

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

**Мурашев Борис Юрьевич**

**РОЛЬ МЕДИАТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ  
МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА**

14.03.03 – патологическая физиология

03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, профессор

Н. В. Рязанцева

Доктор медицинских наук, профессор,

академик РАН, Заслуженный деятель науки РФ

В. В. Новицкий

Томск – 2015

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1 Понятие о метаболическом синдроме и его критерии.....	15
1.2 Эпидемиология метаболического синдрома.....	23
1.3 Патогенез метаболического синдрома.....	28
1.4 Воспаление и окислительный стресс в патогенезе метаболического синдрома.....	31
1.5 Роль воспаления жировой ткани в патогенезе метаболического синдрома.....	40
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	46
2.1 Характеристика обследованных больных.....	46
2.2 Материал исследования.....	51
2.3 Методы исследования.....	52
2.3.1 Клинические методы исследования.....	52
2.3.2 Лабораторные методы исследования.....	55
2.3.2.1 Оценка метаболических нарушений.....	55
2.3.2.1.1 Оценка нарушений углеводного обмена (определение концентрации глюкозы, лактата, инсулина, оценка инсулинорезистентности).....	57
2.3.2.1.2 Оценка нарушений липидного обмена (определение концентрации триацилглицеролов, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, липопротеинов высокой плотности, определение концентрации неэстерифицированных жирных кислот).....	58
2.3.2.1.3 Оценка нарушений пуринового обмена (определение концентрации мочевой кислоты).....	61
2.3.2.2 Оценка безопасности лечения аторвастатином (определение активности АЛТ, АСТ, креатинфосфокиназы).....	61
2.3.2.3 Определение концентрации гормонов жировой ткани (резистина, лептина, адипонектина, висфатина).....	62
2.3.2.4 Определение концентрации маркеров системного воспаления в сыворотке крови (СРБ, фибриногена, неоптерина, гомоцистеина)...	65
2.3.2.5 Выделение мононуклеарных лейкоцитов крови.....	67
2.3.2.6 Культивирование мононуклеарных лейкоцитов крови.....	68
2.3.2.7 Определение экспрессии CD4, CD8, CD36 – маркеров мононуклеарными лейкоцитами крови.....	69
2.3.2.8 Оценка продукции активных форм кислорода мононуклеарными лейкоцитами крови.....	70
2.3.2.9 Выделение клеток висцеральной жировой ткани.....	71
2.3.2.10 Культивирование клеток висцеральной жировой ткани.....	73

2.3.2.11	Оценка продукции цитокинов мононуклеарными лейкоцитами крови и клетками висцеральной жировой ткани (адипоцитами, МСК).....	73
2.3.2.12	Оценка продукции активных форм кислорода клетками висцеральной жировой ткани (адипоцитами, МСК) .....	74
2.3.3	Статистический анализ результатов исследования .....	75
Глава 3.	РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	76
3.1	Особенности метаболических и гормональных нарушений при метаболическом синдроме.....	76
3.2	Активность воспаления при метаболическом синдроме .....	78
3.2.1	Уровень маркеров воспаления в сыворотке крови.....	78
3.2.2	Особенности спонтанной продукции цитокинов мононуклеарными лейкоцитами крови при метаболическом синдроме .....	85
3.2.3	Особенности экспрессии CD-маркеров мононуклеарными лейкоцитами крови при метаболическом синдроме .....	88
3.2.4	Особенности спонтанной продукции АФК мононуклеарными лейкоцитами крови при метаболическом синдроме .....	91
3.2.5	Гендерные особенности взаимосвязи гормональной активности жировой ткани и показателей системного воспаления при метаболическом синдроме.....	95
3.3	Оценка провоспалительного статуса висцеральной жировой ткани при метаболическом синдроме .....	102
3.3.1	Особенности спонтанной продукции цитокинов клетками висцеральной жировой ткани.....	102
3.3.2	Особенности спонтанной продукции АФК клетками висцеральной жировой ткани.....	107
3.4	Плейотропный противовоспалительный эффект аторвастатина... ..	110
Глава 4.	ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	117
4.1	Механизмы воспаления при метаболическом синдроме .....	117
4.2	Механизмы противовоспалительного действия аторвастатина при метаболическом синдроме .....	130
	ВЫВОДЫ.....	142
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	143

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертония  
АД – артериальное давление  
АЛТ – аланинаминотрансфераза  
АО – абдоминальное ожирение  
АСТ – аспартатаминотрансфераза  
АФК – активные формы кислорода  
ВЖТ – висцеральная жировая ткань  
ВНОК – Всероссийское научное общество кардиологов  
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок  
ГИ – гиперинсулинемия  
ДАД – диастолическое артериальное давление  
ЖКБ – желчнокаменная болезнь  
ЖТ – жировая ткань  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИМТ – индекс массы тела  
ИМ – инфаркт миокарда  
ИР – инсулинорезистентность  
ИФА – иммуноферментный анализ  
ЛПВП – липопротеины высокой плотности  
ЛПНП – липопротеины низкой плотности  
ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности  
ЛППП – липопротеины промежуточной плотности  
МК – мочевая кислота  
МС – метаболический синдром  
МСК – мезенхимальные стромальные клетки  
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит  
НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе

НЭЖК – неэстерифицированные жирные кислоты  
ОБ – объем бедер  
ОВЖТ – объем висцеральной жировой ткани  
ОГТТ – оральная глюкозотолерантная проба  
ОЖТ – общий объем жировой ткани  
ОТ – объем талии  
ОХС – общий холестерин  
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система  
САД – систолическое артериальное давление  
СВО – системный воспалительный ответ  
СД – сахарный диабет  
СЖК – свободные жирные кислоты  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
ТАГ – триацилглицеролы  
ААСЕ – American association of clinical endocrinologists  
АНА – American Heart Association  
АДА – American Diabetes Association  
АТР III – Adult Treatment Panel III  
ЕGIR – European group for the study of insulin resistance  
IAS – International Atherosclerosis Society  
IDF – International Diabetes Federation  
IL – interleukin  
IFN- $\gamma$  – interferon- $\gamma$   
JASSO – Japan Society for the Study of Obesity  
MCP-1 – Monocyte Chemoattractant Protein 1  
NCEP – National Cholesterol Education Program  
NHLBI – National Heart, Lung and Blood Institute  
NIH – National Institutes of Health  
TNF- $\alpha$  – tumor necrosis factor- $\alpha$

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность исследования.** Согласно современным представлениям, метаболический синдром (МС) – это комплекс метаболических и гормональных изменений, тесно связанный с риском развития и тяжелого течения ряда распространенных социально значимых заболеваний, главным образом, атеросклероза и сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа). В последние два десятилетия метаболический синдром стал едва ли не самой изучаемой формой патологии, диагностика, лечение и профилактика которой представляет важную проблему для здравоохранения большинства экономически развитых стран.

Результаты хорошо организованных масштабных эпидемиологических исследований свидетельствуют о большой распространенности метаболического синдрома, его признаки обнаруживают у каждого пятого жителя планеты [Isomaa B. et al., 2001; Henry R., 2001; Бутрова С.А. и соавт., 2004]. Нередко к их числу относят лиц активного трудоспособного возраста [Zimmet P. et al., 2003]. Поскольку это состояние является потенциально обратимым, то при своевременной диагностике и направленной коррекции можно добиться исчезновения его проявлений и, соответственно, уменьшения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2 типа - основных причин высокой смертности населения [Морозов И.А., 2003; Маколкин В.И., 2010].

Представления о метаболическом синдроме подошли в настоящее время к своеобразному кризису, связанному с «перепроизводством» непрерывно обновляющейся информации о возможных проявлениях и отсутствием общепринятой доказанной концепции его патогенеза [Зайчик А.Ш., 2007; Майданник В.Г., 2014]. Эксперты ВОЗ признают приоритетными дальнейшее исследование патогенеза метаболического синдрома и поиск ключевых факторов, консолидирующих отдельные его компоненты, спектр которых непрерывно расширяется [Доклад Комитета экспертов ВОЗ, 2010].

В последнее время в литературе широко обсуждается новая концепция об ассоциации хронического вялотекущего воспаления с

инсулинорезистентностью и абдоминальным ожирением, опосредованным участием цитокинов и белков острой фазы, вырабатываемых печенью в ответ на стимуляцию цитокинами. Трактовка значимости воспаления в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний (ИБС, СД 2 типа и др.) существенно расширилась и охватывает не только локальные воспалительные реакции (эндотелий сосудов и жировая ткань), но и системное воспаление, которое, в отличие от локального, более демонстративно и доступно для исследования в условиях клиники. Прямая связь выраженности основных клинико-лабораторных проявлений метаболического синдрома, а также риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и СД 2 типа с уровнем маркеров системного воспаления убедительно показана в многочисленных исследованиях [Weisberg S.P. et al., 2003; Tan S.E. et al., 2004; Trayhurn P. et al., 2005; Шварц В., 2009; Груздева О.В., 2015]. Однако до сих пор не ясно, отражает ли хроническое воспаление наличие уже сформировавшихся нарушений или принимает непосредственное участие в патогенезе метаболического синдрома. В качестве маркеров системного воспалительного ответа при метаболическом синдроме и ассоциированных с ним заболеваниях рассматривают такие показатели как С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерлейкин-6 (IL-6).

Абдоминальное ожирение занимает особое место в патогенезе метаболического синдрома. Согласно дефинициям Международной диабетической федерации (IDF) и Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), абдоминальное ожирение является обязательным компонентом метаболического синдрома [Бутрова С.А., 2001].

Считается, что висцеральная жировая ткань сама вовлекается в процесс воспаления и ее клетки, находясь в метаболически активном состоянии, способны синтезировать и выделять в кровь высокоактивные вещества - адипокины, в том числе и провоспалительные цитокины, поддерживая таким образом системный воспалительный ответ. Источником провоспалительных цитокинов являются не только адипоциты, но и макрофаги, образующиеся из

моноцитов, внедрившихся из крови в жировую ткань, а также лимфоциты [Nishimura S. et al., 2009]. Изучение клеточных и молекулярных основ цитокиновой регуляции системного воспалительного ответа при метаболическом синдроме является одним из актуальных вопросов современной медицины. Решение его будет иметь не только фундаментальное значение, но и способствовать повышению качества диагностики метаболического синдрома, а также откроет перспективы для разработки новых патогенетически обоснованных подходов к лечению этой патологии и расшифровки механизмов действия уже применяемых в клинической практике фармакологических препаратов [Мамедов М.Н., 2004, 2005].

**Степень разработанности.** Вклад воспаления жировой ткани при абдоминальном ожирении в системный воспалительный ответ при метаболическом синдроме до конца не изучен. Нуждается в уточнении, в частности, роль функциональной активности мононуклеарных лейкоцитов крови и клеток жировой ткани (адипоцитов, МСК) в поддержании воспалительного процесса.

**Цель исследования.** Установить роль функциональной активности мононуклеарных лейкоцитов крови и клеток висцеральной жировой ткани (адипоцитов, МСК) в патогенезе воспаления при метаболическом синдроме.

**Задачи исследования:**

1. Определить уровень спонтанной продукции провоспалительных (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , MCP-1, IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов и активных форм кислорода мононуклеарными лейкоцитами крови и охарактеризовать их субпопуляционный состав у пациентов с метаболическим синдромом.

2. Установить роль функциональной активности клеток жировой ткани: продукции адипокинов (лептин, адипонектин, висфатин, резистин),

цитокинов (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , MCP-1, IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10) и активных форм кислорода в механизмах метаболического синдрома и ассоциированного с ним воспаления.

3. Определить механизм плейотропного противовоспалительного действия аторвастатина при метаболическом синдроме.

**Научная новизна работы.** Получены новые знания фундаментального характера о роли повышения спонтанной продукции цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-2, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  и MCP-1) и АФК мононуклеарными лейкоцитами крови, а также роли CD4+лимфоцитов в патогенезе метаболического синдрома и сопряженного с ним воспаления.

Впервые показано, что в патогенезе воспалительного процесса и усиления свободнорадикального окисления при метаболическом синдроме большое значение имеет дисбаланс адипокинов: для женщин определяющее значение имеет гиперлептинемия, а для мужчин – гипoadипонектинемия.

Установлено, что вклад висцеральной жировой ткани в системный воспалительный ответ реализуется через способность ее клеток к повышенной продукции лептина, провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-8, MCP-1) и повышение содержания АФК.

Впервые обосновано, что в основе противовоспалительного действия аторвастатина при метаболическом синдроме лежат механизмы как связанные с его основным липидкорректирующим эффектом (снижение уровня неоптерина и спонтанной продукции IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , MCP-1 мононуклеарными лейкоцитами крови), так и не связанные с ним (снижение уровня СРБ, адипокинов и продукции IL-6 и АФК мононуклеарными лейкоцитами крови). Впервые в эксперименте *in vitro* обнаружено непосредственное ингибирующее действие аторвастатина на продукцию IL-6 и MCP-1 мононуклеарными лейкоцитами крови (патент РФ 2503400 от 10.01.2014).

## **Теоретическая и практическая значимость исследования.**

Полученные данные существенно расширяют имеющиеся на сегодняшний день фундаментальные представления о механизмах воспаления при метаболическом синдроме.

Результаты исследования позволили идентифицировать диагностически значимую панель маркеров воспаления при метаболическом синдроме и могут быть положены в основу патогенетически обоснованных подходов к медикаментозной коррекции воспалительного процесса у данной категории больных.

## **Положения, выносимые на защиту:**

1. Воспалительный процесс при метаболическом синдроме характеризуется не только высоким уровнем белков острой фазы (СРБ, неоптерин, фибриноген) в крови, но и повышенной функциональной активностью мононуклеарных лейкоцитов и клеток висцеральной жировой ткани (адипоцитов, МСК), проявляющейся в спонтанной продукции провоспалительных цитокинов и АФК.

2. Противовоспалительный эффект аторвастатина характеризуется снижением концентрации в сыворотке крови показателей системного воспаления (СРБ, неоптерин, мочева кислота) и лептина, а также снижением спонтанной продукции цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  и АФК мононуклеарными лейкоцитами крови.

**Методология и методы исследования.** Клинический блок исследований включал в себя расспрос и объективные методы исследования (осмотр, пальпацию, перкуссию и аускультацию) здоровых лиц и пациентов с метаболическим синдромом. Пациентов с метаболическим синдромом отбирали согласно критериям ВНОК. Экспериментальный блок исследований выполнен на мононуклеарных лейкоцитах (CD4+/CD8+лимфоцитах, CD36+моноцитах) здоровых доноров и пациентов с метаболическим

синдромом с добавлением и без добавления в питательную среду аторвастатина, а также на клетках висцеральной жировой ткани (МСК, адипоцитах) в условиях без добавления в питательную среду аторвастатина. Объектом исследования явилось изучение спонтанной продукции цитокинов (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , MCP-1, IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10) и АФК.

В работе использованы высокоинформативные методы, выполненные на базе Научно-образовательного центра молекулярной медицины ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России и биохимической лаборатории МУЗ Томской ЦРБ:

1. Оценка нарушения углеводного обмена (определение концентрации глюкозы, лактата, инсулина) в сыворотке крови биохимическим методом, расчёт индекса НОМА-IR);

2. Оценка нарушений липидного обмена (определение концентрации в сыворотке крови триацилглицеролов, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, липопротеинов высокой плотности, незэстерифицированных жирных кислот) биохимическим методом;

3. Оценка нарушений пуринового обмена (определение концентрации мочевой кислоты) в сыворотке крови биохимическим методом;

4. Определение концентрации гормонов жировой ткани в сыворотке крови (резистина, лептина, адипонектина, висфатина) методом иммуноферментного анализа;

5. Определение концентрации маркеров системного воспаления (С-реактивного белка, фибриногена, неоптерина, гомоцистеина) в сыворотке крови. Уровень СРБ определяли с помощью высокочувствительного латексного иммунотурбидиметрического теста, фибриногена – хронометрическим методом, содержание неоптерина и гомоцистеина – методом иммуноферментного анализа;

6. Оценка безопасности лечения аторвастатином (определение концентраций в сыворотке крови АЛТ, АСТ, креатинфосфокиназы) биохимическим методом;

7. Выделение и культивирование мононуклеарных лейкоцитов крови в условиях с добавлением и без добавления в питательную среду аторвастатина;
8. Определение экспрессии CD4, CD8, CD36 – маркеров мононуклеарными лейкоцитами крови методом проточной цитофлуориметрии;
9. Оценка спонтанной продукции активных форм кислорода мононуклеарными лейкоцитами крови методом проточной цитофлуориметрии;
10. Оценка спонтанной продукции цитокинов мононуклеарными лейкоцитами крови (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , MCP-1, IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10) методом иммуноферментного анализа;
11. Выделение и культивирование клеток висцеральной жировой ткани (адипоцитов, МСК);
12. Оценка спонтанной продукции АФК в адипоцитах и МСК жировой ткани методом проточной цитофлуориметрии;
13. Оценка спонтанной продукции цитокинов биоптатом и клетками висцеральной жировой ткани (адипоцитами и МСК) (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , MCP-1, IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10) методом иммуноферментного анализа;
14. Статистический анализ результатов.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Достоверность результатов обеспечена достаточным объёмом материала с использованием высокоинформативных современных методов исследования. Статистическая обработка результатов исследования выполнена с помощью соответствующих методик доказательной медицины.

Результаты проведённых исследований и основные положения работы были доложены и обсуждены на Всероссийской научно-технической конференции «Энергетика, эффективность, безопасность» (Томск, 2012, 2013, 2014), Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» совместно с Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии» (Тюмень, 2012, 2013, 2014, 2015), Всероссийской

научно-практической конференции с международным участием «Сахарный диабет, метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания: современные подходы к диагностике и лечению» (Томск, 2012), VI Всероссийском конгрессе эндокринологов (Москва, 2012), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современная эндокринология: проблемы, инновации, решения» (Томск, 2013), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвящённой 85-летию профессора Е.Н. Дормидонтова «Актуальные вопросы медицинской науки» (Ярославль, 2013).

Исследования реализованы в рамках Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009-2013 годы» («Роль нарушений межклеточной кооперации в патогенезе воспаления жировой ткани при метаболическом синдроме» (соглашение № 8601)), а также Российским фондом фундаментальных исследований «Идентификация молекулярных маркеров воспаления при метаболическом синдроме» (договор № 13-04-01225 А).

**Внедрение результатов исследования.** Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры патофизиологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России в курсе лекций и практических занятий по теме «Воспаление», «Патофизиология углеводного обмена», «Патофизиология липидного обмена», «Патофизиология белкового обмена», «Патофизиология клетки» для студентов третьего курса врачебных факультетов. На результаты проведённого исследования получено 2 патента Федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам (Роспатент):

Беспалова И.Д., Рязанцева Н.В., Калюжин В.В., Медянцев Ю.А., Клиновицкий И.Ю., Осихов И.А., Мурашев Б.Ю. Способ клинической оценки активности воспаления при хроническом калькулёзном холецистите. Патент 2503400 от 10.01.2014. Приоритет изобретения от 15.08.2012, входящий № 056003, регистрационный № 2012134935.

Беспалова И.Д., Рязанцева Н.В., Калюжин В.В., Медянцев Ю.А., Клиновицкий И.Ю., Осихов И.А., Мурашев Б.Ю., Дзюман А.Н. Способ оценки активности воспаления жировой ткани при абдоминальном ожирении. Патент 2561039 от 27.07.2015, входящий № 001751, регистрационный № 2014101277.

**Личный вклад автора.** Набор клинического материала, проведение лабораторных методов исследования, формирование базы данных результатов исследования и их интерпретация, написание текста диссертации выполнены лично автором.

**Публикации.** По теме диссертации опубликованы 42 работы, из них 14 полнотекстовых статей в рецензируемых журналах из перечня ВАК РФ и 14 тезисов, опубликованных в сборниках материалов конференций разного уровня, получено 2 патента на изобретения.

**Объём и структура диссертации.** Диссертация изложена на 174 страницах машинописного текста, содержит 41 таблицу и иллюстрирована 8 рисунками. Состоит из введения, четырёх глав, выводов и списка литературы, включающего 316 источников (103 на русском и 213 на английском языках).

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Понятие о метаболическом синдроме и его критерии

Метаболический синдром (МС) – симптомокомплекс, включающий в себя модифицируемые факторы риска развития и тяжёлого течения ряда социально значимых заболеваний, способствующих снижению качества жизни трудоспособного населения. Снижение качества жизни у пациентов с МС обуславливается клиническими проявлениями, наличием ассоциированных с ним заболеваний, а также необходимостью одномоментного приёма большого количества лекарственных препаратов.

МС, заключающий в себе сочетание нарушений обменных процессов: липидного, углеводного, нуклеинового, белкового и водно-электролитного, – актуальная проблема начала XXI века [Чазова И.Е. и соавт., 2002, 2003; Радченко В.Г., 2011]. Он является «камнем преткновения» в современной медицине. В научной литературе с 1988 г. по настоящее время этой проблеме посвящено около 5000 публикаций [Строев Ю.И. и соавт., 2007; Ройтберг Г.Е. и соавт., 2015]. МС предшествует возникновению сахарного диабета второго типа (СД 2 типа), а также сердечно-сосудистых заболеваний - главных причин инвалидизации и смертности населения развитых стран мира. По статистике он встречается почти у каждого пятого жителя планеты, но при соответствующем лечении можно добиться исчезновения или уменьшения выраженности основных его проявлений [Бутрова С.А., 2001; Цаллагова Е.В. и соавт., 2001; Чазова И.Е., 2003; Старкова Н.Т. и соавт., 2004; Беляков Н.А. и соавт., 2005; Котовская Ю.В., 2005; Simmonds R.K., 2010].

В настоящее время нет достаточной информации о возможных проявлениях МС, отсутствует общепринятая концепция его патогенеза. Многие исследователи предлагают трактовать МС как «метаболический симптомокомплекс» без общей этиологии или, напротив (в связи с его широкой распространенностью), видеть в нем своего рода пограничный вариант конституции индивидов, то есть своеобразный «метаболический диатез». По мнению Н.А. Белякова, справедливее было бы говорить о «хроническом

метаболическом дисбалансе», поскольку само понятие «синдром» в данном случае является достаточно ограниченным [Беляков Н.А. и соавт., 2005].

При определении самого понятия МС различные авторитетные организации, такие как Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК), Международная диабетическая федерация (International Diabetes Federation – IDF), Американская кардиологическая ассоциация (American Heart Association – АНА), Международное атеросклеротическое общество (International Atherosclerosis Society – IAS) и другие, используют разные критерии [Alberti K.G. et al., 2010]. В связи с этим возникают трудности в формулировке самого диагноза МС.

Первое формальное определение МС было предложено в 1998 году консультативной группой Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по определению, классификации и диагностике сахарного диабета [Alberti K.G., Zimmet P.Z., 1998]. Диагноз МС, по критериям ВОЗ (1998), базировался на нескольких маркерах инсулинорезистентности и двух дополнительных факторах риска, включая ожирение, артериальную гипертензию, сниженный уровень холестерина ЛПВП или микроальбуминурию (табл. 1). Больные СД 2 типа не были исключены из диагноза МС.

**Таблица 1**

**Критерии метаболического синдрома согласно ВОЗ (1998)**

Критерии	Признаки
Инсулинорезистентность, установленная одним из указанных признаков	– СД 2-го типа; – измененный уровень глюкозы натощак; – нарушение толерантности к глюкозе; – или пациенты с нормальным уровнем глюкозы в сыворотке крови (<110 мг/дл), захват глюкозы у которых менее нижнего квартиля для основной популяции при исследовании в условиях гиперинсулинемии, эугликемии

## Продолжение таблицы 1

Критерии	Признаки
С наличием двух любых дополнительных факторов из перечисленных	<ul style="list-style-type: none"> <li>- приём антигипертензивных препаратов и/или повышенное артериальное давление (<math>\geq 140</math> мм рт. ст. систолическое или <math>\geq 90</math> мм рт. ст. диастолическое);</li> <li>– концентрация триацилглицеролов в плазме крови <math>\geq 150</math> мг/дл (<math>\geq 1,7</math> ммоль/л);</li> <li>– холестерин ЛПВП <math>&lt; 35</math> мг/дл (<math>&lt; 0,9</math> ммоль/л) у мужчин или <math>&lt; 39</math> мг/дл (<math>&lt; 1,0</math> ммоль/л) – у женщин;</li> <li>– индекс массы тела (ИМТ) <math>&gt; 30</math> кг/м<sup>2</sup> поверхности тела и/или отношение окружности талии/бедра <math>&gt; 0,90</math> у мужчин, <math>&gt; 0,85</math> – у женщин</li> <li>– экскреция альбумина с мочой <math>\geq 20</math> мкг/мин или соотношение альбумин/креатинин <math>\geq 30</math> мг/ч</li> </ul>

В 1999 г. European group for the study of insulin resistance (EGIR) были предложены похожие критерии по диагностике МС. Критериями синдрома явились инсулинорезистентность (основной признак) и два дополнительных критерия из четырёх: окружность талии, гипертриацилглицеролемиа более 2 ммоль/л или снижение ЛПВП менее 1,0 ммоль/л, а также уровень АД свыше 140/90 мм рт.ст. и уровень глюкозы свыше 6,1 ммоль/л.

В 2001 году были предложены критерии National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, 2002 (АТР III), согласно которым для доказательства наличия метаболического синдрома требовалось наличие любых трёх из пяти факторов: абдоминальное ожирение, которое четко коррелировало с инсулинорезистентностью, повышенный уровень триацилглицеролов, сниженный уровень холестерина ЛПВП, повышенное артериальное давление и повышенная концентрация глюкозы в крови натощак (измененный уровень глюкозы натощак или СД 2 типа) (табл. 2).

## Критерии метаболического синдрома согласно АТР III (2001)

Фактор риска	Определяющий уровень
Абдоминальное ожирение*, представленное как окружность талии	>102 см у мужчин >88 см у женщин
Содержание триацилглицеролов	≥150 мг/дл
Уровень холестерина ЛПВП	<40 мг/дл у мужчин <50 мг/дл у женщин
Артериальное давление	≥130/≥85 мм рт. ст.
Уровень глюкозы натощак**	≥110 мг/дл

Примечание: \*Избыточная масса тела и ожирение ассоциированы с инсулинорезистентностью и метаболическим синдромом. Наличие абдоминального ожирения более четко коррелирует с метаболическими факторами риска, чем повышенный индекс массы тела. Отдельные пациенты мужского пола могут проявлять метаболические факторы риска даже при пограничном увеличении окружности талии (94–102 см). \*\*Американская диабетическая ассоциация (American Diabetes Association – ADA) установила пограничное значение ≥110 мг/дл, показатель, выше которого позволяет определить предиабет или диабет.

В 2003 году Американская ассоциация клинических эндокринологов (The American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)) сформулировала свои критерии по диагностике МС. Вместо термина «метаболический синдром» они использовали термин «синдром инсулинорезистентности» и исключили СД из числа диагностических критериев (табл. 3).

Рекомендации ААСЕ являлись, скорее, набором различных факторов риска, чем описанием диагностических критериев специфического синдрома и оказались малопригодными как для научных исследований, так и для повседневной врачебной практики.

В 2005 г. IDF и АНА совместно с Национальным институтом сердца, легких и крови (National Heart, Lung and Blood Institute – АНА/NHLBI) приняли новые критерии для клинической диагностики МС [Alberti K.G. et al., 2005; Grundy S.M. et al., 2005]. В этих критериях имеются отличающиеся рекомендации относительно окружности талии. IDF опустила требования ВОЗ (1998) касающиеся инсулинорезистентности, но сделала абдоминальное

ожирение одним из пяти факторов, необходимых для установления диагноза, с особым акцентом на измерении талии как простого метода скрининга; остальные критерии были идентичны таковым, предложенным АТР III.

**Таблица 3**

**Критерии синдрома инсулинорезистентности ААСЕ (American association of clinical endocrinologists) (2003)**

Фактор риска	Пограничные значения
Ожирение	ИМТ более 25 кг/м <sup>2</sup>
Триацилглицеролы	> 150 мг/дл
ЛПВП	
Мужчины	<40 мг/дл
Женщины	<50 мг/дл
Артериальное давление	>135/85 мм рт.ст.
Глюкоза натощак	110–126 мг/дл
Глюкоза через 2 ч после нагрузки	> 140 мг/дл
Другие факторы риска	Семейный анамнез СД, АГ и ССЗ, сидячий образ жизни, этническая группа риска, возраст, ССКЯ

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ССКЯ – синдром склерокистозных яичников, СД – сахарный диабет, АГ – артериальная гипертония, ССЗ –сердечно-сосудистые заболевания, ЛПВП - липопротеины высокой плотности

АНА/NHLBI несколько модифицировали критерии метаболического синдрома, предложенные АТР III, но не выделили абдоминальное ожирение в качестве необходимого фактора риска. Более того, до сих пор отсутствует согласованное определение абдоминального ожирения между IDF и АНА/NHLBI. Так, IDF рекомендовала порог для окружности талии как признак абдоминального ожирения для жителей Европы >94 см для мужчин и >80 см для женщин; АНА/NHLBI предложили >102 см и >88 см соответственно; эти показатели и соответствуют определению абдоминального ожирения «Руководства по ожирению Национального института здоровья» (National Institutes of Health – NIH) США (ИМТ приблизительно 30 кг/м<sup>2</sup> поверхности тела у мужчин). Показатели IDF ближе к таковым, представленными NIH (ИМТ

– около 25 кг/м<sup>2</sup> у мужчин). В настоящее время дискуссия между IDF и АНА/NHLBI по вопросу различий в определениях метаболического синдрома продолжается. Стороны сходятся в том, что абдоминальное ожирение не должно быть определяющим в установлении диагноза, а лишь одним из пяти критериев, при этом наличие трёх из пяти факторов является достаточным для диагностики метаболического синдрома (табл. 4).

**Таблица 4**

**Критерии метаболического синдрома согласно IDF и АНА/NHLBI (2005 с модификацией 2009)**

Фактор риска	Определяющий уровень
Увеличение окружности талии	Значение определяется специфически для страны или популяции
Увеличение уровня триацилглицеролов (ТАГ)	≥150 мг/дл (1,7 ммоль/л)
Сниженный уровень холестерина ЛПВП (альтернативно — применение препаратов для нормализации уровня холестерина ЛПВП*)	<40 мг/дл (1,0 ммоль/л) у мужчин <50 мг/дл (1,3 ммоль/л) у женщин
Повышенное АД (альтернативно – применение антигипертензивных препаратов)	≥130 мм рт. ст. систолическое и/или ≥85 мм рт. ст. диастолическое
Повышение уровня глюкозы натощак (альтернативно – применение сахароснижающих препаратов**)	≥110 мг/дл

Примечание: \*Наиболее широко применяемыми препаратами для нормализации повышенного уровня ТАГ и сниженного содержания холестерина ЛПВП являются фибраты и никотиновая кислота. Применение ≥3 жирных кислот в высоких дозах предполагает высокий уровень ТАГ. \*\*У большинства пациентов с СД 2 типа, согласно предложенному критерию, выявляют также наличие метаболического синдрома.

Как видно из таблицы 4, для определения порогового значения окружности талии необходимо пользоваться величинами, специфичными для популяции или страны. Несколько авторитетных международных организаций предложили такие значения для разных этнических групп (табл. 5).

Таблица 5

**Современные рекомендации пороговых значений окружности талии  
для определения абдоминального ожирения**

Популяция	Организация	Рекомендованное пороговое значение окружности талии для определения абдоминального ожирения, см	
		мужчины	женщины
Европеоиды	IDF (2005)	≥94	≥80
Кавказоиды	ВОЗ (2000)	≥94(повышенный риск) ≥102 (высокий риск)	≥80(повышенный риск) ≥88 (высокий риск)
Население США	АНА/NHLBI (АТР III) (1998)*	≥102	≥88
Канадцы	Health Canada (2003; 2006)	≥102	≥88
Европейцы	Европейские сердечно-сосудистые общества (2007)	≥102	≥88
Жители Азии (включая Японию)	IDF (2005)	≥90	≥80
Азия	ВОЗ (2006)	≥90	≥80
Японцы	Японское общество по изучению ожирения (Japan Society for the Study of Obesity – JASSO) (2008)	≥85	≥90
Народы Ближнего Востока и средиземноморцы	IDF (2005)	≥94	≥80

Примечание: \*В 2009 г. АНА/NHLBI определило для установления диагноза метаболического синдрома и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний окружность талии ≥94 см у мужчин и ≥80 см – у женщин [Alberti K.G. et al., 2009].

Критерии, предложенные в 2009 г (табл. 4 и 5) IDF и АНА/NHLBI, остаются общепринятыми на сегодняшний день в большинстве стран мира.

Определение предполагает, что риск, связанный с увеличением окружности талии, будет определяться отдельно для каждой популяции, а существенный риск устанавливает каждая национальная экспертная группа. Тем не менее, важным является сравнимость подходов к изучению этиологии, установлению диагноза (критерии) с согласованными пороговыми значениями для каждой этнической группы. В то же время современный мир в большой степени состоит из людей смешанной этничности, что еще более затрудняет установление пороговых значений критериев метаболического синдрома [Кайдашев И.П., 2011].

Наибольшее признание получило определение метаболического синдрома, предложенное The National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III, 2001 г.), и принятое, в том числе, и Всероссийским научным обществом кардиологов (ВНОК) [Котовская Ю.В., 2005].

В апреле 2005 года IDF определила единые критерии МС, согласно которым обязательным является центральное абдоминальное ожирение (объем талии более 94 см у мужчин и более 80 см у женщин европеоидной расы) в сочетании с двумя из следующих четырех факторов:

- 1) повышение уровня триацилглицеролов более 1,7 ммоль/л или специфическое лечение дислипидемии;
- 2) снижение содержания ЛПВП менее 1,03 ммоль/л – у мужчин и менее 1,29 ммоль/л – у женщин;
- 3) повышение АД: САД более 130 мм рт. ст. или ДАД более 85 мм рт. ст. или антигипертензивная терапия;
- 4) повышение уровня глюкозы в плазме крови натощак более 5,6 ммоль/л или выявленный ранее СД 2 типа (при гликемии натощак более 5,6 ммоль/л настоятельно рекомендуется проведение орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ), но для постановки диагноза МС ОГТТ не является обязательным). В целом, ужесточились критерии постановки диагноза МС, снижена планка по показателю гипергликемии натощак и абдоминальному ожирению, которое

является основным и обязательным критерием МС [Бутрова С.А. и соавт., 2004].

Экспертами ВНОК также предложены критерии диагностики МС (2008 г.), согласно которым, основным признаком его является центральный (абдоминальный) тип ожирения (окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин); в качестве дополнительных критериев – артериальная гипертония (АД > 140/90 мм рт ст), повышение уровня триацилглицеролов (> 1,7 ммоль/л), снижение содержания ХС ЛПВП (<1,0 ммоль/л у мужчин; <1,2 ммоль/л у женщин) при повышении уровня ХС ЛПНП >3,0 ммоль/л, гипергликемия натощак (содержание глюкоза в плазме крови натощак >6,1 ммоль/л), нарушение толерантности к глюкозе (содержание глюкозы в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой в пределах > 7,8 и <11,1 ммоль/л). Наличие у пациента абдоминального ожирения и двух из дополнительных критериев является, по рекомендации экспертов, основанием для диагностирования у него метаболического синдрома.

Таким образом, систематизировав основные признаки метаболического синдрома, можно прийти к заключению, что на данный момент единых критериев, определяющих понятие «метаболический синдром», не существует. Однако, несмотря на расхождения в представленных зарубежными авторами критериях МС, внимание их акцентируется на абдоминальном ожирении, как основном факторе этого симптомокомплекса.

## **1.2 Эпидемиология метаболического синдрома**

Актуальность проблемы МС обусловлена его высокой распространённостью.

Так, по различным источникам, МС страдают около 25 % взрослого населения планеты [Никитин Ю.П. и соавт., 2001; Ford E.S. et al., 2002; Задионченко В.С., 2005; Kahn R., 2005; Шляхто Е.В. и соавт., 2007; Kaur Ja., 2014]. Тяжесть МС в каждом конкретном случае определяется количеством его

компонентов [Котовская Ю.В., 2005]. В настоящий момент эпидемиологические исследования по оценке распространенности МС и отдельных компонентов, входящих в это понятие, выполняются практически во всех европейских странах. Одним из первых и крупномасштабных эпидемиологических исследований, выполненных в Европе, было так называемое исследование Hoorn (Нидерланды) [Dekker M., 2005], согласно которому, распространенность МС по критериям NCEP составила 19 % у мужчин и 26 % - у женщин.

В исследование, проведенное в Финляндии и Швеции Botnia Study [Isomaa B., 2001], были включены 6645 участников в возрасте от 35 до 70 лет с отягощенным семейным анамнезом по сахарному диабету. МС выявлялся по критериям ВОЗ и был диагностирован у 10 % лиц с нормальной толерантностью к глюкозе, у 50 % пациентов с нарушением толерантности к глюкозе и почти в 80 % случаев при наличии СД.

В Швеции распространённость метаболического синдрома оказалась выше, чем в Центральной и Южной Европе. По критериям ВОЗ, в этой стране МС выявлялся у 43,3 % мужчин и у 26,3 % женщин, по критериям АТР – в 23,6 и 13,9 % случаев соответственно [Balkau B., 2002]. Учитывая приведённые данные, следует сказать, что МС свойственен не только мужской, но и женской популяции, хотя следует признать, что у мужчин он диагностировался чаще, в связи с чем обычно его связывают с гиперандрогенизмом и симпатикотонией [Сергеев А.И. и соавт., 2005; Mattsson N., 2007; Wang J., 2007].

В различных регионах Европы была создана так называемая группа DECODE [Hu G., 2004, The DECODE Study Group; Qiao Q., 2006], которая в 2002 году опубликовала данные по объединенному анализу эпидемиологии МС в восьми центрах Европы (Франция, Англия (2 центра), Испания, Дания, Нидерланды, Швеция, Италия) с применением критериев ВОЗ и EGIR. Всего было обследовано 8200 мужчин и 9363 женщин [Balkau B., 2002]. Распространенность МС, как показали результаты этого исследования,

нарастала с возрастом независимо от используемых критериев. У больных без СД частота встречаемости синдрома колебалась от 7 до 36 % среди мужчин 40–55 лет, у женщин того же возраста - от 5 до 22 %. Одним из выводов этого объединенного анализа стала необходимость дальнейших подходов в изучении патофизиологии синдрома, его профилактики и лечения.

В результате комплексных исследований, проведенных в США в конце XX – начале XXI века, было установлено, что около 12 миллионов американцев старше 40 лет страдают СД 2 типа. Распространенность среди них МС по критериям NCEP составила 69,9 % среди лиц белой расы, 64,8 % для лиц черной расы и 62,4 % для мексиканцев. Абдоминальное ожирение чаще встречалось у лиц белой расы, страдающих СД 2 типа (80,6 % против 67,8 % у афроамериканцев). Напротив, артериальная гипертензия чаще была зафиксирована у лиц черной расы (73,1 %). При этом гипертензия у афроамериканцев без сахарного диабета также диагностировалась чаще (в 47,5 % случаев) [Lin S.X., 2007].

В 2000 году в США среди репрезентативной выборки по телефону при помощи так называемой Behavioral Risk Factor Surveillance System были опрошены более 180 000 человек старше 18 лет [Mokdad A.H., 2001]. В результате оказалось, что распространенность ожирения среди опрошенных составила 19,8 %, СД был выявлен в 7,3 % случаев, их сочетание – в 2,9 %. 27 %, участвовавших в опросе, были физически не активны и лишь 24,4 % регулярно употребляли в пищу овощи и фрукты. Только 42,8 % опрошенных указали на посещение врача в течение года и получили рекомендации по снижению массы тела, в то же время лишь 17,5 % следовали этим рекомендациям. Аналогичные данные с учетом профессиональной принадлежности были получены в США в ходе обследования работающих лиц старше 18 лет в период с 1986 по 2002 годы в рамках National Health Interview Surveys [Caban A.J., 2005]. Всего были получены данные более чем о 600000 лицах. Средний прирост распространенности ожирения составил 0,61 % в год

за период с 1986 по 1995 и с 1997 по 2002 годы. Самая высокая распространенность ожирения была выявлена среди водителей автотранспорта (31,7 % – у мужчин; 31,0 % – у женщин). Одной из самых поражённых этим недугом этнических групп, проживающих на американском континенте, по данным ВОЗ, являются американские индейцы. Оказалось также, что частота встречаемости МС у женщин близка к 58 %, тогда как у мужчин не превышает 44 %. К причинам возникновения МС относят генетическую предрасположенность, а также поведенческие факторы: гиподинамию, стресс, курение, алкоголь и нарушения пищевого поведения.

Как показали исследования, проведённые в ряде азиатских стран (Сингапур, Таиланд, Китай, Япония), количество обследованных с наличием инсулинорезистентности превышало число лиц с повышенным индексом массы тела и наследственной предрасположенностью к сахарному диабету [Meigs J.B., 2002].

В 1998 году при поддержке Министерства здравоохранения Сингапура [Tan S.E., 2004] было проведено исследование распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. В исследование вошли 4723 человека различных национальностей (китайцы, малайцы, азиатские индусы), общая распространённость метаболического синдрома (по критериям NCEP) составила 18,2 % (20,9 – у мужчин и 15,5 % – у женщин). При этом самая высокая распространенность метаболического синдрома оказалась у индусов (28,8 %), а самая низкая – у китайцев (14,8 %). В 2007 году эта популяция была подвергнута реанализу с целью оценки информативности более новых критериев метаболического синдрома – АНА/NHLBI и IDF [Khoo S.M., 2007], который был выявлен у 20,2 % обследованных лиц по критериям IDF и у 26,9 % по критериям АНА/NHLBI. В 6,7 % случаев был зарегистрирован метаболический синдром без ожирения. При применении критериев IDF, которые требуют обязательного наличия абдоминального ожирения, выявлялись пациенты с инсулинорезистентностью и более высоким риском

развития сахарного диабета 2 типа, тогда как критерии АНА/NHLBI способствовали более эффективному выявлению пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. В Таиланде в 2006 году распространенность метаболического синдрома составила 29,3 %. [Sy R.G., 2006], в Республике Китай на Тайване – 15,7 % [Hwang L.C., 2006].

