

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-114-120>
УДК 616-008.9:611-018.26

Субпопуляционный состав и прооксидантная активность клеток висцеральной жировой ткани пациенток с метаболическим синдромом

И.Д. Беспалова¹, В.В. Калюжин¹, Б.Ю. Мурашев², И.А. Осихов¹,
Ю.И. Кощавцева¹, А.В. Тетенева^{1,3}, Д.С. Романов¹, У.М. Страшкова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660022, Российская Федерация, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1 «З»

³ Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Медико-санитарная часть № 2», 634040, Российская Федерация, Томск, ул. Бела Куна, 3

Аннотация

Цель исследования: изучить субпопуляционный состав и прооксидантную активность клеток жировой ткани большого сальника пациенток с метаболическим синдромом.

Материал и методы. В качестве материала для исследования использован фрагмент белой жировой ткани, полученный из большого сальника в процессе плановой эндоскопической холецистэктомии 37 пациентов в возрасте 48 (34; 65) лет женского пола. Основная группа была представлена пациентами с метаболическим синдромом (МС) ($n = 31$), диагностированным согласно актуальным рекомендациям по ведению больных с метаболическим синдромом. Шесть пациентов без признаков МС, сопоставимых с основной группой по возрасту и полу, составили группу сравнения. Субпопуляционный состав клеток жировой ткани большого сальника определяли путем иммуногистохимического анализа. Содержание активных форм кислорода (АФК) в изолированных клеточных пулах (адипоциты и мезенхимальные стромальные клетки, МСК) определяли проточной цитофлуориметрией.

Результаты. У пациентов с метаболическим синдромом статистически значимо превалировал только уровень клеток, экспрессирующих на своей поверхности маркер макрофагов CD68 ($p < 0,05$). Корреляционный анализ позволил установить положительную взаимосвязь между морфометрическими показателями, определяющими выраженность инфильтративных изменений жировой ткани (количество инфильтратов) и относительным количеством клеток, презентующих на своей поверхности CD3 ($r = 0,357$, $p < 0,05$), CD36 ($r = 0,575$, $p < 0,05$) и CD68 ($r = 0,374$, $p < 0,05$). По сравнению с группой контроля у пациентов с МС выявлено статистически значимое повышение ($p < 0,05$) уровня АФК как в адипоцитах, так и в МСК.

Заключение. Положительная корреляция относительного количества клеток, презентующих CD3, CD36, CD68-маркеры с морфометрическими показателями, отражающими выраженность инфильтративных проявлений, является основанием для предположения, что перечисленные клеточные популяции лимфоцитов и макрофагов вовлечены в образование инфильтрации в жировой ткани при метаболическом синдроме. Провоспалительный фенотип жировой ткани при метаболическом синдроме характеризуется не только рядом морфологических особенностей, но и усиленной прооксидантной активностью адипоцитов и мезенхимальных стромальных клеток.

Ключевые слова:	метаболический синдром, висцеральная жировая ткань, воспаление жировой ткани, субпопуляционный состав клеток, активные формы кислорода.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Беспалова Инна Давидовна, e-mail: innadave@mail2000.ru.

Для цитирования:

Беспалова И.Д., Калюжин В.В., Мурашев Б.Ю., Осихов И.А., Кошавцева Ю.И., Тетенева А.В., Романов Д.С., Страшкова У.М. Субпопуляционный состав и прооксидантная активность клеток висцеральной жировой ткани пациенток с метаболическим синдромом. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2022;37(3):114–120. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-114-120>.

Subpopulation composition and prooxidant activity of visceral adipose tissue cells in patients with metabolic syndrome

Inna D. Beshpalova¹, Vadim V. Kalyuzhin¹, Boris Yu. Murashev², Ivan A. Osikhov¹, Yuliya I. Koshchavtseva¹, Anna V. Teteneva^{1,3}, Dmitriy S. Romanov¹, Ulyana M. Strashkova¹

¹ Siberian State Medical University,
2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University,
1 "Z", Partizan Zheleznaya str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

³ Medical and Sanitary Hospital No. 2,
3, Bela Kuna str., Tomsk, 634040, Russian Federation

Abstract

Purpose. The aim of the study was to investigate the subpopulation composition and prooxidant activity of adipose tissue cells in the big omentum of patients with metabolic syndrome.

