

ОСИХОВ
Иван Анатольевич

**СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ВИСЦЕРАЛЬНОЙ
ЖИРОВОЙ ТКАНИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ
МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ**

14.03.03 – патологическая физиология
03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2016

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Рязанцева Наталья Викторовна

доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН,
Заслуженный деятель науки России

Новицкий Вячеслав Викторович

Официальные оппоненты:

Лишманов Юрий Борисович – доктор медицинских наук, профессор, член – корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ, руководитель лаборатории радионуклидных методов исследования ФГБНУ «Научно-исследовательский институт кардиологии» (г. Томск);

Николаев Юрий Алексеевич – доктор медицинских наук, руководитель лаборатории патогенеза соматических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины» (г. Новосибирск).

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта» (г. Калининград).

Защита состоится "___" _____ 2016 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.01 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России и на сайте <http://ssmu.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2016 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Петрова Ирина Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В последнее время большое внимание исследователей привлекает проблема метаболического синдрома (МС) [Коваль С.Н., Снегурская И.А., 2013]. Согласно современным представлениям, МС – это комплекс метаболических и гормональных нарушений, являющийся предиктором развития и осложняющий течение сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) и других болезней, имеющих разные механизмы развития, прогноз и исход [Маколкин В.И., 2010; Cipolletta D. et al., 2011; Пинхасов Б.Б. и соавт., 2012; Kalurahana N. S. et al., 2012; Lumeng C. N., 2013].

По мнению ряда авторов, основным и обязательным компонентом МС является абдоминальное ожирение [Шишкин А.Н. и соавт., 2009; Park S. E. et al., 2012]. Представления о роли жировой ткани в организме в последнее время существенно изменились. Было показано, что жировая ткань весьма активна в метаболическом аспекте и не является инертным органом, служащим для накопления и хранения энергетических субстратов [Чубриева С.Ю. и соавт., 2008]. В жировой ткани синтезируется ряд пептидных гормонов – адипокинов, цитокинов, факторов роста и других соединений, обладающих эндокринным, паракринным и аутокринным действием [Шварц В.Я., 2009; Ивашкин В.Т., 2010].

Одним из патологических процессов, объединяющих абдоминальное ожирение и инсулинорезистентность, является хроническое субклиническое воспаление.

Степень разработанности темы

Экспериментальные и клинические исследования, проведенные за последние годы, выявили, что нарушения секреции адипокинов и их метаболизма при абдоминальном ожирении приводят к воспалению жировой ткани [Ковалева О.Н. и соавт., 2009]. При этом основное внимание уделяется феномену развития воспаления в жировой ткани у людей при ожирении. В их организме адипокины вносят существенный вклад в развитие «тлеющего» хронического воспалительного процесса в жировой ткани [Кондаков И.К. и соавт., 2010]. Подтверждением воспаления жировой ткани является её клеточная инфильтрация с накоплением нейтрофилов, лимфоцитов и макрофагов, которые являются источниками провоспалительных цитокинов. Воспалительный процесс, главным образом, влияет на метаболическую и секреторную функции жировой ткани и играет ведущую роль в развитии заболеваний, сопровождающихся ожирением: атеросклероза, МС, СД 2 типа [Шварц В.Я., 2009; Sun K. et al., 2011].

В настоящее время одним из наиболее развивающихся направлений биомедицинских исследований является изучение молекулярных механизмов нарушения кооперативных взаимодействий эффекторных клеток в развитии различных заболеваний. Предполагается, что межклеточная кооперация, осуществляя ключевую роль в регуляции гомеостаза клеток, определяет направление их дифференцировки, а также реализацию многих эффекторных клеточных функций [Lolmede K. et al., 2011].

Важную роль в становлении и стабилизации контактов между взаимодействующими клетками макроорганизма играет цитокин-рецепторная сеть. Жировая ткань представлена несколькими клеточными популяциями (адипоциты, мезенхимальные стромальные клетки и мононуклеарные лейкоциты), каждая из которых обладает цитокинсекретирующей активностью. Посредством цитокинов, синтезируемых и секретируемых клетками жировой ткани, осуществляются лиганд-рецепторные взаимодействия за счет связывания растворимых веществ с аффинным рецептором на клеточной поверхности [Toyoda T. et al., 2008; Иванов В.В. и соавт., 2013]. Дизрегуляция функционирования компонентов, составляющих основу межклеточной кооперации жировой ткани, может обуславливать возникновение в ней воспалительного процесса.

В целом, обзор литературы последних лет свидетельствует о том, что, несмотря на повышенный интерес исследователей к данной проблеме, молекулярные и клеточные механизмы развития воспаления жировой ткани при МС до настоящего времени остаются недостаточно изученными, а имеющиеся данные носят, порой, противоречивый характер.

Цель исследования

Установить роль структурно-функциональных нарушений висцеральной жировой ткани в патогенезе воспаления при метаболическом синдроме.

Задачи исследования

1. Установить роль нарушений гормональной активности висцеральной жировой ткани в патогенезе воспаления при метаболическом синдроме.
2. Дать комплексную оценку морфофункциональных свойств висцеральной жировой ткани у пациентов с метаболическим синдромом.
3. Установить взаимосвязь уровня продукции провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода адипоцитами и мезенхимальными стромальными клетками с показателями гормональной активности висцеральной жировой ткани и маркерами воспаления в крови у пациентов с метаболическим синдромом.

Научная новизна

Впервые установлено, что метаболические нарушения и сопровождающий их воспалительный процесс у пациентов с метаболическим синдромом тесно взаимосвязаны с гормональной активностью жировой ткани. При этом для женщин в этой взаимосвязи определяющее значение имеет гиперлептинемия, для мужчин – гипoadипонектинемия.

Впервые проведено комплексное исследование структурно-функциональных нарушений висцеральной жировой ткани и установлена их роль в патогенезе метаболического синдрома и сопряженного с ним воспаления.

Обосновано, что структурные изменения висцеральной жировой ткани при метаболическом синдроме представлены не только увеличением размеров и объемной плотности адипоцитов, но и количества и объемной плотности инфильтратов, что характеризует воспаление жировой ткани при абдоминальном ожирении. Показано также, что в образовании клеточных инфильтратов в висцеральной жировой ткани принимают участие CD3+лимфоциты, CD36+ и CD68+ макрофаги.

Приоритетную новизну имеют данные о взаимосвязи диаметра адипоцитов и степени инфильтративных изменений в жировой ткани с клинико-лабораторными показателями метаболического синдрома у пациентов с разным уровнем лептина в крови.

Впервые произведена оценка функциональной активности висцеральной жировой ткани (продукция провоспалительных цитокинов и содержание в адипоцитах и мезенхимальных стромальных клетках активных форм кислорода) и определена ее роль в патогенезе воспаления при метаболическом синдроме. Обосновано, что способность висцеральной жировой ткани к повышенной продукции провоспалительных цитокинов (интерлейкинов (IL) IL-1 β , IL-8, MCP-1) и взаимосвязь ее как с компонентами метаболического синдрома, так и маркерами воспаления характеризует вклад жировой ткани в воспалительный ответ на системном уровне. Впервые установлено, что повышенный уровень активных форм кислорода в адипоцитах и мезенхимальных стромальных клетках и тесная его взаимосвязь с компонентами метаболического синдрома, включая уровень адипокинов и белков острой фазы в крови, объясняют роль свободнорадикального окисления в жировой ткани в патогенезе воспаления при данном симптомокомплексе.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты проведенного исследования дополняют существующие на сегодняшний день фундаментальные представления о патогенезе метаболического синдрома и раскрывают роль структурно-функциональных нарушений висцеральной жировой ткани в механизмах воспаления, ассоциированного с данным симптомокомплексом.

