

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ПЕЧЕНОЧНЫХ И НЕПЕЧЕНОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ФРУКТОЗЫ. ФРУКТОЗО-ИНДУЦИРОВАННОЕ ВОСПАЛЕНИЕ НИЗКИХ ГРАДАЦИЙ

В.Н. Залесский, кандидат мед. наук, *Н.В. Великая, кандидат мед. наук

Национальный научный центр «Институт кардиологии имени Н.Д. Стражеско НАМН Украины», г. Киев

*Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

Резюме. У статті викладені дані про особливості молекулярних і біологічних механізмів розвитку печінкових і непечінкових ефектів фруктози, дана характеристика її біологічної ролі при запаленні низьких градацій.

Ключові слова: фруктоза, молекулярні механізми, запалення низьких градацій, метаболічний синдром.

Резюме. В статье изложены данные об особенностях молекулярных и биологических механизмов развития печеночных и непеченочных эффектов фруктозы, охарактеризована ее биологическая роль при воспалении низких градаций.

Ключевые слова: фруктоза, молекулярные механизмы, воспаление низких градаций, метаболический синдром.

Summary. The article outlines the data about molecular and biochemical mechanisms of development hepatic and non-hepatic effects of the fructose. Biological role and low-grade inflammation are characterized in the article.

Key words: fructose, molecular mechanisms, low-grade inflammation, metabolic syndrome.

Введение

Фруктоза — изомер глюкозы — один из наиболее часто встречающихся видов натурального сахара. Фруктоза в свободном виде присутствует во всех сладких ягодах и плодах. Половину сухой части меда составляет фруктоза [60]. Она абсорбируется из пищеварительного тракта человека только путем пассивной диффузии. Этот процесс занимает сравнительно долгое время. Метаболизм фруктозы происходит быстрее и протекает в основном в печени, но также в стенке кишечника и в почках ввиду особой цепи фруктозо-1-фосфата, которая не регулируется инсулином. Из этого следует, что фруктоза пригодна как подслащающее вещество и источник углеводов для больных сахарным диабетом [51].

Однако фруктоза — одно из звеньев биохимической цепной реакции, приводящее к увеличению массы тела и развитию других признаков метаболического синдрома — предшественника сахарного диабета II типа [23, 63]. Фруктоза повышает уровни мочевой кислоты в крови, что снижает активность инсулина, регулирующего процессы накопления и расходования углеводов в организме. Частое повышение уровней мочевой кислоты может стать причиной развития метаболического синдрома, включающего ожирение, повышение

уровня холестерина в крови и подъем артериального давления [19, 28, 52]. Возможно, стремительное распространение ожирения в последние годы среди населения экономически развитых стран объясняется именно тем, что кондитеры используют большие количества фруктозосодержащих подсластителей [19].

Кроме того, если раньше пищевая отрасль добавляла в продукты преимущественно сахарозу, то теперь ее чаще заменяют фруктозой. Сахароза — это самый обычный сахар (тростниковый или свекловичный), он является дисахаридом, то есть состоит из двух моносахаридов — фруктозы и глюкозы. Попав в организм, сахароза быстро расщепляется на глюкозу и фруктозу. Фруктоза — самый сладкий из сахаров, в 1,5 раза слаще сахарозы и в 3 раза — глюкозы, что позволяет пищевикам получить те же вкусовые эффекты, но меньшим количеством вещества. Однако проблема в том, что усваивается фруктоза совершенно иначе, чем глюкоза, которая является универсальным источником энергии для организма. Поскольку фруктоза содержится практически во всех сладких ягодах и плодах, от нее, казалось бы, никакой опасности исходить не может. Но это вовсе не так. Известно, что сахара, которые находятся в природных фруктах, потребляются вместе с расти-

тельными волокнами. Эти балластные вещества, хотя сами в кишечнике не усваиваются, регулируют процесс усвоения сахаров. Благодаря этому уровень содержания сахара в крови, выполняя роль своеобразного дозатора, препятствует передозировке фруктозы в организме. Проблема в том, что пищевая промышленность добавляет в свои продукты фруктозу в чистом виде без сопутствующих балластных веществ [19].

Фруктоза относится к высоколипогенным сахарам, которые усиливают нарушения метаболизма в печени и приводят к развитию инсулинорезистентности, дислипидемии и артериальной гипертензии. Сравнительно недавно обнаружены и другие отрицательные эффекты фруктозы на уровне жировой ткани, тканей мозга и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что расширяет границы понимания влияния фруктозо-насыщенных диет.

Фруктоза вызывает экспрессию генов (в частности, PPAR- γ , 1 α/β печеночных клеток), обеспечивает процесс ее насыщения тканями мозга, усиливает процесс воспаления, индуцирует продукцию радикальных форм кислорода, повышает поральную концентрацию эндотоксинов (при участии Toll-подобных рецепторов), а также индуцирует резистентность лептина. Однако молекулярные и биохимические механизмы развития фруктозо-ассоциированных реакций остаются недостаточно изученными, что требует их более подробного рассмотрения.

Печеночные эффекты влияния фруктозо-насыщенных диет. Метаболические реакции фруктозы выходят сегодня на лидирующие позиции в обосновании процесса интенсивного роста избыточной массы тела [115]. К тому же процесс накопления калорий на фоне недостаточного энергетического баланса в организме приводит к росту заболеваний, связанных с обменом веществ [20, 111]. Необходимо отметить, что человек часто употребляет фруктозу в качестве мононутриента. В большинстве случаев потребление фруктозы связано с приемом фруктозо-сахарозных смесей, в том числе сиропов (типа HFCS, «high-fructose corn syrup»), имеющих в своем составе сходные соотношения нутриентов (50% фруктозы, 50% сахарозы).

Исходно внимание к фруктозе было обусловлено ее функцией в качестве сахарозаменителя у пациентов с сахарным диабетом [12, 56]. В дальнейшем было показано, что фруктоза не стимулирует секрецию инсулина и не регулирует потребность в инсулине на начальном этапе активации печеночного метаболизма [2, 116]. В то же время роль фруктозы и фруктозо-сахарозных смесей в развитии ожирения и инсулинорезистентности остается предметом активных дискуссий. Причем критические выводы делаются как «за» [35], так и «против» [19] диетических ограничений приема

фруктозы. Важно отметить, что во многих исследованиях проведен анализ данных биологических эффектов метаболизма фруктозо-сахарозных смесей, а также особенностей влияния высоких уровней фруктозы в качестве мононутриента.

Регулярное потребление фруктозы, на фоне наличия признаков метаболического синдрома у пациентов, способствовало развитию дислипидемии [6, 111], висцерального ожирения [111] и подъему артериального давления [115]. Количество поступающей фруктозы через поральную систему печени оказалось выше по сравнению с величиной накопления глюкозы, а так как обмен фруктозы осуществляется в обход фосфофруктокиназы, ее метаболизм не обусловлен инсулиновым контролем [123]. Когда расход глюкозы происходит параллельно с фруктозой, возможен облегченный вариант накопления последней, что подтверждается результатами исследований изменений содержания глюкозы в плазме во время частого приема глюкозо-фруктозных, сахарозных и фруктозо-сахарозных напитков [109].