Material and Methods. A fragment of white adipose tissue obtained from the greater omentum during planned endoscopic cholecystectomy in 37 female patients aged 48 (34; 65) years was used as a material for the study. The main group was represented by patients with metabolic syndrome ($n = 31$) diagnosed according to current recommendations for management of patients with metabolic syndrome. Six patients without signs of metabolic syndrome, comparable with the main group in terms of age and gender, made up the comparison group. The subpopulation composition of the adipose tissue cells in the greater omentum was determined by immunohistochemical analysis. The content of reactive oxygen species in the isolated cell pools of adipocytes and mesenchymal stromal cells was identified using flow cytometry.

Results. Comparison of the mean values in the groups showed a statistically significant prevalence in patients with metabolic syndrome only in the level of cells expressing CD68 (macrophage marker) on their surface ($p < 0.05$). Correlation analysis allowed to detect a positive relationship between morphometric indicators determining the severity of infiltrative changes of adipose tissue (the number of infiltrates) and the relative number of cells presenting CD3 ($r = 0.357$, $p < 0.05$), CD36 ($r = 0.575$, $p < 0.05$), and CD68 ($r = 0.374$, $p < 0.05$) on their surface, respectively. A comparative analysis of the level of reactive oxygen species in adipose tissue cells showed statistically significantly ($p < 0.05$) higher values of reactive oxygen species in patients with metabolic syndrome compared with the control group both in adipocytes and in mesenchymal stromal cells.

Conclusion. The presence of a positive correlation between the relative numbers of cells presenting CD3, CD36, and CD68 markers and the morphometric parameters reflecting the severity of infiltrative manifestations suggested that the mentioned cell lymphocyte and macrophage populations were involved in the development of infiltration in the adipose tissue in metabolic syndrome. The pro-inflammatory phenotype of adipose tissue in metabolic syndrome was characterized not only by a number of morphological features, but also by enhanced prooxidant activity of the adipocytes and mesenchymal stromal cells.

Keywords:

metabolic syndrome, visceral adipose tissue, adipose tissue inflammation, subpopulation composition of cells, reactive oxygen species.

Conflict of interest:

the authors do not declare a conflict of interest.

Financial disclosure:

no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation:

Beshpalova I.D., Kalyuzhin V.V., Murashev B.Yu., Osikhov I.A., Koshchavtseva Y.I., Teteneva A.V., Romanov D.S., Strashkova U.M. Subpopulation composition and prooxidant activity of visceral adipose tissue cells in patients with metabolic syndrome. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2022;37(3):114–120. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-114-120>.

Введение

Метаболический синдром продолжает доминировать в ряду наиболее актуальных проблем систем здравоохранения большей части стран мира в связи с эпидемическим уровнем распространенности как самих компонентов МС, так и патогенетически связанных с ним состояний – основных причин не только высокой заболеваемости и смертности населения, но и значительного снижения качества жизни [1–4].

Большинством специалистов основным компонентом МС признается абдоминальное ожирение в виду существенных структурно-функциональных изменений висцеральной жировой ткани и их значительного системного влияния на патогенез ассоциированных патологических нарушений [2, 5–8]. Характер морфологических и функциональных изменений в жировой ткани позволяет считать ожирение хроническим воспалительным заболеванием. Это подтверждается характерной морфологической картиной – присутствием в жировой ткани значительного количества клеток иммунной системы, что соответствует инфильтративному типу воспалительной реакции [5–11]. Воспалительный процесс может существенно влиять на метаболическую активность жировых клеток, в частности – на их прооксидантную активность [5, 8–11]. При этом вклад каждой из групп клеток жировой ткани в реализации воспалительного процесса при МС и ассоциированной с ним патологии до конца не известен.

Цель исследования: изучить субпопуляционный состав и прооксидантную активность клеток жировой ткани большого сальника при метаболическом синдроме.

Материал и методы

В качестве материала для исследования использован фрагмент белой жировой ткани, полученный из большого сальника в процессе плановой эндоскопической холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни 37 пациентов в возрасте 48 (34; 65) лет женского пола. Основная группа была представлена пациентами с МС ($n = 31$), диагностированным согласно актуальным рекомендациям по ведению больных с метаболическим синдромом. Шесть пациентов без признаков МС, сопоставимых с основной группой по возрасту и полу, составили группу сравнения. Всем пациентам было предложено ознакомиться с алгоритмом исследования. В исследовании приняли участие только те пациенты, которые предоставили подписанное информированное согласие. Дизайн исследования был согласован с этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, получено положительное заключение № 2862 от 28.11.2011 г. Весь объем обследования проводился однократно.

