

**Метаболические маркеры и окислительный стресс в патогенезе ожирения у детей**

О.В. Поварова, Е.А. Городецкая, Е.И. Каленикова, О.С. Медведев

ФГБОУ «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

**Metabolic markers and oxidative stress in children's obesity pathogenesis**

O.V. Povarova, E.A. Gorodetskaya, E.I. Kalenikova, O.S. Medvedev

Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

В обзоре представлен современный взгляд на ожирение как хронический воспалительный процесс в жировой ткани. Ожирение сопровождается изменениями в липидном, белковом, углеводном, минеральном обмене и нарушением гормональной функции жировой ткани как эндо- и паракринного органа. В настоящее время продолжается поиск биохимических маркеров метаболических нарушений при ожирении. Сопряженные с ожирением факторы (гипергликемия, повышенный уровень липидов, инсулинорезистентность, хроническое воспаление, гиперлептинемия, дисфункция эндотелия, нарушение дыхательной функции митохондрий, дефицит минералов и микроэлементов) формируют и усиливают окислительный стресс, что делает его неотъемлемой составляющей патогенеза ожирения и возможных осложнений. С учетом важной роли коэнзима Q10 в антиоксидантной защите тканей обсуждается вопрос взаимосвязи ожирения, а также метаболических нарушений с эндогенным уровнем коэнзима Q10 и возможность использования этого соединения для фармакологической коррекции.

**Ключевые слова:** дети, ожирение, окислительный стресс, коэнзим Q10, неалкогольная жировая болезнь печени, инсулинорезистентность, адипокины.

**Для цитирования:** 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 педиатр 2020; 65:(1): 22–29. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-22-29

The article presents a modern view of obesity as a chronic inflammation of adipose tissue. Obesity is accompanied by metabolic changes in lipid, protein, carbohydrate, mineral metabolism and disorders in the hormonal function of adipose tissue as an endo- and paracrine organ. At the moment, there are searched the biochemical markers of metabolic disorders of obesity. The obesity-related factors (hyperglycemia, increased lipid levels, insulin resistance, chronic inflammation, hyperleptinemia, endothelial dysfunction, impaired respiratory function of mitochondria, minerals and microelements deficiency) form and increase oxidative stress making it an integral component of the pathogenesis of obesity and possible complications. Given the important role of Q10 coenzyme in antioxidant tissue protection, the authors discuss the relationship of obesity and metabolic disorders to the endogenous levels of Q10 coenzyme and its possible use for pharmacological correction.

**Key words:** children, obesity, oxidative stress, Q10 coenzyme, non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, adipokines.

**For citation:** Povarova O.V., Gorodetskaya E.A., Kalenikova E.I., Medvedev O.S. Metabolic markers and oxidative stress in children's obesity pathogenesis. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(1): 22–29 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-22-29

Ожирение стало бременем мирового здравоохранения в XXI веке. Представляя собой хроническое заболевание, ожирение влияет на качество жизни пациента в физиологическом, экономическом, психологическом планах безот-

носительно культурных, этнических и финансовых особенностей образа жизни человека [1–3]. Ожирение – важнейший фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа, заболеваний печени и желчевыводящих путей, остеоартрита, нарушения репродуктивной функции и онкологических заболеваний [4, 5].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), за 2016 г. более 1,9 млрд взрослых старше 18 лет имели лишнюю массу, из них более 650 млн был поставлен диагноз ожирения. С 1975 по 2016 г. распространенность ожирения во всем мире возросла более чем в 3 раза, распространившись на детей и подростков. По статистике за 2016 г., избыточная масса тела и ожирение имелись почти у 41 млн детей младше 5 лет и около 340 млн детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет [6]. По данным Минздрава, согласно эпидемиологическим исследованиям в России по состоянию на 2013 г., распространенность ожирения среди мужчин в возрасте от 25 до 64 лет составила 26,9%, среди женщин – 30,8%. Среди детей и подростков до 18 лет в России также отмечается рост числа пациентов с ожирением [7].

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Поварова Оксана Викторовна – к.м.н., ст. науч. сотр. кафедры фармакологии факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, ORCID: 0000-0003-1820-299X  
e-mail: oxpovarova@gmail.com

Городецкая Евгения Ароновна – к.б.н., доц. кафедры фармакологии факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, ORCID: 0000-0002-7106-3338

Каленикова Елена Игоревна – проф., д.фарм.н., зав. кафедрой фармацевтической химии, фармакогнозии и организации фармацевтического дела факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, ORCID: 0000-0003-0068-2788

Медведев Олег Стефанович – д.м.н., проф., зав. кафедрой фармакологии факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, ORCID: 0000-0001-8942-4851

119991 Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, корп. 1

Вследствие сложности прямого определения количества жировой ткани в организме наиболее информативным показателем ожирения служит индекс массы тела, который рассчитывается как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста человека в метрах. В соответствии с рекомендациями ВОЗ индекс массы тела у взрослых в норме составляет 18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup>, у лиц с избыточной массой – 25–29,9 кг/м<sup>2</sup>. Диагноз ожирения ставится при индексе массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup>.

Согласно национальным клиническим рекомендациям по ожирению (2017) у взрослых в Российской Федерации считается целесообразным оценивать метаболический фенотип ожирения (метаболически здоровый фенотип и метаболически нездоровый фенотип) и сопряженный с ним кардиометаболический риск. Для уточнения фенотипа ожирения учитываются следующие показатели: индекс массы тела, отношение окружности талии к окружности бедер, объем мышечной массы, объем жировой ткани, индекс висцерального ожирения, индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR), артериальное давление, уровень С-реактивного белка (СРБ), глюкозы в крови натощак, триглицеридов, липопротеинов высокой плотности [8].

