

Кошельская О. А., Кравченко Е. С., Нарыжная Н. В., Кологривова И. В., Харитоновна О. А., Евтушенко В. В., Реброва Н. В., Суслова Т. Е.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ АДИПОЦИТОВ ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ ПРИ КОРОНАРНОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ: СВЯЗЬ С ВОСПАЛИТЕЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ И УРОВНЕМ ТРИГЛИЦЕРИДОВ

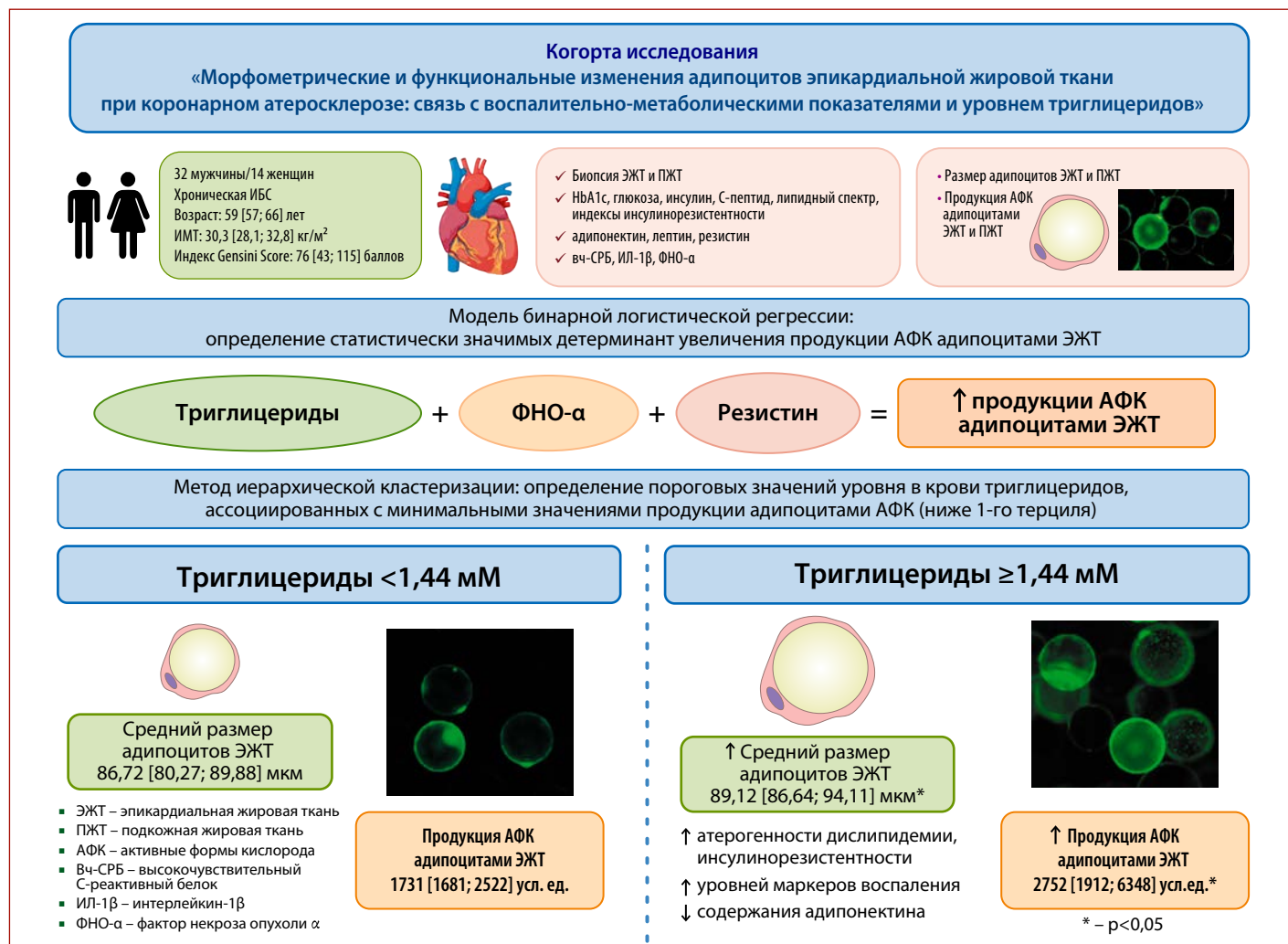
Цель	Изучить связь размера адипоцитов и продукции активных форм кислорода (АФК) в эпикардиальной/подкожной жировой ткани (ЭЖТ/ПЖТ) с метаболическими и воспалительными маркерами у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), подвергнутых аортокоронарному шунтированию (АКШ).
Материал и методы	Включены 46 пациентов (32 мужчины, 14 женщин) в возрасте 45–72 лет с ИБС и коронарным атеросклерозом, имеющих показания к АКШ. Материалом служили адипоциты ЭЖТ и ПЖТ, полученные интраоперационно. Определяли средний размер адипоцитов ЭЖТ, ПЖТ и степень их гипертрофии; у 38 пациентов оценивали уровень АФК в адипоцитах. Изучали состояние липидтранспортной функции крови, метаболизма глюкозы/инсулина, содержание адипокинов, биомаркеров воспаления, рассчитывали суррогатные индексы инсулинорезистентности (ИР).
Результаты	Средний размер адипоцитов ЭЖТ, в отличие от адипоцитов ПЖТ, коррелировал с сывороточными уровнями фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) ($r_s=0,43$), базального С-пептида ($r_s=0,40$), триглицеридов (ТГ) ($r_s=0,36$), адипонектина ($r_s=0,34$), интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) ($r_s=0,29$) и индексом TyG ($r_s=0,32$). Продукция АФК адипоцитами ЭЖТ коррелировала с уровнями резистина ($r_s=0,39$), ТГ ($r_s=0,35$), адипонектина ($r_s=-0,34$) и индексом TyG ($r_s=0,35$). Определены независимые детерминанты увеличения продукции АФК адипоцитами ЭЖТ: уровень в крови ТГ, ФНО- α и резистин. Установлен пороговый уровень ТГ, равный 1,44 мМ, ассоциированный с продукцией АФК адипоцитами ЭЖТ выше 1-го терциля. Повышение концентрации ТГ в крови $\geq 1,44$ мМ сопровождалось увеличением степени гипертрофии адипоцитов ЭЖТ, продукции ими АФК, более атерогенным профилем дислипидотеинемии, более высокими уровнями ИЛ-1 β , индексов ИР и более низким содержанием адипонектина.
Заключение	Впервые показано, что у пациентов с коронарным атеросклерозом увеличение уровней ТГ и индекса TyG независимо связано с нарушениями морфометрии адипоцитов ЭЖТ и их дисфункцией в виде повышенной продукции АФК. Уровни в крови ТГ, резистина и ФНО- α в комбинации служат независимыми детерминантами продукции АФК адипоцитами ЭЖТ. При концентрации ТГ в крови $\geq 1,44$ мМ определяются активация окислительного стресса в адипоцитах ЭЖТ, усугубление ИР, адипокинового дисбаланса и низкоинтенсивного воспаления. Полученные данные подтверждают необходимость выделения оптимальных уровней ТГ у пациентов с ИБС и коронарным атеросклерозом.
Ключевые слова	Эпикардиальная жировая ткань; гипертрофия адипоцитов; активные формы кислорода; триглицериды; инсулинорезистентность; резистин; фактор некроза опухоли- α ; коронарный атеросклероз
Для цитирования	Koshelskaya O. A., Kravchenko E. S., Naryzhnaya N. V., Kologrivova I. V., Kharitonova O. A., Evtushenko V. V. et al. Morphometric and Functional Changes in Epicardial Adipose Tissue Adipocytes in Coronary Atherosclerosis: Relationship with Inflammatory and Metabolic Parameters and Triglyceride Levels. <i>Kardiologiya</i> . 2025;65(9):26–35. [Russian: Кошельская О. А., Кравченко Е. С., Нарыжная Н. В., Кологривова И. В., Харитоновна О. А., Евтушенко В. В. и др. Морфометрические и функциональные изменения адипоцитов эпикардиальной жировой ткани при коронарном атеросклерозе: связь с воспалительно-метаболическими показателями и уровнем триглицеридов. <i>Кардиология</i> . 2025;65(9):26–35].
Автор для переписки	Кошельская Ольга Анатольевна. E-mail: koshel@live.ru

