

*На правах рукописи*

**БЕСПАЛОВА**  
**Инна Давидовна**

**ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ПРОЦЕСС В ПАТОГЕНЕЗЕ  
МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА**

14.03.03 – патологическая физиология  
14.01.04 – внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Томск 2016

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

**Научные консультанты:**

Доктор медицинских наук, профессор

**Рязанцева Наталья  
Владимировна  
Калюжин Вадим  
Витальевич**

Доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

Доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент РАН, руководитель  
научного направления, руководитель лаборатории  
радионуклидных методов исследования Федерального  
государственного бюджетного научного учреждения  
«Научно-исследовательский институт кардиологии»

**Лишманов Юрий  
Борисович**

Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник  
лаборатории эндокринологии Федерального  
государственного бюджетного научного учреждения  
«Научно-исследовательский институт экспериментальной  
и клинической медицины»

**Пинхасов Борис  
Борисович**

Доктор медицинских наук, руководитель  
терапевтического отделения филиала «Томский научно –  
исследовательский институт курортологии и  
физиотерапии» Федерального государственного  
бюджетного учреждения «Сибирский федеральный  
научно – клинический центр Федерального медико-  
биологического агентства»

**Смирнова Ирина  
Николаевна**

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва).

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 года в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.01 при ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России (634050, г. Томск, Московский тракт, 2). С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской 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 исследования**

Вопросы диагностики, лечения и профилактики метаболического синдрома (МС) представляют собой важнейшую медико-социальную проблему, решение которой относится к приоритетам национальных систем здравоохранения всех развитых стран мира [Бутрова С.А., 2001; Potenza V. et al., 2009]. Интерес широкого круга специалистов к этому сложному синдрому обусловлен несколькими причинами.

Во-первых, МС – это комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, тесно связанных с риском развития и неблагоприятного течения ряда распространенных социально значимых заболеваний, среди которых особое место занимают сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет типа 2 (СД 2) [Alessi M.C. et al., 2006; Бутрова С.А., 2007; Park J. et al., 2007; Кравец Е.Б. и соавт., 2008; Груздева О.В. и соавт., 2011; Сухарева О.Ю., 2011; Лишманов Ю.Б. и соавт., 2013; Пинхасов Б.Б. и соавт., 2014; Suh S. et al., 2014].

Во-вторых, результаты хорошо организованных эпидемиологических исследований свидетельствуют о чрезвычайно высокой распространенности МС, причем число людей из группы риска непрерывно растет [Ford E.S., 2002; Wilson P.W. 2005; Шестакова М.В. и соавт., 2007]. Большинство пациентов с МС – это лица активного трудоспособного возраста, наиболее продуктивная и значимая для общества популяция.

В-третьих, это состояние является потенциально обратимым, то есть при своевременной диагностике и направленной коррекции можно добиться исчезновения его проявлений и, соответственно, уменьшения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2, являющихся основными причинами высокой смертности населения [Маколкин В.И., 2010].

Ввиду того, что в настоящее время остаются недостаточно ясными механизмы синтропии конкретных патологических состояний и нозологических единиц, объединенных рамками МС, эксперты ВОЗ признают приоритетными дальнейшее исследование патогенеза последнего и поиск ключевых факторов, консолидирующих отдельные компоненты МС, спектр которых непрерывно расширяется [Доклад Комитета экспертов ВОЗ, 2010].

Одним из наиболее обсуждаемых в последние годы процессов, объединяющих висцеральное ожирение и инсулинорезистентность, является хроническое субклиническое воспаление.

### **Степень разработанности темы**

Прямая связь выраженности основных клинико-лабораторных проявлений МС, а также риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и СД 2, с уровнем некоторых маркеров воспаления убедительно показана в многочисленных клинических и экспериментальных исследованиях [Шварц В., 2009; Yu Z. et al., 2012; Смирнова И.Н. и соавт., 2015]. Однако до сих пор неясно, отражает ли хроническое воспаление наличие уже сформировавшихся нарушений или принимает непосредственное участие в

патогенезе. Воспаление, определяемое на системном уровне, является результатом местных воспалительных реакций: признаки воспаления выявляются на ранних стадиях поражения стенок сосудов при артериальной гипертензии, компоненте МС, при атеросклерозе разной локализации, ангиопатиях при СД 2. Экспериментальные и клинические зарубежные исследования последних лет выявили новый феномен: висцеральное ожирение сопровождается воспалением жировой ткани. Воспаление жировой ткани характеризуется всеми изменениями, которые присущи воспалительной реакции другой природы и локализации: начальная инфильтрация нейтрофилами и лимфоцитами, несколько позже макрофагами, которые доминируют количественно и определяют дальнейшее развитие процесса. Секретирующиеся клетками жировой ткани хемокины и адгезивные молекулы вызывают воспалительную клеточную инфильтрацию [Bosello S. et al., 2010; Itoch M. et al., 2011].

Принципиальным отличием воспаления жировой ткани от воспалительных реакций другой локализации является то, что оно реализуется в ткани, доля которой может составлять 50% массы тела и более, и уже в силу этого следует ожидать значительных системных последствий [Шварц В., 2009]. Висцеральная жировая ткань, вовлекаясь в процесс воспаления и находясь в метаболически активном состоянии, способна синтезировать и выделять в кровь высокоактивные вещества адипокины [Shah A. et al., 2008; Драпкина О.М. и соавт., 2011; Иванов В.В. и соавт., 2013], в том числе и провоспалительные цитокины, поддерживая, таким образом, воспалительный процесс в организме. Источником провоспалительных цитокинов являются как адипоциты, так и, возможно, клетки стромы и иммунокомпетентные клетки, внедрившиеся из крови в жировую ткань [Nishimura S. et al., 2009; Kawasaki N. et al., 2012]. Таким образом, воспалительная реакция многоклеточной системы (жировая ткань) опосредуется участием сложных межклеточных коммуникаций при участии молекул цитокиновой сети и активных форм кислорода. Тем не менее, лечение и профилактика ожирения, МС и ассоциированных с ним заболеваний сегодня проводится без учета воспаления жировой ткани. Одна из причин этого - отсутствие полного понимания механизмов этого феномена.

В настоящее время наиболее динамично развивающимся направлением биомедицинских исследований становится изучение роли молекулярных механизмов нарушений кооперативных взаимодействий эффекторных клеток в патогенезе различных заболеваний. Предполагается, что межклеточная кооперация, осуществляя ключевую роль в регуляции гомеостаза клеток, определяет направление их дифференцировки, а также реализацию ряда клеточных функций [Литвинова Л.С. и соавт., 2007; Новицкий В.В. и соавт., 2008]. Необходимость внедрения новых, современных подходов в диагностику, лечение и профилактику социально значимых заболеваний, объединенных рамками МС, ставит перед фундаментальной наукой задачу изучения патогенеза воспаления с позиций оценки межклеточных

взаимодействий, поиска маркеров воспаления, имеющих наибольшее диагностическое значение. Эти знания будут иметь не только фундаментальное значение, но также откроют перспективы для разработки новых патогенетически обоснованных подходов к лечению этой патологии и расшифровки механизмов действия уже применяемых в клинической практике фармакологических препаратов.

#### **Цель исследования:**

Установить роль воспалительного процесса и структурно-функциональных нарушений жировой ткани в механизмах развития метаболического синдрома для разработки патогенетически обоснованных методов диагностики и медикаментозной коррекции.

#### **Задачи исследования:**

1. Дать комплексную характеристику субпопуляционного состава, спонтанной продукции про- и противовоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , MCP-1) и активных форм кислорода в мононуклеарных лейкоцитах крови у пациентов с метаболическим синдромом.

2. Определить провоспалительный фенотип висцеральной жировой ткани у пациентов с метаболическим синдромом путем комплексной оценки структурных и функциональных нарушений ее клеток (способность к продукции цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , MCP-1) и активных форм кислорода); провести клинико-лабораторные параллели воспалительного процесса в организме и в жировой ткани пациентов с метаболическим синдромом.

3. Установить роль дисбаланса адипокинов в механизмах связанных с метаболическим синдромом воспаления и активации свободнорадикального окисления.

4. Изучить роль нарушений цитокиноопосредованного межклеточного взаимодействия в механизмах воспаления жировой ткани при метаболическом синдроме.

5. Определить клиническое значение повышения активности воспалительного процесса, усиления свободнорадикального окисления и адипокинового дисбаланса при метаболическом синдроме.

6. Установить механизмы плейотропных противовоспалительного и антиоксидантного эффектов аторвастатина при метаболическом синдроме.

#### **Научная новизна**

Впервые установлено, что воспалительный процесс при метаболическом синдроме характеризуется увеличением относительного количества CD4+лимфоцитов и повышением функциональной активности мононуклеарных лейкоцитов крови (способность к спонтанной продукции провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  и MCP-1) и активных форм кислорода).

Получены приоритетные данные о том, что в механизмах, ассоциированных с метаболическим синдромом воспаления и активации свободнорадикального окисления, существенную роль играет адипокиновый

дисбаланс. При этом для мужчин в этой связи определяющее значение имеет гипoadипонектинемия, для женщин – гиперлептинемия.

Впервые дана комплексная оценка морфофункциональным изменениям висцеральной жировой ткани у пациентов с метаболическим синдромом и установлена их роль в механизмах данного патологического процесса и сопровождающего его воспаления:

- структурные нарушения жировой ткани характеризуются не только увеличением диаметра адипоцитов и их объемной плотности, но и увеличением количества и объемной плотности инфильтратов; в формировании инфильтратов принимают участие CD3+, CD36+ и CD68+клетки; гиперлептинемия детерминирует положительную взаимосвязь инфильтративных изменений жировой ткани с клинико-лабораторными симптомами метаболического синдрома, включая маркеры воспаления в крови.

- провоспалительный статус висцеральной жировой ткани при метаболическом синдроме характеризуется также значительным повышением функциональной активности ее клеток (повышенным уровнем спонтанной продукции IL-1 $\beta$ , IL-8 и MCP-1 и увеличением содержания активных форм кислорода).

Впервые механизмы воспаления висцеральной жировой ткани при метаболическом синдроме оценены с позиции определения роли нарушений цитокиноопосредованных межклеточных коммуникаций, регулируемых аутокринно и паракринно. Установлено также, что вклад воспаления жировой ткани в выраженность общей воспалительной реакции реализуется не только за счет системного действия выделяемых клетками жировой ткани адипокинов (лептин и адипонектин) и активных форм кислорода, но и в результате регулируемых эндокринно сложных цитокиноопосредованных взаимодействий клеток жировой ткани и мононуклеарных лейкоцитов крови.

Впервые предложена диагностическая панель молекулярных маркеров воспаления при метаболическом синдроме, учитывающая как комплекс показателей, характеризующих общую воспалительную реакцию и активацию свободнорадикального окисления, так и включающая морфофункциональные параметры воспаления жировой ткани.

Установлена роль дисбаланса адипокинов (гиперлептинемии), медиаторов воспаления (уровень белков острой фазы: СРБ, неоптерина, фибриногена, спонтанной продукции IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$  и MCP-1 мононуклеарными лейкоцитами крови) и активации свободнорадикального окисления (продукция активных форм кислорода мононуклеарными лейкоцитами крови) в снижении качества жизни пациентов с метаболическим синдромом.

Впервые механизмы повышения качества жизни у пациентов с метаболическим синдромом на фоне терапии аторвастатином объяснены за счет его плейотропных противовоспалительного и антиоксидантного эффектов. При этом впервые в эксперименте *in vitro* было обнаружено, что

противовоспалительное действие аторвастатина при метаболическом синдроме объясняется как непосредственным ингибирующим влиянием на продукцию ряда цитокинов (IL-6 и MCP-1) иммунокомпетентными клетками, так и сложным опосредованным влиянием на продукцию других провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ ) и активных форм кислорода.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Полученные в результате проведенного исследования фактические данные о роли структурно-функциональных нарушений висцеральной жировой ткани в механизмах метаболического синдрома, а также связанных с ним воспаления и активации свободнорадикального окисления, существенно дополняют имеющиеся на сегодня представления о патогенезе метаболического синдрома. Установлены механизмы плеiotропных противовоспалительного и антиоксидантного эффектов аторвастатина при данном симптомокомплексе.

Прикладное значение настоящего исследования заключается в разработке панели молекулярных маркеров воспаления при метаболическом синдроме с установлением их клинической значимости. Предложен малоинвазивный доступный в клинических условиях способ оценки активности воспаления жировой ткани, основанный на определении концентрации неоптерина в сыворотке крови. Впервые определены молекулярные мишени для положительных плеiotропных эффектов аторвастатина, что может стать основанием для расширения показаний к его назначению пациентам с метаболическим синдромом.

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

1. Провоспалительный статус у пациентов с метаболическим синдромом характеризуется не только увеличением концентраций в сыворотке крови белков острой фазы (вчСРБ, неоптерин, фибриноген), но и умеренным увеличением количества CD4+лимфоцитов, а также повышением уровня спонтанной продукции мононуклеарными лейкоцитами крови провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  и MCP-1) и активных форм кислорода.

2. Провоспалительный фенотип висцеральной жировой ткани пациентов с метаболическим синдромом характеризуется рядом морфометрических параметров (увеличение объемной плотности и числа инфильтратов с участием в их образовании CD3+, CD36+ и CD68+клеток при увеличении количества последних) и функциональных показателей (увеличение спонтанной продукции клетками жировой ткани провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-8, MCP-1) и содержания в них активных форм кислорода).

3. Уровень качества жизни пациентов с метаболическим синдромом имеет обратную взаимосвязь не только с его конвенциональными компонентами, но и с маркерами воспаления в крови, уровнем активации свободнорадикального окисления и адипокиновым дисбалансом.

4. Противовоспалительная и антиоксидантная активность аторвастатина, а также его способность влиять на адипокиновый дисбаланс относятся к плейотропным эффектам препарата, которые сопряжены с повышением качества жизни пациентов с метаболическим синдромом.

5. В основе плейотропных эффектов аторвастатина лежит как непосредственное угнетение продукции одних провоспалительных цитокинов (IL-6 и MCP-1) мононуклеарными лейкоцитами крови, так и опосредованное его влияние на продукцию других цитокинов (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) и активных форм кислорода через уменьшение синтеза лептина и основной липидкорректирующий эффект.

**Степень достоверности и апробация результатов работы.** Высокая степень достоверности полученных результатов подтверждается использованием в работе современных высокотехнологичных молекулярно-биологических методов исследований и современных и адекватных методов анализа и статистической обработки результатов. Результаты проведенных исследований доложены и обсуждены на Всероссийской научно-технической конференции «Энергетика: эффективность, надежность, безопасность» (Томск, 2011, 2012, 2013, 2014), на международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» (Тюмень, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015), на межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы эндокринологии» (Томск, 2011, 2012, 2013), на VI Всероссийском конгрессе эндокринологов (Москва, 2012), на III съезде терапевтов Сибири и Дальнего Востока (Новосибирск, 2012).