Предварительно окрашенные микропрепараты визуализировали в проходящем свете на микроскопе Axioskop 40 («Carl Zeiss», Германия) при большом и малом увеличении. Методом точечного счета определяли ряд количественных морфометрических показателей: диаметр (мкм) и объемную плотность (ОП, $\text{мм}^3/\text{мм}^3$) адипоцитов, клеток инфильтрата (при наличии) и количество инфильтратов в 1 мм^2 .

Субпопуляционный состав клеток большого сальника идентифицировали иммуногистохимически по методу Ю.А. Криволапова и соавт. [12]. Определяли относительное количество клеток, экспрессирующих на своей поверхности следующие кластеры дифференцировки: CD3 (маркер Т-хелперов), CD20 (маркер В-лимфоцитов),

CD25 (маркер Т и В-лимфоцитов), CD31 (маркер клеток эндотелия), CD34 (маркер стволовых клеток), CD36 (маркер моноцитов, макрофагов, эндотелиальных клеток и В-клеток), CD68 (маркер макрофагов), TGF β (маркер фибробластов) и Vimentin (маркер фибробластов, хондроцитов, клеток эндотелия). Изучение результатов иммунных реакций после специфического окрашивания производили посредством световой микроскопии «Leica» (Германия) под увеличением $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$. Число позитивных клеток определяли в регионах, содержащих их наибольшее количество. Специфичность реакций подтверждалась наличием «отрицательного» контроля.

Процедура выделения/изоляции адипоцитов и мезенхимальных стромальных клеток (МСК) жировой ткани осуществлялась в стерильных условиях согласно методике Rodbell M. Содержание активных форм кислорода (АФК) в изолированных клеточных пулах: адипоцитах и МСК идентифицировали с помощью лазерного ротоочного цитофлуориметра «FacsCanto II» («Becton Dickinson», США) после соответствующей пробоподготовки.

Статистический анализ полученных фактических данных реализован с использованием лицензионной программы «STATISTICA 10.0» (StatSoft, Inc., USA). Нормальность распределения количественных показателей проверялась по критерию Шапиро – Уилка. В связи с отсутствием нормального распределения переменных количественные показатели представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей – Me (LQ; UQ). Для сравнения количественных показателей в группах применялся критерий Манна – Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для количественного определения статистически значимых взаимосвязей между показателями рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r).

Результаты и обсуждение

Результаты гистологического исследования фрагментов ткани большого сальника были нами опубликованы ранее. Было установлено, что кроме существенно более высоких значений диаметра и объемной плотности адипоцитов у пациентов с абдоминальным ожирением, у них также отмечено статистически значимое повышение количества инфильтратов в 1 мм^2 и их объемной плотности, а также обнаружена положительная взаимосвязь данных морфометрических параметров с показателями, характеризующими выраженность ожирения (масса тела, индекс массы тела и окружность талии) при наличии у пациентов гиперлептинемии [13].

Таким образом, можно полагать, что морфологические изменения жировой ткани при ожирении, связанные как с гипертрофией адипоцитов, так и привлечением в нее иммунокомпетентных клеток, могут объяснить провоспалительный характер изменений субпопуляционного профиля жировой ткани. Считается, что увеличенные в размерах адипоциты приобретают способность к продукции ряда хемокинов (MCP-1 и IL-8), привлекающих мононуклеарные лейкоциты крови в жировую ткань [5, 8–10, 14].

Для того, чтобы изучить выраженность всех элементов тканевой воспалительной реакции (клеточного, сосудистого и фиброзного) при постановке иммуногистохимических реакций мы использовали соответствующие наборы моноклональных антител. Было обнаружено, что висцеральная жировая ткань презентует на своей

поверхности в той или иной степени все интересующие нас рецепторы (CD3, CD20, CD25, CD31, CD34, CD36, CD68, Vimentin, TGF β).

При сравнении средних показателей в группах статистически значимое превалирование у пациентов с МС было обнаружено только по уровню клеток, экспрессирующих на своей поверхности CD68 (маркер макрофагов) (рис. 1, 2) в отличие от группы пациентов без МС.