Критерии избыточной массы тела и ожирения у детей определяются по перцентильным таблицам или стандартным отклонениям индекса массы тела (SDS – standart deviation score), в которых учитываются рост, масса тела, пол и возраст ребенка. Значение индекса массы тела у детей меняется с возрастом: высокое в первый год жизни, оно снижается в период раннего детства (2–5 лет) и затем постепенно увеличивается в период полового созревания. По рекомендациям ВОЗ избыточную массу тела у детей следует констатировать при отклонении значений индекса массы тела от медианы в диапазоне от +1,0 до +2,0 стандартного отклонения, а ожирение – более чем на +2,0 стандартного отклонения. Ожирение у детей различается по этиологии, степени выраженности, наличию осложнений и коморбидных состояний. Планы обследования детей и взрослых с ожирением не различаются. Для оценки инсулинорезистентности при ожирении у детей и подростков большей диагностической значимостью, чем индекс НОМА-IR, обладает индекс Matsuda, определяемый по данным перорального глюкозотолерантного теста. Индекс Matsuda рассчитывается по формуле:

$$\text{Индекс Matsuda} = 10\,000 / \sqrt{(\text{ИРИ}_0 \cdot \text{Гл}_0 \cdot \text{ИРИ}_{\text{сред.}} \cdot \text{Гл}_{\text{сред.}})},$$

где ИРИ – иммунореактивный инсулин, мкЕд/мл; Гл – глюкоза, мг/%, ИРИ<sub>0</sub>, Гл<sub>0</sub> – уровни инсулина и глюкозы натощак; ИРИ<sub>сред.</sub>, Гл<sub>сред.</sub> – средний уровень инсулина и глюкозы при проведении перорального глюкозотолерантного теста. Исследование уровня инсулина и глюкозы в крови проводят натощак,

затем через 30, 60, 90 и 120 мин после нагрузки глюкозой. Значение индекса ниже 2,6 свидетельствует о наличии инсулинорезистентности.

В ходе последних исследований установлено, что висцеральная жировая ткань является триггером провоспалительных и проокислительных процессов при ожирении [9–11]. Оценка «функции висцеральной жировой ткани» проводится по индексу висцерального ожирения, для расчета которого используют индекс массы тела и показатели липидного состава крови. Увеличение индекса висцерального ожирения связано с возрастанием риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Окислительный стресс – важная составляющая патогенеза ожирения и его возможных осложнений [12]. Доклинические исследования *in vitro* и *in vivo* показали стимулирующее влияние окислительного стресса на пролиферацию и дифференцировку преадипоцитов, а также увеличение размеров адипоцитов [13–15]. В здоровом организме активные формы кислорода задействованы в активации нейронов гипоталамуса, участвующих в регуляции пищевого поведения. При ожирении за счет усиления окислительных процессов повышается продукция активных форм кислорода и активируется центр голода [16]. Происходит увеличение депо белой жировой ткани, повышается аппетит. Кроме того, можно выделить следующие сопряженные с ожирением факторы, стимулирующие окислительный стресс: гипергликемия, повышенный уровень липидов, дефицит минералов и микроэлементов, хроническое воспаление, гиперлептинемия, повышенная активность мышечной ткани для поддержания избыточной массы тела при ожирении, дисфункция эндотелия, нарушение дыхательной функции митохондрий и др. [11].

Маркерами окислительного стресса в живом организме служат продукты окисления липидов, белков: малоновый диальдегид, простагландин F<sub>2a</sub>, карбоксилированные протеины. В результате многочисленных клинических исследований у пациентов с ожирением были выявлены снижение активности антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы), снижение общего антиоксидантного статуса плазмы крови, а также положительная взаимосвязь между уровнем перечисленных маркеров окислительного стресса и индексом массы тела [17].

К метаболическим нарушениям при ожирении относятся развивающаяся инсулинорезистентность и гипергликемия. Внутриклеточное повышение уровня глюкозы приводит к активации гликолиза и цикла трикарбоновых кислот, что ведет к гиперпродукции окисленных форм коферментов дегидрогеназ – никотинамидадениннуклеотидфосфата (НАДФ) и флавинамидинуклеотида (ФАД), нарушению функции дыхательной цепи митохондрий и,

как следствие, гиперпродукции супероксид-анион-радикала. Свободные радикалы ингибируют глицеральдегид-6-фосфатдегидрогеназу с последующим метаболизмом глюкозы по альтернативным путям. Накопление продуктов усиленного гликозилирования стимулирует продукцию активных форм кислорода за счет активации оксидаз НАДФ и NF-κB. Поскольку NF-κB служит транскрипционным фактором для молекул адгезии (E-селектин, эндотелин-1, фактор межклеточной адгезии 1), провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6 – ИЛ-6, альфа-фактора некроза опухоли – ФНО-альфа), индуцибельной NO-синтазы, микроРНК, его активация приводит к стимуляции адипогенеза, воспалению и усилению окислительного стресса. Продукты аутоокисления глюкозы служат дополнительными источниками продукции гидроксильного радикала и супероксид-анион-радикала [11, 18].

Высокая концентрация липидов при ожирении также является источником окислительных процессов. По данным S. Furukawa и соавт. [19], в белой жировой ткани происходит аутоокисление липидов, что сопровождается повышением активности оксидаз и снижением уровня микроРНК антиоксидантных ферментов (каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы). Ожирению сопутствует повышение в крови уровня свободных жирных кислот, что стимулирует продукцию супероксид-анион-радикала [11, 20].