Введение

Метаболические нарушения и альтернативные пути атерогенеза, обусловленные дисфункцией висцеральной жировой ткани (ЖТ), создают у пациентов с коронарным

атеросклерозом повышенный остаточный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), механизмы которого изучены недостаточно. Нарушение окислительно-восстановительных реакций с аномальным образованием

Центральная иллюстрация. Морфометрические и функциональные изменения адипоцитов эпикардиальной жировой ткани при коронарном атеросклерозе



активных форм кислорода (АФК) наряду с дисфункцией висцеральной ЖТ, инсулинорезистентностью (ИР), повышенным уровнем липопротеинов, богатых триглицеридами (ТГ), и низкоинтенсивным воспалением, могут вовлекаться в формирование остаточного риска развития ССЗ. Окислительный стресс, характеризующийся избыточным образованием АФК и снижением антиоксидантной защиты, является не только следствием висцерального ожирения, но и одним из ключевых патогенетических звеньев кардиометаболической патологии [1–3]. Хотя дисфункция и ремоделирование висцеральной ЖТ тесно связаны с нарушениями системного метаболизма и окислительно-восстановительных реакций, лишь в единичных клинических исследованиях изучаются процессы окислительного стресса непосредственно в адипоцитах [4–6]. Несмотря на то что взаимосвязь гипергликемии, низкоинтенсивного воспаления и окислительного стресса хорошо доказана [7], данные литературы о способности адипоцитов эпикардиальной и подкожной ЖТ производить АФК, их связи с морфометрическими особенностями эпикардиальных жировых клеток (средним размером адипоцитов

эпикардиальной жировой ткани – ЭЖТ, долей гипертрофированных адипоцитов ЭЖТ) и системными метаболическими нарушениями у пациентов с коронарным атеросклерозом практически отсутствуют.

Цель

Цель исследования: изучить связь размера адипоцитов и продукции АФК в эпикардиальной/подкожной жировой ткани (ЭЖТ/ПЖТ) с маркерами метаболических нарушений и воспаления у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), подвергнутых аортокоронарному шунтированию (АКШ).

Материал и методы

В исследование включены 46 пациентов (32 мужчины, 14 женщин) в возрасте 45–72 лет с хронической ИБС, имевших показания к АКШ и находящихся на регулярной медикаментозной терапии. Все этапы исследования проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследова-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов (n=46)

Показатель	Значение
Пол (мужчины/женщины)	32 (69,6) / 14 (30,4)
Возраст, годы	59 [57; 66]
Инфаркт миокарда в анамнезе	25 (54,3)
Артериальная гипертензия	46 (100)
Ожирение	27 (58,7)
Сахарный диабет 2-го типа	12 (26,1)
Длительность артериальной гипертензии, годы	16,5 [12; 20]
Длительность ИБС, годы	4,5 [2; 9]
Систолическое АД/ диастолическое АД, мм рт. ст.	131 [123; 140] / 80 [70; 85]
Курильщики	30 (65,3)
Индекс массы тела, кг/м ²	30,3 [28,1; 32,8]
Окружность талии, см	106,5 [100; 115]
Индекс Gensini Score, баллы	75,8 [42,5; 115]
Общий холестерин, мМ	3,80 [3,22; 4,72]
ХС ЛВП, мМ	1,02 [0,88; 1,18]
ХС ЛНП, мМ	2,02 [1,68; 2,4]
ХС неЛВП, мМ	2,71 [2,21; 3,36]
ТГ, мМ	1,63 [1,08; 1,99]
Терапия статинами	46 (100)

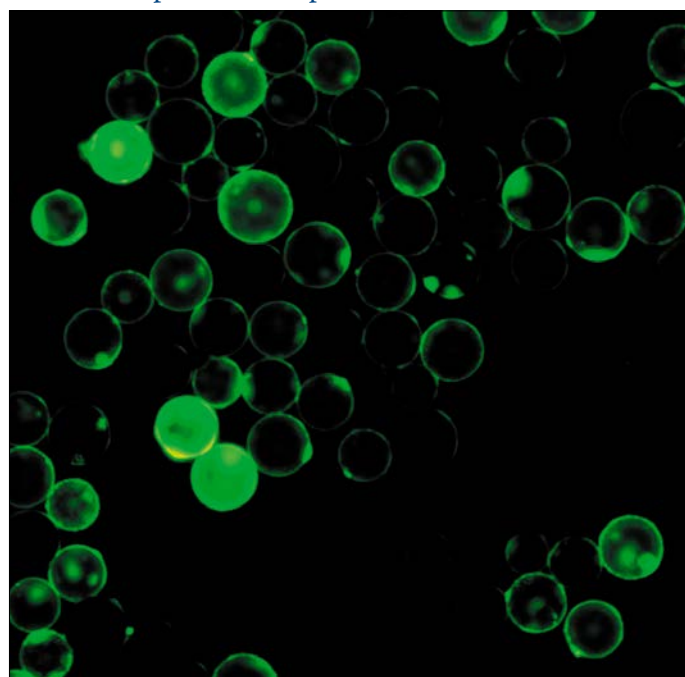
Данные представлены в виде абсолютного числа больных и процентной доли – n (%) или медианы с указанием интерквартильного размаха – Me [Q1; Q3]. АД – артериальное давление, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ТГ – триглицериды, ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС неЛВП – холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности.

ний с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 210 от 18.02.2021). Все включенные пациенты подписали информированное согласие на участие. Более 50% пациентов перенесли в прошлом инфаркт миокарда, у 26,1% диагностирован сахарный диабет 2-го типа, 69,6% имели метаболические нарушения, которые соответствовали критериям метаболического синдрома [8] (табл. 1).