Определена панель диагностически значимых маркеров воспаления при метаболическом синдроме, включающая морфологические характеристики (увеличение количества и объемной плотности инфильтратов) и показатели функциональной активности жировой ткани (повышение спонтанной продукции цитокинов и содержания активных форм кислорода). Обосновано, что в качестве диагностически значимого маркера воспаления жировой ткани при метаболическом синдроме, определяемого в клинических условиях, может служить концентрация неоптерина в крови.

Методология и методы исследования

Экспериментальный блок исследования выполнен с использованием висцеральной жировой ткани и венозной крови у пациентов с признаками метаболического синдрома. Для реализации поставленных задач были выбраны высокоинформативные методы исследований, которые проводились на базе Научно-образовательного центра (НОЦ) «Молекулярной медицины» и НОЦ «Инновационные технологии в медицине» ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России. Были использованы следующие методы исследования:

1. Оценка концентрации белков острой фазы (С-реактивный белок, фибриноген, неоптерин, гомоцистеин) и гормонов жировой ткани (адипонектин, висфатин, лептин, резистин) в сыворотке крови.
2. Морфометрия структурных элементов жировой ткани.
3. Культивирование клеток жировой ткани.
4. Определение концентрации цитокинов (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ , TNF- α , MCP-1) в супернатантах жировой ткани.
5. Оценка экспрессии CD-маркеров (CD3, CD20, CD25, CD31, CD34, CD36, CD68, Vimentin, TGF β) клетками жировой ткани методом иммуногистохимии и проточной цитофлуориметрии.
6. Оценка продукции активных форм кислорода клетками жировой ткани.
7. Оценка уровня экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) цитокинов и гормонов жировой ткани методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).
8. Статистический анализ результатов исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Воспалительный процесс при метаболическом синдроме характеризуется тесной взаимосвязью с метаболическими нарушениями (степень абдоминального ожирения, нарушения углеводного, липидного и пуринового обменов) и гормональной активностью висцеральной жировой ткани в виде гиперлептинемии и гипопродукции адипонектина.

2. Структурные изменения жировой ткани при метаболическом синдроме представлены увеличением размеров и объемной плотности адипоцитов, а также увеличением объемной плотности и количества инфильтратов, состоящих из CD3+, CD36+, CD68+ клеток.

3. Функциональная активность висцеральной жировой ткани при метаболическом синдроме характеризуется не только дисбалансом выделяемых ею адипокинов, но и повышенной продукцией провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-8, MCP-1), а также повышенным содержанием в адипоцитах и мезенхимальных стромальных клетках активных форм кислорода.

Степень достоверности и апробация работы

Полученные результаты имеют высокую степень достоверности, которая подтверждается достаточным объемом материала для исследования, использованием современных и высокоинформативных методов исследования (иммуноферментный анализ, проточная цитофлуориметрия, иммуногистохимия, морфометрия, культивирование клеток), высокотехнологичного оборудования, надлежащих методик для статической обработки результатов.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на VI Всероссийском конгрессе эндокринологов (Москва, 2012), III, IV, V и VI международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» (Тюмень, 2012-2015), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Сахарный диабет, метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания: современные подходы к диагностике и лечению» (Томск, 2012), Всероссийской научно-технической конференции «Энергетика: эффективность, надежность, безопасность» (Томск, 2012-2014), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Эндокринология: пробелы, инновации, решения» (Томск, 2013), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 85-летию профессора Е.Н. Дормидонтова (Ярославль, 2013).

Исследование выполнено в рамках Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009 – 2013 годы (проект «Роль нарушений межклеточной кооперации в патогенезе воспаления жировой ткани при метаболическом синдроме», соглашение № 8601) и при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (научный проект «Идентификация молекулярных маркеров воспаления при метаболическом синдроме» № 13-04-01225).

Публикации

По материалам диссертации опубликованы 42 работы, из которых – 14 в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России; были получены 2 патента на изобретения.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 136 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», «Результаты и обсуждение собственных исследований», заключения, выводов, списка принятых в диссертации сокращений и списка литературы. Работа иллюстрирована 21 рисунком и содержит 35 таблиц. Список источников цитируемой литературы включает в себя 183 работы, из которых 44 отечественных и 139 – зарубежных авторов. Автор работы принимал непосредственное участие в планировании исследования, разработке методических основ, анализе литературы. Автором были проведены исследования, проанализированы данные, представлены выводы и положения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 114 человек (средний возраст (56 (51;63) лет), 57 из которых были обследованы в амбулаторных условиях с патологией сердечно-сосудистой системы (ИБС, ГБ), 39 – в период стационарного лечения (33 пациента с МС и 6 без МС), 18 – практически здоровые лица.

Все обследуемые (n=114) были разделены на две группы: основная группа (n=90) – пациенты с метаболическим синдромом, диагностированным согласно критериям ВНОК (2009г.) и группа сравнения (n=24) без признаков метаболического синдрома и практически здоровые доноры. Весь объем клинических и параклинических методов исследования проводился в стандартных условиях утром натощак до лекарственной терапии и инструментальных методов исследования. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России (регистрационный № 2862 от 28.11.2011 г.).

Материалом для исследования служили венозная кровь и висцеральная жировая ткань. Забор венозной крови у пациентов осуществляли из локтевой вены утром строго натощак до приёма или введения лекарственных препаратов. Висцеральную жировую ткань в объеме 2 см³ получали из большого сальника пациентов в ходе эндоскопической плановой холецистэктомии, проводимой по показаниям. Один фрагмент жировой ткани (1 см³) помещали в емкость с формалином (для гистологического и иммуногистохимического исследования), другой фрагмент такой же величины – в стерильный флакон с холодным физиологическим раствором и антибиотиком широкого спектра (гентамицин) действия для культуральных методов исследования.

Клиническое обследование кроме расспроса и объективных методов исследования, включало измерение антропометрических параметров: масса тела, рост, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), сагиттальный абдоминальный диаметр (СД). Затем производили расчет следующих показателей: индекс массы тела (ИМТ) (кг/м²), индекс ОТ/БО, объем общей жировой ткани (ООЖТ, л = 1,36×масса тела/рост – 42), объем висцеральной жировой ткани (ОВЖТ, л = 0,731×СД-11,5), объем подкожной жировой ткани (ОПЖТ, л = ООЖТ-ОВЖТ) [Ополонский Н.И. и соавт., 2009].

