиление процессов перекисидации липидов, гиперпродукция ROS преимущественно в аккумулятивной висцеральной жировой ткани приводят далее к индукции ОС в кровеносном русле, что способствует распространению ОС на системном уровне и формированию воспаления [16].



**Рисунок 1.** Схема патогенеза метаболического синдрома [адаптировано из 13].

**Примечание:** СЖК — свободные жирные кислоты; ТГ — триглицериды; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; СРБ — С-реактивный белок; TNF-α — фактор некроза опухоли-α; IL — интерлейкины; PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) — ингибитор активатора плазминогена-1.

**Figure 1.** Schematic diagram of the pathogenesis of the metabolic syndrome [adapted from 13].

**Comments:** СЖК — free fatty acids; ТГ — triglycerides; ЛПОНП — very low density lipoproteins; ЛПНП — low density lipoproteins; ЛПВП — high density lipoproteins; СРБ — C-reactive protein; TNF-α — tumor necrosis factor-α; IL — interleukins; PAI-1 — plasminogen activator inhibitor-1.

Доказано, что ожирение связано с повышением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), при этом последняя в составе висцеральной жировой ткани выражена в большей степени, чем в подкожной [17].

Дополнительным фактором ОС при ожирении является вынужденная усиленная мышечная активность, сопровождающаяся прогрессией потребления кислорода, депонированием гипоксантина в плазме и гиперпродукцией супероксид-анион-радикала [18].

Установлено, что в жировой ткани мышей с ожирением активность NADPH-оксидазы (NOX) повышена, что сочетается с повреждением антиоксидантной системы: снижением экспрессии Cu-/Zn-зависимых супероксид-дисмутаз (СОД), глутатионпероксидазы (ГП) и каталазы. Кроме того, в ряде работ, выполненных на культуре адипоцитов, было установлено, что нарастание концентрации НЭЖК в жировой ткани также приводит к гиперактивации NOX. В результате клинических исследований у пациентов, страдающих ожирением, было отмечено значительное снижение активности ферментов редокс-системы (СОД, ГП) и общего антиоксидантного статуса [19].

Существующий при ожирении дефицит витаминов и минералов вносит немаловажный вклад в развитие ОС. Отношение содержания на единицу липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) альфа-токоферола и бета-каротина в плазме крови рассматривается как маркер антиоксидантной защиты [20].

В 2015 г. были опубликованы интересные результаты экспериментов на крысах, получавших корма с повышенным содержанием жира. У них наблюдались ожирение, повышенный уровень триглицеридов, МДА в сыворотке крови, ИР, снижение уровня адипонектина. Затем в корм животных добавляли комплекс флавоноидов. Было отмечено, что флавоноиды способствовали уменьшению ожирения у мышей и снижали выраженность ИР [21].

Следует отметить, что дополнительной ферментной системой, тесно связанной с ROS жировой ткани, является система ксантин-дегидрогеназа/оксидоредуктаза. Мочевая кислота активно секретируется из адипоцитов, потенциально как механизм избавления клетки от избытка азота, полученного в результате метаболизма аминокислот с разветвленной цепью. Адипоциты используют аминокислоты с разветвленной цепью в качестве анаэробных субстратов для синтеза цитрата митохондрий и последующего липогенеза *de novo*. Атомы углерода аминокислот с разветвленной цепью используются для образования триглицеридов, атомы азота используются пуриновым путем для получения инозина и, в конечном счете, через ксантиноксидоредуктазу, мочевой кислоты. Превращение ксантина в мочевую кислоту приводит к образованию  $H_2O_2$  и супероксидного аниона, а реакции липогенеза *de novo* — ROS. В отличие от супероксидного аниона, пероксидный анион является более стабильным. Это свойство делает его эффективным мессенджером для передачи изменений окислительно-восстановительного статуса, поскольку он может действовать как сигнальная молекула и/или инициировать повреждение путем окисления реактивных тиолов. Соответственно,

ферменты, ответственные за детоксикацию  $H_2O_2$  до  $O_2$  и  $H_2O$  повсеместно экспрессируются и локализируются в различных клеточных участках. Каталазы и перокси-редоксины относятся к числу ферментов, катализирующих эту реакцию [22].

Недооцененным источником ROS в адипоцитах является эндоплазматический ретикулярный оксидоредуктин 1 (ERO1). ERO1 катализирует один из двух тиоредоксиноподобных доменов протеиндисульфид-изомеразы для нового цикла окислительного свертывания белка путем переноса электронов в кислород и последующего получения  $H_2O_2$ . Таким образом, ERO1 можно считать важным источником внутриклеточных ROS [23].

## ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И АДИПОКИНЫ

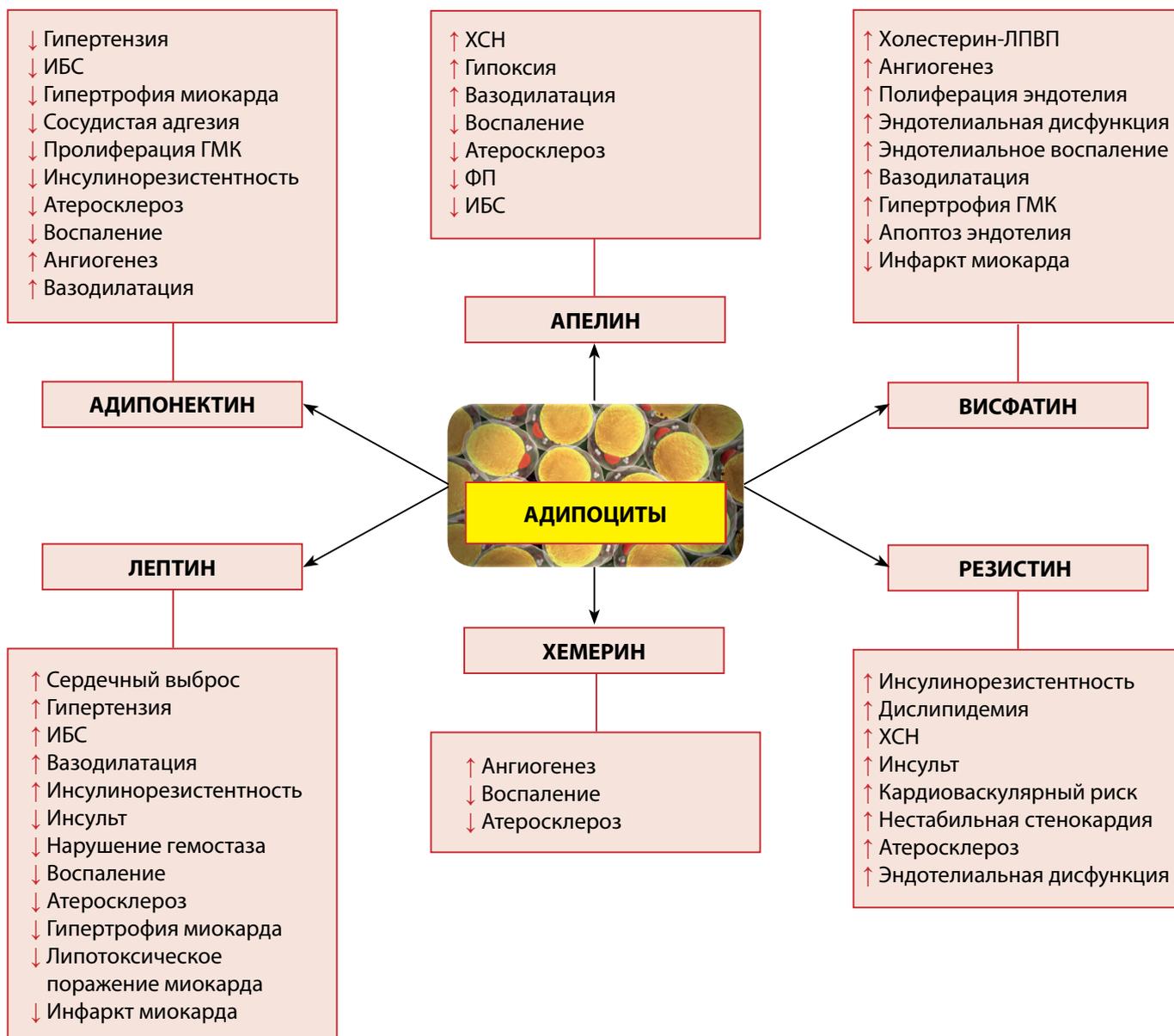
Ключевую роль в развитии каскада патологических процессов, развивающихся на фоне ожирения, отводят именно адипокинам (рис. 2). [24].

В 1994 г. Дуглас Колман и Джеффри Фридман подробно описали ген *ob*, кодирующий лептин. Лептин — это белковый адипокин, продуцируемый у здоровых людей в жировой ткани. Лептин кодируется двумя генами, конкретно за лептин ответственен ген *ob*, а рецепторный аппарат лептина в органах мишенях кодируется геном *db*. Основная физиологическая роль лептина — регулирование энергетического и жирового обменов путем влияния лептина на пищевое поведение и жировое депо. Объем продукции и секреции лептина прямо пропорционален количеству и размеру адипоцитов [26].

За счет гипертрофии адипоцитов при висцеральном ожирении возникает гиперлептинемия. Тогда как при ожирении лептин не оказывает анорексигенного эффекта в связи с тем, что возникает дисфункция связи лептин-рецептор, что приводит к лептинорезистентности. Доказано, что при сочетании ожирения, дислипидемии и гиперлептинемии лептин потенцирует запуск ОС с выработкой ROS. Гиперлептинемия также приводит к повреждению эндотелия сосудов за счет стимуляции синтеза TNF- $\alpha$ , IL-6, ROS и ускоряет эндотелиальные атеросклеротические процессы с кальцификацией [27].

В экспериментах на культуре преадипоцитов мышей линии 3T3-L1 было показано, что ОС вызывает снижение секреции адипонектина. Адипонектин является противовоспалительным адипоцитокинном, одной из его мишеней является ингибирование TNF- $\alpha$ -индуцированной активации NF- $\kappa$ B-сигнализации с экспрессией молекул эндотелиальной адгезии. Также было показано, что он подавляет активность NOX [28].

Оментин-1 является еще одним адипокином, патогенетическая роль в антиоксидантной системе которого заключается в снижении активации NF- $\kappa$ B и, как следствие, выработки TNF- $\alpha$  и IL-6. Также отмечено его супрессорное влияние на липополисахарид-индуцированное воспаление и вызванное oxLDL образование пенистых клеток в макрофагах. Подавляя передачу сигналов NF- $\kappa$ B, оментин-1 действует на дифференцировку макрофагов в сторону M2-противовоспалительного фенотипа [29].



**Рисунок 2.** Роль адипокинов в формировании сердечно-сосудистой патологии [адаптировано из 25].

**Примечание:** ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ГМК — гладкие мышечные клетки; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ФП — фибрилляция предсердий; ЛПВП — липопротеины высокой плотности.

**Figure 2.** Role of adipokines in cardiovascular diseases [adapted from 25].

**Comments:** XCH — chronic heart failure; ГМК — smooth muscle cells; ИБС — ischemic heart disease; ФП — atrial fibrillation; ЛПВП — high density lipoproteins.

### ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

ИР — эволюционно выработанный защитный механизм, препятствующий избыточному усвоению пищевых компонентов. Хроническая гипергликемия — основной фактор возникновения ИР, которая играет главную роль в развитии СД и его осложнений [30]. Изучение патогенеза ИР имеет клиническое и прогностическое значение.