Предположения о том, что липиды тесно связаны с развитием ожирения и инсулинорезистентности [3, 18, 34] были подробно проанализированы с помощью механизмов, согласно которым промоция фруктозой развития метаболического синдрома основывалась на липогенной природе сахара. Индукция липогенеза способствует увеличению депозиции триглицеридов (TG) в жировой ткани, в печени (стеатоз) и в мышечной ткани, что приводит к ослаблению инсулиновой сигнализации и развитию дислипидемии при избыточной массе тела [110].

Фруктозо-насыщенные рационы питания исторически использовались на модельных системах у животных с целью изучения механизмов печеночной дислипидемии и инсулинорезистентности [6, 111]. Результаты сравнительно недавно проведенных экспериментов подтвердили, что потребление фруктозы может специфически промотировать депозицию липидов в висцеральной жировой ткани, в то время как потребление глюкозы сопровождается липидными отложениями в подкожно-жировом депо [111]. Важно отметить, что 24-часовой профиль TG плазмы был более высоким на фоне потребления фруктозных и фруктозо-сахарозных напитков, по сравнению с потреблением глюкозы [109]. Поэтому избыточные количества фруктозы в сочетании с глюкозой могли также формировать неблагоприятный профиль триглицеридов, сравнимый с моновоздействием фруктозо-содержащих напитков.

Несмотря на то, что липогенез является центральным звеном биохимических изменений, индуцированных фруктозой, современные научные данные демонстрируют факты синхронной стимуляции альтернативных физиологических ответов и

каскадов сигнальной трансдукции в клетке, которые могут отвечать за вредоносные эффекты хронического потребления фруктозы [26, 46, 48, 52, 87, 128]. При этом нарушения обнаруживаются во многих тканях организма (печени, жировых депо, желудочно-кишечном тракте и центральной нервной системе). Эти нарушения приводят к формированию сложной структуры метаболического синдрома, включающего дислипидемию, инсулинорезистентность и ожирение центрального генеза. Дополнительно возникают проблемы, связанные с расстройством рефлексов сытости, повышением депозиции липидов в печени, развитием воспалительных реакций и нарушением интегральной функции желудочно-кишечного тракта [121].

Являясь главным органом поддержания уровней липидов, глюкозы и регуляции гормонального гомеостаза, печень находится как бы на «перекрестке» потоков белковых субстанций, отвечающих за процессы метаболизма как в здоровом, так и в больном организме [1, 33, 61, 121]. С тех пор, как был обнаружен и идентифицирован один из таких белков (SREBP, «sterol regulatory element-binding protein») [55], выполняющий функцию фактора транскрипции и модулирующий липидный гомеостаз [127], стала понятной роль генной экспрессии в регуляции состава углеводов и липидов в плазме. Фруктоза активирует SREBP-1c-белок независимо от влияния инсулина, который активирует гены, ответственные за липогенез *de novo* [38, 74, 82].

В случаях, когда глюкоза замещалась фруктозой, активности ChREBP-белка (углеводный регуляторный элемент присоединяющего белка, «carbohydrate regulatory element-binding protein») и ядерного фактора транскрипции SREB-1 были повышенными на протяжении 2-х недель ежедневного фруктозо-зависимого рациона питания у животных [69]. Наряду с этим, пролонгированное потребление фруктозо- (но не глюкозо-) насыщенной пищи также способствовало повышению липогенеза *de novo* у добровольцев [30, 111]. Повышение степени индукции фруктозо-ассоциированного липогенеза *de novo* приводило к ускоренному синтезу кислот и обеспечивало их присоединение к TG в печени. В результате повышение уровней печеночных липидов ассоциировалось с активным синтезом холестерина липопротеинов очень низкой плотности (VLDL) [5].

Установлено, что аполипопротеин B-100 (ApoB) является основным элементом, участвующим в трансформации TG в VLDL, а деградация ApoB снижается в связи с ростом содержания печеночных липидов [8], которые инициируют накопление ApoB в структурах эндоплазматического ретикула (ER) гепатоцитов, что обуславливает развитие ER-зависимого стресса. В современных экспериментальных исследованиях продемонстрировано,

что ER-зависимый стресс промотировал активацию SREBP-1, что подтверждает его участие в процессе липогенеза *de novo* [58, 114]. Редукция маркеров ER-зависимого стресса с помощью сверхэкспрессии шаперона GRP-78 («glucose-regulated protein-78») печеночными клетками у мышей (линия ob/ob) ингибировала расщепление молекул SREBP-1c, а также способствовала экспрессии SREBP-1 и SREBP-2 таргетных генов. Более того, уровни печеночных TG и холестерина редуцировались, а чувствительность тканей к инсулину возрастала у мышей под влиянием GRP-78 [58].

Следует отметить, что фруктозо-насыщенные диеты индуцировали активацию ChREBP и повышение экспрессии генов, контролирующих липогенез, в частности таких, как FAS («fatty acid synthase»), ACC («acil coenzyme-A carboxylase») и SCD («stearol coenzyme-A desaturase-1») [94]. Выявлено, что воздействие статинами (аторвастатин) при фруктозо-насыщенном скормливании животных (крысы) полностью устраняло фруктозо-индуцированное повышение циркулирующих TG и свободных жирных кислот (FFA), а также нормализовало подъем АД [94]. По мнению авторов, это могло быть связано с активацией протеинкиназы A (PKA) аторвастатином, в результате изолирования доступа белков ChREBP-каскада к ядру, а также благодаря активации карнитинпалмитоил-трансферазы 1 (CPT1) [94]. Активация PKA статином оказалась возможной, что позволило выявить преобладание процесса окисления жирных кислот над их синтезом, на фоне сохранения уровней TG. Эти изменения приводили к снижению выраженности стеатоза и ограничению количества липидных промежуточных продуктов, а также к усилению инсулиновой внутриклеточной сигнализации.

Абдоминальное ожирение, исследуемое с помощью динамического измерения окружности талии, является основной оценочной характеристикой метаболического синдрома [84]. В клинических исследованиях выявлено, что употребление «энергетических» напитков, содержащих преимущественно фруктозу, ассоциировалось с висцеральным ожирением [111]. Брыжеечный жир, являющийся основой висцерального жирового депо, в результате удачного анатомического расположения играет важную роль в портальном дренаже ЖКТ. Так, чрезмерная калорическая нагрузка приводит к повышению липолиза в клетках висцерального жирового депо. Инициация накопления запасов эндогенных липидов связана с доставкой свободных жирных кислот [84] и провоспалительных медиаторов [41] в печень. На основе этих изменений была разработана портальная теория («portal theory») инсулинорезистентности [32]. Метаболически брыжеечный жир отличается высокой степенью липолиза и низким откликом на

ингибирование липолиза инсулином [80]. Поэтому дисфункция липолиза, а также экспрессия генов, контролирующих липолиз, обуславливают процессы развития избыточной массы тела у больных сахарным диабетом [126].

Фруктозо-насыщенные диеты промотируют развитие метаболического синдрома путем повышения тучности и инсулинорезистентности жировой ткани, отвечающей за повышение уровней периферических и порталных FFA [97]. Результатом такого повышения является рост количества липидов в печени и промоция инсулинорезистентности [14]. Однако появились свидетельства того, что у людей на фоне избыточного потребления фруктозы отмечена достоверно более высокая степень индукции липогенеза *de novo*, по сравнению с потребляющими глюкозу [110]. Вместе с тем, 24-часовое фруктозо-зависимое повышение постпрандиальных уровней TG нарушало ремоделирование липопротеинов, липидный профиль и снижало чувствительность тканей к инсулину, в то время как обычный постпрандиальный стресс не влиял на уровни циркулирующих FFA. Отсутствие влияния фруктозы на системные реакции FFA подтверждает промоцию фруктозой инсулинорезистентности при условии индукции липогенеза *de novo* [110].