Критериями исключения служили острые сердечно-сосудистые осложнения в течение последних 6 мес, хроническая болезнь почек выше СЗб, любое воспалительное заболевание, сахарный диабет 1-го типа, гематологические, онкологические и иммунные заболевания, отказ пациента от участия.

Материалом для исследования являлись адипоциты ЭЖТ и ПЖТ, полученные из интраоперационных эксплантов. Рассчитывали размер адипоцитов ЭЖТ, ПЖТ и долю адипоцитов ЭЖТ, ПЖТ размером более 100 мкм с помощью световой микроскопии (Axio Observer. Z1, «Carl Zeiss Surgical GmbH», Германия). Для каждого пациента проанализировано по 8 микрофотографий ЭЖТ

Рисунок 1. Накопление активных форм кислорода (АФК) и жизнеспособность адипоцитов в культуре клеток эпикардальной жировой ткани



Флуоресцентное окрашивание.

Красители: зеленый – 2,3-дигидродихлорфлуоресцеин (АФК), красный – пропидия йодид (мертвые клетки), синий – Hoechst 33,342 (жизнеспособные клетки). Ув. ×200.

и ПЖТ, содержащих не менее 50 адипоцитов на 1 фото. У 38 пациентов определяли продукцию АФК в адипоцитах флуориметрически при использовании красителя 2,3-дигидродихлорфлуоресцеина диацетата (рис. 1), тогда как у 8 из 46 пациентов количество ЭЖТ было недостаточным для исследования АФК.

Оценивали содержание глюкозы в сыворотке крови, триглицеридов (ТГ), общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas 6000 («Roche Diagnostics», Япония). Концентрацию аполипротеина В (апоВ), гликированного гемоглобина А1с (HbA1c) определяли иммунотурбидиметрическим методом с помощью готовых наборов («Diasys», Германия). Методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли концентрацию инсулина и С-пептида («Monobind», США), интерлейкина 1β (ИЛ-1β), фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), высокочувствительного С-реактивного белка («Вектор-Бест», Россия); резистина («Mediagnost», Германия); адипонектина («BioVendor», США); лептина («DBC», Канада). Рассчитывали суррогатные индексы ИР по формулам: НОМА = глюкоза натощак (мм) × инсулин натощак (мкЕд/мл) / 22,5; TyG = Ln [ТГ (мг/дл) × глюкоза натощак (мг/дл) / 2]; отношение триглицеридов к холестерину липопротеинов высокой плотности (ТГ / ЛВП).

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0 («StatSoft Inc.», США). Проверяли нормальность распределения количественных показателей с помощью критерия Шапиро–Уилка. Количественные показатели представляли в виде медианы и интерквартильного размаха. С помощью критерия Манна–Уитни выявляли статистически значимые различия количественных показателей в двух независимых группах пациентов. Категориальные показатели в двух независимых группах сравнивали с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Взаимосвязи между количественными признаками оценивали с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена (r_s). Использовали алгоритмы иерархической кластеризации для определения пороговых значений количественных показателей относительно бинарных исходов. Для сравнения показателей между тремя независимыми группами использовали непараметрический критерий Краскела–Уоллиса. При выявлении статистически значимых различий проводили попарное сравнение с использованием критерия Манна–Уитни и применением поправки Бонферрони для коррекции уровня значимости множественных сравнений. Для определения статистически значимых детерминант увеличения интенсивности продукции АФК адипоцитами ЭЖТ была построена модель бинарной логистической регрессии и определены ее прогностические метрики. Результаты анализа представлены в виде отношения шансов (ОШ) с соответствующими 95% доверительными интервалами (ДИ). Оценку прогностической точности модели проводили с использованием расчетов чувствительности, специфичности и площади под кривой рабочих характеристик (AUC). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял $p=0,05$.

Результаты

Средний размер адипоцитов ЭЖТ в общей группе пациентов составил 87,6 [84,8; 90,9] мкм, медиана количества гипертрофированных адипоцитов ЭЖТ (степень гипертрофии адипоцитов) – 15,2 [8,3; 25,5] %. Средний размер адипоцитов ПЖТ составил 99,6 [92,2; 106,3] мкм, количество гипертрофированных адипоцитов ПЖТ – 49,2 [31,8; 63,3] %. Уровни продукции АФК адипоцитами ЭЖТ и ПЖТ в общей группе пациентов достигали 2 179 [1 798; 3 517] и 2 189 [1 571; 3 492] усл. ед. соответственно.

Средний размер и степень гипертрофии адипоцитов ЭЖТ демонстрировали статистически значимые положительные корреляции с индексом массы тела – ИМТ ($r_s=0,45$; $p=0,012$ и $r_s=0,41$; $p=0,008$) и окружностью талии – ОТ ($r_s=0,39$; $p=0,005$ и $r_s=0,44$; $p=0,006$) соответственно. Уровень продукции АФК адипоцитами ЭЖТ прямо коррелировал с ОТ ($r_s=0,37$; $p=0,049$), но

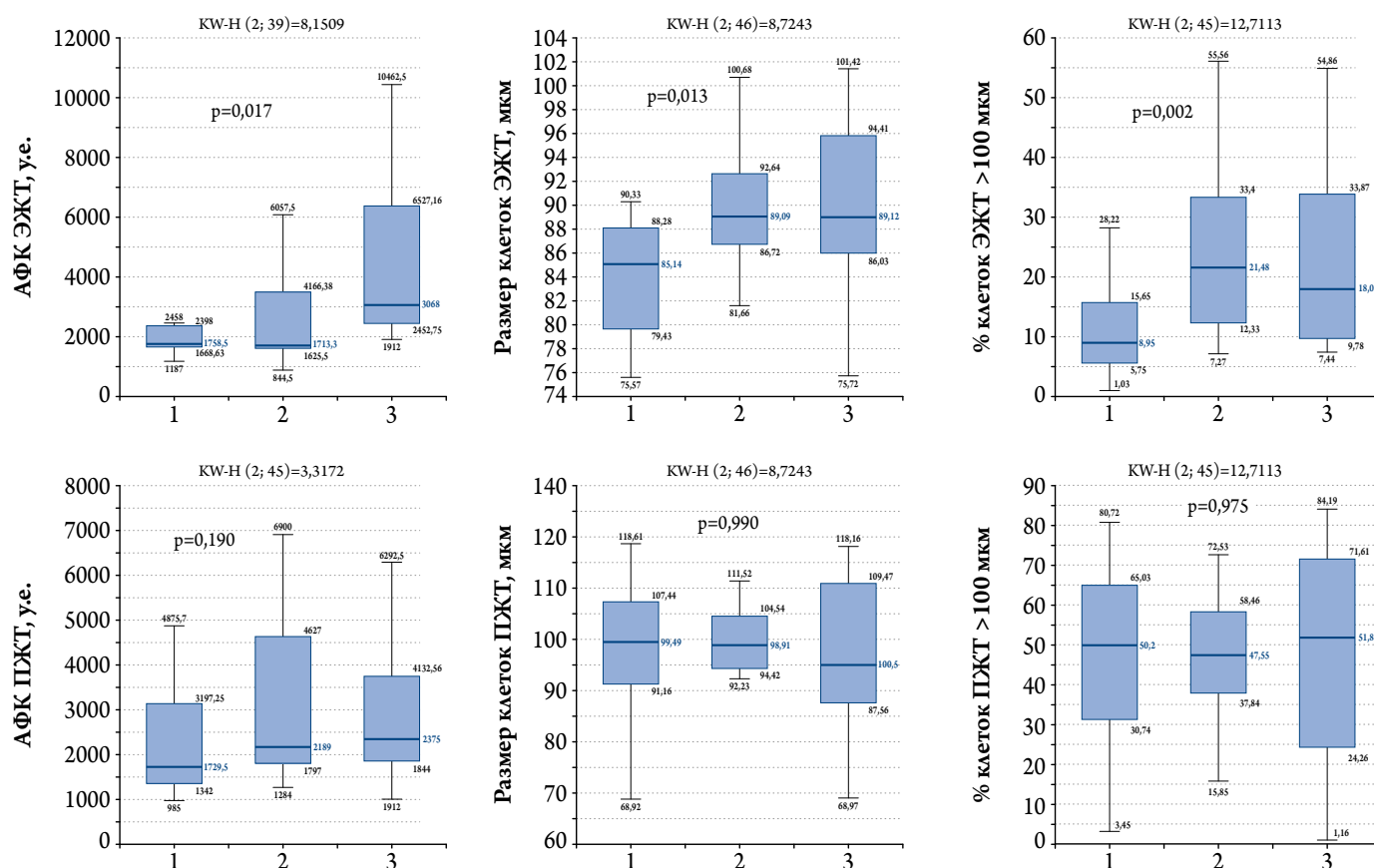
не с ИМТ. Средний размер и доля гипертрофированных адипоцитов ПЖТ прямо коррелировали с ИМТ ($r_s=0,35$; $p=0,007$ и $r_s=0,34$; $p=0,009$), но не с ОТ.

