Новый аспект метаболических нарушений при ожирении: карбонильный стресс

А.С. Лесная¹, М.А. Даренская¹, Н.В. Семенова¹, Л.И. Колесникова^{1,2}

¹ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека
664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16

² Иркутский государственный университет
664003, г. Иркутск, ул. Карла Маркса, 1

Резюме

В обзоре литературы рассмотрена проблема ожирения в современном обществе. Показано, что ожирение отягощает сопутствующие заболевания, увеличивает вероятность развития метаболических нарушений и связанных с ними патологий, повышает риск осложнений и смертности. Подробно рассмотрена секреторная функция жировой ткани, ее участие в регуляции биологических процессов. Раскрыто понятие карбонильного стресса и его составляющих, определена роль карбонильных соединений в организме, описаны метаболические пути, приводящие к формированию карбонильных продуктов реакций, а также отмечено участие свободных радикалов в данных путях метаболизма. Рассмотрены механизмы патогенеза, ассоциированные с развитием карбонильного стресса при ожирении; наибольший вклад вносят два типа процессов: реакции перекисного окисления липидов, в результате которых образуются карбонильные продукты липопероксидации, и процессы, активирующиеся при гипергликемии (гликолиз, полиоловый и гексозаминовый пути), приводящие к образованию глиоксаля, метилглиоксаля, активных карбонильных форм глюкозы. Дискутабельным остается вопрос о вкладе конечных продуктов неферментативного гликирования (AGEs) и продуктов окисления белков (AOPP) в развитие карбонильного стресса при ожирении. Предполагается, что уровень AGEs и AOPP зависит от тяжести ожирения и развития метаболического синдрома.

Ключевые слова: ожирение, метаболизм, карбонильный стресс, окислительный стресс, избыточный вес.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Совета по грантам Президента РФ (№ НШ-3382.2022.1.4).

Автор для переписки: Лесная А.С., e-mail: tasi121212@mail.ru

Для цитирования: Лесная А.С., Даренская М.А., Семенова Н.В., Колесникова Л.И. Новый аспект метаболических нарушений при ожирении: карбонильный стресс. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(6):24–33. doi: 10.18699/SSMJ20230603

A new aspect of metabolic disorders in obesity: carbonyl stress

A.S. Lesnaya¹, M.A. Darenskaya¹, N.V. Semenova¹, L.I. Kolesnikova^{1,2}

¹ Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems
664003, Irkutsk, Timiryazeva st., 16

² Irkutsk State University
664003, Irkutsk, Karla Marksa st., 1

Abstract

The literature review examines the problem of obesity in modern society. It has been shown that obesity aggravates concomitant diseases, increases the probability of developing metabolic disorders and related pathologies, increases the risk of complications and mortality. The secretory function of adipose tissue, its participation in the regulation of biological processes is considered in detail. The concept of carbonyl stress and its components is revealed, the role of carbonyl compounds in the body is described, the metabolic pathways leading to the formation of carbonyl reaction products are shown, the participation of free radicals in these metabolic pathways is noted. The mechanisms of pathogenesis associated with the development of carbonyl stress in obesity are discussed; the greatest contribution to the development of car-

bonyl pathology in obesity is made by two types of processes: lipid peroxidation reactions resulting in the formation of carbonyl products of lipoperoxidation and the processes activated by hyperglycemia (glycolysis, polyol and hexosamine pathways) leading to the formation of glyoxal, methylglyoxal, and active carbonyl forms of glucose. The question of the contribution of advanced glycation end products (AGEs) and advanced oxidation protein products (AOPP) to the development of carbonyl pathology in obesity remains controversial. It is assumed that AGEs and AOPP levels depend on the severity of obesity and the development of metabolic syndrome.

Key words: obesity, metabolism, carbonyl stress, oxidative stress, overweight.

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

Financing: This study was carried out with the financial support of the Council for President Grants of the Russian Federation (NSh-3382.2022.1.4).

Correspondence author: Lesnaya A.S., e-mail: tasi121212@mail.ru

Citation: Lesnaya A.S., Darenskaya M.A., Semenova N.V., Kolesnikova L.I. A new aspect of metabolic disorders in obesity: carbonyl stress. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(6):24–33. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230603

Ожирение как причина метаболических нарушений

В последние годы вопросу избыточного веса и ожирения уделяется особое внимание. Растущий интерес к данной проблеме связан в первую очередь с увеличением частоты встречаемости данной патологии у лиц всех возрастов, что приводит к ухудшению качества жизни взрослых и детей. По данным Росстата, на 2018 г. в Российской Федерации избыточную массу тела имели 40,1 % людей, а ожирением страдали 21,6 % населения. За последние годы официальных данных по Российской Федерации нет. Однако с конца 2019 г., начала распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19, проблема ожирения в России встала особенно остро по причине того, что люди с лишним весом намного тяжелее переносят инфекционное заболевание и чаще при заражении COVID-19 имели осложнения или летальный исход [1, 2]. Помимо заболеваний инфекционной природы [3], наличие лишнего веса также приводит к отягощению болезней сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата, ряду онкологических заболеваний [4].

Доказано, что при ожирении увеличивается вероятность развития сахарного диабета 2 типа, заболеваний сердечно-сосудистой системы, обструктивной болезни легких, поражения почек, дизурических расстройств, подагры, ревматоидного артрита, синдрома обструктивного апноэ сна, злокачественных опухолей отдельных локализаций, неалкогольной жировой болезни печени, репродуктивных нарушений, метаболического синдрома [5]. В связи с этим российскими специалистами сформулированы клинические рекомендации по лечению ожирения, согласно которым данная патология является основным фактором риска для развития ряда хронических заболеваний [6].