Известно, что облегченную диффузию глюкозы внутрь миоцитов, адипоцитов и других клеток, чувствительных к инсулину, осуществляет транспортер глюкозы типа 4 (GLUT-4). В условиях ОС нарушается транскрипция генов, кодирующих GLUT-4. Механизм данного патологического процесса заключается в торможении

фосфорилирования остатков серина/треонина в молекуле эндогенного субстрата рецептора инсулина, что приводит к утрате способности этого белка как взаимодействовать с рецептором к инсулину, так и активировать нижележащие сигнальные молекулы в клетке. В итоге GLUT-4 транслоцируется в лизосомы, а не в сарколемму, и транспорт глюкозы в клетки прекращается. Жировая, а затем и мышечная ткани становятся резистентными к внутриклеточному сигнальному каскаду инсулина, приводя к множественным нарушениям метаболизма [31].

Отмечено, что ИР сопряжена с увеличением содержания в крови и тканях НЭЖК, накоплением свободных радикалов, развитием ОС, транслокацией массы липидов в печень и другие органы с развитием ПОЛ. В исследованиях показано, что степень ПОЛ мембран эритроцитов

in vitro прямо соотносится с концентрацией глюкозы в крови in vivo, что связано с увеличением содержания гликированного гемоглобина у пациентов с СД. Индуцированный гипергликемией ОС связан как с активацией реакций образования ROS, так и с нарушением редокс-гомеостаза клетки. Описано два ключевых источника ROS в клетках: повышение образования  $H_2O_2$  в дыхательной цепи митохондрий и избыточная активация NOX. При этом дисфункция NOX приводит к дезрегуляции многих других оксидаз, что ведет к увеличению производства ROS и RNS [32].

В исследованиях показано, что митохондрии из-за переизбытка глюкозы — субстрата, доступного для производства АТФ, становятся гиперактивными и производят значительно больше естественного побочного продукта — ROS, которые повреждают инфраструктуру клетки. При этом избыточное количество ROS негативно воздействует на ряд молекул, опосредующих интраклеточный сигналинг инсулина, что дополнительно приводит к резистентности инсулинзависимых клеток к действию этого гормона. Избыток оксидантов отрицательно воздействует на киназы, при участии которых происходит проведение сигнала инсулина на внутриклеточном уровне, таким же эффектом обладает повышенная экспрессия провоспалительных молекул, таких как TNF- $\alpha$ , IL-6, моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (monocyte chemoattractant protein-1 — MCP-1), которые, в свою очередь, стимулируют дальнейшее образование ROS [33].

Стрессовые белки, индуцируемые митохондриальной дисфункцией, изучались на предмет их стимулирующей роли в апоптозе и клеточном цикле. Ряд исследований на клеточной культуре показал, что ИР можно предотвратить, ограничив избыточную активацию митохондрий. Стоит отметить, что и усиленная активация РААС, воспаление, как и ОС, усугубляют состояние ИР: ангиотензин II (AT II) — важнейший элемент РААС, при связывании с рецептором клеточной поверхности AT II типа 1 индуцирует гиперактивацию NOX, которая продуцирует супероксидный анион-радикал в ходе окисления NADPH [34].

### ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

СД представляет собой серьезную медико-социальную проблему в связи с его высокой распространенностью, хроническим течением и высокой инвалидизацией больных. Установлена ведущая роль гипергликемии в инициации и потенцировании генерации ROS [35].

В различных научных источниках можно встретить результаты многочисленных исследований, указывающих на то, что сидячий образ жизни и избыточный вес приводят к увеличению производства ROS, что потенцирует развитие хронического ОС и, в свою очередь, усугубляет течение СД, способствуя развитию микро- и макрососудистых осложнений [36].

ОС вызывает дисфункцию  $\beta$ -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы в двух направлениях: с одной стороны, это снижение секреции инсулина посредством открытия АТФ-чувствительных  $K^+$ -каналов и ингибирования транскрипции генов инсулина, с дру-

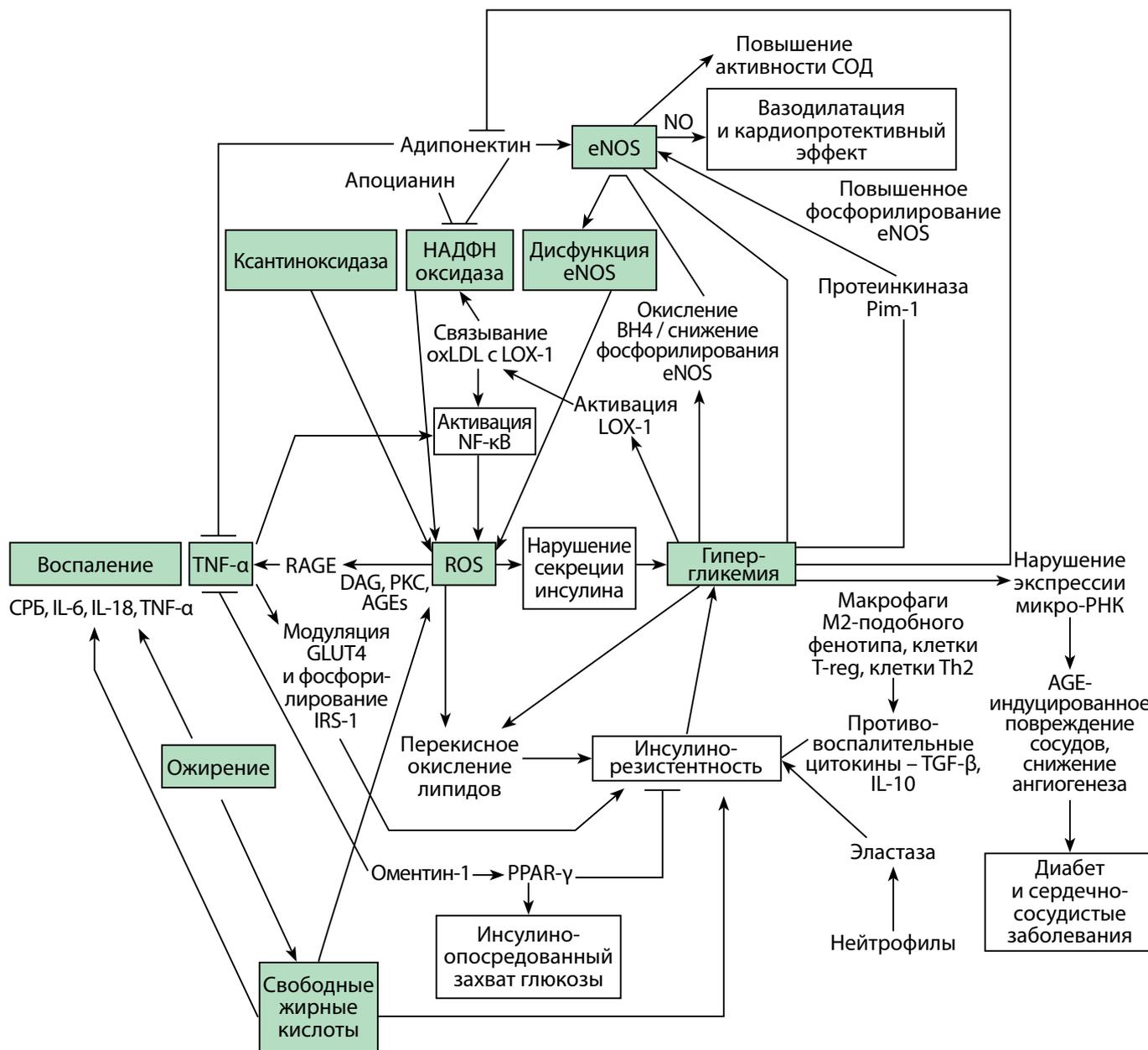
гой — стимулирование апоптоза  $\beta$ -клеток путем активации циклинзависимой киназы p21, JNK, p38 MAPK и транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B (рис. 3) [37].