Биохимическое исследование проводили на автоматическом биохимическом анализаторе закрытого типа «HORIBA ABX Pentra 400» в сыворотке крови. Для определения концентрации показателей, характеризующих углеводный, липидный и пуриновый обмена, а также С-реактивного белка (СРБ) использовали наборы реагентов «ABX Pentra 400» (Франция), готовые к применению. Концентрацию фибриногена определяли хронометрическим методом по Clauss (ОО «ТЕХНОЛОГИЯ-СТАНДАРТ», Россия), неоптерина («IBL International GmbH Neopterin ELISA», Германия), инсулина («Monobind Inc. Insulin Test System», США) – методом иммуноферментного анализа. Для диагностики инсулинорезистентности использовали малую модель гомеостаза (Homeostasis Model Assesment – HOMA).

**Концентрацию гормонов жировой ткани в сыворотке крови (лептина, адипонектина, висфатина и резистина) определяли методом иммуноферментного

анализа согласно инструкциям производителей тест-систем («Diagnostics Biochem Canada Inc. Leptin ELISA», Канада; «AssayMax Human Adiponectin ELISA Kit», США; «ReyBio® Visfatin Enzyme Immunoassay Kit», США; «Mediagnost Resistin ELISA», Германия).

**Процедуру выделения клеток жировой ткани (адипоциты, мезенхимальные стромальные клетки (МСК)) осуществляли в стерильных условиях в ламинарном шкафу II-го класса защиты (БОВ-001-АМС) [Rodbell M., 1964, Jones G.E., 1996]. Биоптат жировой ткани, выделенные адипоциты и МСК культивировали в CO₂-инкубаторе MCO-5AC («Sanyo», Китай) при температуре 37°С в течение 24 ч. Концентрацию цитокинов (IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IFN-γ, TNF-α, MCP-1) в супернатантах фрагмента цельной жировой ткани, адипоцитов и МСК проводили с помощью твердофазного иммуноферментного анализа наборами («Вектор-Бест», Россия).

*Морфологическое и иммуногистохимическое исследование жировой ткани выполнялось на базе НОЦ «Инновационные технологии в морфологии» (руководитель НОЦ – канд. мед. наук, доцент А.Н. Дзюман).

*Микропрепараты, окрашенные гематоксилином Гарриса («Biovitrum», Россия) и эозином («Biovitrum», Россия) по общепринятой методике [Саркисов Д.С. и соавт., 1996], просматривали в проходящем свете на микроскопе Axioskop 40 («Carl Zeiss», Германия) на малом (×50, ×100 и ×200) и большом (×400, ×630) увеличении. С помощью метода точечного счета [Автандилов Г.Г., 1990] определяли объемную плотность (ОП, мм³/мм³) адипоцитов, сосудов, междольковой соединительной ткани, клеток инфильтрата.

*Иммуногистохимическое исследование жировой ткани большого сальника осуществляли по методике Ю.А. Криволапова [Криволапов, Ю.А. и соавт., 2006]. Оценивали экспрессию CD3, CD20, CD25, CD31, CD34, CD36, CD68, TGF-β и Vimentin. Оценку результатов окрашивания проводили с применением светового микроскопа «Leica» (Германия) под увеличением ×10, ×20, ×40.

**Уровень активных форм кислорода (АФК) в клетках жировой ткани определяли с помощью красителя с заблокированной флуоресценцией – дихлорфлуоресцеина диацетата («Sigma Aldrich», США) методом проточной лазерной цитофлуориметрии.

*Выделение общей РНК из жировой ткани проводили с использованием набора для выделения общей РНК «Qiagen RNeasy Mini Kit Lipid Tissue» («QIAGEN», США). Синтез комплементарной ДНК (кДНК) проводили с использованием реактивов фирмы «Медиген» (Россия). Для проведения полимеразной цепной реакции в реальном времени использовали специально подобранные праймеры IL-1, IL-6, IL-8, TNF, ADIPOQ, LEP, NAMPT, β-actin («Биосинтез», Россия).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением пакета программ «STATISTICA 10.0» («StatSoft, Inc.», USA). Количественные данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей – Me (LQ; UQ), качественные признаки – в виде n, % (число больных с данным признаком, процент от их количества в группе). Проверку нормальности

распределения производили методом Шапиро-Уилка. В связи с отсутствием нормального распределения при сравнении средних групповых количественных признаков применяли тест Манна-Уитни (U-тест). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для оценки статистической взаимосвязи между показателями вычисляли коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Для анализа связи между независимой и зависимой переменными использовали логистический регрессионный анализ (с целью приведения распределения к нормальному, применяли логарифмическое преобразование данных), определяя частный (парциальный) коэффициент корреляции (R).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей у больных с МС и пациентов группы сравнения показал статистически значимые различия не только по показателям, характеризующим выраженность метаболических нарушений, но и по уровню белков острой фазы в сыворотке крови (СРБ, неоптерин, фибриноген). При этом были установлены статистически значимые корреляционные взаимосвязи между уровнем белков острой фазы в крови (вчСРБ, фибриноген, неоптерин) и большинством клинико-лабораторных симптомов МС: антропометрическими показателями (масса тела, ИМТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ, СД, ООЖТ, ОПЖТ, ОБЖТ), уровнем АД и целым рядом показателей, характеризующих метаболические нарушения (ОХС, ЛПНП, ТАГ, ЛПВП, НЭЖК, глюкоза, инсулин, НОМА-IR). Все это свидетельствует о том, что воспалительный процесс не только имеет место при МС, но и тесно взаимосвязан с его клинико-метаболическими проявлениями.

В настоящее время считают, что белая жировая ткань является эндокринным органом, поскольку в ней синтезируется большое количество биологически активных веществ – адипокинов, которые проявляют свое системное действие, участвуя в регуляции разных процессов в организме [Ouchi N. et al., 2011; Dunmore S.J., Brown J., 2013; Kwon H., Pessin J.E., 2013]. Сравнительный анализ показал, что в сыворотке крови пациентов с МС концентрация лептина оказалась статистически значимо выше, а концентрация адипонектина, напротив, ниже по сравнению с соответствующими показателями у лиц контрольной группы (табл. 1). Статистически значимых различий концентрации резистина и висфатина у обследованных сравниваемых группах не обнаружено, хотя тенденция к увеличению этих показателей у пациентов с МС прослеживалась [Чубриева С.Ю., 2008; Шварц В., 2009].

* Исследование проведено совместно с докторантом кафедры патофизиологии СибГМУ И.Д. Беспаловой

** Исследование проведено совместно с докторантом кафедры патофизиологии СибГМУ И.Д. Беспаловой и с аспирантом кафедры патофизиологии СибГМУ Б.Ю. Мурашевым

Таблица 1 – Сравнительный анализ уровня адипокинов в сыворотке крови у пациентов с метаболическим синдромом и группы сравнения Me (LQ; UQ)

Показатели	Группа сравнения	Пациенты с МС	p
Лептин, нг/мл	16,6 (8,41;22,5)	45,9 (25,4;81,0)	<0,001
Адипонектин, нг/мл	27,8(23,3;34,1)	22,2 (16,5;28,6)	<0,05
Резистин, нг/мл	4,35 (3,46;5,63)	5,19 (3,63;6,83)	>0,05
Висфатин, нг/мл	28,2 (20,7;28,5)	28,2 (21,4;28,6)	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость межгрупповых различий

Для установления взаимосвязи между уровнем адипокинов в крови и выраженностью компонентов МС, включая концентрацию белков острой фазы, был проведен корреляционный анализ, который показал наличие статистически значимых взаимосвязей с большим количеством клинико-лабораторных показателей МС отрицательных с уровнем адипонектина и положительных с уровнем лептина.