Высокий риск осложнений и смертности при ожирении и его сочетание с различными патологиями могут быть связаны с полифункциональностью жировой ткани, наиболее значимой для метаболического гомеостаза является ее секреторная функция. Секретия метаболически активных соединений осуществляется клетками жировой ткани – адипоцитами, секретирующими адипокины (лептин, адипонектин, резистин, аспросин, висфатин и др.) – гормоны, обладающие метаболическим, морфогенетическим и корригирующим воздействием практически на все системы организма [7]. Нарушение секреции адипокинов может быть ведущим фактором в альтерации метаболизма липидов и глюкозы, что приводит к развитию гиперлипидемии, дислипидемии, изменению толерантности к глюкозе, гипергликемии, инсулинорезистентности [8].

Резистентность к инсулину, ассоциированная с ожирением, значительно увеличивает риск развития сахарного диабета 2 типа, гипертонии, дислипидемии и неалкогольной жировой болезни печени, известных в совокупности как метаболический синдром. Предполагается, что причиной инсулинорезистентности на фоне гипертрофии и дисфункции адипоцитов могут являться изменение концентрации свободных жирных кислот, стресс эндоплазматического ретикулума, окислительный стресс, дисбаланс цитокинов [9].

Изменение цитокинового профиля при ожирении характеризуется увеличением в организме уровня провоспалительных (TNF- α , IL-1, IL-6) и снижением содержания противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10, TGF- β), что позволяет рассматривать ожирение как субклинический хронический воспалительный процесс с развитием локального воспаления в жировой ткани. В свою очередь провоспалительные цитокины способны стимулировать синтез активных форм кислорода (АФК), гиперпродукция которых при-

водит к развитию свободнорадикальных патологий [10, 11]. Нарушения свободнорадикального гомеостаза при ожирении могут возникать и за счет активации метаболических путей, побочным продуктом которых является образование свободных радикалов (АФК, активных форм азота и др.). Также анализ литературных данных показал, что у каждого третьего-пятого мужчины с ожирением присутствует гиперэстрогения, а, как известно, эстрогены могут выступать в качестве про- и антиоксидантов и вносить свой вклад в изменение свободнорадикального гомеостаза [12]. Причиной гиперэстрогении, вероятно, является синтез эстрогенов из андрогенов с участием ароматазы, главным периферическим источником которой является жировая ткань.

Другими продуктами секреции адипоцитов являются компоненты ренин-ангиотензиновой системы, регулирующей объем и давление крови, ферменты системы комплемента, участвующие в реализации иммунного ответа, простагландины и белки сосудистого гемостаза, например ингибитор активатора плазминогена-1 [8, 13]. В дополнение к этому, жировая ткань экспрессирует ряд рецепторов, которые позволяют отвечать на эфферентные сигналы внутренних органов и центральной нервной системы [14].

Таким образом, жировая ткань в организме является важным эндокринным регулятором и вовлечена в координацию многих биологических процессов, включая метаболизм энергии, углеводов, нейроэндокринные, иммунные процессы, а ее избыток может приводить к нарушению различных путей метаболизма.

Карбонильный стресс – неспецифическое звено патогенеза

Первое упоминание о карбонильном стрессе как об отдельно выраженной патологии можно встретить в работе T.J. Lyons et al., которые описывают карбонильный стресс как повышенный уровень химически активных карбонилсодержащих соединений, образующихся при свободно-радикальном окислении углеводов (в основном глюкозы) и липидов [15]. Реакционная способность и метаболическая активность карбонильных соединений достаточно стабильна, что позволяет использовать их в качестве биомаркеров при некоторых патологических процессах [16, 17]. Карбонильные соединения могут исполнять роль сигнальных молекул, принимать участие в усилении таких биологических процессов, как некроз и апоптоз, в реакциях иммунного ответа, антиканцерогенной активности, влиять на жизнеспособность некоторых патогенных микроорганизмов. Однако избыток карбонильных со-

единений негативно отражается на целостности клеточных структур, поскольку они могут выступать в качестве мутагенов и канцерогенов [18].

В организме существует несколько путей образования эндогенных карбонильных соединений, однако наибольшее влияние на формирование карбонильного стресса оказывают процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и гликирования. При липопероксидации карбонильные соединения образуются на конечном этапе окисления полиненасыщенных жирных кислот. К наиболее известным относятся малоновый диальдегид, по уровню которого можно судить о развитии окислительного стресса в организме, кротоновый альдегид, 4-гидроксиналь, акролеин [19]. В свою очередь в результате преобразования конечных продуктов липопероксидации (оснований Шиффа) образуется новый ряд карбонильных соединений – глицеральдегид и 3-дезоксиглюкозон [20]. В связи с этим развитие карбонильного стресса прямо зависит от наличия окислительного стресса [21].

Также карбонильные продукты образуются в процессах гликирования, которые запускают восстанавливающие углеводы, такие как глюкоза, лактоза, мальтоза. Они могут взаимодействовать со свободными аминокислотными группами белков, липидов и нуклеиновых кислот без участия ферментов, в результате чего повреждаются все основные виды макромолекул [22]. В первую очередь гликированию подвергаются гемоглобин, коллаген, кристаллин, основные белки плазмы крови, такие как альбумин, а также липопротеины низкой плотности. На начальном этапе продуктом взаимодействия глюкозы с аминокислотными остатками белков является фруктозамин, который преобразуется до конечных продуктов неферментативного гликирования (AGEs); к наиболее распространенным из них относятся карбоксиметиллизин, карбоксиэтиллизин и аргпиримидин [20].