В Китае среди лиц в возрасте 35–64 года частота встречаемости МС составляла лишь 9,8 % у мужчин и 17,8 % – у женщин [Sy R.G., 2006]. При этом распространенность избыточной массы тела была достаточно высока (26,9 и 31,1 % соответственно) [Gu D., 2005].

В Японии при изучении распространенности МС было обследовано 6980 пациентов в возрасте от 30 до 79 лет [Tanaka H., 2006]. Метаболический синдром был выявлен у 12,8 % обследованных лиц, при этом автор публикации обратил внимание на наличие связи между метаболическим синдромом и хронической патологией почек.

В России в ряде регионов также были реализованы эпидемиологические исследования, касающиеся распространенности сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома. Благодаря участию отечественных учёных в ряде международных проектов, в частности в программе ВОЗ MONICA, интересные, на наш взгляд, данные по России были получены сотрудниками НИИ терапии СО РАМН при обследовании жителей Кировского района города Новосибирска [Никитин Ю.П., 2001]. Создание репрезентативной выборки из 1684 человек в возрасте 25–64 лет позволило установить распространённость избыточной массы тела у 66,3 % обследованных, артериальной гипертензии – у 30 %, нарушение толерантности к глюкозе – у 7,3 %, снижение содержания ЛПВП – у 7,2 % и повышение уровня триацилглицеролов – у 9,6 %. Исследование показало, что какие-либо признаки метаболического синдрома были обнаружены у 75,5 % жителей района.

По данным двадцатилетнего проспективного наблюдения за популяциями мужчин 40–59 лет, проживающих в Москве и Санкт-Петербурге, был изучен относительный риск смерти в связи с избыточной массой тела, а также определен вклад избыточной массы тела в структуру смертности от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний. В результате этих исследований была признана независимая прогностическая роль ожирения [Константинов В.В., 2002]. Роль артериальной гипертензии и ожирения как негативных прогностических факторов была определена также в рамках оценки структуры и прогностического значения факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в исследовании С.А. Шальной (2005).

Анализ представленного материала позволяет заключить, что проблема метаболического синдрома носит глобальный характер, она актуальна для всех стран и всех континентов, в связи с чем требует непрерывного наблюдения и слежения за постоянно обновляющейся информацией.

### **1.3 Патогенез метаболического синдрома**

Существующие представления о патогенезе метаболического синдрома укладываются в рамки трех теорий. Наиболее старая из них – «глюкоцентрическая». На смену ей в конце 80-х гг. двадцатого века пришла «липоцентрическая» теория. В настоящее время активно реализуются исследования в рамках «липокиновой» теории [Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., 2007].

Суть глюкоцентрической теории в том, что в основе развития как СД 2 типа, так и метаболического синдрома лежит инсулинорезистентность. Именно инсулинорезистентность и сопутствующая ей гиперинсулинемия связывают все метаболические расстройства, выявляемые при метаболическом синдроме [Беляков Н.А., Чубриева С.Ю., 2003; Ройтберг Г.Е. и соавт., 2010]. Вследствие инсулинорезистентности возникает своеобразная «додиабетическая» гипергликемия, способствующая гликированию белков, а также развитию

дизрегуляторных и ангиопатических изменений. В этих условиях значительно снижаются захват и окисление глюкозы в мышцах, недостаточно тормозится глюконеогенез в печени. Одновременно другие ткани и органы могут оказаться более чувствительными к тем или иным эффектам инсулина. Так, гиперинсулинемия может способствовать пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток, эндотелиальной дисфункции, гиперактивации ионообменных механизмов, в результате чего происходит задержка ионов натрия и кальция, развиваются ожирение и гиперлептинемия. Всё это включает патогенетические механизмы образования прочих компонентов метаболического синдрома [Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., 2007].

Согласно липоцентрической теории, главную роль в развитии метаболического синдрома играет функциональная активность висцеральной жировой ткани. Абдоминальное ожирение является одним из компонентов МС (как уже упоминалось ранее). Висцеральная жировая ткань обладает высокой метаболической активностью. Она богата свободными жирными кислотами и секретирует колоссальное количество цитокинов, особенно TNF- $\alpha$  и лептин, поступающих в портальную систему и печень. Установлено, что адипоциты висцеральной жировой ткани обладают более высокой активностью, поскольку содержат на своей поверхности большее количество  $\beta$ -адренорецепторов, чем адипоциты подкожной жировой ткани [Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., 2007]. Основным звеном патогенеза МС, в соответствии с липоцентрической теорией, является избыток свободных жирных кислот в крови, появляющихся при освобождении их из адипоцитов с помощью гормончувствительной липазы. В то же время инсулинорезистентность не позволяет ингибировать липолиз инсулину. Избыток свободных жирных кислот снижает чувствительность печени и других тканей к инсулину вторично (из-за нарушения в пострецепторной передаче инсулинового сигнала и в силу поставок альтернативного субстрата окисления). Таким образом, развивается «порочный круг» [Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., 2007]. Всё это способствует стеатозу печени

и дислипидемии, что приводит к усилению активности липопротеиновой липазы, дальнейшему росту уровня свободных жирных кислот и, как следствие, к развитию гипертриацилглицеролемии [Беляков Н.А., Чубриева С.Ю., 2003].

При выявлении эндокринной функции жировой ткани более полно изучалась роль лептина, в связи с чем «липоцентрическая теория» преобразовалась в «липокиновую теорию» патогенеза метаболического синдрома. Согласно этой теории, основные компоненты метаболического синдрома формируются за счёт рецепторных воздействий липоцитарных сигнальных молекул. В ряде исследований показано, что адипоциты служат важным источником ряда сигнальных молекул паракринного и эндокринного действия, участвующих в патогенезе метаболического синдрома, таких как: лептин, TNF- $\alpha$ , интерлейкины-1, 6 и 8 (IL-1, IL-6, IL-8), резистин, а также адипонектин. Активная продукция жировой тканью провоспалительных цитокинов является особенностью МС [Shade E.D., 2004; Зайчик А.Ш., 2007; Шварц В.Я., 2009].

Важную роль в развитии инсулинорезистентности и нарушении метаболизма липидов и глюкозы играет лептин. Известно, что лептин, являясь иммунонейроэндокринным регулятором, служит основным сигналом для гипоталамуса о насыщении, а также стимулятором динамического действия пищи [Аметов А.С. и соавт., 2001; Писарева С.В. и соавт., 2004; Задонченко В.С. и соавт., 2005]. При ожирении у человека в большинстве случаев имеется селективная центральная резистентность к лептину, его периферическое действие сохраняется, а в связи с гиперлептинемией может даже усиливаться [Беляков Н.А. и соавт., 2005]. Он оказывает стимулирующее действие на симпатoadреналовые реакции и при метаболическом синдроме способствует развитию артериальной гипертензии [Aizawa-Abe M. et al., 2000]. Лептин является также эндогенным липотропным веществом, снижающим риск развития стеатоза печени и жировой дистрофии мышц [Schulze P. et al., 2005; Комшилова К.А. и соавт., 2011]. Доказано, что у мышей с дефицитом лептина в

условиях жировой диеты атеросклероз не развивается, в то время как его экзогенное введение усиливает пролиферацию клеток интимы артерий [Schafer K. et al., 2004]. Он активизирует также такие важные в патогенезе воспаления клетки как макрофаги, нейтрофильные гранулоциты и Т-лимфоциты, стимулируя в них секрецию цитокинов [Fantuzzi G. et al., 2007].

Проанализировав актуальные в настоящее время теории патогенеза метаболического синдрома можно прийти к заключению, что «глюкоцентрическая» теория не затрагивает молекулярных механизмов развития метаболического синдрома, тогда как «липоцентрическая» теория постепенно заостряет своё внимание на активности адипоцитов висцеральной жировой ткани. В «липокиновой» теории активность адипоцитов занимает центральное место, но, к сожалению, данная теория не раскрывает полного патогенеза метаболического синдрома и роли адипокинов в нём, что требует детального изучения (табл. 6).

#### **1.4 Воспаление и окислительный стресс в патогенезе метаболического синдрома**

В литературе широко обсуждается взаимосвязь хронического вялотекущего воспаления с инсулинорезистентностью и абдоминальным ожирением, опосредованным участием цитокинов и белков острой фазы, вырабатываемых печенью в ответ на стимуляцию цитокинами. Трактовка значимости воспаления в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний (ишемической болезни сердца, сахарного диабета второго типа) существенно расширилась и охватывает не только локальные воспалительные реакции (эндотелий сосудов и жировая ткань), но и системное воспаление, которое, в отличие от локального, более демонстративно и доступно для исследования в условиях клиники [Weisberg S.P. et al., 2003;

Таблица 6

**Сравнительная характеристика теорий патогенеза метаболического синдрома по данным литературы  
[Беляков Н.А., Чубриева С.Ю., 2003; Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., 2007; Шварц В.Я., 2009]**

ГЛЮКОЦЕНТРИЧЕСКАЯ ТЕОРИЯ		ЛИПОЦЕНТРИЧЕСКАЯ ТЕОРИЯ		ЛИПОКИНОВАЯ ТЕОРИЯ
Инсулинорезистентность, сопутствующая гиперинсулинемия		Функциональная активность висцеральной жировой ткани (высокая метаболическая активность, содержит свободные жирные кислоты, секретирует цитокины: TNF- $\alpha$ и лептин) →		Выявление эндокринной функции жировой ткани → Изучение роли лептина
Сахарный диабет 2 типа	Метаболический синдром			
Додиабетическая гипергликемия → Гликирование белков → Развитие дисрегуляторных и ангиопатических изменений → ↓↓ Захват и окисление глюкозы в мышцах → ↓ Торможение глюконеогенеза в печени		Абдоминальное ожирение		Адиipoциты → Сигнальные молекулы паракринного и эндокринного действия [лептин, TNF- $\alpha$ , интерлейкины-1,6 и 8 (IL-1,6,8), резистин, адипонектин]
Гиперинсулинемия → Пролиферация сосудистых гладкомышечных клеток; Эндотелиальная дисфункция; Гиперактивация ионообменных механизмов → Задержка ионов натрия и кальция → Ожирение и гиперлептинемия → Включение патогенетических механизмов образования компонентов МС		Гормоночувствительная липаза → Избыток свободных жирных кислот → Поставка альтернативного субстрата окисления → Нарушение пострецепторной передачи инсулинового сигнала → ↓ Снижение чувствительности печени и других тканей к инсулину →	Инсулино-резистентность → ↓ Ингибирования липолиза инсулином	Рецепторные воздействия липоцитарных сигнальных молекул → Формирование основных компонентов метаболического синдрома →
		Развитие «порочного круга» → Стеатоз печени и дислипидемия → Усиление активности липопротеиновой липазы → Дальнейший рост уровня свободных жирных кислот → Развитие гипертриацилглицеролемии		Активная продукция жировой тканью провоспалительных цитокинов

Weisberg S.P. et al., 2003; Khovidhunkit W., 2004; Tan K.C.B. et al., 2004; Trayhurn P. et al., 2005; Lumeng C.N. et al., 2009; Шварц В., 2009]. Однако до сих пор не ясно, характеризует ли хроническое воспаление наличие уже сформировавшихся нарушений или принимает непосредственное участие в механизмах метаболического синдрома. Возможно, что данный типовой патологический процесс может быть связующим звеном между метаболическими нарушениями и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Исследования последних лет свидетельствуют о важной роли воспалительных реакций и активации иммунной системы при метаболическом синдроме [Armitage G.C. 2000; Lucas S., 2009; Gonzalez A., 2010; Cao H., 2014].

Так, активно обсуждается вопрос об участии белков острой фазы в патогенезе воспаления при ожирении [Шварц В.Я., 2009]. Особенно много внимания уделяется изучению функций С-реактивного белка (СРБ). Известно, что данный белок синтезируется в печени, концентрация его зависит от уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови. Остаётся до конца нерешённым вопрос, является ли повышение уровня СРБ крови следствием ожирения или же, напротив, причиной. Существует мнение, что одной из причин ожирения является взаимодействие гормона лептина с СРБ [Вельков В.В., 2006]. Несмотря на то, что у пациентов с МС вырабатывается повышенное количество лептина, он не оказывает должного эффекта в связи с лептинорезистентностью. Причина тому - связывание лептина с СРБ, уровень которого в крови у тучных людей также, как правило, повышен. Установлено, что введение человеческого лептина мышам, имеющим рецепторы к этому гормону, приводило к снижению аппетита животных, потере веса и нормализации уровня глюкозы в крови [Chen K. et al., 2006]. Сочетанное введение лептина и СРБ, а также только СРБ не приводило к изменениям в поведении мышей. Животные продолжали много есть и повышали массу тела. В другой линии экспериментов было установлено, что действие лептина усиливает продукцию СРБ клетками печени [Chen K. et al., 2006]. Этот факт

предполагает возможность регуляции аппетита с помощью механизма обратной связи [Вельков В.В., 2006; Chen K. et al., 2006]. Таким образом, чем больше выражено ожирение, тем значительно в жировых клетках синтезируются лептин и СРБ [Nash D.T., 2005; Santos A-C. et al., 2005; Вельков В.В., 2006]. СРБ инактивирует лептин, что сопровождается повышением аппетита, ещё больше провоцирующего ожирение и так далее, что свидетельствует в пользу возникновения «порочного круга» в патогенезе МС [Chen K. et al., 2006]. В исследованиях была показана отрицательная связь между концентрациями СРБ и ЛПВП [Choi E.Y. et al., 2006; Gonzalez A.S. et al., 2006]. Обосновано, что высокий уровень СРБ связан с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2 типа [Ford E.S. et al., 2005].

Ещё одним белком, имеющим значение в патогенезе МС, активно обсуждаемым в последние годы в литературе, является фибриноген. Накопленные в указанном аспекте данные указывают на существование причинно-следственной связи между повышением концентрации фибриногена и атеросклеротическими процессами. Известно, что повышение уровня фибриногена в крови может привести к нарушению реологических свойств крови, повышать ее вязкость, создавая гиперкоагуляционный фон при МС. Так, J.D. Brunzell в 1999 году к компонентам МС отнес предрасположенность к тромбозам и повышенный уровень ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (РАI-1) [Макацария А.Д. и соавт., 2006]. Фактором, способствующим тромбообразованию, является усиление высвобождения тромбоксана А2 и тромбоцитарного фактора роста из активированных тромбоцитов, которые влияют как на состояние сосудистой стенки, так и на гемокоагуляцию [Сеидова Г.Б. и соавт., 2004, 2005].

В современной литературе, посвящённой изучению патогенеза воспаления, всё чаще появляются данные результатов исследования уровня цитокинов в крови. Цитокины – группа фармакологически активных низкомолекулярных белков с ауто- и паракринным действием, регулирующих

межклеточные и межсистемные взаимодействия, а также обеспечивающих согласованность действий иммунной, эндокринной и нервной систем в условиях нормы и патологии [Coppack S.W., 2001; Aldhahi W., Hamady O., 2003]. Цитокины секретируют самые различные клетки, к числу которых относятся макрофаги, эндотелиоциты, нейтрофилы, эозинофилы, фибробласты, а также Т-лимфоциты [Coppack S.W., 2001; Alexandraki K., 2006; Feuerer M. et al., 2009; Nishimura S. et al., 2009; Matarese G., 2010; Dray C. et al., 2010; Suganami T. et al., 2010; Vandanmagsar B. et al. 2011; Cipolletta D. et al., 2012; Jing F. et al., 2013]. В последнее время установлено, что цитокины способны продуцироваться клетками жировой ткани – адипоцитами [Шварц В.Я., 2009; Esteve E. et al., 2009].

Согласно современной классификации, выделяют четыре группы цитокинов, базируясь на их биологических эффектах [Земсков А.М. и соавт., 1999; Шварц В.Я., 2009; Симбирцев А.С., 2013]:

1) провоспалительные цитокины (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ). Их локальная продукция приводит к формированию очага острого воспаления. Основными продуцентами провоспалительных цитокинов выступают моноциты, макрофаги, лимфоциты;

2) хемокины (IL-8, MCP-1), регулирующие движение клеток в организме, проникновение в зону развития воспаления;

3) гемопоэтические факторы. Ярким представителем в этой группе является IL-3, который помимо пролиферативной функции, регуляции численности стволовых клеток, способен стимулировать функции эозинофилов;

4) иммуномодулирующие цитокины (IL-2, IL-4, IL-10) [Черешнев В.А., 2011]. ИЛ-2 необходим для размножения и активации как Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, IL-4 и IL-10 способны подавлять транскрипцию генов провоспалительных цитокинов в клетках-продуцентах, индуцировать синтез рецепторных антагонистов интерлейкинов (РАИЛ).

Цитокины также принимают участие в патогенезе МС. В настоящее время с этой точки зрения изучается большое количество цитокинов, обнаруженных в крови, но наиболее глубоко исследованы в обсуждаемом аспекте TNF- $\alpha$ , IL-1 и IL-6 [Аметов А.С. и соавт., 2001; Бутрова С.А., 2001; Eizirik D.L., 2001; Ройтберг Г.Е. и соавт., 2010; Marchetti E. et al., 2012; Faloia E. et al., 2012; Жукова Ю.В. и соавт., 2013]. Предполагается, что СД 2 типа является результатом острофазовых воспалительных реакций, во время которых и происходит высвобождение цитокинов [Alexandraki K. et al., 2006]. Подтверждено повышение уровня цитокинов в плазме крови у больных с нелеченым СД [Шварц В.Я., 2009]. Действие цитокинов может приводить к нарушению функции и индукции апоптоза  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [Butler A.E. et al., 2003; Barthson J. et al., 2012]. Кроме того, цитокины подавляют дифференцировку клеток-предшественников адипоцитов и индуцируют воспалительный фенотип адипоцитов, что, в свою очередь, приводит к привлечению иммунокомпетентных клеток в жировую ткань [Murdolo G., Smith U., 2006]. При СД уровень цитокинов остается высоким даже после коррекции ожирения, что указывает на важную, но далеко не единственную роль ожирения в патогенезе воспаления при СД [Dandona P. et al., 2003].

У пациентов с ожирением и инсулинорезистентностью уровень TNF- $\alpha$  в сыворотке крови возрастает. Этот цитокин тормозит тирозин-протеинкиназную активность рецептора инсулина и экспрессию переносчика глюкозы GLUT-4 в мышцах и самих адипоцитах [Minson C.T., Smith M.M., 2012]. TNF- $\alpha$  и IL-6 могут нарушать действие инсулина после их соединения с рецепторами на мышечных клетках или гепатоцитах [Sell H. et al., 2009] за счет влияния на сигнальные пути [Fernandez-Real J.M. et al., 2003; Ruan H. et al., 2003; Senn J.J. et al., 2003; Dandona P. et al., 2004; Popa C. et al., 2007]. Существуют данные, что жировая ткань продуцирует TNF- $\alpha$ , который влияет на синтез, секрецию, активность других цитокинов [Mohamed-Ali V. et al., 1999]. TNF- $\alpha$  нарушает инсулиночувствительность и стимулирует липолиз [Arner P., 2001; Zhang H.H.

et al., 2002; Yang Xingyuan, Zhang Xiaodong et al., 2011]. Кроме того, TNF- $\alpha$  приводит к увеличению адгезии лейкоцитов к эндотелию [Zeng M. et al., 2002; Hess K. et al., 2007], повышению экспрессии адгезионных молекул и эндотелина-1 [Patel J.N. et al., 2002; Bauer V. et al., 2007], экспрессии матричных металлопротеиназ [Uzui H. et al., 2002], подавлению экспрессии NO-синтазы [Fard A. et al., 2000]. Все это свидетельствует о роли TNF- $\alpha$  в патогенезе эндотелиальной дисфункции при СД 2 типа. TNF- $\alpha$ , накапливающийся в больших концентрациях в жировой ткани, паракринным путем оказывает влияние на адипоциты и нарушает функционирование сигнальных путей инсулина. В результате этого нарушается тормозное влияние на процесс липолиза. Из депонированных в адипоцитах триацилглицеролов высвобождаются свободные жирные кислоты и глицерол, концентрации которых в крови существенно возрастают. Свободные жирные кислоты снижают усвоение глюкозы мышечными клетками (Randle-механизм) и стимулируют печеночный глюконеогенез как через энзимную регуляцию, так и через поставку носителя энергии. Глицерол при этом служит субстратом для ускоренного глюконеогенеза. Инсулинорезистентность адипоцитов влияет на гомеостаз глюкозы также опосредовано, путем вторичных изменений печени и мышц [Blüher M., Stumvoll M., 2006].

Роль остальных цитокинов в патогенезе МС и ассоциированных с ним заболеваний изучена недостаточно глубоко, но, тем не менее, в литературе встречаются исследования, где изучались такие цитокины, как IL-1 $\beta$  и IL-6. Известно, что провоспалительный цитокин IL-1 $\beta$  вырабатывают макрофаги, моноциты, лимфоциты, кератиноциты, микроглия, мегакариоциты, нейтрофилы, фибробласты [Akdis M. et al., 2011]. На экспериментальных моделях атеросклероза у животных обнаруживали повышение уровня IL-1 $\beta$  и снижение экспрессии рецептора этого цитокина [Ohsuzu F. et al., 2004]. Выявлена обратная корреляция между толщиной интимы сонной артерии и содержанием IL-1 $\beta$  в крови [Kerekes G. et al., 2007].

Известно, что ИЛ-6 вырабатывается эндотелиальными клетками, фибробластами, моноцитами, макрофагами, уровень его возрастает в крови пропорционально увеличению массы жировой ткани. Продукция ИЛ-6 висцеральной жировой тканью сальника примерно в 2-3 раза выше, чем продукция этого цитокина подкожной жировой тканью. Кроме того, ИЛ-6 снижает экспрессию липопротеиновой липазы, оказывая локальное влияние на поглощение свободных жирных кислот адипоцитами [Дедов И.И. и соавт., 2006]. В печени ИЛ-6 влияет на синтез С-реактивного белка и триацилглицеролов, что способствует развитию гипертриацилглицеролемии при абдоминальном ожирении. Кроме того, он оказывает стимулирующее воздействие на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему [Papanicolaou D., 2000; Ridker P.M., 2001; Ridker P.M. et al., 2002]. ИЛ-6 выполняет как противо-, так и провоспалительное действия [Jones S.A. et al., 2001; Kamimira D. et al., 2003], что, в свою очередь, может играть как защитную, так и провоцирующую роль в развитии воспаления [Jones S.A. et al., 2001; Kamimira D. et al., 2003; Pickup J.C., 2004; Kolb H. et al., 2005]. ИЛ-6 оказывает влияние на метаболизм глюкозы, что связано с действием его на клетки скелетной мускулатуры, адипоциты, гепатоциты,  $\beta$ -клетки поджелудочной железы [Kristiansen O.P. et al., 2005]. Считается, что повышение уровня ИЛ-6 приводит к ещё более выраженной инсулинорезистентности за счет подавления GLUT4 [Minson C.T., Smith M.M., 2012]. Выраженность атеросклероза коронарных артерий (определявшегося электронной компьютерной томографией) коррелирует с концентрацией ИЛ-6 в плазме крови, но не с уровнем С-реактивного белка [Saremi A. et al., 2009].

Известно, что воспалительный процесс всегда сопровождается окислительным стрессом, который проявляется повышенной выработкой АФК (пероксиды, свободные радикалы) [Иванов В.В. и соавт., 2013]. АФК постоянно образуются в клетке, но их уровень в норме настолько незначительный, что клетка может нейтрализовать их с помощью

антиоксидантной системы [Иванов В.В. и соавт., 2013]. Таким образом, АФК, образующиеся как побочные продукты нормального метаболизма клетки, не вызывают её повреждения. Но уровень АФК, который превышает её защитные способности, может вызывать серьёзные нарушения (например, истощение АТФ) и как результат – клеточную гибель. При некрозе мембрана клетки нарушается и содержимое высвобождается в окружающую клетку среду, что может привести к вторичным повреждениям окружающих клеток и тканей. Воспаление и окислительный стресс играют важную роль в развитии метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний, в первую очередь СД 2 типа и ИБС. Считается, что окислительный стресс при данной группе патологических процессов обусловлен метаболическими нарушениями (гипергликемией, дислипидемией, ожирением – компонентами МС) [Brownlee M., 2001; Boden G. et al., 2002; Evans J.L. et al., 2003; Itani S.I. et al., 2005; Winer S. et al., 2009; Yin J. et al., 2009].

Известно, что АФК могут способствовать развитию микрососудистых и сердечно-сосудистых осложнений у больных с сахарным диабетом [Ginsberg H.N., 2000; Duckworth W.C., 2001; Egan B.M. et al., 2001; Giacco F. et al., 2010] и способны, в частности, инициировать отклонения в секреции и активности инсулина [Maechler P. et al., 1999; Khamaisi M. et al., 2000].

В популяционных исследованиях продемонстрирована значимая связь между воспалительными маркерами, показателями липидного и углеводного обменов, ожирением и атеросклерозом [Festa A. et al., 2002; Duncan B.B. et al., 2003; Zeyda M. et al., 2008; Vachharajani V., 2009; Kiefer F.W et al., 2010; Itoch M. et al., 2011]. Наличие же хронического неспецифического воспаления при ожирении [Yudkin J.S. et al., 1999; Yudkin J.S. et al., 2000; Bays H. et al., 2004; Lee H. et al., 2013] в сочетании с инсулинорезистентностью, сахарным диабетом второго типа [Festa A. et al., 2000; Hoekstra T. et al., 2005; Harford K.A. et al., 2011; Makki K. et al., 2013; Piya M.K. et al., 2013] и атеросклероза на ранних стадиях [Festa A. et al., 2000; Lee H. et al., 2013] позволяет рассматривать воспаление как связующее звено между жировой тканью, метаболическими

нарушениями и сосудистыми заболеваниями [Butler A.E. et al., 2003; Шварц В.Я., 2009]. Повышенный уровень TNF- $\alpha$ , IL-6, высокочувствительного C-реактивного белка и других воспалительных медиаторов при МС и ожирении указывают на наличие воспаления в патогенезе МС [Aguirre V. et al., 2000; 2002; Saltiel A.R. et al., 2002; Yu C. et al., 2002; Ozcan U. et al., 2004; Dandona P. et al., 2005; Nakatani Y. Et al., 2005; Fernandez-Sanchez A. et al., 2011]. Основным источником цитокинов в организме являются клетки иммунной системы. Однако в доступной литературе убедительных данных о роли спонтанной продукции провоспалительных цитокинов и АФК мононуклеарными лейкоцитами крови при метаболическом синдроме мы не встретили.

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о том, что АФК способствуют наработке провоспалительных цитокинов в патогенезе воспаления, при этом в доступной литературе отсутствует информация о механизмах этого взаимодействия в патогенезе метаболического синдрома.

### **1.5 Роль воспаления жировой ткани в патогенезе метаболического синдрома**

В последние годы за рубежом появились данные о том, что в патогенезе метаболического синдрома и связанного с ним абдоминального ожирения существенную роль играет воспаление жировой ткани [Шварц В.Я., 2009]. Установлено, что воспаление жировой ткани вовлечено также в патогенез заболеваний, связанных патогенезом с метаболического синдрома (СД 2 типа, ИБС, неалкогольный стеатогепатит) [Шварц В.Я., 2013]. Считается, что ведущими факторами в развитии воспалительного процесса в жировой ткани при ожирении являются поступление в организм избыточного количества углеводов и жиров, нарушение секреции адипокинов, цитокинов и гипоксия жировой ткани [Шварц В.Я., 2013]. Связь выраженности воспаления жировой ткани со степенью ожирения указывает на патогенетическую роль нарушения обмена веществ. Так, повышение уровня метаболитов жирных кислот и глюкозы вследствие избыточного поступления в организм энергетических

субстратов и их накопления рассматривается как одна из ведущих причин развития воспаления жировой ткани. Кроме того, окисление липидов и глюкозы приводит к образованию АФК, которые активируют внутриклеточные киназы (ПКС, GNK, IKK) [Itoch M. et al., 2011; Шварц В.Я., 2013].

Известно, что при метаболическом синдроме увеличивается провоспалительная активность жировых клеток, играющая важную роль в хронизации воспаления. Преадипоциты в иммунных реакциях организма могут проявлять фагоцитарные и антибактериальные свойства [Charriere G. et al., 2003; Balamatsias D. et al., 2011]. Макрофаги и адипоциты влияют на степень развития воспалительных и метаболических механизмов в организме при ожирении. По функциональным способностям эти клетки схожи. Сами макрофаги участвуют в атерогенезе, так как, захватывая и удерживая липиды, превращаются в «пенистые» клетки. Макрофагам также свойственно при ожирении в большом количестве накапливаться в жировой ткани [Weisberg S.P. et al., 2003; Xu H. et al., 2003; Cancello R., 2006; Harman-Boehm I. et al., 2007].

Возникающие при хроническом воспалении нарушения иммунной системы (в частности иммуносупрессии) могут сохраняться довольно продолжительное время [Лебедев К.А. et al., 2003]. Исследователи пришли к выводу, что провоспалительные цитокины, продуцирующиеся макрофагами, значительно изменяют метаболическую и секреторную деятельность адипоцитов [Wellen K.E. et al., 2003]. Это объясняет выраженные нарушения липидного обмена, сопровождающие воспаление жировой ткани. Изменения секреции адипокинов и цитокинов при ожирении играют важную патогенетическую роль в развитии атеросклероза, инсулинорезистентности, метаболического синдрома, СД 2 типа, а также воспаления жировой ткани [Bouloumie A. et al., 2001; Makowski L. et al., 2001; Neels J.G. et al., 2006, Gustafson B. et al., 2010; Иванов В.В. и соавт., 2013].

Жировая ткань секретирует, кроме цитокинов, гормоноподобные вещества, среди которых наибольший интерес у исследователей вызывают лептин, адипонектин, висфатин и резистин, роль которых в патогенезе

воспаления при метаболическом синдроме установлена, но изучена недостаточно.

Воспаление жировой ткани при ожирении сопровождается увеличением секреции лептина, компонентов ренин-ангиотензиновой системы, провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) [Lord G., 2002] и резистина [Mu H. et al., 2006].

В исследовании, проведенном на 879 больных метаболическим синдромом с ИБС, резистин проявил себя как предиктор атерогенеза [Reilly M.P. et al., 2005]. Однако другие исследователи не нашли корреляции между уровнем резистина и выраженностью атеросклероза [Kunnari A. et al., 2006]. Установлено, что резистин повышает секрецию адгезивных молекул в эндотелиальных клетках [Vendrell J. et al., 2004]. При действии резистина стимулируется миграция гладкомышечных клеток. С использованием гистохимического метода было показано, что высокая концентрация резистина в крови сочетается с макрофагальной реакцией в атеросклеротических бляшках [Jung H.S. et al., 2006]. Обработка макрофагов резистином приводила к накоплению в них липидов, а также к повышению секреции провоспалительных цитокинов [Silswal N. et al., 2005; Xu W. et al., 2006].

Адипонектин секретируется исключительно клетками жировой ткани. В то же время, в отличие от других адипоцитокинов (лептин, резистин), концентрация которых в крови увеличивается пропорционально нарастанию массы жировой ткани, уровень адипонектина в плазме при ожирении снижается [Chandron M. et al., 2003; Бабак О.Я., Клименко Н.Н., 2010]. Установлено, что уровень адипонектина в плазме имеет положительную корреляционную взаимосвязь с чувствительностью к инсулину, при этом низкий уровень адипонектина в плазме предшествует развитию инсулинорезистентности. Было установлено, что адипонектин снижает инсулинорезистентность, стимулируя фосфорилирование тирозина (рецептора инсулина) и усиливая действие инсулина в скелетной мышце и ткани печени [Salmenniemi U. et al., 2004; Бабак О.Я., Клименко Н.Н., 2010]. Другой механизм влияния адипонектина на

инсулинорезистентность заключается в снижении поступления жирных кислот в печень и стимуляции их окисления путем активации протеинкиназы, что приводит к уменьшению процессов глюконеогенеза в печени и снижению синтеза липопротеидов очень низкой плотности. Следовательно, прогрессирующая инсулинорезистентность при абдоминальном ожирении является наглядным показателем дисбаланса адипоцитокинов [Unger R.H., 2002; Бабак О.Я., Клименко Н.Н., 2010; Груздева О.В., 2015]. Результаты исследований последних лет позволяют предположить, что механизм развития метаболического синдрома нельзя объяснить только инсулинорезистентностью [Dandona P. et al., 2002; Klein B.E. et al., 2002; Карпов Ю.А. и соавт., 2003; Meigs J.V. et al., 2004]. Адипонектин несёт протективную функцию как в отношении сосудистой стенки, так и инсулинорезистентности. При низком уровне концентрации адипонектина в сыворотке крови частота различных ССЗ возрастает. Его секреция снижена у больных с манифестной формой ИБС независимо от возраста, веса и других факторов риска [Kumada M. et al., 2003; Nakamura Y. et al., 2004], а также резко падает при остром инфаркте миокарда [Kojima S. et al. 2003]. Высокий уровень адипонектина ассоциируется с низким риском развития инфаркта миокарда у мужчин [Pischon T. et al., 2004] и снижением риска развития ИБС у больных диабетом [Schulze M.V. et al., 2005]. Кроме того, он модифицирует отдельные функции моноцитов и макрофагов: тормозит рост клеток-предшественниц миеломоноцитов, фагоцитоз, продукцию TNF- $\alpha$  макрофагами [Yokota T. et al., 2000], а также угнетает превращение макрофагов в пенистые клетки [Ouchi N. et al., 2001] – важнейший этап атерогенеза. Адипонектин угнетает адгезию моноцитов к эндотелию, стимулированную TNF- $\alpha$  [Ouchi N. et al., 1999, 2007].

О висфатине и его роли в патогенезе метаболического синдрома на сегодняшний день известно не так много. Предположительно, свое биологически активное действие висфатин оказывает как через специфические, так и через инсулиновые рецепторы. Предположительно висфатин принимает участие в патогенезе сахарного диабета, в особенности его сосудистых

осложнений [Kadoglou N.P. et al., 2010]. Существуют данные, что сам адипокин выполняет роль фактора роста для юных форм В-лимфоцитов, выполняя тем самым иммунную функцию. Показано также, что висфатин влияет на продукцию TNF- $\alpha$ , IL-6 и IL-10 клетками жировой ткани [Tanigawa T. et al., 2004; Кузьмина-Крутецкая С.Р., Репина М.А., 2011].

Приводятся данные о том, что степень смещения уровня адипокинов коррелирует с ожирением, при этом в большей степени с увеличением объёма висцеральной жировой ткани [Wellen K.E. et al., 2005]. Особенностью воспалительного процесса при метаболическом синдроме (предположительно) является взаимосвязь метаболических и иммунных нарушений в организме. Инсулинорезистентность поддерживает воспаление в организме при снижении противовоспалительного эффекта инсулина и повышении концентрации свободных жирных кислот [Grau A.J. et al., 2004; Boden G., 2011; Груздева О.В., 2015]. Лабораторные тесты показывают также, что метаболический синдром сопровождается повышением в крови уровней кортизола, норадреналина, инсулина, снижением содержания СТТ, нарушением баланса половых гормонов, что также может влиять на процесс воспаления жировой ткани [Балаболкин М.И., 2000; Бутрова С.А., 2001; Пищулин А.А. и соавт., 2001; Дедов И.И. и соавт., 2004].

Обобщая имеющиеся в литературе данные о механизмах воспаления при метаболическом синдроме, можно составить схему патогенеза воспаления в жировой ткани при нарушенных метаболических процессах. Жировая ткань секретирует провоспалительные адипокины, прежде всего TNF- $\alpha$ , и противовоспалительный адипокин адипонектин. TNF- $\alpha$  путём активации внутриклеточных киназ стимулирует наработку АФК, повышенный синтез провоспалительных цитокинов и молекул адгезии. Все это усиливает патологические процессы при метаболическом синдроме и ведет к окислению ЛПНП и дислипидемии, инсулинорезистентности и гипергликемии, а также к эндотелиальной дисфункции и атеросклерозу [Chan J.C.N. et al., 2002; Esposito

K. et al., 2002; Evans J.L. et al., 2002; Grimble R.F., 2002; Lyon C.J. et al., 2003; Ouchi N. et al., 2003].

Рассмотрев в обзоре литературы различные аспекты метаболического синдрома – основные его критерии, эпидемиологию, патогенез, оценив взаимосвязь воспаления и окислительного стресса, а также роль воспаления жировой ткани в патогенезе метаболического синдрома, можно прийти к заключению о том, что вклад воспаления жировой ткани в системный воспалительный ответ при метаболическом синдроме изучен не достаточно. В обсуждаемом аспекте особо нуждается в уточнении, на наш взгляд, роль функциональной активности мононуклеарных лейкоцитов крови.

Решению данной проблемы будет способствовать установление клинко-патогенетической взаимосвязи воспалительного процесса и метаболического синдрома; оценка особенности цитокинсекретирующей способности мононуклеарных лейкоцитов крови (фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерферон  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), интерлейкины (IL): IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 моноцитарный хемоаттрактант протеин 1 (MCP-1)) у больных с метаболическим синдромом; комплексная оценка цитокинпродуцирующей способности (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , MCP-1, IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10) клеток висцеральной жировой ткани; составление диагностически значимой панели маркеров воспаления при метаболическом синдроме, чему и посвящено данное исследование.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на кафедре патофизиологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России), в НОЦ молекулярной медицины ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, а также на базе ОГАУЗ «Томская районная больница» и хирургического отделения ОГАУЗ «Городская клиническая больница № 3».

### 2.1 Характеристика обследованных больных

Объектом настоящего исследования явились 90 пациентов с гипертонической болезнью (ГБ), диагностированной в соответствии с положениями, отраженными в национальных руководствах по кардиологии [Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г., 2007], в сочетании с метаболическим синдромом (МС), диагностированным согласно критериям ВНОК [Мычка В.Б. и соавт., 2010], в возрасте от 21 до 70 лет (средний возраст - 56 (51;63) лет). Из них 57 человек были обследованы амбулаторно, 33 пациента – в условиях стационарного лечения в отделении хирургии. Абсолютное большинство обследованных составили женщины (85,5 %, n=77). Ассоциированные с метаболическим синдромом заболевания (ИБС, СД 2 типа, ГБ) диагностировали в соответствии с положениями, отраженными в национальных руководствах по кардиологии [Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г., 2007] и эндокринологии [Дедов И.И., Мельниченко Г.А., 2009] соответственно. Клиническая характеристика пациентов исследуемой группы представлена в таблице 7.

Таблица 7

## Клиническая характеристика пациентов с артериальной гипертензией

Признак	n	%
АГ или установленный диагноз ГБ	90	100
АО	90	100
Дислипидемия:		
- повышение концентрации ЛПНП	56	62,2
- снижение концентрации ЛПВП	22	24,4
- гипертриацилглицеролемия	36	40
Гипергликемия	21	23,3
СД 2	29	32,2
ИБС	24	26,6
ЖКБ	37	41,1
Наследственная предрасположенность:		
- АО	41	45,5
- АГ	45	50
- СД 2	18	20
- ИБС	30	33,3
- ЖКБ	10	11,1
Курение	26	28,8

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, ГБ – гипертоническая болезнь, АО – абдоминальное ожирение, СД 2 – сахарный диабет 2 типа, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЖКБ – желчнокаменная болезнь, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности.

При подборе пациентов обязательно учитывались такие критерии, как отсутствие осложнений СД 2 типа и ИБС, а также наличие информированного согласия на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России (регистрационный № 2854 от 09.11.11 г.).

Критериями включения явились: центральный (абдоминальный) тип ожирения – окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин, а также дополнительные критерии: артериальная гипертензия (АД  $\geq$  130/85 мм рт. ст.), повышение уровня триацилглицеролов ( $\geq$  1,7 ммоль/л), снижение уровня ХС ЛПВП ( $<$ 1,0 ммоль/л у мужчин;  $<$ 1,2 ммоль/л у женщин),

повышение уровня ХС ЛПНП ( $> 3,0$  ммоль/л), гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак  $\geq 6,1$  ммоль/л), нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах  $\geq 7,8$  и  $\leq 11,1$  ммоль/л). Наличие у пациента центрального ожирения и двух дополнительных критериев являлось основанием для диагностирования у него метаболического синдрома.

Критериями исключения явились: возраст менее 20 и старше 70 лет, наличие острых и обострений хронических воспалительных сопутствующих заболеваний, злокачественных новообразований, системных заболеваний соединительной ткани, алкоголизма, наркомании.

У 45 обследованных пациентов была выявлена дислипидемия, у 1/4 больных обнаружена гипергликемия натощак. Из 29 пациентов с СД 2 типа 10 пациентов получали сахароснижающие препараты из группы бигуанидов. Основной клинической формой ИБС, диагностированной у 24 пациентов, была стенокардия напряжения I и II функционального классов (ФК).

Пациенты с ЖКБ, установленной на основании ультразвукового исследования (УЗИ) желчного пузыря, находились в период стойкой ремиссии заболевания.

Абсолютное большинство пациентов с ГБ в течение различного времени (в зависимости от продолжительности анамнеза АГ) получали антигипертензивную терапию или в виде комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и диуретика ( $n=46$ , 51,1 %), или в сочетании  $\beta$ -адреноблокатора и диуретика ( $n=22$ , 24,4 %), или комбинацию блокаторов медленных кальциевых каналов и диуретика ( $n=18,2$  %) в индивидуально подобранных дозах. В качестве диуретического средства всем пациентам был назначен индапамид. Данный препарат существенно не влияет на метаболизм и показан пациентам такого профиля. При указанной терапии целевой уровень АД ( $<130/85$  мм рт. ст.) [Мычка В.Б. и соавт., 2010] был достигнут у большинства больных (94,4 %,  $n=85$ ), который поддерживался на

всем протяжении периода наблюдения без необходимости в коррекции терапии.

Группу контроля составили 24 практически здоровых донора без признаков МС, которые, согласно критериям ВОЗ, не имели хронических заболеваний в стадии обострения, не были освобождены от работы по поводу острого заболевания, были сопоставимы с обследованной группой больных по полу и возрасту.

40 пациентов с ГБ были включены в 8-ми недельное открытое проспективное неконтролируемое исследование. На момент первого обследования ни один из пациентов не получал гиполипидемическую терапию. Всем больным после предварительного обследования назначался аторвастатин (липримар® – Pfizer Inc., Нью-Йорк, США) в индивидуально подобранной дозе (от 20 до 40 мг в сутки), достаточной для достижения целевого уровня липидов крови, определяемого исходя из категории общего сердечно-сосудистого риска [Российские рекомендации (V пересмотр)]. Весь объем обследования был проведен дважды, до и после 8-ми недельной терапии аторвастатином.