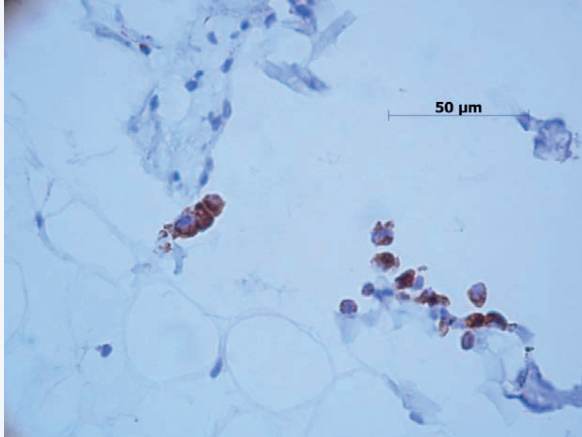


Рис. 1. Экспрессия CD68 жировой ткани большого сальника пациента с метаболическим синдромом. Иммунопероксидазный метод. Окраска диаминобензидин, гематоксилин
Fig. 1. Expression of CD68 in adipose tissue of the greater omentum in a patient with metabolic syndrome. Immunoperoxidase method. Daminobenzidine and hematoxylin staining

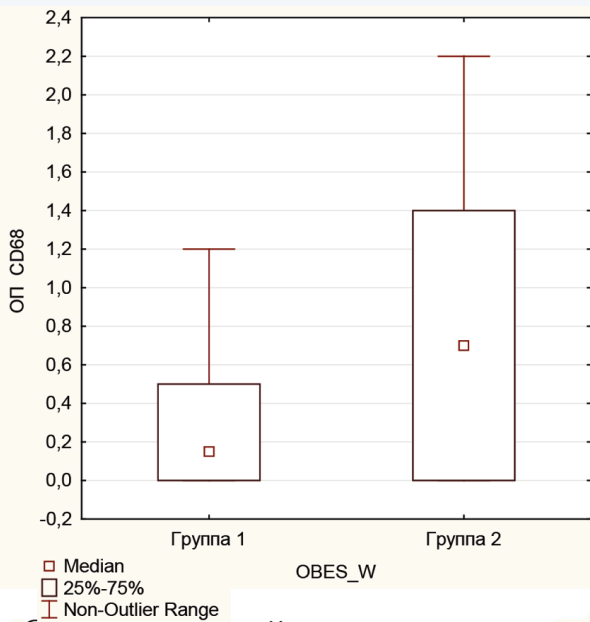


Рис. 2. Сравнительный анализ экспрессии CD68 (%) клетками жировой ткани у пациентов с метаболическим синдромом и группы сравнения ($p = 0,042$)
Fig. 2. Comparative analysis of CD68 expression (%) by adipose tissue cells in patients with metabolic syndrome and comparison group ($p = 0.042$)

Относительное количество CD68+ клеток в жировой ткани положительно коррелировало со степенью ожирения: с массой тела ($r = 0,342$, $p < 0,05$), с индексом массы тела ($r = 0,373$, $p < 0,05$), что объясняет диагностическую

значимость этого параметра при данном патологическом процессе. Роль CD68-позитивных макрофагов в настоящее время активно изучается не только в жировой ткани большого сальника при ожирении, главным образом, на модели животных [15], но и в эпикардиальной жировой ткани пациентов с ишемической болезнью сердца. В частности, была установлена взаимосвязь этого показателя с концентрацией провоспалительных цитокинов [16].

В результате корреляционного анализа (рис. 3) установлена положительная взаимосвязь морфометрических показателей, определяющих выраженность инфильтративных изменений жировой ткани с относительным количеством клеток, презентующих на своей поверхности CD3 (маркер лимфоцитов), CD36 (маркер макрофагов, моноцитов и клеток эндотелия) и CD68 (маркер макрофагов). Данный раздел исследования позволил определить патогенетическую роль этих клеточных популяций в процессе локального воспаления жировой ткани при МС и полагать, что именно они составляют структуру инфильтрата.

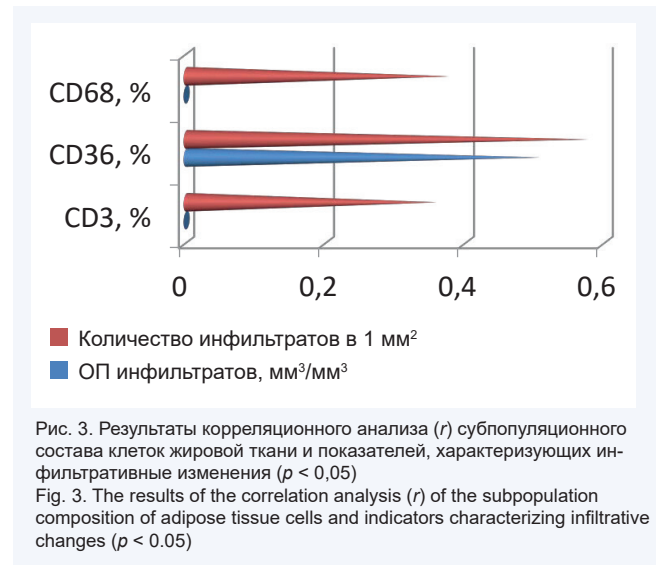


Рис. 3. Результаты корреляционного анализа (r) субпопуляционного состава клеток жировой ткани и показателей, характеризующих инфильтративные изменения ($p < 0,05$)
Fig. 3. The results of the correlation analysis (r) of the subpopulation composition of adipose tissue cells and indicators characterizing infiltrative changes ($p < 0.05$)