Карбонильные соединения образуются главным образом при метаболизме глюкозы посредством гликолиза, полиолового и гексозаминового путей, активирующихся в условиях гипергликемии [23] и сопровождающихся генерацией свободных радикалов, которые могут служить и побочными продуктами, и инициаторами данных путей. Небольшое количество свободных радикалов образуется в организме постоянно для участия в клеточной сигнализации. Временный рост их синтеза может наблюдаться при активации иммунных реакций в ответ на проникновение в организм патогенных бактерий, некоторых вирусов или токсинов, неконтролируемая гиперпродукция – при развитии патологических процессов и хронических заболеваний [24]. Из этого можно сделать вывод, что в основе развития карбониль-

ного стресса находится нарушение метаболических процессов, ассоциированное со свободнорадикальными патологиями, что следует учитывать при коррекции и профилактике заболеваний, связанных с нарушением нормального метаболизма.

Механизмы патогенеза, ассоциированные с развитием карбонильного стресса при ожирении

Как сказано выше, одним из ведущих патогенетических механизмов формирования карбонильного стресса является активация процессов ПОЛ, в результате которых в организме развивается окислительный стресс и накапливаются карбонильные продукты реакций. К настоящему времени доказано, что у людей с ожирением действительно процессы липидной перекисидации протекают интенсивнее, чем у людей с нормальным весом, на что указывает увеличение содержания ее продуктов, в том числе гидроперекисей липидов [25], малонового диальдегида, 4-гидроксиноненаля (как у взрослых [26, 27], так и у детей [28, 29]). При этом отмечено, что интенсивность процессов липоперекисидации находится в прямой зависимости от степени ожирения [30].

Основанием для активации процессов ПОЛ при ожирении служат несколько причин. Одна из них – это нарушение метаболизма липидов и развитие гиперлипидемии, что приводит к увеличению содержания в крови неэтерифицированных жирных кислот, триглицеридов и холестерина, которые являются потенциальными субстратами окисления. Также при ожирении нередко встречается наличие дислипидемии, в результате чего происходит дисбаланс соотношения липидных фракций с увеличением в крови концентрации липопротеинов низкой плотности, карбонильным продуктом окисления которых является акролеин [31].

Другим фактором служит недостаточная активность системы антиоксидантной защиты. Это подтверждает дефицит основных минералов (селена, цинка, марганца, железа), входящих в активный центр ферментов антиоксидантной защиты, и, как следствие, снижение активности самих ферментов (супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза) у лиц с ожирением [25]. При этом также наблюдается уменьшение содержания неферментативных антиоксидантов (ретинола, аскорбиновой кислоты, токоферолов) [32, 33].

Третьей и не менее важной причиной формирования окислительного стресса при ожирении является гиперпродукция свободных радикалов – инициаторов окисления липидов и остальных биомолекул. Об участии свободных радикалов в патогенезе ожирения свидетельствует

более высокий уровень АФК, оксида азота и пероксинитрита у людей с данной патологией [34, 25]; у людей с ожирением, имеющих в анамнезе метаболический синдром, содержание пероксида водорода больше, чем у страдающих только ожирением [35]. Интересно, что клетки жировой ткани сами могут вырабатывать АФК, продукция которых находится в прямой зависимости от уровня постпрандиальной глюкозы [34]. В связи с этим можно предположить, что увеличение числа адипоцитов при ожирении и частый прием пищи, поддерживающий высокий уровень глюкозы, являются одной из причин развития свободнорадикальной патологии, ассоциированной с ожирением.

Еще один ведущий механизм, приводящий к развитию карбонильного стресса при ожирении, непосредственно связан с наличием гипергликемии. К ее формированию при ожирении приводит избыток углеводов, поступающих с пищей, и нарушение углеводного обмена. Гипергликемия служит пусковым механизмом для активации альтернативных способов утилизации глюкозы, таких как гликолиз, полиоловый и гексааминовый пути, в ходе которых образуется новый ряд карбонильных производных (глиоксаль, метилглиоксаль, активные карбонильные формы глюкозы и др.), вносящих свой вклад в развитие карбонильного стресса. Например, активация гексааминового пути приводит к образованию его конечного продукта – уридинфосфат-N-ацетилглюкозамина, который принимает участие в регуляции инсулиновых рецепторов, нарушении передачи гормонального сигнала в клетку и гликировании белков. В полиоловом пути конечным продуктом последовательного протекания альдозоредуктазной и сорбитолдегидрогеназной реакции является фруктоза, которая сама является карбонильным соединением и обладает большей гликирующей активностью, чем глюкоза. Также вторичные полиоловые продукты могут инициировать образование АФК и соответственно усиливать свободнорадикальное окисление [36]. Поэтому некоторые авторы рассматривают проявление карбонильного стресса именно как результат увеличения содержания карбонильных продуктов, полученных путем окисления углеводов: так, концентрация метилглиоксаля у группы с ожирением на 35 % выше, чем в контрольной группе [37].

Реакции гликирования при ожирении интенсивно протекают также в условиях гипергликемии в связи с недостаточной утилизацией углеводов. Данный тип взаимодействия восстанавливающих углеводов с основными видами макромолекул протекает по типу реакции Майяра, с образовани-

ем AGEs (N-карбоксиметиллизин (CML), гидримидазолон, пентозидин) [38]. Обнаружено, что у пациентов с ожирением повышен циркулирующий уровень CML и метилглиоксаля, но только у тех, у которых выявлен один или несколько стандартных критериев метаболического синдрома [39]. Другие исследования показали, что ожирение характеризуется более низким содержанием циркулирующего CML, что может быть вызвано его связыванием со специфическими рецепторами в жировой ткани [40]. Также концентрация AGEs в плазме крови у детей с ожирением была меньше, чем у детей с нормальным весом [41]. При этом накопление AGEs отягощает свободнорадикальную патологию за счет активации различных механизмов, в основном запускаемых связыванием AGEs с их рецепторами (RAGE) с образованием свободных радикалов [40].