Сравнительный анализ гормональной активности жировой ткани у пациентов с МС, распределенных по полу, показал, что концентрация лептина и адипонектина у женщин превышает таковую у мужчин, что согласуется с данными литературы [Lecke S.B. et al., 2011; Andreasson A.N. et al., 2012]. При этом статической значимости различий по концентрации резистина и висфатина у мужчин и женщин с МС не обнаруживалось (табл. 2).

Таблица 2 – Анализ гормональной активности жировой ткани у больных с метаболическим синдромом в зависимости от пола Me (LQ; UQ)

Показатели	Мужчины	Женщины	p
Лептин, нг/мл	15,0 (8,88;25,1)	43,4 (22,5;78,6)	<0,01
Адипонектин, нг/мл	19,2 (12,9;25,9)	26,5 (20,5;34,3)	<0,05
Резистин, нг/мл	4,31 (3,30;6,66)	4,73 (3,63;6,57)	>0,05
Висфатин, нг/мл	27,8 (20,9;28,2)	28,2 (20,7;28,6)	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость сравниваемых показателей

Корреляционный анализ между выраженностью клинико-лабораторных показателей МС, уровнем маркеров системного воспаления и гормонов жировой ткани в крови, проведенный отдельно в группах, выделенных по полу показал наличие сильных положительных взаимосвязей концентрации лептина с большинством изучаемых показателей как у мужчин, так и у женщин с МС и наличие отрицательных взаимосвязей концентрации адипонектина с большим количеством переменных только у мужчин.

Гистологическое исследование висцеральной жировой ткани показало, что препараты были представлены белой жировой тканью с типичным для нее строением.

Данные морфометрического исследования представлены в таблице 3, анализ которых выявил наличие статистически значимых различий в сравниваемых группах по диаметру адипоцитов, а также по объемной плотности и количеству инфильтратов, что подтверждает точку зрения ряда авторов, утверждающих, что ожирение сопровождается воспалением жировой ткани [Sun S. et al., 2012; Lee B-C., Lee J., 2014].

**Таблица 3 – Морфологические параметры висцеральной жировой ткани у больных с метаболическим синдромом и его отсутствием
Me (LQ; UQ)**

Показатели	Обследованные больные		p
	без МС (n=6)	с МС (n=27)	
ОП адипоцитов (мм ³ /мм ³)	95,4 (93,6;95,9)	97,5 (96,1;98)	<0,05
ОП сосудов (мм ³ /мм ³)	1,60 (1,20;2,10)	1,10 (0,70;1,60)	>0,05
ОП соединительной ткани (мм ³ /мм ³)	2,15 (1,40;3,20)	1,20 (0,90;1,70)	>0,05
ОП инфильтратов (мм ³ /мм ³)	0,40 (0,20;0,70)	1,05 (0,80;2,10)	<0,05
Инфильтрат (количество клеток в 1 мм ²)	29,3 (12,7;37,7)	70,0 (29,7;109,7)	<0,05
Диаметр адипоцитов (мкм)	81,6 (61,2;86,2)	88,5 (82,9;96,1)	<0,05

Примечание: ОП – объемная плотность, М – среднее арифметическое, Me – медиана, SD – стандартное отклонение

С целью установления диагностической значимости клинико-лабораторных параметров МС, в том числе белков острой фазы, при оценке выраженности инфильтрации в жировой ткани проводился логистический регрессионный анализ, который обнаружил положительную статистически значимую взаимосвязь количества инфильтратов в жировой ткани только с уровнем неоптерина ($r=0,495$, $p=0,02$) (патент на изобретение «Способ оценки активности воспаления жировой ткани при абдоминальном ожирении» RU 2561039 от 27.07.2015). В связи с этим оценку концентрации неоптерина в крови можно предложить в качестве диагностически значимого показателя воспаления жировой ткани, определяемого в условиях клиники.

Для оценки провоспалительного статуса жировой ткани изучали уровень экспрессии ряда CD-маркеров. Установили, что висцеральная жировая ткань способна экспрессировать все изучаемые нами маркеры в той или иной степени. Однако существенное преобладание у пациентов с МС имел только уровень экспрессии CD68. Результаты корреляционного анализа (табл. 4) свидетельствуют о том, что в образовании обнаруженных при морфометрии клеточных

инфильтратов висцеральной жировой ткани принимают участие CD3+ лимфоциты, CD36+ и CD68+ макрофаги.

Таблица 4 – Статистически значимые ($p < 0,05$) корреляционные взаимосвязи (r) между морфологическими параметрами и иммунофенотипическим составом клеток жировой ткани у больных с метаболическим синдромом и его отсутствием

Показатели	ОП инфильтратов (мм ³ /мм ³)	Количество инфильтратов в 1 мм ²
CD3, %	-	0,357
CD36, %	0,505	0,575
CD68, %	-	0,374

Примечание: (-) – отсутствие статистически значимой взаимосвязи, ОП – объемная плотность

При этом со степенью ожирения имел статистически значимую прямую корреляцию только уровень экспрессии CD68: с массой тела ($r=0,342$, $p < 0,05$), с ОПЖТ ($r=0,355$, $p < 0,05$), что также согласуется с результатами некоторых исследователей [Harman-Voehm I., et al., 2007]. Удельный вес CD36+ МСК имел сильную положительную взаимосвязь с уровнем лептина ($r=0,986$, $p < 0,05$) и отрицательную – с уровнем адипонектина ($r=-0,885$, $p < 0,05$).

Для оценки функциональной активности клеток жировой ткани определяли уровень спонтанной продукции АФК адипоцитами и МСК жировой ткани у пациентов с МС и группы сравнения (табл. 5).

**Таблица 5 – Спонтанная продукция активных форм кислорода клетками жировой ткани у больных с метаболическим синдромом и его отсутствием
Me (LQ; UQ)**

Показатели	Обследованные больные		p
	без МС (n=6)	с МС (n=16)	
МСК (усл. ед.)	0,332 (0,094;0,553)	0,505 (0,218;1,065)	<0,05
Адипоциты (усл. ед.)	0,063 (0,061;0,256)	0,321 (0,135;0,495)	<0,05

Примечание: p – статистическая значимость межгрупповых различий, МСК – мезенхимальные стромальные клетки

Уровень АФК в клетках характеризует метаболическое состояние последних, и его изменение при МС является сигнальным механизмом для запуска в организме различных клеточных процессов, оказывающих негативное влияние [Часовских Н.Ю. и соавт., 2009]. Из таблицы 5 следует, что обе клеточные популяции обладают способностью к спонтанной продукции АФК, при этом уровень ее в МСК у пациентов обеих исследуемых групп был значительно выше, чем в адипоцитах. Статистически значимое преобладание спонтанной продукции АФК и адипоцитами, и мезенхимальными стромальными клетками у пациентов с МС свидетельствует о повышении их провоспалительной активности.