Распределение здоровых доноров и пациентов в соответствии с использованными методами исследования представлены в таблице 8.

**Таблица 8**

**Распределение здоровых доноров и пациентов с метаболическим синдромом в соответствии с использованными методами исследования**

Методы исследования	Здоровые доноры (n)	Пациенты с метаболическим синдромом (n)
Оценка метаболических нарушений (углеводного обмена, липидного обмена, пуринового обмена) биохимическими методами исследования	24	90
Определение концентрации белков острой фазы в сыворотке крови биохимическим методом исследования	20	80

Продолжение таблицы 8

Методы исследования	Здоровые доноры (n)	Пациенты с метаболическим синдромом (n)
Культивирование мононуклеарных лейкоцитов культуральным методом исследования	24	76
Оценка экспрессии CD4, CD8, CD36 маркеров мононуклеарными лейкоцитами методом проточной цитофлуориметрии	24	74
Оценка продукции АФК мононуклеарными лейкоцитами методом проточной цитофлуориметрии	24	72
Определение концентрации цитокинов (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , MCP-1, IL-1 $\beta$ , 2, 4, 6, 8, 10) в супернатантах мононуклеарных лейкоцитов методом иммуноферментного анализа	10	52
Определение концентрации адипокинов (резистина, лептина, адипонектина, висфатина) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа	10	52
Культивирование клеток жировой ткани (адипоцитов, мезенхимальных стромальных клеток) культуральным методом исследования	6	33
Определение концентрации цитокинов (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , MCP-1, IL-1 $\beta$ , 2, 4, 6, 8, 10) в супернатантах жировой ткани методом иммуноферментного анализа	6	30

Запланированный объем клинических и лабораторных методов исследования проводился в стандартных условиях утром натощак до назначения лекарственной терапии и проведения инструментальных методов исследования.

## **2.2 Материал исследования**

Материалом исследования являлись цельная венозная кровь и образцы висцеральной жировой ткани. Забор венозной крови у пациентов осуществлялся из локтевой вены утром строго натощак до проведения лекарственной терапии и проведения диагностических методов исследования (рентгенография, эндоскопия, УЗИ).

Взятие крови проводили после тщательной обработки участка кожи над пунктируемой веной ватным тампоном, смоченным 70 % этиловым спиртом (пункцию выполняли после испарения дезинфицирующего средства с участка кожи), одноразовой иглой с широким просветом самотеком (или при незначительном разрежении) в вакуумные пробирки:

- 9 мл без добавления антикоагулянтов («Vacuette», Австрия). Образцы сыворотки крови получали путем центрифугирования цельной венозной крови в течение 10 мин при 1,5 тысяч оборотов в минуту. Сыворотку раскапывали в маркированные пробирки «Эппендорф» объёмом 1,5 мл (Италия) по 400–600 мкл и замораживали в морозильной камере при  $-70^{\circ}\text{C}$ ;

- 4 мл без добавления антикоагулянтов («Vacuette», Австрия). Образцы сыворотки крови также получали путем центрифугирования цельной венозной крови в течение 10 мин при 1,5 тысяч оборотов в мин. В дальнейшем сыворотка использовалась для биохимического исследования на анализаторе закрытого типа «HORIBA ABX Pentra 400» (Франция);

- 4 мл с добавлением 3,8 % Sodium Citrate («Puth», Китай) для дальнейшего определения концентрации фибриногена;

- 9 мл с добавлением ЭДТА-К3 («Improve», Китай) для культивирования клеточных культур;

Для оценки функциональных свойств жировой ткани (ЖТ) использовали образцы висцеральной жировой ткани в объеме 2 см<sup>3</sup>, полученной из большого сальника пациентов в ходе эндоскопической плановой холецистэктомии, проводимой по показаниям. Образец помещали в стерильный флакон с холодным физиологическим раствором и антибиотиком широкого спектра действия (гентамицин, 40 мг/мл) для культуральных методов исследования.

## **2.3 Методы исследования**

### **2.3.1 Клинические методы исследования**

Клиническое обследование включало расспрос и объективные методы исследования (осмотр, пальпацию, перкуссию и аускультацию).

Расспрос пациентов включал сбор жалоб и анамнеза. Анамнез учитывал срок основного заболевания, наличие сопутствующих заболеваний, ассоциированных с МС (ГБ, СД 2, ИБС, ЖКБ), факторов риска развития и тяжелого течения заболеваний, ассоциированных с МС: наследственная предрасположенность и образ жизни (низкая двигательная активность, нарушение питания, курение, злоупотребление алкоголем).

Расспрос и объективное исследование были направлены на выявление критериев исключения. Для этого оценивались следующие показатели: общее состояние, цвет кожи и доступных осмотру слизистых, характер распределения и выраженность подкожно-жировой ткани, наличие отеков, свойства лимфатических узлов, доступных для пальпации, свойства щитовидной железы, физическое состояние опорно-двигательного аппарата, легких, сердца, сосудов, органов брюшной полости и почек. Объективное исследование, кроме обычных методов, принятых в терапевтической практике для больных кардиологического профиля, включало тщательное антропометрическое исследование.

Для оценки степени ожирения и характера распределения жировой ткани были проведены измерения следующих антропометрических параметров: масса тела, рост, объём талии (ОТ), объём бёдер (ОБ), сагиттальный абдоминальный

диаметр. Масса тела (кг) измерялась с помощью медицинских весов («РП – 150 МГ», Россия), рост (м) – с помощью механического ростомера («РП», Россия). ОТ (см) определяли по линии, находящейся на середине расстояния между нижним краем реберной дуги и гребнем подвздошной кости, с помощью сантиметровой ленты, плотно облегающей тело. При этом пациент находился в вертикальном положении, руки его были скрещены на груди. Измерение проводили два раза в конце обычного выдоха для исключения влияния мышц брюшного пресса, брали среднее значение. Объем бёдер (см) определяли на уровне вертелов бедренных костей. Сагиттальный абдоминальный диаметр (см) измеряли в горизонтальном положении пациента.

Затем производили расчет следующих показателей: индекс массы тела (ИМТ) ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ), индекс ОТ/БО, объем общей жировой ткани (ООЖТ, л =  $1,36 \times \text{масса тела} / \text{рост} - 42$ ), объем висцеральной жировой ткани (ОВЖТ, л =  $0,731 \times \text{СД} - 11,5$ ), объем подкожной жировой ткани (ОПЖТ, л =  $\text{ООЖТ} - \text{ОВЖТ}$ ) [Sjostrom C.D., 1997; Бекезин В.В., 2004]. Абдоминальный тип ожирения устанавливался при значении ОТ > 80 см для женщин и > 94 см – для мужчин, при ОТ/ОБ > 0,9 и сагиттальном абдоминальном диаметре > 25 см [Маколкин В.И., 2010; Мычка В.Б., 2010].

Клиническое обследование пациентов (n=39: n=6 – пациенты группы сравнения, не имеющие признаков МС, n=33 – пациенты с МС) хирургического отделения проводилось по специально разработанному алгоритму, направленному на выявление активности воспалительного процесса в желчном пузыре и подсчет интегрального клинического показателя. Для этого при расспросе и объективном исследовании больных анализировали параметры, в большей степени отражающие степень активности общего и местного воспалительного процесса и тяжесть обострения заболевания (хронического холецистита) (табл. 9).

Таблица 9

**Диагностическая значимость клинических симптомов  
при желчно-каменной болезни**

Признаки	Градации признака	Диагностический коэффициент
<b>Болевой синдром</b>		
Локализация боли	*Нет	1
	*Правое подреберье	2
	*Правое и левое подреберья	3
	*По всему животу	4
Интенсивность боли	*Нет	1
	*Слабая	2
	*Умеренная	3
	* Сильная	4
	*Нестерпимая	5
Частота болевых ощущений	*Нет	1
	*Очень редко	2
	*После погрешностей в диете	3
	*Постоянная	4
Болезненность при пальпации	*Нет	1
	*Умеренная	2
	*Выраженная	3
	*Резко выраженная	4
<b>Синдром биллиарной диспепсии</b>		
Тошнота	*Нет	1
	*Редко	2
	*После погрешностей в диете	3
	*По утрам	4
	*Постоянная	5
Горечь во рту	*Нет	1
	*По утрам	2
	*Постоянная	3
Рвота	*Нет	1
	*Редко	2
	*Каждый день	3
<b>Синдром общей воспалительной реакции</b>		
Слабость	*Нет	1
	*Есть	2
Потливость	*Нет	1
	*Есть	2
Температура тела	*Нормальная (до 37 °С)	1
	*Субфебрильная (37-38 °С)	2
	*Фебрильная (выше 38 °С)	3
Индекс воспаления клинический (ИВ <sub>к</sub> )		

К ним отнесли: выраженность симптомов болевого синдрома, симптомов билиарной диспепсии, симптомов синдрома общей воспалительной реакции. Каждый клинический признак оценивался в баллах. Затем рассчитывался удельный вес диагностического коэффициента по формуле:  $\text{уд. вес} = x/n$ , где  $n$  – количество градаций признака,  $x$  – диагностический коэффициент (ДК), выбранный из таблицы для пациента.

Затем определяли индекс воспаления клинический (ИВ<sub>к</sub>), как сумму удельного веса диагностических коэффициентов всех выявленных симптомов. При значении ИВ<sub>к</sub> до 5,4 определяли минимальную, при значении от 5,4 и до 7,5 – среднюю, а при значении более 7,5 – выраженную степень воспаления (патент 2503400 от 10.01.2014). Из исследования были исключены пациенты, имевшие выраженную степень воспаления.

### **2.3.2 Лабораторные методы исследования**

Часть биохимических показателей определяли в биохимической лаборатории ОГАУЗ «Томская районная больница» (заведующая – Л.В. Бровченко). Остальные лабораторные исследования проводились на базе НОЦ Молекулярной медицины ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России (руководитель – канд. мед. наук Е.В. Шахристова). Дизайн исследования представлен в таблице 10.

#### **2.3.2.1 Оценка метаболических нарушений**

Биохимическое исследование проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе закрытого типа «HORIBA ABX Pentra 400» (Франция) на основе оценки сыворотки крови, полученной после центрифугирования цельной крови при скорости 1,5 тыс оборотов в течение 10 мин. Для определения концентрации биохимических параметров, характеризующих углеводный, липидный и пуриновый обмена, использовали наборы реагентов «ABX Pentra 400» (Франция), готовые к применению.

## Дизайн исследования

Венозная кровь	Жировая ткань
<p>1. Оценка нарушения углеводного обмена (определение концентрации глюкозы, лактата, инсулина) в сыворотке крови, расчёт индекса НОМА-IR).</p> <p>2. Оценка нарушений липидного обмена (определение концентрации в сыворотке крови триацилглицеролов, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, липопротеинов высокой плотности, неэстерифицированных жирных кислот).</p> <p>3. Оценка нарушений пуринового обмена (определение концентрации мочевой кислоты) в сыворотке крови.</p> <p>4. Определение концентрации гормонов жировой ткани в сыворотке крови (резистина, лептина, адипонектина, висфатина).</p> <p>5. Определение концентрации маркеров системного воспаления (С-реактивного белка, фибриногена, неоптерина, гомоцистеина) в сыворотке крови.</p> <p>6. Оценка безопасности лечения аторвастатином (определение концентраций в сыворотке крови АЛТ, АСТ, креатинфосфокиназы).</p> <p>7. Культуральные методы исследования (выделение и культивирование мононуклеарных лейкоцитов крови):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- без добавления аторвастатина,</li> <li>- с добавлением аторвастатина.</li> </ul> <p>8. Определение экспрессии CD4, CD8, CD36 – маркеров мононуклеарными лейкоцитами крови.</p> <p>9. Оценка спонтанной продукции активных форм кислорода мононуклеарными лейкоцитами крови.</p> <p>10. Оценка спонтанной продукции цитокинов мононуклеарными лейкоцитами крови.</p>	<p>1. Культуральные методы исследования (выделение адипоцитов и мезенхимальных стромальных клеток (МСК) и культивирование клеток биоптата висцеральной жировой ткани).</p> <p>2. Оценка спонтанной продукции активных форм кислорода в адипоцитах и МСК жировой ткани.</p> <p>3. Оценка спонтанной продукции цитокинов биоптатом и клетками висцеральной жировой ткани (адипоцитами и МСК).</p>
Статистический анализ данных	

### **2.3.2.1.1 Оценка нарушений углеводного обмена**

В ходе настоящего исследования проводили оценку нарушения углеводного обмена путём определения уровня глюкозы, лактата, инсулина, а также рассчитывали индекс НОМА.

#### **Определение концентрации глюкозы**

Содержание глюкозы в сыворотке крови определяли высокоспецифичным и точным гексокиназным методом с помощью набора реагентов ABX Pentra Glucose НК СР (Франция), готовых к использованию. Результаты выражали в ммоль/л.

#### **Определение концентрации лактата**

Концентрацию лактата в сыворотке крови определяли ферментативным колориметрическим методом. Измерение основано на методе Триндера. Лактат является одним из промежуточных метаболитов гликолиза, включая систему поддержания рН крови. Лактатоксидаза вызывает выделение пероксида водорода, который реагирует с 4-аминоантипирином и ЭСПАС в присутствии пероксидазы с образованием окрашенного комплекса. Интенсивность окрашивания пропорциональна концентрации лактата в образце. Использовали набор реагентов «ABX Pentra Lactic Acid СР», готовых к применению. Результаты выражали в ммоль/л.

#### **Определение концентрации инсулина**

Концентрацию инсулина в сыворотке крови определяли с помощью твердофазного иммуноферментного "сэндвичевого" метода (ELISA) набором производства «Monobind Inc. Insulin Test System» (США) согласно рекомендации производителя тест-системы.

В соответствующие лунки микропланшета вносили по 50 мкл контролей, стандартов с известными концентрациями (0-300 мкМЕ/мл) и исследуемых образцов. Добавляли в каждую ячейку по 100 мкл ферментного конъюгата.

После осторожного перемешивания в течение 20-30 сек планшет закрывали и инкубировали в течение 120 мин при комнатной температуре 20–27 °С. После трёх циклов промывки и полной аспирации оставшейся в ячейках жидкости во все лунки вносили по 100 мкл рабочего раствора субстрата и инкубировали в течение 15 мин при комнатной температуре. Реакцию останавливали добавлением в каждую лунку 50 мкл стоп-реагента. Через 30 мин проводили измерение оптической плотности с помощью фотометра для микропланшетов «Multiscan EX» («ThermoLabSystems», Финляндия) при длине волны 450 нм. Концентрацию инсулина в сыворотке крови рассчитывали по калибровочной кривой. Результаты выражали в мкЕд/мл.

### **Оценка инсулинорезистентности**

Для диагностики инсулинорезистентности (ИР) использовали малую модель гомеостаза (Homeostasis Model Assesment – НОМА). Значения индекса НОМА-IR более 2,77 соответствует ИР. Индекс НОМА рассчитывали по формуле:

$$\text{НОМА-IR} = \frac{\text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин (мкЕд/мл)}}{22,5(\text{мкЕд/мл}) / 22,5}.$$

#### **2.3.2.1.2 Оценка нарушений липидного обмена**

Для оценки нарушений липидного обмена определяли концентрации триацилглицеролов, общего холестерина, липопротеинов низкой и высокой плотности, а также концентрацию неэстерифицированных жирных кислот.

#### **Определение концентрации триацилглицеролов (ТАГ)**

Триацилглицеролы определяли ферментативным методом. Для этого использовали набор реагентов «ABX Pentra Triglycerides CP», готовый к использованию. Результаты выражали в ммоль/л.

### **Определение концентрации общего холестерина (ОХС)**

ОХС определяли с помощью ферментативного фотометрического теста «CHOD-PAP». Холестерин определяли после ферментативного гидролиза и окисления. В качестве индикатора окраски использовался хинонимин, образующийся из фенола и 4-аминоантипирина при действии перекиси водорода при каталитическом воздействии пероксидазы (реакция Триндера). Использовали набор реагентов «ABX Pentra Cholesterol CP», готовый к использованию. Результаты выражали в ммоль/л.

### **Определение концентрации липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)**

Метод с использованием набора «ABX Pentra LDL Direct CP» является прямым методом измерения концентрации ЛПНП в сыворотке, не требует какой-либо дополнительной обработки образца и не включает стадию центрифугирования.

ЛПНП определяли с помощью двухреагентной методики, основанной на свойствах уникального детергента. Детергент, входящий в состав реагента R1, растворяет все липопротеины, кроме ЛПНП. Высвобождающийся холестерин расщепляется посредством холинэстеразы и холестериноксидазы и не формирует окрашенных соединений. Второй реагент растворяет оставшиеся частицы ЛПНП, которые связываются с хромогенным веществом для формирования цветной реакции. Ферментативная реакция с ЛПНП, связанными с хромогенным веществом, дает окрашенный раствор; при этом степень окраски пропорциональна содержанию ЛПНП в образце. Результаты выражали в ммоль/л.

### **Определение концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛПВП)**

Метод с использованием набора «ABX Pentra HDL Direct CP» является прямым методом измерения концентрации ЛПВП в сыворотке, минуя стадии преципитации и центрифугирования. Метод основан на свойствах уникального детергента, а также на усилении реакции холестериноксидазы с не-ЛПВП

неэстерифицированным холестерином при растворении ЛПВП с помощью детергента. При добавлении первого реагента происходит ферментативная реакция не-ЛПВП холестерина с образованием пероксида. Пероксид поглощается в пероксидазной реакции с DSBmT с образованием бесцветного продукта. Второй реагент содержит детергент, растворяющий ЛПВП, холестеринэстеразу и хромогенное вещество, обеспечивающее реакции цветность. Результаты выражали в ммоль/л.

### **Определение концентрации неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК)**

Для количественного определения *in vitro* НЭЖК в сыворотке крови использовали биохимический метод. Процедуру выполнения анализа проводили согласно инструкции, предлагаемой производителем тест-системы («Randox Laboratories Limited», Великобритания).

Метод основан на том, что НЭЖК в присутствии ацетил СоА синтетазы вступает в реакцию с АТФ и СоА с образованием ацетил СоА и АМФ. Далее, при воздействии фермента пероксидазы перекись и продукты промежуточной реакции разлагаются до пурпурно окрашенного раствора и воды.

Для оценки содержания НЭЖК микропипеткой вносили по 50 мкл «0 дозы» контролей, стандартов с известными концентрациями в соответствующие кюветы. В остальные кюветы вносили исследуемые образцы сыворотки в объеме 50 мкл. Далее добавляли во все кюветы раствор R1 (смесь поставляемого в наборе фосфатного буфера и Ацетил Коэнзим А синтетазы, аскорбат оксидазы, коэнзим А, 4-аминоантипирин) в количестве 1,0 мл, смешивали и инкубировали при 37 °С в течение 10 мин. Затем добавляли 2,0 мл раствора R2 (смесь энзима дилуэнта и малеимида с энзим реактивом: ацетил коэнзим А оксидазой, пероксидазой, N-этил-N-(2гидрокси-3-сульфопроприл) m-толуидин (TOOS)), смешивали, инкубировали при 37 °С в течение 10 минут. Измерение оптической плотности проводили с помощью спектрофотометра («СФ-2000-20», ЗАО «ОКБ Спектр», Россия) при длине волны 550 нм.

Концентрацию НЭЖК в сыворотке крови вычисляли по калибровочной кривой. Результаты выражали в ммоль/л.

### **2.3.2.1.3 Оценка нарушений пуринового обмена**

Для изучения нарушений пуринового обмена в ходе исследования определяли уровень мочевой кислоты. Концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови оценивали с помощью энзиматического определения по методу Триндера. Для этого использовали набор реагентов «ABX Pentra Uric Acid CP», готовых к применению. Результаты выражали в ммоль/л.

### **2.3.2.2 Оценка безопасности лечения аторвастатином**

С этой целью определяли концентрацию трансаминаз и креатинфосфокиназы до и на фоне лечения, согласно рекомендациям ВНОК [Мычка В.Б. и соавт., 2010].

#### **Определение активности трансаминаз: аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ)**

Концентрацию АЛТ и АСТ определяли с помощью оптимизированного УФ-теста в соответствии с рекомендациями Международной Федерации клинической химии (МФКХ, IFCC) модифицированным методом без пиридоксальфосфата с использованием наборов реагентов «ABX Pentra ALT CP» и «AST CP», готовых к использованию. Результаты выражали в ед/л.

#### **Определение активности креатинфосфокиназы (КФК)**

Концентрацию КФК определяли с помощью оптимизированного УФ-теста в соответствии с рекомендациями Международной Федерации Клинической Химии (МФКХ, IFCC) с помощью набора реагентов «ABX Pentra CK-NAC CP», готовых к использованию. Результаты выражали в ед/л.

### **2.3.2.3 Определение концентрации гормонов жировой ткани**

С целью оценки продукции гормонов жировой ткани определяли содержание в сыворотке крови резистина, лептина, адипонектина, висфатина.

#### **Определение концентрации резистина**

Для определения концентрации резистина в сыворотке крови у пациентов с метаболическим синдромом использовали твердофазный иммуноферментный "сэндвичевый" метод (ELISA). Процедуру выполнения иммуноферментного анализа проводили согласно инструкции, предлагаемой производителем тест-системы («Mediagnost Resistin ELISA», Германия).

Для оценки содержания резистина в сыворотке крови микропипеткой вносили по 100 мкл «0 дозы» контролей, стандартов данных образцов с известными концентрациями (0-1000 пг/мл) в соответствующие ячейки. В остальные лунки вносили исследуемые образцы сыворотки в объеме 100 мкл разведённых образцов. Инкубировали в течение 120 мин при комнатной температуре. После нескольких циклов промывки в каждую лунку вносили 100 мкл конъюгата антител (биотинилированные антитела) и инкубировали в течение 60 мин при 25 °С. После нескольких циклов промывки в каждую лунку вносили 100 мкл ферментного конъюгата (стрептавидин-пероксидаза) и инкубировали в течение 30 мин при 25 °С. После нескольких циклов промывки в каждую ячейку добавляли по 100 мкл рабочего раствора субстрата и инкубировали в течение 30 мин в темноте при комнатной температуре 25 °С. После инкубации останавливали реакцию добавлением во все лунки 100 мкл стоп-реагента (0,2 М серной кислоты). Измерение оптической плотности проводили с помощью фотометра для микропланшетов «Multiscan EX» («ThermoLabSystems», Финляндия) при длине волны 450 нм. Концентрацию гормона в сыворотке крови вычисляли по калибровочной кривой. Результаты выражали в нг/мл.

### **Определение концентрации лептина**

Для определения концентрации лептина в сыворотке крови использовали твердофазный иммуноферментный "сэндвичевый" метод.

Процедуру выполнения иммуноферментного анализа проводили согласно инструкции, предлагаемой производителем тест-системы («Diagnostics Biochem Canada Inc. Leptin ELISA», Канада). Для оценки содержания лептина в сыворотке крови микропипеткой вносили по 20 мкл «0 дозы» контролей, калибровочных растворов с известными концентрациями (0-100 нг/мл) и исследуемых образцов в соответствующие ячейки. В остальные лунки вносили исследуемые образцы сыворотки в объеме 20 мкл. Далее вносили по 80 мкл раствора моноклональных антител, конъюгированных с биотином во все ячейки. Инкубировали в течение 60 мин при 200 об/мин, и температуре 25 °С. После нескольких циклов промывки в каждую ячейку добавляли по 100 мкл раствора конъюгата стрептавидин/HRP. Инкубировали 30 минут при 200 об/мин, и температуре 25 °С. После нескольких циклов промывки добавляли 100 мкл субстрата тетраметилбензидина в каждую ячейку. Инкубировали на шейкере в течение 15 мин при температуре 25 °С. Далее вносили 50 мкл стоп-реагента (1 М серной кислоты) во все ячейки. Измерение оптической плотности проводили с помощью фотометра для микропланшетов «Multiscan EX» («ThermoLabSystems», Финляндия) при длине волны 450 нм. Концентрацию лептина в сыворотке крови вычисляли по калибровочной кривой. Результаты выражали в нг/мл.

### **Определение концентрации адипонектина**

Для определения концентрации адипонектина в сыворотке крови использовали твердофазный иммуноферментный "сэндвичевый" метод (ELISA). Процедуру выполнения иммуноферментного анализа проводили согласно инструкции, предлагаемой производителями тест-систем («Assaypro Assay Max Human Adiponectin ELISA Kit», США). Для оценки содержания адипонектина в сыворотке крови микропипеткой вносили по 50 мкл «0 дозы»

контролей, стандартов данных пептидов с известными концентрациями (0-50 нг/мл) в соответствующие ячейки. В остальные лунки вносили исследуемые образцы сыворотки в объеме 50 мкл. Инкубировали в течение 60 мин при температуре 25 °С. После нескольких циклов промывки в каждую лунку вносили по 50 мкл конъюгата антител (биотинилированные антитела) и инкубировали в течение 60 мин при температуре 25 °С. После нескольких циклов промывки в каждую лунку вносили по 50 мкл ферментного конъюгата (стрептавидин-пероксидаза) и инкубировали в течение 30 минут при температуре 25 °С. После нескольких циклов промывки в каждую ячейку добавляли по 50 мкл хромогенного субстрата и инкубировали в течение 10 мин при температуре 25 °С. После инкубации останавливали реакцию добавлением во все лунки 50 мкл стоп-реагента (0,5 М соляной кислоты). Измерение оптической плотности проводили с помощью фотометра для микропланшетов «Multiscan EX» («ThermoLabSystems», Финляндия) при длине волны 450 нм. Концентрацию гормона в сыворотке крови вычисляли по калибровочной кривой. Результаты выражали в нг/мл.

### **Определение концентрации висфатина**

Для определения концентрации висфатина в сыворотке крови использовали конкурентный иммуноферментный анализ. Процедуру выполнения иммуноферментного анализа проводили согласно инструкции, предлагаемой производителем тест-системы («RayBio Human/Mouse/Rat Visfatin Enzyme Immunoassay Kit», США). Для оценки содержания висфатина в сыворотке крови микропипеткой вносили по 100 мкл антител к висфатину в каждую лунку, инкубировали 90 мин при комнатной температуре 25 °С. После нескольких циклов промывки в каждую ячейку вносили по 100 мкл каждого стандарта с известными концентрациями (0-1000 нг/мл), положительного контроля и образцов в соответствующие лунки. Инкубировали 150 мин при комнатной температуре 25 °С. После нескольких циклов промывки вносили по 100 мкл приготовленного раствора конъюгата стрептавидин-пероксидазы во все

лунки, инкубировали в течение 45 мин при комнатной температуре 25 °С. После нескольких циклов промывки в каждую ячейку вносили по 100 мкл раствора субстрата тетраметилбензидина. Инкубировали 30 мин при комнатной температуре (25 °С) в темноте. Далее вносили по 50 мкл стоп-реагента (2 М серной кислоты) во все лунки. Измерение оптической плотности у образцов на определение гомоцистеина и висфатина проводили с помощью фотометра для микропланшетов «Multiscan EX» («ThermoLabSystems», Финляндия) при длине волны 450 нм. Концентрацию гормона в сыворотке крови вычисляли по калибровочной кривой. Результаты выражали в нг/мл.

#### **2.3.2.4 Определение концентрации маркеров системного воспаления в сыворотке крови**

##### **Определение концентрации С-реактивного белка (СРБ)**

Уровень СРБ определяли с помощью высокочувствительного латексного иммунотурбидиметрического теста. Этот метод основан на реакции агглютинации между СРБ и антителами к СРБ, связанными латексными частицами. Изменение абсорбции в ходе реакции пропорционально количеству СРБ в образце. Концентрацию СРБ рассчитывали на основании калибровки. Использовали набор реагентов, готовых к применению «ABX Pentra CRP CR» (Франция). Результаты выражали в мг/л.

##### **Определение концентрации фибриногена**

Фибриноген определяли хронометрическим методом по Clauss на коагулометре (ООО «ТЕХНОЛОГИЯ-СТАНДАРТ», Барнаул). Принцип метода заключается в определении времени свертывания разбавленной цитратной плазмы избытком тромбина. Время свертывания при этом пропорционально концентрации фибриногена, которую определяли по калибровочному графику. Результаты выражали в г/л.

### **Определение концентрации неоптерина**

Концентрацию неоптерина в сыворотке крови определяли с помощью твердофазного иммуноферментного "сэндвичевого" метода (ELISA) набором производства «IBL International GMBH. Neopterin ELISA» (Германия) согласно рекомендации производителя тест-системы.

В соответствующие лунки микропланшета вносили по 20 мкл контролей, стандартов с известными концентрациями (0-111 нмоль/л) и исследуемых образцов. Добавляли в каждую ячейку по 100 мкл ферментного конъюгата, после чего добавляли в каждую лунку 50 мкл антисыворотки к неоптерину. Закрывали планшет черной адгезивной пленкой и инкубировали в течение 90 минут при комнатной температуре. После четырёх циклов промывки и полной аспирации оставшейся в ячейках жидкости во все лунки вносили по 150 мкл ТМБ и инкубировали в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакцию останавливали добавлением в каждую лунку 150 мкл стоп-реагента. В течение 15 минут проводили измерение оптической плотности с помощью фотометра для микропланшетов «Multiscan EX» («ThermoLabSystems», Финляндия) при длине волны 450 нм. Концентрацию неоптерина в сыворотке крови рассчитывали по калибровочной кривой. Результаты выражали в нмоль/л.

### **Определение концентрации гомоцистеина**

Для определения концентрации гомоцистеина в сыворотке крови использовали конкурентный иммуноферментный анализ.

Процедуру выполнения иммуноферментного анализа проводили согласно инструкции, предлагаемой производителем тест-системы («Axis Homocysteine EIA», Шотландия). Микропипеткой в соответствующие лунки вносили по 25 предварительно разведённых по схеме, предложенной в инструкции калибраторов с известными концентрациями (2-50 мкмоль/л), образцов и контролей. Далее добавляли по 200 мкл моноклональных мышинных антител (анти-S-аденозил-L-гомоцистеин-антитела) в каждую лунку. Инкубировали в

течение 30 мин при комнатной температуре (25 °С). После нескольких циклов промывки в каждую ячейку вносили по 100 мкл ферментного конъюгата с кроличьими антимышиными антителами с пероксидазой хрена. Инкубировали 20 мин при комнатной температуре (25 °С). После нескольких циклов промывки вносили по 100 мкл ТМБ в каждую лунку. Инкубировали 10 мин при комнатной температуре (25 °С). Далее добавляли по 100 мкл стоп-реагента (0,8 М серная кислота). Измерение оптической плотности у образцов на определение гомоцистеина и висфатина проводили с помощью фотометра для микропланшетов «Multiscan EX» («ThermoLabSystems», Финляндия) при длине волны 450 нм. Концентрацию пептидов в сыворотке крови вычисляли по калибровочной кривой. Результаты выражали в мкмоль/л.

#### **2.3.2.5 Выделение моноклеарных лейкоцитов крови**

Выделение моноклеарных лейкоцитов периферической крови основано на разделении популяций клеток крови методом градиентного центрифугирования в стерильных условиях [Натвиг Дж. и соавт., 1980].

Цельную венозную гепаринизированную кровь (25 ЕД/мл) инкубировали 40-60 мин при 37°С для отделения плазмы от эритроцитов. Слой плазмы собирали пипеткой, наслаивали на градиент плотности Ficoll-Paque («Pharmacia», Швеция) ( $\rho=1,077$ ) в соотношении 1:2 и центрифугировали 15 мин при 1500 об/мин. Интерфазное кольцо моноклеарных клеток собирали в чистую центрифужную пробирку и трижды отмывали питательной средой RPMI-1640 («Вектор-Бест», Новосибирск), последовательно ресуспендируя и центрифугируя по 10 мин при 1500 об/мин. Надосадочную жидкость удаляли, а оставшийся осадок ресуспендировали в среде RPMI-1640 [Тотолян А.А. и соавт., 2002].

Жизнеспособность клеток оценивали с применением 0,5 % раствора трипанового синего («Serva», США), количество «мертвых» клеток, окрашенных в синий цвет, не превышало 5 % [Гольдберг Е.Д и соавт., 1992].

Количество клеток разводили до нужной концентрации питательной средой RPMI-1640 («Вектор-Бест», Новосибирск). Клеточный осадок ресуспендировали, забирали пипеткой необходимый объём для культивирования, оставшуюся часть клеточной суспензии использовали для оценки экспрессии CD-маркеров мононуклеарными лейкоцитами крови и продукции активных форм кислорода [Хаитов Р.М. и соавт., 1995].

### **2.3.2.6 Культивирование мононуклеарных лейкоцитов крови**

Для получения супернатантов выделенные мононуклеарные лейкоциты ресуспендировали в полной питательной среде, состоящей из 90 % RPMI-1640 («Вектор-Бест», Новосибирск), 10 % инактивированной (при 56 °С в течение 30 мин) эмбриональной телячьей сыворотки («Биолот», Санкт-Петербург, Россия), 15 мг/мл L-глутамин («Вектор-Бест», Новосибирск, Россия), 40 мг/мл гентамицина. Стандартизировали количество клеток в суспензии до  $1 \times 10^6$ /мл и культивировали в стерильных флаконах с полной культуральной средой в присутствии 1 мМ аторвастатина (липримар® - Pfizer Inc., Нью-Йорк, США). Клетки инкубировали в течение 24 ч при температуре 36,6 °С и 5 % CO<sub>2</sub> без митогена [Хаитов Р.М. соавт., 1995; Рыжикова С.Л. и соавт., 2009; Blaschke S. et al., 2009]. Для сравнения служили интактные пробы без внесения аторвастатина.

После инкубации пробирки встряхивали, центрифугировали в течение 10 мин при 1500 об/мин, супернатант собирали и разливали его в количестве 500 мкл в пробирку лабораторную типа "Эппендорф" 1,5 мл («FL medical s.r.l.», Италия). В дальнейшем супернатанты использовали для определения концентрации цитокинов.

Для оценки экспрессии CD-маркеров мононуклеарными лейкоцитами крови и продукции АФК лимфоциты отмывали от культуральной среды охлаждённым фосфатно-солевым буфером (ФСБ) (pH=7,2), ресуспендировали в

буфере (брали объём буфера, сохраняющий концентрацию  $1 \times 10^6$  клеток в 1 мл) и переносили в пробирки для проточного цитометра.

Для оценки цитокинсекретирующей функции, а именно способности синтезировать моноклеарными лейкоцитами крови фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерферона- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1 (MCP-1) и интерлейкины (IL) -1 $\beta$ , -2, -4, -6, -8, -10, формировали банк супернатантов.

### **2.3.2.7 Определение экспрессии CD4, CD8, CD36 – маркеров моноклеарными лейкоцитами крови**

Определение субпопуляционного состава моноклеарных лейкоцитов периферической крови путем оценки экспрессии CD-маркеров моноклеарными лейкоцитами крови проводили методом проточной цитофлуориметрии непосредственно в день выделения (*ex vivo*) и после инкубации в описанных выше условиях (*in vitro*).

После выделения моноклеарных лейкоцитов (*ex vivo*) и культивирования (*in vitro*) в пробирку добавляли 5 мл охлаждённого ФСБ (рН=7,2), ресуспендировали и центрифугировали в течение 15 мин при 1500 об/мин. Надосадок убирали. Далее 100 мкл суспензии клеток в концентрации  $1 \times 10^6$  кл/мл переносили в пробирку для проточного цитофлуориметра и добавляли 20 мкл стандартных антител к рецепторам CD4-PE, CD8-PE («Beckman Coulter», Франция) и CD36-FITC («BD bioscinces», США). Инкубировали в течение 15 мин при комнатной температуре в условиях полной изоляции от света.

Экспрессию CD-маркёров на поверхности клеток детектировали с помощью лазерного проточного цитофлуориметра FACS Canto II («Becton Dickinson», США). Полученный результат выражали в процентах от общего числа клеток.

### 2.3.2.8 Оценка продукции активных форм кислорода (АФК) мононуклеарными лейкоцитами крови

Принцип метода заключается в том, что дихлорфлуоресцеин диацетат (ДХФ-ДА) - краситель с заблокированной флуоресценцией, изначально не флуоресцирующий, пассивно проникая внутрь клетки, обрабатывается эстеразами, переходит в полярное соединение, неспособное диффундировать обратно из клетки. Дихлорфлуоресцеин после реакции с перекисью водорода, образующейся во время кислородного «взрыва», превращается во флуоресцирующее соединение. Для определения уровня АФК в чистую полистириновую пробирку переносили 90 мкл суспензии мононуклеарных лейкоцитов с исходной концентрацией  $1 \times 10^6$  клеток в 1 мл и добавляли 10 мкл рабочего раствора ДХФ-ДА («Sigma Aldrich», США). Клетки ресуспендировали и инкубировали в течение 20 мин при 37 °С. После инкубации мононуклеары осаждали при 1500 об/мин в течение 1 мин, однократно отмывали в 200 мкл ФСБ и ресуспендировали в 400 мкл ФСБ. Готовые пробы анализировали на FL-1 канале проточного цитофлуориметра FACS Canto II («Becton Dickinson», США), регистрируя флуоресценцию меченых клеток при  $E_{emis}=530$  нм [Дамбаева С.В. и соавт., 2001]. Уровень АФК в клетке рассчитывали как отношение суммарной интенсивности свечения к количеству мононуклеарных лейкоцитов. Результаты исследования выражали в условных единицах (усл.ед.). Параллельно ставили реакцию без добавления первичных антител - «отрицательный» контроль. «Положительный» контроль ставили с раствором  $H_2O_2$  в концентрации 100 мкмоль и 500 мкмоль (рис. 1).

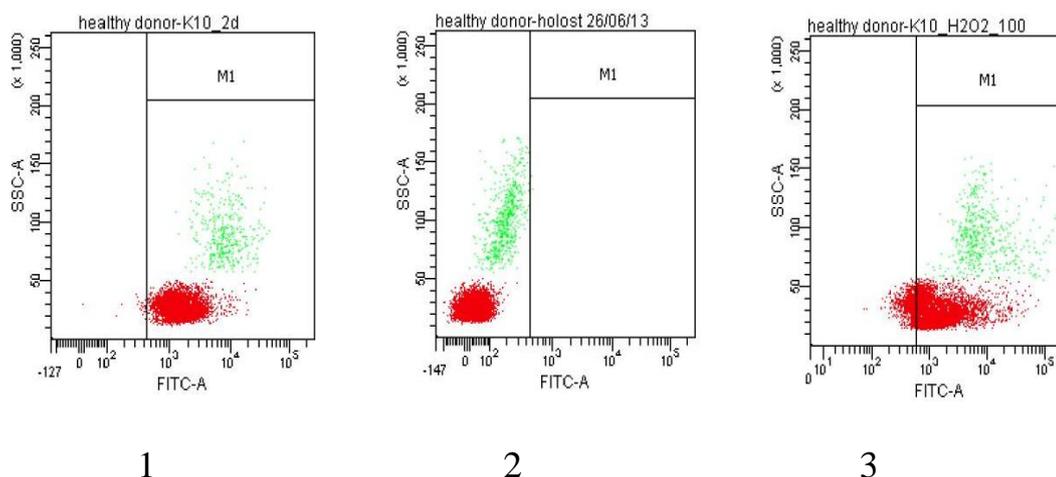


Рис. 1. Продукция активных форм кислорода мононуклеарными лейкоцитами: здоровых доноров (1), «отрицательный» контроль (2), «положительный» контроль с раствором  $H_2O_2$  в концентрации 100 мкмоль (3)

### 2.3.2.9 Выделение клеток висцеральной жировой ткани (ВЖТ)

Процедуру выделения клеток ВЖТ осуществляли в стерильных условиях в ламинарном шкафу II-го класса защиты (БОВ-001-АМС МЗМО (асептические медицинские системы, производитель «Миасский завод медицинского оборудования», Россия).

Фрагмент ЖТ, объемом 0,4 мл, помещали в стерильные пенициллиновые флаконы, заливали 5 мл полной питательной среды DMEM («Биолот», Россия), содержащей 10 % инактивированной при 56 °С эмбриональной телячьей сыворотки («Биолот», Санкт-Петербург, Россия), HEPES буфер 25 мМ («Биолот», Россия), 2 % L-глутамин («ПанЭко», Россия) с добавлением 0,2 % амфотерицин В («Биолот», Россия) и 0,5 % пенициллина-стрептомицина («Биолот», Россия). Культивировали в  $CO_2$ -инкубаторе MCO-5AC («Sanyo», Китай) при температуре 37 °С в течение 24 ч.

Для выделения адипоцитов и МСК в оставшиеся фрагменты измельченной в чашках Петри («Медполимер», Россия) жировой ткани добавляли теплый раствор коллагеназы I типа («ПанЭко», Россия) (на 1 мг сухого вещества – 1 мл буфера Кребса-Рингера). Смесь инкубировали в течение 40 мин при температуре 37 °С и постоянном мягком перемешивании через

каждые 5 мин. Для нейтрализации коллагеназы добавляли полную DMEM («Биолот», Россия) в соотношении 1:1. Клеточную суспензию профильтровывали через нейлоновый фильтр («Модитех», Россия) в пластмассовые центрифужные пробирки («МиниМед», Россия), затем центрифугировали в течение 5 мин при 400 об/мин. Адипоциты при этом всплывали, а другие клеточные популяции (в том числе МСК) осаждались. Верхний слой супернатанта с адипоцитами переливали в другую пластиковую пробирку, а оставшуюся взвесь с МСК центрифуговали при 2000 об/мин в течение 10 мин. Адипоциты три раза промывали теплым фосфатным буфером Кребса-Рингера с центрифугированием при 400 об/мин [Rodbell M., 1964; Yang K., 2008]. Жидкую часть содержимого пробирки удаляли, оставляя 1 мл клеточной взвеси адипоцитов [Данченко Е.О., 2001]. Количество полученных адипоцитов подсчитывали в камере Горяева с использованием световой микроскопии (Axiostar plus, «Carl Zeiss», Германия) [Гольдберг Е.Д., 1989].