В свою очередь свободные радикалы могут повреждать не только липиды, но и белковые молекулы, что приводит к накоплению АОРР, которые в преобладающем большинстве включают битирозиновые сшивки отдельных молекул белков, галогенированные аминокислоты белков, продукты нитрования (нитротирозин), карбонильные группы белков, а также ряд других продуктов их окислительной модификации. Стабильной модификации подвергаются в основном долгоживущие белки, такие как коллаген, кристаллин, эластин и т.д. Согласно литературным данным, у пациентов с избыточным весом и ожирением уровень АОРР достоверно выше, чем у людей с нормальным весом, и значительно больше – у пациентов с сопутствующим метаболическим синдромом. Данный показатель положительно коррелирует с выраженностью ожирения и концентрацией в крови триглицеридов, продуктов ПОЛ и инсулина [25, 42, 43]. Измерение содержания карбонильных групп белков у лиц с ожирением выявило более высокий уровень продуктов их окислительной модификации [27, 44]. У детей концентрация АОРР также значительно больше при избыточном весе и ожирении [45]. Однако новые данные, напротив, демонстрируют отсутствие различий по уровню АОРР у девочек-подростков с ожирением и без него [28].

Таким образом, проведенный обзор литературных данных позволяет заключить, что пациенты с ожирением имеют высокий риск развития карбонильного стресса, формирующийся в основном при интенсификации процессов ПОЛ и процессов, активирующихся при гипергликемии (гликолиз, полиоловый и гексааминовый пути). Увеличение содержания карбонильных соединений, образованных в результате активации иных путей метаболизма, пока остается дискуссион-

ным в силу противоречивости представленных в литературе данных. Содержание AGEs и АОРР может увеличиваться, а может оставаться неизменным, что, вероятно, связано с тяжестью ожирения и развитием метаболического синдрома. В связи с этим необходимо проводить дальнейшие исследования в различных клинических группах.

Список литературы

1. Демидова Т.Ю., Волкова Е.И., Грицкевич Е.Ю. Особенности течения и последствия COVID-19 у пациентов с избыточным весом и ожирением. Уроки текущей пандемии. *Ожирение и метаболизм*. 2020;17(4):375–384. doi: 10.14341/omet12663
2. Кравчук Е.Н., Неймарк А.Е., Бабенко А.Ю., Гринева Е.Н. Ожирение и COVID-19. *Артериальная гипертензия*. 2020;26(4):440–446. doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-4-440-446
3. Дворецкий Л.И. Ожирение и инфекция. Еще одна коморбидность? *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(2):3–8. doi: 10.14341/omet9745
4. Лескова И.В., Ершова Е.В., Никитина Е.А., Красниковский В.Я., Ершова Ю.А., Адамская Л.В. Ожирение в России: современный взгляд под углом социальных проблем. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(1):20–26. doi: 10.14341/omet9988
5. Драпкина О.М., Лопатин Ю.М., Петров В.И., Ткачева О.Н., Чумакова Г.А., Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации). СПб., 2017. 164 с.
6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А., Мазурина Н.В., Андреева Е.Н., Бондаренко И.З., Гусова З.Р., Дзгоева Ф.Х., Елисеев М.С., Ершова Е.В., ... Шереметьева Е.В. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний». *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(1):5–99. doi: 10.14341/omet12714
7. Дзугкоев С.Г., Дзугкоева Ф.С., Можалева И.В., Маргиева О.И. Адипокины, ожирение и метаболические нарушения. *Соврем. пробл. науки и образ.* 2020;6:201. doi: 10.17513/spno.30321
8. Алферова В.И., Мустафина С.В. Роль адипокинов в формировании кардиометаболических нарушений у человека. *Атеросклероз*. 2023;18(4):388–394. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-4-388-394
9. Лавренова Е.А., Драпкина О.М. Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия. *Ожирение и метаболизм*. 2020;17(1):48–55. doi: 10.14341/omet9759
10. Рябова Е.А., Рагино Ю.И. Провоспалительные адипокины и цитокины при абдоминальном ожирении как фактор развития атеросклероза и