Описанные нами морфологические особенности характеризуют провоспалительный фенотип жировой ткани, который тесно связан с нарушениями обмена и резистентностью тканей к инсулину и лептину. Нередко в литературе такой вид воспаления называют «метаболическим», поскольку триггерами его являются не инфекционные агенты, а нутриенты и продукты их обмена [1, 2].

Воспаление, независимо от этиологии, всегда сопряжено с окислительным (оксидативным) стрессом, в основе которого лежит дисбаланс между продукцией клетками активных форм кислорода и активностью антиоксидантных защитных систем организма [2, 17, 18]. В гипертрофированной жировой ткани одним из механизмов, объясняющих развитие окислительного стресса, является гипоксия [19]. В этой связи изучение спонтанной продукции АФК изолированными клеточными популяциями может дать представление об их метаболической активности во взаимосвязи с локальным воспалительным процессом.

Сравнительный анализ уровня АФК в клетках жировой ткани исследуемых групп пациентов представлен в таблице 1.

Таблица 1. Содержание активных форм кислорода (усл. ед.) в клетках жировой ткани пациентов с МС и группы сравнения (*Me (LQ; UQ)*)

Table 1. The content of reactive oxygen species in adipose tissue cells in patients with metabolic syndrome and comparison groups (*Me (LQ; UQ)*)

Показатель АФК Parameter ROS	Группа сравнения Comparison group (<i>n</i> = 6)	Основная группа Main group (<i>n</i> = 31)	<i>p</i>
Адипоциты Adipocytes	0,062 (0,060; 0,255)	0,322 (0,136; 0,497)	0,023
МСК MSC	0,331 (0,092; 0,551)	0,506 (0,219; 1,067)	0,042

Анализ корреляционных матриц показал большое количество положительных взаимосвязей содержания АФК в адипоцитах с показателями, характеризующими выраженность ожирения: с массой тела ($r = 0,514$, $p < 0,05$), с ИМТ ($r = 0,579$, $p < 0,05$), с окружностью талии ($r = 0,566$, $p < 0,05$) и сильную линейную связь с концентрацией в сыворотке крови С-реактивного белка ($r = 0,927$, $p < 0,05$).

Существенное превалирование уровня АФК как в адипоцитах, так и в МСК у пациентов с МС и результаты кор-

реляционного анализа демонстрируют диагностическую значимость данного параметра и дополняют имеющиеся на сегодня данные литературы по этому аспекту.

Заключение

Таким образом, субпопуляционный состав клеток висцеральной жировой ткани при метаболическом синдроме характеризует вялотекущий воспалительный процесс, соответствующий инфильтративному типу. Тесная прямая взаимосвязь относительного количества клеток, презентующих CD3, CD36, CD68-маркеры с морфометрическими показателями, отражающими выраженность инфильтративных проявлений, является основанием для предположения о том, что перечисленные клеточные популяции лимфоцитов и макрофагов вовлечены в образование инфильтратов жировой ткани.

Провоспалительный фенотип жировой ткани при МС характеризуется не только рядом морфологических особенностей, но и усиленной метаболической активностью ее клеток, а именно способностью к повышенной продукции активных форм кислорода.