После центрифугирования из пробирок с МСК удаляли надосадок, оставляя 0,5 мл. Добавляли лизирующий буфер («Qiagen», США) для удаления эритроцитов, ресуспендировали и центрифугировали в течение 10 мин при 1200 об/мин. Затем удаляли надосадок, оставляли 1 мл клеточной взвеси МСК, ресуспендировали и промывали полной DMEM («Биолот», Россия) с центрифугированием при скорости 1000 об/мин в течение 10 мин. Надосадок удаляли, оставляя 1 мл клеточной взвеси [Jones G.E., 1996]. Количество клеток подсчитывали в камере Горяева с использованием световой микроскопии (Axiostar plus, «Carl Zeiss», Германия) [Гольдберг Е.Д., 1989].

Абсолютное количество клеток и их жизнеспособность оценивали, смешивая 0,1 мл клеточной взвеси с равным объемом 0,5 % раствора трипанового синего («Serva», США). Жизнеспособность клеток оценивали по содержанию «мертвых» клеток, окрашенных в синий цвет, и выражали в % [Гольдберг Е.Д и соавт., 1992]. Жизнеспособность выделенных клеток составляла более 95%.

### **2.3.2.10 Культивирование клеток висцеральной жировой ткани**

Для культивирования адипоцитов использовали культуральные стерильные флаконы (матрасы) («Jet Biofil», Канада-Китай) площадью 12,5 см<sup>2</sup> с необработанной поверхностью. Далее 1 мл клеточной взвеси адипоцитов ресуспендировали в 5 мл полной питательной среды DMEM («Биолот», Россия). 1 мл клеточной взвеси МСК ресуспендировали в 5 мл питательной среды, для этого использовали чашки Петри (d=40 мм). Культивировали в течение 24 часа при 5 % CO<sub>2</sub> и при температуре 37 °С в CO<sub>2</sub>-инкубаторе MCO-5AC («Sanyo», Китай).

Супернатанты из цельного фрагмента жировой ткани собирали на следующий день после предварительного центрифугирования при 1500 об/мин в течение 10 мин. Из середины объема супернатанта забирали 4 мл и раскапывали по 600 мкл в 6 эппендорфов («FL medical s.r.l.», Италия) на каждый образец.

Супернатанты адипоцитов собирали на следующий день со дна пробирок после предварительного центрифугирования при 400 об/мин в течение 5 мин и раскапывали по 600 мкл в 6 эппендорфов («FL medical s.r.l.», Италия) на каждый образец.

Супернатанты МСК собирали на следующий день после предварительного центрифугирования при 1500 об/мин в течение 10 мин и раскапывали по 600 мкл в 6 эппендорфов на каждый образец.

Хранение полученных супернатантов жировой ткани, адипоцитов, МСК осуществляли в морозильной камере при температуре -70 °С.

### **2.3.2.11 Оценка продукции цитокинов мононуклеарными лейкоцитами крови и клетками висцеральной жировой ткани (адипоцитами, МСК)**

Для определения концентрации цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , MCP-1) в супернатантах культур мононуклеарных лейкоцитов крови, а также адипоцитов и МСК ВЖТ использовали твердофазный иммуноферментный «сэндвичевый» метод согласно

инструкциям, предлагаемым производителями тест-систем («Вектор-Бест», Россия). Для этого микропипеткой добавляли по 100 мкл «0 дозы» и стандартов данных цитокинов с известными концентрациями цитокинов (IL-1 $\beta$  – 0-3000 пг/мл, IL-2 – 0-500 пг/мл, IL-4 – 0-100 пг/мл, IL-6 – 0-300 пг/мл, IL-8 – 0-250 пг/мл, IL-10 – 0-500 пг/мл, MCP-1 – 0-2000 пг/мл, TNF- $\alpha$  – 0-250 пг/мл, IFN- $\gamma$  – 0-1000 пг/мл) в соответствующие ячейки. В остальные лунки вносили супернатант в объеме 100 мкл и инкубировали в течение 2 ч при 37 °С (для определения концентрации IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , MCP-1) и 2 ч при 18-25 °С (для определения концентрации IL-2, IL-4). После нескольких циклов промывки в каждую ячейку добавляли по 100 мкл раствора вторых антител и проводили часовую инкубацию при 37 °С (для определения IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , MCP-1) и при 18-25 °С (для определения IL-2, IL-4). После нескольких циклов промывки рабочим раствором буфера для промывок, предлагаемым производителем, в каждую лунку вносили по 100 мкл конъюгата стрептавидина с пероксидазой хрена и инкубировали 30 мин при 37 °С (для определения IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , MCP-1) и при 18-25 °С (для определения IL-2, IL-4). По окончании инкубации, промыв микропланшеты, в каждую ячейку добавляли по 100 мкл раствора субстрата с красителем. Через 25 мин в лунки вносили по 100 мкл стоп-реагента (0,5 М серная кислота). Измерение оптической плотности проводили с помощью фотометра для микропланшетов «Multiscan EX» («ThermoLabSystems», Финляндия) при длине волны 450 нм. Концентрацию цитокинов в супернатантах культур вычисляли по калибровочной кривой. Результаты выражали в пг/мл.

#### **2.3.2.12 Оценка продукции активных форм кислорода в клетках висцеральной жировой ткани (адипоцитах, МСК)**

Спонтанную продукцию АФК в выделенных адипоцитах и МСК определяли с помощью лазерного проточного цитофлуориметра FACS Canto II («Becton Dickinson», США) (см. раздел 2.3.2.8.).

### 2.3.3 Статистический анализ результатов исследования

Статистическую обработку полученных данных проводили путем создания электронной базы данных с использованием пакета «Microsoft Office Access 2007» и последующей обработкой с применением пакета программ «STATISTICA 10.0» (StatSoft, Inc., USA). Качественные признаки представлены в виде  $n$ , % (число больных с данным признаком, процент от их количества в группе соответственно), количественные данные - в виде среднего ( $M$ ) и стандартного отклонения ( $SD$ ) при условии нормального распределения данных и в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей [ $Me$  ( $LQ$ ;  $UQ$ )] – при отсутствии нормального распределения переменных. Проверку нормальности распределения проводили методом Шапиро-Уилка. При сравнении средних групповых независимых количественных признаков применяли непараметрический тест Манна-Уитни. Статистическую значимость различий между зависимыми переменными оценивали с помощью  $W$ -теста Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$  [Лакин Г.Ф., 1990; Гланц С., 1998; Реброва О.Ю., 2003; Ланг Т.А., Сесик М., 2011]. Для оценки статистической взаимосвязи между двумя показателями вычисляли коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $r$ ).

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1 Особенности метаболических и гормональных нарушений при метаболическом синдроме\*

С целью оценки степени выраженности метаболических нарушений у пациентов с метаболическим синдромом (МС) был проведён сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей у пациентов с МС и здоровых доноров (табл. 11).

Таблица 11

#### Клинико-лабораторные показатели у пациентов с метаболическим синдромом и здоровых доноров [Me (LQ; UQ)]

Показатель	Здоровые доноры (n=24)	Пациенты с МС (n=90)
Масса тела (кг)	59,1 (55,0; 73,0)	89,00 (80,75; 104,00)*
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	22,48 (21,23; 24,42)	34,17 (30,11; 38,23)*
ОТ (см)	72,0 (68,0; 87,5)	106,0 (94,5; 113,0)*
ОБ (см)	95,5 (91,5; 100,0)	116,0 (109,5; 124,0)*
ОТ/ОБ	0,80 (0,72; 0,82)	0,89 (0,85; 0,94)*
СД (см)	19,0 (17,5; 20,0)	27,5 (25,0; 31,0)*
ООЖТ (л)	7,61 (3,17; 9,13)	32,71 (25,25; 44,70)*
ОПЖТ (л)	2,39 (1,29; 3,12)	24,30 (17,97; 33,54)*
ОВЖТ (л)	4,85 (1,14; 7,27)	8,60 (6,78; 11,16)*
САД (мм рт. ст.)	120 (110; 120)	140 (130; 145)*
ДАД (мм рт. ст.)	80 (80; 80)	90 (80; 90)*
Глюкоза (ммоль/л)	4,98 (4,66; 5,78)	5,41 (5,00; 6,00)*
АЛТ (ед/л)	19 (13; 23)	23 (16; 31)*
АСТ (ед/л)	18 (17; 26)	20 (17; 26)
МК (ммоль/л)	214 (162; 255)	274,5 (228; 358)*
Лактат (ммоль/л)	2,86 (2,53; 3,00)	2,82 (2,16; 3,62)
ОХС (ммоль/л)	4,24 (3,66; 4,85)	5,63 (4,85; 6,26)*
ТАГ (ммоль/л)	0,81 (0,60; 0,96)	1,54 (1,11; 2,07)*
ЛПНП (ммоль/л)	2,56 (2,23; 2,80)	3,91 (3,20; 4,57)*
ЛПВП (ммоль/л)	1,36 (1,25; 1,70)	1,31 (1,14; 1,61)

\*Материал получен совместно с к.м.н, докторантом кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск) И.Д. Беспаловой

**Продолжение таблицы 11**

Показатель	Здоровые доноры (n=24)	Пациенты с МС (n=90)
НЭЖК (ммоль/л)	0,62 (0,41; 0,76)	0,75 (0,42; 0,96)
Инсулин (мкМЕД/мл)	9,43 (6,98; 11,67)	15,99 (11,56; 21,35)*
НОМА-IR	2,03 (1,48; 2,69)	4,07 (2,72; 5,13)*

Примечание: Здесь и в табл. 12-13 \* - групповые различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ), ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ОБ – окружность бедер, СД – сагиттальный диаметр, ООЖТ – общий объем жировой ткани, ОВЖТ – объем висцеральной жировой ткани, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, АЛТ – аланиаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, МК – мочевая кислота, МС – метаболический синдром, ОХС – общий холестерол, ТАГ – триацилглицеролы, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, НЭЖК – неэстерифицированные жирные кислоты

Анализ значений показателей у больных с метаболическим синдромом, представленных в таблице 11, выявил достоверно значимые признаки абдоминального ожирения (масса тела, ИМТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ, СД, ООЖТ, ОПЖТ, ОВЖТ) и по лабораторным показателям, указывающим на метаболические нарушения: состояние углеводного (глюкоза, инсулин, индекс НОМА), липидного (ТАГ, ОХС, ЛПНП) и пуринового обменов (МК).

В настоящее время хорошо известно, что жировая ткань при ожирении и МС характеризуется высокой метаболической и гормональной активностью, в ней синтезируется большое количество различных биологически активных гормоноподобных веществ, системное действие которых на организм требует глубокого изучения [Дедов И.И. и др., 2006].

В настоящем исследовании был проведён сравнительный анализ концентрации адипокинов в сыворотке крови у пациентов с МС и здоровых лиц (табл. 12).

Таблица 12

**Гормональная активность жировой ткани у пациентов с метаболическим синдромом и здоровых доноров [Me (LQ; UQ)]**

Показатели	Здоровые доноры (n=24)	Пациенты с МС (n=90)	p
Лептин (нг/мл)	16,59 (8,41; 22,5)	45,90 (25,39; 80,99)	<0,0001
Адипонектин (нг/мл)	27,79 (23,32; 34,05)	22,21 (16,74; 28,55)	<0,05
Висфатин (нг/мл)	28,17 (20,73; 28,47)	28,24 (21,38; 28,62)	>0,05
Резистин (нг/мл)	4,35 (3,46; 5,63)	5,19 (3,63; 6,83)	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость межгрупповых различий, МС – метаболический синдром

Из таблицы 12 видно, что концентрация лептина в сыворотке крови у пациентов с МС оказалась достоверно выше, чем у здоровых лиц, а концентрация адипонектина, напротив, была ниже, чем у здоровых доноров, что не противоречит данным литературы [Gannagé-Yared M.H. et al., 2006].

Таким образом, выявленные у больных метаболическим синдромом и ассоциированных с ним заболеваний признаки абдоминального ожирения и метаболические нарушения сочетались с явлением гиперлептинемии и гипоадипонектинемии в сыворотке крови.

### **3.2 Активность воспаления при метаболическом синдроме**

#### **3.2.1 Уровень маркеров воспаления в сыворотке крови**

Для оценки активности системного воспаления при МС и ассоциированных с ним заболеваний, был проведён сравнительный анализ концентрации маркеров воспаления в сыворотке крови у пациентов с МС и у здоровых доноров (табл. 13).

Таблица 13

**Концентрация маркеров системного воспаления в крови у пациентов с метаболическим синдромом и здоровых доноров [Me (LQ; UQ)]**

Показатель	Здоровые доноры (n=24)	Пациенты с МС (n=90)	Показатель
вч-СРБ (мг/л)	0,12 (0,00;1,51)	2,19 (0,48;7,05)*	<0,001
Гомоцистеин, (мкмоль/л)	13,64 (12,60;14,67)	14,03 (12,08;16,54)	>0,05
Фибриноген (г/л)	2,80 (2,22;3,40)	3,5 (3,0;4,0)*	<0,05
Неоптерин (нмоль/л)	3,20 (2,38;5,42)	5,10 (3,59;7,98)*	<0,05

Примечание: \* - групповые различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ), вч-СРБ – высоко чувствительный С-реактивный белок

Как видно из таблицы 13, концентрация абсолютного большинства исследованных нами маркеров воспаления в сыворотке крови у пациентов с МС статистически значимо превышала соответствующие показатели у здоровых лиц.

Для установления взаимосвязи между концентрацией белков острой фазы и компонентами МС был проведен корреляционный анализ по Спирмену (табл. 14).

Таблица 14

**Статистически значимые ( $p < 0,05$ ) корреляционные взаимосвязи ( $r$ ) между маркерами системного воспаления и клинико-лабораторными признаками у пациентов с метаболическим синдромом**

Показатель	вч-СРБ (мг/л)	Фибриноген (г/л)	Неоптерин (нмоль/л)
Масса тела (кг)	-	0,452	0,306
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	0,469	-	0,364
ОТ (см)	0,504	0,240	0,470
ОБ (см)	0,494	0,327	0,401
ОТ/ОБ	0,516	-	0,478
СД (см)	0,213	0,452	0,402

**Продолжение таблицы 14**

Показатель	вч-СРБ (мг/л)	Фибриноген (г/л)	Неоптерин (нмоль/л)
ООЖТ (л)	0,436	0,239	0,337
ОПЖТ (л)	0,510	-	0,402
ОВЖТ (л)	0,500	-	0,313
САД (мм рт. ст.)	0,435	0,239	0,373
ДАД (мм рт. ст.)	0,430	0,323	0,338
Глюкоза (ммоль/л)	0,415	-	-
АЛТ (ед/л)	0,257	-	-
ОХС (ммоль/л)	-	-	0,282
ТАГ (ммоль/л)	0,278	0,316	0,310
ЛПНП (ммоль/л)	0,400	0,387	-
ЛПВП (ммоль/л)	-0,316	-0,378	-
НЭЖК (моль/л)	-	-	0,336
Инсулин (мкМЕД/мл)	-	0,380	-
НОМА-IR	0,449	-	-
Лептин (нг/мл)	0,365	0,361	0,380

Примечание: здесь и в таблице 15 (-) – отсутствие статистически значимой взаимосвязи, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ОБ – окружность бедер, СД – сагиттальный диаметр, ООЖТ – общий объем жировой ткани, ОВЖТ – объем висцеральной жировой ткани, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, АЛТ – аланиаминотрансфераза, ОХС – общий холестерол, ТАГ – триацилглицеролы, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, НЭЖК – неэстерифицированные жирные кислоты, вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок

Анализ материала, представленного в таблице 14, позволяет заключить, что концентрация всех определявшихся белков острой фазы имела статистически значимые взаимосвязи с клинико-лабораторными признаками метаболического синдрома. При этом наиболее сильные положительные взаимосвязи определяются между уровнем СРБ и неоптерина с антропометрическими параметрами, характеризующими абдоминальное ожирение. Эти данные подтверждают точку зрения о существенной роли

воспалительного процесса в патогенезе ожирения [Юренко А.В., 2008; Monteiro R., Azevedo I., 2010].

Для определения взаимосвязей гормональной активности жировой ткани с компонентами МС и маркерами системного воспаления в настоящем исследовании также проводили корреляционный анализ (табл. 15).

**Таблица 15**

**Статистически значимые ( $p < 0,05$ ) корреляционные взаимосвязи ( $r$ ) между клиничко-лабораторными признаками метаболического синдрома, маркерами системного воспаления и концентрацией адипокинов**

Показатель	Лептин (нг/мл)	Адипонектин (нг/мл)	Висфатин (нг/мл)	Резистин (нг/мл)
Масса тела (кг)	0,606	-	-	-
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	0,695	-	-	-
ОТ (см)	0,589	-0,280	-	-
ОБ (см)	0,655	-	-	-
ОТ/ОБ	0,302	-	-0,341	-
СД (см)	0,612	-0,293	-	-
ООЖТ (л)	0,669	-	-	-
ОПЖТ (л)	0,636	-	-	-
ОВЖТ (л)	0,613	-0,291	-	-
САД (мм рт. ст.)	0,555	-	-	-
ДАД (мм рт. ст.)	0,431	-	-	-
ТАГ (ммоль/л)	0,415	-0,369	-	-
ЛПНП (ммоль/л)	0,325	-	-	-
ЛПВП (ммоль/л)	-	0,308	-	-
НЭЖК (ммоль/л)	-	-	-0,335	-
Инсулин (мкМЕД/мл)	0,393	-0,359	-	-
НОМА-IR	0,389	-0,368	-	-
вч-СРБ (мг/л)	0,541	-0,390	-	-
Фибриноген (г/л)	0,327	-	-0,459	-
Неоптерин (нмоль/л)	0,380	-	-	-

Корреляционный анализ показал, что наибольшее количество положительных сильных взаимосвязей с клинико-лабораторными признаками МС имеет уровень лептина в сыворотке крови. Эти результаты не противоречат данным литературы, в которых продемонстрирована роль гиперлептинемии в патогенезе МС и ассоциированных с ним заболеваний [Beltowski J., 2006; Драпкина, О.М. и др., 2011]. Обращала на себя внимание также установленная положительная взаимосвязь уровня лептина с концентрацией всех определявшихся белков острой фазы.

Выявленная по итогам исследования отрицательная взаимосвязь уровня адипонектина с рядом компонентов МС, включая концентрацию СРБ, может свидетельствовать, наш взгляд, о положительном антиатерогенном и противовоспалительном действии этого адипокина [Ouchi N., Walsh K., 2007].

Поскольку в исследуемой группе у части пациентов были диагностированы заболевания, патогенетически связанные с изучаемым нами симптомокомплексом (ИБС и СД 2 типа), представлялось целесообразным провести сравнительный анализ определявшихся нами клинико-лабораторных показателей, включая содержание белков острой фазы и адипокинов, в группах у пациентов с ИБС и СД 2 типа и больных без этих заболеваний (табл. 16-17).

**Таблица 16**

**Клинико-лабораторная характеристика пациентов с метаболическим синдромом, ассоциированным с ишемической болезнью сердца и без нее [Me (LQ; UQ)]**

Показатель	Пациенты без ИБС (n=74)	Пациенты с ИБС (n=16)	p
Масса тела (кг)	84,7 (71,8; 94,1)	91,5 (82,5; 110,0)	<0,05
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	31,2 (26,9; 36,2)	35,9 (31,2; 39,8)	<0,05
ОТ (см)	98,0 (88,0; 111,0)	110,5 (103,5; 118,0)	<0,05
ОБ (см)	110,0 (104,0; 122,0)	119,0 (110,0; 125,0)	>0,05
ОТ/ОБ	0,87 (0,82; 0,93)	0,94 (0,86; 0,99)	<0,05
СД (см)	26,0 (22,0; 29,0)	29,0 (26,0; 33,0)	<0,05

Продолжение таблицы 16

Показатель	Пациенты без ИБС (n=74)	Пациенты с ИБС (n=16)	p
ООЖТ (л)	27,3 (19,1; 37,7)	33,4 (28,4; 47,9)	<0,05
ОПЖТ (л)	19,2 (12,3; 29,2)	25,2 (19,8; 35,3)	<0,05
ОВЖТ (л)	7,51 (4,58; 9,69)	9,70 (7,51; 12,62)	<0,05
САД (мм рт. ст.)	130,0 (120,0; 140,0)	142,5 (135,0; 155,0)	<0,05
ДАД (мм рт. ст.)	80,0 (80,0; 90,0)	90,0 (80,0; 90,0)	>0,05
Глюкоза (ммоль/л)	5,28 (4,73; 5,91)	5,86 (5,34; 6,84)	<0,05
АЛТ (ед/л)	21,5 (16; 31)	20,5 (12,5; 24,5)	>0,05
АСТ (ед/л)	20,0 (17,0; 26,0)	20,0 (17,0; 27,5)	>0,05
МК (ммоль/л)	255,0 (212,0; 323,0)	306,5 (214,5; 419,0)	>0,05
Лактат (ммоль/л)	2,88 (2,26; 3,47)	2,27 (1,95; 3,23)	>0,05
ОХС (ммоль/л)	5,41 (4,68; 6,08)	4,34 (3,64; 6,13)	>0,05
ТАГ (ммоль/л)	1,33 (0,86; 1,86)	1,31 (0,85; 1,83)	>0,05
ЛПНП (ммоль/л)	3,60 (2,78; 4,40)	2,99 (2,56; 4,07)	>0,05
ЛПВП (ммоль/л)	1,32 (1,16; 1,57)	1,44 (1,18; 1,87)	>0,05
НЭЖК (ммоль/л)	0,66 (0,41; 0,89)	0,77 (0,58; 1,06)	>0,05
Инсулин (мкМЕД/мл)	12,6 (9,37; 19,06)	12,92 (10,67; 20,78)	>0,05
НОМА-IR	3,18 (2,02; 4,74)	3,33 (2,82; 5,56)	>0,05
вчСРБ (мг/л)	1,44 (0,21; 6,59)	2,27 (1,31; 5,16)	>0,05
Фибриноген (г/л)	3,1 (2,43; 3,72)	4,1 (3,5; 4,42)	<0,01
Неоптерин (нмоль/л)	4,12 (2,89; 6,99)	5,33 (3,86; 7,19)	>0,05
Гомоцистеин (мкмоль/л)	13,6 (12,3; 15,3)	15,2 (11,8; 18,9)	>0,05
Лептин (нг/мл)	35,53 (16,6; 57,57)	71,79 (31,66; 103,9)	>0,05
Адипонектин (нг/мл)	25,9 (19,3; 34,1)	24,5 (16,1; 28,3)	>0,05
Резистин (нг/мл)	4,81 (3,53; 6,76)	4,31 (3,91; 4,70)	>0,05
Висфатин (нг/мл)	28,2 (20,9; 28,6)	20,9 (19,2; 28,2)	>0,05

Из таблицы 16 следует, что пациенты с МС в сочетании с ИБС отличались более выраженным абдоминальным ожирением, артериальной гипертензией и гипергликемией. Анализ концентрации белков острой фазы в сравниваемых группах наблюдения выявил повышенный уровень фибриногена у больных с метаболическим синдромом и ИБС.

**Таблица 17**

**Клинико-лабораторная характеристика пациентов с метаболическим синдромом, ассоциированным сахарным диабетом 2-го типа и без него [Me (LQ; UQ)]**

Показатель	Пациенты без СД 2 (n=71)	Пациенты с СД 2 (n=19)	p
Масса тела (кг)	88,5 (76,5; 101,5)	87,0 (80,0; 102,0)	>0,05
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	33,3 (29,2; 38,1)	34,1 (29,8; 39,6)	>0,05
ОТ (см)	104,0 (93,0; 113,0)	106,0 (98,0; 115,0)	>0,05
ОБ (см)	115,0 (107,0; 124,0)	113,0 (110,0; 121,0)	>0,05
ОТ/ОБ	0,89 (0,85; 0,94)	0,92 (0,85; 0,96)	>0,05
СД (см)	27,0 (25,0; 30,0)	29,0 (27,0; 31,0)	>0,05
ООЖТ (л)	32,2 (23,1; 44,5)	32,1 (26,0; 45,4)	>0,05
ОПЖТ (л)	22,7 (16,9; 32,8)	24,6 (16,4; 34,3)	>0,05
ОВЖТ (л)	8,24 (6,78; 10,4)	9,69 (8,24; 11,16)	>0,05
САД (мм рт. ст.)	130,0 (120,0; 140,0)	150,0 (140,0; 165,0)	<0,0001
ДАД (мм рт. ст.)	84,0 (80,0; 90,0)	90,0 (81,0; 90,0)	>0,05
Глюкоза (ммоль/л)	5,23 (4,73; 5,91)	7,00 (5,44; 8,60)	<0,0001
АЛТ (ед/л)	21,0 (15,0; 31,0)	24,0 (18,0; 30,0)	>0,05
АСТ (ед/л)	20,0 (17,0; 26,0)	19,0 (16,0; 26,0)	>0,05
МК (ммоль/л)	267,0 (220,5; 343,5)	255,0 (212,0; 357,0)	>0,05
Лактат (ммоль/л)	2,63 (2,09; 3,50)	2,82 (2,27; 3,62)	>0,05
ОХС (ммоль/л)	5,55 (4,72; 6,13)	5,64 (4,37; 6,24)	>0,05
ТАГ (ммоль/л)	1,37 (0,94; 2,00)	1,60 (1,23; 2,15)	>0,05
ЛПНП (ммоль/л)	3,81 (2,91; 4,53)	3,66 (2,78; 4,21)	>0,05
ЛПВП (ммоль/л)	1,30 (1,14; 1,61)	1,48 (1,24; 1,61)	>0,05

**Продолжение таблицы 17**

Показатель	Пациенты без СД 2 (n=71)	Пациенты с СД 2 (n=19)	p
НЭЖК (ммоль/л)	0,67 (0,42; 0,89)	0,92 (0,63; 1,06)	>0,05
Инсулин (мкМЕД/мл)	13,8 (9,58; 20,6)	13,0 (11,0; 19,3)	>0,05
НОМА-IR	3,18 (2,15; 4,75)	4,04 (3,45; 7,58)	<0,05
вЧ-СРБ (мг/л)	1,51 (0,44; 5,34)	5,97 (2,17; 11,5)	<0,01
Фибриноген (г/л)	3,40 (2,70; 4,00)	3,95 (3,50; 4,30)	>0,05
Неоптерин (нмоль/л)	4,45 (3,59; 7,81)	6,13 (4,73; 8,56)	>0,05
Гомоцистеин (мкмоль/л)	13,7 (12,3; 15,4)	15,7 (13,4; 20,8)	>0,05
Лептин (нг/мл)	43,9 (23,8; 79,8)	44,3 (34,9; 72,9)	>0,05
Адипонектин (нг/мл)	25,7 (18,7; 33,6)	23,4 (17; 3,17)	>0,05
Резистин (нг/мл)	4,68 (3,63; 5,69)	4,56 (3,38; 5,44)	>0,05
Висфатин (нг/мл)	27,6 (20,8; 28,4)	28,4 (19,2; 29,9)	>0,05

Из таблицы 17 видно, что больные с МС и СД 2 типа, в отличие от пациентов без СД 2 типа, характеризовались повышенным уровнем систолического АД, глюкозы, значения НОМА-IR и концентрации СРБ в крови.

### **3.2.2 Особенности спонтанной продукции цитокинов мононуклеарными лейкоцитами крови при метаболическом синдроме**

Как известно, воспалительный процесс любой локализации и природы реализуется при участии иммунокомпетентных клеток, а его выраженность определяется функциональной активностью клеток [Шварц В.Я., 2009; Черешнев В.А., 2011].

Для установления роли цитокинсекретирующей способности мононуклеарных лейкоцитов крови в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний проводили сравнительный анализ спонтанной продукции цитокинов этими клетками у пациентов с МС и у здоровых доноров (табл. 18).

Таблица 18

**Концентрация цитокинов в супернатантах мононуклеарных лейкоцитов крови у пациентов с МС и здоровых доноров [Me (LQ; UQ)]**

Показатели	Здоровые доноры (n=20)	Пациенты с МС (n=46)	p
IL-1 $\beta$ (пг/мл)	61,73 (27,43;153,00)	136,4 (108,1;207,4)	0,0042
IL-2 (пг/мл)	0 (0;0,27)	0,267 (0;1,733)	0,0339
IL-4 (пг/мл)	3,06 (1,11;4,73)	1,71 (0,89;3,53)	0,2636
IL-6 (пг/мл)	56,68 (19,63;110,50)	340,55 (284,60;368,50)	0,0000
IL-8 (пг/мл)	249,1 (223,9;277,1)	262,1 (247,6;284,0)	0,1108
IL-10 (пг/мл)	32,33 (21,00;37,33)	34,33 (11,35;88,30)	0,9892
IFN- $\gamma$ (пг/мл)	6,40 (0,80;10,40)	9,07 (4,27;14,67)	0,0250
TNF- $\alpha$ (пг/мл)	10,90 (4,21;25,07)	56,28 (18,66;87,05)	0,0001
MCP-1 (пг/мл)	547,4 (248,0;1200,0)	1667,0 (905,4;2161,0)	0,0024

Примечание: p – статистическая значимость межгрупповых различий, МС – метаболический синдром

Анализ данных, представленных в таблице 18, показал, что концентрации провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  и MCP-1 в супернатантах мононуклеарных лейкоцитов у пациентов с МС достоверно превышали соответствующие значения у здоровых доноров, что может свидетельствовать в пользу вялотекущего воспаления.

При сравнении концентрации исследованных цитокинов в супернатантах мононуклеарных лейкоцитов у больных МС с наличием ИБС и его отсутствием статистически значимые различия были обнаружены только по уровню IL-1 $\beta$  (p<0,05). Сравнительный анализ уровня провоспалительных цитокинов у больных МС с наличием СД 2 типа и его отсутствием не позволил выявить сколько-нибудь статистически значимых отличий.

Для установления взаимосвязи между уровнем спонтанной продукции цитокинов мононуклеарными лейкоцитами крови и клинико-лабораторными

признаками МС, включая маркеры воспаления, проводился корреляционный анализ (табл. 19).

**Таблица 19**

**Статистически значимые ( $p < 0,05$ ) корреляционные взаимосвязи ( $r$ ) между концентрацией цитокинов в супернатантах мононуклеарных лейкоцитов крови и клинико-лабораторными признаками у пациентов с метаболическим синдромом**

Показатель	IL-1 $\beta$	IL-2	IL-4	IL-6	IL-8	TNF- $\alpha$	IFN- $\gamma$	MCP1
Возраст (годы)	0,279	-	-	0,279	-	0,487	-	0,307
Масса тела (кг)	-	-	-	0,329	-	0,406	-	0,291
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	0,281	-	-	0,396	-	0,386	-	0,345
ОТ (см)	0,320	-	-	0,346	-	0,429	-	0,251
ОБ (см)	0,386	-	-	0,249	-	0,347	-	-
ОТ/ОБ	-	-	-	0,462	-	0,468	-	0,301
СД (см)	0,271	-	-	0,424	0,257	0,452	-	0,318
ООЖТ (л)	0,262	-	-	0,387	-	0,425	-	0,337
ОВЖТ (л)	0,271	-	-	0,426	0,260	0,456	-	0,320
ОПЖТ (л)	0,258	-	-	0,363	-	0,401	-	0,324
САД (мм рт.ст.)	-	0,257	-	0,406	-	0,261	-	0,266
ДАД (мм рт.ст.)	-	-	-	-	-	-	-	-
Глюкоза (ммоль/л)	-	-	-	0,253	-	0,333	0,345	-
ОХС (ммоль/л)	-	0,426	-	0,450	-	0,368	0,370	0,455
ЛПНП (ммоль/л)	-	0,407	-	0,480	0,260	0,342	-	0,419
ТАГ (ммоль/л)	-	0,274	-	0,612	-	0,499	0,314	0,423
Лактат (ммоль/л)	-	-	-0,289	-	-	-	0,268	-
Инсулин (мкМЕд/мл)	0,328	0,365	-	0,427	0,435	-	-	0,336
НОМА-IR	0,366	0,393	-	0,437	0,369	-	0,325	0,357

## Продолжение таблицы 19

Показатель	IL-1 $\beta$	IL-2	IL-4	IL-6	IL-8	TNF- $\alpha$	IFN- $\gamma$	MCP1
Фибриноген (г/л)	-	0,319	-	0,290	-	0,408	-	-
Неоптерин (нмоль/л)	-	-	-	-	-	0,339	-	-
вч-СРБ (мг/л)	0,381	-	-	0,320	-	0,277	-	0,367
Лептин (нг/мл)	-	-	-	-	-	0,415	-	0,325
Резистин (нг/мл)	-	-	-0,388	-	-	-	-	-

Примечание: (-) – отсутствие статистически значимой взаимосвязи, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ОБ – окружность бедер, СД – сагиттальный диаметр, ООЖТ – общий объем жировой ткани, ОВЖТ – объем висцеральной жировой ткани, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ОХС – общий холестерол, ТАГ – триацилглицеролы, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок

Представленные в таблице 19 данные позволяют утверждать, что все определявшиеся цитокины оказались взаимосвязаны с признаками МС, при этом некоторые из них (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , и MCP-1) имели положительную взаимосвязь с маркерами системного воспаления.

Кроме того, обращала на себя внимание также статистически значимая взаимосвязь уровня спонтанной продукции TNF- $\alpha$  и MCP-1 и концентрации лептина в сыворотке крови, что может характеризовать провоспалительные свойства этого адипокина [Li J. et al., 2006].

### **3.2.3 Особенности экспрессии CD-маркеров мононуклеарными лейкоцитами крови при метаболическом синдроме**

Поскольку иммунная система избирательно вовлекает в реакцию иммунного ответа иммунокомпетентные клетки, которые, в свою очередь, экспрессируют рецепторы к определенным антигенам, нами была проведена

оценка презентации CD-маркеров мононуклеарными лейкоцитами крови (CD4+, CD8+ лимфоциты и CD36+ моноциты) у пациентов с МС (табл. 20).

**Таблица 20**

**Субпопуляционный состав мононуклеарных лейкоцитов крови у пациентов с метаболическим синдромом и здоровых доноров [Me (LQ; UQ)]**

Показатели	Здоровые доноры (n=15)	Пациенты с МС (n=76)	p
CD4+ лимфоциты, % (ex vivo)	38,1 (37,5;44,6)	48,8 (39,4;55,3)	0,025
CD4+ лимфоциты, % (in vitro)	42,4 (34,6;45,7)	47,4 (41,0;57,2)	0,015
CD8+ лимфоциты, % (ex vivo)	36,2 (25,4;38,2)	32,9 (30,0;38,6)	0,964
CD8+ лимфоциты, % (in vitro)	40,2(30,0;42,9)	37,4 (31,6;43,6)	0,602
CD36+моноциты, % (ex vivo)	99,9 (99,5;100,0)	100,0 (99,8;100,0)	0,372
CD36+моноциты, % (in vitro)	98,6 (98,3;99,3)	97,4 (92,5;98,9)	0,316

Примечание: p – статистическая значимость межгрупповых различий, МС – метаболический синдром

Из таблицы 20 видно, что удельный вес CD4+ лимфоцитов (ex vivo, in vitro) у пациентов с МС статистически значимо превышал их содержание, чем у здоровых лиц; при этом медианы этого показателя у обследованных групп наблюдения не превышали нормальные значения [Хаитов Р.М., 2006].

Для определения участия в патогенезе МС перечисленных выше популяций мононуклеарных лейкоцитов проводился корреляционный анализ (табл. 21).

Таблица 21

**Статистически значимые ( $p < 0,05$ ) корреляционные взаимосвязи ( $r$ ) между экспрессией CD-маркеров мононуклеарными лейкоцитами и клинико-лабораторными симптомами метаболического синдрома**

Показатели	CD4+лимф. (%) (ex vivo)	CD4+лимф. (%) (in vitro)	CD36+мон. (%) (ex vivo)
Масса тела (кг)	0,371	0,260	-
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	0,321	0,251	0,332
ОБ (см)	-	0,214	-
СД (см)	-	0,203	-
ООЖТ (л)	0,355	0,266	-
ОВЖТ (л)	-	0,202	-
ОПЖТ (л)	0,330	0,256	0,313
САД (мм рт.ст.)	0,409	-	-
ДАД (мм рт.ст.)	-	-	0,341
Глюкоза (ммоль/л)	0,379	-	-
ОХС (ммоль/л)	0,438	0,231	-
ЛПНП (ммоль/л)	0,408	-	-
ТАГ (ммоль/л)	0,518	0,197	-
Инсулин (мкМЕд/мл)	0,578	0,312	0,397
НОМА-IR	0,680	0,383	0,447
вч-СРБ (мг/л)	0,433	-	-
Лептин, нг/мл	0,340	-	-
Висфатин, нг/мл	0,466	0,295	0,431

Примечание: (-) – отсутствие статистически значимой взаимосвязи, ИМТ – индекс массы тела, ОБ – окружность бедер, СД – сагиттальный диаметр, ООЖТ – общий объем жировой ткани, ОВЖТ – объем висцеральной жировой ткани, ООПЖ – общий объем подкожной жировой ткани, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ОХС – общий холестерин, ТАГ – триацилглицеролы, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок

Установлено, что удельный вес CD4+ лимфоцитов (ex vivo; in vitro) имеет прямую взаимосвязь с большим числом компонентов МС (степенью АО, уровнем АД, выраженностью нарушений углеводного и липидного обменов)

(табл. 21), что согласуется с данными других исследователей [Phillips A.C., 2010].

Установленные по результатам проведённых нами исследований положительные корреляции уровня лептина с удельным весом CD4+ лимфоцитов и содержанием висфатина с удельным весом представленных в таблице 21 популяций мононуклеарных лейкоцитов позволяют предположить, что эти адипокины оказывают влияние на дифференцировку клеток.

### **3.2.4 Особенности спонтанной продукции АФК мононуклеарными лейкоцитами крови при метаболическом синдроме**

Для оценки функциональной активности мононуклеарных лейкоцитов определяли уровень спонтанной продукции АФК моноцитами и лимфоцитами крови у пациентов с МС и у здоровых доноров, составивших контрольную группу (табл. 22, рис. 2).

**Таблица 22**

#### **Продукция мононуклеарными лейкоцитами крови АФК у пациентов с метаболическим синдромом и здоровых доноров [Me (LQ; UQ)]**

Показатели	Здоровые доноры (n=15)	Пациенты с МС (n=76)	p
Уровень АФК, усл. ед. (ex vivo)			
- лимфоциты	0,178 (0,130;0,297)	0,213 (0,136;0,546)	0,429
- моноциты	0,867 (0,555;1,098)	0,817 (0,531;2,047)	0,769
Уровень АФК, усл. ед. (in vitro)			
- лимфоциты	0,115 (0,093;0,136)	0,189 (0,125;0,321)	0,001
- моноциты	0,723 (0,491;0,989)	1,317 (0,819;2,588)	0,000

Примечание: p – статистическая значимость межгрупповых различий, АФК – активные формы кислорода, МС – метаболический синдром

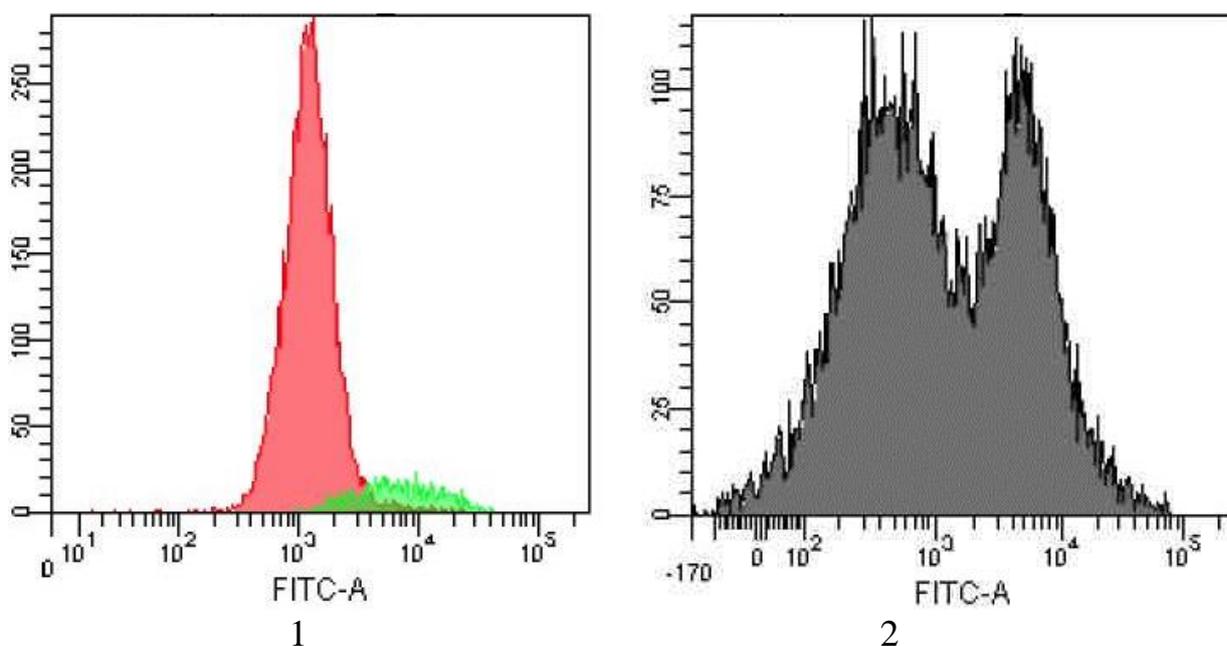


Рис. 2. Одномерные гистограммы спонтанной продукции активных форм кислорода мононуклеарными лейкоцитами крови (*in vitro*): у здоровых доноров (1), у пациентов с метаболическим синдромом (2)

Как видно из таблицы 22, уровень продукции АФК лимфоцитами и моноцитами (*in vitro*) у пациентов с МС оказался статистически значимо выше, чем у здоровых доноров. Обращал на себя внимание и тот факт, что уровень спонтанной продукции АФК моноцитами значительно превышал уровень спонтанной продукции АФК лимфоцитами.

Для определения роли функциональной активности мононуклеарных лейкоцитов крови в патогенезе МС был проведён корреляционный анализ, который позволил выявить целый ряд статистически значимых положительных взаимосвязей между уровнем спонтанной продукции АФК мононуклеарными лейкоцитами крови и клинико-метаболическими проявлениями МС (табл. 23).