Средний размер адипоцитов ЭЖТ коррелировал с сывороточными уровнями ФНО- α ($r_s=0,43$; $p=0,001$), базального С-пептида ($r_s=0,40$; $p=0,013$), ТГ ($r_s=0,36$; $p=0,008$), адипонектина ($r_s=-0,34$; $p=0,040$), ИЛ-1 β ($r_s=0,29$; $p=0,044$) и индексом TyG ($r_s=0,32$; $p=0,006$). Продукция АФК адипоцитами ЭЖТ демонстрировала корреляцию с содержанием в крови резистина ($r_s=0,39$; $p=0,025$), ТГ ($r_s=0,35$; $p=0,040$), адипонектина ($r_s=-0,34$; $p=0,027$), с индексами TyG ($r_s=0,35$; $p=0,038$) и ТГ / ЛВП ($r_s=0,35$; $p=0,033$). Доля адипоцитов ЭЖТ более 100 мкм имела статистически значимые положительные корреляции с содержанием в крови базального С-пептида ($r_s=0,51$; $p=0,001$), ТГ ($r_s=0,43$; $p=0,005$), ФНО- α ($r_s=0,37$; $p=0,011$) и базальной глюкозы ($r_s=0,34$; $p=0,025$). Средний размер адипоцитов ПЖТ и их доля ≥ 100 мкм коррелировали лишь с базальным уровнем С-пептида ($r_s=0,30$; $p=0,049$ и $r_s=0,31$; $p=0,044$) соответственно. Между средним размером адипоцитов ЭЖТ, степенью их гипертрофии и уровнем продукции АФК эпикардальными адипоцитами корреляционные связи отсутствовали.

Ранее мы показали, что уровень ТГ наряду с мужским полом и содержанием в крови С-пептида, независимо от других факторов, описывают вариабельность среднего размера адипоцита ЭЖТ [9]. Для определения комбинации статистически значимых факторов, связанных с увеличением интенсивности продукции АФК адипоцитами ЭЖТ, была построена модель бинарной логистической регрессии с кодами зависимой переменной: 0 – продукция АФК адипоцитами ЭЖТ менее медианы 2 179 усл. ед., 1 – продукция АФК адипоцитами ЭЖТ не менее медианы. Уровень значимости модели в целом составил $p=0,002$, коэффициент псевдодетерминации $R_N^2=0,41$. В качестве независимых детерминант увеличения интенсивности продукции АФК адипоцитами ЭЖТ в модель вошли уровни в крови ТГ ($p=0,027$; ОШ 5,701; 95% ДИ [1,215; 26,750]), ФНО- α ($p=0,191$; ОШ 1,630; 95% ДИ [0,783; 3,396]) и резистина ($p=0,499$; ОШ 1,114; 95% ДИ [0,814; 1,525]). Прогностическая точность модели составила 76,3%, специфичность 80%, чувствительность 72,2%, AUC=0,814.

Поскольку мы показали, что рост уровня ТГ имеет независимую связь как с увеличением размера адипоцитов ЭЖТ, так и с возрастанием интенсивности продукции в них АФК, в настоящем исследовании представлялось важным установить, какие именно уровни ТГ в крови у пациентов с коронарным атеросклерозом соответствуют наиболее высокой и, наоборот, наиболее низкой продукции АФК адипоцитами ЭЖТ. Для этого все пациенты были разделены на 3 группы (терцили) по уровню ТГ

Рисунок 2. Продукция АФК, размер адипоцитов и доля адипоцитов более 100 мкм в ЭЖТ и ПЖТ в зависимости от уровня триглицеридов в крови



1 – ТГ < 1,27 мМ; 2 – 1,27 ≤ ТГ ≤ 1,78 мМ; 3 – ТГ > 1,78 мМ; статистическая значимость оценивалась с применением критерия Краскела–Уоллиса (p); АФК – активные формы кислорода, ПЖТ – подкожная жировая ткань, ТГ – триглицериды, ЭЖТ – эпикардальная жировая ткань; значения p рассчитаны с использованием критерия Краскела–Уоллиса.

в крови: в 1-й группе (n=16) концентрация ТГ была менее 1,27 мМ; во 2-й группе (n=15) содержание ТГ составляло 1,27–1,78 мМ; у пациентов 3-й группы (n=15) – более 1,78 мМ. Как оказалось, продукция АФК адипоцитами ЭЖТ, средний размер и доля гипертрофированных адипоцитов ЭЖТ статистически значимо различались в 1–3-й группах по критерию Краскела–Уоллиса, тогда как для адипоцитов ПЖТ не выявлено межгрупповых различий ни для одного из анализируемых показателей (рис. 2).

Как видно, по сравнению с пациентами 1-й группы у пациентов 2-й группы были больше размер и доля гипертрофированных адипоцитов ЭЖТ (p<0,001 для обоих показателей). По сравнению с пациентами 2-й группы, пациенты 3-й группы демонстрировали более высокую продукцию АФК адипоцитами ЭЖТ (p=0,049). По сравнению с пациентами 1-й группы у пациентов 3-й группы выявлялись не только более высокие значения размера и доли гипертрофированных адипоцитов ЭЖТ (p=0,027 и p=0,004), соответственно, но и более интенсивная продукция АФК эпикардиальными адипоцитами (p=0,002).