Литература

1. Ким О.Т., Драпкина О.М. Эпидемия ожирения через призму эволюционных процессов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(1):3109. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3109.
2. Manna P., Jain S.K. Obesity, oxidative stress, adipose tissue dysfunction, and the associated health risks: Causes and therapeutic strategies. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2015;13(10):423–444. DOI: 10.1089/met.2015.0095.
3. Беспалова И.Д., Бычков В.А., Калюжин В.В., Рязанцева Н.В., Медянцева Ю.А., Осихов И.А. и др. Качество жизни больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом: взаимосвязь с маркерами системного воспаления. *Бюллетень сибирской медицины*. 2013;12(6):5–11. DOI:10.20538/1682-0363-2013-6-5-11.
4. Jankowska A., Brzeziński M., Romanowicz-Sołtyszewska A., Szlagatys Sidorkiewicz A. Metabolic syndrome in obese children-clinical prevalence and risk factors. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021;18(3):1060. DOI: 10.3390/ijerph18031060.
5. Fernández-Sánchez A., Madrigal-Santillán E., Bautista M., Esquivel-Soto J., Morales-González A., Esquivel-Chirino C. et al. Inflammation, oxidative stress, and obesity. *Int. J. Mol. Sci.* 2011;12(5):3117–3132. DOI: 10.3390/ijms12053117.
6. Engin A. The pathogenesis of obesity-associated adipose tissue inflammation. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017;960:221–245. DOI: 10.1007/978-3-319-48382-5_9.
7. Flores-Cortez Y.A., Barragán-Bonilla M.I., Mendoza-Bello J.M., González-Calixto C., Flores-Alfaro E., Espinoza-Rojo M. Interplay of retinol binding protein 4 with obesity and associated chronic alterations (Review). *Mol. Med. Res.* 2022;26(1). DOI: 10.3892/mmr.2022.12760.
8. Liu W., Zhou H., Wang H., Zhang Q., Zhang R., Willard B. et al. IL-1R-IRAKM-Slc25a1 signaling axis reprograms lipogenesis in adipocytes to promote diet-induced obesity in mice. *Nat. Commun.* 2022;13(1):2748. DOI: 10.1038/s41467-022-30470-w.
9. Wang L., Gao T., Li Y., Xie Y., Zeng S., Tai C. et al. A long-term anti-inflammation markedly alleviated high-fat diet-induced obesity by repeated administrations of overexpressing IL10 human umbilical cord-derived

- mesenchymal stromal cells. *Stem Cell Res. Ther.* 2022;13(1):259. DOI: 10.1186/s13287-022-02935-8.
10. Hachiya R., Tanaka M., Itoh M., Suganami T. Molecular mechanism of crosstalk between immune and metabolic systems in metabolic syndrome. *Inflamm. Regen.* 2022;42(1):13. DOI: 10.1186/s41232-022-00198-7.
11. Kawai T., Autieri M.V., Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2021;320(3):C375–C391. DOI: 10.1152/ajpcell.00379.2020.
12. Криволапов Ю.А., Леенман Е.Е. Морфологическая диагностика лимфом. СПб: КОСТА; 2006:208.
13. Беспалова И.Д., Рязанцева Н.В., Калюжин В.В., Дзюман А.Н., Осихов И.А., Медянцева Ю.А. и др. Клинико-морфологические параллели при абдоминальном ожирении. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2014;34(4):51–58.
14. Zhang X., Liu Z., Li W., Kang Y., Xu Z., Li X. et al. MAPKs/AP-1, not NF-κB, is responsible for MCP-1 production in TNF-α-activated adipocytes. *Adipocyte*. 2022;11(1):477–486. DOI: 10.1080/21623945.2022.2107786.
15. Nour O.A., Ghoniem H.A., Nader M.A., Suddek Gh.M. Impact of protocatechuic acid on high fat diet-induced metabolic syndrome sequelae in rats. *European Journal of Pharmacology*. 2021;907:174257. DOI: 10.1016/j.ejphar.2021.174257.
16. Кологривова И.В., Сулова Т.Е., Кошельская О.А., Ребенкова М.С., Харитоновна О.А., Андреев С.Л. и др. Макрофаги в эпикардальной жировой ткани и сывороточный NT-proBNP у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. *Медицинская иммунология*. 2022;24(2):389–394. DOI: 10.15789/0000-0003-4049-8715.
17. Часовских Н.Ю., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. Апоптоз и окислительный стресс. Томск: Печатная мануфактура; 2009:148.
18. Иванов В.В., Шахристова Е.В., Степова Е.А., Носарева О.Л., Фёдорова Т.С., Рязанцева Н.В. и др. Окислительный стресс: влияние на секрецию инсулина, рецепцию гормона адипоцитами и липолиз в жировой ткани. *Бюллетень сибирской медицины*. 2014;13(3):32–39. DOI: 10.20538/1682-0363-2014-3-32-39.
19. Hotamisligil G.S. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. *Cell*. 2010;140(6):900–917. DOI: 10.1016/j.cell.2010.02.034.