Таблица 23

**Статистически значимые ( $p < 0,05$ ) корреляционные взаимосвязи ( $r$ ) между клинико-лабораторными признаками метаболического синдрома и уровнем спонтанной продукции АФК мононуклеарными лейкоцитами**

Показатели	АФК, лимф. (усл. ед.) ( <i>ex vivo</i> )	АФК, мон. (усл. ед.) ( <i>ex vivo</i> )	АФК, лимф. (усл. ед.) ( <i>in vitro</i> )	АФК, мон. (усл. ед.) ( <i>in vitro</i> )
Масса тела (кг)	-	-	0,204	0,328
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	-	0,382	0,393	0,329
ОТ (см)	-	-	0,278	0,208
ОБ (см)	-	-	0,334	0,279
СД (см)	-	-	0,345	0,287
ООЖТ (л)	-	0,354	0,392	0,348
ОВЖТ (л)	-	-	0,346	0,288
ОПЖТ (л)	-	0,380	0,378	0,343
САД (мм рт.ст.)	-	-	0,269	0,346
ДАД (мм рт.ст.)	-	-	0,203	0,198
Глюкоза (ммоль/л)	-	-	-	0,221
ОХС (ммоль/л)	-	-	-	0,261
ЛПНП (ммоль/л)	-	-	0,297	0,393
ТАГ (ммоль/л)	-	-	0,233	0,333
Инсулин (мкМЕд/мл)	0,563	0,659	0,487	0,408
НОМА-IR	0,549	0,608	0,461	0,429
Лептин (нг/мл)	-	-	0,525	0,464

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ОБ – окружность бедер, СД – сагиттальный диаметр, ООЖТ – общий объем жировой ткани, ОВЖТ – объем висцеральной жировой ткани, ОПЖТ – объем подкожной жировой ткани, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ОХС – общий холестерол, ТАГ – триацилглицеролы, ЛПНП – липопротеины низкой плотности

Как видно из таблицы 23, уровень спонтанной продукции АФК мононуклеарными лейкоцитами крови (*in vitro*) имел положительные корреляционные взаимосвязи с большинством клинико-лабораторных симптомов МС. Кроме того, были выявлены сильные положительные

корреляционные взаимосвязи между уровнем спонтанной продукции АФК мононуклеарными лейкоцитами крови (*ex vivo*) и концентрацией инсулина в сыворотке крови и индексом НОМА-IR.

Обращала на себя внимание также положительная корреляция между уровнем спонтанной продукции АФК мононуклеарными лейкоцитами и концентрацией лептина, что характеризует этот гормон жировой ткани как индуктор окислительного стресса [Клебанова Е.М. и др., 2010]. Поступление в кровь АФК способствует выработке и выделению провоспалительных цитокинов и медиаторов воспаления [Кулинский В.И., 1999].

Для установления взаимосвязей между спонтанной продукцией АФК мононуклеарными лейкоцитами крови и уровнем спонтанной продукции цитокинов мононуклеарными лейкоцитами крови был также проведён корреляционный анализ (табл. 24).

**Таблица 24**

**Статистически значимые ( $p < 0,05$ ) корреляционные взаимосвязи ( $r$ ) между концентрацией цитокинов с супернатантах мононуклеарных лейкоцитов и спонтанной продукцией ими АФК у больных с метаболическим синдромом**

Показатели	Уровень АФК (усл. ед.) ( <i>in vitro</i> ), лимфоциты	Уровень АФК (усл. ед.) ( <i>in vitro</i> ), моноциты
IL-1 $\beta$ (пг/мл)	-	-
IL-2 (пг/мл)	0,297	0,359
IL-4 (пг/мл)	-	-
IL-6 (пг/мл)	-	0,328
IL-8 (пг/мл)	-	-
IL-10 (пг/мл)	-	-
IFN- $\gamma$ (пг/мл)	-	-
TNF- $\alpha$ (пг/мл)	-	0,348
МСР-1 (пг/мл)	0,336	0,435

Примечание: (-) – отсутствие статистически значимой взаимосвязи, АФК – активные формы кислорода

Анализ представленных в таблице 24 фактических данных позволяет говорить о наличии положительных корреляционных взаимосвязей между уровнем спонтанной продукции АФК лимфоцитами (in vitro) и концентрацией в супернатантах провоспалительных цитокинов IL-2 и MCP-1. Были обнаружены также положительные корреляционные взаимосвязи между уровнем спонтанной продукции АФК моноцитами (in vitro) и провоспалительного цитокина TNF- $\alpha$ , а также с IL-6, который может проявлять в организме как провоспалительные, так и противовоспалительные свойства [Черешнев В.А., 2011; Scheller J. et al., 2011].

### **3.2.5 Гендерные особенности взаимосвязи гормональной активности жировой ткани и показателей системного воспаления при метаболическом синдроме**

Известно, что существуют особенности гормональной активности жировой ткани у мужчин и женщин [Беляева О.Д. и др., 2009]. Этот факт, вероятно, может повлиять на характер взаимосвязей между гормональной активностью жировой ткани и выраженностью проявлений МС. В таблице 25 представлены данные сравнительного анализа уровня адипокинов в крови у пациентов с МС, разделённых по полу.

**Таблица 25**

#### **Сравнительный анализ гормональной активности жировой ткани у пациентов с метаболическим синдромом, разделённых по полу [Me (LQ; UQ)]**

Показатели	Мужчины	Женщины	p
Лептин (нг/мл)	14,98 (8,88;25,05)	43,42 (22,50;78,61)	<0,05
Адипонектин (нг/мл)	19,15 (12,93;25,92)	26,47 (20,54;34,33)	<0,05
Резистин (нг/мл)	4,31 (3,30;6,66)	4,73 (3,63;6,57)	>0,05
Висфатин (нг/мл)	27,76 (20,89;28,24)	28,24 (20,73;28,62)	>0,05

Гиперлептинемия была обнаружена и у мужчин, и у женщин с метаболическим синдромом. Однако у женщин уровень лептина и адипонектина в сыворотке крови оказался значительно выше, чем у мужчин, что можно связать, на наш взгляд, с гендерными особенностями распределения жировой ткани и влиянием половых гормонов [Беляева О.Д. и соавт., 2009]. Существенных различий у пациентов сравниваемых групп наблюдения концентрации других адипокинов не обнаруживалось.

Результаты корреляционного анализа показателей, характеризующих гормональную активность жировой ткани и клинико-лабораторных признаков МС, включая концентрацию маркеров воспаления в сыворотке крови у пациентов с МС, разделённых по полу, представлены в таблицах 26 и 27.

**Таблица 26**

**Статистически значимые ( $p < 0,05$ ) корреляционные взаимосвязи ( $r$ ) между клинико-лабораторными признаками метаболического синдрома и концентрацией адипокинов у мужчин**

Показатель	Лептин (нг/мл)	Адипонектин (нг/мл)	Резистин (нг/мл)	Висфатин (нг/мл)
Возраст (лет)	-	-	-	-
Масса тела (кг)	0,683	-0,903	-	-
Рост (см)	-	-	-0,620	-
ИМТ ( $\text{кг}/\text{м}^2$ )	0,883	-0,767	-	-
ОТ (см)	0,933	-0,758	-	-
ОБ (см)	0,750	-0,842	-	-
ОТ/ОБ	0,850	-0,660	-	-
СД (см)	0,820	-0,638	-	-
ООЖТ (л)	0,783	-0,879	-	-
ОПЖТ (л)	0,783	-0,903	-	-
ОВЖТ (л)	0,820	-0,638	-	-
САД (мм рт. ст.)	0,766	-	-	-
ДАД (мм рт. ст.)	0,726	-	-	-

**Продолжение таблицы 26**

Показатель	Лептин (нг/мл)	Адипонектин (нг/мл)	Резистин (нг/мл)	Висфатин (нг/мл)
ТАГ (ммоль/л)	-	-0,733	-	-
ЛПНП (ммоль/л)	-	-	-	-0,636
ЛПВП (ммоль/л)	-	-	0,778	-
НЭЖК (ммоль/л)	-	-	-	-0,335
Лактат (ммоль/л)	0,683	-	-	-
Инсулин (мкМЕД/мл)	0,667	-0,648	-	-
НОМА-IR	0,717	-0,756	-	-
вч-СРБ (мг/л)	-	-0,855	-	-
Фибриноген (г/л)	-	-	-	-0,459
Неоптерин (нмоль/л)	-	-	-	-0,667

Примечание здесь и в табл. 27: (-) – отсутствие статистически значимой взаимосвязи, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ОБ – окружность бедер, СД – сагиттальный диаметр, ООЖТ – общий объем жировой ткани, ОВЖТ – объем висцеральной жировой ткани, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ОХС – общий холестерол, ТАГ – триацилглицеролы, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, НЭЖК – неэстерифицированные жирные кислоты, вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок

**Таблица 27**

**Статистически значимые ( $p < 0,05$ ) корреляционные взаимосвязи ( $r$ ) между клинико-лабораторными симптомами метаболического синдрома и концентрацией адипокинов у женщин**

Показатель	Лептин, (нг/мл)	Адипонектин, (нг/мл)	Резистин, (нг/мл)	Висфатин, (нг/мл)
Возраст (лет)	0,448	-	-	-
Масса тела (кг)	0,813	-	-	-
Рост (см)	-	-	-	0,394
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	0,785	-	-	-
ОТ (см)	0,727	-	-	-
ОБ (см)	0,775	-	-	-
ОТ/ОБ	0,409	-	-	-0,347
СД (см)	0,764	-	-	-

**Продолжение таблицы 27**

Показатель	Лептин, (нг/мл)	Адипонектин, (нг/мл)	Резистин, (нг/мл)	Висфатин, (нг/мл)
ООЖТ (л)	0,813	-	-	-
ОПЖТ (л)	0,775	-	-	-
ОВЖТ (л)	0,764	-	-	-
САД (мм рт. ст.)	0,544	-	-	-
ДАД (мм рт. ст.)	0,451	-	-	-
ОХС (ммоль/л)	0,279	-	-	-
ТАГ (ммоль/л)	0,486	-0,339	-	-
ЛПНП (ммоль/л)	0,378	-	-	-
ЛПВП (ммоль/л)	-	-	-	-
НЭЖК (ммоль/л)	-	-	-	-0,458
МК (ммоль/л)	0,386	-	-	-
Инсулин (мкМЕД/мл)	0,477	-	-	-
НОМА-IR	0,483	-	-	-
вч-СРБ (мг/л)	0,599	-0,384	-	-
Фибриноген (г/л)	0,390	-	-	-0,459
Неоптерин (нмоль/л)	0,483	-	-	-

При сравнении корреляционных матриц обращало на себя внимание наличие у мужчин положительных корреляционных взаимосвязей уровня лептина и отрицательных взаимосвязей концентрации адипонектина в сыворотке крови с большим количеством клинико-лабораторных признаков МС и уровнем маркеров системного воспаления; у женщин обращали на себя внимание положительные взаимосвязи концентрации лептина в сыворотке крови с большей частью клинико-лабораторных признаков МС и всеми изученными маркерами системного воспаления, при этом практически отсутствовали взаимосвязи указанных показателей с уровнем адипонектина в сыворотке крови (табл. 27).

Сравнительный анализ корреляционных матриц, характеризующих взаимосвязи гормональной активности жировой ткани, презентации CD-маркеров и уровня спонтанной продукции АФК мононуклеарными лейкоцитами крови у мужчин и женщин с МС представлен в таблицах 28 и 29.

**Таблица 28**

**Статистически значимые ( $p < 0,05$ ) корреляционные взаимосвязи ( $r$ ) между презентацией CD-маркеров, уровнем спонтанной продукции АФК мононуклеарными лейкоцитами крови и концентрацией адипокинов в сыворотке крови у мужчин с метаболическим синдромом**

Показатель	Лептин (нг/мл)	Адипонектин (нг/мл)	Резистин (нг/мл)	Висфатин (нг/мл)
CD4+ лимфоциты, % ( <i>ex vivo</i> )	-	-	-	-
CD4+лимфоциты, % ( <i>in vitro</i> )	-	-	-	-
CD36+моноциты, % ( <i>in vitro</i> )	-	-	-	-
Уровень АФК, усл. ед. ( <i>in vitro</i> )				
- лимфоциты	-	-	-	-
- моноциты	-	-0,636		

Примечание здесь и в таблице 29: (-) – отсутствие статистически значимой взаимосвязи, АФК – активные формы кислорода

**Таблица 29**

**Статистически значимые ( $p < 0,05$ ) корреляционные взаимосвязи ( $r$ ) между презентацией CD-маркеров, уровнем спонтанной продукции АФК мононуклеарными лейкоцитами крови и концентрацией адипокинов в сыворотке крови у женщин с метаболическим синдромом**

Показатель	Лептин (нг/мл)	Адипонектин (нг/мл)	Резистин (нг/мл)	Висфатин (нг/мл)
CD4+ лимфоциты, % ( <i>ex vivo</i> )	0,365	-	-	0,445
CD4+лимфоциты, % ( <i>in vitro</i> )	-	-	-	-

**Продолжение таблицы 29**

Показатель	Лептин (нг/мл)	Адипонектин (нг/мл)	Резистин (нг/мл)	Висфатин (нг/мл)
CD36+моноциты, % ( <i>ex vivo</i> )	-	-	-	-
CD36+моноциты, % ( <i>in vitro</i> )	-	-	-	0,388
Уровень АФК, усл. ед. ( <i>in vitro</i> )				
- лимфоциты	0,603	-	-	-
- моноциты	0,524	-	-	-

При анализе данных, представленных в таблицах 28 и 29, обращал на себя внимание тот факт, что у мужчин обнаружена только отрицательная взаимосвязь между продукцией АФК моноцитами и концентрацией адипонектина в сыворотке крови, а у женщин – положительная взаимосвязь между продукцией АФК обеими клеточными популяциями (моноциты, лимфоциты) и экспрессии CD4+лимфоцитами с концентрацией лептина в крови.

Тот факт, что у женщин не было выявлено корреляций между CD4+лимфоцитами, CD36+моноцитами с уровнем адипонектина, можно объяснить, на наш взгляд, изначально высоким уровнем этого адипокина в сыворотке крови.

Для определения гендерных особенностей участия адипокинов в патогенезе воспаления при МС был проведён анализ корреляционных взаимосвязей между концентрацией адипокинов в сыворотке крови и содержанием цитокинов в супернатантах мононуклеарных лейкоцитов крови у пациентов, разделённых по полу (табл. 30, 31).

Таблица 30

**Статистически значимые ( $p < 0,05$ ) корреляционные взаимосвязи ( $r$ ) между концентрацией адипокинов в сыворотке крови и содержанием цитокинов в супернатантах мононуклеарных лейкоцитов крови у женщин с метаболическим синдромом**

Показатель	Лептин (нг/мл)	Адипонектин (нг/мл)	Резистин (нг/мл)	Висфатин (нг/мл)
IL-1 $\beta$ (пг/мл)	-	-	-	-
IL-2 (пг/мл)	-	-	-	-
IL-4 (пг/мл)	-	-	-0,473	-
IL-6 (пг/мл)	-	-	-	-
IL-8 (пг/мл)	-	-	-	-
IL-10 (пг/мл)	-	-	-	-
IFN- $\gamma$ (пг/мл)	-	-	-	-
TNF- $\alpha$ (пг/мл)	0,620	-	-	-
MCP-1 (пг/мл)	0,525	-	-	-

Примечание здесь и в таблице 31: (-) – отсутствие статистически значимой взаимосвязи

Таблица 31

**Статистически значимые ( $p < 0,05$ ) корреляционные взаимосвязи ( $r$ ) между концентрацией адипокинов в сыворотке крови и содержанием цитокинов в супернатантах мононуклеарных лейкоцитов крови у мужчин с метаболическим синдромом**

Показатель	Лептин (нг/мл)	Адипонектин (нг/мл)	Резистин (нг/мл)	Висфатин (нг/мл)
IL-1 $\beta$ (пг/мл)	-	-	-	-
IL-2 (пг/мл)	-	-	-	-
IL-4 (пг/мл)	-	-	-	-
IL-6 (пг/мл)	-	-	-	-
IL-8 (пг/мл)	-	-	-	-0,727
IL-10 (пг/мл)	-	-	-	-
IFN- $\gamma$ (пг/мл)	-	-	-	-
TNF- $\alpha$ (пг/мл)	-	-0,758	-	-
MCP-1 (пг/мл)	-	-0,757	-	-

Приведённые в таблицах 30 и 31 данные позволяют утверждать, что из всех цитокинов только концентрация TNF- $\alpha$  и MCP-1 имела взаимосвязь с дисбалансом адипокинов у пациентов обеих сравниваемых групп. При этом у мужчин уровень спонтанной продукции этих цитокинов был связан с гипoadипонектинемией, а у женщин – с гиперлептинемией.

Обнаруженные нами гендерные особенности взаимосвязи гормональной активности жировой ткани и маркеров воспаления могут быть приняты во внимание при разработке патогенетических подходов к коррекции воспалительного процесса при метаболическом синдроме.

Таким образом, воспалительный процесс при МС характеризуется не только повышенным уровнем маркеров системного воспаления в крови, но и их взаимосвязью с показателями нарушенного метаболизма и дисбалансом адипокинов.

### **3.3 Оценка провоспалительного статуса висцеральной жировой ткани при метаболическом синдроме \***

#### **3.3.1 Особенности спонтанной продукции цитокинов клетками висцеральной жировой ткани**

Известно, что висцеральная жировая при МС обладает не только высокой гормональной и метаболической активностью, но и характеризуется провоспалительным статусом. Одним из приемов, позволяющих охарактеризовать провоспалительные свойства жировой ткани, является оценка спонтанной продукции цитокинов клетками жировой ткани. С этой целью нами был проведен сравнительный анализ концентрации цитокинов в супернатантах биоптатов ЖТ и выделенных ее клеточных популяций (адипоцитов и МСК) у больных с МС (пациенты, оперированные по поводу ЖКБ с МС) и пациентов группы сравнения (пациенты, оперированные по поводу ЖКБ без признаков МС) (табл. 32).

---

\* Материал получен совместно с к.м.н, докторантом кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск) И.Д. Беспаловой и с аспирантом кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск) И.А. Осиховым

**Концентрация цитокинов в супернатантах биоптатов жировой ткани, адипоцитов и мезенхимальных стромальных клеток у больных с метаболическим синдромом и с его отсутствием [Me (LQ; UQ)]**

Показатели	Больные с отсутствием МС	Больные МС	p
IL-1 $\beta$ (пг/мл)			
Биоптат ЖТ	9,84 (1,72;15,48)	32,77 (17,26;136,30)	<0,05
Адипоциты	0,10 (0;0,30)	0,18 (0,06;0,49)	>0,05
МСК	0,12 (0,04;0,30)	0,14 (0;0,54)	>0,05
IL-2 (пг/мл)			
Биоптат ЖТ	0 (0;0,4)	0 (0;0,13)	>0,05
Адипоциты	0 (0;0)	0 (0;0)	>0,05
МСК	0 (0;0)	0 (0;0)	>0,05
IL-4 (пг/мл)			
Биоптат ЖТ	2,74 (2,15;3,29)	4,62 (3,45;5,55)	>0,05
Адипоциты	2,36 (2,15;2,38)	3,77 (3,25;6,56)	>0,05
МСК	1,93 (1,63;2,36)	3,83 (3,27;5,01)	>0,05
IL-6 (пг/мл)			
Биоптат ЖТ	329,7 (284,3;343,9)	313,0 (284,6;329,7)	>0,05
Адипоциты	0 (0;0)	0 (0;0,26)	>0,05
МСК	0,82 (0;6,29)	0,36 (0;5,39)	>0,05
IL-8 (пг/мл)			
Биоптат ЖТ	212,5 (30,6;249,1)	281,5 (240,6;313,4)	<0,05
Адипоциты	2,13 (0,01;4,92)	5,42 (0,91;9,66)	>0,05
МСК	2,92 (0,43;8,63)	5,20 (2,38;38,26)	>0,05
IL-10 (пг/мл)			
Биоптат ЖТ	28,33 (22,33;50,88)	25,00 (8,75;40,67)	>0,05
Адипоциты	-	-	-
МСК	-	-	-
IFN- $\gamma$ (пг/мл)			
Биоптат ЖТ	7,74 (5,83;8,20)	6,39 (2,93;8,31)	>0,05
Адипоциты	6,32 (4,34;6,97)	5,16 (4,27;8,31)	>0,05
МСК	6,20 (4,86;6,79)	5,45 (3,60;6,63)	>0,05

**Продолжение таблицы 32**

Показатели	Больные с отсутствием МС	Больные МС	p
TNF- $\alpha$ (пг/мл)			
Биоптат ЖТ	17,47 (14,36;46,61)	17,67 (9,67;42,95)	>0,05
Адиipoциты	0 (0;1,25)	0,57 (0;8,64)	>0,05
МСК	0 (0;1,21)	3,75 (0,96;10,61)	<0,05
MCP-1 (пг/мл)			
Биоптат ЖТ	98,8 (65,9;2110,5)	1322,5 (108,4;2693,5)	<0,05
Адиipoциты	5,00 (0;5,54)	2,02 (0;5,00)	>0,05
МСК	5,11 (0;5,75)	5,00 (0;8,03)	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость межгрупповых различий, ЖТ – жировая ткань, МС – метаболический синдром, МСК – мезенхимальные стромальные клетки

Как показали результаты проведённого исследования, жировая ткань, изолированные МСК и адипоциты способны секретировать практически все определявшиеся нами цитокины как у пациентов с метаболическим синдромом, так и в группе сравнения (пациенты, оперированные по поводу ЖКБ без признаков МС). Существенные различия в проведённом нами исследовании были обнаружены только по ряду цитокинов. Так, концентрация провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-8 и MCP-1 в супернатантах биоптатов ЖТ у пациентов с МС оказалась статистически значимо выше, чем у пациентов из группы сравнения (p < 0,05). Обращал на себя внимание также более высокий уровень спонтанной продукции TNF- $\alpha$  МСК жировой ткани у пациентов с МС.

Для установления взаимосвязи провоспалительного статуса жировой ткани с проявлениями МС нами был проведен корреляционный анализ (табл. 33, 34).

**Статистически значимые ( $p < 0,05$ ) корреляционные взаимосвязи ( $r$ ) между уровнем спонтанной продукции цитокинов биоптата жировой ткани и клинико-лабораторными признаками метаболического синдрома**

Показатель	IL-1 $\beta$ ЖТ	IL-4 ЖТ	IL-6 ЖТ	IL-8 ЖТ	IL-10 ЖТ	IFN- $\gamma$ ЖТ	MCP-1 ЖТ
Масса тела (кг)	0,400	-	-	0,475	-	-	0,376
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	-	-	-0,241	-	-	-	0,321
ОТ (см)	-	-	-0,270	0,494	-	-	-
ОБ (см)	0,320	-	-0,200	-	-	-	-
СД (см)	-	-	-0,262	-	-	-	-
ООЖТ (л)	0,377	-	-0,280	0,378	-	-	-
ОВЖТ (л)	-	-	-0,262	-	-	-	-
ОПЖТ (л)	0,416	-	-	0,412	-	-	-
САД (мм рт. ст.)	-	-	-0,465	-	-	-	-
ДАД (мм рт. ст.)	-	-	-0,533	-	-	-	-
МК (ммоль/л)	-	-	-	-	0,517	-	-
Лактат (ммоль/л)	-	-0,518	-	-	-	-	-
Инсулин (мкМЕД/мл)	-	-0,500	-0,329	-	-	-	-
НОМА-IR	-	-0,500	-0,438	-	-	-	-
НЭЖК (ммоль/л)	-	-	-	-	-	0,632	-
вч-СРБ (мг/л)	-	-	-0,714	-	-	-	-
Фибриноген (г/л)	-	-0,421	-	-	-0,431	-	-
Неоптерин (нмоль/л)	-	-	-0,582	-	-	-	-
Гомоцистеин (мкмоль/л)	-	-0,342	-	-	-	0,572	-
Висфатин (нг/мл)	-	-	-	-	-	-	-0,478
Резистин (нг/мл)	0,498	-	-	-	0,666	-	-

Примечание, здесь и в таблице 34: (-) – отсутствие статистически значимой взаимосвязи, Ад – адипоциты, ИМТ – индекс массы тела, ЖТ – жировая ткань, ОТ – окружность талии, ОБ – окружность бедер, СД – сагиттальный диаметр, ООЖТ – общий объем жировой ткани, ОВЖТ – объем висцеральной жировой ткани, ОПЖТ – объем подкожной жировой ткани, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, АЛТ – аланиаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза, МК – мочевая кислота, МС – метаболический синдром, МСК – мезенхимальные стромальные клетки, ОХС – общий холестерол, ТАГ – триацилглицеролы, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, НЭЖК – незэтерифицированные жирные кислоты, вч-СРБ – высоко чувствительный С-реактивный белок

Таблица 34

**Статистически значимые ( $p < 0,05$ ) корреляционные взаимосвязи ( $r$ ) между уровнем спонтанной продукции цитокинов клетками жировой ткани и клинико-лабораторными признаками метаболического синдрома**

Показатель	IL-1 $\beta$ Ад.	IL-6 Ад.	IL-8 Ад.	IL-4 МСК	TNF- $\alpha$ МСК	IFN- $\gamma$ МСК	MCP-1 МСК
Масса тела (кг)	0,246	-	-	0,484	0,314	-	0,376
ОТ (см)	0,403	-	-	-	-	-	-
ОТ/ОБ	0,324	-	0,404	-	-	-	-
ОПЖТ (л)	0,416	-	-	-	0,362	-	-
САД (мм рт. ст.)	-	-	-	-	-	0,393	0,468
ДАД (мм рт. ст.)	-	-	-	-	-	-	0,371
ЛПВП (ммоль/л)	-	0,423	-	-	-	-	-
МК (ммоль/л)	-	-	-	-	-	-	0,410
Лактат (ммоль/л)	-	-	-0,378	-	-	-	-
Инсулин (мкМЕД/мл)	-	-	-	-	-	-	0,468
НОМА-IR	-	-0,500	0,330	-	-	-	0,513
НЭЖК (ммоль/л)	-	0,468	-	-	-	-	-
Фибриноген (г/л)	-	-	-	-	-	-	0,478
Неоптерин (нмоль/л)	0,735	-	0,289	0,775	-	-	-
Гомоцистеин (мкмоль/л)	-	-0,342	-	-	-	0,592	-
Висфатин (нг/мл)	-	-0,539	-	-	-	-	-0,478
Лептин (нг/мл)	-	-0,541	-	-	-	-	-

При анализе материала, представленного в таблицах 33 и 34 видно, что наибольшее число положительных взаимосвязей с компонентами МС и маркерами воспаления имеют провоспалительные цитокины: IL-1 $\beta$ , IL-8 и MCP-1. Этот факт может быть свидетельством участия этих цитокинов в патогенезе метаболического синдрома и связанного с ним воспалительного процесса.

Большое число отрицательных взаимосвязей спонтанной продукции IL-6 клетками жировой ткани с компонентами МС, включая концентрацию белков

острой фазы в крови, может свидетельствовать о противовоспалительном эффекте этого адипокина в жировой ткани.

### **3.3.2 Особенности спонтанной продукции АФК в клетках висцеральной жировой ткани**

Для того, чтобы оценить функциональную активность МСК и адипоцитов определяли уровень спонтанной продукции АФК в клетках висцеральной жировой ткани (мезенхимальных стромальных клетках и адипоцитах) (табл. 35, рис. 3, 4).

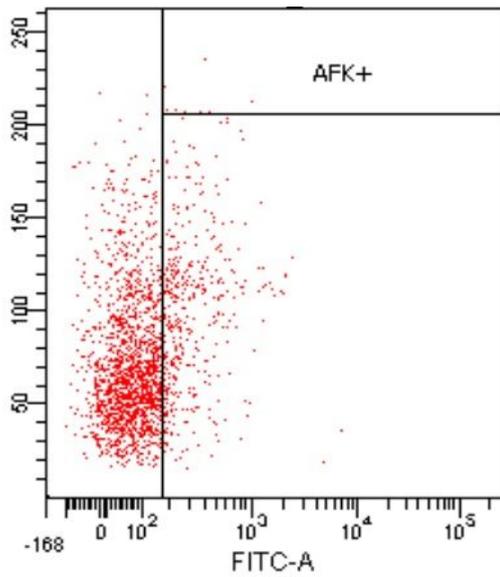
**Таблица 35**

#### **Особенности спонтанной продукции активных форм кислорода в клетках жировой ткани у больных с метаболическим синдромом и его отсутствием [Me (LQ; UQ)]**

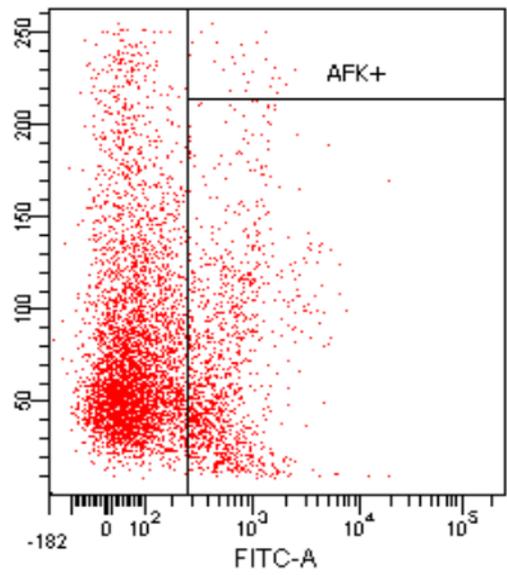
АФК (усл. ед.)	Больные с отсутствием МС (n=6)	Больные с МС (n=16)	p
МСК	0,33 (0,09;0,55)	0,50 (0,22;1,06)	<0,05
Адипоциты	0,06 (0,06;0,25)	0,32 (0,13;0,49)	<0,05

Примечание: p – статистическая значимость межгрупповых различий, МСК – мезенхимальные стромальные клетки, МС – метаболический синдром, АФК – активные формы кислорода

Из таблицы 35, а также рисунков 3 и 4 видно, что выделенные нами клеточные популяции жировой ткани (адипоциты и МСК) у обследованных лиц обладают способностью к спонтанной продукции АФК. При этом у больных с МС величина этого показателя статистически значимо превышала таковую у пациентов из группы сравнения, что подтверждает роль окислительного стресса в патогенезе воспаления жировой ткани при метаболическом синдроме.

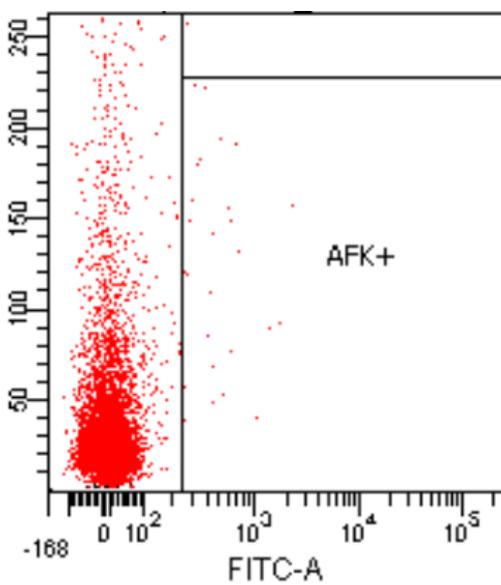


1

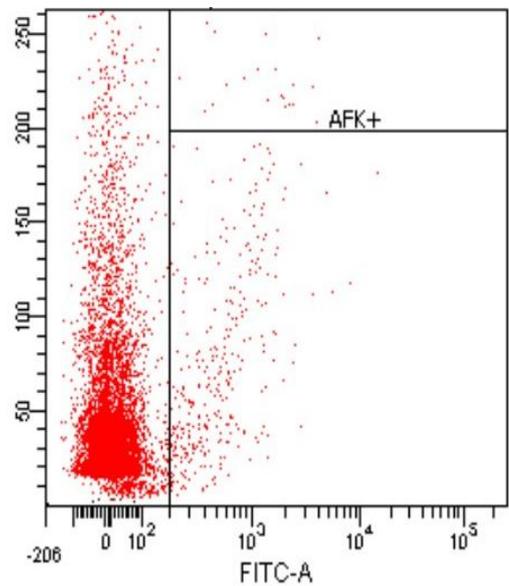


2

Рис. 3. Спонтанная продукция активных форм кислорода мезенхимальными стромальными клетками: у пациентов без признаков метаболического синдрома (1), у пациентов с метаболическим синдромом (2)



1



2

Рис. 4. Спонтанная продукция активных форм кислорода в адипоцитах: у пациентов без признаков метаболического синдрома (1), у пациентов с метаболическим синдромом (2)

Для определения связи уровня спонтанной продукции АФК клетками жировой ткани и клинико-лабораторными признаками МС проводили корреляционный анализ (табл. 36).

**Таблица 36**

**Статистически значимые ( $p < 0,05$ ) корреляционные взаимосвязи между уровнем АФК в адипоцитах и МСК жировой ткани и клинико-лабораторными признаками метаболического синдрома**

Показатель	МСК, АФК (усл. ед.)	Адипоциты, АФК (усл. ед.)
Масса тела (кг)	-	0,514
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	-	0,579
ОТ (см)	-	0,566
ОБ (см)	-	0,581
СД (см)	-	0,685
ООЖТ (л)	-	0,558
ОВЖТ (л)	-	0,685
ОПЖТ (л)	-	0,491
ТАГ (ммоль/л)	0,476	-
Лактат (ммоль/л)	-	0,579
вч-СРБ (мг/л)	-	0,927
Адипонектин (нг/мл)	-0,929	-0,900
Висфатин (нг/мл)	0,786	-

Примечание: (-) – отсутствие статистически значимой взаимосвязи, АФК – активные формы кислорода, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ОБ – окружность бедер, СД – сагиттальный диаметр, ООЖТ – общий объем жировой ткани, ОВЖТ – объем висцеральной жировой ткани, ОПЖТ – объем подкожной жировой ткани, МСК – мезенхимальные стромальные клетки, ТАГ – триацилглицеролы, вч-СРБ – высоко чувствительный С-реактивный белок

В результате проведенного исследования нами были обнаружены сильные положительные корреляции большинства представленных в таблице компонентов МС и уровня продукции АФК в адипоцитах, а также максимально сильная взаимосвязь этого показателя с концентрацией СРБ в крови. Сильные обратные связи с уровнем спонтанной продукции АФК и МСК и адипоцитов с

уровнем адипонектина характеризуют его антиоксидантные и противовоспалительные свойства [Onat A. et al., 2008; Hui X. et al., 2012; Heng Lin et al., 2013].

Таким образом, провоспалительный статус жировой ткани у пациентов с МС характеризуется не только ее метаболической и гормональной активностью, но и повышенной способностью к продукции провоспалительных цитокинов и статистически значимо более высоким содержанием АФК в клетках.

### **3.4 Плейотропный противовоспалительный эффект аторвастатина**

Факт значительной роли воспаления в патогенезе МС, установленный нами на предыдущем этапе исследования, подчеркивает актуальность поиска эффективной медикаментозной терапии, направленной на коррекцию воспалительного процесса.

Одной из групп препаратов, показанных пациентам с МС для коррекции дислипидемии, обладающих противовоспалительной активностью являются статины.

Для установления механизма их противовоспалительного действия, которое до конца не изучено и установления критериев эффективности противовоспалительной терапии, было проведено 8-недельное проспективное открытое неконтролируемое исследование. В исследовании приняли участие 41 пациент с ГБ (<180/110 мм рт. ст.), ассоциированной с МС. Всем больным после предварительного обследования назначался аторвастатин (липримар<sup>®</sup> – Pfizer Inc., Нью-Йорк, США) в индивидуально подобранной дозе (от 20 до 40 мг в сутки).

В таблице 37 представлены данные, характеризующие динамику, изменений изученных нами лабораторных показателей.

**Динамика уровня лабораторных показателей у больных  
с метаболическим синдромом  
на фоне 8-недельного лечения аторвастатином [Me (LQ; UQ)]**

Показатели	До лечения	После лечения
Глюкоза (ммоль/л)	5,41 (4,79;6,85)	5,63 (5,28;6,34)
ОХС (ммоль/л)	5,74 (5,00;6,26)	4,40 (3,80;5,42)*
ТАГ (ммоль/л)	1,73 (1,17;2,09)	1,33 (0,99;2,02)*
ЛПНП (ммоль/л)	3,83 (3,31;4,84)	2,54 (2,07;3,43)*
ЛПВП (ммоль/л)	1,32 (1,18;1,61)	1,37 (1,25;1,52)
НЭЖК (ммоль/л)	0,63 (0,32;0,89)	0,43 (0,27;0,59)*
МК (ммоль/л)	283,5 (224,5;366,5)	270,5 (228,5;345,0)*
Лактат (ммоль/л)	3,41 (2,69;4,10)	2,77 (2,44;3,7)*
АЛТ (ед/л)	21,5 (16,0;31,0)	29,0 (21,0;36,0)*
АСТ (ед/л)	20,5 (17,5;26,0)	21,0 (20,0;26,0)
КФК (ед/л)	99,5 (72,5;116,5)	99,0 (71,0;131,0)
вч-СРБ (мг/л)	2,35 (0,45;7,05)	1,38 (0,31;4,18)*
Фибриноген (г/л)	3,40 (2,94;3,81)	3,37 (3,00;3,90)
Неоптерин (нмоль/л)	3,82 (2,82;6,97)	3,4 (2,86;4,84)*
Лептин (нг/мл)	44,38 (16,60;82,92)	38,47 (22,19;68,05)*
Гомоцистеин (мкмоль/л)	13,83 (12,33;15,51)	14,18 (11,40;15,53)
Адипонектин (нг/мл)	25,28 (19,07;33,46)	20,76 (14,38;25,89)*
Резистин (нг/мл)	4,58 (3,78;5,66)	4,58 (3,91;6,28)
Висфатин (нг/мл)	28,24 (21,62;28,75)	20,68 (19,62;27,93)*
Инсулин (мкМЕД/мл)	19,06 (12,40;24,06)	14,9 (12,04;21,77)*
НОМА-IR	4,72 (3,03;7,48)	4,03 (3,15;5,83)

Примечание: \* - групповые различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ), АЛТ – аланиаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза, МК – мочевая кислота, ОХС – общий холестерол, ТАГ – триацилглицеролы, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, НЭЖК – неэстерифицированные жирные кислоты, вч-СРБ – высоко чувствительный С-реактивный белок

По значительной динамике показателей, характеризующих липидный обмен (ОХС, ТАГ, ЛПНП и НЭЖК), можно судить об эффективности проведенного лечения. Свидетельством его безопасности является отсутствие значительного повышения концентраций КФК, АСТ и глюкозы в сыворотке крови. Уровень АЛТ, хотя и достоверно превышал таковой до начала лечения, тем не менее не выходил за пределы его колебаний у здоровых лиц ( $p < 0,05$ ).

Наряду с основным липидкорректирующим действием аторвастатина, обращали на себя внимание его дополнительные положительные метаболические эффекты: снижение концентрации лактата, МК, инсулина и незначительное снижение индекса НОМА-IR. Снижение уровня вч-СРБ и неоптерина в крови свидетельствует о противовоспалительном действии препарата. Что касается зарегистрированного нами в результате лечения уменьшения концентрации лептина, адипонектина и висфатина, то объяснения этому факту требуют специального изучения.

На предыдущем этапе исследования нами была проведена оценка взаимосвязи концентрации маркеров воспаления и адипокинов с одной стороны, с уровнем спонтанной продукции цитокинов мононуклеарными лейкоцитами крови. Для изучения влияния терапии аторвастатином на провоспалительную активность последних нами была проведена оценка динамики цитокинового состава их супернатантов (табл. 38).

**Таблица 38**

**Динамика уровня спонтанной продукции цитокинов мононуклеарными лейкоцитами крови у больных с метаболическим синдромом на фоне 8-недельного лечения аторвастатином [Me (LQ; UQ)]**

Показатели	До лечения	После лечения
IL-1 $\beta$ , пг/мл	129,4 (97,5;186,2)	69,54 (44,78;129,80)*
IL-2, пг/мл	0,80 (0;1,99)	0,40 (0;1,33)
IL-4, пг/мл	1,41 (0,59;2,79)	1,78 (1,11;3,13)

**Продолжение таблицы 38**

Показатели	До лечения	После лечения
IL-6, пг/мл	350,2 (290,6;370,1)	329,7 (135,4;352,6)*
IL-8, пг/мл	262,1 (240,2;298,6)	257,9 (240,6;277,2)
IL-10, пг/мл	34,33 (7,59;128,10)	51,17 (25,33;76,02)
IFN- $\gamma$ , пг/мл	10,67 (6,93;14,93)	8,80 (1,60;13,33)
TNF- $\alpha$ , пг/мл	59,46 (20,49;119,50)	32,69 (15,91;54,46)*
MCP-1, пг/мл	1963,0 (989,5;2231,0)	1708,0 (657,8;2132,0)

Примечание: \* - групповые различия статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Анализ данных, представленных в таблице 38, свидетельствует о том, что в результате 8-недельной терапии аторвастатином уменьшилась спонтанная продукция провоспалительных IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ .

Динамика субпопуляционного состава мононуклеарных лейкоцитов и спонтанной продукции ими АФК у больных этой группы на фоне лечения аторвастатина представлена в таблице 39 и на рисунке 5.