Основные положения и выводы диссертационной работы используются в образовательном процессе кафедры патофизиологии в разделах «Воспаление», «Патофизиология углеводного обмена», «Патофизиология липидного обмена», «Патофизиология эндокринной системы», кафедры морфологии и общей патологии в разделах «Воспаление», «Патология белкового, нуклеинового и липидного обменов», «Основные эндокринные синдромы», кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины в разделе «Кардиология» ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.

Исследования поддержаны грантами в рамках Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы (соглашение № 8601), Российского фонда фундаментальных исследований (договор № 13-04-01225 А), Совета по грантам при Президенте РФ для поддержки ведущих научных школ (государственный контракт № НШ-4184.2014.7).

**Публикации.** По теме диссертации опубликованы 64 работы, из них 21 статья в журналах, рекомендуемых ВАК РФ, 2 патента РФ на изобретения.

**Объем и структура диссертации.** Работа изложена на 333 страницах машинописного текста, содержит 66 таблиц и 40 рисунков, состоит из введения, глав: «Обзор литературы», «Материал и методы», «Результаты собственного исследования», «Обсуждение результатов исследования»,

выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 494 источника, из которых 210 отечественных, 284 иностранных.

**Личный вклад автора.** Разработка концепции работы и дизайна исследования, формирование групп исследования, клиническое обследование больных, оценка качества жизни, организация забора биологического материала, непосредственное участие в проведении лабораторных тестов, формирование базы данных, статистический анализ, интерпретация полученных результатов, публикация материалов исследования, подготовка 2 заявок на изобретения и оформление рукописи диссертации выполнены лично автором.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Методология и методы исследования**

Для решения поставленных в рамках проведенного исследования задач было обследовано 413 больных с ассоциированными с МС заболеваниями. Из них - 90 больных гипертонической болезнью (ГБ), 212 больных ИБС и 111 пациентов с СД 2, диагностированными 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].

У всех обследованных было получено информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России (регистрационный № 1707).

#### Критерии включения:

- пациенты с МС, диагностированным, согласно критериям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК). Основным признаком – абдоминальное ожирение (АО), при котором окружность талии (ОТ) > 80 см у женщин и > 94 см у мужчин. Дополнительные признаки: артериальная гипертензия (АГ) (артериальное давление (АД)  $\geq$  130/85 мм рт. ст.), повышение уровня концентрации ХС ЛПНП (> 3,0 ммоль/л), снижение концентрации ХС ЛПВП (<1,0 ммоль/л у мужчин; <1,2 ммоль/л у женщин), повышение уровня триацилглицеролов (ТАГ) ( $\geq$  1,7 ммоль/л), гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак -  $\geq$  6,1 ммоль/л), нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой в пределах  $\geq$  7,8 и < 11,1 ммоль/л). Критерием отбора явилось наличие у пациента абдоминального ожирения и, по крайней мере, 2-х из дополнительных компонентов [Мычка В.Б. и соавт., 2010].

- отсутствие осложнений и тяжелого течения заболеваний, ассоциированных с МС (СД 2 типа и ИБС) в момент исследования;

- наличие информированного согласия на участие в исследовании.

#### Критерии исключения:

- наличие острых и обострения хронических воспалительных сопутствующих заболеваний, злокачественных новообразований, системных заболеваний соединительной ткани, аллергических болезней.

- прием гормональных препаратов.

- беременность и кормление грудью.

Группа больных, находящихся на диспансерном учете по поводу ГБ и имевших МС, состояла из 90 человек (средний возраст (56 (51;63) лет).

57 пациентов из этой группы были обследованы амбулаторно, абсолютное большинство из них составили женщины (n=45, 78,9%). 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 по полу с обследованной группой больных. Остальные 33 пациента женского пола были обследованы в условиях хирургического отделения, где им в ходе плановой эндоскопической холецистэктомии проведенной по показаниям (ЖКБ), был проведен забор биоптата жировой ткани из большого сальника. Группу сравнения для них составили 6 пациентов с ЖКБ без признаков МС. В исследование включались пациенты только при наличии стойкой ремиссии ЖКБ.

Абсолютное большинство пациентов ГБ в течение различного времени (в зависимости от продолжительности АГ) получали гипотензивную терапию, либо в виде комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и диуретика (n=46, 51,1%), либо  $\beta$ -адреноблокатора и диуретика (n=22, 24,4%), либо блокаторов медленных кальциевых каналов и диуретика (n=18, 20%) в индивидуально подобранных дозах. В качестве диуретического средства всем пациентам был назначен индапамид, который существенно не влияет на метаболизм и показан пациентам такого профиля. При данной 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 исследования без необходимости в коррекции терапии.

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

Больные ИБС с МС (n=212) обследованы в условиях стационара. Диагностика ИБС основывалась на данных анамнеза и результатах физического и параклинического обследования, включавшего функциональные, рентгенологические, электрокардиографические (ЭКГ) и лабораторные методы исследования.

Все пациенты с ИБС представлены двумя группами, отличающимися по клиническим характеристикам и дизайну исследования.

Первая группа состояла из лиц мужского пола (n=102) с ИБС, ассоциированной с МС, которые не ранее, чем за 6 мес перенесли

крупноочаговый инфаркт миокарда. Возраст пациентов составил  $48,6 \pm 1,02$  года. В исследование не включались больные с тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

Группа контроля была представлена здоровыми добровольцами ( $n=30$ ) с сопоставимыми демографическими характеристиками без признаков МС.

Вторая группа – больные ИБС, стенокардией напряжения I, II и III ФК ( $n=110$ ). Средний возраст пациентов составил  $59,0 \pm 11,4$  года, из них 44,5 % ( $n=49$ ) - женщины и 55,5 % ( $n=61$ ) - мужчины.

Группу контроля составили 23 практически здоровых донора, сопоставимых по полу и возрасту с исследуемой группой пациентов, не имевших признаков МС.

Пациенты ИБС обеих групп получали индивидуально подобранную терапию, включавшую в себя антиангинальные, гипотензивные, мочегонные, антиаритмические и дезагрегационные средства.

Больные СД 2 в сочетании с МС ( $n=111$ ) обследованы в условиях стационара. Средний возраст пациентов составил 48,0 (43,0; 55,0) лет, из них 28,8% ( $n=32$ ) – мужчины, 71,2% ( $n=79$ ) – женщины.

В контрольную группу вошло 30 практически здоровых доноров без признаков МС с близкими демографическими характеристиками.

Пациенты этой группы получали гипотензивные и пероральные сахароснижающие препараты в индивидуально подобранных дозах.

Распределение пациентов клинических групп в соответствии с использованными методами исследования представлено в таблице 1.

**Таблица 1 - Распределение пациентов клинических групп в соответствии с использованными методами исследования**

Методы исследования	Группа сравнения (n)	Группа пациентов (n)
Пациенты с ГБ в сочетании с МС		
Клиническое обследование	24	90
Оценка метаболических нарушений	24	90
Оценка КЖ (MOS SF-36®)	24	90
Определение в сыворотке крови концентрации белков острой фазы методом ИФА	20	80
Культивирование мононуклеарных лейкоцитов	24	76
Оценка экспрессии CD-маркеров мононуклеарными лейкоцитами методом проточной цитофлуориметрии	24	74
Оценка продукции АФК мононуклеарными лейкоцитами методом проточной цитофлуориметрии	24	72
Определение концентрации цитокинов в супернатантах мононуклеарных лейкоцитов методом ИФА	10	52

Продолжение таблицы 1

Методы исследования	Группа сравнения (n)	Группа пациентов (n)
Определение в сыворотке крови концентрации адипокинов методом ИФА	10	52
Морфометрия структурных элементов жировой ткани	6	30
Культивирование клеток жировой ткани	6	33
Определение концентрации цитокинов в супернатантах ЖТ методом ИФА	6	30
Оценка экспрессии CD-маркеров клетками жировой ткани методом ИГХ и проточной цитофлуориметрии	6	30
Оценка продукции АФК клетками ЖТ методом проточной цитофлуориметрии	6	29
Оценка уровня экспрессии м-РНК адипоцитокинов ЖТ методом ПЦР	6	14
Пациенты с ИБС в сочетании с МС 1-й группы		
Клиническое обследование	30	102
Оценка метаболических нарушений	30	102
Оценка КЖ (EORTC QLQ CORE 30)	30	102
Пациенты с ИБС в сочетании с МС 2-й группы		
Клиническое обследование	23	110
Оценка метаболических нарушений	23	110
Оценка КЖ (MOS SF-36®)	23	110
Пациенты с СД 2 в сочетании с МС		
Клиническое обследование	30	111
Оценка метаболических нарушений	30	111
Определение в сыворотке крови концентрации СРБ методом ИФА	30	111
Определение в сыворотке крови концентрации цитокинов методом ИФА (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ )	30	111

Материалом для исследования являлись венозная кровь и висцеральная жировая ткань пациентов. Забор венозной крови осуществлялся из локтевой вены утром строго натощак до приема или введения лекарственных препаратов. Висцеральная жировая ткань (из большого сальника) в объеме, примерно равном 2 см<sup>3</sup>, была получена в ходе эндоскопической плановой холецистэктомии, проводимой по показаниям. Один фрагмент жировой ткани (около 1 см<sup>3</sup>) помещался в емкость с формалином (для иммуногистохимического исследования), другой фрагмент такой же величины помещали в стерильный флакон с холодным физиологическим раствором и антибиотиком широкого спектра действия (гентамицин) для выполнения процедуры культивирования клеток, небольшой фрагмент жировой ткани

(около  $0,1 \text{ см}^3$ ) с целью проведения ПЦР замораживали при температуре  $-70^\circ\text{C}$  с использованием RNA-later («Qiagen», США).

Клиническое обследование помимо расспроса и объективных методов исследования (осмотр, пальпация, перкуссия и аускультация), включало детальное антропометрическое исследование: масса тела, рост, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), сагиттальный абдоминальный диаметр (СД). Затем производили расчет следующих показателей: индекс массы тела (ИМТ) ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ) [Garrow J.S. et al., 1985], 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; Ополонский Н.И. и соавт., 2009].

Оценка качества жизни проводилась с помощью опросников: EORTC QLQ CORE 30 [Переводчикова Н.И., 1996; Morten A. et al., 2010] и MOS SF – 36® (Medical Outcomes Study 36 Item Short Form heart survey) [Хохлов А.Л. и соавт., 2006; <http://www.sf-36.com/tools/sf36.shtml>].

Биохимические исследования проводились на автоматическом биохимическом анализаторе закрытого типа «HORIZA ABX Pentra 400» (Франция) в сыворотке крови, полученной после центрифугирования цельной крови при скорости 400 g (1500 об/мин). Для определения концентрации показателей, характеризующих углеводный, липидный и пуриновый обмены, а также С-реактивного белка (СРБ) использовали наборы реагентов «ABX Pentra 400» (Франция), готовые к применению. Концентрацию фибриногена определяли хронометрическим методом по Clauss (ООО «ТЕХНОЛОГИЯ-СТАНДАРТ», Россия), неоптерина («IBL International GmbH Neopterin ELISA», Германия) и инсулина («Monobind Inc. Insulin Test System», США) - методом иммуноферментного анализа.

Концентрация цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-4 и TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) в сыворотке крови определялась методом иммуноферментного анализа согласно инструкции производителя («Siemens diagnostics», Великобритания).

\*Мононуклеарные лейкоциты выделяли в стерильных условиях из цельной венозной крови методом градиентного центрифугирования. Плазму крови наслаивали на градиент плотности Ficoll-Paque («Pharmacia», Швеция), ( $\rho = 1,077 \text{ г}/\text{см}^3$ ) в соотношении 2:1 и центрифугировали при скорости 400 g (1500 об/мин) в течение 15 мин. Образовавшееся кольцо из смеси мононуклеарных лейкоцитов собирали автоматическим дозатором с раздела фаз, переносили в стерильную центрифужную пробирку. Трижды отмывали раствором NaCl (0,9%), каждый раз последовательно ресуспендируя и центрифугируя в течение 10 мин при 400 g (1500 об/мин). Выделенные клетки инкубировали в течение суток при температуре  $36,6^\circ\text{C}$  в присутствии  $1 \text{ мМ}$  аторвастатина (липримар® - Pfizer Inc., Нью-Йорк, США) [Тотоян А.А. и соавт., 2002; Ширинский И.В. и соавт., 2008; Blaschke S. et al., 2009]. Для сравнения служили интактные пробы (без внесения статина).

В супернатантах клеточных культур мононуклеарных лейкоцитов определяли концентрации цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- $\gamma$ ,

TNF- $\alpha$  и MCP-1) методом твердофазного иммуоферментного анализа согласно инструкции производителя («Вектор-Бест», Россия).

Имунофенотипирование мононуклеарных лейкоцитов, презентующих CD4, CD8, CD36-маркеры проводили методом проточной лазерной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител («Beckman Coulter», Франция и «BD bioscinces», США) непосредственно в день выделения клеток (*ex vivo*) и после инкубации в описанных выше условиях (*in vitro*). Результаты выражали в процентах.

Уровень активных форм кислорода (АФК) в клетках определялся с помощью красителя с заблокированной флуоресценцией – дихлорфлуоресцеина диацетата (ДХФ-ДА) («Sigma Aldrich», США) методом проточной лазерной цитофлуориметрии непосредственно в день выделения (*ex vivo*) и после инкубации (*in vitro*) [Model M.A. et al., 1997; Дамбаева С.В. и соавт., 2001]. Результаты выражали в условных единицах (усл. ед.).

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

\*\*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 ( $\times 50$ ,  $\times 100$  и  $\times 200$ ) и большом ( $\times 400$ ,  $\times 630$ ) увеличении. Для количественной оценки возникших изменений проводили морфометрическое исследование. С помощью метода точечного счета [Автандилов Г.Г., 1990] определяли объемную плотность (ОП,  $\text{мм}^3/\text{мм}^3$ ) следующих структур: адипоцитов, сосудов, междольковой соединительной ткани, клеток инфильтрата (при наличии).

Имуногистохимическое 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- $\beta$  и Vimentin. Оценку результатов окрашивания проводили с применением светового микроскопа «Leica» (Германия) под увеличением  $\times 10$ ,  $\times 20$ ,  $\times 40$ . Для всех маркеров определяли локализацию окрашивания в клетке (ядро, цитоплазма, мембрана). Количество положительных клеток оценивали в зонах, содержащих их максимальное количество. Для оценки специфичности параллельно ставили реакцию без добавления первичных антител - «отрицательный» контроль. Результаты выражали в процентах.