Также можно выделить несколько механизмов индукции ОС у пациентов с СД:

1. активация полиолового пути. В норме с помощью этого метаболического пути происходит NADPH-зависимое восстановление глюкозы до сорбитола с участием альдозоредуктазы. Активность альдозоредуктазы значительно увеличивается при развитии гипергликемии, что приводит к гиперпродукции токсичного сорбитола с одновременным снижением концентрации NADH в клетках, при этом NADH является кофактором синтеза восстановленного глутатиона (GSH) — важнейшего внутриклеточного антиоксиданта [38]. Эти реакции приводят к существенному сдвигу редокс-баланса внутриклеточного пространства, в результате чего его восстановительный потенциал уменьшается;
2. снижение активности антиоксидантных ферментов, например, СОД, тиоредоксина и эстеразы. Гликирование белков вызывает повреждение функции многих белков, в том числе и ферментов редокс-комплекса, что лежит в основе нарушения функционирования клеток при диабете. Так, например, гликирование коллагена способствует формированию нарушений структуры и функции сосудистой стенки [39];
3. активация диацилглицеролпротеинкиназа С-сигнального пути. В результате запуска этого пути происходит как прямая, так и опосредованная стимуляция образования ROS. При гипергликемии протеинкиназа С активирует NADPH-оксидазу, что индуцирует экспрессию TLRs, это приводит к сдвигу редокс-статуса в сторону формирования окисленного состояния внутриклеточного пространства, что дополнительно вызывает гиперпродукцию ROS [40].

Значимость ROS и активация ПОЛ в патогенезе осложнений СД 2 типа являются неоспоримыми. Индуцированная гипергликемией избыточная продукция ROS участвует в дисфункции эндотелия сосудов путем четырех основных механизмов: увеличением внутриклеточного гликирования органелл и рецепторов; повышением метаболизма глюкозы через полиоловый путь; активацией протеинкиназы С и повышением активности гексозаминового пути [41, 42].

В контексте осложнений СД следует отметить, что конечные продукты глубокого гликирования являются токсичными молекулами, накапливающимися в организме человека с возрастом и вызывающими прогрессирование многих заболеваний, включая СД, сердечно-сосудистые и нейродегенеративные. Связывание конечных продуктов глубокого гликирования со своими рецепторами в различных типах клеток (например, эндотелиальных клетках, гладкомышечных клетках, макрофагах, моноцитах и лимфоцитах) способствуют индуцированной NOX-генерации ROS, что приводит к активации NF- $\kappa$ B, который индуцирует воспаление эндотелия путем дальнейшей активации транскрипции генов эндотелина-1, молекул сосудистой адгезии-1, молекул межклеточной адгезии-1, эндотелиального фактора роста, тканевого фактора, IL-1, IL-6 и TNF- $\alpha$  [43, 44].



**Рисунок 3.** Взаимосвязь окислительного стресса, инсулинорезистентности и воспаления.

**Примечание:** СОД — супероксиддисмутаза; eNOS — эндотелиальная синтаза оксида азота; НАДФН-оксидаза — никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидаза; LOX-1 — лектиноподобный рецептор; oxLDL — окисленные липопротеины низкой плотности; TNF- $\alpha$  — фактор некроза опухоли- $\alpha$ ; AGEs — конечные продукты глубокого гликирования; RAGE — рецепторы AGE; DAG — диацил-глицерол; PKC — протеинкиназа C; IL — интерлейкин; СРБ — С-реактивный белок; GLUT4 — инсулинзависимый белок-переносчик глюкозы-4; IRS-1 — инсулиновый рецептор-1; PPAR- $\gamma$  — рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами; TGF- $\beta$  — трансформирующий фактор роста- $\beta$ .