- патологии почек. *Атеросклероз*. 2021;17(4):101–110. doi: 10.52727/2078-256X-2021-17-4-101-110
11. Рашидова М.А., Даренская М.А., Колесникова Л.И. Роль некоторых цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-18, ИЛ-22, ФНО-α) в генезе ожирения. *Соврем. пробл. науки и образ.* 2022;6-2:42. doi: 10.17513/spno.32339
12. Павлова З.Ш., Голодников И.И., Орлова Я.А., Камалов А.А. Распространенность гиперэстрогении и дефицита тестостерона у мужчин с ожирением. *Эндокринолог.: новости, мнения, обуч.* 2021;10(2):41–47. doi: 10.33029/2304-9529-2021-10-2-41-47
13. 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;19(3):306–316. doi: 10.14341/omet12804
14. Осипова А.А. Роль лептина в регуляции энергетического обмена и функционировании организмов живой природы. *Окружающая среда и энергетика*. 2019;(2):55–82. doi: 10.5281/zenodo.3328788
15. Lyons T.J., Jenkins A.J. Glycation, oxidation, and lipoxidation in the development of the complications of diabetes: a carbonyl stress hypothesis. *Diabetes Rev*. 1997;5(4):365–391.
16. Dham D., Roy B., Gowda A., Pan G., Sridhar A., Zeng X., Thandavarayan R.A., Palaniyandi S.S. 4-Hydroxy-2-nonenal, a lipid peroxidation product, as a biomarker in diabetes and its complications: challenges and opportunities. *Free Radic. Res*. 2021;55(5):547–561. doi: 10.1080/10715762.2020.1866756
17. Савина К.В., Гречун А.А. 4-гидрокси-транс-2-ноненаль – сигнальный биомаркер процессов оксидативного стресса при перекисном окислении липидов. *Инновационное развитие и потенциал современной науки: сб. тр. конф., Прага, 14 февраля 2022 г.* Нефтекамск: Мир науки, 2022. С. 19–23.
18. Космачевская О.В., Шумаев К.Б., Топунов А.Ф. Электрофильная сигнализация: роль активных карбонильных соединений. *Успехи биол. химии*. 2019;84:206–224.
19. Саркисян В.А., Кочеткова А.А., Бессонов В.В., Глазкова И.В. Токсикологическая характеристика основных продуктов окисления липидов. *Вопр. питания*. 2016;85(6):80–85.
20. Емельянов В.В. Гликирование, антигликирование и дегликирование: роль в механизмах старения и геропротекции (обзор литературы). *Успехи геронтол.* 2016;29(3):407–416.
21. Давыдов В.В., Божков А.И. Карбонильный стресс как неспецифический фактор патогенеза (обзор литературы и собственных исследований). *Ж. НАМН Укр.* 2014;20(1):25–34.
22. Недосугова Л.В. Роль эндокринной системы в поддержании гомеостаза глюкозы в норме и при патологии. *РМЖ. Мед. обоз.* 2021;5(9):586–591. doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-9-586-591
23. Бричагина А.С., Семенова Н.В., Колесникова Л.И. Возрастная менопауза и карбонильный стресс. *Успехи геронтол.* 2022;35(2):206–213. doi: 10.34922/АЕ.2022.35.2.004
24. Лысенко В.И. Оксидативный стресс как неспецифический фактор патогенеза органных повреждений (обзор литературы и собственных исследований). *Мед. неотлож. состояний*. 2020;16(1):24–35. doi: 10.22141/2224-0586.16.1.2020.196926
25. Choromanska B., Mysliwiec P., Dadan J., Maleckas A., Zalewska A., Maciejczyk M. Effects of age and gender on the redox homeostasis of morbidly obese people. *Free Radic. Biol. Med*. 2021;175:108–120. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.08.009
26. Szewczyk-Golec K., Rajewski P., Gackowski M., Mila-Kierzenkowska C., Wesołowski R., Sutkowi P., Pawłowska M., Woźniak A. Melatonin supplementation lowers oxidative stress and regulates adipokines in obese patients on a calorie-restricted diet. *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2017;2017:8494107. doi: 10.1155/2017/8494107
27. Gutiérrez L., García J.R., Rincón Mde J., Ceballos G.M., Olivares I.M. Effect of a hypocaloric diet in the oxidative stress in obese subjects without prescription of exercise and antioxidants. *Med. Clin. (Barc)*. 2015;145(1):1–6. doi: 10.1016/j.medcli.2013.12.015
28. Klisic A., Malenica M., Kostadinovic J., Kocic G., Ninic A. Malondialdehyde as an independent predictor of body mass index in adolescent girls. *J. Med. Biochem*. 2023;42(2):224–231. doi: 10.5937/jomb0-39044
29. Albuai W.H. Evaluation of oxidant-antioxidant status in overweight and morbidly obese Saudi children. *World J. Clin. Pediatr*. 2014;3(1):6–13. doi: 10.54097/wjcp.v3.i1.6
30. Никишова Т.В., Курникова И.А. Показатели перекисного окисления липидов и активности ферментов антиоксидантной системы в оценке развития метаболических нарушений при алиментарно-конституциональном ожирении. *Казан. мед. ж.* 2021;102(5):765–772. doi: 10.17816/KMJ2021-765
31. Воробьева Е.Н., Симонова Г.И., Воробьев Р.И., Лещенко И.Ж. Свободно-радикальное окисление и атеросклероз. *Атеросклероз*. 2010;6(2):20–27.
32. Даренская М.А., Гаврилова О.А., Гребенкина Л.А., Кравцова О.В., Натяганова Л.В. Состояние процессов липопероксидации у мальчиков-подростков с ожирением. *Acta Biomed. Sci*. 2017;2(5-2):28–32. doi: 10.12737/article_5a3a-0d764250a4.87243362
33. Поварова О.В., Городецкая Е.А., Каленикова Е.И., Медведев О.С. Метаболические маркеры и окислительный стресс в патогенезе ожирения у детей. *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии*.

2020;65(1):22–29. doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-22-29

34. Кошельская О.А., Нарыжная Н.В., Кологривова И.В., Сулова Т.Е., Харитоновна О.А., Евтушенко В.В., Андреев С.Л., Горбунов А.С., Гудкова А.А. Уровень продукции активных форм кислорода адипоцитами эпикардальной жировой ткани у пациентов с выраженным коронарным атеросклерозом взаимосвязан с возрастанием постпрандиальной гликемии. *Сиб. ж. клин. и эксперим. мед.* 2021;36(3):59–67. doi: 10.29001/2073-8552-2021-36-3-59-67

35. Venturini D., Simao A.N., Sripes N.A., Bahls L.D., Melo P.A., Belinetti F.M., Lozovoy M.A., Dichi I. Evaluation of oxidative stress in overweight subjects with or without metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. 2012; 20(12): 2361–2366. doi: 10.1038/oby.2012.130

36. Данилова Л.А. Гликированные протеины. *Педиатр.* 2019;10(5):79–86. doi: 10.17816/PED10579-86

37. Masania J., Malczewska-Malec M., Razny U., Goralska J., Zdzenicka A., Kiec-Wilk B., Gruca A., Stancel-Mozwillo J., Dembinska-Kiec A., Rabbani N., Thornalley P.J. Dicarbonyl stress in clinical obesity. *Glycoconj. J.* 2016;33(4):581–589. doi: 10.1007/s10719-016-9692-0

38. Bettiga A., Fiorio F., di Marco F., Trevisani F., Romani A., Porrini E., Salonia A., Montorsi F., Vago R. The modern western diet rich in advanced glycation end-products (AGEs): an overview of its impact on obesity and early progression of renal pathology. *Nutrients*. 2019;11(8):1748. doi: 10.3390/nu11081748