Свободные жирные кислоты являются биологически активными соединениями жировой ткани, что многократно дискутировалось в литературе [59, 81, 100]. Индукция липогенеза *de novo* ограничивается процессом окисления жирных кислот в печени путем продукции малонилкоэнзима-А, редуцирующего процесс поступления молекул FFA в митохондрии [75], благодаря ингибированию CPT1. Поэтому фруктозо-зависимая индукция липолиза *de novo* способствует повышению количества липидов в печеночной ткани в результате вовлечения в процесс эндогенных жирных кислот. Вместе с тем как висцеральное ожирение, так и индукция липолиза *de novo* в результате влияния фруктозо-насыщенных диет, обуславливает развитие сценария, идеального для условий перегрузки липидами, благодаря которой нормализуется чувствительность тканей к инсулину и снижаются уровни гиперлипидемии.

Снижение постпрандиальной активности LPL («postheparin lipoprotein lipase») у добровольцев после фруктозо-насыщенной нагрузки подтвердило, что редукция клиренса триглицеридов также связана с постпрандиальной гипертриглицеридемией [111]. Отмечены редукция постпрандиального содержания инсулина [116] и снижение чувствительности тканей к инсулину как результат возможного участия сниженной постпрандиальной активности LPL-фермента у добровольцев при употреблении значительных количеств фруктозы (но не глюкозы) [111].

Аполипопротеин CIII (apoCIII), являющийся ингибитором LPL-фермента и печеночной липазы, играет важную роль в процессах гидролиза и клиренса TG, холестерина липопротеинов очень низкой плотности, хиломикронов [43, 102]. *In vivo* фруктозо-насыщенные смеси у хомяков стимулировали продукцию Foxo1 («fructose stimulation forkhead box1») белка и его перераспределение в печени [114]. Это в свою очередь усиливало продукцию apoCIII и гидролиз триглицеридов [114], что свидетельствовало в пользу возможного механизма ослабления клиренса триглицеридов и печеночных липопротеинов в результате нагрузки фруктозой.

Известно, что элевация постпрандиальных уровней TG в большей степени связана со многими проатерогенными событиями [10, 57, 72, 85, 108]. Эта связь оказалась характерной и для процесса ремоделирования липопротеинов (на фоне повышения уровней VDL1), а также белков-переносчиков эфиров холестерина и печеночной липазы в результате повышения концентрации липопротеинов низкой плотности и липопротеинов ремнантов [4, 15, 64, 73, 89]. Причем окисление липопротеинов низкой плотности проходило более свободно, по сравнению с липопротеинами высокой плотности [90]. Фруктоза способствует постпрандиальному повышению концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности у пациентов с метаболическим синдромом, по сравнению со здоровыми добровольцами, что подтверждало связь предшествующей гипертриглицеридемии с усилением процесса фруктозо-индуцированного ремоделирования липопротеинов [111].

Непеченочные эффекты влияния фруктозо-насыщенных диет. Наряду с хорошо изученными печеночными эффектами влияния фруктозо-насыщенного питания (инсулинорезистентность печени, гиперсекреция липопротеинов, стеатоз) выявлены непеченочные биологические реакции (в ответ на потребление избыточных количеств фруктозы) в других органах и тканях (центральная нервная система, желудочно-кишечный тракт и жировая клетчатка). Современные исследования позволили расширить наши представления о физиологической роли фруктозо-насыщенных диет и вплотную приблизиться к изучению метаболической сущности фруктозы.

Фруктозо-индуцированная инсулинорезистентность и сахарный диабет II типа способствуют развитию дисфункции нервной системы на уровне гиппокамп-ассоциированных нарушений памяти [29, 77, 112]. Высококалорийное питание животных (мыши) сопровождается ухудшением процессов запоминания, на фоне редукции плотности дендритов в клетках спинного мозга, а также снижения временного ориентирования. Оценка спе-

цифических фруктозо-зависимых эффектов нейронов показала, что обнаруживаемая у животных (крысы, хомяки) инсулинорезистентность тканей гиппокампа ассоциировалась с ослаблением процессов обучения в лабиринте и снижением процессов запоминания на уровне гиппокампальных нейронов [78, 96]. По мнению авторов, развитие инсулинорезистентности сопровождалось снижением инсулин-зависимой пластичности нейронов [83].

Некоторые ученые считают, что эффекты воздействия фруктозы на ЦНС могут быть более обширными, чем реакции, обусловленные только инсулинорезистентностью [65, 113, 120]. Последние свидетельства подтверждают непосредственное влияние фруктозы на мозговую ткань, а также связь эффектов фруктозы с дисфункцией нейронов. Выявлена сверхэкспрессия mRNA GLUT5 клетками гиппокампа [105], что подтверждает возможность накопления фруктозы нейронами ЦНС. Отмечены высокие уровни грелина и лептина у животных, находящихся на длительном фруктозо-ассоциированном рационе питания [71]. Повышенная циркуляция лептина обуславливалась развитием лептин-резистентности при использовании фруктозо-насыщенного рациона [103]. Устойчивость высоких уровней лептина при нагрузке фруктозой тормозила рефлекторный ответ сытости у животных [103]. Данные наблюдения могут свидетельствовать о том, что поступление фруктозы в ЦНС может обуславливать повышенный аппетит на фоне достоверных изменений функциональной активности нейронов.

Сверхфизиологические дозы фруктозы после введения в желудочки мозга индуцировали процесс пищевого поведения, в то время как инъекции глюкозы тормозили развитие пищевого рефлекса [79]. Введение в мозг фруктозы снижало уровни АТФ и обеспечивало последующее снижение малонил-КоА в нейронах гиппокампа [27, 125]. Известно, что малонил-КоА вызывает аноректический эффект и связан со снижением аппетита, что в случае влияния фруктозы могло способствовать снижению чувства сытости у животных [71].

Повышенная секреция липопротеинов, ассоциированная с инсулинорезистентностью, является устойчивым фактором развития метаболического синдрома, включающего центральное ожирение [16, 17], инсулинорезистентность [7, 8], а также подъем уровней триглицеридов натошак [31, 62]. Оказалось, что ЖКТ может быть весомым кандидатом на роль координатора функционирования многих сигнальных молекул при фруктозо-ассоциированных нарушениях [121]. Фруктозо-насыщенный рацион питания животных повышал продукцию и секрецию хиломикронов [49], а также индуцировал состояние инсулинорезистентности путем ослабления IRS-1 и Akt фосфорилирования

в энтероцитах стенки тонкого кишечника у хомяков [39]. Введение агониста PPAR- γ (розиглитазона), в качестве сенситизатора инсулина, редуцировало эффект фруктозо-насыщенного кормления хомяков [69]. Важно отметить, что PPAR- γ -агонист также способствовал росту массы тела и влиял на перераспределение жировых отложений (из висцерального в подкожное депо) [44, 124].