При индивидуальном анализе установлено, что у всех пациентов с уровнем ТГ крови ≥ 1,78 мМ (n=9) продукция АФК адипоцитами ЭЖТ превышала медиану выборки – 2179 усл. ед., тогда как у пациентов с уровнем ТГ < 1,78 мМ (n=29) количество АФК адипоцитов ЭЖТ варьировало в широком диапазоне. У этих пациентов (n=29) методом иерархической кластеризации было определено пороговое значение уровней ТГ, ассоциированное с продукцией АФК адипоцитами ЭЖТ выше 1-го терциля выборки (n=24), которое составило 1,44 мМ.

Проведен сравнительный анализ особенностей морфометрических, функциональных показателей адипоцитов и состояния системного метаболизма в зависимости от установленного нами порогового уровня ТГ в крови – 1,44 мМ. Уровни ТГ в крови более 1,44 мМ по сравнению с их более низкими значениями были ассоциированы не только с увеличением среднего размера адипоцитов ЭЖТ и степени их гипертрофии, но и со значительным повышением интенсивности продукции АФК эпикардиальными адипоцитами. Пациенты с уровнем ТГ ≥ 1,44 мМ, помимо более атерогенного профиля дисли-

Таблица 2. Клинические характеристики пациентов, показатели ожирения и морфометрические параметры адипоцитов ЭЖТ в зависимости от уровня триглицеридов крови

Показатель	1-я группа, ТГ $\geq 1,44$ ммМ (n=21)	2-я группа, ТГ $< 1,44$ ммМ (n=25)	P
Мужчины/женщины	14 (66,7) / 7 (33,3)	18 (72) / 7 (28)	0,789
Пациенты с сахарным диабетом 2-го типа	7 (33,3)	5 (20)	0,228
ИМТ, кг/м ²	31,2 [29; 33,5]	29,4 [27,5; 31,4]	0,708
Средний размер адипоцитов ЭЖТ, мкм	89,12 [86,64; 94,11]	86,72 [80,27; 89,88]	0,042
Средний размер адипоцитов ПЖТ, мкм	100,5 [94,19; 106,26]	98,7 [92,23; 105,19]	0,696
% адипоцитов ЭЖТ > 100 мкм	19,63 [10,55; 33,49]	12,33 [6,0; 17,17]	0,014
% адипоцитов ПЖТ > 100 мкм	51,89 [31,78; 62,1]	47,55 [32,25; 63,33]	0,680
АФК адипоцита ЭЖТ, усл. ед. (n=38)	2752 [1912; 6348] (n=15)	1731 [1681; 2522] (n=23)	0,020
АФК адипоцита ПЖТ, усл.ед.	2284 [1812; 4527]	2050 [1440; 3259]	0,136
Базальная глюкоза, ммМ	6,21 [5,6; 8,04]	5,7 [5,22; 5,97]	0,019
Индекс НОМА	0,64 [0,54; 1,65]	1,49 [0,71; 2,03]	0,810
HbA1c, %	6,37 [6,11; 7,04]	5,98 [5,71; 6,53]	0,049
Общий холестерин, ммМ	4,3 [3,79; 5,07]	3,55 [3,01; 4,11]	0,000
ХС ЛНП, ммМ	2,26 [1,83; 2,81]	1,98 [1,68; 2,34]	0,010
ХС неЛВП, ммМ	3,44 [2,82; 3,96]	2,51 [2,09; 3,05]	0,000
ХС ЛВП, ммМ	1,02 [0,93; 1,10]	1,05 [0,88; 1,18]	0,972
Индекс TyG	9,38 [9,26; 9,79]	8,55 [8,37; 8,56]	0,000
Индекс ТГ/ЛВП	2,30 [1,71; 3,64]	1,25 [0,77; 1,43]	0,000
апоВ, мг/дл	112,74 [95,14; 135,63]	88,49 [73,66; 112,34]	0,003
Адипонектин, нг/мл	4,25 [3,58; 5,81]	6,95 [4,98; 10,07]	0,002
Адипонектин/лептин	0,31 [0,09; 0,46]	0,44 [0,25; 1,01]	0,082
Резистин, нг/мл	4,51 [3,48; 7,20]	4,43 [3,63; 5,79]	0,889
ИЛ-1 β , пг/мл	1,01 [0,78; 1,41]	0,80 [0,58; 1,17]	0,016
ФНО- α , пг/мл	1,60 [0,85; 2,70]	1,06 [0,77; 2,34]	0,263
вч-СРБ, мг/л	4,80 [2,52; 15,76]	3,06 [1,05; 6,73]	0,193

Данные представлены в виде абсолютного числа больных и процентной доли – n (%) или медианы с указанием интерквартильного размаха – Me [Q1; Q3], апоВ – аполипротеин В, АФК – активные формы кислорода, вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, ИЛ-1 β – интерлейкин 1 β , ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ПЖТ – подкожная жировая ткань, ТГ – триглицериды, ТГ/ЛВП – отношение триглицеридов к холестерину липопротеинов высокой плотности, ФНО- α – фактор некроза опухоли- α , ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС неЛВП – холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности, ЭЖТ – эпикардальная жировая ткань, HbA1c – гликированный гемоглобин A1c, НОМА – homeostasis model assessment of insulin resistance, TyG – индекс триглицериды–глюкоза.

пидемии, демонстрировали более высокое содержание глюкозы, HbA1c, ИЛ-1 β , более высокие индексы ИР TyG и ТГ/ЛВП, а также более низкое содержание адипонектина (табл. 2).

Обсуждение

Несмотря на то что процессы окислительного стресса в ЖТ с избыточным образованием АФК в адипоцитах являются ключевыми медиаторами повреждения клеток, локальных и системных провоспалительных реакций и вовлечены в патофизиологию атеросклероза, метаболического синдрома и остаточного риска развития ССЗ [1–3], в клинических исследованиях эти вопросы изучены недостаточно. Как известно, ЭЖТ участвует в процессах воспаления, окислительного стресса и атерогенеза, представляя собой удобную биологическую модель для изучения вклада висцеральной ЖТ и дисфункции адипоцитов в развитие и прогрессирование кардиометаболических заболеваний [10]. Сообщается, что повышенные уров-

ни АФК и сниженная экспрессия антиоксидантных ферментов способны усугублять проатерогенный потенциал эпикардальных адипоцитов и выраженность воспаления в ЭЖТ [11]. При этом адипоциты, фиброциты и воспалительные клетки ЭЖТ, которые генерируют АФК, могут изменять коронарный кровоток и участвовать в патогенезе коронарной болезни сердца [12].

Ранее мы показали, что у пациентов с ИБС и коронарным атеросклерозом изменения морфометрических показателей адипоцитов ЭЖТ в виде увеличения среднего размера и доли гипертрофированных адипоцитов имеют связь с повышением в крови содержания ТГ, ХС неЛВП, выраженностью дисгликемии и ИР, что не зависит от степени утолщения ЭЖТ [9]. Нами также установлена взаимосвязь продукции АФК адипоцитами ЭЖТ с постпрандиальными гликемией и инсулинемией [5], при этом наиболее высокая интенсивность выработки АФК в эпикардальных адипоцитах у пациентов с коронарным атеросклерозом отмечена при постпрандиальном уровне глюкозы более 7,7 ммМ

[4]. В недавней работе румынских авторов у пациентов с коронарной болезнью сердца продемонстрирована прямая ассоциация между выраженностью окислительного стресса в эпикардиальных адипоцитах и количественными характеристиками накопления ЭЖТ [6].