39. Uribarri J., Cai W., Woodward M., Tripp E., Goldberg L., Pyzik R., Yee K., Tansman L., Chen X., Mani V., Fayad Z.A., Vlassara H. Elevated serum advanced glycation endproducts in obese indicate risk for the metabolic syndrome: a link between healthy and unhealthy obesity? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015;100(5):1957–1966. doi: 10.1210/jc.2014-3925

40. Gaens K.H.J., Goossens G.H., Niessen P.M., van Greevenbroek M.M., van der Kallen C.J., Niessen H.W., Rensen S.S., Buurman W.A., Greve J.W.M., Blaak E.E., ... Schalkwijk C.G. Nε-(carboxymethyl) lysine-receptor for advanced glycation end product axis is a key modulator of obesity-induced dysregulation of adipokine expression and insulin resistance. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014;34(6):1199–1208. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.302281

41. Sebekova K., Somoza V., Jarcuskova M., Heidland A., Podracka L. Plasma advanced glycation end products are decreased in obese children compared with lean controls. *Int. J. Pediatr. Obes.* 2009;4(2):112–118. doi: 10.1080/17477160802248039

42. Krzystek-Korpacka M., Patryn E., Boehm D., Berdowska I., Zielinski B., Noczynska A. Advanced oxidation protein products (AOPPs) in juvenile overweight and obesity prior to and following weight re-

duction. *Clin. Biochem.* 2008;41(12):943–949. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2008.04.024

43. Morelli N.R., Scavuzzi B.M., Miglioranza L.H.D.S., Lozovoy M.A.B., Simao A.N.C., Dichi I. Metabolic syndrome components are associated with oxidative stress in overweight and obese patients. *Arch. Endocrinol. Metab.* 2018;62(3):309–318. doi: 10.20945/2359-3997000000036

44. Caimi G., Canino B., Montana M., Urso C., Calandrino V., Presti R.L., Hopps E. Lipid peroxidation, protein oxidation, gelatinases, and their inhibitors in a group of adults with obesity. *Horm. Metab. Res.* 2019;51(6):389–395. doi: 10.1055/a-0887-2770

45. Corica D., Aversa T., Ruggeri R.M., Cristani M., Alibrandi A., Pepe G., de Luca F., Wasniewska M. Could AGE/RAGE-related oxidative homeostasis dysregulation enhance susceptibility to pathogenesis of cardio-metabolic complications in childhood obesity? *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2019;10:426. doi: 10.3389/fendo.2019.00426

References

1. Demidova T.Yu., Volkova E.I., Gritskevich E.Yu. Peculiarities of the COVID-19 course and consequences in overweight and obese patients. Lessons from the current pandemic. *Ozhireniye i metabolism = Obesity and Metabolism*. 2020;17(4):375–384. [In Russian]. doi: 10.14341/omet12663

2. Kravchuk E.N., Neimark A.E., Babenko A.Yu., Grineva E.N. Obesity and COVID-19. *Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2020;26(4):440–446. [In Russian]. doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-4-440-446

3. Dvoretzkii L.I. Obesity and infection. Another comorbidity? *Ozhireniye i metabolism = Obesity and Metabolism*. 2019;16(2):3–8. [In Russian]. doi: 10.14341/omet9745

4. Leskova I.V., Ershova E.V., Nikitina E.A., Krasnikovskii V.Ya., Ershova Yu.A., Adamskaya L.V. Obesity in Russia: modern view in the light of a social problems. *Ozhireniye i metabolism = Obesity and Metabolism*. 2019;16(1):20–26. [In Russian]. doi: 10.14341/omet9988

5. Drapkina O.M., Lopatin Yu.M., Petrov V.I., Tkacheva O.N., Chumakova G.A., Shlyakhto E.V., Nedogoda S.V., Konradi A.O., Arutyunov G.P. Diagnosis, treatment, prevention of obesity and associated diseases (national clinical guidelines). Saint Petersburg, 2017. 164 p. [In Russian].

6. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mel'nichenko G.A., Mazurina N.V., Andreeva E.N., Bondarenko I.Z., Gusova Z.R., Dzgoeva F.Kh., Eliseev M.S., Ershova E.V., ... Sheremet'eva E.V. Interdisciplinary clinical practice guidelines "Management of obesity and its comorbidities". *Ozhireniye i metabolism = Obesity and Metabolism*. 2021;18(1):5–99. [In Russian]. doi: 10.14341/omet12714