Хиломикроны промотируют абсорбцию липополисахаридов (LPS) кишечной стенкой [45], поэтому повышение постпрандиальных уровней хиломикронов при инсулинорезистентности способствует поступлению LPS в портальную циркуляцию и брыжеечное жировое депо включительно, а также индуцирует воспалительный ответ на фоне развития инсулинорезистентности. Эти инфламмагенные события могут усиливать секрецию TNF α при фруктозо-насыщенном рационе питания и, в конечном счете, усиливать продукцию хиломикронов, а также повышать длительность LPS-зависимого воздействия в результате замыкания порочного круга. Наоборот, влияние пробиотика – олигофруктозы у мышей, находящихся на фруктозо-насыщенном рационе питания, показало, что этот олигосахарид промотировал благоприятные реакции кишечной стенки и противовоспалительный ответ [47, 68], чем замедлял развитие печеночного стеатоза и снижал концентрацию циркулирующих триглицеридов [22]. В целом, воспаление кишечной стенки, абсорбция LPS в систему циркуляции и интегрированная реакция ЖКТ являются основными элементами метаболических событий при фруктозо-ассоциированных нагрузках.

Фруктозо-индуцированное воспаление низких градаций. Воспаление низких градаций сегодня является общепризнанным феноменом [23], отличающимся характерными признаками метаболических нарушений при избыточной массе тела [32, 54, 93]. Уровни TNF α при ожирении повышены и в значительной степени отображают их важную роль в развитии инсулинорезистентности [36, 117]. Выявлено повышение уровней TNF α в жировой ткани у пациентов с избыточной массой тела, также его участие в инсулинорезистентности [119]. Оказалось, что снижение функциональной активности TNF α защищает организм с избыточной массой тела от диетозависимой инсулинорезистентности. Повышение концентрации TNF α в плазме отмечено при использовании фруктозо-насыщенного рациона питания у животных [107, 118]. Кроме этого, экспрессия mRNA TNF α была обнаружена в печеночной ткани у мышей в условиях хронического влияния фруктозо-индуцированной нагрузки [50, 107].

Активация провоспалительных каскадов при фруктозо-насыщенном питании непосредственно связана с секрецией липопротеинов печеночной

тканью и кишечной стенкой. Оказалось, что классические NF- κ B-зависимые пути сигнальной трансдукции в клетках печени активируются фруктозой [95] и участвуют в гиперпродукции TG [118].

Исследование механизмов, лежащих в основе дислипидемических свойств TNF α , показало, что инфузия TNF α в печень снижала фосфорилирование тирозина инсулинового рецептора, а также сигнальных инсулиновых молекул (IRS-1, «insulin receptor substrare-1») и Akt, поддерживающих процесс снижения чувствительности тканей к инсулину. Эти изменения сопровождались повышенной продукцией частиц VLDL1-типа [91]. Инфузия TNF α в кишечник приводила к снижению фосфорилирования тирозина инсулинового рецептора, IRS-1 и Akt, что обеспечивало повышение продукции аполипопротеинов VLDL1-типа [92]. В обоих случаях снижение чувствительности к инсулину сопровождалось повышением экспрессии микросомальных белков-переносчиков триглицеридов — ключевых белковых молекул-участников процессов созревания и липидной загрузки TG-свободными липопротеинами [91, 92].

Радикальные формы кислорода (ROS), генерируемые в результате повышения оксидативных влияний, также обеспечивают развитие процесса инсулинорезистентности [37]. Фруктозо-насыщенный рацион питания способствовал генерации перекисных радикалов и провоспалительных маркерных молекул [86], на фоне возникновения прочих реакций инсулинорезистентности. Более убедительные свидетельства прямых эффектов фруктозы на окислительный стресс были получены на основании анализа использования антиоксидантов у животных с фруктозной нагрузкой, которое приводило к торможению процесса генерации ROS и предупреждению развития инсулинорезистентности [9, 106]. Возникновение и развитие окислительного стресса и воспалительного ответа обусловлено инициацией общих сигнальных каскадов, связанных с инсулинорезистентностью (в частности, JNK1 и других), активируемых влиянием фруктозы.

Toll-подобные рецепторы (TLRs) – важнейший молекулярный паттерн распознавания в иммунном ответе, необходимый для идентификации патогенов [67, 76]. TLR-4 распознает липополисахариды и активирует провоспалительный NF- κ B-зависимый сигнальный путь. Эндогенными лигандами TLR-4 являются церамид [40] и FFA [137]. В последние годы выявлено, что повышение экспрессии TLR-4 ассоциируется с инсулинорезистентностью [23]. У мышей, нокаутных по TLR-4, обнаружена устойчивость к ослаблению чувствительности к инсулину, индуцированная инфузией липидов, а также отмечена частичная устойчивость к негативному влиянию высокожировых диет

[104]. Показано, что TLR-4 перекрестно связан с воспалительным ответом и инсулинорезистентностью [104]. Также продемонстрировано, что мыши, нокаутные по TLR-4, отличаются более выраженной устойчивостью к развитию фруктозо-индуцированного печеночного стеатоза [107], по сравнению с животными дикого типа, на фоне заметного повышения содержания LPS в печени и белка MyD88 (маркера TLR-4-зависимой сигнализации).

В ткани печени зарегистрирована высокая экспрессия mRNA TNF и выявлены признаки инсулинорезистентности после фруктозо-индуцированной нагрузки у мышей дикого типа (но не нокаутных по TLR-4). Авторы предположили, что редукция интегративной регуляции ЖКТ может быть ответственной за увеличение микрофлоры кишечника и повышение концентрации липополисахаридов в портальной циркуляции [21, 24]. Эта гипотеза была подкреплена свидетельством о том, что некоторые антибиотики (на фоне частичного всасывания), полностью не поступившие в кровоток, могут служить элементом защиты от фруктозо-индуцированного повышения LPS, липогенной активности фруктозы и повышения содержания триглицеридов в печени [13].

Существенные изменения микрофлоры кишечника в значительной степени связаны с ожирением и развитием метаболического синдрома [23, 25, 42, 70]. «Драматическое» повышение печеночных триглицеридов после фруктозо-индуцированных нагрузок может приводить к накоплению липидных субстанций в печени (в том числе, диацилглицерол, DAG [99] и церамид [53, 59, 98]), что способствует ослаблению инсулиновой сигнализации и инициации провоспалительных событий. Последние данные [122] свидетельствуют о достоверном повышении церамида в печеночной ткани на фоне фруктозо-индуцированной нагрузки. Изучение липидных предшественников при этом является новой областью исследований и может позволить существенно расширить представления о механизмах развития липогенной активности фруктозы в процессе инфламмагенеза.