Наблюдающийся при ожирении дефицит витаминов и минералов вносит дополнительный вклад в развитие окислительного стресса. Отношение содержания альфа-токоферола и бета-каротина в плазме крови на единицу липопротеинов низкой плотности рассматривается в качестве своеобразного маркера антиоксидантной защиты циркулирующих в крови липидов [21]. У пациентов с высоким индексом массы тела (дети и взрослые) наблюдалось снижение уровня микроэлементов: селена, цинка, магния, железа, уменьшение уровня каротиноидов, витамина С, витамина Е [11, 18].

Имеющиеся данные позволяют рассматривать ожирение как хронический воспалительный процесс, который сопровождается активацией провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, ИЛ-1, ФНО-альфа – известных медиаторов ранней стадии воспаления, а также ИЛ-8, гамма-интерферона, ИЛ-18, антагониста к рецептору ИЛ-1. При ожирении отмечается повышение в плазме и моче уровня простагландина F2a – биомаркера окислительного стресса при болезни Крона и ревматоидном артрите [11, 22].

Гиперлептинемия поддерживает окислительный стресс при ожирении за счет повышения продукции перекиси водорода и гидроксил-радикала. Лептин способствует пролиферации и активации моноцитов и макрофагов, сопровождающейся повышенной продукцией активных форм кислорода, провоспа-

лительных цитокинов. В то же время лептин снижает активность антиоксидантных ферментов, таких как внутриклеточная параоксоназа-1 (PON-1) – фермента, защищающего липопротеины высокой плотности от окисления, что приводит к повышению в плазме крови и моче уровня простагландина F2a, малонового диальдегида и гидропероксидов [11, 23].

Дополнительным фактором окислительного стресса при избыточной массе тела и ожирении служит вынужденная повышенная мышечная активность, сопровождающаяся увеличением потребления кислорода, накоплением гипоксантина в плазме и гиперпродукцией супероксид-анион-радикала [16, 24].

Наблюдающиеся при ожирении активация симпатической нервной системы и дисфункция эндотелия связаны прежде всего с нарушением работы ферментов (НАДФ-оксидаз, ксантиноксидаз, NO-синтаз), ведущим к повышению уровней супероксид-анион-радикала, гидроксил-анион-радикала, перекиси водорода, пероксинитрита [16, 25]. В исследованиях у детей с ожирением на фоне повышения интенсивности процессов свободнорадикального окисления в плазме крови, определяемого методом хемилюминесценции, отмечались достоверное повышение скорости распространения пульсовой волны по сосудам мышечного и эластического типа, а также выраженная вазоконстрикторная реакция. По данным ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных сосудов регистрировалось повышение индекса резистентности и толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии, что свидетельствует о выраженном процессе ремоделирования сосудов [26].

Важнейшим источником повышенной продукции свободных радикалов и активных форм кислорода при многих заболеваниях, включая ожирение, является митохондриальная дисфункция [27, 28]. Коэнзим Q10 – компонент дыхательной цепи митохондрий, а также эндогенный антиоксидант, который может инактивировать активные формы кислорода как напрямую, так и опосредованно через активацию другого антиоксиданта – альфа-токоферола путем восстановления его окисленной формы [27]. С учетом важного места окислительного стресса в патогенезе ожирения и роли коэнзима Q10 в антиоксидантной защите тканей организма обсуждается вопрос взаимосвязи ожирения, а также метаболических нарушений с эндогенным уровнем коэнзима Q10 и возможности его использования для фармакологической коррекции.

Исследование T. Grenier-Larouche и соавт. [29] выявило у женщин с ожирением снижение уровня восстановленной формы коэнзима Q10 в жировой ткани висцеральной локализации, повышение уровней ИЛ-6 и СРБ, являющихся отражением воспалительных реакций в жировой ткани и предикторами развития инсулинорезистентности.

В исследовании А. Gvozdjakova и соавт. [30] установлено снижение содержания коэнзима Q10 в плазме крови у детей с ожирением в возрасте от 10 до 18 лет: на 51 и 59% у мальчиков и девочек соответственно, по сравнению с детьми нормальной массы. Уровни альфа-токоферола, бета-каротина не имели межгрупповых различий на фоне статистически значимого повышения концентрации малонового диальдегида в группе с ожирением, преимущественно у девочек. Авторы предлагают использовать соотношение уровня коэнзима Q10 и липидных показателей крови в качестве ранних маркеров развития осложнений у детей с ожирением [30].

S. Muhtaroglu и соавт. [31] проводили сравнительный анализ содержания в плазме коэнзима Q10 и ишемически-модифицированного альбумина (ischemia-modified albumin – IMA) в группах детей и подростков (6–18 лет) с нормальной массой тела с ожирением и метаболическим синдромом, с ожирением и без метаболического синдрома. По сравнению с группой детей с нормальной массой в группах детей с ожирением вне зависимости от наличия метаболического синдрома были выявлены низкий уровень коэнзима Q10 и высокий уровень ишемически-модифицированного альбумина. Уровни глюкозы, инсулина, а также показатель инсулинорезистентности (НОМА-IR) были достоверно выше в группе пациентов с ожирением и метаболическим синдромом [31].

Противоположные результаты были получены в исследовании Т. Менкеи соавт. [32], в котором показано повышенное содержание коэнзима Q10 и холестерина в плазме крови у детей 10–13 лет с ожирением. Авторы объясняют повышение уровня коэнзима Q10 усиленным эндогенным синтезом, что коррелировало с высоким уровнем липопротеинов.