Процедуру выделения клеток жировой ткани осуществляли в стерильных условиях. Из обработанного теплым раствором коллагеназы I

типа («ПанЭко», Россия) фрагмента жировой ткани путем центрифугирования при 2000 об/мин в течение 10 мин, адипоциты при этом всплывали, другие клеточные популяции, включая мезенхимальные стромальные клетки (МСК), осаждались [Rodbell M., 1964]. Адипоциты трижды промывали теплым фосфатным буфером Кребса-Рингера с центрифугированием при скорости 400 об/мин в течение 10 мин [Данченко Е.О., 2001]. МСК один раз промывали лизирующим буфером и два раза полной питательной средой ДМЕМ ресуспендируя и центрифугируя при скорости 1200 об/мин и 1000 об/мин в течение 10 мин [Jones G.E., 1996]. Биоптат жировой ткани и выделенные адипоциты и МСК культивировали в CO<sub>2</sub>-инкубаторе MCO-5AC («Sanyo», Китай) при температуре 37°С в течение 24 ч. Концентрацию цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , MCP-1) в супернатантах фрагмента цельной жировой ткани, адипоцитов и МСК проводили с помощью твердофазного иммуноферментного анализа наборами («Вектор-Бест», Россия).

Уровень АФК в адипоцитах и МСК жировой ткани определяли с помощью проточной лазерной цитофлуориметрии.

Для количественного определения уровня экспрессии мРНК генов IL1 $\beta$ , IL6, IL8, TNF, ADIPOQ, LEP, RETN, NAMPT и  $\beta$ -actin в клетках жировой ткани был использован метод ПЦР в режиме реального времени. Выделение общей РНК из жировой ткани проводили с использованием набора для выделения общей РНК «Qiagen RNeasy Mini Kit Lipid Tissue» («QIAGEN», США) по инструкции производителя. Следующим шагом синтезировали кДНК на матрице мРНК при участии обратной транскриптазы. Полученный фрагмент кДНК амплифицировали методом ПЦР в режиме реального времени с использованием SYBR Green I («Molecular Probe», США) на амплификаторе Mini Opticon («Bio-Rad», США). Результаты выражали в условных единицах (отношение числа циклов амплификации исследуемого гена к количеству циклов амплификации генов «домашнего хозяйства»).

Статистическая обработка полученных данных проводилась 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. Проверка нормальности распределения проводилась методом Шапиро-Уилка. При сравнении независимых количественных признаков применялся непараметрический тест Манна-Уитни. Статистическую значимость различий между зависимыми переменными оценивали с помощью W-теста Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Для оценки статистической

\* Исследование проведено совместно с аспирантом кафедры патофизиологии СибГМУ Б.Ю. Мурашевым

\*\* Исследование проведено совместно с аспирантом кафедры патофизиологии СибГМУ И.А. Осиховым

взаимосвязи между двумя показателями вычисляли коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r) [Реброва О.Ю., 2003]. Для анализа связи между несколькими независимыми переменными и зависимой переменной использовали линейный, множественный линейный и логистический регрессионный анализы (с целью приведения распределения к нормальному применяли логарифмическое преобразование данных), определяя парциальный коэффициент корреляции (R).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Особенности общей воспалительной реакции у пациентов с метаболическим синдромом

Для установления роли воспаления в патогенезе МС проведен сравнительный анализ ряда клинико-лабораторных показателей, включая уровень белков острой фазы и адипокинов в крови у пациентов с МС и группы сравнения.

Полученные нами результаты о статистически значимом преобладании концентраций в сыворотке крови вчСРБ, фибриногена, неоптерина и МК у пациентов с МС ( $p < 0,05$ ), по сравнению с группой контроля, согласуются с данными литературы, подтверждающими участие белков острой фазы в патогенезе воспаления при МС и ассоциированных с ним заболеваний [Das U.N., 2002; Гусев Д.Е., 2006; Маколкин В.И., 2010; Половиткина О.В. и соавт., 2011; Dallmeier D. et al., 2012]. Роль острофазовых белков в патогенезе изучаемого нами симптомокомплекса подтвердилась также обнаружением большого числа положительных взаимосвязей между концентрациями в сыворотке крови маркеров воспаления (вчСРБ, фибриногена и неоптерина) и клинико-лабораторными показателями МС (табл. 2).

**Таблица 2 - Статистически значимые ( $p < 0,05$ ) корреляционные взаимосвязи между клинико-лабораторными показателями МС и уровнем маркеров воспаления в крови**

Показатель	вчСРБ, 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
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	-

Продолжение таблицы 2

Показатель	вчСРБ, мг/л	Фибриноген, г/л	Неоптерин, нмоль/л
НЭЖК, ммоль/л	-	-	0,336
Инсулин, мкМЕД/мл	-	0,380	-
НОМА-IR	0,449	-	-
Лептин, нг/мл	0,365	0,361	0,380

Примечание: Здесь и далее в таблицах (-) – отсутствие статистически значимой взаимосвязи

Представление о том, что жировая ткань – это орган эндокринной системы, возникло относительно недавно [Кравец Е.Б. и соавт., 2008; Чубриева С.Ю. и соавт., 2008; Маколкин В.И., 2010; Galic S., 2010; Zeyda M. et al. 2012]. При этом важно учитывать, что жировая ткань - крупнейший орган в теле человека, а это значит, что общее количество секретируемых ею биологически активных веществ (адипокинов) может оказывать значительное системное влияние на организм [Шварц В., 2009].

Сравнительный анализ гормональной активности жировой ткани в группах показал, что пациенты с МС отличались более высоким уровнем лептина и более низким уровнем адипонектина ( $p < 0,05$ ) в сыворотке крови, что согласуется с данными источников литературы [Соколов Е.И. и соавт., 2008; Драпкина О.М. и соавт., 2011; Каладзе Н.Н. и соавт., 2012]. Вместе с тем статистически значимой разницы концентраций висфатина и резистина обнаружено не было, что также не противоречит данным ряда авторов [Kamin D. et al., 2005; Баранова А.В., 2008; Драпкина О.М. и соавт., 2011].

Корреляционный анализ показал (табл. 3), что наибольшее количество положительных сильных взаимосвязей обнаружено между клинико-лабораторными показателями МС, включая все маркеры острой фазы воспаления, и концентрацией лептина в сыворотке крови.

**Таблица 3 - Статистически значимые ( $p < 0,05$ ) корреляционные взаимосвязи (r) между клинико-лабораторными показателями МС, уровнем маркеров воспаления и адипокинов в сыворотке крови**

Показатель	Лептин, нг/мл	Адипонектин, нг/мл	Резистин, нг/мл	Висфатин, 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	-	-

Продолжение таблицы 3

Показатель	Лептин, нг/мл	Адипонектин, нг/мл	Резистин, нг/мл	Висфатин, нг/мл
вчСРБ, мг/л	0,541	-0,390	-	-
Фибриноген, г/л	0,327	-	-	-0,459
Неоптерин, нмоль/л	0,380	-	-	-

При изучении роли адипокинового дисбаланса в патогенезе МС нельзя было пренебречь гендерными особенностями гормонального статуса жировой ткани. Имеются данные литературы, подтверждающие статистически значимое преобладание концентраций адипонектина [Nishizawa H. et al., 2007; Laughlin G. et al., 2007; Беляева О.Д. и соавт., 2009; Донцов А. и соавт., 2014], лептина [Janeckova R., 2001; Миняйлова Н.Н. и соавт., 2009] и резистина [Баранова А.В., 2008] у женщин. Эти различия связаны как с особенностями распределения жировой ткани, так как и влиянием половых гормонов [Combs T. et al., 2003; Миняйлова Н.Н. и соавт., 2009]. Сравнительный анализ концентраций вышеперечисленных адипокинов в крови у пациентов с МС (табл. 4), выделенных по полу, подтвердил данные литературы о статистически значимом преобладании уровня лептина и адипонектина у женщин; при этом существенной разницы концентраций резистина и висфатина мы не обнаружили.

**Таблица 4 - Гормональная активность жировой ткани у мужчин и женщин с МС [Me (LQ; UQ)]**

Показатель	Мужчины (n=12)	Женщины (n=45)	p
Лептин, нг/мл	14,98 (8,88;25,05)	43,42 (22,50;78,61)	0,00306
Адипонектин, нг/мл	19,15 (12,93;25,92)	26,47 (20,54;34,33)	0,02084
Резистин, нг/мл	4,31 (3,30;6,66)	4,73 (3,63;6,57)	0,81124
Висфатин, нг/мл	27,76 (20,89;28,24)	28,24 (20,73;28,62)	0,47366

Корреляционный анализ, проведенный отдельно в группе мужчин и женщин, позволил установить некоторые особенности взаимосвязи гормонального статуса жировой ткани и компонентов МС (табл. 5, 6).

**Таблица 5 - Статистически значимые (p<0,05) корреляционные взаимосвязи (r) между клиничко-лабораторными показателями МС, уровнем маркеров воспаления в крови и 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	-	-
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	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	-	-	-

Продолжение таблицы 5

Показатель	Лептин, нг/мл	Адипонектин, нг/мл	Резистин, нг/мл	Висфатин, нг/мл
ДАД, мм рт. ст.	0,726	-	-	-
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	-	-
вчСРБ, мг/л	-	-0,855	-	-
Фибриноген, г/л	-	-	-	-0,459
Неоптерин, нмоль/л	-	-	-	-0,667

**Таблица 6 - Статистически значимые ( $p < 0,05$ ) корреляционные взаимосвязи (r) между клинико-лабораторными показателями МС, уровнем маркеров воспаления в крови и 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	-	-	-
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	-	-	-
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	-	-	-
НЭЖК, ммоль/л	-	-	-	-0,458
МК, ммоль/л	0,386	-	-	-
Инсулин, мкМЕД/мл	0,477	-	-	-
НОМА-IR	0,483	-	-	-
вчСРБ, мг/л	0,599	-0,384	-	-
Фибриноген, г/л	0,390	-	-	-0,459
Неоптерин, нмоль/л	0,483	-	-	-

Поскольку у мужчин было обнаружено значительно больше отрицательных статистически значимых взаимосвязей концентрации адипонектина с компонентами МС и отсутствие положительных взаимосвязей уровня лептина с концентрацией маркеров воспаления в крови, можно считать, что в развитии воспаления при МС для мужчин низкий уровень адипонектина имеет большее значение, чем для женщин.

Одним из подходов к оценке активности воспалительного процесса у пациентов с МС было определение концентраций ряда про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови у пациентов СД 2 с признаками МС. Обнаружено, что концентрации провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 и IFN- $\gamma$ ) в сыворотке крови у пациентов с МС статистически значимо выше, чем в контрольной группе.

Для установления клеточных механизмов воспаления при изучаемом нами патологическом процессе проведена оценка цитокинпродуцирующей способности мононуклеарных лейкоцитов крови (табл. 7).

**Таблица 7 - Содержание цитокинов в супернатантах мононуклеарных лейкоцитов крови у пациентов с МС и группы контроля [Ме (LQ; UQ)]**

Показатели	Группа контроля	Пациенты с МС	p
IL-1 $\beta$ , пг/мл	61,7 (27,4;153,0)	136,4 (108,1;207,4)	0,00418
IL-2, пг/мл	0 (0;0,27)	0,27 (0;1,73)	0,03398
IL-4, пг/мл	3,06 (1,11;4,73)	1,71 (0,89;3,53)	0,26365
IL-6, пг/мл	56,7 (19,6;110,5)	340,5 (284,6;368,5)	0,00000
IL-8, пг/мл	249,2 (223,9;277,1)	262,1 (247,6;284,0)	0,11078
IL-10, пг/мл	32,3 (21;37,3)	34,3 (11,4;88,3)	0,98915
IFN- $\gamma$ , пг/мл	6,40 (0,80;10,4)	9,07 (4,27;14,7)	0,02503
TNF- $\alpha$ , пг/мл	10,9 (4,21;25,1)	56,3 (18,7;87,1)	0,00007
MCP-1, пг/мл	547,4 (248,0;1200,0)	1667 (905,4;2161,0)	0,00235

Выявленная в данном исследовании повышенная спонтанная продукция провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  и хемокина MCP-1) мононуклеарными лейкоцитами крови у пациентов с МС (табл. 7), свидетельствует об активации этой клеточной популяции, что характерно для умеренно выраженного воспалительного процесса. Наряду с вышесказанным, данный факт частично объясняет повышенный уровень этих цитокинов в сыворотке крови как по данным литературы [Zulet M.A. et al., 2007; Kressel G. et al., 2009; Маколкин В.И., 2010], так и по результатам собственных исследований.

При сравнении уровня спонтанной продукции цитокинов у больных, выделенных по наличию ИБС, статистически значимые различия были обнаружены только по концентрации IL-1 $\beta$  ( $p < 0,05$ ); в группах, выделенных по наличию СД 2, статистически значимых различий уровня спонтанной продукции цитокинов обнаружено не было.

Корреляционный анализ позволил определить роль цитокинпродуцирующей активности мононуклеарных лейкоцитов крови в механизмах развития МС и ее вклад в общую воспалительную реакцию. Нами установлено, что уровень спонтанной продукции провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  и MCP-1) имеет положительные взаимосвязи с теми или иными компонентами МС (табл. 8).

Положительные корреляции концентраций провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  и MCP-1) с антропометрическими показателями, характеризующими степень абдоминального ожирения, подтверждают существующую сегодня точку зрения о функциональной активности висцеральной жировой ткани при ожирении и эндокринного влияния ее гормонов на клетки иммунной системы [Клебанова Е.М. и соавт., 2010; Драпкина О.М. и соавт., 2011]. Об этом свидетельствуют также установленные нами положительные взаимосвязи концентрации в сыворотке крови лептина со спонтанной продукцией TNF- $\alpha$  и MCP-1 и отрицательная взаимосвязь уровня резистина со спонтанной продукцией IL-4.