Поскольку одной из характеристик функциональной активности клеток является их способность к продукции цитокинов [Zhang J-M, An J., 2007; Lacy P., Stow J.L., 2011], была проведена оценка спонтанной продукции про – и противовоспалительных цитокинов клетками жировой ткани. Результаты данного фрагмента исследования представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Концентрация цитокинов в супернатантах биоптатов жировой ткани, адипоцитов и мезенхимальных стромальных клеток у больных с метаболическим синдромом и его отсутствием Me (LQ; UQ)

Показатели	Обследованные больные		p
	без MC	с MC	
IL-1 β (пг/мл)			
Биоптат ЖТ	9,84 (1,72;15,5)	32,8 (17,3;136,3)	<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;38,3)	>0,05
IL-10 (пг/мл)			
Биоптат ЖТ	28,3 (22,3;50,9)	25,0 (8,75;40,7)	>0,05
Адипоциты	-	-	-
МСК	-	-	-
IFN- γ (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
TNF- α (пг/мл)			
Биоптат ЖТ	17,5 (14,4;46,6)	17,7 (9,67;43,0)	>0,05
Адипоциты	0 (0;1,25)	0,57 (0;8,64)	>0,05
МСК	0 (0;1,21)	3,75 (0,96;10,6)	<0,05

Продолжение таблицы 6

Показатели	Обследованные больные		p
	без МС	с МС	
МСР-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, (-) – отсутствие статистически значимой взаимосвязи, ЖТ – жировая ткань, МСК – мезенхимальные стромальные клетки

Из таблицы 6 видно, что концентрация провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-8, МСР-1 в супернатантах биоптата жировой ткани и TNF- α в супернатантах МСК у пациентов с МС оказалась статистически значимо выше, чем у обследованных лиц группы сравнения. IL-8 является хемокином, который как МСР-1 стимулирует хемотаксис иммунокомпетентных клеток и способствует развитию инфильтративных изменений тканей [Bergin D.A., 2010; Henkels K.M. et al., 2013]. Повышенная продукция IL-1 β , IL-8, МСР-1 клетками жировой ткани характеризует ее провоспалительную активность при МС.

С целью изучения молекулярных механизмов цитокинового и адипокинового дисбаланса, участвующего в процессе воспаления при МС и установления роли генетических факторов изучалась экспрессия мРНК цитокинов и адипокинов в жировой ткани методом ПЦР. Было установлено, что висцеральная жировая ткань способна экспрессировать гены всех изучавшихся нами цитокинов и адипокинов. При этом статистически значимые различия в сравниваемых группах больных были обнаружены только по уровню экспрессии Adipoq (ген адипонектина). Как и следовало ожидать, уровень экспрессии мРНК этого адипокина у больных с МС оказался статистически значимо ниже такового у пациентов группы сравнения.

Таким образом, резюмируя полученные данные, можно сделать вывод, что нарушения структуры висцеральной жировой ткани при воспалительном процессе проявляются изменениями её морфометрических свойств – увеличением размеров и объемной плотности адипоцитов, увеличением количества и объемной плотности инфильтратов. В процессе воспаления клетки жировой ткани (адипоциты и мезенхимальные стромальные клетки) приобретают провоспалительную активность, выделяют биологически активные вещества (гормоны, цитокины, хемокины и АФК) и тем самым привлекают в жировую ткань иммунокомпетентные клетки (лимфоциты и макрофаги).

Патогенез воспаления жировой ткани при метаболическом синдроме представлен на рисунке.

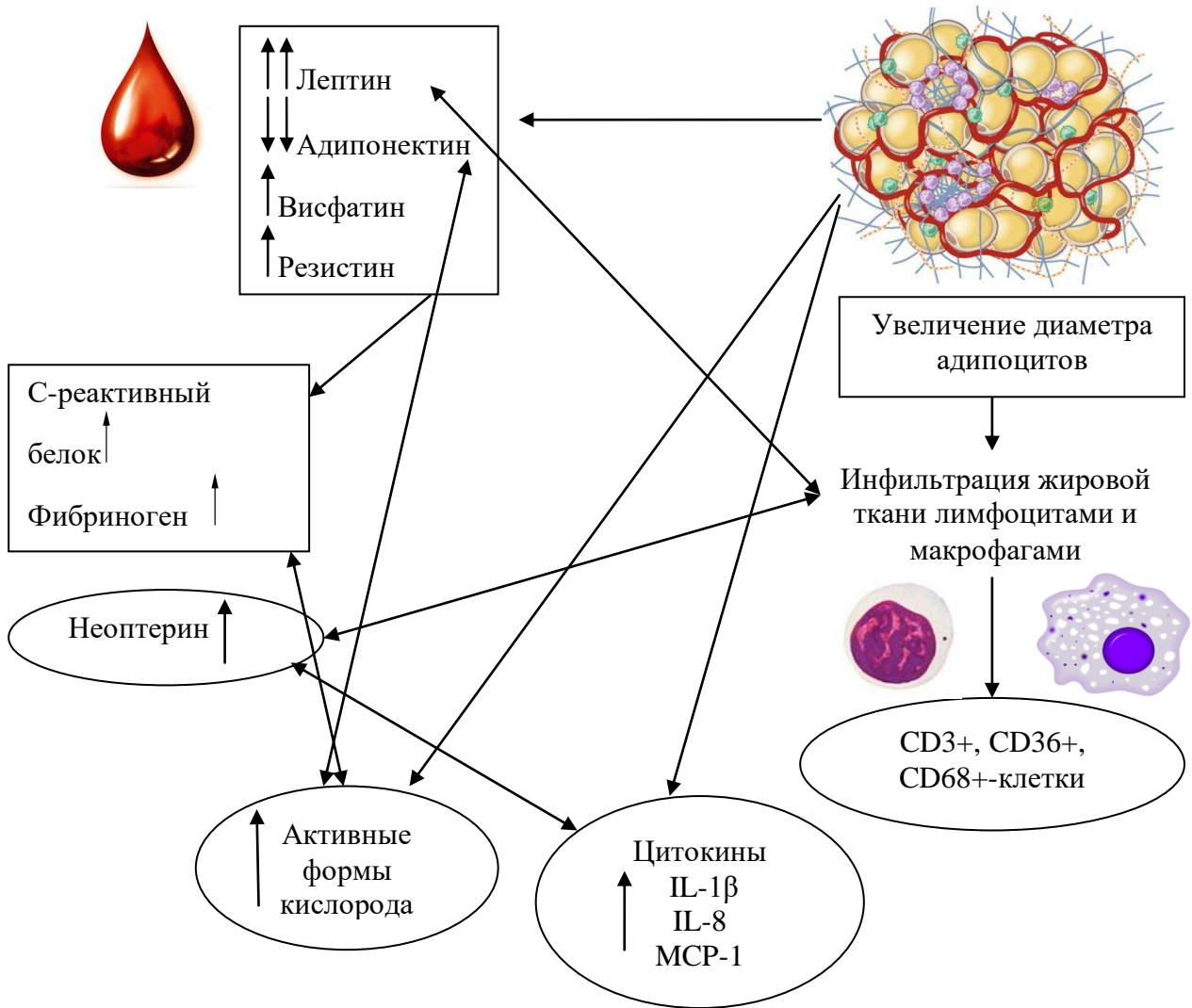


Рис 1. Патогенез воспаления висцеральной жировой ткани при метаболическом синдроме (по данным литературы [В. Шварц, 2009; С.Н. Lumeng, 2013; К. Makki et al., 2013; G. Ghigloitti et al., 2014] и результатам собственных исследований [выделено овалом])

ВЫВОДЫ

1. Метаболические нарушения (абдоминальное ожирение, нарушения углеводного, липидного, пуринового обменов) и сопровождающий их воспалительный процесс у пациентов с метаболическим синдромом тесно взаимосвязаны с нарушением (гипергликемия, дислипидемия) гормональной активности висцеральной жировой ткани. При этом для женщин в этой взаимосвязи определяющее значение имеет гиперлептинемия, а для мужчин – гипoadипонектинемия.