Таким образом, повышенная продукция активных форм кислорода и снижение антиоксидантной защиты составляют неотъемлемое звено патогенеза ожирения [16–18, 25, 27, 28].

К ассоциированным с ожирением заболеваниям относится неалкогольная жировая болезнь печени [33, 34]. В последнее время наблюдается тревожная тенденция к росту ее распространенности среди населения России [35]. Неалкогольная жировая болезнь печени – частая причина хронизации заболеваний печени, ведущая к прогрессированию печеночной недостаточности, развитию цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Часто заболевание протекает бессимптомно в течение длительного периода времени.

В зависимости от степени тяжести и выраженности клинико-морфологических характеристик выделяют три формы неалкогольной жировой болезни печени: стеатоз, неалкогольный стеатогепатит и цирроз печени. Метаболический синдром и сахарный диабет 2-го типа наиболее часто сопровождаются неалкогольной жировой болезнью печени

в виде неалкогольного стеатогепатита, что значительно повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений: смертность от болезней сердца и сосудов увеличивается в 5 раз и в 6–10 раз – от болезней печени [27]. В ряде клинических исследований показана прямая корреляция между проявлениями метаболического синдрома и неалкогольной жировой болезнью печени – около 60% пациентов с метаболическим синдромом имеют характерные повреждения печени [27].

Ведущее звено патогенеза неалкогольной жировой болезни печени – накопление в гепатоцитах избыточного количества триглицеридов и других производных холестерина на фоне развития инсулинорезистентности и изменения активности гормонов, участвующих в жировом обмене (лептина, адипонектина) [20]. Кроме того, кишечная микрофлора может опосредованно активировать запуск воспалительных реакций и фиброгенеза [22]. Для диагностики неалкогольного стеатогепатита проводят оценку уровня печеночных ферментов. У пациентов с ожирением, как правило, уровень аланинаминотрансферазы (АлАТ) – более чувствительный маркер развития процесса, чем уровень аспаратаминотрансферазы (АсАТ) и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) [36].

В исследовании Y. Lee и соавт. [37] проведена оценка влияния уровня АлАТ на клинические проявления метаболического синдрома у подростков 13–18 лет. Выявлено увеличение уровня АлАТ одновременно с увеличением показателей метаболического синдрома, в частности НОМА-IR. Данная корреляция прослеживалась прежде всего у мальчиков, в меньшей степени у девочек, что может быть связано с особенностями их гормонального фона, так как эстрадиол снижает уровень АлАТ.

В исследовании E. Villanueva-Ortega и соавт. [38] проведено изучение антропометрических и биохимических показателей у детей 8–12 лет с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени в зависимости от пола. Частота неалкогольной жировой дистрофии печени у мальчиков составила 24,5%, у девочек 11,96%. У девочек наличие неалкогольной жировой болезни печени достоверно коррелировало с уровнем триглицеридов, индексом НОМА-IR, висцеральным жировым индексом. У мальчиков только повышенный уровень АлАТ коррелировал с выраженностью неалкогольной жировой болезни печени [38].

В последние годы в литературе обсуждается вопрос о диагностической ценности соотношения показателей АлАТ/АсАТ как нового маркера инсулинорезистентности у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом [39, 40].

У пациентов с ожирением и неалкогольной жировой дистрофией печени прием коэнзима Q10 приводил к снижению окружности талии, уровня АсАТ и общей прооксидантной активности

крови [41]. На фоне приема коэнзима Q10, несмотря на отсутствие статистически значимого изменения уровня адипокинов (васпина, химерина, пентраксина-3), была выявлена корреляция между изменением уровня глюкозы при проведении перорального глюкозотолерантного теста и уровнем адипокинов.

При ожирении жировая ткань представляет собой эндо- и паракринный орган, который регулирует выработку адипокинов и других молекул, в частности цитокинов, ростовых факторов и др. [16, 42–44]. Один из адипокинов – васпин, синтезируемый преимущественно в висцеральном депо жировой ткани, считается показателем инсулинорезистентности. Другой адипокин, синтезируемый преимущественно в подкожной жировой ткани – химерин, – обладает как провоспалительным, так и противовоспалительным свойствами. У детей с ожирением и артериальной гипертензией (средний возраст 13 лет) было выявлено достоверное повышение уровня васпина [45].

У больных с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени отмечалось повышение уровня химерина, что коррелировало с индексом массы тела, уровнем общего холестерина и триглицеридов крови, индексом НОМА-IR, уровнем глюкозы при проведении перорального глюкозотолерантного теста, АсАТ и АлАТ. В то же время достоверное снижение уровня васпина не коррелировало с перечисленными показателями [46].

R.M. Mantovani и соавт. [47] провели исследование показателей метаболического синдрома, уровня адипокинов, а также растворимых рецепторов ФНО 1-го типа у детей и подростков с нормальной массой, с повышенной массой и с ожирением. Уровень растворимых рецепторов ФНО 1-го типа у детей с ожирением был достоверно выше, чем у других групп без статистически значимых различий между группами с нормальной и повышенной массой тела. Уровень лептина и резистина был выше у детей с ожирением и повышенной массой (без статистически значимых различий между этими группами) по сравнению с этим показателем у детей с нормальной массой тела. Уровень адипонектина отрицательно коррелировал с индексом массы тела. Лептин, резистин и растворимые рецепторы ФНО 1-го типа положительно коррелировали с индексом массы тела [47].

Результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования показали, что у пациентов с неалкогольным ожирением печени пероральный прием коэнзима Q10 в дозе 100 мг/сут в течение 4 нед привел к достоверному снижению в плазме крови уровней АсАТ, ГГТ, СРБ, ФНО-альфа, а также выраженности повреждения печени по данным ультразвукового исследования. Одновременно отмечалось повышение уровней лептина и адипонектина без изменения уровня ИЛ-6 [48].