**Таблица 8 - Статистически значимые ( $p < 0,05$ ) корреляционные взаимосвязи ( $r$ ) между клинико-лабораторными показателями МС и концентрацией цитокинов в супернатантах мононуклеарных лейкоцитов крови**

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

В связи с тем, что нами ранее были обнаружены половые особенности взаимосвязи гормональной активности жировой ткани с маркерами воспаления в крови, мы посчитали целесообразным изучить взаимосвязь гормональной активности жировой ткани и уровня спонтанной продукции цитокинов мононуклеарными лейкоцитами крови в группах, выделенных по полу. Установлено, что и у мужчин, и у женщин адипокиновый дисбаланс взаимосвязан с уровнем спонтанной продукции TNF- $\alpha$  и MCP-1. У мужчин обнаружена отрицательная взаимосвязь концентраций этих цитокинов в супернатантах только с уровнем адипонектина ( $r = -0,758$ ,  $p < 0,05$ ;  $r = -0,757$ ,

$p < 0,05$ ), соответственно; у женщин – положительная взаимосвязь спонтанной продукции этих же цитокинов с концентрацией лептина ( $r = 0,620$ ,  $p < 0,05$ ;  $r = 0,525$ ,  $p < 0,05$ ). Данные результаты свидетельствуют о том, что адипокины, воздействуя на иммунокомпетентные клетки, оказывают влияние на уровень спонтанной продукции ими TNF- $\alpha$  и MCP-1 в обеих группах исследования, причем, для мужчин наибольшее значение имеет гипoadипонектинемия, а для женщин – гиперлептинемия. Данный раздел исследования является приоритетным и может лечь в основу разработки патогенетически обоснованной терапии МС, направленной на коррекцию воспаления и адипокинового дисбаланса с учетом гендерных особенностей.

Для оценки особенностей клеточного иммунитета при МС определялись поверхностные маркеры лимфоцитов CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> и моноцитов CD36<sup>+</sup> в крови, оценивалась их способность к спонтанной продукции активных форм кислорода (АФК) (табл. 9).

**Таблица 9 - Субпопуляционный состав мононуклеарных лейкоцитов крови и продукция ими АФК у пациентов с МС и группы контроля [Me (LQ; UQ)]**

Показатель	Группа контроля	Пациенты с МС	p
CD4+ лимф., % ( <i>ex vivo</i> )	38,1 (37,5;44,6)	48,8 (39,4;55,3)	0,02499
CD4+лимф., % ( <i>in vitro</i> )	42,4 (34,6;45,7)	47,4 (41,0;57,2)	0,01549
CD8+лимф., % ( <i>ex vivo</i> )	36,2 (25,4;38,2)	32,9 (30;38,6)	0,96376
CD8+лимф., % ( <i>in vitro</i> )	40,2 (30;42,9)	37,4 (31,6;43,6)	0,60196
CD36+мон., % ( <i>ex vivo</i> )	99,9 (99,5;100,0)	100,0 (99,8;100,0)	0,37155
CD36+мон., % ( <i>in vitro</i> )	98,6 (98,3;99,3)	97,4 (92,5;98,9)	0,31564
Уровень АФК, усл. ед. ( <i>ex vivo</i> )			
- лимфоциты	0,178 (0,130;0,297)	0,213 (0,136;0,546)	0,42919
- моноциты	0,867 (0,555;1,098)	0,817 (0,531;2,047)	0,76990
Уровень АФК, усл. ед. ( <i>in vitro</i> )			
- лимфоциты	0,115 (0,093;0,136)	0,189 (0,125;0,321)	0,00050
- моноциты	0,723 (0,491;0,989)	1,317 (0,819;2,588)	0,00009

Установлены статистически значимые взаимосвязи уровня экспрессии CD-маркеров мононуклеарными лейкоцитами и спонтанной продукции ими АФК с выраженностью клинико-метаболических симптомов МС (табл. 10, 11).

**Таблица 10 - Статистически значимые ( $p < 0,05$ ) корреляционные взаимосвязи ( $r$ ) между клинико-лабораторными показателями МС и экспрессией CD-маркеров мононуклеарными лейкоцитами**

Показатель	CD4+лимф., % ( <i>ex vivo</i> )	CD4+лимф., % ( <i>in vitro</i> )	CD36+мон., % ( <i>ex vivo</i> )
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	-	-

Продолжение таблицы 10

Показатель	CD4+лимф., % ( <i>ex vivo</i> )	CD4+лимф., % ( <i>in vitro</i> )	CD36+мон., % ( <i>ex vivo</i> )
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
вчСРБ, мг/л	0,433	-	-
Лептин, нг/мл	0,340	-	-
Висфатин, нг/мл	0,466	0,295	0,431

**Таблица 11 - Статистически значимые ( $p < 0,05$ ) корреляционные взаимосвязи ( $r$ ) между клинико-лабораторными показателями МС и уровнем спонтанной продукции АФК мононуклеарными лейкоцитами**

Показатель	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

Обнаруженные нами положительные взаимосвязи концентрации лептина в крови с уровнем спонтанной продукции АФК и лимфоцитами, и моноцитами (*in vitro*) свидетельствуют о способности этого адипокина индуцировать окислительный стресс в организме у тучных людей [Клебанова Е.М. и соавт., 2010].

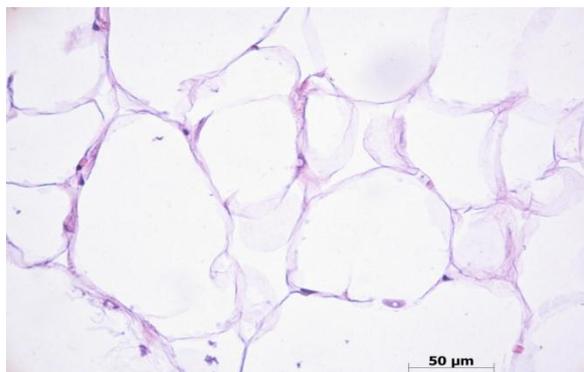
Статистически значимое преобладание количества CD4+ лимфоцитов и уровня спонтанной продукции АФК как лимфоцитами, так и моноцитами у пациентов с МС по сравнению с контролем, а также наличие прямых взаимосвязей удельного веса CD4+ лимфоцитов, CD36+моноцитов и уровня продукции АФК с большинством клинико-лабораторных показателей МС характеризуют вялотекущий воспалительный процесс (табл. 10, 11).

При изучении взаимосвязи вышеперечисленных показателей с адипокиновым дисбалансом мы вновь обнаружили особенности, связанные с полом. У мужчин установлена отрицательная взаимосвязь концентрации адипонектина в крови с уровнем спонтанной продукции АФК моноцитами ( $r=-0,636$ ,  $p<0,05$ ); у женщин – положительная корреляционная взаимосвязь концентрации лептина с уровнем спонтанной продукции АФК и лимфоцитами ( $r=0,603$ ,  $p<0,05$ ), и моноцитами - ( $r=0,524$ ,  $p<0,05$ ).

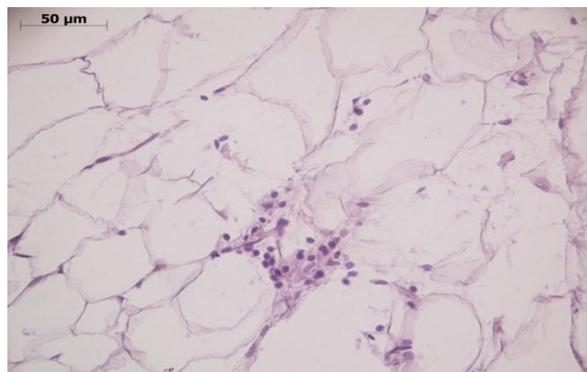
### **Роль воспаления жировой ткани в патогенезе метаболического синдрома**

В последнее время в литературных источниках появляется все больше данных о том, что ожирение является хроническим воспалительным заболеванием [Cancello R., 2011]. Воспаление решающим образом сказывается на метаболической и секреторной функции жировой ткани и играет ведущую роль в развитии сопровождающих ожирение патологических процессов. Морфологической основой воспаления жировой ткани при ожирении является инфильтрация последней иммунокомпетентными клетками, что позволяет рассматривать ее не только как эндокринный орган, но и как орган иммунной системы [Шварц В., 2009; Holland W.L. et al., 2011]. Последовательность событий, которые приводят к воспалению жировой ткани, и их регуляция, пока еще плохо изучены.

Гистологическое исследование фрагментов ткани большого сальника показало, что во всех исследуемых случаях биоптаты были представлены жировой тканью, имеющей типичное для белой жировой ткани строение. В ряде препаратов отмечали присутствие в одном поле зрения адипоцитов, значительно различающихся по размерам (анизоцитоз) (рис. 1). Обращало на себя внимание, что у части пациентов количество инфильтратов (макрофаги, лимфоциты) в  $1 \text{ мм}^2$  существенно выше, чем в среднем в группе (рис. 2).



**Рис. 1.** Белая жировая ткань сальника пациентки с МС. Анизоцитоз и деформация адипоцитов. Окраска – гематоксилин и эозин. Увеличение 320



**Рис. 2.** Белая жировая ткань сальника пациентки с МС. Лейкоцитарная инфильтрация. Окраска – гематоксилин и эозин. Увеличение 320

Морфологическая характеристика висцеральной жировой ткани пациентов исследуемых групп представлена в таблице 12.

**Таблица 12 - Морфологическая характеристика висцеральной жировой ткани у пациентов с МС и группы сравнения [Me (LQ; UQ)]**

Показатель	Группа сравнения	Пациенты с МС	p
ОП адипоцитов (мм <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup> )	95,4 (93,6;95,9)	97,5 (96,1;98,0)	0,018
ОП сосудов (мм <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup> )	1,60 (1,20;2,10)	1,11 (0,71;1,60)	0,119
ОП соединительной ткани (мм <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup> )	2,15 (1,42;3,20)	1,20 (0,90;1,70)	0,132
ОП инфильтратов (мм <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup> )	0,40 (0,20;0,70)	1,05 (0,80;2,10)	0,003
Инфильтрат (количество в 1 мм <sup>2</sup> )	29,3 (12,7;37,7)	70,0 (29,7;109,7)	0,024
Диаметр адипоцитов (мкм)	81,6 (61,2;86,2)	88,5 (82,9;96,1)	0,045

Сравнительный анализ морфометрических данных показал наличие статистически значимых различий в группах по диаметру адипоцитов, а также по объемной плотности и количеству инфильтратов, что соответствует активно обсуждаемому в современной медицинской литературе положению о воспалении жировой ткани при ожирении [Holland W.L. et al., 2011].

Поскольку из всех изученных нами адипокинов концентрация в сыворотке крови лептина отличалась большим числом корреляций с компонентами МС (табл. 3), взаимосвязь морфометрических характеристик жировой ткани с клинико-метаболическими параметрами мы посчитали целесообразным изучать в группах пациентов с МС, выделенных по степени гиперлептинемии. Первую группу составили пациенты (n=10) с нормативным уровнем лептина в сыворотке крови (для женщин  $\leq 27,6$  нг/мл), вторую группу – с гиперлептинемией (n=17) [Миняйлова Н.Н. и соавт., 2009]. При этом мы учли, что пациенты обеих групп существенно не различались по большинству клинико-лабораторных показателей. Для решения вышеобозначенной задачи проведено построение корреляционных матриц, которые включали, с одной стороны, морфометрические показатели жировой ткани, с другой - все клинико-лабораторные маркеры МС. Следует отметить, что из всех изучаемых нами морфометрических параметров только значение ряда переменных диаметра адипоцитов и степени инфильтративных изменений жировой ткани были взаимосвязаны с компонентами МС.

При сопоставлении корреляционных матриц обеих групп обратили на себя внимание два принципиальных различия:

1. У пациентов 1-й группы диаметр адипоцитов имел прямую взаимосвязь с антропометрическими показателями периферического ожирения (ОБ, ООЖТ, ОПЖТ), тогда как у пациентов 2-й группы – наоборот, с признаками абдоминального ожирения (ОТ, ОТ/ОБ, СД, ОВЖТ).

2. У пациентов 1-й группы обнаружена обратная взаимосвязь между степенью инфильтративных изменений и клинико-лабораторными

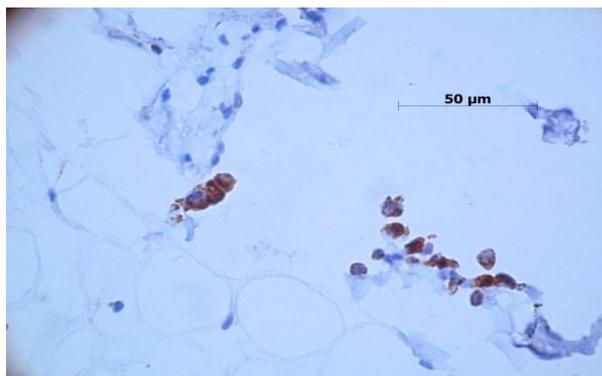
показателями МС, а у пациентов 2-й группы, напротив, обнаружены прямые сильные взаимосвязи морфометрических показателей, характеризующих инфильтрацию в жировой ткани и компонентов МС, включая концентрацию неоптерина в сыворотке крови, рассматриваемую нами в качестве неспецифического маркера воспаления.

Это подчеркивает сопряженность морфологических особенностей жировой ткани при ожирении с ее функциональной активностью. В этом разделе наше исследование не повторяет работы других авторов.

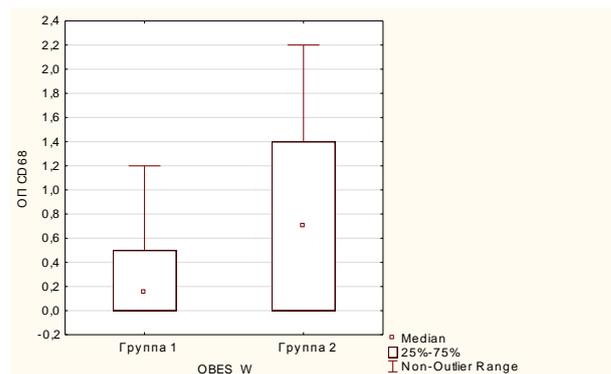
Для определения диагностической значимости клинико-лабораторных симптомов МС, включая уровень маркеров воспаления в крови, при оценке степени инфильтративных изменений жировой ткани проводился логистический регрессионный анализ, который позволил обнаружить положительную статистически значимую взаимосвязь количества инфильтратов в жировой ткани только с концентрацией неоптерина ( $R=0,495$ ,  $p=0,02$ ). При этом уравнение логистической регрессии имеет следующий вид:  $Y = \beta_0 + \beta_1 \times X$ , то есть  $\ln(\text{количество инфильтратов в } 1 \text{ мм}^2) = 1,788 + 0,685 \times \ln(\text{концентрация неоптерина в крови})$ . Таким образом, оценка концентрации неоптерина в сыворотке крови может быть предложена в качестве диагностического маркера воспаления жировой ткани, легко измеряемого в клинических условиях (патент на изобретение «Способ оценки активности воспаления жировой ткани при абдоминальном ожирении» RU 2561039 от 27.07.2015).

Межклеточные взаимодействия играют ключевую роль в регуляции клеточного гомеостаза. При этом наибольшей специфичностью обладает межклеточная сигнализация, реализуемая в процессе воспаления жировой ткани и осуществляемая путем непосредственного контактного взаимодействия клеток, в котором участвуют их поверхностные молекулы (CD-маркеры) [Хаитов Р.М., 2006].