2. Изменения структуры висцеральной жировой ткани при метаболическом синдроме характеризуются увеличением размеров и объемной плотности адипоцитов, а также увеличением количества и объемной плотности инфильтратов, положительно коррелирующих с концентрацией неоптерина в крови. Взаимосвязь инфильтративных изменений с компонентами метаболического синдрома, включая концентрацию маркеров воспаления (С-реактивный белок, неоптерин, фибриноген), ассоциирована с уровнем лептина в крови.

3. Степень выраженности инфильтративных изменений висцеральной жировой ткани при метаболическом синдроме сопряжена с увеличением относительного количества CD3+, CD36+, CD68+ клеток, что характеризует участие лимфоцитов и макрофагов в формировании инфильтратов.

4. Способность висцеральной жировой ткани к повышенной продукции ряда провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-8, MCP-1) и взаимосвязь ее не только с компонентами метаболического синдрома, но и с повышенной концентрацией белков острой фазы в крови свидетельствует о роли жировой ткани в формировании общей воспалительной реакции организма.

5. Повышенный уровень активных форм кислорода в адипоцитах и мезенхимальных стромальных клетках, а также тесная его взаимосвязь с выраженными проявлениями метаболического синдрома, включая уровень адипокинов и белков острой фазы в крови, доказывает роль окислительного стресса в патогенезе воспаления при данном симптомокомплексе.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Взаимосвязь антропометрических показателей и метаболических нарушений у пациентов с абдоминальным ожирением / И.Д. Беспалова, Б.Ю. Мурашев, И.А. Осихов, В.В. Калюжин, Н.В. Рязанцева, Ю.А. Медянцеv // VI Всероссийский конгресс эндокринологов: сб. матер. – Москва, 2012. – С. 266-267.

2. Взаимосвязь качества жизни больных ишемической болезнью сердца с компонентами метаболического синдрома и маркерами системного воспаления / И.Д. Беспалова, Ю.А. Медянцеv, В.В. Калюжин, Н.В. Рязанцева, Б.Ю. Мурашев, И.А. Осихов, Д.С. Афанасьева // Сахарный диабет, метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания. Современные подходы к диагностике и лечению: сб. матер. Всерос. науч.- практ. конф. с междунар. участием. – Томск, 2012. – С. 28-29.

3. Влияние компонентов метаболического синдрома на качество жизни больных гипертонической болезнью / И.Д. Беспалова, Ю.А. Медянцев, В.В. Калюжин, Н.В. Рязанцева, И.А. Осихов, Б.Ю. Мурашев, Д.С. Афанасьева // Энергетика: Эффективность, надежность, безопасность: сб. матер. XVIII Всерос. Науч.-тех. Конф. / ТПУ. – Томск, 2012. – С. 416-419.

4. Воспалительный процесс в патогенезе метаболического синдрома / Б.Ю. Мурашев, И.Д. Беспалова, Н.В. Рязанцева, В.В. Новицкий, В.В. Калюжин, Ю.А. Медянцев, И.А. Осихов, Д.С. Афанасьева // Энергетика: Эффективность, надежность, безопасность: сб. матер. XVIII Всерос. Науч.-тех. Конф. / ТПУ. – Томск, 2012. – С. 431-433.

5. Качество жизни больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом / И.Д. Беспалова, Ю.А. Медянцев, В.В. Калюжин, Б.Ю. Мурашев, И.А. Осихов // **Артериальная гипертензия**. – 2012. – Т. 18, №4 – С. 304-309.

6. Клинико-метаболические параллели при абдоминальном ожирении / И.Д. Беспалова, Б.Ю. Мурашев, И.А. Осихов, В.В. Калюжин, Н.В. Рязанцева, Ю.А. Медянцев, Д.С. Афанасьева, С.Ю. Иванова // Сахарный диабет, метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания. Современные подходы к диагностике и лечению: сб. матер. Всерос. Науч.-практ. Конф. С междунар. Участием. – Томск, 2012. – С. 32-33.

7. Пищевое поведение и качество жизни пациентов с метаболическим синдромом / И.Д. Беспалова, Ю.А. Медянцев, В.В. Калюжин, Н.В. Рязанцева, И.А. Осихов, Б.Ю. Мурашев, Д.С. Афанасьева // Энергетика: Эффективность, надежность, безопасность: сб. матер. XVIII Всерос. науч.-тех. конф. / ТПУ. – Томск, 2012. – С. 410-413.

8. Распространённость компонентов метаболического синдрома у больных сахарным диабетом 2-го типа / И.Д. Беспалова, Л.Р. Яфясова, В.В. Калюжин, Н.В. Рязанцева, Б.Ю. Мурашев, И.А. Осихов, Д.С. Афанасьева // Сахарный диабет, метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания. Современные подходы к диагностике и лечению: сб. матер. Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием – Томск, 2012. – С. 34-35.

9. Роль CD4-позитивных лимфоцитов в патогенезе метаболического синдрома / И.Д. Беспалова, Н.В. Рязанцева, В.В. Калюжин, Б.Ю. Мурашев, И.А. Осихов // Кардиология на перекрёстке наук: сб. матер. III междунар. конгр. / Филиал ФГБУ «НИИ Кардиологии» «Тюменский кардиологический центр». – Тюмень, 2012. – С. 34-35.

10. Роль воспаления жировой ткани в патогенезе абдоминального ожирения / И.А. Осихов, И.Д. Беспалова, Б.Ю. Мурашев, Д.С. Афанасьева // Энергетика: Эффективность, надежность, безопасность: сб. матер. XVIII Всерос. науч.-тех. конф. / ТПУ. – Томск, 2012. – С. 433-435.

11. Уровень мочевой кислоты у больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с метаболическим синдромом / И.Д. Беспалова, Ю.А. Медянцев, В.В. Калюжин, Н.В. Рязанцева, Б.Ю. Мурашев, И.А. Осихов, Д.С. Афанасьева // Сахарный диабет, метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания.

Современные подходы к диагностике и лечению: сб. матер. Всерос. Науч.-практ. Конф. С междунар. Участием. – Томск, 2012. – С. 30-31.

12. Влияние 8-недельной терапии аторвастатином на качество больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом / И.Д. Беспалова, В.В. Калюжин, Н.В. Рязанцева, Ю.А. Медянцев, Б.Ю. Мурашев, И.А. Осихов // **Артериальная гипертензия.** – 2013. – Т. 19, № 2. – С. 125-131.