Вовлеченность коэнзима Q10 в патогенез ожирения, метаболического синдрома и ассоциированных с ними осложнений продемонстрирована в экспериментальных исследованиях. Регуляторный эффект коэнзима Q10 в отношении метаболизма жировой ткани показан на культуре клеток 3-T3-L1 преадипоцитов в исследовании S.K. Lee и соавт. [14]. Добавление коэнзима Q10 приводит к повышению уровня  $Ca^{2+}$  в цитоплазме, фосфорилированию АМФ-зависимых киназ, стимулирует экспрессию генов рецепторов, ответственных за пролиферацию пероксисом (PPAR<sub>α</sub>), блокирует адипогенез и дифференцировку преадипоцитов. На основании полученных данных сделан вывод об опосредованном через PPAR<sub>α</sub> Ca-зависимом АМФ-киназном сигнальном пути супрессии дифференцировки адипоцитов.

В исследовании K. Chen и соавт. [15] на моделях *in vitro* (культура клеток HepG2) и *in vivo* (мышь линии C57BL/6J) подтверждена роль коэнзима Q10 как антиадипогенного фактора. В эксперименте *in vitro* клеточную культуру HepG2 инкубировали в течение 24 ч с 200 мкМ пальмовой кислотой с добавлением 10 мкМ или 100 мкМ коэнзима Q10. При этом внутриклеточное содержание общего холестерина и триглицеридов в присутствии коэнзима Q10 значительно снижалось. Коэнзим Q10 угнетал экспрессию белка 1c, участвующего в регуляции стеролов (SREBP-1c), ацетил-КоА-карбоксилазу, синтазу жирных кислот, которые участвуют в синтезе жиров. Кроме того, установлено стимулирующее действие коэнзима Q10 на экспрессию PPAR<sub>α</sub> и карнитинпальмитилтрансферазы-1 (CPT-1), участвующих в окислении жирных кислот. В ходе исследования *in vivo* мыши в возрасте 4 нед ( $n=24$ ) были разделены на 3 группы в зависимости от получаемой диеты: 1-я группа – обычная диета; 2-я группа – с повышенным содержанием жиров; 3-я группа – с повышенным содержанием жиров и коэнзимом Q10. При добавлении коэнзима Q10 к рациону животных в дозе 1800 мг на 1 кг сухого корма в течение 4 нед установлено, что коэнзим Q10 оказывает нормализующее действие на массу животных, уменьшает проявления неалкогольной жировой дистрофии печени (по данным гистологии и биохимическим показателям – биомаркерам повреждения печени АлАТ и АсАТ), а также уменьшает уровень в плазме триглицеридов, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности [15].

Гепатопротективный эффект коэнзима Q10 был исследован в работе A.A.S. Saleh и соавт. [49] на модели повреждения печени после однократного перорального приема акриламида в дозе 15 мг/кг. На этом фоне животные получали коэнзим Q10 в дозе 200 мг/кг/сут перорально. В качестве биохимических показателей повреждения печени оценивался уровень ферментов АлАТ, АсАТ, лактатдегидрогеназы, показатели окислительного стресса: уровень восста-

новленного глутатиона, малонового диальдегида, миелопероксидазы, а также провоспалительных цитокинов: ИЛ-1В, ИЛ-6, ФНО-альфа. Прием коэнзима Q10 уже через 2 нед достоверно снижал уровень маркеров повреждения печени, уровень провоспалительных цитокинов и показателей окислительного стресса [49].

На другой модели повреждения печени тиацетамидом (350 мг/кг внутривнутрибрюшинно) коэнзим Q10 (дозах 5 и 10 мг/кг/сут внутривнутрибрюшинно) также оказывал гепатопротективное действие: снижал уровень АЛАТ и АсАТ, по данным гистологического исследования печени уменьшал проявления некроза, воспалительную клеточную инфильтрацию. У животных также улучшалась неврологическая симптоматика, уменьшались проявления депрессии [50].

Ингибирующее влияние коэнзима Q10 на экспрессию генов синтаз жирных кислот, ацетил-КоА-карбоксилазы, ответственных за синтез эндогенных липидов, было выявлено в исследовании М.С. Сагтопаи и соавт. [13] на мышцах линии ob/ob. На экспериментальной модели сахарного диабета 2-го типа у мышей линии ККАу показано ингибирующее влияние коэнзима Q10 на липидный обмен при ожирении. Ежедневное употребление восстановленной формы коэнзима Q10 приводило к значительному сокращению белой жировой ткани, изменяло экспрессию транскрипционных факторов, регулирующих метаболизм липидов в бурой жировой ткани. В печени восстановленная форма коэнзима Q10 снижала уровень внутриклеточного кальция и таким образом ингибировала фосфорилирование кальцийзависимых киназ II (СаМКII), ингибировала экспрессию генов фосфодиэстеразы 4-го типа, ключевого фермента деградации цАМФ. Повышение уровня цАМФ приводило к активации АМФ-зави-

симых киназ, способствуя окислительной деградации липидов, ингибированию синтеза жирных кислот *de novo*, что в итоге замедляло развитие и прогрессирование ожирения и сахарного диабета 2-го типа у мышей [51].