Проведенный анализ имеющихся научных данных позволяет с современных патофизиологических позиций оценить роль молекулярных мишеней в контроле инфламмагенных событий при сердечно-сосудистых, онкологических и нейродегенеративных заболеваниях. Учет таргетных механизмов взаимодействия молекулярных звеньев патологических процессов с нутриентами пищи противовоспалительной направленности является основой современного врачебного искусства, основанного на оптимальном использовании продуктов питания в целях профилактики и терапии хронических неинфекционных заболеваний человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Залесский В.Н. Атеросклероз, хронический гепатит и инсулинорезистентность: нарушения кооперативных молекулярно-клеточных реакций иммунного воспаления в печени и способы их коррекции // Аутоиммунные и иммуновоспалительные процессы при атеросклерозе, его нутриентопрофилактика и терапия / В.Н. Залесский, Т.И. Гавриленко. — К. : Віпол, 2008. — С. 463–565.
2. Metabolic and endocrine profiles in response to systemic infusion of fructose and glucose in rhesus macaques / S.H. Adams, K.L. Stanhope, R.W. Grant [et. al.] // *Endocrinology*. — 2008. — 149(6). — P. 3002–3008.
3. Adeli K. Intestinal lipoprotein overproduction in insulin-resistant states / K. Adeli, G.F. Lewis // *Curr. Opin. Lipidol.* — 2008. — 19(3). — P. 221–228.
4. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome / M. Adiels, S.O. Olofsson, M.R. Taskinen, J. Borén // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2008. — 28(7). — P. 1225–1236.
5. Overproduction of large VLDL particles is driven by increased liver fat content in man / M. Adiels, M.R. Taskinen, C. Packard [et al.] // *Diabetologia*. — 2006. — 49(4). — P. 755–765.
6. Allen R.J. Some effects of dietary dextrose, fructose, liquid glucose and sucrose in the adult male rat / R.J. Allen, J.S. Leahy // *Br. J. Nutr.* — 1966. — 20(2). — P. 339–347.
7. Insulin resistance is independently associated with postprandial alterations of triglyceride-rich lipoproteins in type 2 diabetes mellitus / G. Annuzzi, C. De Natale, C. Iovine [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2004. — 24(12). — P. 2397–2402.
8. Postprandial chylomicrons and adipose tissue lipoprotein lipase are altered in type 2 diabetes independently of obesity and whole-body insulin resistance / G. Annuzzi, R. Giacco, L. Patti [et al.] // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* — 2008. — 18(8). — P. 531–538.
9. Thymosin alpha 1 attenuates lipid peroxidation and improves fructose-induced steatohepatitis in rats / F. Armutcu, O. Coskun, A. Gurel [et al.] // *Clin. Biochem.* — 2005. — 38(6). — P. 540–547.
10. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women / S. Bansal, J.E. Buring, N. Rifai [et al.] // *JAMA*. — 2007. — 298(3). — P. 309–316.
11. Bar-On H. Effect of glucose and fructose administration on lipid metabolism in the rat / H. Bar-On, Y. Stein // *J. Nutr.* — 1968. — 94(1). — P. 95–105.
12. Intake of fruit, vegetables, and fruit juices and risk of diabetes in women / L.A. Bazzano, T.Y. Li, K.J. Joshipura, F.B. Hu // *Diabetes Care*. — 2008. — 31(7). — P. 1311–1317.
13. Antibiotics protect against fructose-induced hepatic lipid accumulation in mice: role of endotoxin / I. Bergheim, S. Weber, M. Vos [et al.] // *J. Hepatol.* — 2008. — 48(6). — P. 983–992.
14. Abdominal obesity: role in the pathophysiology of metabolic disease and cardiovascular risk / R.N. Bergman, S.P. Kim, I.R. Hsu [et al.] // *Am. J. Med.* — 2007. — 120 (2, suppl. 1). — P. S3–S8.
15. Berneis K.K. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity / K.K. Berneis, R.M. Krauss // *J. Lipid. Res.* — 2002. — 43(9). — P. 1363–1379.
16. Postprandial hyperlipidemia: another correlate of the "hypertriglyceridemic waist" phenotype in men / P. Blackburn, B. Lamarche, C. Couillard [et al.] // *Atherosclerosis*. — 2003. — 171(2). — P. 327–336.
17. Contribution of visceral adiposity to the exaggerated postprandial lipemia of men with impaired glucose tolerance / P. Blackburn, B. Lamarche, C. Couillard [et al.] // *Diabetes Care*. — 2003. — 26(12). — P. 3303–3309.
18. Bonen A. Lipid metabolism, exercise and insulin action / A. Bonen, G.L. Dohm, L.J. van Loon // *Essays Biochem.* — 2006. — 42. — P. 47–59.
19. Bray G.A. Fructose: pure, white, and deadly? Fructose, by any other name, is a health hazard / G.A. Bray // *J. Diabetes Sci. Technol.* — 2010. — 4(4). — P. 1003–1007.
20. Bray G. A. Fructose: should we worry? / G.A. Bray // *Int. J. Obes.* — 2008. — 32, suppl. 7. — P. S127–S131.
21. Increased intestinal permeability in obese mice: new evidence in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis / P. Brun, I. Castagliuolo, V. Di Leo [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2007. — 292(2). — P. G518–G525.
22. Oligofructose protects against the hypertriglyceridemic and pro-oxidative effects of a high fructose diet in rats / J. Busserolles, E. Gueux, E. Rock [et al.] // *J. Nutr.* — 2003. — 133(6). — P. 1903–1908.
23. Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity / P.C. Calder, N. Ahluwalia, F. Brouns [et al.] // *Br. J. Nutr.* — 2011. — 106, suppl. 3. — P. S5–S78.
24. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice / P.D. Cani, R. Bibiloni, C. Knauf [et al.] // *Diabetes*. — 2008. — 57(6). — P. 1470–1481.
25. Cani P.D. Interplay between obesity and associated metabolic disorders: new insights into the gut microbiota / P.D. Cani, N.M. Delzenne // *Curr. Opin. Pharmacol.* — 2009. — 9(6). — P. 737–743.
26. Insulin resistance promotes early atherosclerosis via increased proinflammatory proteins and oxidative stress in fructose-fed ApoE-KO mice / B. Cannizzo, A. Lujan, N. Estrella [et al.] // *Exp. Diabetes Res.* — 2012. — 2012. — P. 941304.