References

1. Kim O.T., Drapkina O.M. Obesity epidemic through the prism of evolutionary processes. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(1):3109. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3109.
2. Manna P., Jain S.K. Obesity, oxidative stress, adipose tissue dysfunction, and the associated health risks: Causes and therapeutic strategies. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2015;13(10):423–444. DOI: 10.1089/met.2015.0095.
3. Беспалова И.Д., Бычков В.А., Калюжин В.В., Рязанцева Н.В., Медянцева Ю.А., Осихов И.А. et al. Quality of life in hypertensive patients

- with metabolic syndrome: interrelation with markers of systemic inflammation. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2013;12(6):5–11. (In Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2013-6-5-11.
4. Jankowska A., Brzeziński M., Romanowicz-Sołtyszewska A., Szlagatys Sidorkiewicz A. Metabolic syndrome in obese children-clinical prevalence and risk factors. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021;18(3):1060. DOI: 10.3390/ijerph18031060.
5. Fernández-Sánchez A., Madrigal-Santillán E., Bautista M., Esquivel-Soto J., Morales-González A., Esquivel-Chirino C. et al. Inflammation, oxidative stress, and obesity. *Int. J. Mol. Sci.* 2011;12(5):3117–3132. DOI: 10.3390/ijms12053117.

6. Engin A. The pathogenesis of obesity-associated adipose tissue inflammation. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017;960:221–245. DOI: 10.1007/978-3-319-48382-5_9.
7. Flores-Cortez Y.A., Barragán-Bonilla M.I., Mendoza-Bello J.M., González-Calixto C., Flores-Alfaro E., Espinoza-Rojo M. Interplay of retinol binding protein 4 with obesity and associated chronic alterations (Review). *Mol. Med. Res.* 2022;26(1). DOI: 10.3892/mmr.2022.12760.
8. Liu W., Zhou H., Wang H., Zhang Q., Zhang R., Willard B. et al. IL-1R-IRAKM-Slc25a1 signaling axis reprograms lipogenesis in adipocytes to promote diet-induced obesity in mice. *Nat. Commun.* 2022;13(1):2748. DOI: 10.1038/s41467-022-30470-w.
9. Wang L., Gao T., Li Y., Xie Y., Zeng S., Tai C. et al. A long-term anti-inflammation markedly alleviated high-fat diet-induced obesity by repeated administrations of overexpressing IL10 human umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells. *Stem Cell Res. Ther.* 2022;13(1):259. DOI: 10.1186/s13287-022-02935-8.
10. Hachiya R., Tanaka M., Itoh M., Suganami T. Molecular mechanism of crosstalk between immune and metabolic systems in metabolic syndrome. *Inflamm. Regen.* 2022;42(1):13. DOI: 10.1186/s41232-022-00198-7.
11. Kawai T., Autieri M.V., Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2021;320(3):C375–C391. DOI: 10.1152/ajpcell.00379.2020.
12. Krivolapov Yu.A., Leenman E.E. Morphological diagnosis of lymphomas. St. Petersburg: COSTA; 2006:208. (In Russ.).
13. Беспалова И.Д., Рязантсева Н.В., Калюжин В.В., Дзыуман А.Н., Осиков И.А., Медыантsev Ю.А. et al. Clinicomorphological parallels in abdominal obesity. *The Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences.* 2014;34(4):51–58. (In Russ.).
14. Zhang X., Liu Z., Li W., Kang Y., Xu Z., Li X. et al. MAPKs/AP-1, not NF- κ B, is responsible for MCP-1 production in TNF- α -activated adipocytes. *Adipocyte.* 2022;11(1):477–486. DOI: 10.1080/21623945.2022.2107786.
15. Nour O.A., Ghoniem H.A., Nader M.A., Suddek Gh.M. Impact of protocatechuic acid on high fat diet-induced metabolic syndrome sequelae in rats. *European Journal of Pharmacology.* 2021;907:174257. DOI: 10.1016/j.ejphar.2021.174257.
16. Kologrivova I.V., Suslova T.E., Koshelskaya O.A., Rebenkova M.S., Kharitonova O.A., Dymbrylova O.N. et al. Macrophages in epicardial adipose tissue and serum NT-proBNP in patients with stable coronary artery disease. *Medical Immunology.* 2022;24(2):389–394. (In Russ.). DOI: 10.15789/0000-0003-4049-8715.
17. Chasovskikh N.Yu., Ryzantseva N.V., Novitsky V.V. Apoptosis and oxidative stress. Tomsk: Pechatnaja manufaktura; 2009:148. (In Russ.).
18. Ivanov V.V., Shakhristova Y.V., Stepovaya Y.A., Nosareva O.L., Fyodorova T.S., Ryzantseva N.V. et al. Oxidative stress: Its role in insulin secretion, hormone reception by adipocytes and lipolysis in adipose tissue. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2014;13(3):32–39. (In Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2014-3-32-39.
19. Hotamisligil G.S. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. *Cell.* 2010;140(6):900–917. DOI: 10.1016/j.cell.2010.02.034.