Результаты метаанализов клинических исследований у больных с ожирением и метаболическим синдромом подтверждают экспериментально доказанную способность препаратов коэнзима Q10 влиять на отдельные провоспалительные факторы – снижать уровни ФНО-альфа, СРБ, ИЛ-6 [52, 53], а также понижать уровни глюкозы (при проведении перорального глюкозотолерантного теста), гликозилированного гемоглобина, инсулина, индекса НОМА-IR, триглицеридов [54]. Оценка эффективности коэнзима Q10 при ожирении осложняется различием доз, отсутствием в опубликованных исследованиях полной информации о физической активности, пищевом поведении и рационе пациентов и др. [55].

Таким образом, продолжается поиск биохимических маркеров метаболических нарушений при ожирении. Сопряженные с ожирением факторы (гипергликемия, повышенный уровень липидов, инсулинорезистентность, хроническое воспаление, гиперлептинемия, дисфункция эндотелия, нарушение дыхательной функции митохондрий, дефицит минералов и микроэлементов и др.) формируют и усиливают окислительный стресс, что делает его неотъемлемой составляющей патогенеза ожирения и возможных осложнений. Ввиду важной роли коэнзима Q10 в антиоксидантной защите тканей обсуждаются взаимосвязь ожирения, а также метаболических нарушений с эндогенным уровнем коэнзима Q10 и возможность его использования для фармакологической коррекции указанных нарушений.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Engin A.* The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2017; 960: 1–17. DOI: 10.1007/978-3-319-48382-5\_1
2. *Qasim A., Turcotte M., de Souza R.J., Samaan M.C., Champredon D., Dushoff J. et al.* On the origin of obesity: identifying the biological, environmental and cultural drivers of genetic risk among human populations. *Obes Rev* 2018; 19(2): 121–149. DOI: 10.1111/obr.12625
3. *Cercato C., Fonseca F.A.* Cardiovascular risk and obesity. *Diabetol Metab Syndr* 2019; 11(74): 1–15. DOI: 10.1186/s13098-019-0468-0
4. *Sepulveda A.R., Blanco M., Nova E., Marcos A., Martinez S.G., Carroles J.A. et al.* Identifying the relationship between biological, psychosocial and family markers associated with childhood obesity: Case-control «ANOBAS» study. *Psychoneuroendocrinol* 2019; 110: 104428. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2019.104428
5. *Iyengar N.M., Gucalp A., Dannenberg A.J., Hudis C.A.* Obesity and Cancer Mechanisms: Tumor Microenvironment and Inflammation. *J Clin Oncol* 2016; 34(35): 4270–4276. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.4283
6. *Garwood P., Chaib F., Brogan C.* Tenfold increase in childhood and adolescent obesity in four decades: new study by Imperial College London and WHO. <http://www.whogis.com/media-centre/news/releases/2017/increase-childhood-obesity/en/> Ссылка активна на 23.10.2019
7. Подростковое ожирение и связанное с ним поведение: тенденции и социальные неравенства в Европейском регионе ВОЗ, 2002–2014 гг. Доклад Европейского офиса ВОЗ по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними при поддержке Минздрава России. <https://www.rosminzdrav.ru/news/2017/06/06/5573> [Adolescent obesity and related behavior: trends and social inequalities in the WHO European Region, 2002–2014. Report of the WHO European Office for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases with the support of the Russian Ministry of Health. (in Russ.)] Ссылка активна на 23.10.2019
8. *Goossens G.H.* The Metabolic Phenotype in Obesity: Fat Mass, Body Fat Distribution, and Adipose Tissue Function. *Obes Facts* 2017; 10(3): 207–215. DOI: 10.1159/000471488