Для оценки провоспалительного фенотипа висцеральной жировой ткани методом иммуногистохимии были использованы наборы МКАТ, позволяющие оценить выраженность всех компонентов тканевой воспалительной реакции (клеточного, сосудистого и фиброзного). Было установлено, что висцеральная жировая ткань экспрессирует в той или степени все изучаемые нами маркеры (CD3, CD20, CD25, CD31, CD34, CD36, CD68, Vimentin, TGF  $\beta$ ). Однако статистически значимое преобладание у пациентов с МС в отличие от группы сравнения было обнаружено только по уровню экспрессии CD68 (рис. 3, 4), что согласуется с результатами других авторов [Harman-Boehm I. et al., 2007; Баранова А.В., 2008].



**Рис. 3. Белая жировая ткань сальника пациентки с МС. Экспрессия CD68. Иммунопероксидазный метод. Окраска: диаминобензидин, гематоксилин**



**Рис. 4. Сравнительный анализ экспрессии CD68 (%) клетками жировой ткани у пациентов с МС и группы сравнения**  
Примечание: группа 1 – группа сравнения, группа 2 – пациенты с МС, ОП – объемная плотность (%)

Установлены положительные взаимосвязи уровня экспрессии ряда CD-маркеров с объемной плотностью и количеством инфильтратов (табл. 13).  
**Таблица 13 - Статистически значимые ( $p < 0,05$ ) корреляционные взаимосвязи ( $r$ ) иммунофенотического состава клеток жировой ткани и ее морфометрическими характеристиками**

Показатель	Объемная плотность инфильтратов, $\text{мм}^3/\text{мм}^3$	Количество инфильтратов в $1 \text{ мм}^2$
CD3, %	-	0,357
CD36, %	0,505	0,575
CD68, %	-	0,374

Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о том, что обнаруженные при морфометрии клеточные инфильтраты в висцеральной жировой ткани образованы CD3+лимфоцитами, а также CD36+ и CD68+макрофагами. Однако со степенью ожирения имел статистически значимую положительную взаимосвязь только уровень CD68+клеток в жировой ткани: с массой тела ( $r=0,342$ ,  $p < 0,05$ ), с ОПЖТ ( $r=0,355$ ,  $p < 0,05$ ).

Воспаление всегда сопровождается окислительным стрессом, при этом механизм активации свободнорадикального окисления в жировой ткани при МС изучен недостаточно. Обнаруженное нами статистически значимое преобладание уровня АФК как в адипоцитах, так и в МСК у пациентов с МС (табл. 14), а также наличие большого числа статистически значимых взаимосвязей между уровнем АФК в клетках жировой ткани и клинико-лабораторными симптомами МС, включая маркеры воспаления (СРБ) и адипокины (табл. 15), определяют диагностическую значимость данного показателя и дополняют имеющиеся на сегодня данные литературы по этому вопросу.

**Таблица 14 - Особенности спонтанной продукции активных форм кислорода клетками жировой ткани [Me (LQ; UQ)]**

Показатель	Группа сравнения	Пациенты с МС	p
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

Взаимосвязь уровня спонтанной продукции АФК и адипокинов свидетельствует о способности АФК, помимо регуляторных функций, выполнять функции вторичных посредников гормонов.

**Таблица 15 - Статистически значимые (p<0,05) корреляционные взаимосвязи (r) между клинико-лабораторными симптомами МС и уровнем продукции АФК клетками жировой ткани**

Показатель	МСК, усл. ед.	Адипоциты, 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
вчСРБ, мг/л	-	0,927
Адипонектин, нг/мл	-0,929	-0,900
Висфатин, нг/мл	0,786	-

Иммунная система располагает разнообразными возможностями саморегуляции, в том числе опосредованными цитокинами. Способность продуцировать и секретировать эти белковые модуляторы присуща практически всем ядродержащим клеткам макроорганизма, к каковым также относятся и клетки жировой ткани [Симбирцев А.С., 2004].

Было обнаружено, что в супернатантах фрагментов жировой ткани и выделенных клеточных популяций (адипоцитов и МСК) определяются практически все (исключение IL-2) исследованные нами цитокины в той или иной концентрации как в основной группе, так и в группе сравнения. При этом было важно учесть, что биоптат представлен всеми клеточными популяциями жировой ткани, включая иммунокомпетентные клетки – основные источники биологически активных веществ [Шварц В., 2009].

Сравнительный анализ цитокинового состава супернатантов позволил установить статистически значимое преобладание спонтанной продукции биоптатом жировой ткани у пациентов с МС, в отличие от группы сравнения (лиц без признаков МС), ряда провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-8, MCP-1) (табл. 16). IL-8 и MCP-1 являются хемокинами, они стимулируют

хемотаксис иммунокомпетентных клеток и способствует инфильтративным изменениям тканей [Ярилин А.А., 1999].

Статистически значимых различий уровня спонтанной продукции цитокинов адипоцитами и МСК (за исключением продукции TNF- $\alpha$ ) выявлено не было. Данный факт позволяет сделать предположение о том, что высокий уровень продукции провоспалительных цитокинов биоптатов жировой ткани при МС и абдоминальном ожирении обусловлен иммунокомпетентными клетками, которые были нами обнаружены в жировой ткани на предыдущем этапе исследования.

**Таблица 16 - Уровень спонтанной продукции цитокинов адипоцитами, мезенхимальными стромальными клетками и биоптатом жировой ткани пациентов с МС и группы сравнения [Me (LQ; UQ)]**

Показатель	Группа сравнения	Пациенты с МС	p
IL-1 $\beta$ , пг/мл			
Биоптат ЖТ	9,84 (1,72;15,5)	32,8 (17,3;136,3)	0,04310
Адипоциты	0,10 (0;0,30)	0,18 (0,06;0,49)	0,30582
МСК	0,12 (0,04;0,30)	0,14 (0,00;0,54)	0,78289
IL-2, пг/мл			
Биоптат ЖТ	0,00 (0,00;0,40)	0,00 (0,00;0,13)	0,60085
Адипоциты	0,00 (0,00;0,00)	0,00 (0,00;0,00)	0,55462
МСК	0,00 (0,00;0,00)	0,00 (0,00;0,00)	0,63801
IL-4, пг/мл			
Биоптат ЖТ	2,74 (2,15;3,29)	4,62 (3,45;5,55)	0,17006
Адипоциты	2,36 (2,15;2,38)	3,77 (3,25;6,56)	0,09995
МСК	1,93 (1,63;2,36)	3,83 (3,27;5,01)	0,06492
IL-6, пг/мл			
Биоптат ЖТ	329,7 (284,3;343,9)	313 (284,6;329,7)	0,42376
Адипоциты	0,00 (0,00;0,00)	0,00 (0,00;0,26)	0,34766
МСК	0,82 (0,00;6,29)	0,36 (0,00;5,39)	0,98414
IL-8, пг/мл			
Биоптат ЖТ	212,5 (30,6;249,1)	281,5 (240,6;313,4)	0,01987
Адипоциты	2,13 (0,01;4,92)	5,42 (0,91;9,66)	0,11704
МСК	2,92 (0,43;8,63)	5,20 (2,38;38,3)	0,26709
IL-10, пг/мл			
Биоптат ЖТ	28,3 (22,3;50,9)	25,0 (8,75;40,7)	0,56806
Адипоциты	-	-	-
МСК	-	-	-
IFN- $\gamma$ , пг/мл			
Биоптат ЖТ	7,74 (5,83;8,20)	6,39 (2,93;8,31)	0,34085
Адипоциты	6,32 (4,34;6,97)	5,16 (4,27;8,31)	0,78446
МСК	6,20 (4,86;6,79)	5,45 (3,6;6,63)	0,41750
TNF- $\alpha$ , пг/мл			
Биоптат ЖТ	17,5 (14,4;46,6)	17,7 (9,67;42,9)	0,34986
Адипоциты	0,00 (0,00;1,25)	0,57 (0,00;8,64)	0,16517
МСК	0,00 (0,00;1,21)	3,75 (0,96;10,6)	0,01642
MCP-1, пг/мл			
Биоптат ЖТ	98,8 (65,9;2110,5)	1322,5 (108,4;2693,5)	0,05399
Адипоциты	5,00 (0,00;5,54)	2,02 (0,00;5,00)	0,22197
МСК	5,11 (0,00;5,75)	5,00 (0,00;8,03)	0,85018

Диагностическая значимость цитокинового репертуара клеток жировой ткани подтвердилась большим числом статистически значимых взаимосвязей ( $p < 0,05$ ) концентраций провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-8, MCP-1, IFN- $\gamma$ ) в супернатантах с выраженностью проявлений МС, включая маркеры острой фазы воспаления, что позволяет сделать заключение о вкладе жировой ткани в общую воспалительную реакцию.

Полагают, что секретируемые клеткой цитокины действуют преимущественно локально. Их влияние распространяется аутокринно (на клетки-продуценты), паракринно (на клетки микроокружения) и реже эндокринно (на удаленные клетки) [Ревякина В.А. и соавт., 2000].

Согласно условиям эксперимента, нами предпринята попытка оценить особенности паракринной, аутокринной регуляции межклеточных взаимодействий цитокинами, секретируемыми клетками висцеральной жировой ткани. Для этого производились многочисленные корреляционные сопоставления, которые позволили обнаружить регулируемые аутокринно и паракринно цитокинопосредованные межклеточные (адипоциты и МСК) взаимодействия. Усиленное кровоснабжение висцеральной жировой ткани и развитая ее иннервация при ожирении является хорошим условием также и для эндокринной регуляции межклеточных взаимодействий. С целью установления факта цитокинопосредованных отношений между клетками жировой ткани и мононуклеарными лейкоцитами крови проводили построение корреляционной матрицы, включавшей, с одной стороны, спонтанную продукцию цитокинов мононуклеарными лейкоцитами крови, с другой стороны, клетками жировой ткани.

Проведенные сопоставления позволяют сделать заключение о том, что вклад жировой ткани в общую воспалительную реакцию реализуется не только путем системного действия выделяемых ею адипокинов и АФК, но и путем регулируемых эндокринно сложных цитокинопосредованных взаимодействий клеток жировой ткани и мононуклеарных лейкоцитов крови.

Сравнительный анализ уровней экспрессии матричной РНК методом ПЦР ряда цитокинов (IL1 $\beta$ , IL6, IL8, TNF) и адипокинов (ADIPOQ, LEP, RETN, NAMPT) жировой ткани у пациентов с МС и группы сравнения показал, что висцеральная жировая ткань способна экспрессировать в той или степени гены всех цитокинов и адипокинов. Тем не менее, статистически значимые различия в группах были обнаружены только по уровню экспрессии *Adipoq* (ген адипонектина). Как и следовало ожидать, уровень экспрессии мРНК этого адипокина у пациентов без признаков МС был существенно выше (2,343 (2,248;2,546) усл. ед. по сравнению с 0,817 (0,588;1,336)) усл. ед. ( $p < 0,05$ ). Это позволяет считать низкий уровень экспрессии гена адипонектина в жировой ткани дополнительным фактором риска развития ожирения и МС.

Механизм воспаления при МС, отражающий вклад жировой ткани в этот процесс представлен на рисунке 5.

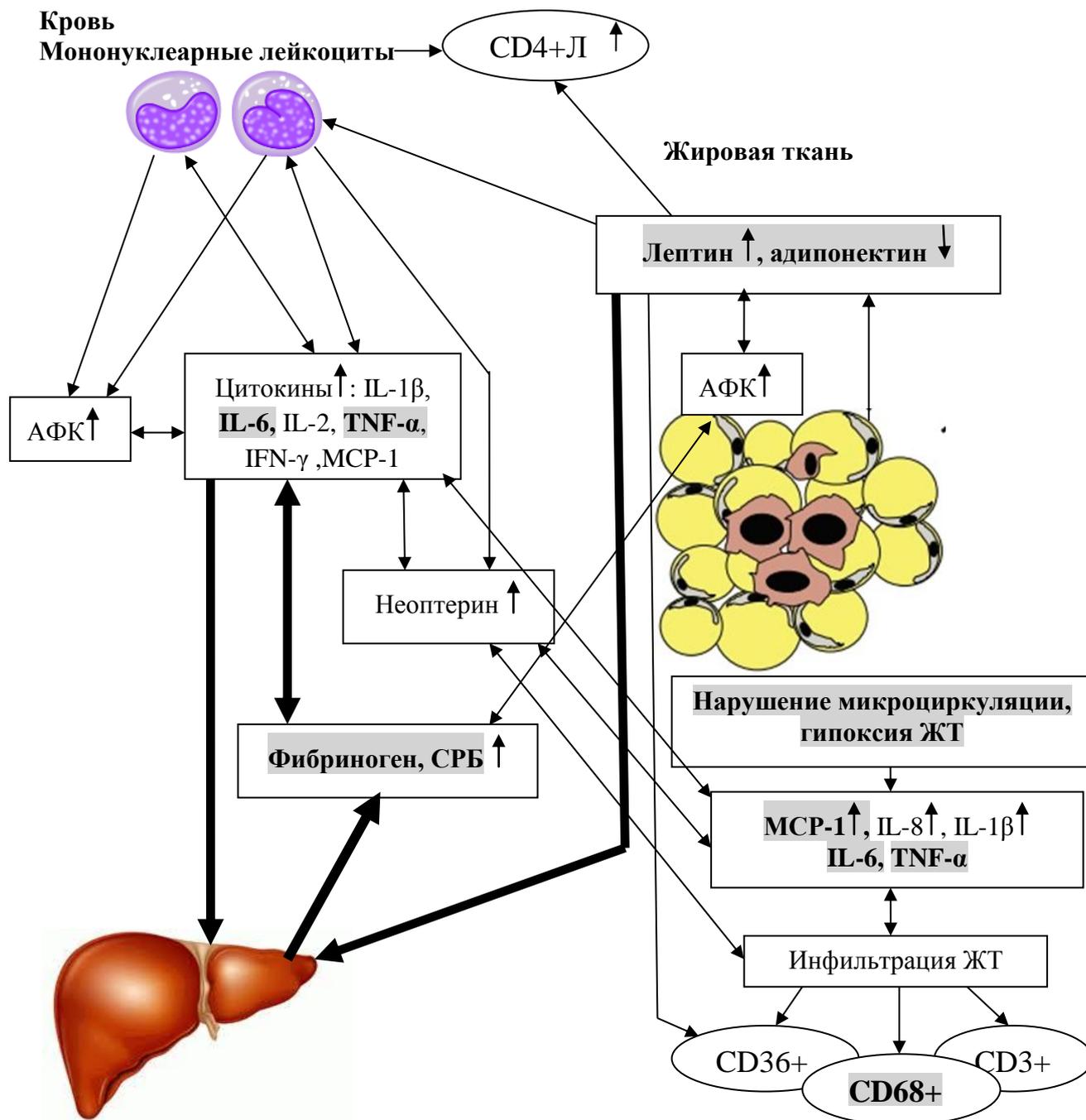


Рис. 5. Патогенез воспалительного процесса при метаболическом синдроме: вклад воспаления жировой ткани (по данным Hosogai N. et al., 2007; Harman-Boehm I. et al., 2007; Kalurahana N.S. et al., 2011; Фонсека В., 2011) (выделено жирным и серым) и по результатам собственных исследований

### Качество жизни пациентов с МС: взаимосвязь с маркерами воспаления и адипокиновым дисбалансом

Снижение КЖ пациентов с МС может быть обусловлено как разнообразием его клинических проявлений и наличием ассоциированных с ним заболеваний, так и необходимостью одномоментного приема большого количества лекарственных средств. Цель современной терапии заболеваний ассоциированных с МС – это предотвращение сердечно-сосудистых

осложнений при сохранении удовлетворительного уровня КЖ пациента [Погосова Н.В. и соавт., 2010]. Для достижения необходимого терапевтического эффекта и предотвращения снижения КЖ следует учитывать влияние на этот показатель как самого МС, так и отдельных его компонентов.