7. Dzugkoev S.G., Dzugkoeva F.S., Mozhaeva I.V., Margieva O.I. Adipokines, obesity and metabolic disorders. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2020;6:201. [In Russian]. doi: 10.17513/spno.30321
8. Alferova V.I., Mustafina S.V. The role of adipokines in the development of cardiometabolic disorders in humans. *Atherosclerоз = Atherosclerosis*. 2023;18(4):388–394. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-4-388-394
9. Lavrenova E.A., Drapkina O.M. Insulin resistance in obesity: pathogenesis and effects. *Ozhireniye i metabolism = Obesity and Metabolism*. 2020;17(1):48–55. [In Russian]. doi: 10.14341/omet9759
10. Ryabova E.A., Ragino Yu.I. Proinflammatory adipokines and cytokines in abdominal obesity as a factor in the development of atherosclerosis and renal pathology. *Atherosclerоз = Atherosclerosis*. 2021;17(4):101–110. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2021-17-4-101-110
11. Rashidova M.A., Darenskaya M.A., Kolesnikova L.I. The role of some cytokines (IL-1, IL-6, IL-18, IL-22, TNF- α) in the genesis of obesity. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2022;6-2:42. [In Russian]. doi: 10.17513/spno.32339
12. Pavlova Z.Sh., Golodnikov I.I., Orlova Ya.A., Kamalov A.A. The prevalence of hyperestrogenism and testosterone deficiency in obese men. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye = Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2021;10(2):41–47. [In Russian]. doi: 10.33029/2304-9529-2021-10-2-41-47
13. Anikin D.A., Solov'eva I.A., Demko I.V., Sobko E.A., Kraposhina A.Yu., Gordeeva N.V. Free-radical oxidation as a pathogenetic factor of metabolic syndrome. *Ozhireniye i metabolism = Obesity and Metabolism*. 2022;19(3):306–316. [In Russian]. doi: 10.14341/omet12804
14. Osipova A.A. The role of leptin in the regulation of energy metabolism and the functioning of living organisms. *Okruzhayushchaya sreda i energovedeniye = Journal of Environmental Earth and Energy Study*. 2019;(2):55–82. [In Russian]. doi: 10.5281/zenodo.3328788
15. Lyons T.J., Jenkins A.J. Glycation, oxidation, and lipoxidation in the development of the complications of diabetes: a carbonyl stress hypothesis. *Diabetes Rev*. 1997;5(4):365–391.
16. Dham D., Roy B., Gowda A., Pan G., Sridhar A., Zeng X., Thandavarayan R.A., Palaniyandi S.S. 4-Hydroxy-2-nonenal, a lipid peroxidation product, as a biomarker in diabetes and its complications: challenges and opportunities. *Free Radic. Res*. 2021;55(5):547–561. doi: 10.1080/10715762.2020.1866756
17. Savina K.V., Grechun A.A. 4-hydroxy-trans-2-nonenal is a signaling biomarker of oxidative stress processes in lipid peroxidation. *Innovative development and the potential of modern science: proc. conf.*, February 14, 2022, Prague. Neftekamsk: World of Science, 2022. P. 19–23. [In Russian].
18. Kosmachevskaya O.V., Shumaev K.B., Topunov A.F. Electrophilic signaling: the role of active carbonyl compounds. *Biochemistry (Moscow)*. 2019;84:206–224. doi: 10.1134/S0006297919140128
19. Sarkisyan V.A., Kochetkova A.A., Bessonov V.V., Glazkova I.V. Toxicological characteristics of the main products of lipid oxidation. *Voprosy pitaniya = Problems of Nutrition*. 2016;85(6):80–85. [In Russian].
20. Emel'yanov V.V. Glycation, antiglycation and deglycation: Their role in aging mechanisms and geroprotective effects (literature review). *Adv. Gerontol*. 2017;(7):1–9. [In Russian]. doi: 10.1134/S2079057017010064
21. Davydov V.V., Bozhkov A.I. Carbonyl stress as a nonspecific factor of pathogenesis (review of literature and own research). *Zhurnal Natsional'noyi akademii medychnykh nauk Ukrayiny = Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine*. 2014;20(1):25–34. [In Russian].
22. Nedosugova L.V. Role of the endocrine system in maintaining glucose homeostasis in health and disease. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoye obozreniye = Russian Medical Journal. Medical Review*. 2021;5(9):586–591. [In Russian]. doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-9-586-591
23. Brichagina A.S., Semenova N.V., Kolesnikova L.I. Age-related menopause and carbonyl stress. *Uspekhi gerontologii = Advances in Gerontology*. 2022;35(2):206–213. [In Russian]. doi: 10.34922/AE.2022.35.2.004
24. Lysenko V.I. Oxidative stress as a non-specific factor of organ damage pathogenesis (review of literature and own data). *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy = Emergency Medicine*. 2020;16(1):24–35. [In Russian]. doi: 10.22141/2224-0586.16.1.2020.196926
25. Choromanska B., Mysliwiec P., Dadan J., Malcekas A., Zalewska A., Maciejczyk M. Effects of age and gender on the redox homeostasis of morbidly obese people. *Free Radic. Biol. Med*. 2021;175:108–120. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.08.009
26. Szewczyk-Golec K., Rajewski P., Gackowski M., Mila-Kierzenkowska C., Wesolowski R., Sutkowy P., Pawłowska M., Woźniak A. Melatonin supplementation lowers oxidative stress and regulates adipokines in obese patients on a calorie-restricted diet. *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2017;2017:8494107. doi: 10.1155/2017/8494107
27. Gutiérrez L., García J.R., Rincón Mde J., Ceballos G.M., Olivares I.M. Effect of a hypocaloric diet in the oxidative stress in obese subjects without prescription of exercise and antioxidants. *Med. Clin. (Barc)*. 2015;145(1):1–6. doi: 10.1016/j.medcli.2013.12.015
28. Klisic A., Malenica M., Kostadinovic J., Kocic G., Ninic A. Malondialdehyde as an independent predictor of body mass index in adolescent girls. *J*

Med. Biochem. 2023;42(2):224–231. doi: 10.5937/jomb0-39044

29. Albuali W.H. Evaluation of oxidant-antioxidant status in overweight and morbidly obese Saudi children. *World J. Clin. Pediatr.* 2014;3(1):6–13. doi: 10.5409/wjcp.v3.i1.6

30. Nikishova T.V., Kurnikova I.A. Indicators of lipid peroxidation and the activity of antioxidant system enzymes as predictors of the development of metabolic disorders in primary obesity. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal.* 2021;102(5):765–772. [In Russian]. doi: 10.17816/KMJ2021-765

31. Vorob'eva E.N., Simonova G.I., Vorob'ev R.I., Leshchenko I.Zh. Free radical oxidation and atherosclerosis. *Ateroskleroz = Atherosclerosis.* 2010;6(2):20–27. [In Russian].