27. Differential effects of central fructose and glucose on hypothalamic malonyl-CoA and food intake / S.H. Cha, M. Wolfgang, Y. Tokutake [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. —2008. —105(44). —P. 16871–16875.
28. Choi H.K. Fructose-rich beverages and risk of gout in women / H.K. Choi, W. Willett, G. Curhan // *JAMA*. —2010. —304(20). —P. 2270–2278.
29. Convit A. Links between cognitive impairment in insulin resistance: an explanatory model / A. Convit // *Neurobiol. Aging*. —2005. —26, suppl. 1. —P. 31–35.
30. Increased hepatic de novo lipogenesis and mitochondrial efficiency in a model of obesity induced by diets rich in fructose / R. Crescenzo, F. Bianco, I. Falcone [et al.] // *Eur. J. Nutr.* —2012. —Apr 28. —[Epub. ahead of print].
31. Fasting triacylglycerol status, but not polyunsaturated/saturated fatty acid ratio, influences the postprandial response to a series of oral fat tolerance tests / M.J. Dekker, A.J. Wright, V.C. Mazurak [et al.] // *J. Nutr. Biochem.* —2009. —20(9). —P. 694–704.
32. Despres J.P. Abdominal obesity and metabolic syndrome / J.P. Despres, I. Lemieux // *Nature*. —2006. —444(7121). —P. 881–887.
33. Dimova E.Y. Metabolic, hormonal and environmental regulation of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) expression: lessons from the liver / E.Y. Dimova, T. Kietzmann // *Thromb. Haemost.* —2008. —100(6). —P. 992–1006.
34. Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity / A. Dresner, D. Laurent, M. Marcucci [et al.] // *J. Clin. Invest.* —1999. —103(2). —P. 253–259.
35. Duffey K.J. High-fructose corn syrup: is this what's for dinner? / K.J. Duffey, B.M. Popkin // *Am. J. Clin. Nutr.* —2008. —88(6). —P. 1722S–1732S.
36. Dyck D.J. The role of adipokines as regulators of skeletal muscle fatty acid metabolism and insulin sensitivity / D.J. Dyck, G.J. Heigenhauser, C.R. Bruce // *Acta Physiol.* —2006. —186(1). —P. 5–16.
37. Eriksson J.W. Metabolic stress in insulin's target cells leads to ROS accumulation — a hypothetical common pathway causing insulin resistance / J.W. Eriksson // *FEBS Lett.* —2007. —581(19). —P. 3734–3742.
38. Effect of fructose overfeeding and fish oil administration on hepatic de novo lipogenesis and insulin sensitivity in healthy men / D. Faeh, K. Minehira, J.M. Schwarz [et al.] // *Diabetes*. —2005. —54(7). —P. 1907–1913.
39. Intestinal insulin resistance and aberrant production of apolipoprotein B48 lipoproteins in an animal model of insulin resistance and metabolic dyslipidemia: evidence for activation of protein tyrosine phosphatase-1B, extracellular signal-related kinase, and sterol regulatory element-binding protein-1c in the fructose-fed hamster intestine / L.M. Federico, M. Naples, D. Taylor, K. Adeli // *Diabetes*. —2006. —55(5). —P. 1316–1326.
40. Ceramide as a TLR4 agonist; a putative signalling intermediate between sphingolipid receptors for microbial ligands and TLR4 / H. Fischer, P. Ellstrom, K. Ekstrom [et al.] // *Cell Microbiol.* —2007. —9(5). —P. 1239–1251.
41. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans / L. Fontana, J.C. Eagon, M.E. Trujillo [et al.] // *Diabetes*. —2007. —56(4). —P. 1010–1013.
42. Frazier T.H. Gut microbiota, intestinal permeability, obesity-induced inflammation, and liver injury / T.H. Frazier, J.K. DiBaise, C.J. McClain // *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.* —2011. —35(5, suppl.). —P. 14S–20S.
43. Lipoprotein lipase regulation by insulin and glucocorticoid in subcutaneous and omental adipose tissues of obese women and men / S.K. Fried, C.D. Russell, N.L. Grauso, R.E. Brolin // *J. Clin. Invest.* —1993. —92(5). —P. 2191–2198.
44. Gebel T. Induction of the peroxisome proliferator activated receptor by fenofibrate in rat liver / T. Gebel, M. Arand, F. Oesch // *FEBS Lett.* —1992. —309(1). —P. 37–40.
45. Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides / S. Ghoshal, J. Witta, J. Zhong [et al.] // *J. Lipid Res.* —2009. —50(1). —P. 90–97.
46. Goran M.I. Genetic-related and carbohydrate-related factors affecting liver fat accumulation / M.I. Goran, R. Walker, H. Allayee // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. —2012. —15(4). —P. 392–396.
47. Guarner F. Studies with inulin-type fructans on intestinal infections, permeability, and inflammation / F. Guarner // *J. Nutr.* —2007. —137(11, suppl.). —P. 2568S–2571S.
48. Hepatic insulin signaling is required for obesity-dependent expression of SREBP-1c mRNA but not for feeding-dependent expression / J.T. Haas, J. Miao, D. Chanda [et al.] // *Cell Metab.* —2012. —15(6). —P. 873–884.
49. Fasting and postprandial overproduction of intestinally derived lipoproteins in an animal model of insulin resistance. Evidence that chronic fructose feeding in the hamster is accompanied by enhanced intestinal de novo lipogenesis and ApoB48-containing lipoprotein overproduction / M. Haidari, N. Leung, F. Mahbub [et al.] // *J. Biol. Chem.* —2002. Aug –277(35). —P. 31646–31655.
50. Serotonin reuptake transporter (SERT) plays a critical role in the onset of fructose-induced hepatic steatosis in mice / S. Haub, G. Kanuri, V. Volynets [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* —2010. —298(3). —P. G335–G344.