13. Влияние гиперлептинемии на качество жизни больных с гипертонической болезнью с метаболическим синдромом / И.Д. Беспалова, В.В. Калюжин, Н.В. Рязанцева, Ю.А. Медянцев, И.А. Осихов, Б.Ю. Мурашев // **Артериальная гипертензия.** – 2013 – Т. 19, № 5. – С. 428-434.

14. Качество жизни больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом: взаимосвязь с маркерами системного воспаления / И.Д. Беспалова, В.А. Бычков, В.В. Калюжин, Н.В. Рязанцева, Ю.А. Медянцев, И.А. Осихов, Б.Ю. Мурашев // **Бюллетень сибирской медицины.** – 2013 – Т. 12, № 6 – С. 5-15.

15. Клиническое значение гиперлептинемии при гипертонической болезни с метаболическим синдромом / И.Д. Беспалова, В.В. Калюжин, Н.В. Рязанцева, Ю.А. Медянцев, Б.Ю. Мурашев, И.А. Осихов // Энергетика: Эффективность, надежность, безопасность: сб. матер. XIX Всерос. Науч.-тех. Конф. / ТПУ. – Томск, 2013 – Т. I. – С. 314-317.

16. Морфологические особенности висцеральной жировой ткани при абдоминальном ожирении / И.Д. Беспалова, Н.В. Рязанцева, В.В. Калюжин, Д.С. Афанасьева, И.А. Осихов, А.Н. Дзюман, Б.Ю. Мурашев, И.Ю. Клиновицкий, Ю.А. Медянцев // Кардиология на перекрестке наук: сб. науч. раб. / Филиал ФГБУ «НИИ Кардиологии» «Тюменский кардиологический центр». – Тюмень, 2013. – С. 47.

17. Нарушения межклеточных взаимодействий в патогенезе воспаления жировой ткани при метаболическом синдроме / И.А. Осихов, И.Д. Беспалова, В.А. Бычков, Н.В. Рязанцева, В.В. Калюжин, Д.С. Афанасьева, Б.Ю. Мурашев // **Бюллетень сибирской медицины.** – 2013. - № 6 – С. 144-153.

18. Особенности гормонального статуса в патогенезе воспаления жировой ткани при метаболическом синдроме / И.А. Осихов, И.Д. Беспалова, Б.Ю. Мурашев, Н.В. Рязанцева, В.В. Новицкий // Энергетика: Эффективность, надежность, безопасность: сб. матер. XIX Всерос. Науч.-тех. Конф. / ТПУ. – Томск, 2013 – Т. I. – С. 357-359.

19. Особенности морфологии висцеральной жировой ткани при ожирении / Д.С. Афанасьева, И.А. Осихов, Б.Ю. Мурашев // Актуальные вопросы медицинской науки: сб. науч. Раб. Всерос. Науч.-практ. Конф. С междунар. Участием, посвящ. 85-лет. Проф. Е.Н. Дормидонтова./ ЯГМА. – Ярославль, 2013. – С. 110.

20. Особенности спонтанной продукции мононуклеарными лейкоцитами крови при метаболическом синдроме / И.Д. Беспалова, Н.В. Рязанцева, В.В. Калюжин, Б.Ю. Мурашев, И.А. Осихов, Медянцев Ю.А., Афанасьева Д.С. // **Цитокины и воспаление.** – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 50-55.

21. Плейотропные эффекты аторвастатина и динамика показателей качества жизни пациентов с гипертонической болезнью, ассоциированной с метаболическим синдромом / И.Д. Беспалова, В.В. Калюжин, Н.В. Рязанцева, Ю.А. Медянцев, И.А. Осихов, Б.Ю. Мурашев // **Клиническая медицина**. – 2013. - № 12. – С. 46-50.

22. Противовоспалительный эффект статинов при метаболическом синдроме / И.Д. Беспалова, В.В. Калюжин, Н.В. Рязанцева, Ю.А. Медянцев, Б.Ю. Мурашев, И.А. Осихов // Энергетика: Эффективность, надежность, безопасность: сб. матер. XIX Всерос. Науч.-тех. Конф. / ТПУ. – Томск, 2013 – Т. I. – С. 321-324.

23. Протромботический статус пациентов с метаболическим синдромом: связь с воспалением / В.В. Калюжин, О.Ф. Сибирева, И.Д. Беспалова, Е.В. Калюжина, Л.М. Ткалич, Т.А. Милованова, И.А. Осихов, Б.Ю. Мурашев // **Терапевтический архив**. – 2013. – Т. 85, № 10. – С. 29-33.

24. Роль системного воспаления в механизмах метаболического синдрома и снижении качества жизни больных гипертонической болезнью / И.Д. Беспалова, В.В. Калюжин, Н.В. Рязанцева, Ю.А. Медянцев, Б.Ю. Мурашев, И.А. Осихов // Энергетика: Эффективность, надежность, безопасность: сб. матер. XIX Всерос. Науч.-тех. Конф. / ТПУ. – Томск, 2013 – Т. I. – С. 318-321.

25. Роль цитокинов в патогенезе воспаления при метаболическом синдроме / Б.Ю. Мурашев, И.Д. Беспалова, Н.В. Рязанцева, В.В. Новицкий, В.В. Калюжин, Ю.А. Медянцев, И.А. Осихов // Энергетика: Эффективность, надежность, безопасность: сб. матер. XIX Всерос. Науч.-тех. Конф. / ТПУ. Томск, 2013 – Т. I. – С. 347-349.

26. Системное воспаление в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний / И.Д. Беспалова, Н.В. Рязанцева, В.В. Калюжин, Д.С. Афанасьева, Б.Ю. Мурашев, И.А. Осихов // **Сибирский медицинский журнал (Иркутск)**. – 2013. Т. 117, - № 2. – С. 5-9.

27. Антиоксидантный эффект аторвастатина при метаболическом синдроме / И.Д. Беспалова, Н.В. Рязанцева, В.В. Калюжин, Ю.А. Медянцев, Б.Ю. Мурашев, И.А. Осихов // Энергетика: Эффективность, надежность, безопасность: сб. матер. XX Всерос. Науч.-тех. Конф. / ТПУ. – Томск, «Изд-во ТПУ», 2014. – Т. 2 – С. 206-211.

28. Влияние 8-недельной терапии аторвастатином на уровень спонтанной продукции цитокинов мононуклеарными лейкоцитами крови при метаболическом синдроме / И.Д. Беспалова, Н.В. Рязанцева, В.В. Калюжин, Б.Ю. Мурашев, И.А. Осихов, Ю.А. Медянцев, Д.С. Афанасьева // **Медицинская иммунология**. – 2014. – Т. 16, № 5. – С. 481-486.

29. Влияние аторвастатина на провоспалительный статус (*in vivo* и *in vitro*) больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом / И.Д. Беспалова, Н.В. Рязанцева, В.В. Калюжин, Б.Ю. Мурашев, И.А. Осихов, Ю.А. Медянцев // **Кардиология**. – 2014 – Т. 54, № 8. – С. 37-43.

30. Гендерные особенности взаимосвязи гормональной активности жировой ткани и провоспалительного статуса при гипертонической болезни с метаболическим синдромом / И.Д. Беспалова, Н.В. Рязанцева, В.В. Калюжин,

И.А. Осихов, Б.Ю. Мурашев, Ю.А. Медянцев, В.А. Рудницкий // **Бюллетень сибирской медицины.** – 2014. – Т.13, № 5. – С. 12-19.