**Таблица 39**

**Динамика субпопуляционного состава мононуклеарных лейкоцитов крови и продукции ими АФК у больных с метаболическим синдромом на фоне 8-ми недельного лечения аторвастатином [Me (LQ; UQ)]**

Показатели	До лечения (n=39)	После лечения (n=39)
CD4+ лимф., % (ex vivo)	55,50 (51,35;58,90)	52,40 (41,90;58,80)*
CD4+лимф., % (in vitro)	48,55 (41,50;52,10)	45,20 (40,10;51,60)*
CD8+лимф., % (ex vivo)	30,75 (28,90;34,70)	38,95 (32,25;44,70)*
CD8+лимф., % (in vitro)	30,25 (25,70;34,10)	31,80 (27,90;36,20)*
CD36+мон., % (ex vivo)	100,0 (99,9;100,0)	97,40 (89,05;99,25)
CD36+мон., % (in vitro)	100,0 (99,8;100,0)	98,20 (97,05;99,00)

Показатели	До лечения (n=39)	После лечения (n=39)
Уровень АФК (усл. ед.) (ex vivo)		
- лимфоциты	0,487 (0,183;1,579)	0,151 (0,139;0,218)*
- моноциты	2,047 (0,817;2,630)	0,556 (0,447;0,821)*
Уровень АФК (усл. ед.) (in vitro)		
- лимфоциты	0,269 (0,141;0,456)	0,081 (0,061;0,135)*
- моноциты	1,412 (1,192;3,372)	0,737 (0,516;0,963)*

Примечание: АФК - активные формы кислорода

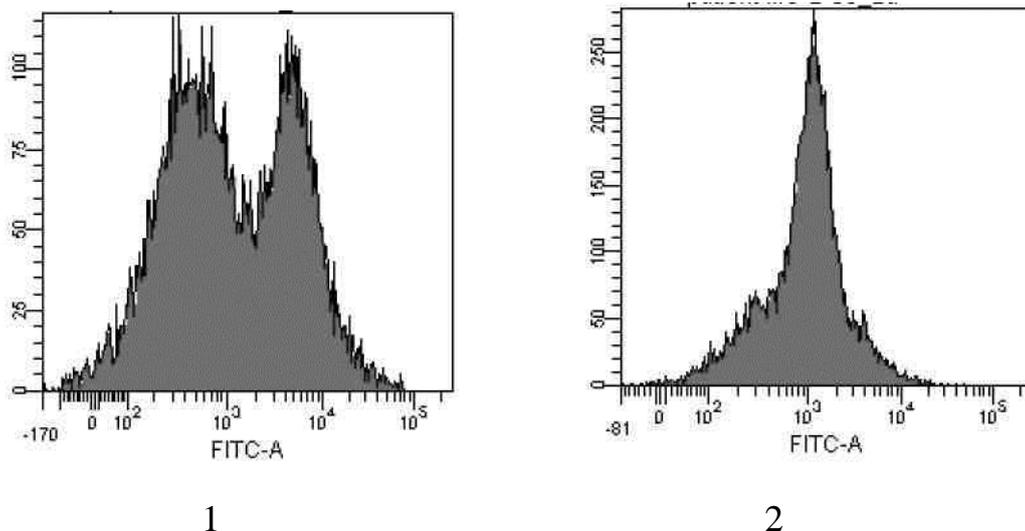


Рис. 5. Одномерные гистограммы спонтанной продукции активных форм кислорода мононуклеарными лейкоцитами крови у больных с метаболическим синдромом: до лечения (1) и после 8-недельной терапии аторвастатином (2)

Обнаружено, что в результате 8-недельной терапии аторвастатином отмечалось статистически значимое снижение удельного веса CD4<sup>+</sup> и повышение количества CD8<sup>+</sup> лимфоцитов крови (ex vivo, in vitro), что можно объяснить иммуномодулирующим действием статинов [Palinski W., Tsimikas S., 2002; Gullu S. et al., 2005].

Зарегистрированное нами статистически значимое снижение уровня АФК в лимфоцитах и моноцитах крови (*ex vivo*, *in vitro*) у больных этой группы может свидетельствовать об антиоксидантном эффекте препарата.

Результаты проведенного нами исследования концентраций цитокинов в супернатантах, полученных после инкубации мононуклеарных лейкоцитов крови у больных с метаболическим синдромом в течение суток с концентрацией в среде 1  $\mu$ М аторвастатина представлены в таблице 40.

**Таблица 40**

**Влияние аторвастатина на уровень спонтанной продукции цитокинов и активных форм кислорода мононуклеарными лейкоцитами крови у больных с метаболическим синдромом (*in vitro*) [Me (LQ; UQ)]**

Показатели	Исходный уровень продукции	После добавления аторвастатина	p
IL-1 $\beta$ (пг/мл)	129,4 (62,9;206,0)	112,5 (64,0;161,9)	0,071
IL-4 (пг/мл)	1,93 (1,11;3,81)	3,25 (1,52;5,12)	0,875
IL-6 (пг/мл)	295,8 (85,2;357,2)	112,6 (14,9;254,7)	0,034
IL-8 (пг/мл)	258,1 (237,7;284,0)	256,2 (240,6;290,5)	0,388
IFN- $\gamma$ (пг/мл)	8,00 (2,40;12,27)	2,40 (0,54;9,87)	0,533
TNF- $\alpha$ (пг/мл)	28,58 (11,36;77,64)	20,29 (10,06;98,65)	0,753
MCP-1 (пг/мл)	1263,0 (464,8;2045,0)	411,1 (151;913,5)	0,002
Уровень АФК, (усл. ед.)			
- лимфоциты	0,190 (0,144;0,296)	0,201(0,120;0,292)	0,555
- моноциты	1,203 (0,784;1,515)	0,985 (0,748;1,311)	0,376

Примечание: p – статистическая значимость межгрупповых различий, АФК - активные формы кислорода

Выявленные в ходе настоящего исследования статистически значимое снижение концентрации в супернатантах цитокинов IL-6, MCP-1 и тенденция к снижению уровня IL-1 $\beta$  могут свидетельствовать о непосредственном ингибирующем влиянии аторвастатина на продукцию этих цитокинов.

Отсутствие динамики изменения уровня продукции АФК мононуклеарными лейкоцитами крови при значительном снижении этого показателя на фоне лечения позволяет считать, что влияние статинов на продукцию АФК этими клетками является опосредованным.

Для определения взаимосвязи основного терапевтического действия с противовоспалительным эффектом аторвастатина был проведен корреляционный анализ связи между динамикой показателей липидного обмена и динамикой факторов воспаления (табл. 41).

**Таблица 41**

**Статистически значимые ( $p < 0,05$ ) корреляционные взаимосвязи ( $r$ ) между динамикой (%) показателей липидного состава крови и лабораторных показателей у больных с метаболическим синдромом на фоне 8-недельного лечения аторвастатином**

Показатели, $\Delta$ (%)	ОХС (ммоль/л)	ТАГ (ммоль/л)	ЛПНП (ммоль/л)
IL-1 $\beta$ (пг/мл)	-	-	0,357
TNF- $\alpha$ (пг/мл)	-	0,380	-
МСР-1 (пг/мл)	0,428	0,341	-
Неоптерин (нмоль/л)	-	0,470 ж	-
МК (ммоль/л)	0,714 м	-	-

Примечание: (-) – отсутствие статистически значимой корреляции,  $\Delta$  – динамика, м – у мужчин, ж – у женщин

Анализ данных, приведенных в таблице 41, позволяет сделать заключение о том, что снижение продукции некоторых цитокинов и уровня неоптерина и МК в сыворотке крови взаимосвязаны в той или иной степени с основным липидснижающим эффектом аторвастатина.

Таким образом, 8-недельная терапия аторвастатином приводит не только к существенному снижению уровня липидных фракций, но и способствует снижению уровня белков острой фазы, содержания некоторых адипокинов, уменьшает спонтанную продукцию провоспалительных цитокинов и АФК мононуклеарными лейкоцитами крови.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 4.1 Механизмы воспаления при метаболическом синдроме

Эксперты ВОЗ охарактеризовали МС как «пандемию XXI века», его распространенность составляет 20-40%, чаще встречается у лиц среднего и старшего возраста (30-40%). Заболеваемость сердечно-сосудистой патологией и смертность у людей с МС существенно выше, по сравнению с лицами без него. Кроме того, наличие МС в 3-6 раз повышает риск развития как сахарного диабета 2 типа, так и артериальной гипертензии [Мычка В.Б., Чазова И.Е., 2009; Проект рекомендаций экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр, 2009]. В последнее время в литературе широко обсуждается новая концепция об ассоциации хронического вялотекущего воспаления с инсулинорезистентностью (ИР) и абдоминальным ожирением, опосредованным участием цитокинов и белков острой фазы, вырабатываемых печенью в ответ на стимуляцию цитокинами. Трактовка значимости воспаления в патогенезе МС и ассоциированных с ним заболеваний (атеросклероз, СД 2 типа и др.) существенно расширилась и охватывает не только локальные воспалительные реакции (эндотелий сосудов и жировая ткань (ЖТ)), но и системное воспаление, которое, в отличие от локального, более демонстративно и доступно для исследования в условиях клиники.

МС, концепция которого сформировалась в последние годы, включает в себя наличие у одного пациента тканевой инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, нарушения толерантности к глюкозе, первичной артериальной гипертензии, дислипидемии, а также абдоминального ожирения и гиперурикемии. Результаты, полученные в ходе настоящего исследования, согласуются с данными литературы, указывающими и дополняющими критерии метаболического синдрома. Сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей у пациентов с МС и здоровых доноров позволил обнаружить статистически значимые различия по антропометрическим параметрам, характеризующим степень АО (масса тела, ИМТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ,

СД, ООЖТ, ОПЖТ, ОВЖТ), выраженность нарушений углеводного (глюкоза, инсулин, индекс НОМА), липидного (ТАГ, ОХС, ЛПНП) и пуринового (МК) обменов (табл. 11).

Экспериментальные и клинические исследования последних лет выявили новый феномен: ожирение приводит к воспалению жировой ткани [Шварц В.Я., 2009]. Воспалительный процесс решающим образом сказывается на метаболической и секреторной функции жировой ткани и играет ведущую роль в развитии сопровождающих ожирение патологических процессов [Шварц В.Я., 2009; Lucas S. et al., 2009]. Воспаление жировой ткани характеризуется клеточной инфильтрацией, фиброзом, изменениями микроциркуляции, изменением секреции адипокинов и метаболизма в жировой ткани, а также повышением концентрации в крови таких неспецифических маркеров воспаления как С-реактивный белок, фибриноген, интерлейкины, уровень которых отражает выраженность воспалительного процесса. Проведенные нами исследования в рамках подтверждения концепции вялотекущего хронического воспаления при метаболическом синдроме и ассоциированных с ним заболеваний выявили увеличение концентрации маркеров системного воспаления (вч-СРБ, фибриногена, неоптерина) у пациентов с метаболическим синдромом (табл. 13). Данные, полученные нами в ходе настоящего исследования, согласуются с результатами других исследователей [Canturk Z. 2003].

При детальной оценке лабораторных показателей обращал на себя внимание тот факт, что содержание глюкозы у большинства пациентов с метаболическим синдромом находилось в пределах нормы ( $< 6,1$  ммоль/л). На наш взгляд, это было связано с тем, что часть пациентов обследовались на фоне пероральной сахароснижающей терапии. Средние значения концентрации инсулина у обследованных нами здоровых доноров (9,43 (6,98;11,67) мкМЕД/мл) превышали таковые в норме (0,7–9,0 мкМЕД/мл), тогда как средние значения концентрации инсулина в сыворотке крови у пациентов с метаболическим синдромом (15,99 (11,56;21,35) мкМЕД/мл) соответствовали

таковым при СД 2 типа – 0,7–25 мкМЕД/мл. Индекс НОМА у пациентов с метаболическим синдромом (4,07 (2,72;5,13)) оказался в полтора раза выше величины этого показателя у здоровых лиц (менее 2,77). Полученные нами результаты свидетельствуют о наличии у пациентов с метаболическим синдромом нарушений углеводного обмена, проявляющихся не только гипергликемией, но и гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью. Последнее состояние, как известно, многими авторами признается основным патогенетическим фактором МС [Fulop T. et al., 2006; Laclaustra M. et al., 2007; Gallagher E.J. et al., 2010; Eringa E.C. et al., 2012].

Нарушения липидного обмена проявлялись у части обследованных нами пациентов гипертриацилглицеролемией (>1,7 ммоль/л) и повышением у абсолютного большинства обследованных больных уровня ОХС (>5,5 ммоль/л) и ЛПНП (>3,0 ммоль/л). Выявленные по итогам проведенного исследования статистически значимые различия концентрации мочевой кислоты у пациентов с метаболическим синдромом и у здоровых лиц подтверждают существенную роль гиперурикемии в патогенезе МС [Тетрадзе Л.О. и соавт., 2007; Беспалова И.Д. и соавт., 2012].

Поскольку в настоящее время хорошо известно, что жировая ткань при ожирении и МС характеризуется высокой метаболической и гормональной активностью вследствие синтеза ею различных гормоноподобных биологически активных веществ, для нас представляла интерес оценка их содержания в сыворотке крови при МС. В результате проведенного сравнительного анализа концентрации адипокинов (лептина, адипонектина, висфатина, резистина) в сыворотке крови у пациентов с метаболическим синдромом и здоровых лиц были выявлены (табл. 12) статистически значимые различия содержания лептина [16,59 (8,41;22,5) и 45,9 (25,39;80,99) нг/мл, соответственно] и адипонектина [27,79 (23,32;34,05) и 22,21 (16,74;28,55) нг/мл, соответственно], что не противоречит данным литературы [Gannagé-Yared M.H. et al., 2006; Миняйлова Н.Н. и соавт., 2008].

В мировой научной литературе присутствуют сведения о том, что механизмы прогрессирования органных нарушений, включая сосудистую стенку при МС и ассоциированных с ним заболеваниях, сопряжены с воспалением [Roberts C.K. et al., 2006; Fulop T. et al., 2006; Laclaustra M. et al., 2007; Monteiro R. et al., 2010]. Оценку активности системного воспаления при метаболическом синдроме в настоящем исследовании осуществляли путем проведения сравнительного анализа концентрации маркеров системного воспаления в сыворотке крови у пациентов с МС и здоровых лиц. При этом было обнаружено, что концентрация большинства оцениваемых нами маркеров воспаления в сыворотке крови у пациентов с МС статистически значимо превышала их уровень, чем у здоровых доноров. Так, содержание вч-СРБ составило 2,19 (0,48;7,05) мг/л (у здоровых волонтеров – 0,12 (0;1,51) мг/л); фибриногена – 3,5 (3;4) г/л (у здоровых доноров 2,8 (2,22;3,4) г/л); неоптерина – 5,1 (3,59;7,98) нмоль/л (у здоровых лиц 3,2 (2,38;5,42)) нмоль/л (табл. 13).

При установлении взаимосвязи между содержанием белков острой фазы в сыворотке крови и клиничко-лабораторными признаками МС методом корреляционного анализа по Спирмену (табл. 14), было установлено, что концентрация зарегистрированных нами белков острой фазы имеет статистически значимые корреляции с признаками МС. При этом наиболее сильные положительные взаимосвязи определялись уровня СРБ и неоптерина с антропометрическими параметрами, характеризующими абдоминальное ожирение (от 0,469 до 0,516; от 0,364 до 0,478, соответственно). Полученные нами результаты подтверждают имеющиеся в литературе данные о существенной роли воспалительного процесса в патогенезе метаболического синдрома [Юренко А.В., 2008; Monteiro R., Azevedo I., 2010].

На основе полученных в результате проведенных нами исследований статистически значимых зависимостей между концентрацией белков острой фазы и клиничко-лабораторными признаками МС значительный интерес, на наш взгляд, представляла оценка взаимосвязи гормональной активности жировой ткани с признаками МС и маркерами системного воспаления, что также

оценивали с помощью корреляционного анализа (табл. 15). При этом было установлено, что наибольшее количество положительных сильных взаимосвязей с признаками МС имеет содержание лептина с концентрацией вч-СРБ ( $r=0,541$ ), уровнем САД ( $r=0,555$ ) и антропометрическими параметрами, характеризующими АО (табл. 15). Полученные нами результаты не противоречат данным литературы, в которых продемонстрирована роль гиперлептинемии в патогенезе МС и ассоциированных с ним заболеваний [Beltowski J., 2006; Драпкина О.М. и соавт., 2011]. Обращала на себя внимание также обнаруженная нами положительная взаимосвязь между уровнем лептина с концентрацией всех белков острой фазы в сыворотке крови. Отрицательная взаимосвязь уровня адипонектина с рядом компонентов МС, включая концентрацию СРБ, может свидетельствовать об антиатерогенном и противовоспалительном действии этого адипокина [Ouchi N., Walsh K., 2007].

В проведённых в разных странах мира крупномасштабных популяционных исследованиях описывалась взаимосвязь уровня маркеров системного воспаления в сыворотке крови (белков острой фазы и ряда провоспалительных цитокинов) и компонентов МС [Yamada J. et al., 2006; Yamaguchi Y. et al., 2006; Ando K, Fujita T., 2009; Maury E., Brichard S.M., 2010; Eringa E.C. et al., 2012]. При этом в большинстве работ, выполненных в этом направлении, концентрацию про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с МС и ассоциированных с ним заболеваний (ИБС, СД 2 типа) определяли в сыворотке крови. В то же время хорошо известно, что уровень цитокинов в кровотоке отражает, прежде всего, «текущее» состояние иммунной системы. Несовершенством данных методов исследования является короткий период жизни цитокинов в сыворотке крови и способность их связываться с разными белками. Это во многом объясняет противоречивые результаты исследований и затрудняет внедрение данных методов в повседневную клиническую практику. Кроме того, использование подобного методологического подхода не позволяет оценить вклад тех или иных клеточных популяций в системный воспалительный ответ. В связи с этим, в

проведенном нами исследовании оценивали спонтанную продукцию про- и противовоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , MCP-1) мононуклеарными лейкоцитами крови с целью идентификации роли этих клеток в патогенезе воспаления при МС.

Полученные нами результаты сравнительного анализа концентрации цитокинов в супернатантах мононуклеарных лейкоцитов выявили статистически значимое повышение уровня их спонтанной продукции у пациентов с МС, по сравнению с соответствующими показателями здоровых доноров: IL-1 $\beta$  – в 2,2 раза; IL-2 – в 2,7 раза; IL-6 – в 6 раз; IFN- $\gamma$  – в 1,5 раза; TNF- $\alpha$  – в 5,2 раза; MCP-1 – в 3,0 раза (табл. 18). Данный факт доказывает участие иммунного воспаления в патогенезе МС [Han T.S., Lean M.E.J., 2010; Panousis C.G., 2000; Akdis M. et al., 2011; McLaren I.D. et al., 2011]. Результаты проведённого нами корреляционного анализа (табл. 19) показали, что уровень спонтанной продукции большинства цитокинов (кроме IL-10) в той или иной степени взаимосвязан с клинико-лабораторными признаками МС.

Уровень спонтанной продукции IL-6 имел взаимосвязи разной силы со следующими клинико-лабораторными симптомами МС: в большей степени с ТАГ ( $r=0,621$ ), в меньшей степени – с ОБ ( $r=0,249$ ). Результаты анализа аналогичных параметров для TNF- $\alpha$  продемонстрировали в целом менее выраженную корреляционную взаимосвязь, но при этом наибольшая взаимосвязь была характерна для ТАГ ( $r=0,499$ ), в меньшей степени – для САД ( $r=0,261$ ). Кроме того, была установлена корреляционная взаимосвязь с содержанием лактата; инсулина; НОМА-IR; резистина. В случае с MCP-1 корреляционные взаимосвязи регистрировали с уровнем ТАГ ( $r=0,423$ ) и ОТ ( $r=0,251$ ), а также содержанием глюкозы; лактата; фибриногена; неоптерина; лептина; резистина. В меньшей степени корреляционные взаимосвязи отмечали для IL-1 $\beta$  (зафиксирована в диапазоне значений от ОПЖТ ( $r=0,258$ ) до ОБ ( $r=0,386$ )) (табл. 19).

В целом, результаты данного раздела исследования свидетельствуют о повышенной цитокинпродуцирующей активности мононуклеарных лейкоцитов крови при МС.

Выявленные в ходе исследования взаимосвязи концентраций провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ , MCP-1) с антропометрическими параметрами, характеризующими степень абдоминального ожирения, доказывают наличие функциональной активности висцеральной жировой ткани при ожирении. Продуцируемые ею биологически активные вещества, называемые адипокинами, реализуют системное действие и способствуют активации мононуклеарных лейкоцитов. Этот факт доказывает взаимосвязь концентрации в сыворотке крови такого гормона жировой ткани, как лептин, со спонтанной продукцией TNF- $\alpha$  и MCP-1.

В соответствии с данными литературы, абсолютно любой воспалительный процесс развивается с участием иммунокомпетентных клеток, которые активируются различными повреждающими факторами, биологически активными веществами (цитокинами) и активными формами кислорода (АФК) [Киреев С.А. и соавт., 2010].

Для оценки особенностей экспрессии CD-маркеров (CD4<sup>+</sup> лимфоциты, CD8<sup>+</sup> лимфоциты и CD36<sup>+</sup> моноциты) мононуклеарными лейкоцитами крови при метаболическом синдроме мы определяли субпопуляционный состав мононуклеарных лейкоцитов крови у пациентов с МС и здоровых доноров (табл. 20). У пациентов с МС было установлено статистически значимое преобладание удельного веса CD4<sup>+</sup> лимфоцитов по сравнению с содержанием их у здоровых лиц *ex vivo* – 48,8 (39,4; 55,3) % и 38,1 (37,5; 44,6), соответственно, так и *in vitro* – 47,4 (41; 57,2) и 42,4 (34,6; 45,7) %.

При оценке корреляционных взаимосвязей уровня экспрессии CD-маркеров мононуклеарными лейкоцитами крови и клинико-лабораторными признаками МС было установлено, что удельный вес CD4<sup>+</sup> лимфоцитов имел прямую взаимосвязь с подавляющим количеством компонентов МС (степенью АО, уровнем АД, выраженностью нарушений углеводного и липидного

обменов), что согласуется с данными других исследователей [Phillips A.C., 2010]. Содержание CD36+ моноцитов также коррелировало с компонентами МС, однако сильных корреляционных взаимосвязей было обнаружено меньше (табл. 21).

Хорошо известно, что активизация свободно-радикального окисления при воспалении любой локализации сопровождается усиленной наработкой активных форм кислорода (АФК) [Lugogo N.L. et al., 2011; Styskal J.L. et al., 2012]. В свою очередь, АФК играют важную роль в регуляции сигнальных систем клетки [Katsuyuki A., Toshiro F., 2009]. При этом работ, убедительно характеризующих взаимосвязь спонтанной продукции АФК мононуклеарными лейкоцитами крови с клинико-лабораторными признаками МС, адипокиновым дисбалансом и маркерами воспаления, в доступной нам научной литературе не встретилось.

Полученные по итогам настоящего исследования результаты показывают, что уровень спонтанной продукции АФК как моноцитами (1,317 (0,819; 2,588), так и лимфоцитами (0,189 (0,125; 0,321) у пациентов с МС *in vitro* был выше, чем в группе здоровых лиц (моноциты (0,723 (0,491; 0,989) усл.ед., лимфоциты 0,115 (0,093; 0,136) усл.ед.) соответственно, чего нельзя сказать о результатах наших исследований «*ex vivo*» (табл. 22). Обращал на себя внимание тот факт, что уровень спонтанной продукции АФК моноцитами у больных с МС был значительно выше, чем уровень спонтанной продукции АФК лимфоцитами (табл. 22).

Корреляционный анализ выявил целый ряд статистически значимых положительных взаимосвязей между уровнем спонтанной продукции АФК мононуклеарными лейкоцитами крови и клинико-метаболическими проявлениями МС (табл. 23). Коэффициент корреляции ( $r$ ), соответствующий спонтанной продукции АФК лимфоцитами «*in vitro*», имел высокие значения для лептина ( $r=0,525$ ), инсулина ( $r=0,487$ ) и НОМА-IR ( $r=0,461$ ), в меньшей степени – для ДАД ( $r=0,203$ ) и значений массы тела ( $r=0,204$ ). Уровень взаимосвязи ( $r$ ) спонтанной продукции АФК моноцитами «*in vitro*» имел

большее значение для лептина ( $r=0,464$ ), НОМА-IR ( $r=0,429$ ), инсулина ( $r=0,408$ ) и в меньшей степени для ДАД ( $r=0,198$ ). Обращало на себя внимание наличие положительных взаимосвязей между уровнем спонтанной продукции АФК мононуклеарными лейкоцитами крови и содержанием инсулина в сыворотке крови и значением НОМА-IR в исследовании «*ex vivo*» (коэффициент корреляции ( $r$ ) находился в пределах от 0,549 до 0,659).

Корреляционный анализ позволил установить также взаимосвязь уровня спонтанной продукции АФК мононуклеарными лейкоцитами крови (*in vitro*) с уровнем спонтанной продукции цитокинов IL-2 и MCP-1 (коэффициент корреляции составил  $r=0,297$  и  $r=0,336$ , соответственно) (табл. 24). Были обнаружены также положительные корреляционные взаимосвязи между уровнем спонтанной продукции АФК моноцитами (*in vitro*) и провоспалительного цитокина TNF- $\alpha$  ( $r=0,348$ ), MCP-1 ( $r=0,435$ ), IL-2 ( $r=0,359$ ) и с IL-6 ( $r =0,328$ ), который может проявлять в организме как провоспалительные, так и противовоспалительные свойства [Черешнев В.А., 2011; Loppnow H. et al., 2011; Scheller J. et al., 2011].

Таким образом, результаты проведённых нами исследований и данные литературы по проблемам МС последних лет свидетельствуют о важной роли в его развитии воспаления и окислительного стресса [Шварц В.Я., 2012; Иванов В.В. и соавт., 2013]. В то же время сопоставление и трактовка имеющихся на сегодняшний день результатов, по обсуждаемой проблеме затрудняются различием в дизайне исследований и использованных методических подходов.

Выявленное нами статистически значимое преобладание количества CD4<sup>+</sup> лимфоцитов и уровня спонтанной продукции АФК как лимфоцитами, так и моноцитами у пациентов с МС, по сравнению с соответствующими значениями у здоровых лиц, а также наличие прямых взаимосвязей относительного количества CD4<sup>+</sup> лимфоцитов, CD36<sup>+</sup> моноцитов и продукции АФК с большинством клинико-лабораторных признаков МС указывают на наличие у пациентов с метаболическим синдромом вялотекущего воспалительного процесса. Статистически значимая взаимосвязь уровня

спонтанной продукции АФК и количества CD4+ лимфоцитов, а также CD36+ моноцитов является ещё одним доказательством участия этих клеточных популяций в данном патологическом процессе.

Жировая ткань представляет собой многофункциональный орган, играющий важную роль в депонировании жира, а также выработке различных биологически активных веществ, к числу которых относятся адипокины (лептин, адипонектин, резистин, висфатин). Уже давно известен тот факт, что МС и висцеральное ожирение сопровождаются гиперлептинемией и лептинорезистентностью [Шварц В.Я., 2009, 2012]. Доказано также участие гиперлептинемии в механизмах развития инсулинорезистентности и АГ у тучных людей. Гиперлептинемия можно считать также одним из компонентов, связанным с МС [Ailhaud G., 2006].

Про адипонектин известно, что он регулирует энергетический гомеостаз, оказывает антиатерогенный и противовоспалительный эффекты [Ouchi N., Walsh K., 2007]. Уровень этого адипокина при ожирении снижается. Существует мнение, что патогенез СД 2 типа может быть связан с нарушением регуляции секреции адипонектина. Имеются работы, доказывающие влияние адипонектина на иммунокомпетентные клетки при воспалении, в частности, доказано, что адипонектин стимулирует очищение очага воспаления от погибших клеток, воздействуя на поверхностные белки макрофагов.

Резистин стимулирует механизмы воспаления, активизирует эндотелий и пролиферацию клеток гладкой мускулатуры сосудов. Это позволяет относить его к маркерам различных заболеваний. На сегодняшний день патогенетические эффекты резистина в организме человека до конца не изучены [Кадыкова О.И., 2012].

В последнее время активно изучается ещё один гормон жировой ткани – висфатин. Уровень концентрации висфатина напрямую коррелирует с индексом массы тела, окружностью талии и индексом инсулинорезистентности. Кроме того, установлено, что висфатин является одним из регуляторов иммунного ответа, активируя В-клетки. Отмечена также положительная корреляция

концентрации висфатина с уровнем С-реактивного белка. Проведённые нами исследования, результаты которых представлены в таблице 17, согласуются с данными других исследователей [Kadoglou N.P. et al., 2010]. Особо ярко эти результаты проявляются в изменении показателей концентрации лептина. Полученные нами результаты о взаимосвязи гиперлептинемии с большинством клиничко-лабораторных признаков МС свидетельствуют об участии жировой ткани в патогенезе МС.

Особый интерес для нас представляло изучение гендерных особенностей гормональной активности жировой ткани у пациентов с метаболическим синдромом, ввиду различия особенностей распределения жировой ткани и возможного влияния на указанные процессы половых гормонов у мужчин и женщин.

Проведённый нами сравнительный анализ уровня адипокинов в сыворотке крови у пациентов с МС, разделённых по полу, продемонстрировал статистически значимые различия (табл. 25). Было обнаружено, что уровень лептина и адипонектина в крови у женщин статистически значимо превышал величину этих показателей у мужчин. Корреляционный анализ позволил обнаружить особенности взаимосвязи между клиничко-лабораторными признаками МС и содержанием адипокинов у мужчин и женщин (табл. 26 – 27). Так, у мужчин обращало на себя внимание наличие положительных корреляций между клиничко-лабораторными признаками МС и уровнем лептина и отрицательных – с уровнем адипонектина. У женщин также обнаруживались положительные взаимосвязи концентрации лептина с признаками МС, а взаимосвязь последних с уровнем адипонектина отсутствовала. Эти данные по сути своей подтверждают факт наличия статистически значимых различий по уровню гормонов лептина и адипонектина у мужчин и женщин с МС.

При детальном рассмотрении статистически значимых корреляционных взаимосвязей между уровнем адипокинов в сыворотке крови у мужчин и у женщин, с одной стороны, и субпопуляционным составом мононуклеарных лейкоцитов крови, уровнем спонтанной продукции ими АФК, с другой стороны

(табл. 28, табл. 29), были выявлены следующие особенности. Так, у мужчин с МС уровень концентрации адипонектина имела отрицательную корреляционную взаимосвязь с уровнем спонтанной продукции АФК моноцитами ( $r=-0,636$ ), у женщин с МС отмечались положительные корреляционные взаимосвязи между концентрацией лептина, удельным весом CD4+ лимфоцитов (*ex vivo*) ( $r=0,365$ ) и уровнем спонтанной продукции АФК лимфоцитами ( $r=0,603$ ) и моноцитами ( $r=0,524$ ); а также была установлена взаимосвязь концентрации висфатина с удельным весом CD4+ лимфоцитов (*ex vivo*) ( $r=0,445$ ) и CD36+моноцитов ( $r=0,388$ ). Эти результаты можно объяснить особенностями распределения ЖТ и гормонального фона у мужчин и женщин [Национальные клинические рекомендации, 2009; Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г., 2009; Agueda M. et al., 2012; Buldak L. et al., 2012].

Анализируя выявленные по итогам проведённых исследований статистически значимые корреляционные взаимосвязи между уровнем адипокинов в сыворотке крови и содержанием цитокинов в супернатантах мононуклеарных лейкоцитов крови у женщин и у мужчин с МС (табл. 30 и 31), мы обнаружили существование положительной корреляционной взаимосвязи между концентрацией лептина и содержанием TNF- $\alpha$  и MCP-1 у женщин ( $r=0,620$  и  $r=0,525$ , соответственно). У мужчин же, напротив, были выявлены отрицательные корреляционные взаимосвязи между уровнем адипонектина и концентрацией TNF- $\alpha$  и MCP-1 ( $r=-0,758$  и  $r=-0,757$ , соответственно). Резюмируя эти данные, можно утверждать, что адипонектин играет роль противовоспалительного адипокина, тогда как лептин выступает как провоспалительный фактор. Противоположная зависимость была нами зарегистрирована между уровнем резистина и концентрацией IL-4 ( $r=-0,473$ ) у женщин и между уровнем висфатина и концентрацией цитокина IL-8 ( $r=-0,727$ ) у мужчин с метаболическим синдромом (табл. 30 и 31).

Для оценки провоспалительного статуса жировой ткани у пациентов с метаболическим синдромом оценивали концентрацию цитокинов в супернатантах биоптатов жировой ткани, адипоцитов и мезенхимальных

стромальных клеток у пациентов с МС и здоровых доноров (табл. 32). При этом было установлено, что биоптат жировой ткани, изолированные адипоциты и МСК способны к спонтанной продукции большинства изучавшихся нами цитокинов как у больных с метаболическим синдромом, так и у пациентов без метаболического синдрома. При этом обращало на себя внимание статистически значимое преобладание концентраций ряда провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-8, MCP-1) в супернатантах биоптатов жировой ткани. Отсутствие статистически значимых различий по уровню спонтанной продукции цитокинов адипоцитами и МСК у обследованных лиц сравниваемых групп при наличии этих различий спонтанной продукции цитокинов биоптатами ЖТ позволяют предположить, что основным источником вышеперечисленных цитокинов являются клетки иммунной системы, которые в большом количестве присутствуют в жировой ткани при абдоминальном ожирении [Ailhaud G., 2006; Maury E., Brichard S.M., 2010; Alemany M., 2012].

Наличие большого количества статистически значимых корреляционных взаимосвязей между клинико-лабораторными признаками МС, включая маркеры системного воспаления, и уровнем спонтанной продукции ряда цитокинов жировой тканью и изолированными адипоцитами и МСК (табл. 33 и 34) подтверждает факт участия воспаления жировой ткани в патогенезе метаболического синдрома и объясняет ее вклад в системный воспалительный ответ.

Провоспалительный статус жировой ткани у больных с МС характеризовался также повышенной спонтанной продукцией АФК мезенхимальными стромальными клетками и адипоцитами. Установленные нами статистически значимые взаимосвязи уровня продукции АФК в адипоцитах с большим числом клинико-лабораторных признаков МС, включая концентрацию С-реактивного белка в крови, также характеризует влияние метаболической активности жировой ткани на патогенез метаболического синдрома и сопровождающего его системного воспаления (табл. 35 и 36).

## 4.2 Механизм противовоспалительного действия аторвастатина при метаболическом синдроме

Нарушения липидного обмена являются фактором риска развития социально значимых заболеваний, таких как атеросклероз, ангиопатия при СД 2 типа, а также самого метаболического синдрома. В связи с этим в научной литературе давно обсуждается вопрос медикаментозной коррекции данного симптомокомплекса, а также возможности фармакологического влияния на основные звенья его патогенеза [Сусеков А.В. 2005., Титов В.Н., 2005, Grundy J.I., 2005]. Среди различных групп препаратов, способных корригировать нарушения липидного обмена, наиболее эффективными остаются ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А-редуктазы (статины). Аторвастатин, представляющий собой (3R, 5R) – 7 – [2 – (4 фторфенил) – 3 – фенил – 4 – (фенилкарбамоил) – 5 – (пропан – 2 – ил) – 1Н – пиррол – 1 – ил] – 3, 5 – дигидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А-редуктазы кальциевую соль, за счет наличия остатка 3, 5-дигидрокси-1Н-пиррол-1-гептановой кислоты конкурентно ингибирует 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А-редуктазу (ГМГ-КоА-редуктазу) гепатоцитов, в результате чего тормозится превращение ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту, являющуюся промежуточным продуктом в синтезе холестерина (рис. 6). Данный процесс возможен из-за схожей химической структуры препарата с 3-гидрокси-3-метилглутарил-СоА, составным компонентом которого является остаток мевалоновой кислоты (рис. 7). При угнетении синтеза холестерина и, как следствие, – уменьшении его содержания в печени повышается активность ЛПНП-рецепторов гепатоцитов, которые осуществляют захват из крови циркулирующих атерогенных липопротеинов – ЛПНП, и в меньшей степени – ЛПОНП и липопротеинов промежуточной плотности (ЛППП). В результате в крови заметно уменьшается концентрация ЛПНП и ХС, а также умеренно снижается содержание ЛПОНП и ТАГ [Кукес В.Г., 2004]. Необходимо заметить, что аторвастатин по химической структуре принципиально отличается от первых представителей препаратов группы статинов, таких как симвастатин и ловастатин, представляющих собой

модифицированную форму циклопентанпергидрофенантрена, являющегося химической основой холестерина. В свою очередь, на основе химической структуры аторвастатина создан препарат четвертого поколения статинов – розувастатин.

Данная группа препаратов существенным образом изменила подход к лечению и профилактике ишемической болезни сердца (ИБС) и атеросклероза. Опыт клинических исследований статинов позволяет утверждать, что группа лекарственных средств ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А-редуктазы (статины) оказывает гиполипидемическое действие, снижает риск развития и прогрессирования ИБС, снижает смертность и, в целом, улучшает качество жизни людей [Garcia M.J. et al., 2003; Кукес В.Г., 2004; Груздева О.В., 2015].

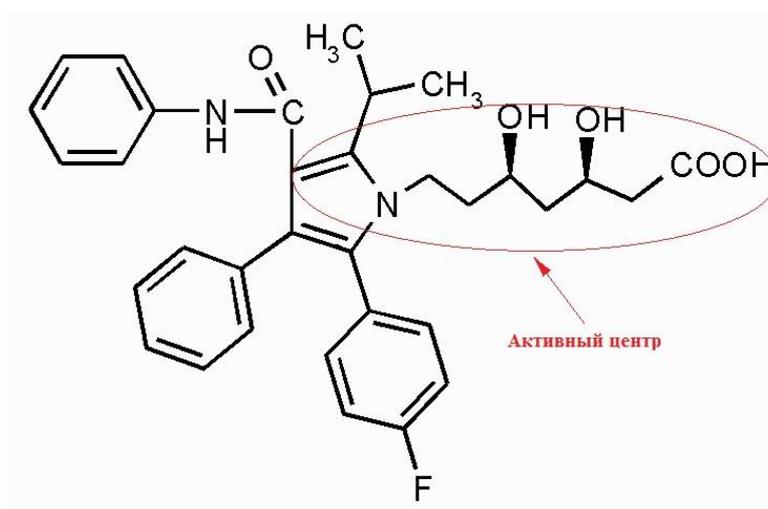


Рис. 6. Структурная формула аторвастатина

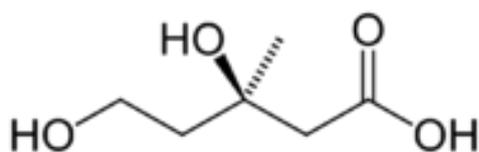


Рис. 7. Структурная формула мевалоновой кислоты

Гиполипидемическое действие аторвастатина, как показали различные клинические исследования, проявлялось в снижении содержания атерогенных фракций холестерина в сыворотке крови. О том, что в результате 8- недельной терапии у больных с МС, действительно, был получен положительный терапевтический эффект, указывало, как показали проведенные нами исследования, статистически значимое уменьшение концентрации ОХС, ТАГ, ЛПНП и НЭЖК в сыворотке крови. Так, концентрация ОХС снижалась на 23,35 %, концентрация ТАГ – на 23,12 %, концентрация ЛПНП – на 33,68 %, НЭЖК – на 31,75% по сравнению с аналогичными показателями, зафиксированными до лечения. Было отмечено, что данный метод коррекции нарушений липидного обмена оказался безопасен для пациентов, на что указывало отсутствие существенной динамики в содержании глюкозы, трансаминаз и КФК в сыворотке крови у больных с МС (табл. 37). Уровень АЛТ хоть и имел статистически значимое повышение, тем не менее, не выходил за границы нормы (7 – 40 ед/л). Пациенты переносили данную терапию хорошо, нежелательных эффектов, вызванных приемом препарата, не возникало.

Касаясь механизмов плеiotропных или множественных положительных эффектов статинов, которые предположительно не связаны с их основным действием (улучшение функции сосудистого эндотелия, замедление окислительных реакций, антитромботические, противовоспалительные эффекты), следует сказать, что они достаточно сложны и малоизучены [Li J., 2010]. В то же время известно, что ингибирование ГМГ–КоА–редуктазы снижает образование ряда биологически активных веществ, являющихся промежуточными продуктами в синтезе холестерина. Так, из мевалоновой кислоты образуются фарнезилпирофосфат и геранилгеранил пирофосфат, называемые изопреноидами. Изопреноиды, в свою очередь, активируют G–протеины Ras и Rho, которые участвуют в передаче внутриклеточных сигналов и процессах, определяющих форму, подвижность и пролиферацию клеток. Таким образом, при применении аторвастатина содержание изопреноидов в клетке снижается, а значит, снижается и активация G–протеинов Ras и Rho. В

настоящее время именно этот механизм считается основным в развитии плейотропных эффектов статинов [Martin G. et al., 2001; Кулес В.Г., 2004].

Для установления механизма противовоспалительного действия аторвастатина, которое до конца не изучено, и идентификации критериев эффективности этого препарата нами было предпринято 8-недельное проспективное открытое неконтролируемое исследование, в котором приняли участие 41 пациент с гипертонической болезнью (<180/110 мм рт. ст.), ассоциированной с метаболическим синдромом. Всем больным после предварительного исследования назначался аторвастатин (липримар<sup>®</sup> – Pfizer Inc., Нью-Йорк, США) в индивидуально подобранной дозе (от 20 до 40 мг/сут.). Данные, характеризующие динамику изученных нами лабораторных показателей, отражены в таблице 37. Основное липидкорректирующее действие аторвастатина сочеталось с дополнительными положительными метаболическими эффектами: снижением концентрации лактата на 18,77 %, МК – на 4,59 %, инсулина – на 21,83 % и незначительное снижение индекса НОМА-IR (от 4,72 (3,03;7,48) до 4,03 (3,15;5,83)). Выявленное в результате исследования значительное снижение уровня вч-СРБ (на 41,28 %) и неоптерина (на 11,0 %) в крови у пролеченных нами пациентов характеризует противовоспалительное действие препарата. Обращало на себя внимание также уменьшение уровня лептина (на 13,32 %), адипонектина (на 17,88 %) и висфатина (на 26,77 %). Установление механизмов уменьшения уровня адипокинов требует специального исследования.

При изучении влияния 8-недельной терапии аторвастатином на спонтанную продукцию ряда цитокинов мононуклеарными лейкоцитами крови (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , MCP-1) у пациентов с метаболическим синдромом (табл. 38) было зарегистрировано статистически значимое ( $p < 0,05$ ) снижение спонтанной продукции провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$  – на 46,26 % от начального уровня, IL-6 – на 5,80 % и TNF- $\alpha$  – на 45,02 %). Установление этого факта свидетельствовало о противовоспалительном эффекте проводимой терапии, так как, по результатам

наших исследований, именно перечисленные цитокины мононуклеарных лейкоцитов принимают непосредственное участие в механизмах развития воспалительного процесса у пациентов с метаболическим синдромом.