В настоящем исследовании мы проанализировали потенциальную взаимосвязь продукции АФК адипоцитами ЭЖТ и ПЖТ с морфометрическими показателями эпикардиальных жировых клеток, уровнем в крови маркеров метаболических нарушений и воспаления у пациентов с коронарным атеросклерозом, поскольку имеющиеся данные литературы на этот счет крайне ограничены и противоречивы. Так, сообщается, что у пациентов, перенесших операцию на сердце (замена клапанов или АКШ), адипоциты ЭЖТ демонстрируют более высокую, чем адипоциты ПЖТ, интенсивность окислительного стресса, определенную в реакции с нитросиним тетразолием хлоридом [11]. Вместе с тем при исследовании АФК методом электронного парамагнитного резонанса установлен более высокий, чем в эпикардиальных жировых клетках, уровень АФК в адипоцитах ПЖТ у пациентов, подвергнутых хирургической операции на сердце [13]. В нашем исследовании продукция АФК адипоцитами ЭЖТ и ПЖТ у пациентов с ИБС оценивалась флуориметрически с помощью красителя 2,3-дигидродихлорфлуоресцеина диацетата, и ее интенсивность существенно не различалась.

Полученные нами результаты подтверждают данные других авторов о том, что провоспалительный статус ЖТ при кардиометаболической патологии характеризуется не только рядом морфологических особенностей жировых клеток, но и прооксидантной активностью адипоцитов [14] – важным триггером ИР и секреторного фенотипа адипоцитов, связанного со старением [15]. Показано, что в адипоцитах, подвергшихся окислительному стрессу, повышенная генерация АФК сопровождалась повреждением ДНК, укорочением теломер, снижением экспрессии мРНК адипонектина и нарушенным усвоением глюкозы [16].

Мы впервые продемонстрировали, что рост уровня ТГ в крови и увеличение индекса ТуГ имеют независимую связь как с нарушениями морфометрических характеристик адипоцитов ЭЖТ (увеличением размера и доли гипертрофированных адипоцитов), так и с их дисфункцией в виде повышенной продукции АФК. Вместе с тем корреляции между средним размером адипоцитов ЭЖТ и уровнем продукции ими АФК отсутствовали, т. е. нарушения морфометрических характеристик эпикардиальных адипоцитов не были напрямую ассоциированы с выраженностью их дисфункции.

Полученные нами данные показывают, что увеличение содержания в крови ТГ ассоциируется со статисти-

чески значимым увеличением среднего размера, доли гипертрофированных адипоцитов ЭЖТ и интенсивности продукции ими АФК у пациентов с коронарным атеросклерозом. Действительно, взаимосвязь избыточной продукции АФК адипоцитами с повышенным уровнем ТГ является двунаправленной. Как известно, АФК регулируют мобилизацию липидов в адипоцитах, модулируя различные липолитические и липогенные сигнальные пути. Продemonстрировано, что нарушение регуляции окислительно-восстановительных процессов в гипертрофированных адипоцитах способствует усилению липолиза [17]. Состояние хронического воспаления, сопровождающее гипертрофическое ремоделирование ЖТ, приводит к избыточной продукции провоспалительных цитокинов, включая ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6, и дальнейшей активации процессов окислительного стресса в адипоцитах [3, 14]. Это способствует усилению липолиза и снижению чувствительности к инсулину, увеличивая дисфункциональность адипоцитов и усугубляя системные метаболические нарушения. По мере увеличения содержания АФК в адипоцитах ЖТ становится все более дисфункциональной, что создает условия для дальнейшей интенсификации продукции свободных радикалов в жировых клетках, сопровождающей патологическую активацию липолиза. Кроме того, известно, что повышенная продукция АФК активирует процессы липогенеза *de novo* в адипоцитах человека, усиливая преобразование глюкозы в жирные кислоты [18], что создает условия для развития и прогрессирования дислипидемии.

В то же время повышенный уровень ТГ крови сам может способствовать увеличению продукции АФК в адипоцитах, что реализуется с помощью нескольких механизмов. В условиях гипертриглицеридемии накопление свободных жирных кислот (СЖК) вызывает дисфункцию митохондрий и активирует NADPH-оксидазу [2]. Помимо воздействия на митохондрии СЖК стимулируют воспаление через рецепторы TLR4 с активацией пути NF- κ B, что дополнительно усиливает опосредованную NADPH продукцию АФК [19]. Кроме того, давно установлено, что гипертриглицеридемия обратным образом взаимосвязана с секрецией адипонектина, который оказывает антиоксидантное действие [12]. В более раннем исследовании мы показали, что сниженное содержание адипонектина в крови ассоциировано с увеличением продукции АФК адипоцитами ЭЖТ [5]. В настоящем исследовании содержание адипонектина в крови у пациентов с уровнем ТГ более 1,44 мМ было статистически значимо меньше, чем у пациентов с более низким уровнем ТГ, что согласуется с общепринятыми данными и свидетельствует о протективном влиянии адипонектина в отношении развития дислипидемии и дисфункции адипоцитов.

Согласно полученным нами данным, помимо умеренного повышения в крови уровней ТГ, ассоциированных с гипертрофией эпикардиальных жировых клеток, в качестве независимых статистически значимых детерминант высокой продукции АФК адипоцитами ЭЖТ идентифицированы сывороточные концентрации резистина и ФНО- α в их комбинации. Действительно, во многих исследованиях показано, что резистин посредством нескольких механизмов способствует нарушению обмена липидов, развитию ИР, воспаления и окислительного стресса. Так, под воздействием резистина усиливаются синтез апоВ и активность микросомального белка – переносчика ТГ, что ведет к увеличению продукции липопротеинов очень низкой плотности в печени и содержания ТГ в крови. Резистин также снижает экспрессию рецепторов ЛНП за счет активации пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинного типа, способствуя накоплению атерогенных липопротеинов в кровотоке [20]. Кроме того, резистин обладает выраженными провоспалительными свойствами, стимулируя экспрессию таких цитокинов, как ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1 β через NF- κ B-зависимый путь. В исследованиях *in vitro* при воздействии резистина на эндотелиальные клетки человека установлено увеличение клеточных уровней АФК, включая содержание супероксид-аниона [21]. Показано, что ФНО- α подавляет экспрессию глюкозного транспортера типа 4 (ГЛЮТ-4) в инсулинозависимых тканях, а также ингибирует передачу сигнала инсулина за счет фосфорилирования серина в субстрате инсулинового рецептора 1-го типа. В адипоцитах ФНО- α стимулирует липолиз, увеличивая концентрацию СЖК [22], которые могут активировать NADPH-оксидазу и митохондриальные пути генерации АФК. Кроме того, ФНО- α усиливает воспалительный каскад, способствуя дальнейшему высвобождению провоспалительных медиаторов и усугубляя окислительный стресс. В исследовании на культуре 3T3-L1 пре-адипоцитов инкубация клеток с ФНО- α стимулировала генерацию АФК за счет развития ИР [23].