31. Гиперлептинемия в патогенезе воспаления жировой ткани при метаболическом синдроме / И.А. Осихов, И.Д. Беспалова, Н.В. Рязанцева, В.В. Новицкий, Б.Ю. Мурашев // Энергетика: Эффективность, надежность, безопасность: сб. матер. XX Всерос. Науч.-тех. Конф. / ТПУ. – Томск, «Изд-во ТПУ», 2014. – Т. 2 – С. 219-222.

32. Динамика продукции цитокинов мононуклеарами крови на фоне терапии статинами при метаболическом синдроме / И.Д. Беспалова, Н.В. Рязанцева, В.В. Калюжин, Б.Ю. Мурашев, И.А. Осихов // Кардиология на перекрестке наук: сб. матер. V Междунар. Конгр. Совм. С IX Междунар симп / Филиал ФГБУ «НИИ Кардиологии» «Тюменский кардиологический центр» - Тюмень, 2014. – С. 38-39.

33. Клинико-морфологические параллели при абдоминальном ожирении / И.Д. Беспалова, Н.В. Рязанцева, В.В. Калюжин, А.Н. Дзюман, И.А. Осихов, Ю.А. Медянцев, И.Ю. Клиновицкий, Б.Ю. Мурашев, Д.С. Афанасьева, В.А. Бычков // **Бюллетень СО РАМН.** – 2014. – Т. 34, № 4. – С. 51-58.

34. Особенности гормональной активности жировой ткани при метаболическом синдроме / И.А. Осихов, И.Д. Беспалова, Н.В. Рязанцева, В.В. Новицкий, Б.Ю. Мурашев // Кардиология на перекрестке наук: сб. матер. V Междунар. Конгр. Совм. С IX Междунар симп / Филиал ФГБУ «НИИ Кардиологии» «Тюменский кардиологический центр» - Тюмень, 2014. – С. 159 -160.

35. Роль гиперлептинемии в патогенезе системного воспаления при метаболическом синдроме / И.Д. Беспалова, Н.В. Рязанцева, В.В. Калюжин, Ю.А. Медянцев, Б.Ю. Мурашев, И.А. Осихов // Энергетика: Эффективность, надежность, безопасность: сб. матер. XX Всерос. Науч.-тех. Конф. / ТПУ. – Томск, «изд-во ТПУ», 2014. – Т. 2 – С. 202-206.

36. Субпопуляция и метаболическая активность мононуклеаров крови при метаболическом синдроме / И.Д. Беспалова, Н.В. Рязанцева, В.В. Калюжин, Б.Ю. Мурашев, И.А. Осихов, Ю.А. Медянцев, Д.С. Афанасьева // **Медицинская иммунология.** – 2014. – Т. 16, № 4. – С. 345-352.

37. Цитокинпродуцирующая способность мононуклеарных лейкоцитов крови при метаболическом синдроме / Б.Ю. Мурашев, И.Д. Беспалова, Н.В. Рязанцева, В.В. Новицкий, В.В. Калюжин, Ю.А. Медянцев, И.А. Осихов // Кардиология на перекрестке наук: сб. матер. V Междунар. Конгр. Совм. С IX Междунар симп / Филиал ФГБУ «НИИ Кардиологии» «Тюменский кардиологический центр» - Тюмень, 2014. – С. 145-146.

38. Экспрессия CD-маркеров мононуклеарными лейкоцитами крови при метаболическом синдроме / И.Д. Беспалова, Н.В. Рязанцева, Б.Ю. Мурашев, В.В. Калюжин, Ю.А. Медянцев, И.А. Осихов // Кардиология на перекрестке наук: сб. матер. V Междунар. Конгр. Совм. С IX Междунар симп / Филиал ФГБУ «НИИ Кардиологии» «Тюменский кардиологический центр» - Тюмень, 2014. – С. 37-38.

39. Динамика продукции активных форм кислорода мононуклеарными лейкоцитами крови на фоне терапии аторвастатином при метаболическом синдроме / И.Д. Беспалова, В.В. Калюжин, Ю.А. Медянцев, Б.Ю. Мурашев, И.А.

Осихов // Кардиология на перекрестке наук: сб. матер. VI Междунар. Конгр. Совм. С X Междунар симп / Филиал «НИИ Кардиологии» «Тюменский кардиологический центр» - Тюмень, 2015. – С. 37-38.

40. Взаимосвязь гиперлептинемии и факторов воспаления при метаболическом синдроме / И.Д. Беспалова, В.В. Калюжин, Ю.А. Медянцев, Б.Ю. Мурашев, И.А. Осихов // Кардиология на перекрестке наук: сб. матер. VI Междунар. Конгр. Совм. С X Междунар симп / Филиал «НИИ Кардиологии» «Тюменский кардиологический центр» - Тюмень, 2015. – С.38-39.

41. **Способ клинической оценки активности воспаления при хроническом калькулезном холецистите: пат. 2503400 Рос. Федерация: МПК А61В 5/00 (2006.01) / И.Д. Беспалова, Н.В. Рязанцева, В.В. Калюжин, Ю.А. Медянцев, И.Ю. Клиновицкий, И.А. Осихов, Б.Ю. Мурашев. – № 2012134935/14; заявл. 15.08.2012; опубл. 10.01.2014 Бюл. № 1. – 10 с.**

42. **Способ оценки активности воспаления жировой ткани при абдоминальном ожирении: пат. 2561039 Рос. Федерация: МПК G01N 33/53 (2006.01) / И.Д. Беспалова, Н.В. Рязанцева, В.В. Калюжин, Ю.А. Медянцев, И.Ю. Клиновицкий, И.А. Осихов, Б.Ю. Мурашев, А.Н. Дзюман. – № 2014101277/15; заявл. 16.01.2014; опубл. 20.08.2015 Бюл. № 23. – 11 с.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление	ОВЖТ – объем висцеральной жировой ткани
АФК – активные формы кислорода	ООЖТ – объем общей жировой ткани
ВНОК – Всероссийское научное общество кардиологов	ОП – объемная плотность
вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок	ОПЖТ – объем подкожной жировой ткани
ГБ - гипертоническая болезнь	ОТ – объем талии
ИБС – ишемическая болезнь сердца	ОХС – общий холестерол
ИЛ (IL) – интерлейкины	ПЦР – полимерная цепная реакция
ИМТ – индекс массы тела	СД – сагиттальный диаметр
ЛПВП – липопротеины высокой плотности	СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа
ЛПНП – липопротеины низкой плотности	ТАГ - триацилглицеролы
МКАТ – моноклональные антитела	CD – (cluster of differentiation) – кластер дифференцировки
мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота	НОМА IR – индекс инсулинорезистентности
МС – метаболический синдром	IFN γ – интерферон гамма
МСК – мезенхимальные стромальные клетки	МСР-1 – моноцитарный хемотаксический белок – 1
НЭЖК – неэстерифицированные жирные кислоты	TNF- α – фактор некроза опухоли альфа
ОБ – объем бедер	p – статистическая значимость межгрупповых различий