**Figure 3.** Connection between oxidative stress, insulin resistance and inflammation.

**Comments:** СОД — superoxide dismutase; eNOS — endothelial nitric oxide synthase; NADPH-оксидаза — nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase; LOX-1 — lectin-like receptor; oxLDL — oxidized low density lipoproteins; TNF- $\alpha$  — tumor necrosis factor- $\alpha$ ; AGEs — advanced glycation end products; RAGE — AGE receptors; DAG — diacylglycerol; PKC — protein kinase C; IL — interleukin; СРБ — C-reactive protein; GLUT4 — glucose transporter protein-4; IRS-1 — insulin receptor-1; PPAR- $\gamma$  — peroxisome proliferator-activated receptors; TGF- $\beta$  — transforming growth factor- $\beta$ .

Кроме того, высокий показатель глюкозы снижает уровень эндотелиальной синтазы оксида азота в клетках эндотелия сосудов, ингибируя активацию транскрипционного фактора гипоксии-индуцибельного фактора-1 $\alpha$ , тем самым снижая уровень NO, являющегося регуляторным фактором для нормализации сосудистой функции. Исследования показали, что у пациентов с СД наблюдается дисбаланс редокс-

чувствительной сигнальной системы Keap1/Nrf2/ARE, одним из проявлений которого является низкий уровень фактора ядерной транскрипции Nrf2, который координирует активацию защитных антиоксидантных генов. Предполагается, что в будущем Nrf2 может стать потенциальной мишенью для терапии в профилактике дальнейших осложнений, обусловленных ОС у больных СД [45].

## ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И АТЕРОСКЛЕРОЗ

Дислипидемия выступает в роли одного из наиболее часто встречающихся сопутствующих состояний, оказывающих прямое влияние на кардиоваскулярные риски [46]. При этом атерогенный сдвиг липидного спектра приводит к увеличению распространенности сердечно-сосудистых заболеваний с манифестацией ОС.

Атеросклероз — полиэтиологический процесс, который занимает промежуточное положение между паравоспалением и типичным воспалением продуктивного типа, что характеризуется макрофагальной инфльтрацией, образованной из мигрирующих в интиму артерий моноцитов, а также CD8+, CD4+ Т-клеток и NK-клеток, что напрямую связано с изменениями метаболического гомеостаза и факторами тканевого старения. В нескольких исследованиях была продемонстрирована связь ССЗ атеросклеротического характера с ОС [47].

В ряде работ отмечено, что атеросклероз связан с накоплением ЛПНП в крови в совокупности с формированием эндотелиальной дисфункции, нарушением барьерной функции эндотелиоцитов, миграцией моноцитов и ЛПНП в субэндотелиальное пространство, с дальнейшей трансформацией моноцитов в «пенистые» клетки, с последующим переходом в стадии атероматоза и кальциноза, с последующей окклюзией просвета артерий и риском развития тромбозомболических осложнений. Следует выделить лектиноподобный рецептор (LOX-1) как ключевой рецептор для окисленных ЛПНП (oxLDL) на эндотелиоцитах и сосудистых миоцитах. При повышении концентрации ROS, oxLDL и провоспалительных цитокинов стартует избыточная экспрессия LOX-1 на этих клетках, что стимулирует еще большую продукцию ROS за счет активации NADPH-зависимых оксидаз (NOX) с последующей стимуляцией редокс-зависимых белков, например, митоген-активируемых киназ (mitogen-activated protein kinase — MAPK) и транскрипционного фактора NF-κB, а также способствует биосинтезу многих белков, участвующих в атерогенезе [48, 49].

## ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Не вызывает сомнения, что в патогенезе АГ существенную роль играют окислительные реакции и воспаление, однако остается много противоречивых вопросов, особенно в отношении сочетанных окислительных изменений [50–52].

ОС выступает центральным элементом порочного круга, являясь как причиной сосудистого и почечного воспаления, так и следствием воспалительных реакций [53].

Повышенное образование ROS приводит к снижению доступности NO и, как следствие, к сужению сосудов, что способствует прогрессированию АГ. Отмечено влияние перегрузки миокарда давлением на воспалительные процессы путем стимуляции Т-хелперов, активирующих каскадный синтез провоспалительных цитокинов, таких как TNF-α, IL-6, IL-17 и интерферон-β (IFN-β) [54].

Роль макрофагов при гипертонии и атеросклерозе тесно связана с NOX, которых много как в моноцитах, так и в макрофагах. NOX2 опосредует поляризацию макрофагов и регулирует их участие в повреждении сосудов, воспалении и фиброзе. Взаимодействие между NOX

и индуктором апоптоза, подобным TNF-α, регулирует повреждение сосудов, стимулируя выработку ROS [55].

Повышение окислительного стресса в дендритных клетках приводит к повышенной способности презентации антигена, с участием NOX2, усиливая пролиферацию Т-клеток [56].

Недавние исследования выявили новые регуляторы функции NOX, включая адипокины, так, например, хемерин посредством активации NOX и митоген-активируемой протеинкиназы, чувствительной к окислению-восстановлению, оказывает проапоптотическое, провоспалительное и пролиферативное действия на эндотелиальные клетки человека. Эти процессы способствуют трансформации миоцитов с развитием кальцификации сосудов, а также связаны с нарушением образования NO. В нескольких исследованиях было отмечено влияние рецепторов TLR4 на регуляцию функции антигенпрезентирующих клеток при гипертонии. Их стимуляция приводит, как известно, к активации NF-κB, важного участника повреждения сердца и почек и потенциального регулятора артериального давления [57].

Более того, адипокины, такие как резистин, могут вызывать гипертензию TLR4-зависимым образом [58].

У больных АГ наблюдается повышение активности МДА, который индуцирует развитие субклинического воспаления сосудистой стенки, а также отражает пероксидные изменения структуры ЛПНП [59].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На данном этапе медицинской науки ясно определено значение ОС как одного из ключевых патофизиологических механизмов при многих состояниях: воспалении, эндотелиальной дисфункции, сердечно-сосудистых заболеваниях, ожирении, дисбалансе адипоцитокинов, инсулинорезистентности, СД и других.