32. Darenskaya M.A., Gavrilova O.A., Grebenkina L.A., Kravtsova O.V., Natyaganova L.V. The state of lipoperoxidation processes in boys with obesity. *Acta Biomedica Scientifica.* 2017;2(5-2):28–32. [In Russian]. doi: 10.12737/article_5a3a0d764250a4.87243362

33. Povarova O.V., Gorodetskaya E.A., Kalenikova E.I., Medvedev O.S. Metabolic markers and oxidative stress in children's obesity pathogenesis. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2020;65(1):22–29. [In Russian]. doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-22-29

34. Koshel'skaya O.A., Naryzhnaya N.V., Kologrivova I.V., Suslova T.E., Kharitonova O.A., Evtushenko V.V., Andreev S.L., Gorbunov A.S., Gudkova A.A. The level of reactive oxygen species production by adipocytes of epicardial adipose tissue is associated with an increase in postprandial glycemia in patients with severe coronary atherosclerosis. *Sibirskiy zhurnal klinicheskoy i eksperimental'noy meditsiny = Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2021;36(3):59–67. [In Russian]. doi: 10.29001/2073-8552-2021-36-3-59-67

35. Venturini D., Simao A.N., Sripes N.A., Bahls L.D., Melo P.A., Belinetti F.M., Lozovoy M.A., Dichi I. Evaluation of oxidative stress in overweight subjects with or without metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring).* 2012; 20(12): 2361–2366. doi: 10.1038/oby.2012.130

36. Danilova L.A. Glycated proteins. *Pediatr = Pediatrician.* 2019;10(5):79–86. [In Russian]. doi: 10.17816/PED10579-86

37. Masania J., Malczewska-Malec M., Razny U., Goralska J., Zdzienicka A., Kiec-Wilk B., Gruca A., Stancel-Mozwillo J., Dembinska-Kiec A., Rabbani N., Thornalley P.J. Dicarbonyl stress in clinical obesity. *Glycoconj. J.* 2016;33(4):581–589. doi: 10.1007/s10719-016-9692-0

38. Bettiga A., Fiorio F., di Marco F., Trevisani F., Romani A., Porrini E., Salonia A., Montorsi F., Vago R. The modern western diet rich in advanced glycation end-products (AGEs): an overview of its impact on obesity and early progression of renal pathology. *Nutrients.* 2019;11(8):1748. doi: 10.3390/nu11081748

39. Uribarri J., Cai W., Woodward M., Tripp E., Goldberg L., Pyzik R., Yee K., Tansman L., Chen X., Mani V., Fayad Z.A., Vlassara H. Elevated serum advanced glycation endproducts in obese indicate risk for the metabolic syndrome: a link between healthy and unhealthy obesity? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015;100(5):1957–1966. doi: 10.1210/jc.2014-3925

40. Gaens K.H.J., Goossens G.H., Niessen P.M., van Greevenbroek M.M., van der Kallen C.J., Niessen H.W., Rensen S.S., Buurman W.A., Greve J.W.M., Blaak E.E., ... Schalkwijk C.G. Nε-(carboxymethyl) lysine-receptor for advanced glycation end product axis is a key modulator of obesity-induced dysregulation of adipokine expression and insulin resistance. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014;34(6):1199–1208. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.302281

41. Sebekova K., Somoza V., Jarcuskova M., Heidlund A., Podracka L. Plasma advanced glycation end products are decreased in obese children compared with lean controls. *Int. J. Pediatr. Obes.* 2009;4(2):112–118. doi: 10.1080/17477160802248039

42. Krzystek-Korpacka M., Patryn E., Boehm D., Berdowska I., Zielinski B., Noczynska A. Advanced oxidation protein products (AOPPs) in juvenile overweight and obesity prior to and following weight reduction. *Clin. Biochem.* 2008;41(12):943–949. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2008.04.024

43. Morelli N.R., Scavuzzi B.M., Miglioranza L.H.D.S., Lozovoy M.A.B., Simao A.N.C., Dichi I. Metabolic syndrome components are associated with oxidative stress in overweight and obese patients. *Arch. Endocrinol. Metab.* 2018;62(3):309–318. doi: 10.20945/2359-3997000000036

44. Caimi G., Canino B., Montana M., Urso C., Calandrino V., Presti R.L., Hopps E. Lipid peroxidation, protein oxidation, gelatinases, and their inhibitors in a group of adults with obesity. *Horm. Metab. Res.* 2019;51(6):389–395. doi: 10.1055/a-0887-2770

45. Corica D., Aversa T., Ruggeri R.M., Cristani M., Alibrandi A., Pepe G., de Luca F., Wasniewska M. Could AGE/RAGE-related oxidative homeostasis dysregulation enhance susceptibility to pathogenesis of cardio-metabolic complications in childhood obesity? *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2019;10:426. doi: 10.3389/fendo.2019.00426

Сведения об авторах:

Лесная Анастасия Сергеевна, к.б.н., ORCID: 0000-0003-1055-4608, e-mail: tasi121212@mail.ru
Даренская Марина Александровна, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0003-3255-2013, e-mail: marina_darenskaya@inbox.ru
Семенова Наталья Викторовна, д.б.н., ORCID: 0000-0002-6512-1335, e-mail: natkor_84@mail.ru
Колесникова Любовь Ильинична, д.м.н., академик РАН, ORCID: 0000-0003-3354-2992,
e-mail: kolesnikova20121@mail.ru

Information about the authors:

Anastasiya S. Lesnaya, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-1055-4608, e-mail: tasi121212@mail.ru
Marina A. Darenskaya, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0003-3255-2013,
e-mail: marina_darenskaya@inbox.ru
Natalya V. Semenova, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0002-6512-1335, e-mail: natkor_84@mail.ru
Lyubov I. Kolesnikova, doctor of medical sciences, academician of the RAS, ORCID: 0000-0003-3354-2992,
e-mail: kolesnikova20121@mail.ru

Поступила в редакцию 12.05.2023
После доработки 13.07.2023
После повторной доработки 04.09.2023
Принята к публикации 05.09.2023

Received 12.05.2023
Revision received 13.07.2023
Second revision received 04.09.2023
Accepted 05.09.2023