Изучение параметров КЖ у пациентов с заболеваниями, ассоциированными с МС, уже проводилось другими исследователями [Тепляков А.Т. и соавт., 2001; Кашерининов Ю.А. и соавт., 2004; Воронкова Н.Б. и соавт., 2005; Хохлов А.Л. и соавт., 2006; Oh E.G. et al., 2008; Chen X. et al., 2011]. Различия в дизайне, методах исследования и статистических приемах, вероятно, могут объяснить противоречивые результаты разных авторов. Этим отчасти объясняется и наш интерес к данной проблеме, который стал основанием для изучения КЖ в трех независимых выборках пациентов с признаками МС с использованием разных методов исследования.

### 1. Качество жизни пациентов ИБС в сочетании с МС, перенесших инфаркт миокарда (1-я группа)

Для установления влияния компонентов МС на КЖ произведено было построение корреляционной матрицы, которая включала показатели КЖ по анкете EORTC QLQ CORE 30, с одной стороны, и клинико-лабораторные характеристики МС, – с другой. Обнаружено, что показатель физической активности пациентов с МС, перенесших инфаркт миокарда, был негативно связан только с индексом массы тела ( $r=-0,3$ ;  $p=0,011$ ). Отсутствие статистически значимых взаимосвязей КЖ с другими компонентами МС у этой группы пациентов можно, отчасти, объяснить влиянием активной медикаментозной терапии (гипотензивной, сахароснижающей, гиполипидемической).

### 2. Качество жизни пациентов ИБС в сочетании с МС (2-я группа)

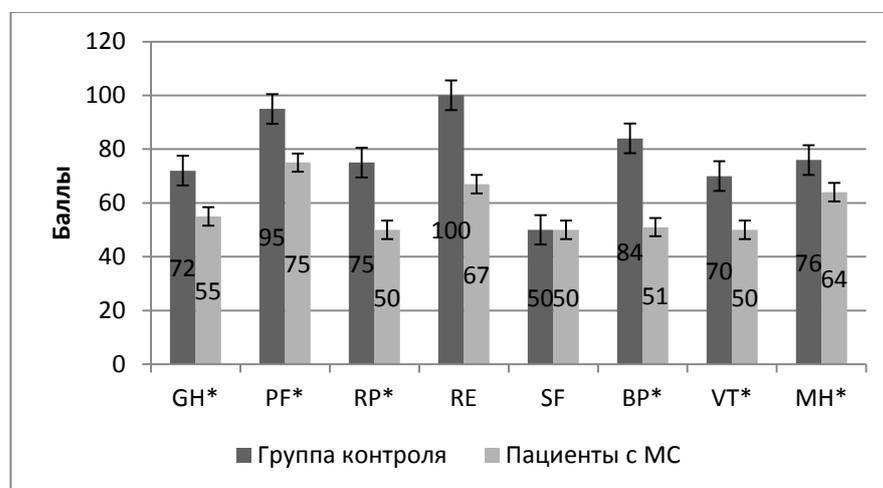
Сравнительный анализ показателей КЖ больных и группы контроля показал, что в обследованной группе пациентов по абсолютному большинству шкал опросника MOS SF – 36<sup>®</sup> КЖ значение параметров статистически значимо ниже, чем в контрольной группе.

Корреляционный анализ показал обратную взаимосвязь между показателями КЖ и рядом маркеров МС. При этом наибольшее число взаимосвязей было обнаружено для уровня КЖ по шкале RP (влияние физического состояния на ролевое функционирование): с антропометрическими параметрами, характеризующими выраженность абдоминального ожирения - с ОТ ( $r=-0,246$ ;  $p<0,05$ ), ОТ/ОБ ( $r=-0,256$ ;  $p<0,05$ ) и сагиттальным абдоминальным диаметром ( $r=-0,236$ ;  $p<0,05$ ), а также с концентрацией глюкозы в сыворотке крови ( $r=-0,228$ ;  $p<0,05$ ). Обнаружена статистически значимая взаимосвязь по шкале RE (влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование) с вЧСРБ ( $r=-0,296$ ;  $p<0,05$ ) и с систолическим артериальным давлением ( $r=-0,253$ ;  $p<0,05$ ).

### 3. Качество жизни пациентов с ГБ, ассоциированной с МС (3-я группа)

Уровень КЖ этой группы пациентов также оценивался с применением

опросника MOS SF – 36<sup>®</sup>. Обнаруженные нами более низкие показатели КЖ пациентов с МС по сравнению с контролем были вполне ожидаемы (рис. 6) и согласуются с данными литературы [Кашерининов Ю.А. и соавт., 2004].



**Рис. 6. Сравнительная оценка показателей качества жизни [Me (LQ; UQ)] у пациентов с МС и группы контроля**

Отсутствие в доступной литературе убедительных данных о взаимосвязи показателей КЖ с адипокиновым дисбалансом и маркерами воспаления при МС стало основанием для проверки данной гипотезы. С этой целью проводился корреляционный анализ (табл. 17).

**Таблица 17 - Статистически значимые ( $p < 0,05$ ) корреляционные взаимосвязи ( $r$ ) между показателями КЖ (баллы) и клинико-лабораторными симптомами МС, а также уровнем маркеров воспаления в крови**

Показатель	GH	PF	RP	RE	SF	BP	VT	MH
Масса тела, кг	-0,276	-0,431	-0,376	-0,295	-	-0,427	-0,348	-
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	-0,264	-0,425	-0,393	-0,286	-	-0,392	-0,346	-
ОТ, см	-0,243	-0,477	-0,392	-0,292	-	-0,394	-0,346	-
ОБ, см	-0,216	-0,422	-0,401	-0,319	-	-0,361	-0,310	-
ОТ/ОБ	-	-0,284	-	-	-	-	-	-
СД, см	-0,260	-0,385	-0,300	-0,286	-	-0,341	-0,313	-
ООЖТ, л	-0,287	-0,425	-0,376	-0,312	-	-0,429	-0,326	-
ОВЖТ, л	-0,257	-0,384	-0,297	-0,287	-	-0,340	-0,312	-
ОПЖТ, л	-0,278	-0,430	-0,384	-0,282	-	-0,439	-0,385	-
САД, мм рт.ст.	-0,296	-0,401	-0,220	-	-	-0,301	-0,385	-
ДАД, мм рт.ст.	-	-0,342	-	-	-	-	-	-
Глюкоза, ммоль/л	-0,309	-0,250	-0,207	-	-	-0,246	-	-
ТАГ, ммоль/л	-	-0,243	-0,217	-0,226	-	-0,213	-	-
МК, моль/л	-	-	-	-0,233	-	-0,194	-	-
Инсулин, мкМЕд/мл	-	-0,316	-	-	-	-0,265	-	-
НОМА-IR	-	-0,358	-0,300	-0,277	-	-0,299	-0,258	-
Лептин, нг/мл	-	-0,632	-0,541	-0,434	-	-0,460	-0,393	-
Неоптерин, нмоль/л	-	-0,477	-0,420	-	-	-0,329	-0,341	-0,395

Продолжение таблицы 17

Показатель	GH	PF	RP	RE	SF	BP	VT	MH
вчСРБ, мг/л	-0,306	-0,338	-0,342	-0,244	-	-0,401	-0,345	-0,264
Фибриноген, г/л	-	-0,312	-	-	-	-0,251	-	-

Установлены отрицательные корреляционные взаимосвязи показателей КЖ не только со всеми компонентами МС (степенью абдоминального ожирения, уровнем АД, выраженностью триацилглицеролемии и гипергликемии), но также с концентрацией в сыворотке крови лептина, инсулина, индексом инсулинорезистентности и уровнем маркеров системного воспаления (вчСРБ, фибриноген и неоптерин).

Для более глубокого понимания влияния активности воспаления на КЖ у пациентов с МС изучены взаимосвязи концентраций про- и противовоспалительных цитокинов в супернатантах мононуклеарных лейкоцитов и уровня спонтанной продукции АФК последними с показателями КЖ опросника SF – 36® (табл. 18).

**Таблица 18 - Статистически значимые ( $p < 0,05$ ) корреляционные взаимосвязи (r) между показателями КЖ (баллы), уровнем спонтанной продукции цитокинов и АФК мононуклеарными лейкоцитами крови**

Показатель	GH	PF	RP	RE	SF	BP	VT	MH
IL-1 $\beta$ , пг/мл	-0,320	-0,330	-0,384	-	-0,335	-0,331	-	-
IL-8, пг/мл	-	-	-	-	-0,339	-	-0,265	-
TNF- $\alpha$ , пг/мл	-0,323	-	-	-	-	-	-	-0,259
МСР-1, пг/мл	-	-0,289	-	-	-	-	-	-0,272
АФК, усл. ед. ( <i>in vitro</i> )								
- лимфоциты	-	-0,360	-0,204	-0,261	-0,252	-0,320	-0,219	-
- моноциты	-	-0,320	-	-	-	-0,261	-	-

Таким образом, полученные нами результаты о взаимосвязи гиперлептинемии, концентрации белков острой фазы, спонтанной продукции провоспалительных цитокинов и АФК мононуклеарными лейкоцитами крови с большинством показателей КЖ (SF-36) у пациентов с МС, при отсутствии данных в доступной литературе по этому вопросу, могут стать основанием для более глубокого изучения роли лептина, факторов воспаления и окислительного стресса в патогенезе заболеваний, ассоциированных с МС.

### **Особенности плейотропного противовоспалительного действия аторвастатина при МС. Поиск молекулярных и клеточных мишеней**

Установленная нами и другими исследователями значительная роль воспалительного процесса в патогенезе МС и ассоциированных с ним заболеваний, существенного влияния его на КЖ позволяют считать актуальным вопрос о поиске эффективной медикаментозной противовоспалительной терапии для больных данной категории и о расшифровке механизмов действия, уже применяемых в клинической практике фармакологических препаратов.

Одним из принципов первичной и вторичной профилактики патологических процессов, объединенных рамками МС, является также медикаментозная коррекция гиперхолестеролемии и дислипидемии как ведущих предикторов неблагоприятных исходов [Российские рекомендации V пересмотр, 2012]. Среди разных групп липидкорректирующих препаратов наиболее эффективными и популярными остаются ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (статины), радикально изменившие подход к первичной и вторичной профилактике ишемической болезни сердца и поражений других сосудов атеросклеротического генеза.

Однако значительный интерес клиницистов и исследователей к данной группе препаратов, включая аторвастатин, в последнее время обусловлен не столько гиполипидемической активностью, сколько открытием их плейотропных положительных эффектов, предположительно не связанных с основным действием.

К плейотропным эффектам аторвастатина, являющимся предметом изучения данного исследования, относятся противовоспалительное действие, антиоксидантный эффект, способность влиять на адипокиновый дисбаланс (табл. 19) и КЖ пациентов с МС.

**Таблица 19 - Сравнительный анализ лабораторных показателей сыворотки крови у пациентов с МС в условиях лечения аторвастатином [Ме (LQ; UQ)]**

Показатель	До лечения	После лечения	p
Глюкоза, ммоль/л	5,41 (4,79;6,85)	5,63 (5,28;6,34)	0,34958
ОХС, ммоль/л	5,74 (5,00;6,26)	4,40 (3,80;5,42)	0,00004
ТАГ, ммоль/л	1,73 (1,17;2,09)	1,33 (0,99;2,02)	0,02845
ЛПНП, ммоль/л	3,83 (3,31;4,84)	2,54 (2,07;3,43)	0,02844
ЛПВП, ммоль/л	1,32 (1,18;1,61)	1,37 (1,25;1,52)	0,17819
НЭЖК, ммоль/л	0,63 (0,32;0,89)	0,43 (0,27;0,59)	0,00045
МК, ммоль/л	283,5 (224,5;366,5)	270,5 (228,5;345,0)	0,05001
Лактат, ммоль/л	3,41 (2,69;4,10)	2,77 (2,44;3,70)	0,00204
АЛТ, ед/л	21,5 (16,0;31,0)	29,0 (21,0;36,0)	0,00060
АСТ, ед/л	20,5 (17,5;26,0)	21,0 (20,0;26,0)	0,22237
КФК, ед/л	99,5 (72,5;116,5)	99,0 (71,0;131,0)	0,90438
вчСРБ, мг/л	2,35 (0,45;7,05)	1,38 (0,31;4,18)	0,00000
Фибриноген, г/л	3,40 (2,94;3,81)	3,37 (3,00;3,90)	0,79386
Неоптерин, нмоль/л	3,82 (2,82;6,97)	3,40 (2,86;4,84)	0,00007
Лептин, нг/мл	44,4 (16,6;82,9)	38,5 (22,2;68,1)	0,00011
Адипонектин, нг/мл	25,3 (19,1;33,5)	20,8 (14,4;25,9)	0,02020
Резистин, нг/мл	4,58 (3,78;5,66)	4,58 (3,91;6,28)	0,74988
Висфатин, нг/мл	28,2 (21,6;28,8)	20,7 (19,6;27,9)	0,00011
Инсулин, мкМЕД/мл	19,1 (12,4;24,1)	14,9 (12,0;21,8)	0,02145
НОМА-IR	4,72 (3,03;7,48)	4,03 (3,15;5,83)	0,07203

Основным эффектом в фармакодинамике аторвастатина считают его гиполипидемическое действие, проявляющееся в снижении содержания в

сыворотке крови атерогенных фракций холестерина [Гайковская Л.Б. и соавт., 2011]. Так, об эффективности проведенного лечения можно судить на основании статистически и клинически значимого уменьшения концентраций в сыворотке крови ОХС, ТАГ, ЛПНП и НЭЖК. О безопасности данной терапии свидетельствует незначительная динамика концентраций в сыворотке крови глюкозы, трансаминаз и КФК. Из перечисленных показателей только активность аланинаминотрансферазы имела статистически значимое увеличение, однако медиана и верхний квартиль этого показателя не превышали нормальных значений. О положительном плеiotропном действии на метаболизм 8-недельной терапии аторвастатином позволяет судить статистически значимое ( $p < 0,05$ ) снижение концентраций в сыворотке крови МК, лактата, инсулина и тенденция к снижению уровня индекса НОМА-IR ( $p > 0,05$ ).