С учетом вышесказанного, безусловно, перспективными являются изучение механизмов развития, разработка методов диагностики и коррекции ОС при развитии патологических состояний с целью подбора эффективных схем лечения и профилактики осложнений при заболеваниях, связанных с ОС.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

**Участие авторов.** Демко И.В. — разработка концепции, составление плана рукописи, редактирование рукописи; Собко Е.А. — разработка концепции, редактирование рукописи, внесение важных правок; Соловьева И.А. — анализ публикаций, сбор и систематизация данных, внесение важных правок; Крапошина А.Ю. — редактирование рукописи, внесение важных правок; Гордеева Н.В. — редактирование рукописи, внесение важных правок; Аникин Д.А. — сбор и систематизация данных, написание рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Naghavi M, Wang H, Lozano R, et al. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117-171. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61682-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61682-2)
- Mahbuba S, Mohsin F, Rahat F. Descriptive epidemiology of metabolic syndrome among obese adolescent population. *Diabetes Metab Syndr*. 2018;12(3):369-374. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2017.12.026>
- Ansarimoghaddam A, Adineh HA, Zareban I, et al. Prevalence of metabolic syndrome in Middle-East countries: Meta-analysis of cross-sectional studies. *Diabetes Metab Syndr*. 2018;12(2):195-201. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2017.11.004>
- Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Каплунова В.Ю., и др. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. — 2018. — Т. 14. — №5. — С. 757-764. [Belenkov YN, Privalova EV, Kaplunova VY, et al. Metabolic Syndrome: Development of the Issue, Main Diagnostic Criteria. *Ration Pharmacother Cardiol*. 2018;14(5):757-764. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-5-757-764>
- Малявская С.И., Лебедев А.В., Кострова Г.Н. Уровень оксидативного стресса и нарушения антиоксидантной способности крови у детей и подростков с метаболическим синдромом // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2019. — Т. 161. — №1. — С. 81-87. [Malyavskaya SI, Lebedev AV, Kostrova GN. Oxidative stress level and blood antioxidant ability violation in children and adolescents with metabolic syndrome. *Exp Clin Gastroenterol*. 2019;161(1):81-87. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-161-1-81-87>
- Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э. Роль окислительного стресса в развитии гинекологических заболеваний // *Акушерство и гинекология*. — 2021. — №2. — С. 150-156. [Ilyina Ily, Dobrokhotova YuYe. Role of oxidative stress in the development of gynecological diseases. *Obstetrics and gynecology*. 2021;2:150-156. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18565/aig.2021.2.150-156>
- Vona R, Gambardella L, Cittadini C, et al. Biomarkers of Oxidative Stress in Metabolic Syndrome and Associated Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:1-19. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/8267234>
- Xu H, Li X, Adams H, et al. Etiology of Metabolic Syndrome and Dietary Intervention. *Int J MolSci*. 2018;20(1):128. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20010128>
- Мифтахова А.М., Пестренин Л.Д., Гуляева И.Л. Роль лептина в патогенезе стеатоза печени, стеатогепатита и дисфункции эндотелия при ожирении: обзор литературы // *Пермский медицинский журнал*. — 2020. — Т. 3. — №37. — С. 58-65. [Miftakhova AM, Pestrenin LD, Gulyaeva IL. Role of leptin in pathogenesis of hepatic steatosis, steatohepatitis and endothelial dysfunction in obesity: literature review. *Perm Med J*. 2020;37(3):58-65. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17816/pmj37358-65>
- Di Domenico M, Pinto F, Quagliuolo L, et al. The Role of Oxidative Stress and Hormones in Controlling Obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10(3):58-65. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00540>
- Akhter N, Madhoun A, Arefanian H, et al. Oxidative stress induces expression of the Toll-Like Receptors (TLRs) 2 and 4 in the human peripheral blood mononuclear cells: implications for metabolic inflammation. *Cell. Physiol. Biochem*. 2019;53(1):1-18. doi: <https://doi.org/10.33594/000000117>
- Hauck AK, Huang Y, Hertzler AV, Bernlohr DA. Adipose oxidative stress and protein carbonylation. *J. Biol. Chem*. 2019;294(4):1083-1088. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.R118.003214>
- McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018;36(1):14-20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.09.004>
- Conti FF, Brito JO, Bernardes N, et al. Positive effect of combined exercise training in a model of metabolic syndrome and menopause: autonomic, inflammatory, and oxidative stress evaluations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015;309(12):R1532-1539. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00076.2015>
- Chen K, Chen X, Xue H, et al. Coenzyme Q10 attenuates high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease through activation of the AMPK pathway. *Food Funct*. 2019;10(2):814-823. doi: <https://doi.org/10.1039/c8fo01236a>
- 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: <https://doi.org/10.1172/JCI21625>
- Reina-Couto M, Afonso J, Carvalho J, et al. Interrelationship between renin-angiotensin-aldosterone system and oxidative stress in chronic heart failure patients with or without renal impairment. *Biomed Pharmacother*. 2021;133(12):110938. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bioph.2020.110938>
- Ghanemi A, Melouane A, Yoshioka M, St-Amand J. Secreted protein acidic and rich in cysteine and bioenergetics: Extracellular matrix, adipocytes remodeling and skeletal muscle metabolism. *Int J Biochem Cell Biol*. 2019;117(12):105627. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiocel.2019.105627>
- Casagrande D, Waib PH, Jordão Júnior AA. Mechanisms of action and effects of the administration of Coenzyme Q10 on metabolic syndrome. *J Nutr Intermed Metab*. 2018;13(12):26-32. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jnim.2018.08.002>
- Vona R, Gambardella L, Cittadini C, et al. Biomarkers of Oxidative Stress in Metabolic Syndrome and Associated Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019(12):1-19. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/8267234>
- 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(12):206-217. doi: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.06.013>
- Netto LE, Antunes F. The roles of peroxiredoxin and thioredoxin in hydrogen peroxide sensing and in signal transduction. *Mol. Cells*. 2006;39(1):65-71. doi: <https://doi.org/10.14348/molcells.2016.2349>
- Shergalis AG, Hu S, Bankhead A, Neamati N. Role of the ERO1-PDI interaction in oxidative protein folding and disease. *Pharmacol Ther*. 2020;210(1):107525. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107525>
- Abu Bakar H, Robert Dunn W, Daly C, Ralevic V. Sensory innervation of perivascular adipose tissue: a crucial role in artery vasodilatation and leptin release. *Cardiovasc Res*. 2017;113(8):962-972. doi: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx062>
- Lau WB, Ohashi K, Wang Y, et al. Role of Adipokines in Cardiovascular Disease. *Circ J*. 2017;81(7):920-928. doi: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-17-0458>
- Чумакова Г.А., Отт А.В., Веселовская Н.Г., и др. Патогенетические механизмы лептинорезистентности // *Российский кардиологический журнал*. — 2015. — Т. 4. — №120. — С. 107-110. [Chumakova GA, Ott AV, Veselovskaya NG, et al. Pathogenetic mechanisms of leptin resistance. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal*. 2015;4(120):107-110. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-107-110>
- Отт А.В., Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Лептинорезистентность как значимый предиктор метаболически тучного фенотипа ожирения // *ДОКТОР.РУ*. — 2018. — Т. 8. — №152. — С. 30-35. [Ott AV, Chumakova GA, Veselovskaya NG. Leptin resistance as a significant predictor of the metabolically obese obesity phenotype. *DOKTOR.RU*. 2018;8(152):30-35. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2018-152-8-30-35>
- Akoumianakis I, Antoniadou C. The interplay between adipose tissue and the cardiovascular system: is fat always bad? *Cardiovasc Res*. 2017;113(9):999-1008. doi: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx111>
- Hiramatsu-Ito M, Shibata R, Ohashi K, et al. Omentin attenuates atherosclerotic lesion formation in apolipoprotein E-deficient mice. *Cardiovasc Res*. 2016;110(1):107-117. doi: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvv282>
- Barazzoni R, Gortan Cappellari G, Ragni M, Nisoli E. Insulin resistance in obesity: an overview of fundamental alterations. *Eat Weight Disord - Stud Anorexia, Bulim, Obes*. 2018;23(2):149-157. doi: <https://doi.org/10.1007/s40519-018-0481-6>
- Yaribeygi H, Sathyapalan T, Atkin SL, Sahebkar A. Molecular Mechanisms Linking Oxidative Stress and Diabetes Mellitus. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020(2):1-13. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/8609213>
- Ткаченко Е.И., Гриневич В.Б. Метаболические аспекты терапевтических проблем // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2020. — Т. 179. — №7. — С. 52-61. [Tkachenko EI, Grinevich VB. Metabolic aspects of therapeutic problems. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2020;179(7):52-61. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-179-7-52-61>