9. *Cali A.M., Caprio S.* Ectopic fat deposition and the metabolic syndrome in obese children and adolescents. *Horm Res* 2009; 71(1): 2–7. DOI: 10.1159/000178028
10. *Taksali S.E., Caprio S., Dziura J., Dufour S., Calh A.M., Goodman T.R. et al.* High visceral and low abdominal subcutaneous fat stores in the obese adolescent: a determinant of an adverse metabolic phenotype. *Diabetes* 2008; 57(2): 367–371. DOI: 10.2337/db07-0932
11. *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; 10(13): 423–444. DOI: 10.1089/met.2015.0095
12. *Di Domenico M., Pinto F., Quagliuolo L., Contaldo M., Settembre G., Romano A. et al.* The Role of Oxidative Stress and Hormones in Controlling Obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10: 540. DOI: 10.3389/fendo.2019.00540
13. *Carmona M.C., Lefebvre P., Lefebvre B., Galinier A., Benani A., Jeanson Y.* Coadministration of coenzyme Q prevents rosiglitazone-induced adipogenesis in ob/ob mice. *Int J Obes* 2009; 33(2): 204. DOI: 10.1038/ijo.2008.265
14. *Lee S.K., Lee J.O., Kim J.H., Kim N. You G.Y., Moon J.W. et al.* Coenzyme Q10 increases the fatty acid oxidation through AMPK mediated PPAR $\alpha$  induction in 3T3-L1 preadipocytes. *Cell Signal* 2012; 24(12): 2329–2336. DOI: 10.1016/j.cellsig.2012.07.022
15. *Chen K., Chen X., Xue H., Zhang P., Fang W., Chen X. 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: 10.1039/c8fo01236a
16. *Smith M.M., Minson C.T.* Obesity and adipokines: effects on sympathetic overactivity. *J Physiol* 2012; 590(8): 1787–1801. DOI: 10.1113/jphysiol.2011.221036
17. *Abdali D., Samson S.E., Grover A.K.* How Effective Are Antioxidant Supplements in Obesity and Diabetes? *Med Princ Pract* 2015; 24(3): 201–215. DOI: 10.1159/000375305
18. *Vona R., Gambardella L., Cittadini C., Straface E., Pietraforte D.* Biomarkers of Oxidative Stress in Metabolic Syndrome and Associated Diseases. *Oxid Med Cell Longev* 2019; 2019: 8267234. DOI: 10.1155/2019/8267234
19. *Furukawa S., Fujita T., Shimabukuro M., Iwaki M., Yamada Y., Nakajima Y. et al.* Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 114: 1752–1761. DOI: 10.1172/JCI21625
20. *Sohet F.M., Neyrinck A.M., Pachikian B.D., de Backer F.C., Bindels L.B., Niklowitz P. et al.* Coenzyme Q10 supplementation lowers hepatic oxidative stress and inflammation associated with diet-induced obesity in mice. *Biochem Pharmacol* 2009; 78(11): 1391–1400. DOI: 10.1016/j.bcp.2009.07.008
21. *Andersen L.F., Jacobs D.R., Gross M.D., Schreiner P.J., Williams O.D., Lee D.-H.* Longitudinal associations between body mass index and serum carotenoids: The CARDIA study. *Br J Nutr* 2006; 95: 358–365. DOI: 10.1079/bjn20051638
22. *Cox A.J., West N.P., Cripps A.W.* Obesity, inflammation, and the gut microbiota. *Diabetes Endocrinol* 2015; 3(3): 207–215. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70134-2
23. *Wasim M., Awan F.R., Najam S.S., Khan A.R., Khan H.N.* Role of Leptin Deficiency, Inefficiency, and Leptin Receptors in Obesity. *Biochem Genet* 2016; 54(5): 565–572. DOI: 10.1007/s10528-016-9751-z
24. *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: 105627. DOI: 10.1016/j.biocel.2019.105627.
25. *Buie J.J., Watson L.S., Smith C.J., Sims-Robinson C.* Obesity-related cognitive impairment: The role of endothelial dysfunction. *Neurobiol Dis* 2019; 132: 104580. DOI: 10.1016/j.nbd.2019.104580
26. *Бекезин В.В.* Окислительный стресс на фоне ожирения – ранний маркер метаболического синдрома у детей и подростков (обзорная статья). *Смоленский медицинский альманах* 2016; 3: 6–13. [Bekezin V.V. Oxidative stress against obesity is an early marker of metabolic syndrome in children and adolescents (review article). *Smolenskii meditsinskii al'manakh* 2016; 3: 6–13. (in Russ.)]
27. *Casagrande D., Waib P.H., Jordeo A.A.* Mechanisms of action and effects of the administration of Coenzyme Q10 on metabolic syndrome. *J Nutr Intermed Metab* 2018; 13: 26–32. DOI: 10.1016/j.jnim.2018.08.002
28. *Lee J.H., Park A., Oh K.J., Lee S.C., Kim W.K., Bae K.H.* The Role of Adipose Tissue Mitochondria: Regulation of Mitochondrial Function for the Treatment of Metabolic Diseases. *Mol Sci* 2019; 20(19). DOI: 10.3390/ijms20194924
29. *Grenier-Larouche T., Galinier A., Casteilla L., Carpentier A.C., Tchernof A.* Omental adipocyte hypertrophy relates to coenzyme Q10 redox state and lipid peroxidation in obese women. *J Lipid Res* 2015; 56(10): 1985–1992. DOI: 10.1194/jlr.P058578
30. *Gvozdjakova A., Kucharska J., Tkacov M., Singh R.B., Hlavata A.* Ratio of lipid parameters to coenzyme Q10 could be used as biomarker of the development of early complications of obesity in children. *Bratisl Lek Listy* 2012; 113(1): 21–25. DOI: 10.4149/bl\_2012\_005
31. *Muhtagorlu S., Kocak S.O., Cetin I., Keti D.B.* Investigation of ischemia modified albumin and coenzyme Q10 levels in obese children with metabolic syndrome. *TJB* 2016; 41(6): 443–449. DOI: 10.1515/tjb-2016-0147
32. *Menke T., Niklowitz P., de Sousa G., Reinehr T., Andler W.* Comparison of coenzyme Q10 plasma levels in obese and normal weight children. *Clin Chim Acta* 2004; 349: 121–127. DOI: 10.1016/j.cccn.2004.06.015
33. *Pacifico L., Nobili V., Anania C., Verdecchia P., Chiesa C.* Pediatric nonalcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and cardiovascular risk. *World J Gastroenterol* 2011; 17(26): 3082–3091. DOI: 10.3748/wjg.v17.i26.3082
34. *D'Adamo E., Castorani V., Nobili V.* The Liver in Children With Metabolic Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 2(10): 514. DOI: 10.3389/fendo.2019.00514
35. *Пальгова Л.К., Барановский А.Ю., Ушакова Т.И., Юркина А.С., Блинов Д.В.* Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в северо-западном регионе России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования DIREG2). *Вестник СПбГУ. Медицина* 2017; 12(2): 118–135. [Palgova L.K., Baranovsky A.Yu., Ushakova T.I., Yurkina A.S., Blinov D.V. Epidemiological features of non-alcoholic fatty liver disease in the north west region of Russia (results of an open multicenter prospective study DIREG-2). *Vestnik SPbSU. Meditsina* 2017; 12 (2): 118–135. (in Russ.)] DOI: 10.21638/11701/spbu1.2017.201
36. *Sookoian S., Pirola C.J.* Alanine and aspartate aminotransferase and glutamine-cycling pathway: Their roles in pathogenesis of metabolic syndrome. *World J Gastroenterol* 2012; 18(29): 3775–3781. DOI: 10.3748/wjg.v18.i29.3775
37. *Lee Y., Han K.-D., Jung J.J., Lee K.H., Cho K.H., Kim Y.H.* Upper normal alanine aminotransferase range and insulin resistance in Korean adolescents: Korean national health and nutrition examination survey, 2009–2010. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 1700–1706. DOI: 10.1007/s10620-015-4009-x
38. *Villanueva-Ortega E., Garcés-Hernández M.J., Herrera-Rosas A., Lopez-Alvarenga J.C., Laresgoiti-Servitje E., Escobedo G. et al.* Gender-specific differences in clinical and metabolic variables associated with NAFLD in a Mexican pediatric population. *Ann Hepatol* 2019; 18(5): 693–700. DOI: 10.1016/j.aohp.2019.04.012
39. *Kawamoto R., Kohara K., Kusunoki T., Tabara Y., Abe M., Miki T.* Alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase

- ratio is the best surrogatemarkers for insulin resistance in non-obese Japanese adults. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 117. DOI:10.1186/1475-2840-11-117
40. Zhao L., Cheng J., Chen Y., Li Q., Han B., Chen Y. et al. Serum alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase ratio is one of the best markers of insulin resistance in the Chinese population. *Nutr Metab (Lond)* 2017; 14: 64. DOI: 10.1186/s12986-017-0219-x
  41. Farhangi M.A., Alipour B., Jafarvand E., Khoshbaten M. Oral coenzyme Q10 supplementation in patients with nonalcoholic fatty liver disease: effects on serum vaspin, chemerin, pentraxin 3, insulin resistance and oxidative stress. *Archiv Med Res* 2014; 45(7): 589–595. DOI: 10.1016/j.arcmed.2014.11.001
  42. Ouchi N., Parker J.L., Lugus J.J., Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 85–97. DOI: 10.1038/nri2921
  43. Nakamura K., Fuster J.J., Walsh K. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. *J Cardiol* 2014; 63(4): 250–259. DOI: 10.1016/j.jicc.2013.11.006
  44. Jung U.J., Choi M.S. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci* 2014; 15(4): 6184–6223. DOI: 10.3390/ijms15046184
  45. Леженко Г.А., Гладун Е.В. Гормональные маркеры формирования артериальной гипертензии у подростков с ожирением. *Практическая медицина* 2012; 9(65): 129–132. [Lezhenko G.A., Gladun E.V. Hormonal markers of arterial hypertension formation in obese adolescents. *Prakticheskaya meditsina* 2012; 9 (65): 129–132. (in Russ.)]
  46. Ismail S.M., Elgendy N.A., Sayed Z.H., Hameed A.A., Ahmad I.H., Althoqary A.A. Chemerin and vaspin as noninvasive biomarkers in the pathogenesis and diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. *Am J Med Med Scie* 2019; 9(1): 7–13. DOI: 10.5923/j.ajmms.20190901.02
  47. Mantovani R.M., Rocha N.P., Magalhães D.M., Barbosa I.G., Teixeira A.L., Simoes E.S. Early changes in adipokines from overweight to obesity in children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)* 2016; 92(6): 624–630. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.02.015
  48. Farsi F., Mohammadshahi M., Alavinejad P., Rezaeadeh A., Zarei M., Engali K.A. Functions of Coenzyme Q10 Supplementation on Liver Enzymes, Markers of Systemic Inflammation, and Adipokines in Patients Affected by Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Nutr* 2016; 35(4): 346–353. DOI: 10.1080/07315724.2015.1021057
  49. Saleh A.A.S., Shahin M.I., Kelada N.A. Hepatoprotective effect of taurine and coenzyme Q10 and their combination against acrylamide-induced oxidative stress in rats. *Trop J Pharm Res* 2017; 16(8): 1849–1855. DOI: 10.4314/tjpr.v16i8.14
  50. Ashkani-Esfahani S., Bagheri F., Emami Y., Esmailzadeh E. Protective effects of coenzyme Q10 on thioacetamide-induced acute liver damage and its correlation with behavioral, biochemical, and pathological factors. *Iran Red Crescent Med J* 2016; 18(8): e29166. DOI: 10.5812/ircmj.29166
  51. Xu Z., Huo J., Ding X., Yang M., Li L., Dai J. et al. Coenzyme Q10 improves lipid metabolism and ameliorates obesity by regulating CaMKII-mediated PDE4 inhibition. *Sci Rep* 2017; 7: 8253. DOI:10.1038/s41598-017-08899-7
  52. Zhai J., Bo Y., Lu Y., Liu C., Zhang L. Effects of Coenzyme Q10 on Markers of Inflammation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2017; 12(1): e0170172. DOI: 10.1371/journal.pone.0170172
  53. Cruz S.J., de Treviso A.C., de la Garza A.L. An Evidence-Based Review of Dietary Supplements on Inflammatory Biomarkers in Obesity 2018; 6(2): 284–293. DOI: 10.12944/CRNFSJ.6.2.04
  54. Huang H., Chi H., Liao D., Zou Y. Effects of coenzyme Q10 on cardiovascular and metabolic biomarkers in overweight and obese patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis. *Diab, Metab Syndr Obes* 2018; 11: 875–886. DOI: 10.2147/DMSO.S184301
  55. Saboori S., Rad E.Y., Mardani M., Khosroshahi M.Z., Nouri Y., Falahi E. Effect of Q10 supplementation on body weight and body mass index: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clin Res Rev* 2019; 13(2): 1179–1185. DOI: 10.1016/j.dsx.2019.01.047

Поступила: 17.11.19

Received on: 2019.11.17

**Конфликт интересов:**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

**Conflict of interest:**

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.