Как известно, в российских рекомендациях у пациентов из группы высокого и очень высокого риска развития ССЗ, получающих статины, фармакологическая коррекция рекомендована лишь при уровнях ТГ выше 1,7 мМ [24], тогда как экспертами Европейского общества атеросклероза обосновывается оптимальный уровень в крови ТГ, который составляет менее 1,2 мМ [25]. Сообщается, что у ряда категорий пациентов с ССЗ, сахарным диабетом оптимальный уровень ТГ крови может иметь еще более низкие значения [26, 27]. Результаты нашего предыдущего исследования у пациентов с коронарным атеросклерозом поддерживают эти данные: показано, что пороговые уровни в крови ТГ и ХС неЛНП, ассоциированные с наличием гипертрофированных адипоцитов

ЭЖТ и более выраженными признаками метавоспаления, составили 1,4 и 2,63 мМ соответственно [9].

В настоящей работе мы проанализировали, какое содержание ТГ в сыворотке крови соответствует наиболее низкому уровню продукции АФК в адипоцитах ЭЖТ. Согласно полученным данным, минимальная выработка АФК эпикардиальными адипоцитами (на уровне 1-й терции) имелась при концентрации ТГ крови <1,44 мМ, тогда как возрастание содержания ТГ более 1,44 мМ ассоциировалось не только с увеличением среднего размера адипоцитов ЭЖТ, но и со статистически значимым ростом интенсивности продукции ими АФК.

Согласно современным рекомендациям, фармакологическая коррекция повышенных уровней ТГ у пациентов из групп высокого и очень высокого риска развития ССЗ, получающих статины, проводится с помощью препаратов фибровой кислоты (фенофибрат) и лекарственного препарата омега-3 полиненасыщенных жирных кислот [24]. Предполагается, что воздействие этих препаратов на прогноз ССЗ может быть связано не только с коррекцией уровня ТГ, но и с реализацией их нелипидных эффектов, направленных на ограничение процессов окислительного стресса, ИР и низкоинтенсивного воспаления [28, 29]. Необходимы дальнейшие исследования, предполагающие сопоставление морфометрии ЭЖТ на клеточном и тканевом уровнях, в том числе с наличием и степенью эпикардиального ожирения, а также проведение проспективных исследований, направленных на определение вклада дисфункции висцеральной ЖТ и связанных с ней кардиометаболических нарушений в увеличение остаточного риска развития ССЗ.

Ограничения исследования

Ограничениями исследования являются его одномоментный дизайн; небольшая выборка пациентов с преобладанием мужчин, что не позволило исследовать возможные гендерные различия взаимосвязей между морфометрическими, функциональными характеристиками адипоцитов и состоянием метаболических показателей; определение изучаемых биомаркеров только в крови, недостижение целевого уровня ХС ЛНП у ряда пациентов и отсутствие оценки параметров системного окислительного стресса.

Заключение

Впервые показано, что увеличение уровня триглицеридов в крови и индекса инсулинорезистентности TyG имеет независимую связь как с нарушениями морфометрических характеристик адипоцитов эпикардиальной жировой ткани (увеличением размера и доли гипертрофированных адипоцитов), так и с их дисфункцией в виде повышенной продукции активных форм кислоро-

да. Среди пациентов с выраженным коронарным атеросклерозом комбинация трех факторов: уровни в крови триглицеридов, резистина и фактора некроза опухоли- α , независимо от других показателей описывают вариабельность продукции активных форм кислорода адипоцитами эпикардиальной жировой ткани. У пациентов с коронарным атеросклерозом увеличение содержания в крови триглицеридов более 1,44 мМ связано с существенным возрастанием среднего размера, доли гипертрофированных адипоцитов эпикардиальной жировой ткани и интенсивности продукции ими активных форм кислорода, что сопровождается отчетливым усугублением степени атерогенности дислипидотеинемии, инсулинорезистентности, адипокинового дисбаланса и низко-

интенсивного воспаления. Полученные нами данные поддерживают точку зрения о том, что оптимальный уровень триглицеридов у пациентов с ишемической болезнью сердца и коронарным атеросклерозом может быть существенно более низким, чем это рекомендовано в настоящее время.