33. Akash MS, Rehman K, Liaqat A. Tumor necrosis factor-alpha: role in development of insulin resistance and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Cell Biochem*. 2018;119(1):105-110. doi: <https://doi.org/10.1002/jcb.26174>
34. Hurrell S, Hsu WH. The etiology of oxidative stress in insulin resistance. *Biomed J*. 2017;40(5):257-262. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bj.2017.06.007>
35. Poblete-Aro C, Russell-Guzman J, Parra P, et al. Exercise and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Rev Med Chil*. 2018;146(3):362-372. doi: <https://doi.org/10.4067/s0034-98872018000300362>
36. Tan BL, Norhaizan ME, Liew W-P-P. Nutrients and Oxidative Stress: Friend or Foe? *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018(2):1-24. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/9719584>
37. Gerber PA, Rutter GA. The Role of Oxidative Stress and Hypoxia in Pancreatic Beta-Cell Dysfunction in Diabetes Mellitus. *Antioxid Redox Signal*. 2017;26(10):501-518. doi: <https://doi.org/10.1089/ars.2016.6755>
38. Drews G, Krippel-Drews P, Düfer M. Oxidative stress and  $\beta$ -cell dysfunction. *Pflugers Arch*. 2010;460(4):703-718. doi: <https://doi.org/10.1007/s00424-010-0862-9>
39. Isakov N. Protein kinase C (PKC) isoforms in cancer, tumor promotion and tumor suppression. *Semin Cancer Biol*. 2018;48(2):36-52. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.04.012>
40. Shafique E, Torina A, Reichert K, et al. Mitochondrial redox plays a critical role in the paradoxical effects of NADPH oxidase-derived ROS on coronary endothelium. *Cardiovasc Res*. 2017;113(2):234-246. doi: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvw249>
41. Tsai S-H, Lu G, Xu X, Ren Y, Hein TW, Kuo L. Enhanced endothelin-1/Rho-kinase signalling and coronary microvascular dysfunction in hypertensive myocardial hypertrophy. *Cardiovasc Res*. 2017;113(11):1329-1337. doi: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx103>
42. Migrino RQ, Davies HA, Truran S, et al. Amyloidogenic medin induces endothelial dysfunction and vascular inflammation through the receptor for advanced glycation endproducts. *Cardiovasc Res*. 2017;113(11):1389-1402. doi: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx135>
43. Aragno M, Mastrocola R. Dietary sugars and endogenous formation of advanced glycation endproducts. Emerging mechanisms of disease. *Nutrients*. 2017;9(4):1-16. doi: <https://doi.org/10.3390/nu9040385>
44. Luc K, Schramm-Luc A, Guzik TJ, Mikolajczyk TP. Oxidative stress and inflammatory markers in prediabetes and diabetes. *J Physiol Pharmacol*. 2019;70(6):809-824. doi: <https://doi.org/10.26402/jpp.2019.6.01>
45. Sorop O, Heinonen I, van Kranenburg M, et al. Multiple common comorbidities produce left ventricular diastolic dysfunction associated with coronary microvascular dysfunction, oxidative stress, and myocardial stiffening. *Cardiovasc Res*. 2018;114(7):954-964. doi: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy038>
46. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2011;305(24):2556-2564. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2011.860>
47. Людина А.Ю., Потолицына Н.Н., Есева Т.В., и др. Влияние образа жизни и характера питания на профиль жирных кислот плазмы крови уроженцев европейского севера // *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. — 2012. — Т. 14. — №2. — С. 557-560. [Lyudinina AYU, Potolitsyna NN, Eseva TV, et al. Influence of lifestyle and nutrition types on plasma lipid fatty acids composition in indigenous inhabitants of russian european north. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk*. 2012;14(2):557-560. (In Russ.)].
48. Berghceanu SC, Bodde MC, Jukema JW. Pathophysiology and treatment of atherosclerosis: Current view and future perspective on lipoprotein modification treatment. *Neth Heart J*. 2017;25(4):231-242. doi: <https://doi.org/10.1007/s12471-017-0959-2>
49. Гусев Е.Ю., Зотова Н.В., Журавлева Ю.А., Черешнев В.А. Физиологическая и патогенетическая роль рецепторов-мусорщиков у человека. *Медицинская иммунология*. — 2020. — Т. 22. — №1. — С. 7-48. [Gusev EYU, Zotova NV, Zhuravleva YuA, Chereshev VA. Physiological and pathogenic role of scavenger receptors in humans. *Meditsinskaya immunologiya*. 2020;22(1):7-48. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-PAP-1893>
50. Nosalski R, Guzik TJ. Perivascular adipose tissue inflammation in vascular disease. *Br J Pharmacol*. 2017;174(20):3496-3513. doi: <https://doi.org/10.1111/bph.13705>
51. Urbanski K, Ludew D, Filip G, et al. CD14+CD16++ "nonclassical" monocytes are associated with endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Thromb Haemost*. 2017;117(5):971-980. doi: <https://doi.org/10.1160/TH16-08-0614>
52. Nosalski R, McGinnigle E, Siedlinski M, Guzik TJ. Novel Immune Mechanisms in Hypertension and Cardiovascular Risk. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2017;11(4):12. doi: <https://doi.org/10.1007/s12170-017-0537-6>
53. McEver RP. Selectins: initiators of leucocyte adhesion and signalling at the vascular wall. *Cardiovasc Res*. 2015;107(3):331-339. doi: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvv154>
54. Liu L, Wang Y, Cao Z, et al. Up-regulated TLR 4 in cardiomyocytes exacerbates heart failure after long-term myocardial infarction. *J Cell Mol Med*. 2015;19(12):2728-2740. doi: <https://doi.org/10.1111/jcmm.12659>
55. Skiba DS, Nosalski R, Mikolajczyk TP, et al. Anti-atherosclerotic effect of ang- (1-7) non-peptide mimetic (AVE 0991) is mediated by inhibition of perivascular and plaque inflammation in early atherosclerosis. *Br J Pharmacol*. 2017;174(22):4055-4069. doi: <https://doi.org/10.1111/bph.13685>
56. Itani HA, McMaster WG, Saleh MA, et al. Activation of Human T Cells in Hypertension. *Hypertension*. 2016;68(1):123-132. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07237>
57. Biancardi VC, Bomfim GF, Reis WL, et al. The interplay between Angiotensin II, TLR4 and hypertension. *Pharmacol Res*. 2017;120(1):88-96. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.03.017>
58. Jiang Y, Lu L, Hu Y, et al. Resistin Induces Hypertension and Insulin Resistance in Mice via a TLR4-Dependent Pathway. *Sci Rep*. 2016;6(1):22193. doi: <https://doi.org/10.1038/srep22193>
59. Rodriguez-Iturbe B, Pons H, Johnson RJ. Role of the Immune System in Hypertension. *Physiol Rev*. 2017;97(3):1127-1164. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00031.2016>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