Влияние статинов на адипокиновый дисбаланс также является предметом нашего интереса, так как по данному вопросу литературные данные весьма противоречивы. Способность статинов снижать уровень лептина [Силонова А.А. и соавт., 2012], адипонектина [Forst T. et al., 2007] и висфатина [Kostapanos M.S. et al., 2008] уже была описана ранее некоторыми авторами, что согласуется с нашими результатами. При этом другие исследователи данных изменений не находили [Огуркова О.Н. и соавт., 2010]. Полагают, что способность статинов оказывать влияние на адипокиновый дисбаланс также определяется выбором препарата, а именно зависит от его гидро- и липофильности, от дозы и длительности приема [Шварц В.Я., 2012].

О противовоспалительной активности аторвастатина свидетельствует статистически значимое снижение концентраций маркеров воспаления в крови (вчСРБ и неоптерин). В связи с тем, что любой воспалительный процесс реализуется при участии иммунокомпетентных клеток, активированных различными повреждающими факторами и выделяющих биологически активные вещества (цитокины) и АФК [Часовских Н.Ю. и соавт., 2009], ингибирование последних рассматривается как один из возможных подходов к лечению МС и ассоциированных с ним заболеваний.

Данные по изучению влияния статинов на спонтанную продукцию цитокинов мононуклеарными лейкоцитами крови *in vivo* и *in vitro* немногочисленны и фрагментарны [Ширинский И.В. и соавт., 2008; Blaschke S. et al., 2009; Гольдерова А.С. и соавт., 2013]. Различия в дизайне исследований и используемых статистических приемах затрудняют сопоставление результатов разных авторов, чем обусловлен наш интерес к данной проблеме.

Полученные нами сведения о статистически значимом снижении уровня спонтанной продукции мононуклеарными лейкоцитами крови на фоне лечения аторвастатином ряда провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  и отсутствие значительной динамики уровней других цитокинов (табл. 20) свидетельствуют об избирательном действии статинов, которое может

зависеть от выбора самого препарата, его дозы и продолжительности терапии [Драпкина О.М. и соавт., 2012; Барбараш О.Л. и соавт., 2013].

**Таблица 20 - Динамика уровня спонтанной продукции цитокинов мононуклеарными лейкоцитами крови у пациентов с МС на фоне 8-недельной терапии аторвастатином [Ме (LQ; UQ)]**

Показатель	До лечения	После лечения	p
IL-1 $\beta$ , пг/мл	129,4 (97,5;186,2)	69,5 (44, 8;129,8)	0,00509
IL-2, пг/мл	0,80 (0,00;1,99)	0,40 (0,00;1,33)	0,42843
IL-4, пг/мл	1,41 (0,59;2,79)	1,78 (1,11;3,13)	0,89586
IL-6, пг/мл	350,2 (290,6;370,1)	329,7 (135,4;352,6)	0,05128
IL-8, пг/мл	262,1 (240,2;298,6)	257,9 (240,6;277,2)	0,34629
IL-10, пг/мл	34,3 (7,59;128,1)	51,2 (25,3;76,0)	0,49791
IFN- $\gamma$ , пг/мл	10,7 (6,93;14,9)	8,80 (1,60;13,3)	0,22041
TNF- $\alpha$ , пг/мл	59,5 (20,5;119,5)	32,7 (15,9;54,5)	0,00105
MCP-1, пг/мл	1963,0 (989,5;2231,0)	1708,0 (657,8;2132,0)	0,13973

В таблице 21 представлена динамика иммунофенотипического состава мононуклеарных лейкоцитов крови и уровня спонтанной продукции ими АФК на фоне проводимого лечения.

**Таблица 21 - Динамика субпопуляционного состава мононуклеарных лейкоцитов крови и спонтанной продукции ими АФК пациентов с МС на фоне 8-минедельной терапии аторвастатином [Ме (LQ; UQ)]**

Показатель	До лечения	После лечения	p
CD4+ лимф., % ( <i>ex vivo</i> )	55,5 (51,4;58,9)	52,4 (41,9;58,8)	0,0186
CD4+лимф., % ( <i>in vitro</i> )	48,5 (41,5;52,1)	45,2 (40,1;51,6)	0,0008
CD8+лимф., % ( <i>ex vivo</i> )	30,7 (28,9;34,7)	38,9 (32,3;44,7)	0,0342
CD8+лимф., % ( <i>in vitro</i> )	30,3 (25,7;34,1)	31,8 (27,9;36,2)	0,0000
CD36+мон., % ( <i>ex vivo</i> )	100,0 (99,9;100,0)	97,4 (89,1;99,3)	0,0801
CD36+мон., % ( <i>in vitro</i> )	100,0 (99,8;100,0)	98,2 (97,1;99,0)	0,8554
Уровень АФК, усл. ед. ( <i>ex vivo</i> )			
- лимфоциты	0,487 (0,183;1,579)	0,151 (0,139;0,218)	0,0281
- моноциты	2,047 (0,817;2,630)	0,556 (0,447;0,821)	0,0229
Уровень АФК, усл. ед. ( <i>in vitro</i> )			
- лимфоциты	0,269 (0,141;0,456)	0,081 (0,061;0,135)	0,0000
- моноциты	1,412 (1,192;3,372)	0,737 (0,516;0,963)	0,0000

Обращает на себя внимание тот факт, что на фоне лечения произошло снижение относительного числа CD4+лимфоцитов и повышение относительного количества CD8+лимфоцитов. Данные результаты можно

объяснить иммуномодулирующим действием статинов [Ширинский И.В. и соавт., 2008].

Статистически значимое уменьшение спонтанной продукции АФК мононуклеарными лейкоцитами на фоне 8-недельной терапии аторвастатином свидетельствует о его антиоксидантном действии и частично объясняет способность статинов положительно влиять на качество жизни.

Установленные нами положительные взаимосвязи концентраций в крови белков острой фазы и уровня спонтанной продукции цитокинов мононуклеарными лейкоцитами (табл. 8), а также данные литературы позволяют предполагать, что в основе противовоспалительного действия статинов лежит, с одной стороны, их способность непосредственно благотворно влиять на функциональное состояние мононуклеарных лейкоцитов, уменьшая продукцию в них провоспалительных цитокинов (основных стимуляторов синтеза белков острой фазы), с другой стороны, этот эффект достигается опосредованно через уменьшение синтеза лептина, а также снижение его влияния на продукцию цитокинов и АФК иммунокомпетентными клетками. И, наконец, противовоспалительный эффект может быть связан с основным гиполипидемическим действием этой группы препаратов, поскольку известно, что окисленные ЛПНП, связываясь с иммунокомпетентными клетками, стимулируют продукцию ими цитокинов [Инжутова А.И., 2009].

Динамика концентраций цитокинов в супернатантах мононуклеарных лейкоцитов, полученных после инкубации клеток с аторвастатином, подтверждает предположение о непосредственном ингибирующем влиянии этого препарата на спонтанную продукцию некоторых провоспалительных цитокинов (IL-6 и MCP-1) иммунокомпетентными клетками. Отмечена также тенденция к снижению концентрации IL-1 $\beta$  ( $p > 0,05$ ) (табл. 22).

**Таблица 22 - Влияние аторвастатина на уровень спонтанной продукции цитокинов и активных форм кислорода мононуклеарными лейкоцитами крови у пациентов с метаболическим синдромом (*in vitro*) [Me (LQ; UQ)]**

Показатель	Исходный уровень продукции	После добавления аторвастатина	p
IL-1 $\beta$ , пг/мл	129,4 (62,9;206,0)	112,5 (64,1;161,9)	0,07119
IL-4, пг/мл	1,93 (1,11;3,81)	3,25 (1,52;5,12)	0,87533
IL-6, пг/мл	295,8 (85,2;357,2)	112,6 (14,9;254,7)	0,03442
IL-8, пг/мл	258,1 (237,7;284,0)	256,3 (240,6;290,5)	0,38819
IFN- $\gamma$ , пг/мл	8,00 (2,40;12,3)	2,40 (0,54;9,87)	0,53369
TNF- $\alpha$ , пг/мл	28,6 (11,4;77,6)	20,3 (10,1;98,6)	0,75368
MCP-1, пг/мл	1263,0 (464,8;2045,0)	411,2 (151,0;913,5)	0,00222
Уровень АФК, усл. ед.			
- лимфоциты	0,190 (0,144;0,296)	0,201(0,120;0,292)	0,55545
- моноциты	1,203 (0,784;1,515)	0,985 (0,748;1,311)	0,37643

Отсутствие статистически значимой динамики концентрации TNF- $\alpha$  в присутствии аторвастатина в условиях *in vitro* при существенном снижении уровня этого цитокина *in vivo* на фоне 8-недельной терапии позволяет предположить, что непосредственного ингибирующего влияния изучаемый статин на этот цитокин не оказывает, а действует опосредованно, через уменьшение синтеза лептина. Данное умозаключение подтверждается установленной нами ранее положительной взаимосвязью между концентрацией лептина в сыворотке крови и уровнем спонтанной продукцией TNF- $\alpha$  мононуклеарными лейкоцитами. Обращает на себя внимание значительное снижение концентрации MCP-1 в супернатантах мононуклеарных лейкоцитов в условиях *in vitro*, что позволяет думать о непосредственном ингибирующем влиянии аторвастатина на этот хемокин, при этом значительной динамики концентрации последнего не произошло на фоне лечения ( $p > 0,05$ ). Этот раздел работы требует дополнительного изучения динамики спонтанной продукции MCP-1 мононуклеарными лейкоцитами на фоне лечения аторвастатином, возможно, с использованием разных дозировок и продолжительности лечения.

Отсутствие значительной динамики уровня продукции АФК (табл. 24) после инкубации взвеси мононуклеарных лейкоцитов с аторвастатином позволяет думать об отсутствии непосредственного влияния аторвастатина на способность иммунокомпетентных клеток продуцировать АФК, и является основанием для предположения о том, что в основе антиоксидантного действия аторвастатина лежит снижение концентрации лептина (индуктора окислительного стресса), с одной стороны, и подтвержденная результатами других исследователей [Щукин Ю.В. и соавт., 2008] активация антиоксидантных систем организма – с другой.

Еще одним плеiotропным эффектом статинов является повышение уровня КЖ, механизм которого до конца не ясен. На рисунке 7 представлены динамика значений показателей на фоне лечения аторвастатином у пациентов с МС.

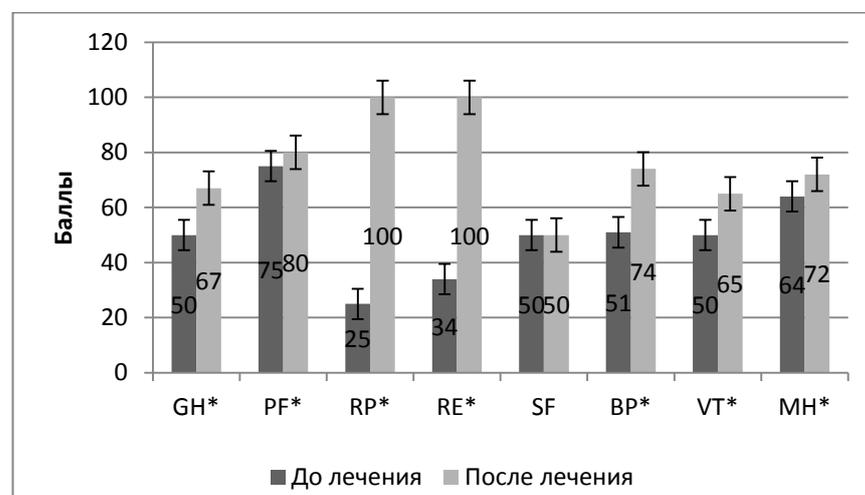


Рис. 7. Динамика показателей КЖ [Me (LQ; UQ)] у пациентов с МС в ходе 8-недельной терапии аторвастатином

В настоящее время остается спорным вопрос о взаимосвязи противовоспалительного действия статинов с их основным терапевтическим эффектом. Для того чтобы выявить взаимосвязь основного липидкорректирующего действия и плейотропного противовоспалительного эффекта аторвастатина, проводился корреляционный анализ между динамикой ( $\Delta$ , %) показателей липидного спектра с одной стороны, и динамикой ( $\Delta$ , %) всех показателей, характеризующих противовоспалительный статус, – с другой (табл. 23).

**Таблица 23 - Статистически значимые ( $p < 0,05$ ) корреляционные взаимосвязи ( $r$ ) между динамикой показателей липидного спектра и динамикой других лабораторных показателей МС на фоне лечения аторвастатином**

Показатель, $\Delta$ (%)	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	-
МК, ммоль/л	0,714	-	-

Примечание:  $\Delta$  – динамика

### ВЫВОДЫ

1. Дисбаланс клеточного звена иммунной системы у пациентов с метаболическим синдромом сопряжен с умеренным увеличением количества CD4+лимфоцитов крови, тесно связанным с гормонально-метаболическими нарушениями (выраженность абдоминального ожирения и артериальной гипертензии, нарушение углеводного и липидного обменов, гиперлептинемия) и активностью общей воспалительной реакции (концентрация СРБ в сыворотке крови).

2. Метаболические нарушения и адипокиновый дисбаланс при метаболическом синдроме ассоциированы с повышенной функциональной активностью мононуклеарных лейкоцитов крови: увеличением спонтанной продукции ими ряда провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  и МСР-1) и активных форм кислорода.

3. Взаимосвязь клинико-лабораторных симптомов метаболического синдрома (выраженность абдоминального ожирения, артериальной гипертензии, нарушение углеводного обмена), активности воспалительного процесса и активации свободнорадикального окисления с адипокиновым дисбалансом имеет гендерные особенности: для мужчин определяющее значение в этой взаимосвязи имеет гипoadипонектинемия, для женщин – гиперлептинемия.