Финансирование

Работа выполнена в рамках темы фундаментальных исследований №122020300043–1.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 10.07.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Akhigbe R, Ajayi A. The impact of reactive oxygen species in the development of cardiometabolic disorders: a review. *Lipids in Health and Disease*. 2021;20(1):23. DOI: 10.1186/s12944-021-01435-7
2. 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. *Journal of Clinical Investigation*. 2004;114(12):1752–61. DOI: 10.1172/JCI21625
3. Maslov LN, Naryzhnaya NV, Boshchenko AA, Popov SV, Ivanov VV, Oeltgen PR. Is oxidative stress of adipocytes a cause or a consequence of the metabolic syndrome? *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*. 2019;15:1–5. DOI: 10.1016/j.jcte.2018.11.001
4. Koshelskaya O.A., Naryzhnaya N.V., Kologrivova I.V., Suslova T.E., Kharitonova O.A., Evtushenko V.V. et al. 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. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021;36(3):59–67. [Russian: Кошельская О.А., Нарыжная Н.В., Кологривова И.В., Суслова Т.Е., Харитонов О.А., Евтушенко В.В. и др. Уровень продукции активных форм кислорода адипоцитами эпикардиальной жировой ткани у пациентов с выраженным коронарным атеросклерозом взаимосвязан с возрастанием постпрандиальной гликемии. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2021;36(3):59–67]. DOI: 10.29001/2073-8552-2021-36-3-59-67
5. Naryzhnaya NV, Koshelskaya OA, Kologrivova IV, Suslova TE, Kharitonova OA, Andreev SL et al. Production of Reactive Oxygen Species by Epicardial Adipocytes Is Associated with an Increase in Postprandial Glycemia, Postprandial Insulin, and a Decrease in Serum Adiponectin in Patients with Severe Coronary Atherosclerosis. *Biomedicines*. 2022;10(8):2054. DOI: 10.3390/biomedicines10082054
6. Braescu L, Sturza A, Aburel OM, Sosdean R, Muntean D, Luca CT et al. Assessing the Relationship between Indexed Epicardial Adipose Tissue Thickness, Oxidative Stress in Adipocytes, and Coronary Artery Disease Complexity in Open-Heart Surgery Patients. *Medicina*. 2024;60(1):177. DOI: 10.3390/medicina60010177
7. González P, Lozano P, Ros G, Solano F. Hyperglycemia and Oxidative Stress: An Integral, Updated and Critical Overview of Their Metabolic Interconnections. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(11):9352. DOI: 10.3390/ijms24119352
8. Akhmedzhanov N.M., Butrova S.A., Dedov I.I., Zvenigorodskaya L.A., Kislyak O.A., Koshelskaya O.A. et al. Russian experts' consensus on metabolic syndrome problem in the Russian Federation: definition, diagnostic criteria, primary prevention, and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2010;9(5):4–11. [Russian: Ахмеджанов Н.М., Бутрова С.А., Дедов И.И., Звенигородская Л.А., Кисляк О.А., Кошельская О.А. и др. Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации: определение, диагностические критерии, первичная профилактика и лечение. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2010;9(5):4–11]
9. Koshelskaya O.A., Kravchenko E.S., Naryzhnaya N.V., Kologrivova I.V., Krapivina A.S., Haritonova O.A. et al. Adipocytes Size of the Epicardial Adipose Tissue in Patients With Coronary Artery Disease and Coronary Atherosclerosis: Relationship With Parameters of Blood Lipid Transport Function, Carbohydrate Metabolism and Inflammatory Markers. *Kardiologiya*. 2024;64(9):48–57. [Russian: Кошельская О.А., Кравченко Е.С., Нарыжная Н.В., Кологривова И.В., Крапивина А.С., Харитонов О.А. и др. Размер адипоцитов эпикардиальной жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца и коронарным атеросклерозом: связь с показателями липидтранспортной функции крови, углеводного обмена и содержанием маркеров воспаления. *Кардиология*. 2024;64(9):48–57]. DOI: 10.18087/cardio.2024.9.n2691
10. Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology. *Nature Reviews Cardiology*. 2022;19(9):593–606. DOI: 10.1038/s41569-022-00679-9
11. Salgado-Somoza A, Teixeira-Fernández E, Fernández ÁL, González-Juanatey JR, Eiras S. Proteomic analysis of epicardial and subcutaneous adipose tissue reveals differences in proteins involved in oxidative stress. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2010;299(1):H202–9. DOI: 10.1152/ajpheart.00120.2010
12. Rabkin SW. Epicardial Adipose Tissue and Reactive Oxygen Species. *Systems Biology of Free Radicals and Antioxidants*. 2014;1:1021–30. DOI: 10.1007/978-3-642-30018-9_47
13. Dozio E, Vianello E, Briganti S, Fink B, Malavazos AE, Scognamiglio ET et al. Increased reactive oxygen species production in epicardial adipose tissues from coronary artery disease patients is associated with brown-to-white adipocyte trans-differentiation. *International Journal of Cardiology*. 2014;174(2):413–4. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.04.045
14. Bepalova I.D., Kalyuzhin V.V., Murashev B.Yu., Osikhov I.A., Koshchavtseva Yu.I., Teteneva A.V. et al. 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):114–20. [Russian: Беспалова И.Д., Калужин В.В., Мурашев Б.Ю., Осихов И.А., Кошавцева Ю.И., Тетенева А.В. и др. Субпопуляционный состав и прооксидантная активность клеток висцеральной жировой ткани пациенток с метаболическим синдромом. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2022;37(3):114–20]. DOI: 10.29001/2073-8552-2022-37-3-114-120
15. Houstis N, Rosen ED, Lander ES. Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. *Nature*. 2006;440(7086):944–8. DOI: 10.1038/nature04634
16. Monickaraj F, Aravind S, Nandhini P, Prabu P, Sathishkumar C, Mohan V et al. Accelerated fat cell aging links oxidative stress and insulin

- resistance in adipocytes. *Journal of Biosciences*. 2013;38(1):113–22. DOI: 10.1007/s12038-012-9289-0
17. Issa N, Lachance G, Bellmann K, Laplante M, Stadler K, Marette A. Cytokines promote lipolysis in 3T3-L1 adipocytes through induction of NADPH oxidase 3 expression and superoxide production. *Journal of Lipid Research*. 2018;59(12):2321–8. DOI: 10.1194/jlr.M086504
18. Abou-Rjeileh U, Contreras GA. Redox Regulation of Lipid Mobilization in Adipose Tissues. *Antioxidants*. 2021;10(7):1090. DOI: 10.3390/antiox10071090
19. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzameli I, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*. 2006;116(11):3015–25. DOI: 10.1172/JCI28898
20. Park HK, Kwak MK, Kim HJ, Ahima RS. Linking resistin, inflammation, and cardiometabolic diseases. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2017;32(2):239–47. DOI: 10.3904/kjim.2016.229
21. Luo J, Huang L, Wang A, Liu Y, Cai R, Li W et al. Resistin-Induced Endoplasmic Reticulum Stress Contributes to the Impairment of Insulin Signaling in Endothelium. *Frontiers in Pharmacology*. 2018;9:1226. DOI: 10.3389/fphar.2018.01226
22. Foley KP, Chen Y, Barra NG, Heal M, Kwok K, Tamrakar AK et al. Inflammation promotes adipocyte lipolysis via IRE1 kinase. *Journal of Biological Chemistry*. 2021;296:100440. DOI: 10.1016/j.jbc.2021.100440
23. Kameji H, Mochizuki K, Miyoshi N, Goda T. β -Carotene accumulation in 3T3-L1 adipocytes inhibits the elevation of reactive oxygen species and the suppression of genes related to insulin sensitivity induced by tumor necrosis factor- α . *Nutrition*. 2010;26(11–12):1151–6. DOI: 10.1016/j.nut.2009.09.006
24. Russian Society of Cardiology. Clinical recommendations. Violation of lipid metabolism. 2023. Av. at: http://scardio.ru/content/Guidelines/KR_NLO_2023.pdf. [Russian: Российское кардиологическое общество. Клинические рекомендации. Нарушение липидного обмена. 2023. Доступно на: http://scardio.ru/content/Guidelines/KR_NLO_2023.pdf]
25. Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, Borén J, Aguilar-Salinas CA, Aversa M et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies – a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *European Heart Journal*. 2021;42(47):4791–806. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab551
26. Aberra T, Peterson ED, Pagidipati NJ, Mulder H, Wojdyla DM, Philip S et al. The association between triglycerides and incident cardiovascular disease: What is “optimal”? *Journal of Clinical Lipidology*. 2020;14(4):438–447.e3. DOI: 10.1016/j.jacl.2020.04.009
27. Kristensen FPB, Christensen DH, Mortensen MB, Maeng M, Kahlert J, Sørensen HT et al. Triglycerides and risk of cardiovascular events in statin-treated patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a Danish cohort study. *Cardiovascular Diabetology*. 2023;22(1):187. DOI: 10.1186/s12933-023-01921-5
28. Ueno H, Saitoh Y, Mizuta M, Shiiya T, Noma K, Mashiba S et al. Fenofibrate ameliorates insulin resistance, hypertension and novel oxidative stress markers in patients with metabolic syndrome. *Obesity Research & Clinical Practice*. 2011;5(4):e267–360. DOI: 10.1016/j.orcp.2011.03.012
29. Acharya P, Talahalli RR. Aging and Hyperglycemia Intensify Dyslipidemia-Induced Oxidative Stress and Inflammation in Rats: Assessment of Restorative Potentials of ALA and EPA + DHA. *Inflammation*. 2019;42(3):946–52. DOI: 10.1007/s10753-018-0949-6