Информация о вкладе авторов

И.Д. Беспалова – разработка концепции исследования, статистическая обработка данных и написание рукописи.

В.В. Калюжин – редактирование рукописи.

Б.Ю. Мурашев и И.А. Осиков формировали выборку пациентов, сбор фактического материала.

Ю.И. Кошачтсева – работа над списком литературы и оформление статьи согласно требованиям журнала.

А.В. Тетенева, Д.С. Романов, У.М. Страшкова – анализ и интерпретация данных.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы.

Information on author contributions

I.D. Bepalova – development of research concept, statistical data processing, and writing the manuscript.

V.V. Kalyuzhin – editing the manuscript.

B.Yu. Murashev and I.A. Osikhov – formation of patient sample and collection of factual material.

Yu.I. Koshchavtseva – work with reference list and formatting the manuscript according to the journal requirements.

A.V. Teteneva, D.S. Romanov, and U.M. Strashkova – data analysis and interpretation.

All authors gave their final consent to submit the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work.

Сведения об авторах

Беспалова Инна Давидовна, д-р мед. наук, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск. ORCID 0000-0002-4513-6329.

E-mail: innadave@mail2000.ru.

Калюжин Вадим Витальевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск. ORCID 0000-0001-9640-2028.

E-mail: kalyuzhinvv@mail.ru.

Мурашев Борис Юрьевич, ассистент кафедры физиологии имени профессора А.Т. Пшоники, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Красноярск.

E-mail: salag2008@yandex.ru.

Осиков Иван Анатольевич, канд. мед. наук, доцент кафедры биологии и генетики, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск.

E-mail: osikhov-25-88@yandex.ru.

Information about the authors

Inna D. Bepalova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a Course of Therapy of the Pediatric Faculty, Siberian State Medical University, Tomsk. ORCID 0000-0002-4513-6329.

E-mail: innadave@mail2000.ru.

Vadim V. Kalyuzhin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy with a Course of Physical Rehabilitation and Sports Medicine, Siberian State Medical University, Tomsk. ORCID 0000-0001-9640-2028.

E-mail: kalyuzhinvv@mail.ru.

Boris Yu. Murashev, Assistant Professor, Department of Physiology named after professor A.T. Pshonik, Prof. V.F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk.

E-mail: salag2008@yandex.ru.

Ivan A. Osikhov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Biology and Genetics, Siberian State Medical University, Tomsk.

E-mail: osikhov-25-88@yandex.ru.

Yuliya I. Koshchavtseva, Assistant Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a Course of Therapy of the Pediatric Faculty, Siberian State Medical University, Tomsk. ORCID 0000-0001-5260-4832.

E-mail: kossy09@mail.ru.

Anna V. Teteneva, Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Medical Officer, Medical and Sanitary Hospital No. 2; Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a Course of Therapy of the Pediatric Faculty, Siberian State Medical University, Tomsk. ORCID 0000-0002-4323-2798.

E-mail: anna.dubodelova@mail.ru.

Кощавцева Юлия Игоревна, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск. ORCID 0000-0001-5260-4832.

E-mail: kossy09@mail.ru.

Тетенева Анна Валентиновна, д-р мед. наук, зам. главного врача по медицинской части, Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Медико-санитарная часть № 2»; профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск. ORCID 0000-0002-4323-2798.

E-mail: anna.dubodelova@mail.ru.

Романов Дмитрий Сергеевич, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск.

E-mail: romanovds92@yandex.ru.

Страшкова Ульяна Михайловна, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск. ORCID 0000-0001-6091-4849.

E-mail: strashkovaum@gmail.com.

 **Беспалова Инна Давидовна**, e-mail: innadave@mail2000.ru.

Dmitriy S. Romanov, Graduate Student, Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a Course of Therapy of the Pediatric Faculty, Siberian State Medical University, Tomsk.

E-mail: romanovds92@yandex.ru.

Ulyana M. Strashkova, Graduate Student, Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a Course of Therapy of the Pediatric Faculty, Siberian State Medical University, Tomsk. ORCID 0000-0001-6091-4849.

E-mail: strashkovaum@gmail.com.

 **Inna D. Beshpalova**, e-mail: innadave@mail2000.ru.

Received July 29, 2022

Поступила 29.07.2022