Динамика изменения субпопуляционного состава мононуклеарных лейкоцитов крови и продукции ими АФК у пациентов с метаболическим синдромом (табл. 39) на фоне 8-недельной терапии аторвастатином характеризовалась статистически значимым ( $p < 0,05$ ) снижением удельного веса CD4+ лимфоцитов крови (от 55,50 (51,35; 58,90) до 52,40 (41,90; 58,80) % *ex vivo* и от 48,55 (41,50; 52,10) до 45,20 (40,10; 51,60) % *in vitro*), а также повышением содержания CD8+ клеток (от 30,75 (28,90; 34,70) до 38,95 (32,25; 44,70) % *ex vivo* и от 30,25 (25,70; 34,10) до 31,80 (27,90; 36,20) % *in vitro*), что можно объяснить иммуномодулирующим действием статинов [Palinski W., Tsimikas S., 2002; Gullu S. et al., 2005]. Статистически значимое ( $p < 0,05$ ) снижение спонтанной продукции АФК лимфоцитами – от (0,487 (0,183; 1,579) до 0,151 (0,139; 0,218) усл. ед. *ex vivo* и от 0,269 (0,141; 0,456) до 0,081 (0,061; 0,135) усл. ед. *in vitro*) и моноцитами крови – от (2,047 (0,817; 2,630) до (0,556 (0,447; 0,821) усл. ед. *ex vivo* и от (1,412 (1,192; 3,372) до (0,737 (0,516; 0,963) усл. ед. *in vitro*) может свидетельствовать об антиоксидантном эффекте препарата.

Для установления механизма противовоспалительного эффекта аторвастатина в настоящей работе было проведено исследование *in vitro* (табл. 40). При культивировании мононуклеарных лейкоцитов крови с добавлением аторвастатина в супернатантах культур клеток было обнаружено статистически значимое снижение концентрации IL-6 (на 61,93 %), MCP-1 (на 67,44 %) и зарегистрирована тенденция к снижению уровня IL-1 $\beta$  (на 13,06 %) ( $p > 0,05$ ). Данный факт может свидетельствовать о непосредственном ингибирующем влиянии аторвастатина на продукцию этих цитокинов. Одновременно мы установили, что динамики спонтанной продукции АФК в аналогичных условиях исследования *in vitro* не отмечалось, тогда как у больных на фоне лечения аторвастатином динамика этого показателя была значительна (табл. 39

– 40). Установление этой закономерности может свидетельствовать, на наш взгляд, об опосредованном влиянии аторвастатина на продукцию АФК этими клетками (табл. 40).

Для выявления взаимосвязи основного терапевтического действия аторвастатина и его противовоспалительного эффекта в настоящем исследовании с использованием корреляционного анализа определяли динамику показателей липидного обмена и факторов воспаления (табл. 38). Анализ результатов показал, что гиполипидемическое действие препарата у пациентов с МС проявлялось статистически значимым снижением уровня ОХС, ЛПНП, ТАГ в сыворотке крови.

Корреляционный анализ продемонстрировал взаимосвязь снижения содержания ряда факторов воспаления и уровня фракций холестерина в сыворотке крови у больных с метаболическим синдромом. При этом корреляции между снижением концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови и уровнем показателей липидного обмена (в частности ОХС, ТАГ, ЛПНП) не обнаруживалось, что соответствует данным литературы [Anagnostis P. et al., 2011; Takahashi Y. et al., 2012]. Анализ проведенного нами корреляционного анализа убедительно показал, что снижение уровня ряда показателей (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , MCP-1, неоптерина, мочевой кислоты) связана с липидкорректирующим действием аторвастатина (ТАГ – TNF- $\alpha$  ( $r=0,380$ ); ТАГ – MCP-1 ( $r=0,341$ ); ТАГ – неоптерин ( $r=0,470$  для женщин); ОХС – MCP-1 ( $r=0,428$ ); ОХС – МК ( $r=0,714$  для мужчин); ЛПНП – IL-1 $\beta$  ( $r=0,357$ )).

Выявленные нами в ходе исследования положительные взаимосвязи концентрации белков острой фазы в сыворотке крови с уровнем спонтанной продукции цитокинов мононуклеарными лейкоцитами позволяют полагать, что в основе противовоспалительного влияния аторвастатина лежит их способность положительно влиять на функцию мононуклеарных лейкоцитов, уменьшая продукцию провоспалительных цитокинов, которые, в свою очередь, влияют на синтез белков острой фазы печенью (табл. 19). Вероятно, что этот эффект достигается через уменьшение продукции лептина.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно современным представлениям, метаболический синдром (МС) – это комплекс метаболических и гормональных изменений, тесно связанных с риском развития и тяжелого течения атеросклероза и сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа). В последние два десятилетия МС стал едва ли не самой изучаемой формой патологии. Поскольку критерии данного симптомокомплекса только за последние 17 лет претерпели существенные изменения, диагностика, лечение и профилактика метаболического синдрома представляют важную проблему для здравоохранения большинства экономически развитых стран.

В данной работе мы выполнили ряд исследований, позволяющих установить общие закономерности и особенности течения воспалительного процесса при метаболическом синдроме и идентифицировать маркеры воспаления.

Для получения достоверных результатов мы выбрали статистически однородную группу пациентов, которая отличалась от группы контроля по показателям, соответствующим наличию ожирения: масса тела, ИМТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ, СД, ООЖТ, ОПЖТ, ОВЖТ и по лабораторным показателям: состояние углеводного (глюкоза, инсулин, индекс НОМА), липидного (ТАГ, ОХС, ЛПНП) и пуринового обменов (МК).

То, что метаболический синдром сопровождается воспалительным процессом мы подтвердили результатами количественного определения маркеров воспаления: вч-СРБ, фибриногена и неоптерина, содержание которых в сыворотке крови у больных с МС пациентов превышало таковое у здоровых доноров.

Выполненный корреляционный анализ продемонстрировал сильные положительные взаимосвязи между уровнем СРБ и неоптерина с антропометрическими параметрами, характеризующими АО. Эти данные подтвердили точку зрения о существенной роли воспалительного процесса в патогенезе МС. Второй корреляционный анализ показал взаимосвязь признаков метаболического синдрома с уровнем лептина в сыворотке крови.

Выполненные на данном этапе исследования позволили установить клинко-патогенетическую взаимосвязь воспалительного процесса и метаболического синдрома.

Для решения первой задачи: определить уровень спонтанной продукции провоспалительных (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , MCP-1, IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов и активных форм кислорода мононуклеарными лейкоцитами крови и характера их субпопуляционного состава у пациентов с метаболическим синдромом, мы выполнили сравнительный анализ спонтанной продукции цитокинов мононуклеарными лейкоцитами у пациентов с МС и здоровых доноров. Полученные данные позволили установить статистически значимое преобладание концентраций провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , MCP-1), а корреляционный анализ подтвердил статистически значимую взаимосвязь повышенной продукции IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , и MCP-1 с большинством компонентов метаболического синдрома. Статистически значимую взаимосвязь мы отметили и для уровня спонтанной продукции TNF- $\alpha$  и MCP-1 и концентрации лептина в сыворотке крови, что дополнительно характеризует провоспалительные свойства этого адипокина.

Обнаруженные нами изменения концентрации CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> лимфоцитов и CD36<sup>+</sup> моноцитов в сыворотке крови и наличие тех или иных взаимосвязей экспрессии CD маркеров мононуклеарных лейкоцитов с признаками МС свидетельствуют об участии иммунного ответа в механизме МС. При выполнении сравнительного анализа субпопуляционного состава мононуклеарных лейкоцитов у больных с МС и здоровых доноров, обратило на себя внимание, что удельный вес CD4<sup>+</sup> лимфоцитов (*ex vivo*, *in vitro*) у пациентов с МС статистически значимо превышал таковой у здоровых лиц и был корреляционно с ним связан посредством степени АО, уровня АД, выраженности нарушений углеводного и липидного обменов.

Проведённые нами исследования выявили также увеличение высвобождения АФК лимфоцитами, характерное для пациентов с

метаболическим синдромом. Кроме того, мы установили, что данный эффект связан с повышением уровня концентрации инсулина в сыворотке крови, индексом НОМА-IR и концентрацией лептина. Наряду с этим, корреляционные взаимосвязи были замечены между уровнем спонтанной продукции АФК лимфоцитами (*in vitro*) и концентрацией в супернатантах провоспалительных цитокинов IL-2 и MCP-1, а также обнаруживались положительные корреляционные взаимосвязи между уровнем спонтанной продукции АФК моноцитами (*in vitro*) и провоспалительного цитокина TNF- $\alpha$  и IL-6.

В результате решения второй задачи: установить роль функциональной активности клеток жировой ткани: продукции адипокинов (лептин, адипонектин, висфатин и резистин), цитокинов (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , MCP-1, IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10) и активных форм кислорода в механизмах метаболического синдрома и сопровождающего его воспаления, мы убедились в том, что жировая ткань и изолированные МСК и адипоциты способны секретировать практически все изучаемые нами цитокины у больных обеих групп наблюдения. Однако существенные различия мы обнаружили только по ряду цитокинов. Так, концентрации провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-8, MCP-1 в супернатантах биоптатов ЖТ у пациентов с МС оказались статистически значимо выше, чем у пациентов с отсутствием МС ( $p < 0,05$ ). У пациентов с МС отмечался также более высокий уровень спонтанной продукции TNF- $\alpha$  МСК жировой ткани. Кроме того, нам удалось доказать, что выделенные клеточные популяции жировой ткани (адипоциты и МСК) обладают способностью к спонтанной продукции АФК у больных обеих групп наблюдения. Однако у пациентов с МС величина этого показателя оказалась статистически значимо выше, чем у больных без МС, что подтвердило роль окислительного стресса в патогенезе воспаления жировой ткани при данном симптомокомплексе. Полученные в результате настоящего исследования данные по различиям в концентрации ряда маркеров метаболического синдрома и воспалительного процесса может быть в дальнейшем быть использована в качестве диагностических показателей указанных патологий.

В результате проведённого нами исследования была подобрана диагностически значимая панель маркеров воспаления при МС, которая включала в себя следующие показатели: повышение концентрации белков острой фазы (вч-СРБ, фибриногена, неоптерина) в крови, повышение уровня цитокинов в супернатантах мононуклеарных лейкоцитов крови (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , MCP-1), повышение уровня лептина в сыворотке крови, продукция АФК мононуклеарными лейкоцитами крови; в висцеральной жировой ткани - это повышение уровня цитокинов в супернатантах клеток ВЖТ (IL-1 $\beta$ , IL-8, MCP-1), продукция АФК в клетках ВЖТ (адипоцитах, МСК).

Полученный в результате проведённого исследования фактический материал и данные литературы сделали возможным решение третьей задачи – провести оценку плеiotропного противовоспалительного эффекта препарата аторвастатин (липримар<sup>®</sup> - Pfizer Inc., Нью-Йорк, США) у больных с метаболическим синдромом, который мы оформили в виде схемы (Рис. 8):

При ожирении гипертрофированная жировая ткань выделяет хемокины (IL-8, MCP-1) и привлекает из крови иммунокомпетентные клетки (CD4+ и CD8+ лимфоциты и CD36+ моноциты), осуществляя таким образом «рекрутирование» мононуклеарных лейкоцитов в жировую ткань. С другой стороны, в клетках ВЖТ происходит образование АФК, а также клетки ВЖТ при ожирении усиленно вырабатывают IL-1 $\beta$  (провоспалительный цитокин) и гормоны (лептин, висфатин, резистин). Лептин влияет на иммунокомпетентные клетки, активируя их и повышая их функциональную активность. Последние, в свою очередь, выделяют цитокины (MCP-1, IL-2, IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ). Цитокины влияют на клетки печени, а печень, в свою очередь, синтезирует СРБ, фибриноген. Таким образом, формируются «порочные круги», приводящие в дальнейшем к эндотелиальной дисфункции, атеросклерозу, повышению свёртываемости крови и инфаркту миокарда.

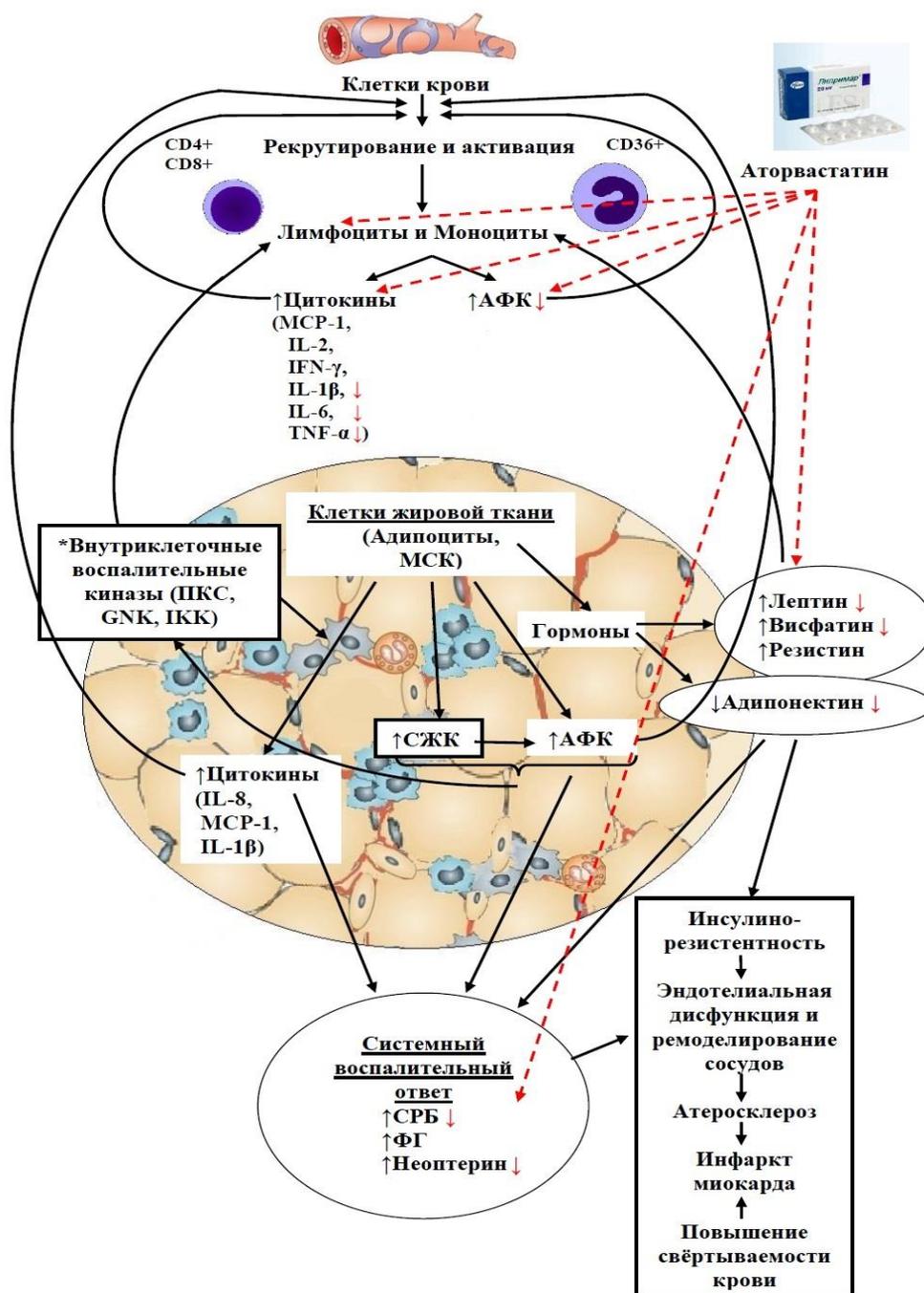


Рис. 8. Патогенез системного воспалительного ответа при МС и противовоспалительные эффекты аторвастатина

Примечание: В прямоугольных рамках факты по данным литературы [Ковалева О.Н. и соавт., 2009; Itoch M. et al., 2011; Леженко Г.А. и соавт., 2012; Шварц В.Я., 2012; Olszanecka-Glinianowicz M. et al., 2012; Иванов В.В. и соавт., 2013], \* – активация, красные стрелки (↓) – снижение концентрации под влиянием лечения, АФК – активные формы кислорода, СЖК – свободные жирные кислоты, ФГ – фибриноген, МСК – мезенхимальные стромальные клетки, ПКС - протеинкиназа С, IL – interleukin,  $IFN-\gamma$  – interferon- $\gamma$ ,  $TNF-\alpha$  – tumor necrosis factor- $\alpha$ , MCP-1 – Monocyte Chemoattractant Protein 1, СРБ – С-реактивный белок, JNK – c-Jun N-terminal kinase, IKK – Inhibitor of kappa B kinase.

По нашим данным плеiotропные эффекты аторвастатина проявляются следующим образом: уменьшается вовлечение в воспалительный процесс CD4+ и CD8+ лимфоцитов и CD36+ моноцитов, далее снижается наработка IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  (вырабатываемых мононуклеарными лейкоцитами крови), снижается выброс АФК (мононуклеарными лейкоцитами крови), уменьшается концентрация в сыворотке крови адипокинов (лептина, висфатина). Кроме того снижается концентрация СРБ и неоптерина в сыворотке крови. Таким образом, проявляется противовоспалительное действие аторвастатина, что в свою очередь способствует снижению риска таких осложнений, как эндотелиальной дисфункции, ремоделирования сосудов, атеросклероза и предотвращению инфаркта миокарда.

## **ВЫВОДЫ:**

1. В патогенезе воспаления при метаболическом синдроме значимую роль играет повышение функциональной активности мононуклеарных лейкоцитов крови, о чём свидетельствует повышение спонтанной продукции цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-2, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  и MCP-1) и АФК.

2. Воспалительный процесс при метаболическом синдроме характеризуется умеренным повышением количества CD4+ лимфоцитов, взаимосвязанным с метаболическими, гормональными нарушениями и уровнем белков острой фазы в крови.

3. В патогенезе воспалительного процесса и активации свободнорадикального окисления при метаболическом синдроме большое значение имеет дисбаланс адипокинов: для женщин определяющее значение имеет гиперлептинемия, а для мужчин – гипoadипонектинемия.

4. Висцеральная жировая ткань при метаболическом синдроме характеризуется повышенной продукцией ряда провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-8, MCP-1) и АФК, ассоциированных с увеличением концентрации в крови показателей системного воспаления (СРБ, фибриноген, неоптерин).

5. В основе противовоспалительного эффекта аторвастатина лежат механизмы как связанные с его липидкорректирующим действием (снижение уровня неоптерина и спонтанной продукции IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , MCP-1 мононуклеарными лейкоцитами крови), так и не связанные с ним (снижение уровня СРБ, адипокинов и продукции IL-6 и АФК мононуклеарными лейкоцитами крови).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адипокины: биологические, патофизиологические и метаболические эффекты / О.Н. Ковалева, Т.Н. Амбросова, Т.В. Ащеулова, Е.А. Гетман // Внутренняя медицина. – 2009. – № 3(15). – С. 18–26.
2. Аметов, А.С. Влияние лептина на регуляцию массы тела / А.С. Аметов, Т.Ю. Демидова, А.Л. Целиковская // Сердечная недостаточность. – 2001. – № 3. – С. 135–137.
3. Арутюнов, Г.П. Гиперфилтрация и метаболический синдром / Г.П.Арутюнов, Л.Г.Оганезова // Системные гипертензии. – 2009. – №1 – С. 66–70.
4. Бабак, О.Я. Физиологическая и патофизиологическая роль адипонектина в комплексном регулировании обмена веществ и развитии сердечно-сосудистых заболеваний / О.Я. Бабак, Н.Н. Клименко // Украинский терапевтический журнал. – 2010. – № 2. – С. 94–100.
5. Балаболкин М.И. Диабетология / М.И. Балаболкин, – М.: 2000, – 430 с.
6. Бекезин, В.В. Сагиттальный абдоминальный диаметр в диагностике висцерального ожирения у детей и подростков / В.В. Бекезин // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2004. – №3–4. – С. 186–188.
7. Беляков, Н.А. Метаболический синдром. / Н.А. Беляков, С.Ю. Чубриева // Ожирение / под ред. Н.А. Белякова и В.И. Мазурова. – СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2003. – С. 96–119.
8. Беляков, Н.А. Метаболический синдром у женщин / Н.А. Беляков, Г.Б. Сеидова, С.Ю. Чубриева – СПб.: 2005. – 440 с.
9. Беспалова, И.Д. Бессимптомная гиперурикемия как компонент метаболического синдрома. / И.Д. Беспалова, В.В. Калюжин, Ю.А. Медянцев // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – № 3 – С. 14 – 17.

10. Бутрова, С.А. Висцеральное ожирение - ключевое звено метаболического синдрома / С.А. Бутрова, Ф.Х. Дзгоева // Ожирение и метаболизм. – 2004 – № 1. – С. 10–16.
11. Бутрова, С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению / С.А. Бутрова // Русский медицинский журнал. – 2001. – №9. – С. 56–60.
12. Вельков, В.В. С-реактивный белок: новые возможности для лабораторной диагностики / В.В. Вельков // Лаборатория. Журнал для врачей. – 2006. – №3. – С. 6–10.
13. Гланц, С. Медико-биологическая статистика. Пер с англ. / С. Гланц. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
14. Гольдберг, Е. Д. Методы культуры ткани в гематологии. / Е. Д. Гольдберг, А.М. Дыгай, В. П. Шахов. – Томск: ТГУ, 1992. – 272 с.
15. Гольдберг, Е.Д. Справочник по гематологии с атласом микрофотограмм / Е.Д. Гольдберг. – Томск: Изд-во Том. Ун-та, 1989. – 468 с.
16. Груздева, О.В. Инсулинорезистентность при инфаркте миокарда: клиничко-патофизиологические закономерности, подходы к оптимизации ранней диагностики и терапии статинами: автореф. дис. ... докт. мед. наук / О.В. Груздева. – Томск, 2015. – 48 с.
17. Дамбаева, С.В. Оценка продукции активных форм кислорода методом лазерной проточной цитометрии в клетках периферической крови человека / С.В. Дамбаева, Д.В. Мазуров, Б.В. Пинегин. // Иммунология. – 2001. – №6. – С. 58–61.
18. Данченко, Е.О. Изучение влияния гепатотропных веществ на липогенез *in vitro* (инструкция к применению) / Е. О. Данченко. – Витебск. : Витебский государственный медицинский университет, 2001 – 6 с.
19. Дедов, И.И. Жировая ткань как эндокринный орган. / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, С.А. Бутрова // Ожирение и метаболизм. – 2006. – № 1 – С. 6–13.
20. Дедов И.И. Ожирение, руководство для врачей / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко // МИА. – М. – 2004. – 450 с.

21. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, V пересмотр: краткая версия / НОА, РКО, РосОКР. - Москва, 2012. – 48 с.
22. Диагностика и лечение метаболического синдрома / И.Е. Чазова, В.Б. Мычка и др. // Национальные клинические рекомендации / под ред. Оганова Р.Г. – М.: МЕДИ Экспо, 2009. – Раздел VII. – С. 251–274.
23. Драпкина, О.М. Адипокины и сердечно-сосудистые заболевания: патогенетические параллели и терапевтические эффекты / О.М. Драпкина, О.Н. Корнеева, Л.О. Палаткина // Артериальная гипертензия. – 2011. – Т. 17, №3. – С. 203–208.
24. Задионченко, В.С. Метаболический синдром: лечение ожирения и нарушений углеводного обмена / Задионченко В.С., Адашева Т.В., Демичева О.Ю. // Справочник поликлинического врача. – 2005. – № 5. – С. 3–7.
25. Задионченко, В.С. Метаболический синдром: терапевтические возможности и перспективы / В.С. Задионченко, Т.В. Адашева, О.Ю. Демичева // Consilium medicum. – 2005. – № 9. – С 3–10.
26. Зайчик, А.Ш. Патохимия (эндокринно–метаболические нарушения) Учебник для студентов медицинских вузов. Изд. 3–е, дополненное и исправленное. /А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов. – Спб.: ЭЛБИ–СПб, 2007. – 768 с.
27. Иванов, В.В. Адипоциты. Сахарный диабет. Окислительный стресс / В.В. Иванов, Е.В. Шахристова, Е.А. Степовая, Т.С. Фёдорова, В.В. Новицкий. – Томск: Печатная мануфактура, 2013. – 112 с.
28. Иммунная недостаточность и генетические маркеры крови / А.М. Земсков, В.М. Земсков, А.В. Караулов и др. – М.: Медицина, 1999 г. – 307 с.
29. Кайдашев, И. П. Эволюция понятия «метаболический синдром» и его современное значение / И. П. Кайдашев // Укр. мед. часопис. – 2011. – № 2. – С. 1–4.
30. Кадыкова, О.И. Роль гормонов жировой ткани в генезе инсулинорезистентности у больных гипертонической болезнью и сахарным

диабетом 2-го типа. / О.И. Кадыкова // Международный медицинский журнал. – 2012. – № 2 – С. 54 – 57.

31. Кардиология: национальное руководство / под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1232 с.

32. Карпов, Ю.А. Воспаление и атеросклероз: состояние проблемы и нерешенные вопросы / Ю.А. Карпов, Е.В. Сорокин, О.А. Фомичева // Сердце. – 2003. – № 2(4). – С. 190–192.

33. Классические и современные представления о метаболическом синдроме. Часть 2. патогенез / Ю. И. Строев, М. В. Цой, Л. П. Чурилов, А. Н. Шишкин // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2007.– Вып. 4 – С. 3–14.

34. Клебанова, Е.М. Гормоны жировой ткани и роль в патогенезе сахарного диабета 2 типа / Е.М. Клебанова, М.И. Балаболкина // Лечащий врач. – 2010. – № 11. – С. 12–16.

35. Комшилова, К.А. Неалкогольная жировая болезнь печени при ожирении. / К.А. Комшилова, Е.А. Трошина, С.А. Бутрова // Ожирение и метаболизм. – 2011. – № 3 – С. 3–11.

36. Котовская, Ю.В. Метаболический синдром: прогностическое значение и современные подходы к комплексной терапии / Ю.В. Котовская // Сердце – 2005 – Т. 4, № 5(23). – С. 236 – 242.

37. Кузьмина-Крутецкая, С.Р. Метаболический синдром у женщин (методические рекомендации). / С.Р. Кузьмина-Крутецкая, М.А. Репина. – СПб.: Н-Л, 2011. – 76 с.

38. Кукес, В.Г. Клиническая фармакология / В.Г. Кукес. – М.: ГЕОТАРМЕД, 2004. – 944 с.

39. Кулинский, В.И. Активные формы кислорода и активная модификация макромолекул: польза, вред и защита / В.И. Кулинский // Соросовский образовательный журнал. – 1999. – № 1. – С. 2–7.

40. Лакин, Г.Ф. Биометрия / Г.Ф. Лакин. – М.: Высшая школа, 1990. – 352 с.

41. Ланг, Т.А. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т.А. Ланг, М. Сесик. – М.: Практическая Медицина, 2011. – 480 с.
42. Лебедев, К.А. Иммунная недостаточность, выявление и лечение / К.А. Лебедев, И.Д. Понякина // М. Медицинская книга. 2003.– 443с.
43. Леженко, Г.А. Гормональные маркеры формирования артериальной гипертензии у подростков с ожирением / Г.А. Леженко, Е.В.Гладун // Практическая Медицина. – 2012. – № 9 (65). – С.129–132.
44. Лимфоциты: выделение, фракционирование и характеристика. Пер. с англ. / Под ред. Натвига Дж.Б. – М.: Медицина, 1980.–280 с.
45. Майданник, В.Г. Клинические рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома и ожирения у детей и подростков. / В.Г. Майданник // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2014. – Т. 6, № 2. – С. 39–55.
46. Маколкин, В.И. Метаболический синдром. / В.И. Маколкин. – М.: Мед. информ. агентство, 2010. – 144 с.
47. Мамедов, М.Н. Метаболический синдром в реальных клиничко–амбулаторных условиях: принципы диагностики и лечения / М.Н. Мамедов // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2005. – № 6. – С.41–45.
48. Мамедов, М.Н. Руководство по диагностике и лечению метаболического синдрома / Мамедов М.Н. – М.: Мультипринт.– 2004. – С. 6–12.
49. Метаболический синдром: полезный термин или клинический инструмент? Доклад комитета экспертов ВОЗ / R.K. Simmonds, K.G. Alberti, E.A. Gale et al. // Диабетология. – 2010. – Т. 53. – С. 600–605.
50. Метаболический синдром и тромбофилии в акушерстве и гинекологии / А.Д. Макацария, Е.Б. Пшеничникова, Т.Б. Пшеничникова, В.О. Бицадзе – М.: МИА, 2006. – 477 с.
51. Миняйлова, Н.Н. Гиперлептинемия и её клиничко-метаболические ассоциации при синдроме инсулинорезистентности у детей и подростков. / Н.Н.

- Миняйлова, Е.Л. Сундукова, Ю.И. Ровда // Педиатрия. – 2009. – Том 88, № 6 – С. 6 – 13.
52. Морозов, И.А. Метаболические аспекты морфогенеза липидных включений в печени / И.А. Морозов // Эксперим. и клинич. гастроэнтерология. – 2003.– № 1. – С. 60–64.
53. Мычка, В.Б. Метаболический синдром / В.Б. Мычка, И.Е. Чазова // Системные гипертензии – 2009. – № 1 – С. 50–53.
54. Мычка, В.Б. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр) / В. Б. Мычка, Ю. В. Жернакова, И. Е. Чазова // Доктор. Ру. – 2010. – № 3. – С. 15–18.
55. Никитин, Ю.П. Распространенность компонентов метаболического синдрома в неорганизованной городской популяции (эпидемиологическое исследование) / Ю.П. Никитин, Г.Р. Казека, Г.И. Симонова // Кардиология.– 2001. – № 9. – С. 37–40.
56. Новый набор реагентов для культивирования и митогенной активации клеток цельной крови. / С.Л. Рыжикова, Ю.Г. Дружинина, Т.Г. Рябичева и др.// Новости «Вектор–Бест». – 2009. – №4(54). – С. 8–12.
57. Писарева, С.В. Лептин – нейроиммуноэндокринный регулятор обмена веществ: Актуальные проблемы диагностики, лечения и профилактики заболеваний / С. В. Писарева, Ю. И. Строев, Л. П. Чурилов // Труды Мариинской больницы. Вып. III. – СПб., 2004. С. 112–120.
58. Пищулин, А.А. Овариальная гиперандрогения и метаболический синдром / А.А. Пищулин, Е.А. Карпова // Русский медицинский журнал. – 2001. – №9. – С. 93–97.
59. Продукция цитокинов мононуклеарами крови у пациентов с острым коронарным синдромом / Ю.В. Жукова, Н.А. Вараксин, С.Л. Дружинина и др. // Новости «Вектор–Бест». – 2013. – №2(68). – С.9–12.

60. Проект рекомендаций экспертов всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр. / Москва, 2009. – 32 с.
61. Радченко, В.Г. Роль пищевых волокон при метаболическом синдроме: усовершенствованная медицинская технология: [метод. рекомендации] / Ком. По здравоохранению правительства Санкт–Петербурга, М–во здравоохранения и соц. Развития Российской Федерации, Санкт–Петербургская гос. мед. акад. им. И.И. Мечникова – М.: 2011. – 32 с.
62. Распространенность избыточной массы тела и ее связь со смертностью от сердечнососудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди мужского населения в городах разных регионов. / В.В. Константинов, А.Д. Деев, А.В. Капустина, Д.Б. Шестов, Т.Н. Тимофеева, И.Н. Лельчук, Ю.А. Баланова, Р.Г. Оганов. // Кардиология. – 2002. – №10. – С. 45–49.
63. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ Statistica. / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2003. – 312 с.
64. Ройтберг, Г.Е. Влияние инсулинорезистентности на формирование и прогрессирование компонентов метаболического синдрома (итоги пятилетнего исследования). / Г.Е. Ройтберг, Ж.В. Дорош, О.О. Шархун // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2015. – №11(2) – С. 132–138.
65. Ройтберг, Г.Е. Метаболический синдром и распределение жировой ткани: точки соприкосновения и противоречивость взаимоотношений. / Г.Е. Ройтберг, Ж.В. Дорош, О.В. Курушкина // Профилактическая медицина. – 2010. – №1 – С. 22-25.
66. Сеидова, Г.Б. Метаболический синдром у женщин в различные возрастные периоды / Н.А. Беляков, Г.Б. Сеидова, С.Ю. Чубриева, Н.В. Глухов. // Метаболический синдром у женщин – СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2005. – 439 с.
67. Сеидова, Г.Б. Сосудистые и метаболические нарушения в развитии ишемической болезни сердца у женщин в климактерическом периоде / Г.Б.

Сеидова, Н.А. Беляков, В.И. Дорофеев // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2004. – № 1. – С. 37–43.

68. Сергеев, А.И. Инсулинорезистентность и метаболический синдром. /А.И. Сергеев, А.П. Голиков, В.И. Пель, Е.В. Белянская. – СПб.: ВМедА, 2005. – 32 с.

69. Симбирцев, А.С. Достижения и перспективы использования рекомбинантных цитокинов в клинической практике. / А.С. Симбирцев // Медицинский академический журнал – 2013. – Т. 13, №1 – С. 7–22.

70. Стандартизация методов иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга человека / А.А. Тотолян, И.А. Балдуева, Л.Н. Бубнова и др. // Клиническая и лабораторная диагностика. – 2002. – №1. – С. 44–50.

71. Старкова Н.Т. Метаболический синдром инсулинорезистентности: основная концепция и следствие (обзор) / Н.Т. Старкова, И.В. Дворяшина // Терапевтический архив. – 2004. – № 10. – С. 58–62.

72. Сусеков, А.В. Пути коррекции уровня липидов при лечении больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа. /А.В. Сусеков // Сердце. – 2005. – Т. 4, № 5. – С. 259–261.

73. Тетрадзе, Л.О. Связь уровня мочевой кислоты с основными метаболическими параметрами в сыворотке крови у пациентов с метаболическим синдромом на фоне инсулинсенситайзерной терапии / Л.О. Тетрадзе, Д.Н. Вирсаладзе, Л.О. Киласония и др. // Мед. новости Грузии. – 2007. – № 10 – С. 44–47.

74. Титов, В.Н. Метаболический синдром, физико–химические и биологические основы патогенеза, формирования симптомов, диагностики и лечения / В.Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 9. – С. 10.

75. Уровень лептина, распределение генотипов и встречаемость аллелей А19G полиморфизма гена лептина у пациентов с абдоминальным ожирением / О.Д. Беляева, Е.А. Баженова, А.В. Березина и др. // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15, № 4. – С. 440–444.

76. Хаитов, Р.М. Иммунология: учебник для студентов медицинских вузов / Р.М. Хаитов. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2006. – 320 с.
77. Хаитов, Р. М. Экологическая иммунология. / Р. М. Хаитов, Б.В. Пинегин, Х.И. Истамов. – М.: ВНИРО, 1995. – 219 с.
78. ХОБЛ в сочетании с метаболическим синдромом: особенности клинических проявлений и лабораторные показатели системного воспаления. / С.А. Киреев, А.С. Рязанов, Н.Н. Еременко, Е.Г. Деменко // Биомедицина. – 2010. – № 4. – С.40–45.
79. Цаллагова, Е.В. Роль снижения избыточной массы тела в восстановлении функции репродуктивной системы женщин / Е.В. Цаллагова, В.Н. Прилепская // Гинекология. – 2001. – № 1. – С. 1–3.
80. Чазова, И.Е. Метаболический синдром / И.Е. Чазова, В.Б. Мычка // Consilium medicum. – 2002. – Т. 4. – № 11. – С. 587–590.
81. Чазова, И.Е. Метаболический синдром: подходы к лечению / И.Е. Чазова, В.Б. Мычка // Consilium Provisorum. – 2003. – № 8. – С. 2–3.
82. Чазова, И.Е. Эффективность и безопасность применения комбинированного препарата логимакс у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией и сахарным диабетом типа 2 / И.Е. Чазова, В.Б. Мычка, В.В. Горностаев // Артериальная гипертензия. – 2002. – №8(3). – С. 103– 107.
83. Черешнев В.А. Избранные труды. Иммунология. Учебник – М.: «Магистр–пресс», 2011. – 421 с.
84. Шальнова, С.А. Факторы, влияющие на смертность от сердечнососудистых заболеваний в российской популяции. / С.А. Шальнова, А.Д. Деев, Р.Г. Оганов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. – Т.4, № 1. – С. 4–9.
85. Шварц, В.Я. Адипонектин: патофизиологические аспекты. / В. Я. Шварц // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2009. – № 3. – С. 34–38.

86. Шварц, В.Я. Воспаление жировой ткани (часть 1). Морфологические и функциональные проявления. / В. Я. Шварц // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55, № 4. – С. 44–49.
87. Шварц, В.Я. Воспаление жировой ткани (часть 2). Патогенетическая роль при сахарном диабете 2–го типа. / В. Я. Шварц // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55, № 5. – С. 43–48.
88. Шварц, В.Я. Воспаление жировой ткани (часть 3). Патогенетическая роль в развитии атеросклероза. / В.Я. Шварц // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55, № 6. – С. 40–45.
89. Шварц, В.Я. Воспаление жировой ткани (часть 4). Ожирение — новое инфекционное заболевание? (обзор литературы). / В. Я. Шварц // Проблемы эндокринологии. – 2011. – № 5. – С. 63–71.
90. Шварц, В.Я. Воспаление жировой ткани (часть 5). Взаимосвязь с физиологической инсулинрезистентностью. / В. Я. Шварц // Проблемы эндокринологии. – 2011. – № 6 – С. 64–70.
91. Шварц, В.Я. Воспаление жировой ткани (часть 6). Действие медикаментозных средств. / В. Я. Шварц // Проблемы эндокринологии. – 2012. – № 1. – С. 67–73.
92. Шварц, В.Я. Воспаление жировой ткани (часть 7). Немедикаментозное лечение. / В.Я. Шварц // Проблемы эндокринологии. – 2012. – № 2. – С. 62–70.
93. Шварц, В.Я. Воспаление жировой ткани: враг или друг? / В.Я. Шварц // Цитокины и воспаление. – 2013. – Том 12, № 1–2. – С. 13–22.
94. Шварц, В.Я. Воспаление жировой ткани и атеросклероз. / В.Я. Шварц // Кардиология. – 2009. – Том 49, № 12. – С. 80–86.
95. Шварц, В. Я. Воспаление как фактор патогенеза инсулинорезистентности и сахарного диабета 2–го типа. / Шварц, В. Я. // Терапевтический архив. – 2009. – № 10. – С.74–80.
96. Шварц, В.Я. Двойственная роль интерлейкина–6 в развитии инсулинорезистентности. / В.Я. Шварц // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2010. – № 1. – С. 40–47.

97. Шварц, В.Я. Жировая ткань как орган иммунной системы. / В.Я. Шварц // Цитокины и воспаление. – 2009. – Т. 8, № 4. – С. 3–10.
98. Шварц, В.Я. Жировая ткань как эндокринный орган. / В.Я. Шварц // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55, № 1. – С. 38–44.
99. Шварц, В.Я. Регуляция метаболических процессов интерлейкином 6. / В.Я. Шварц // Цитокины и воспаление. – 2009. – Т. 8, № 3. – С. 3–10.
100. Шварц, В.Я. Физиологическая и патологическая роль рецепторов врожденной иммунной системы жировой ткани. / В.Я. Шварц // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2010. – № 3. – С. 45–51.
101. Шляхто, Е.В. Эпидемиология метаболического синдрома в различных регионах. Зависимость от используемых критериев и прогностическое значение. / Е.В. Шляхто, А.О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2007. – № 2. – С. 95–112.
102. Эндокринология: национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2009. – 1072 с.
103. Юренко, А.В. Связь медиаторов воспаления с компонентами метаболического синдрома у больных хроническим холециститом / А.В. Юренко, М.В. Антонюк // Современные наукоёмкие технологии. – 2008. – № 2. – С. 79.
104. Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis. /G. Kerekes, Z. Szekanecz, H. Der et al. // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2007. – Vol. 1108. – P. 349–358.
105. Acute elevations of plasma asymmetric dimethylarginine and impaired endothelial function in response to a high-fat meal in patients with type 2 diabetes. / A. Fard, C.H. Tuck, J.A. Donis et al. // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2000. – Vol. 20. – P. 2039–2044.
106. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, supresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. / N. Ouchi, S. Kihara, Y. Arita et al. // Circulation. – 2001. – Vol. 103. – P. 1057 – 1063.

107. Adipokine resistin promotes in vitro angiogenesis of human endothelial cells. / H. Mu, R. Ohashi, S. Yan et al. // *Cardiovasc. Res.* – 2006. – Vol. 70. – P. 146–157.
108. Adiponectin, a new member of the family of soluble defence collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. / T. Yokota, K. Oritani, I. Takahashi et al. // *Blood.* – 2000. – Vol. 96. – P. 1723–1732.
109. Adiponectin Ameliorates Iron–Overload Cardiomyopathy through the PPAR $\alpha$ –PGC–1–Dependent Signaling Pathway / Heng Lin, Wei–Shiung Lian, Hsi–Hsien Chen, Pei–Fang Lai, Ching–Feng Cheng // *Mol Pharmacol.* – 2013. – Vol. 84. – P. 275–285
110. Adiponectin and cardiovascular health: an update / X. Hui, K. S. L. Lam, P. M. Vanhoutte, A. Xu // *British Journal of Pharmacology.* – 2012. – Vol. 165. – P. 574–590.
111. Adiponectin and future coronary heart disease events among men with type 2 diabetes. / M.B. Schulze, I. Shai, E.B. Rimm et al. // *Diabetes.* – 2005. – Vol. 54. – P. 534–539.
112. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? / M. Chandron, S.A. Phillips, T. Ciaraidi et al. // *Diabetes Care.* – 2003. – Vol. 26. – P. 2442–2450.
113. Adipose tissue remodeling as homeostatic inflammation / M. Itoch, T. Suganami, R. Hachiya, Y. Ogawa // *Int. J. Inflam.* – 2011. – Vol. 2011. – P. 1–8.
114. Aguirre, V. Phosphorylation of Ser307 in insulin receptor substrate–1 blocks interactions with the insulin receptor and inhibits insulin action / V. Aguirre et al. // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277 – P.1531–1537.
115. Aguirre, V. The c–Jun NH(2)–terminal kinase promotes insulin resistance during association with insulin receptor substrate–1 and phosphorylation of Ser(307) / V. Aguirre et al. // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275 – P. 9047–9054.
116. Ailhaud, G. Adipose tissue as a secretory organ: from adipogenesis to the metabolic syndrome / G. Ailhaud // *C. R. Biologies* – 2006. – Vol.329 – P.570-577.