51. Intestinal metabolism of fructose / R.H. Herman, F.B. Stifel, H.L. Greene, Y.F. Herman // *Acta Med. Scand. Suppl.* — 1972. — 542. — P. 19–25.
52. Comparative effects of fructose and glucose on lipogenic gene expression and intermediary metabolism in HepG2 liver cells / K.M. Hirahatake, J.K. Meissen, O. Fiehn, S.H. Adams // *PLoS One.* — 2011. — 6(11). — P. e26583.
53. Inhibition of ceramide synthesis ameliorates glucocorticoid-, saturated-fat-, and obesity-induced insulin resistance / W.L. Holland, J.T. Brozinick, L.P. Wang [et al.] // *Cell Metab.* — 2007. — 5(3). — P. 167–179.
54. Hotamisligil G.S. Inflammation and endoplasmic reticulum stress in obesity and diabetes / G.S. Hotamisligil // *Int. J. Obes.* — 2008. — 32, suppl. 7. — P. S52–S54.
55. SREBP-2, a second basic-helix-loop-helix-leucine zipper protein that stimulates transcription by binding to a sterol regulatory element / X. Hua, C. Yokoyama, J. Wu [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1993. — 90(24). — P. 11603–11607.
56. Relationship between carbohydrate-induced hypertriglyceridemia and fatty acid synthesis in lean and obese subjects / L.C. Hudgins, M.K. Hellerstein, C.E. Seidman [et al.] // *J. Lipid Res.* — 2000. — 41(4). — P. 595–604.
57. Hyson D. Postprandial lipemia and cardiovascular disease / D. Hyson, J.C. Rutledge, L. Berglund // *Curr. Atheroscler. Rep.* — 2003. — 5(6). — P. 437–444.
58. GRP78 expression inhibits insulin and ER stress-induced SREBP-1c activation and reduces hepatic steatosis in mice / H.L. Kammoun, H. Chabanon, I. Hainault [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 2009. — 119(5). — P. 1201–1215.
59. Karpe F. Fatty acids, obesity, and insulin resistance: time for a reevaluation / F. Karpe, J.R. Dickmann, K.N. Frayn // *Diabetes.* — 2011. — 60(10). — P. 2441–2449.
60. Kekomaki M.P. Aspects of glucose- and fructose nutrition / M.P. Kekomaki // *Nord Med.* — 1971. — 85(11). — P. 347–349.
61. Klover P.J. Hepatocytes: critical for glucose homeostasis / P.J. Klover, R.A. Mooney // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* — 2004. — 36(5). — P. 753–758.
62. Postprandial lipemia in men with metabolic syndrome, hypertensives and healthy subjects / G.D. Kolovou, K.K. Anagnostopoulou, A.N. Pavlidis [et al.] // *Lipids Health Dis.* — 2005. — 4. — P. 21.
63. Replacing dietary glucose with fructose increases ChREBP activity and SREBP-1 protein in rat liver nucleus / H.Y. Koo, M. Miyashita, B.H. Cho, M.T. Nakamura // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2009. — 390(2). — P. 285–289.
64. Krauss R.M. Dietary and genetic probes of atherogenic dyslipidemia / R.M. Krauss // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2005. — 25(11). — P. 2265–2272.
65. Lane M.D. Effect of glucose and fructose on food intake via malonyl-CoA signaling in the brain / M.D. Lane, S.H. Cha // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2009. — 382(1). — P. 1–5.
66. Fructose overconsumption causes dyslipidemia and ectopic lipid deposition in healthy subjects with and without a family history of type 2 diabetes / K.A. Le, M. Ith, R. Kreis [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2009. — 89(6). — P. 1760–1765.
67. Lee J.Y. Modulation of pattern recognition receptor-mediated inflammation and risk of chronic diseases by dietary fatty acids / J.Y. Lee, L. Zhao, D.H. Hwang // *Nutr. Rev.* — 2010. — 68(1). — P. 38–61.
68. Leenen C.H. Inulin and oligofructose in chronic inflammatory bowel disease / C.H. Leenen, L.A. Dieleman // *J. Nutr.* — 2007. — 137(11, suppl.). — P. 2572S–2575S.
69. Intestinal lipoprotein overproduction, a newly recognized component of insulin resistance, is ameliorated by the insulin sensitizer rosiglitazone: studies in the fructose-fed Syrian golden hamster / G.F. Lewis, K. Uffelman, M. Naples [et al.] // *Endocrinology.* — 2005. — 146(1). — P. 247–255.
70. Ley R.E. Obesity and the human microbiome / R.E. Ley // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2010. — 26(1). — P. 5–11.
71. Lindqvist A. Effects of sucrose, glucose and fructose on peripheral and central appetite signals / A. Lindqvist, A. Baelemans, C. Erlanson-Albertsson // *Regul. Pept.* — 2008. — 150(1/3). — P. 26–32.
72. Postprandial lipoprotein metabolism, genes and risk of cardiovascular disease / J. Lypetz-Miranda, P. Perez-Martinez, C. Marin [et al.] // *Curr. Opin. Lipidol.* — 2006. — 17(2). — P. 132–138.
73. Marcovina S. Measurement and meaning of apolipoprotein AI and apolipoprotein B plasma levels / S. Marcovina, C.J. Packard // *J. Intern. Med.* — 2006. — 259(5). — P. 437–446.
74. Insulin-independent induction of sterol regulatory element-binding protein-1c expression in the livers of streptozotocin-treated mice / T. Matsuzaka, H. Shimano, N. Yahagi [et al.] // *Diabetes.* — 2004. — 53(3). — P. 560–569.
75. McGarry J.D. Malonyl-CoA and carnitine palmitoyltransferase I: an expanding partnership / J.D. McGarry // *Biochem. Soc. Trans.* — 1995. — 23(3). — P. 481–485.
76. Medzhitov R. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity / R. Medzhitov, P. Preston-Hurlburt, C.A. Janeway Jr. // *Nature.* — 1997. — 388(6640). — P. 394–397.
77. Messier C. Impact of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes on cognitive aging / C. Messier // *Neurobiol. Aging.* — 2005. — 26, suppl. 1. — P. 26–30.
78. A biochemical and functional characterization of diet-induced brain insulin resistance / J.G. Mielke, C.

- Taghibiglou, L. Liu [et al.] // *J. Neurochem.* —2005. —93(6). —P. 1568–1578.
79. Intracerebroventricular injection of fructose stimulates feeding in rats / C.C. Miller, R.J. Martin, M.L. Whitney, G.L. Edwards // *Nutr. Neurosci.* —2002. —5(5). —P. 359–362.
80. Extreme insulin resistance of the central adipose depot in vivo / S.D. Mittelman, G.W. Van Citters, E.L. Kirkman, R.N. Bergman // *Diabetes.* —2002. —51(3). —P. 755–761.
81. Mittendorfer B. Origins of metabolic complications in obesity: adipose tissue and free fatty acid trafficking / B. Mittendorfer // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* —2011. —14(6). —P. 535–541.
82. Amelioration of high fructose-induced metabolic derangements by activation of PPARalpha / Y. Nagai, Y. Nishio, T. Nakamura [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* —2002. —282(5). —P. E1180–E1190.
83. Nelson T.J. Insulin and cholesterol pathways in neuronal function, memory and neurodegeneration / T.J. Nelson, D.L. Alkon // *Biochem. Soc. Trans.* —2005. —33(Pt. 5). —P. 1033–1036.
84. Splanchnic lipolysis in human obesity / S. Nielsen, Z. Guo, C.M. Johnson [et al.] // *J. Clin. Invest.* —2004. —113(11). —P. 1582–1588.
85. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women / B.G. Nordestgaard, M. Benn, P. Schnohr, A. Tybjaerg-Hansen // *JAMA.* —2007. —298(3). —P. 299–308.
86. Vascular Angiotensin type 1 receptor expression is associated with vascular dysfunction, oxidative stress and inflammation in fructose-fed rats / M.D. Nyby, K. Abedi, V. Smutko [et al.] // *Hypertens. Res.* —2007. —30(5). —P. 451–457.
87. Odermatt A. The Western-style diet: a major risk factor for impaired kidney function and chronic kidney disease / A. Odermatt // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* —2011. —301(5). —P. F919–F931.
88. Olofsson S.O. Apolipoprotein B: a clinically important apolipoprotein which assembles atherogenic lipoproteins and promotes the development of atherosclerosis / S.O. Olofsson, J. Borén // *J. Intern. Med.* —2005. —258(5). —P. 395–410.
89. Packard C.J. Triacylglycerol-rich lipoproteins and the generation of small, dense low-density lipoprotein / C.J. Packard // *Biochem. Soc. Trans.* —2003. —31(Pt. 5). —P. 1066–1069.
90. Packard C. J. Small dense low-density lipoprotein and its role as an independent predictor of cardiovascular disease / C.J. Packard // *Curr. Opin. Lipidol.* —2006. —17(4). —P. 412–417.
91. Qin B. Tumor necrosis factor- α directly stimulates the overproduction of hepatic apolipoprotein B100-containing VLDL via impairment of hepatic insulin signaling / B. Qin, R.A. Anderson, K. Adeli // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* —2008. —294(5). —P. G1120–G1129.
92. Tumor necrosis factor- α induces intestinal insulin resistance and stimulates the overproduction of intestinal apolipoprotein B48-containing lipoproteins / B. Qin, W. Qiu, R.K. Avramoglu, K. Adeli // *Diabetes.* —2007. —56(2). —P. 450–461.
93. Robinson L.E. Metabolic syndrome, a cardiovascular disease risk factor: role of adipocytokines and impact of diet and physical activity / L.E. Robinson, T.E. Graham // *Can. J. Appl. Physiol.* —2004. —29(6). —P. 808–829.
94. Atorvastatin prevents carbohydrate response element binding protein activation in the fructose-fed rat by activating protein kinase A / R. Rodriguez-Calvo, E. Barroso, L. Serrano [et al.] // *Hepatology.* —2009. —49(1). —P. 106–115.
95. Impairment of hepatic Stat-3 activation and reduction of PPARalpha activity in fructose-fed rats / N. Roglans, L. Vila, M. Farre [et al.] // *Hepatology.* —2007. —45(3). —P. 778–788.
96. A high fructose diet impairs spatial memory in male rats / A.P. Ross, T.J. Bartness, J.G. Mielke, M.B. Parent // *Neurobiol. Learn. Mem.* —2009. —92(3). —P. 410–416.
97. Rutledge A.C. Fructose and the metabolic syndrome: pathophysiology and molecular mechanisms / A.C. Rutledge, K. Adeli // *Nutr. Rev.* —2007. —65(6, pt. 2). —P. S13–S23.
98. Altered adipose and plasma sphingolipid metabolism in obesity: a potential mechanism for cardiovascular and metabolic risk / F. Samad, K.D. Hester, G. Yang [et al.] // *Diabetes.* —2006. —55(9). —P. 2579–2587.
99. Mechanism of hepatic insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease / V.T. Samuel, Z.X. Liu, X. Qu [et al.] // *J. Biol. Chem.* —2004. —279(31). —P. 32345–32353.
100. Savage D.B. Recent insights into fatty liver, metabolic dyslipidaemia and their links to insulin resistance / D.B. Savage, R.K. Semple // *Curr. Opin. Lipidol.* —2010. —21(4). —P. 329–336.
101. Seneff S. Is the metabolic syndrome caused by a high fructose, and relatively low fat, low cholesterol diet? / S. Seneff, G. Wainwright, L. Mascitelli // *Arch. Med. Sci.* —2011. —7(1). —P. 8–20.
102. Shachter N.S. Apolipoproteins C-I and C-III as important modulators of lipoprotein metabolism / N.S. Shachter // *Curr. Opin. Lipidol.* —2001. —12(3). —P. 297–304.
103. Fructose-induced leptin resistance exacerbates weight gain in response to subsequent high-fat feeding / A. Shapiro, W. Mu, C. Roncal [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* —2008. —295(5). —P. R1370–R1375.
104. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance / H. Shi, M.V. Kokoeva, K. Inouye [et al.] // *J. Clin. Invest.* —2006. —116(11). —P. 3015–3025.
105. Expression of fructose sensitive glucose transporter in the brains of fructose-fed rats / H.J. Shu, K.