\*Аникин Дмитрий Александрович [Dmitry A. Anikin, MD]; адрес: Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1 [address: st. Partizana Zheleznyaka 1, 660022, Krasnoyarsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-436X>; Researcher ID: AAH-8919-2021; eLibrary SPIN: 3045-8493; e-mail: [anikin27111994@mail.ru](mailto:anikin27111994@mail.ru)

Соловьева Ирина Анатольевна, д.м.н. [Irina A. Solovyeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1999-9534>; eLibrary SPIN: 8713-5470; e-mail: [acad-prorector@krasgmu.ru](mailto:acad-prorector@krasgmu.ru)

Демко Ирина Владимировна, д.м.н., профессор [Irina V. Demko, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>; eLibrary SPIN: 6520-3233; e-mail: [demko64@mail.ru](mailto:demko64@mail.ru)

Собко Елена Альбертовна, д.м.н., профессор [Elena A. Sobko, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9377-5213>; eLibrary SPIN: 9132-6756; e-mail: [sobko29@mail.ru](mailto:sobko29@mail.ru)

Крапошина Ангелина Юрьевна, к.м.н. [Angelina Yu. Kraposhina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6896-877X>; eLibrary SPIN: 8829-9240; e-mail: [angelina-maria@inbox.ru](mailto:angelina-maria@inbox.ru)

Гордеева Наталья Владимировна, к.м.н. [Natal'ya V. Gordeeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0586-8349>; eLibrary SPIN: 7914-7630; e-mail: [natagorday@yandex.ru](mailto:natagorday@yandex.ru)

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Аникин Д.А., Соловьева И.А., Демко И.В., Собко Е.А., Крапошина А.Ю., Гордеева Н.В. Свободнорадикальное окисление как патогенетическое звено метаболического синдрома // Ожирение и метаболизм. — 2022. — Т. 19. — №3. — С. 306-316. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12804>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Anikin DA, Solovyeva IA, Demko IV, Kraposhina AYU, Gordeeva NV. Free-radical oxidation as a pathogenetic factor of metabolic syndrome. Obesity and metabolism. 2022;19(3):306-316. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12804>