117. Aizawa-Abe, M. Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension / M. Aizawa-Abe et al. // *J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol. 105. – P. 1243–1252.
118. Alberti, K. G. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation / K. G. Alberti, P. Z. Zimmet // *Diabet Med.* – 1998. – № 15 (7). – P. 539–553.
119. Alberti, K. G. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Health Organization // *Lancet.* – 2005. – № 366 (9491). – P. 1059–1062.
120. Aldhahi, W. Adipokines, inflammation, and the endothelium in diabetes. / W. Aldhahi, O. Hamady. // *Current diabetes reports.* – 2003. – Vol. 3. – P. 293–298.
121. Alemany, M. Regulation of adipose tissue energy availability through blood flow control in the metabolic syndrome / M. Alemany // *Free Radical Biology and Medicine* – 2012. – Vol. 52 – P. 2108–2119.
122. Ando, K. Metabolic syndrome and oxidative stress / K. Ando, T. Fujita // *Free Radical Biology & Medicine.* – 2009. – Vol. 47 – P. 213–218.
123. Anti-inflammatory effects of atorvastatin on peripheral blood mononuclear cells and synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis / S. Blaschke, V. Viereck, G. Schwarz et al. // *Scand. J. Rheumatol.* – 2009. – Vol. 38. – P. 235–239.
124. Apelin and APJ regulation in adipose tissue and skeletal muscle of type 2 diabetic mice and human / C. Dray, C. Debard, J. Jager et al. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 298. – P. E1161–E1169.
125. Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction? / J.L. Evans, I.D. Goldfine, B.A. Maddux, G.M. Grodsky // *Diabetes.* – 2003. – Vol. 52. – P.1–8.
126. Armitage, G.C. Periodontal infections and cardiovascular disease: how strong is the association? / G.C. Armitage. // *Oral Dis.* – 2000. – Vol. 6. – P. 335–350.

127. Arner, P. Regional differences in protein production by human adipose tissue. / P. Arner // *Biochemical Society Transactions*. – 2001. – Vol. 29. – P. 72–75.
128. Association between IL-6 and the extent of coronary atherosclerosis in the veterans affairs diabetes trial (VADT). / A. Saremi, R.J. Anderson, P. Luo et al. // *Atherosclerosis*. – 2009 – Vol. 203. – P. 610–614.
129. Association of circulating visfatin concentrations with insulin resistance and low-grade inflammation after dietary energy restriction in Spanish obese non-diabetic women: Role of body composition changes / M. Agueda, A. Lasa, E. Simon, R. Ares, E. Larrarte, I. Labayen // *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. – 2012. – Vol. 22 – P. 208–214.
130. Association of C-reactive protein with the metabolic risk factors among young and middle-aged Koreans. / E.Y. Choi, E.H. Park, Y.S. Cheong et al. // *Metabolism*. – 2006. – Vol.55. – №3. – P.415–421.
131. Association of hypoadipopectinemia with coronary artery disease in men. / M. Kumada, S. Kihara, S. Sumitsuj et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2003. – Vol. 23. – P. 85–89.
132. Association of lymphocyte subpopulations with clustered features of metabolic syndrome in middle-aged Japanese men / T. Tanigawa, H. Iso, K. Yamagishi et al. // *Atherosclerosis*. – 2004 – № 173. – P. 295–300.
133. Atorvastatin Decreases C-Reactive Protein-Induced Inflammatory Response in Pulmonary Artery Smooth Muscle Cells by Inhibiting Nuclear Factor- $\kappa$ B Pathway. / J. Li, J. Li, J. He // *Cardiovascular Therapeutics*. – 2010. – Vol. 28. – P. 8–14.
134. Bauer, B. Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  and Endothelin-1 Increase P-Glycoprotein Expression and Transport Activity at the Blood-Brain Barrier. / B. Bauer, A.M.S. Hartz, D.S. Miller // *Molecular Pharmacology*. – 2007. – Vol.71. – P.667-675.
135. Bays, H. Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach. / H. Bays, L. Mandarino, R.A. Defronzo // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2004. – Vol. 89. – P. 463–478.

136. Beltowski, J. Leptin and atherosclerosis / J. Beltowski // *Atherosclerosis*. – 2006. – Vol. 189, №1 – P. 47–60.
137. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. / A.E. Butler, J. Janson, S. Bonner-Weir et al. // *Diabetes*. – 2003. – Vol. 52. – P. 102–110.
138. Biomarkers of endothelial dysfunction and risk of type 2 diabetes mellitus. / J.B. Meigs, F.B. Hu, N. Rifai, J.E. Manson // *JAMA*. – 2004. – Vol. 291. – P. 1978–1986.
139. Bluher, M. Role of muscle and fat tissue in the pathogenesis of type 2 diabetes. / M. Bluher, M. Stumvoll // *Dtsch Med Wochenschr*. – 2006. – Vol.131. – S.231–S.235.
140. Boden, G. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: Defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. / G. Boden, G.I. Shulman // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2002. – Vol. 32, № 3. – P. 14–23.
141. Boden, G. Obesity, insulin resistance and free fatty acids. / G. Boden // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. – 2011. – Vol. 18(2) – P. 139-143.
142. Bouloumie, A. Adipocyte produces matrix metalloproteinases 2 and 9: involvement in adipose differentiation / A. Bouloumie et al. // *Diabetes*. – 2001. – Vol. 50. – P. 2080–2086.
143. Brownlee, M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. / M. Brownlee // *Nature*. – 2001. – Vol. 414. – P. 813–820.
144. Cencello, R. Is obesity an inflammatory illness? Role of low-grade inflammation and macrophage infiltration in human white adipose tissue / R. Cencello, K. Clement // *BJOG*. – 2006. – Vol. 113. – P.1141–1147.
145. Cao, H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. / H. Cao // *Journal of Endocrinology*. – 2014. – Vol.220. – P. T47–T59.
146. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. / B. Isomaa, P. Almgren, T. Tuomi et al. // *Diabetes Care*. – 2001. – Vol. 24. – P.683–689.

147. CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity / S. Nishimura, I. Manabe, M. Nagasaki et al. // *Nat. Med.* – 2009. – Vol. 15, № 8. – P. 914–920.
148. Central obesity as a major determinant of increased high-sensitivity C-reactive protein in metabolic syndrome / A-C. Santos, C. Lopes, J.T. Guimaraes et al. // *Intern. J. Obesity* – 2005. – Vol. 29 – P. 1452–1456.
149. Chemerin is a novel adipocyte-derived factor inducing insulin resistance in primary human skeletal muscle cells. / H. Sell, Ju. Laurencikiene, A. Taube et al. // *Diabetes*. – 2009. – Vol. 58. – P. 2731-2740.
150. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance / H. Xu, G.T. Barnes et al. // *J Clin Invest.* – 2003. – Vol. 112. – P. 1821–1830.
151. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). / A. Festa, R Jr. D'Agostino, G. Howard et al. // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102. – P. 42–47.
152. Circulating visfatin level and visfatin/insulin ratio in obese women with metabolic syndrome. / M. Olszanecka-Glinianowicz, M. Nylec et al. // *Arch Med Sci.* – 2012. – №2. – P.214–218.
153. Clinical pharmacokinetics of statins. / M.J. Garcia, R.F. Reinoso, A. Sanchez Navarro, J.R. Prous // *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* – 2003. – Jul–Aug; Vol.25(6) – P. 457–81.
154. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? / J.S. Yudkin, C.D. Stehouwer, J.J. Emeis, S.W. Coppack // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* – 1999. – Vol. 19. – P. 972–978.
155. Comparative effects of rosuvastatin and atorvastatin on glucose metabolism and adipokine levels in non-diabetic patients with dyslipidaemia: a prospective randomized open-label study. / P. Anagnostis, D. Selalmatzidou, S. A. Polyzos et al. // *Int J Clin Pract* – 2011. – Vol. 65, № 6 – P. 679–683.

156. Coppack, S.W. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. / S.W. Coppack // *Proceedings of the Nutrition Society*. – 2001. – Vol. 60. – P. 349–356.
157. Cytokines Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  and Interferon- $\gamma$  induce pancreatic  $\beta$ -cell apoptosis through STAT1-mediated Bim Protein Activation. / J. Barthson, C.M. Germano, F. Moore et al. // *Journal of biological chemistry*. – 2011. – Vol. 286, №45 – P. 39632-39643.
158. Dandona P. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes / P. Dandona, A. Aljada, A. Bandyopadhyay // *Trends. Immunol.* – 2004. – Vol. 25. – P. 4–7.
159. Dandona, P. The anti-inflammatory and potential anti-atherogenic effect of insulin: a new paradigm / P. Dandona, A. Aljada, P. Mohanty // *Diabetologia*. – 2002. – Vol. 45. – P. 924–930.
160. Dandona, P. The potential influence of inflammation and insulin resistance on the pathogenesis and treatment of atherosclerosis-related complications in type 2 diabetes. / P. Dandona, A. Aljada, A. Chaudhuri, A. Bandyopadhyay. // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2003. – Vol. 88. – P. 2422–2429.
161. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement / S.M. Grundy, J. I. Cleeman, S. R. Daniels et al // *Circulation*. – 2005. – № 112 (17). – P. 2735–2752.
162. Duckworth, W.C. Hyperglycemia and cardiovascular disease. / W.C. Duckworth. // *Current Atherosclerosis Reports*. – 2001. – Vol. 3. – P. 383–391.
163. Effect of Angiotensin II Type 2 Receptor-Interacting Protein on Adipose Tissue Function via Modulation of Macrophage Polarization / F. Jing, M. Mogi, L-J. Min, et al. // *Plos One*. – 2013. – Vol. 8. – P. 60067–60076.
164. Effect of inhibition of glutathione synthesis on insulin action: In vivo and in vitro studies using buthionine sulfoximine. / M. Khamaisi, O. Kavel, M. Rosenstock et al. // *Biochemical Journal*. – 2000. – Vol. 349, №3. – P. 579–586.

165. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. / K. Esposito, A. Pontillo, C. Di Palo et al. // *JAMA*. – 2003. – Vol. 289 – P. 1799–1804.
166. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host [review] / W. Khovidhunkit et al. // *J. Lipid Res.* – 2004. – Vol. 45. – P. 1169–1196.
167. Effects of 90-day hypolipidemic treatment on insulin resistance, adipokines and proinflammatory cytokines in patients with mixed hyperlipidemia and impaired fasting glucose / L. Buldak, A. Dulawa-Buldak, K. Labuzek, B. Okopien // *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. – 2012. – Vol. 50, № 11 – P. 80–813.
168. Effects of tumour necrosis factor- $\alpha$  in the human forearm: blood flow and endothelin-1 release. / J.N. Patel, A. Jager, C. Schalkwijk et al. // *Clinical Science (London)*. – 2002. – Vol. 103. – P. 409–415.
169. Egan, B.M. Insulin resistance and cardiovascular disease. / B.M. Egan, E.L. Greene, T.L. Goodfriend. // *American Journal of Hypertension*. – 2001. – Vol. 14. – P. 116–125.
170. Eizirik, D.L. A choice of death—the signaltransduction of immune mediated beta-cell apoptosis. / D.L. Eizirik, T. Mandrup-Poulsen // *Diabetologia*. – 2001. – Vol. 44. – P. 2115–2133.
171. Elevated circulating levels of markers of oxidative-nitrative stress and inflammation in a genetic rat model of metabolic syndrome / Y. Yamaguchi, N. Yoshikawa, S. Kagota et al. // *Nitric Oxide*. – 2006. – Vol. 15. – P. 380–386.
172. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. / A. Festa, R. Jr. D'Agostino, R.P. Tracy et al. // *Diabetes*. – 2002. – Vol. 51. – P. 1131–1137.
173. Elevated serum levels of alanine aminotransferase and gamma glutamyltransferase are markers of inflammation and oxidative stress independent of

- the metabolic syndrome / J. Yamada, H. Tomiyama, M. Yambe et al. // *Atherosclerosis*. – 2006. – Vol.189 – P. 198–205.
174. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. / U. Ozcan et al. // *Science*. – 2004. – Vol. 306. – P. 457–461.
175. Eringa, E. C. Paracrine regulation of vascular tone, inflammation and insulin sensitivity by perivascular adipose tissue / E.C. Eringa, W. Bakker, V.W.M. van Hinsbergh // *Vascular Pharmacology*. – 2012. – Vol. 56 – P. 204 – 209.
176. Esteve, E. Adipocytokines and Insulin Resistance. The possible role of lipocalin–2, reti–nol binding protein–4, and adiponectin / E. Esteve, W. Ricart, J.M. Fernandez–Real // *Diabetes Care*. – 2009. – Vol. 32. – P. 362–367.
177. European Group For The Study Of Insulin Resistance (EGIR). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. / B. Balkau, M.A. Charles, T. Drivsholm et al. // *Diabetes Metab*. – 2002. – Vol. 28. – P. 364–376.
178. Fantuzzi, G. Adipose tissue and atherosclerosis: Exploring the connection. /G. Fantuzzi, T. Mazzone // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. – 2007. – Vol. 27. – P. 996–1003.
179. Fats, inflammation and insulin resistance: insights to the role of macrophage and T-cell accumulation in adipose tissue. / K.A. Harford, C.M. Reynolds, F.C. McGillicuddy, H.M. Roche // *Proceedings of the Nutrition Society*. – 2011. – Vol. 70. – P. 408-417.
180. Ford, E.S. National Health and Nutrition Examination. The metabolic syndrome and concentrations of C–reactive protein among U.S. youth. / E.S. Ford, U.A. Ajani, A.H. Mokdad // *Diabetes Care*. – 2005. – Vol.28. – №4. – P. 878–881.
181. Ford, E.S. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. Findings from the Thir W.H. Dietz. / E.S. Ford // *JAMA*. – 2002. – № 287.–P. 356–359.
182. Fulop, T. The metabolic syndrome / T. Fulop, D. Tessier, A. Carpentier // *Pathologie Biologie*. – 2006. – Vol. 54 – P. 375 – 386.

183. Gallagher, E. J. Insulin Resistance in Obesity as the Underlying Cause for the Metabolic Syndrome / E. J. Gallagher, D. LeRoith, E. Karnieli // Mount Sinai Journal of Medicine. – 2010. – Vol.77 – P.511–523.
184. Giacco, F. Oxidative Stress and Diabetic Complications. / F. Giacco, M. Brownlee // Circulation Research. – 2010. – Vol.107. – P. 1058-1070.
185. Ginsberg, H.N. Insulin resistance and cardiovascular disease. / H.N. Ginsberg // The Journal of Clinical Investigation. – 2000. – Vol. 106. – P. 453–458.
186. Gonzalez, A. Resolution of Adipose Tissue Inflammation / A. Gonzalez, J. Claria // The Scientific World Journal. – 2010. – Vol.10. – P. 832–856.
187. Grimble, R.F. Inflammatory status and insulin resistance / R.F. Grimble // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. – 2002. – № 5. – P. 551–559.
188. Gustafson, B. Adipose Tissue, Inflammation and Atherosclerosis. / B. Gustafson // Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. – 2010. – Vol. 17, №4 – P. 332-341.
189. Han, T.S. Metabolic syndrome /T.S. Han, M.E.J. Lean // Medicine. – 2010. – Vol.39, №1 – P. 24 – 31.
190. Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity / K.G. Alberti, R.H. Eckel, S.M. Grundy et al // Circulation. – 2009. – № 120 (16). – P. 1640–1645.
191. Henry, R. Preventing cardiovascular complications of type 2 diabetes: focus on lipid management / R. Henry. // Clinical Diabetes. – 2001.–V. 19(3).–P. 743–759.
192. Hess, K. Bedeutung der Fettinflammation für Insulinresistenz und Atherogenese. / K. Hess, N. Marx // Diabetes, Stoffw. Herz. – 2007. – Vol. 16. – P. 433–440.
193. High plasma resistin level is associated with enhanced highly sensitive c-reactive protein and leucocytes. /A. Kunnari, O. Ukkola, M. Paivansalo et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 91. – P. 2755–2760.
194. Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF-alpha and IL-12 in macrophages by NF-kappa B-dependent pathway. / N. Silswal, A.K. Singh, B. Aruna et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2005. – Vol. 334. – P. 1092–1101.

195. Hwang, L.C. Prevalence of obesity and metabolic syndrome in Taiwan. / L.C. Hwang, C.H. Bai, C.J. Chen // *J Formos Med Assoc.* – 2006. – Vol.105. – P.626–635.
196. Identification of P-Rex1 as a Novel Rac1-Guanine Nucleotide Exchange Factor (GEF) That Promotes Actin Remodeling and GLUT4 Protein Trafficking in Adipocytes. / D. Balamatsias, A. M. Kong, J. E. Waters et al. // *The Journal of Biological Chemistry.* – 2011. – Vol. 286, №50 – P. 43229–43240.
197. Implications of plasma concentrations of adiponectin in patients with coronary artery disease. / Y. Nakamura, K. Shimada, D. Fukuda et al. // *Heart.* – 2004. – Vol. 90. – P. 528–533.
198. In vivo and in vitro effects of statins on lymphocytes in patients with Hashimoto's thyroiditis / S. Gullu, R. Emral, M. Bastemir, A. B. Parkes, J. H. Lazarus // *European Journal of Endocrinology.* – 2005. – Vol. 153. – P. 41–48.
199. Increased expression of membrane type 3–matrix metalloproteinase in human atherosclerotic plaque: role of activated macrophages and inflammatory cytokines. / H. Uzui, A. Harpf, M. Liu et al. // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 3024–3030.
200. Induction of leptin resistance through direct interaction of C–reactive protein with leptin. / K. Chen, F. Li, J. Li et al. // *Nat Med.* – 2006. – Vol. 12. – № 4. – P.425–432.
201. Inflammation as a Link between Obesity and Metabolic Syndrome. / E. Faloia, G. Michetti, M. De Robertis et al. // *Journal of Nutrition and Metabolism.* – 2012. – Vol.2012. – P.2-7.
202. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin–6 the link? / J.S. Yudkin, M. Kumari, S.E. Humphries, V. Mohamed–Ali // *Atherosclerosis.* – 2000. – Vol. 148. – P. 209–214.
203. Inflammation, Oxidative Stress, and Obesity. / A. Fernandez-Sanchez, E. Madrigal-Santillan, M. Bautista et al. // *International Journal of Molecular Sciences.* – 2011. – Vol.12. – P. 3117-3132.
204. Inflammatory Process in Type 2 Diabetes. The Role of Cytokines. / K. Alexandraki, Ch. Piperi, Ch. Kalofoutis et al. // *Annals of the New York Academy of Sciences.* – 2006. – Vol. 1084. – P. 89–117.

205. Interleukins, from 1 to 37, and interferon- $\gamma$ : Receptors, functions, and roles in diseases / M. Akdis, S. Burgler, R. Cramer et al. // *J. Allergy Clin Immunol.* – 2011. – Vol.127, № 3 – P. 701 – 721.e70.
206. Intrahospital infections and adiposity at surgical patients / Z. Canturk, N.Z. Canturk, B. Cetinarslan et al. // *Obes. Res.* – 2003. – Vol. 11(6). – P. 769–775.
207. Involvement of endoplasmic reticulum stress in insulin resistance and diabetes / Y. Nakatani et al. // *J. Biol. Chem.* – 2005. – Vol. 280. – P. 847–851.
208. Is the Adipose Tissue The Key Road to Inflammation? / S. Lucas, C. Verwaerde, I. Wolowczuk // *Immunology and Immunogenetics Insights.* – 2009. – № 1. – P. 3–14.
209. Jones, G.E. Human cell culture protocols / G.E. Jones. – Totowa. : Humana Press, 1996 – 545 p.
210. Kamimira, D. IL-6 signal transduction and its physiological roles: the signal orchestration model. / D. Kamimira, K. Ishihara, T. Hirano // *Reviews of Physiology, Biochemistry & Pharmacology.* – 2003. – Vol. 149. – P. 1–38.
211. Kaur, Ja. A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome. / Jaspinder Kaur // *Cardiology Research and Practice.* – 2014. – Vol. 2014 – P. 1-21.
212. Klein, B.E. Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in Beaver Dam / B.E. Klein, R. Klein, K.E Lee. // *Diabetes Care.* – 2002 – Vol. 25 – P. 1790–1794.
213. Kolb, H. An immune origin of type 2 diabetes? / H. Kolb, T. Mandrup Poulsen. // *Diabetologia.* – 2005. – Vol. 48. – P. 1038–1050.
214. Kristiansen, O.P. Interleukin-6 and diabetes, or the indifferent? / O.P. Kristiansen, T. Mandrup-Poulsen. // *Diabetes.* – 2005. – Vol. 54, № 2. – P. 114–124.
215. Lack of macrophage fatty-acid-binding protein aP2 protects mice deficient in apolipoproteinE against atherosclerosis. / L. Makowski et al. // *Nat. Med.* – 2001. – Vol. 7. – P. 699–705.
216. Laclaustra, M. Metabolic syndrome pathophysiology: The role of adipose tissue / M. Laclaustra, D. Corella, J. M. Ordovas // *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases.* – 2007. – Vol. 17. – P.125–139.

217. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T-cells that affect metabolic parameters / M. Feuerer, L. Herrero, D. Cipolletta et al. // *Nat. Med.* – 2009. – Vol. 15, № 8. – P. 930–939.
218. Lee, H. Obesity, Inflammation and Diet. / H. Lee, I.S. Lee, R. Choue // *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition.* – 2013. – Vol. 16(3). – P. 143–152.
219. Leptin promotes vascular remodeling and neointimal growth in mice. / K. Schafer, M. Halle, C. Goeschen et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2004. – Vol. 24. – P. 112–117.
220. Li, J. Inflammation and leptin / J. Li, F. Li, A. Zhao // *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms.* – 2006. – Vol. 3, №3 – P.387 – 393.
221. Lin, S.X. Prevalence of the metabolic syndrome among US middle-aged and older adults with and without diabetes—a preliminary analysis of the NHANES 1999–2002 data. / S.X. Lin, E.X. Pi–Sunyer // *Ethn Dis.* – 2007. – Vol. 17. – P.174.
222. Lipid-induced insulin resistance in human muscle is associated with changes in diacylglycerol, protein kinase C, and I<sub>B</sub>-alpha. / S.I. Itani, N.B. Ruderman, F. Schmieder, G. Boden // *Diabetes.* – 2002. – Vol. 51. – P. 2005–2011.
223. Lord, G. Role of leptin in immunology / G. Lord. // *Nutr. Rev.* – 2002. – Vol. 60. – P. 35–38.
224. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. / B.B. Duncan, M.I. Schmidt, J.S. Pankow et al. // *Diabetes.* – 2003. – Vol. 52. – P. 1799–1805.
225. Lugogo, N.L. Obesity, metabolic dysregulation and oxidative stress in asthma / N.L. Lugogo, D. Bappanad, M. Kraft // *Biochimica et Biophysica Acta.* – 2011. – Vol.1810 – P. 1120–1126.
226. Lumeng, C.N. T-ing up inflammation in fat / C.N. Lumeng, I. Maillard, A.R. Saltiel // *Nat. Med.* – 2009. – Vol. 15, № 8. – P. 846–847.
227. Lymphocyte sub-population cell counts are associated with the metabolic syndrome and its components in the Vietnam Experience Study / A.C. Phillips, D. Carroll, C.R. Gale et al. // *Atherosclerosis.* – 2010. – Vol. 213. – P.294–298.

228. Lyon, C.J. Adiposity, inflammation, and atherogenesis / C.J. Lyon, R.E. Law, W.A. Hsueh // *Endocrinology*. – 2003. – Vol. 144. – P. 2195–2200.
229. Macrophage Infiltration into Omental Versus Subcutaneous Fat across Different Populations: Effect of Regional Adiposity and the Comorbidities of Obesity / I. Harman-Boehm, M. Bluher, H. Redel et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92(6). – P. 2240–2247.
230. Maechler, P. Hydrogen peroxide alters mitochondrial activation and insulin secretion in pancreatic beta cells. / P. Maechler, L. Jornot, C.B. Wollheim // *The Journal of Biological Chemistry*. – 1999. – Vol. 274. – P. 27905–2791.
231. Makki, K. Adipose Tissue in Obesity-Related Inflammation and Insulin Resistance: Cells, Cytokines, and Chemokines. / K. Makki, Ph. Froguel, I. Wolowczuk // *ISRN Inflammation*. – 2013. – Vol. 2013. – P. 2-12.
232. Maury, E. Adipokine dysregulation adipose tissue inflammation and metabolic syndrome / E. Maury, S.M. Brichard // *Molecular and Cellular Endocrinology*. – 2010. – Vol. 314. – P. 1–16.
233. McLaren, I. D. Role of interleukins, IGF and stem cells in BPH / I.D. McLaren , T.J. Jerde, W. Bushman // *Differentiation*. – 2011. – Vol. 82 – P. 237–243.
234. Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1)-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle / C.Yu et al. // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277. – P. 50230–50236.
235. Meigs, J.B. Epidemiology of the metabolic syndrome, 2002. / J.B. Meigs // *Am J Manag Care*. – 2002. – Vol. 8 (11 suppl). – S.283–292.
236. Metabolic Syndrome A Comprehensive Perspective Based on Interactions Between Obesity, Diabetes, and Inflammation. / Paresh Dandona, Ahmad Aljada, Ajay Chaudhuri et al. // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111. – P. 1448–1454.
237. Metabolic syndrome and chronic kidney disease in Okinawa, Japan. /H. Tanaka, Y. Shiohira, Y. Uezu, A. Higa, K. Iseki // *Kidney Int*. – 2006. – Vol.69. – P. 369–374.

238. Metabolic Syndrome and 10-Year Cardiovascular Disease Risk in the Hoorn Study. / M. Dekker, C. Girman, T. Rhodes et al. // *Circulation*. – 2005. – Vol.112. – P. 666–673.
239. Metabolic syndrome, insulin resistance and the inflammation markers C-reactive protein and ferritin. / A.S. Gonzalez, D.B. Guerrero, M.B. Soto et al. // *Eur J Clin Nutr*. – 2006. – Vol. 60 – № 6. – P. 802–809.
240. Monteiro, R. Chronic Inflammation in Obesity and the Metabolic Syndrome. / R. Monteiro, I. Azevedo // *Mediators of Inflammation*. – 2010. – Vol.2010 – P.1–10.
241. Multiple abnormalities in glucose and energy metabolism and coordinated changes in levels of adiponectin, cytokines, and adhesion molecules in subjects with metabolic syndrome. / U. Salmenniemi, E. Ruotsalainen, J. Pihlajamaki et al. // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110 – P. 3842–3848.
242. Murdolo, G. The dysregulated adipose tissue: a connecting link between insulin resistance, type 2 diabetes mellitus and atherosclerosis. / G. Murdolo, U. Smith // *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. – 2006 – Vol.16 – P. 535–538.
243. Nash, D.T. Relationship of C-reactive protein, metabolic syndrome and diabetes mellitus: potential role of statins / D.T. Nash // *J. Natl. Med. Assoc*. – 2005 – Vol.9 7(12) – P. 1600–1607.
244. Neels J.G. Inflamed fat: what starts the fire? / J.G. Neels, J.M. Olefsky // *J. Clin. Invest*. – 2006. – Vol. 116. – P. 33–35.
245. Neutralization of osteopontin inhibits obesity-induced inflammation and insulin resistance / F.W. Kiefer, M. Zeyda, K. Gollinger et al. // *Diabetes*. – 2010. – Vol. 59. – P. 935–946.
246. Normalization of obesity-associated insulin resistance through immunotherapy / S. Winer, Y. Chan, G. Paltser, D. Truong et al. // *Nat. Med*. – 2009. – Vol. 15, № 8. – P. 921–929.
247. Novel interactions of adiponectin with the endocrine system and inflammatory parameters. / J.M. Fernandez-Real, A. Lopez-Bermejo, R. Casamitjana, W. Ricart // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2003. – Vol.88 – P. 2714–2718.

248. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. / N. Ouchi, S. Kihara, Y. Arita et al. // *Circulation*. – 1999. – Vol. 100. – P. 2473 – 2476.
249. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease./ N. Ouchi et al. // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2003. – Vol. 14. – P. 561–566.
250. Obesity in US Workers: The National Health Interview Survey, 1986 to 2002. / A.J. Caban, D.J. Lee, D.E. Fleming et al. // *Am J Public Health*. – 2005. – Vol. 95. – P.1614–1622.
251. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. / S.P. Weisberg, D. McCann, M. Desai et al. // *The Journal of Clinical Investigation*. – 2003. – Vol. 112. – P. 1796 – 1808.
252. Ohsuzu, F. The roles of cytokines, inflammation and immunity in vascular disease. / F. Ohsuzu // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2004. – Vol. 11. – P. 313–321.
253. Ouchi, N. Adiponectin as an anti-inflammatory factor / N. Ouchi, K. Walsh // *Clinica Chimica Acta*. – 2007. – Vol. 380. – P. 24–30.
254. Oxidative stress and diabetes: What can we learn about insulin resistance from antioxidant mutant mouse models? /J.L. Styskal, H.V. Remmen, A. Richardson, A.B. Salmon // *Free Radical Biology & Medicine*. – 2012. – Vol. 52 – P. 46–58
255. Oxidative stress and dysregulation of NAD(P)H oxidase and antioxidant enzymes in diet-induced metabolic syndrome / C. K. Roberts, R. J. Barnard, R. K. Sindhu et al. // *Metabolism Clinical and Experimental*. – 2006. – Vol. 55 – P. 928–934.
256. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes / J.L. Evans, I.D. Goldfine, B.A. Maddux et al.// *Endocrine Rev.* – 2002.–№. 23.–P. 599–622.
257. Palinski, W. Immunomodulatory effects of statins: mechanisms and potential impact on arteriosclerosis / W. Palinski, S. Tsimikas // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2002. – Vol. 13. – P. 1673–1681.
258. Panousis, C.G. Interferon-gamma induces downregulation of Tangier disease gene (ATP-binding-cassette transporter 1) in macrophage-derived foam cells. / C.G.

- Panousis, S.H. Zuckerman // *Arteroscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2000. – Vol. 20. – P. 1565–1571.
259. Papanicolaou, D. Interleukin–6: the endocrine cytokine / D. Papanicolaou // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 85. – P. 1331–1333.
260. Periodontal disease: the influence of metabolic syndrome. / E. Marchetti, A. Monaco, L. Procaccini et al. // *Nutrition & Metabolism.* – 2012. – Vol. 9:88. – P. 2–13.
261. Pickup, J.C. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. / J.C. Pickup. // *Diabetes Care.* – 2004. – Vol. 27. – P. 813–823.
262. Piya, M.K. Adipokine inflammation and insulin resistance: the role of glucose, lipids and endotoxin. / M.K. Piya, P.G. McTernan, S. Kumar // *Journal of Endocrinology.* – 2013. – Vol. 216. – P. T1–T15.
263. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. / T. Pischon, C.J. Girman, G.S. Hotamisligil et al. // *Jama.* – 2004 – Vol. 291. – P. 1730–1737.
264. Plasma concentration of interleukin–6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men / P.M. Ridker, N. Rifai, M.J. Stampfer et al. // *Circulation.* – 2002. – № 101. – P. 1767–1772.
265. PPAR– $\gamma$  is a major driver of the accumulation and phenotype of adipose tissue T–reg cells / D. Cippolletta, M. Feuerer, A. Li et al. // *Nature.* – 2012. – Vol. 486. – P. 549–554.
266. Preadipocyte conversion to macrophage. Evidence of plasticity. / G. Charriere et al. // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278. – P. 9850–9855.
267. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all–cause mortality in nondiabetic European men and women. / G. Hu, Q. Qiao, J. Tuomilehto et al, for the DECODE Study Group. // *Arch Intern Med.* – 2004. – Vol. 164 – P. 1066–76.
268. Prevalence of the metabolic syndrome and overweight among adults in China. / D. Gu, K. Reynolds, X. Wu et al. // *Lancet.* – 2005. – Vol. 365. – P. 1398–1405.

269. Production of soluble tumor necrosis factor receptors by human subcutaneous adipose tissue in vivo. / V. Mohamed-Ali, S. Goodrick, K. Bulmer et al. // *American Journal of Physiology*. – 1999. – Vol. 277. – P. 971–975.
270. Prospective, randomized, single-blind comparison of effects of 6 months' treatment with atorvastatin versus pravastatin on leptin and angiogenic factors in patients with coronary artery disease. / Y. Takahashi, M. Satoh, T. Tabuchi, M. Nakamura // *Heart Vessels*. – 2012. – Vol. 27 – P. 337–343.
271. Qiao, Q. Comparison of different definitions of the metabolic syndrome in relation to cardiovascular mortality in European men and women. / Q. Qiao, The DECODE Study Group // *Diabetologia*. – 2006. – Vol. 49 – P. 2837–2846.
272. Regulatory T cells in obesity: the leptin connection /G. Matarese, C. Procaccini, V. De Rosa, et al. // *Trends in Molecular Medicine*. – 2010. – Vol. 16, № 6. – P. 247–256.
273. Relationship of C-reactive protein with components of the metabolic syndrome in normal-weight and overweight elderly. / T. Hoekstra, J.M. Geleijnse, E.G. Schouten, F.J. Kok et al. // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. – 2005. – Vol. 15. – P. 270–278.
274. Relative Contribution of Adipose Triglyceride Lipase and Hormone-sensitive Lipase to Tumor Necrosis Factor (TNF- $\alpha$ )-induced Lipolysis in Adipocytes. / Xi. Yang, Xi. Zhang, B.L. Heckmann et al. // *The Journal of Biological Chemistry*. – 2011. – Vol. 286, №47. – P. 40477-40485.
275. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationship in obesity. / J. Vendrell, M. Broch, N. Vilarassa et al. // *Obes Res*. – 2004. – Vol. 12. – P. 962–971.
276. Resistin increases lipid accumulation and CD36 expression in human macrophages. / W. Xu, I.Yu, W. Zhou et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun*. – 2006. – Vol. 351. – P. 376–382.
277. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. / M.P. Reilly, M. Lehrke, M.L. Wolfe et al. // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111. – P. 932–939.

278. Resistin is secreted from macrophages in atheromas and promotes atherosclerosis. / H.S. Jung, K.H. Park, Y.M. Cho et al. // *Cardiovasc. Res.* – 2006. – Vol. 69. – P. 76–85.
279. Ridker, P.M. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. / P.M. Ridker // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 1813–1818.
280. Rodbell, M. Metabolism of isolated fat cells / M. Rodbell // *Biol. Chem.* – 1964. – Vol. 239, № 2. – P. 375–380.
281. Role of hypoxia in obesity-induced disorders of glucose and lipid metabolism in adipose tissue / J. Yin, Z. Gao, Q. He et al. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 296. – P. E333–E342.
282. Ruan, H. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor- $\alpha$ . / H. Ruan, H.F. Lodish // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2003. – Vol. 14 – P. 447–455.
283. Saltiel, A.R. Insulin signaling pathways in time and space / A.R. Saltiel, J.E. Pessin // *Trends. Cell. Biol.* – 2002. – Vol. 12. – P. 65–71.
284. Schulze, P.Ch. Leptin as a new diagnostic tool in chronic heart failure. / P.Ch. Schulze, J. Kratzsch // *Clinica Chimica Acta.* – 2005. – Vol. 362. – P. 1–11.
285. Serum adiponectin and leptin levels in relation to the metabolic syndrome, androgenic profile and somatotrophic axis in healthy non-diabetic elderly men / M.H. Gannagé-Yared, S. Khalife, M. Semaan, F. Fares, S. Jambart, G. Halaby // *Eur J Endocrinol.* – 2006. – Jul; 155(1) – P. 167–76.
286. Serum adiponectin confers little protection against diabetes and hypertension in Turkish men / A. Onat, G. Hergenç, G. Can, Z. Küçükduymaz // *Obesity.* – 2008. – Vol. 17, №3. – P. 564–570.
287. Severe obesity increases adipose tissue expression of interleukin-33 and its receptor ST2, both predominantly detectable in endothelial cells of human adipose tissue / M. Zeyda, B. Wernly, S. Demyanets, et al. // *Int. J. Obes. (Lond).* – 2008. – № 12. – P. 45–53

288. Sjostrom, C.D. Relationships between changes in body composition and changes in cardiovascular risk factors: the SOS Intervention Study Swedish Obese Subjects / C.D. Sjostrom, L. Lissner, L. Sjostrom // *Obes. Res.* – 1997. – Vol. 5, № 6. – P. 519–530.
289. Smith, M.M. Obesity and adipokines: effects on sympathetic overactivity. / M.M. Smith, C.T. Minson // *The Journal of Physiology.* – 2012. – Vol. 590.8 – P. 1787-1801.
290. Statin-induced inhibition of the Rho-signaling pathway activates PPARalpha and induces HDL apoA-I / G. Martin, H. Duez, C. Blanquart et al. // *J Clin Invest.* – 2001. – Jun; Vol. 107(11). – P. 1423–32.
291. Statins potently reduce the cytokine-mediated IL-6 release in SMC/MNC cocultures / H. Loppnow, L. Zhang, M. Buerke et al. // *J. Cell. Mol. Med.* – 2011. – Vol. 15, №4 – P. 994–1004.
292. Suganami, T. Adipose tissue macrophages: their role in adipose tissue remodeling / T. Suganami, Y. Ogawa // *Journal of Leukocyte Biology.* – 2010. – Vol. 88. – P. 33–39.
293. Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), a potential mediator of interleukin-6-dependent insulin resistance in hepatocytes. / J.J. Senn, P.J. Klover, I.A. Nowak et al. // *J Biol Chem.* – 2003. – Vol.278, №16 – P.13740–13746.
294. Sy, R.G. Metabolic syndrome in Asia: time for action. / R.G. Sy // *MesS Insights.* – 2006. – № 9. – P. 4–7.
295. Tan, S.E. Can We Apply the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel Definition of the Metabolic Syndrome to Asians? / S.E. Tan, S. Ma, D. Wai // *Diabetes Care.* – 2004. – Vol. 27. – P. 1182–1186
296. The central roles of obesity-associated dyslipidemia, endothelial activation and cytokines in the Metabolic Syndrome – an analysis by structural equation modelling / J.C.N. Chan, J.C.K. Cheung, C.D.A. Stehouwer et al. // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2002. – Vol. 26. – P. 994–1008.

297. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. / A.H. Mokdad, B.A. Bowman, E.S. Ford, F. Vinicor, J.S. Marks, J.P. Koplan // JAMA. – 2001. – Vol.286. – P.1195–2000.
298. The frequent going loss of weight is connected with lower natural cytotoxic cells of the murderer at women after menopause: possible long-term immune effects. / E.D. Shade, C.M. Ulrich, M.H. Wener et al // J. Am. Diet. Assoc. – 2004. – Vol. 104(6). – P. 903–912.
299. The impact of central obesity as a prerequisite for the diagnosis of metabolic syndrome. / C.M. Khoo, C.F. Liew, S.K. Chew, E.S. Tai // Obesity (Silver Spring). – 2007. – Vol. 15. – P. 262–269.
300. The metabolic syndrome predicts cardiovascular mortality: a 13-year follow-up study in elderly non-diabetic Finns. / J. Wang, S. Ruotsalainen, L. Moilanen, P. Lepisto, M. Laakso, J. Kuusisto. // Eur Heart J. – 2007. – Vol.28. – P. 857–864.
301. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes / R. Kahn, J. Buse, E. Ferrannini et al. // Diabetes Care. – 2005. – Vol. 28. – P. 2289–2304.
302. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance / B.Vandanmagsar, Y.-H.Youm, A. Ravussin, J. E. Galgani, et al. // Nat. Med. – 2011. – № 17. – P. 179–188.
303. The prevalence of the metabolic syndrome in young adults. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. / N. Mattsson, T. Ronnema, M. Juonala, J.S. Viikari, O.T. Raitakari // J Intern Med. – 2007. – Vol. 261. – P.159–69.
304. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6 / J. Scheller, A. Chalaris, D. Schmidt-Arras, S. Rose-John // Biochimica et Biophysica Acta. – 2011. – Vol. 1813. – P. 878–888.
305. The role of TNF- $\alpha$  in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk. / C. Popa, M.G. Netea, P.L.C.M. van Riel et al. // Journal of Lipid Research. – 2007. – Vol. 48. – P. 751–762.

306. The soluble interleukin 6 receptor: mechanisms of production and implications in disease. / Jones S.A., Horiuchi S., Topley N. et al. // *The FASEB Journal*. – 2001. – Vol. 15. – P. 43–58.
307. The variation of plasma concentrations of a novel, adipocyte derived protein, adiponectin, in patients with acute myocardial infarction. / S. Kojima, T. Funahashi, T. Sakamoto et al. // *Heart*. – 2003. – Vol. 89 (6). – P. 667.
308. Trayhurn, P. Endocrine and signalling role of adipose tissue: new perspectives on fat. / P. Trayhurn // *Acta Physiologica Scandinavica*. – 2005. – Vol. 184, № 4. – P. 285 – 293.
309. Tumor necrosis factor–alpha–induced leukocyte adhesion and microvessel permeability. / M. Zeng, H. Zhang, C. Lowell, P. He // *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology*. – 2002. – Vol. 283. – P. 2420–2430.
310. Tumor necrosis factor–alpha stimulates lipolysis in differentiated human adipocytes through activation of extracellular signal–related kinase and elevation of intracellular cAMP. / H.H. Zhang, M. Halbleib, F. Ahmad et al. // *Diabetes*. – 2002. – Vol. 51. – P. 2929–2935.
311. Unger, R.H. Lipotoxic Diseases / R.H. Unger // *Annu Rev. Med.* – 2002. – Vol. 53. – P. 319–336.
312. Vachharajani, V., Adipose tissue: a motor for the inflammation associated with obesity / V. Vachharajani, D.N. Granger // *IUBMB Life*. – 2009. – Vol. 61, № 4. – P. 424–430.
313. Visfatin and ghrelin as novel markers of carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. / N.P. Kadoglou, N. Sailer, A. Moutzouoglou et al. // *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. – 2010. – Vol. 118. – P. 75–80.
314. Wellen, K.E. Inflammation, stress, and diabetes / K.E. Wellen, G.S. Hotamisligil // *J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115. – P. 1111–1119.
315. Wellen, K.E. Obesity–induced inflammatory changes in adipose tissue. / K.E. Wellen, G.S. Hotamisligil // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 112. – P. 1785–1788.
316. Yang, K. Adipose tissue protocols Second Edition / K. Yang. – Ontario: Humana Press, 2008. – 335 p.