- Isenberg, R.J. Cormier [et al.] // *Neuroscience*. —2006. —140(3). —P. 889–895.
106. Song D. Chronic N-acetylcysteine prevents fructose-induced insulin resistance and hypertension in rats / D. Song, S. Hutchings, C.C. Pang // *Eur. J. Pharmacol.* —2005. —508(1/3). —P. 205–210.
107. Toll-like receptor 4 is involved in the development of fructose-induced hepatic steatosis in mice / A. Spruss, G. Kanuri, S. Wagnerberger [et al.] // *Hepatology*. —2009. —50(4). —P. 1094–1104.
108. Stalenhoef A.F. Association of fasting and nonfasting serum triglycerides with cardiovascular disease and the role of remnant-like lipoproteins and small dense LDL / A.F. Stalenhoef, J. De Graaf // *Curr. Opin. Lipidol.* —2008. —19(4). —P. 355–361.
109. Twenty-four-hour endocrine and metabolic profiles following consumption of high-fructose corn syrup-, sucrose-, fructose-, and glucose-sweetened beverages with meals / K.L. Stanhope, S.C. Griffen, B.R. Bair [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* —2008. —87(5). —P. 1194–1203.
110. Stanhope K.L. Fructose consumption: potential mechanisms for its effects to increase visceral adiposity and induce dyslipidemia and insulin resistance / K.L. Stanhope, P.J. Havel // *Curr. Opin. Lipidol.* —2008. —19(1). —P. 16–24.
111. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans / K.L. Stanhope, J.M. Schwarz, N.L. Keim [et al.] // *J. Clin. Invest.* —2009. —119(5). —P. 1322–1334.
112. Stewart R. Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia / R. Stewart, D. Liolitsa // *Diabet Med.* —1999. —16(2). —P. 93–112.
113. Stringer J.L. Possible mechanisms for the anticonvulsant activity of fructose-1,6-diphosphate / J.L. Stringer, K. Xu // *Epilepsia*. —2008. —49, suppl. 8. —P. 101–103.
114. Apolipoprotein B100 acts as a molecular link between lipid-induced endoplasmic reticulum stress and hepatic insulin resistance / Q. Su, J. Tsai, E. Xu [et al.] // *Hepatology*. —2009. —50(1). —P. 77–84.
115. Tappy L. Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity / L. Tappy, K.A. Le // *Physiol. Rev.* —2010. —90(1). —P. 23–46.
116. Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women / K.L. Teff, S.S. Elliott, M. Tschop [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* —2004. —89(6). —P. 2963–2972.
117. Tilg H. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance / H. Tilg, A.R. Moschen // *Mol. Med.* —2008. —14(3/4). —P. 222–231.
118. Inflammatory NF-kappaB activation promotes hepatic apolipoprotein B100 secretion: evidence for a link between hepatic inflammation and lipoprotein production / J. Tsai, R. Zhang, W. Qiu [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* —2009. —296(6). —P. G1287–G1298.
119. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function / K.T. Uysal, S.M. Wiesbrock, M.W. Marino, G.S. Hotamisligil // *Nature*. —1997. —389(6651). —P. 610–614.
120. Reduced neurogenesis in the rat hippocampus following high fructose consumption / K. Van der Borght, R. Kohnke, N. Goransson [et al.] // *Regul. Pept.* —2011. —167(1). —P. 26–30.
121. Physiology and pathophysiology of splanchnic hypoperfusion and intestinal injury during exercise: strategies for evaluation and prevention / K. Van Wijck, K. Lenaerts, J. Grootjans [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* —2012. —303(2). —P. G155–G168.
122. Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3) and a deficit of serine/threonine (Ser/Thr) phosphoproteins involved in leptin transduction mediate the effect of fructose on rat liver lipid metabolism / L. Vila, N. Roglans, M. Alegret [et al.] // *Hepatology*. —2008. —48(5). —P. 1506–1516.
123. Vos M.B. Fructose takes a toll / M.B. Vos, C.J. McClain // *Hepatology*. —2009. —50(4). —P. 1004–1006.
124. Wilding J. Thiazolidinediones, insulin resistance and obesity: Finding a balance / J. Wilding // *Int. J. Clin. Pract.* —2006. —60(10). —P. 1272–1280.
125. Regulation of hypothalamic malonyl-CoA by central glucose and leptin / M.J. Wolfgang, S.H. Cha, A. Sidhaye [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. —2007. —104(49). —P. 19285–19290.
126. Human mesenteric adipose tissue plays unique role versus subcutaneous and omental fat in obesity related diabetes / Y.K. Yang, M. Chen, R.H. Clements [et al.] // *Cell Physiol. Biochem.* —2008. —22(5/6). —P. 531–538.
127. SREBP-1, a basic-helix-loop-helix-leucine zipper protein that controls transcription of the low density lipoprotein receptor gene / C. Yokoyama, X. Wang, M.R. Briggs [et al.] // *Cell*. —1993. —75(1). —P. 187–197.
128. Lipid profile and insulin sensitivity in rats fed with high-fat or high-fructose diets / M.Q. Zaman, V. Leray, J. Le Bloc'h [et al.] // *Br. J. Nutr.* —2011. —106, suppl. 1. —P. S206–S210.

Надійшла до редакції 18.09.2012