4. К морфологическим характеристикам висцеральной жировой ткани при метаболическом синдроме следует отнести не только увеличение объемной плотности и диаметра адипоцитов, но и увеличение объемной плотности инфильтратов и их количества, коррелирующее с концентрацией неоптерина в крови. Гиперлептинемия детерминирует положительную взаимосвязь выраженности клинико-лабораторных симптомов

метаболического синдрома, включая общую воспалительную реакцию, с инфильтративными изменениями в жировой ткани.

5. В формировании инфильтративных изменений висцеральной жировой ткани при метаболическом синдроме непосредственное участие принимают CD3+лимфоциты, CD36+ и CD68+макрофаги. При этом наибольшее диагностическое значение имеет уровень экспрессии клетками жировой ткани CD68.

6. Провоспалительный статус висцеральной жировой ткани при метаболическом синдроме характеризуется повышенной функциональной активностью ее клеток: увеличением спонтанной продукции цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-8 и MCP-1) и содержания в них активных форм кислорода. Воспаление в висцеральной жировой ткани поддерживается посредством регулируемых аутокринно и паракринно цитокиноопосредованных межклеточных взаимодействий.

7. Вклад воспаления жировой ткани в воспалительный процесс в организме пациентов с метаболическим синдромом реализуется не только путем системного действия выделяемых ею адипокинов и активных форм кислорода, но и в результате регулируемых эндокринно сложных цитокиноопосредованных взаимодействий клеток жировой ткани и мононуклеарных лейкоцитов крови.

8. Уровень показателей качества жизни у пациентов с метаболическим синдромом имеет обратную взаимосвязь не только с выраженностью клинико-метаболических нарушений (степень абдоминального ожирения, артериальной гипертензии, нарушение углеводного и липидного обменов), но и с активностью общей воспалительной реакции (концентрация СРБ, неоптерина, фибриногена в крови, спонтанная продукция цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$  и MCP-1) мононуклеарными лейкоцитами крови), активацией свободнорадикального окисления (спонтанная продукция активных форм кислорода мононуклеарными лейкоцитами крови) и адипокиновым дисбалансом (гиперлептинемия).

9. Терапия аторвастатином пациентов с метаболическим синдромом в течение 8-ми недель характеризуется рядом плеiotропных эффектов: противовоспалительным (снижение концентраций СРБ и неоптерина в сыворотке крови, уменьшение экспрессии CD4+лимфоцитами крови, спонтанной продукции мононуклеарными лейкоцитами провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ )), антиоксидантным (снижение спонтанной продукции мононуклеарными лейкоцитами активных форм кислорода), влиянием на адипокиновый дисбаланс (снижение концентраций в сыворотке крови лептина, адипонектина и висфатина) и повышением качества жизни.

10. В основе противовоспалительного и антиоксидантного эффектов аторвастатина лежит как непосредственное ингибирующее влияние на продукцию одних провоспалительных цитокинов (IL-6 и MCP-1) мононуклеарными лейкоцитами крови, так и опосредованное влияние препарата на продукцию других цитокинов (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) и активных форм

кислорода через уменьшение синтеза лептина и основной липидкоррегирующий эффект.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для контроля за течением заболеваний, ассоциированных с метаболическим синдромом, и эффективностью проводимой терапии целесообразно проводить мониторинг концентраций белков острой фазы в сыворотке крови, включая неоптерин, уровень которого отражает выраженность инфилтративных изменений в висцеральной жировой ткани.

2. Показания для назначения аторвастатина при метаболическом синдроме могут быть расширены. Учитывая, что ряд плейотропных положительных эффектов этого препарата не связан с основным липидкоррегирующим действием, его можно рекомендовать в дозе 20-40 мг/сут пациентам без нарушений липидного обмена с целью восстановления адипокинового баланса, противовоспалительного и антиоксидантного эффектов, что в результате будет способствовать и повышению качества жизни.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Распространенность заболеваний, ассоциированных с метаболическим синдромом у жителей Томского района Томской области / **И.Д. Беспалова**, В.В. Калюжин, Н.В. Рязанцева, Ю.А. Медянцева, Е.С. Вершута // Тезисы докладов II международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук», г. Тюмень 2011г. – С. 65.
2. Мониторинг компонентов метаболического синдрома в условиях поликлиники центральной районной больницы / **И.Д. Беспалова**, В.В. Калюжин, Н.В. Рязанцева, Ю.А. Медянцева, Е.С. Вершута // Тезисы докладов II международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук», г. Тюмень 2011г. – С. 65-66.
3. Качество жизни больных с желчнокаменной болезнью, ассоциированной с абдоминальным ожирением / **И.Д. Беспалова**, Ю.А. Медянцева, В.В. Калюжин, Н.В. Рязанцева, И.Н. Цой, Н.В. Нейфельд // Материалы II Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы эндокринологии», г. Томск, 26-27 октября 2011 г. – С. 40-41.
4. Структура заболеваемости, ассоциированной с метаболическим синдромом у жителей Томского района / **И.Д. Беспалова**, Ю.А. Медянцева, В.В. Калюжин, Н.В. Рязанцева, Е.С. Вершута // Материалы II Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы эндокринологии», г. Томск, 26-27 октября 2011 г. – С. 41-42.
5. Распространенность компонентов метаболического синдрома и заболеваний с ним ассоциированных, у больных ишемической болезнью сердца / Ю.А. Медянцева, **И.Д. Беспалова**, В.В. Калюжин, Н.В. Рязанцева, Н.С. Брякунова // Материалы II Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы эндокринологии, г. Томск, 26-27 октября 2011 г. – С. 44-45.
6. Метаболический синдром: клинко-эпидемиологические параллели / **И.Д. Беспалова**, Ю.А. Медянцева, В.В. Калюжин, Н.В. Рязанцева, Е.С. Вершута // Материалы докладов XVI Всероссийской научно-технической конференции «Энергетика: эффективность, надежность, безопасность», г. Томск 7–9 декабря 2011г. – С. 365–367.
7. Уровень качества жизни больных с холелитиазом, ассоциированным с некоторыми компонентами метаболического синдрома / **И.Д. Беспалова**, Ю.А. Медянцева, В.В. Калюжин, Н.В. Рязанцева, Н.В. Нейфельд // Материалы докладов XVI Всероссийской научно-технической конференции «Энергетика: эффективность, надежность, безопасность», г. Томск 7–9 декабря 2011г. – С. 367–369.

8. Мониторинг эффективности и безопасности статинов в условиях поликлиники центральной районной больницы / **И.Д. Беспалова**, Ю.А. Медянцева, В.В. Калюжин, Н.В. Рязанцева // Тезисы докладов III международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук», г. Тюмень 2012г. – С.32-33.
9. Взаимосвязь качества жизни и степени ожирения у больных с желчнокаменной болезнью / **И.Д. Беспалова**, В.В. Калюжин, Н.В. Рязанцева, Ю.А. Медянцева // Тезисы докладов III международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук», г. Тюмень 2012г. – С. 33.
10. Распространенность метаболических нарушений у больных ишемической болезнью сердца / **И.Д. Беспалова**, Ю.А. Медянцева, В.В. Калюжин, Н.В. Рязанцева // Тезисы докладов III международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук», г. Тюмень 2012г. – С. 33-34.
11. Роль CD4 – позитивных лимфоцитов в патогенезе метаболического синдрома / **И.Д. Беспалова**, Н.В. Рязанцева, В.В. Калюжин, Б.Ю. Мурашев, И.А. Осихов, Ю.А. Медянцева // Тезисы докладов III международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук», г. Тюмень 2012г. – С. 34-35.
12. 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. Медянцева // VI Всероссийский конгресс эндокринологов: сб. тезисов докладов / ФГБУ «Эндокринологический научный центр» «Российская ассоциация эндокринологов», г. Москва, 2012. – С. 266.
13. **Беспалова, И.Д.** Бессимптомная гиперурикемия как компонент метаболического синдрома / **И.Д. Беспалова**, В.В. Калюжин, Ю.А. Медянцева // **Бюллетень сибирской медицины.** – 2012. - №3. – С. 14-17. ИФ РИНЦ 0,340.
14. Качество жизни больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом / **И.Д. Беспалова**, В.В. Калюжин, Ю.А. Медянцева, Б.Ю. Мурашев, И.А. Осихов // **Артериальная гипертензия.** – 2012. – Том 18, №4. – С.304-309. ИФ РИНЦ 0,676.
15. Сравнительный анализ двигательной активности и пищевого поведения американских и российских студентов медсестринских факультетов / **И.Д. Беспалова**, Н. Бибердорф, Р. Бендер, Э. Томпсон, Ю.А. Медянцева, В.В. Калюжин // **Валеология.** – 2012. - №3. – С. 44-49. ИФ РИНЦ 0, 225.
16. Взаимосвязь качества жизни больных ишемической болезнью сердца с компонентами метаболического синдрома и маркерами системного воспаления / **И.Д. Беспалова**, Ю.А. Медянцева, В.В. Калюжин, Н.В. Рязанцева, Б.Ю. Мурашев, И.А. Осихов, Д.С. Афанасьева // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Сахарный диабет, метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания», г. Томск, 2012г. – С. 28-29.
17. Уровень мочевой кислоты у больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с метаболическим синдромом / **И.Д. Беспалова**, Ю.А. Медянцева, В.В. Калюжин, Н.В. Рязанцева, Б.Ю. Мурашев, И.А. Осихов, Д.С. Афанасьева // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Сахарный диабет, метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания», г. Томск, 2012г. – С. 32-33.
18. Клинико-метаболические параллели при абдоминальном ожирении / **И.Д. Беспалова**, Б.Ю. Мурашев, И.А. Осихов, В.В. Калюжин, Н.В. Рязанцева, Ю.А. Медянцева, Д.С. Афанасьева, С.Ю. Иванова // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Сахарный диабет, метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания», г. Томск, 2012г. – С. 32-33.
19. Распространенность 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 // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Сахарный диабет, метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания», г. Томск, 2012г. – С. 34-35.

20. Опыт лечения статинами пациентов с тяжелым течением заболеваний, ассоциированных с метаболическим синдромом / **И.Д. Беспалова**, Ю.А. Медянцев, В.В. Калюжин, Н.В. Рязанцева // Материалы докладов восемнадцатой всероссийской научно-технической конференции «Энергетика: эффективность, надежность, безопасность», г. Томск, декабрь 2012г. – С. 407 – 410.
21. 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 // Материалы докладов восемнадцатой всероссийской научно-технической конференции «Энергетика: эффективность, надежность, безопасность», г. Томск, декабрь 2012г. – С. 410 – 413.
22. Нарушение пуринового обмена в патогенезе метаболического синдрома / **И.Д. Беспалова**, Ю.А. Медянцев, В.В. Калюжин, Н.В. Рязанцева // Материалы докладов восемнадцатой всероссийской научно-технической конференции «Энергетика: эффективность, надежность, безопасность», г. Томск, декабрь 2012г. – С. 413 – 416.
23. 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 // Материалы докладов восемнадцатой всероссийской научно-технической конференции «Энергетика: эффективность, надежность, безопасность», г. Томск, декабрь 2012г. – С. 417 – 419.
24. 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 // Материалы докладов восемнадцатой всероссийской научно-технической конференции «Энергетика: эффективность, надежность, безопасность», г. Томск, декабрь 2012г. – С. 431 – 433.
25. Роль воспаления жировой ткани в патогенезе абдоминального ожирения / И.А. Осихов, **И.Д. Беспалова**, Б.Ю. Мурашев, Д.С. Афанасьева // Материалы докладов восемнадцатой всероссийской научно-технической конференции «Энергетика: эффективность, надежность, безопасность», г. Томск, декабрь 2012г. – С. 433 – 435.
26. Качество жизни больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с метаболическим синдромом: результаты факторного анализа / В.В. Калюжин, А.Т. Тепляков, Н.В. Рязанцева, **И.Д. Беспалова**, Д.Ю. Камаев, Е.В. Калюжина // **Терапевтический архив**. – 2012. – Т. 84, № 12. – С. 18-22. ИФ РИНЦ 0,772.
27. Беспалова, И.Д. Качество жизни больных ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с компонентами метаболического синдрома и маркерами системного воспаления / **И.Д. Беспалова**, В.В. Калюжин, Ю.А. Медянцев // **Бюллетень сибирской медицины**. – 2012. - № 6. – С.17-20. ИФ РИНЦ 0,340.
28. Влияние амлодипина на транскапиллярный обмен кислорода при ишемической болезни сердца с инсулинорезистентностью / А.Т. Тепляков, Е.Ю. Пушникова, В.В. Калюжин, **И.Д. Беспалова**, Е.В. Калюжина, М.И. Калюжина // **Клиническая медицина**. – 2013. – Т. 91, № 4. – С. 16-18. ИФ РИНЦ 0,605.
29. **Беспалова, И.Д.** Клиническое значение маркеров системного воспаления при ишемической болезни сердца с метаболическим синдромом / **И.Д. Беспалова**, В.В. Калюжин, Ю.А. Медянцев // Сборник тезисов III съезда терапевтов Сибири и Дальнего Востока, г. Новосибирск, сентябрь 2012 г. – С. 47.
30. 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. - № 2. – С. 5-9. ИФ РИНЦ 0,183.
31. Сравнительная оценка влияния четырехнедельной терапии амлодипином и атенололом на качество жизни и липидный состав крови у больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с метаболическим синдромом / В.В. Калюжин, А.Т. Тепляков, Е.Ю.

- Пушникова, **И.Д. Беспалова**, Е.В. Калюжина, Р.Н. Колесников // **Терапевтический архив.** – 2013. – Т. 85, № 5. – С. 68-72. ИФ РИНЦ 0,772.
32. Влияние 8-недельной терапии аторвастатином на качество жизни 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. ИФ РИНЦ 0,676.
33. Взаимосвязь маркеров системного воспаления и качества жизни при ишемической болезни сердца, ассоциированной с метаболическим синдромом / **И.Д. Беспалова**, В.В. Калюжин, Н.В. Рязанцева, Ю.А. Медянцев // Тезисы докладов IV международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук», г. Тюмень 2013г. – С. 46-47.
34. 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 // Тезисы докладов IV международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук», г. Тюмень 2013г. – С. 47.
35. Протромботический статус у 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. - № 10. – С.29-33. ИФ РИНЦ 0,772.
36. 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 // Материалы докладов девятнадцатой всероссийской научно-технической конференции «Энергетика: эффективность, надежность, безопасность», г. Томск, декабрь 2013г. – С. 314 – 317.
37. 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 // Материалы докладов девятнадцатой всероссийской научно-технической конференции «Энергетика: эффективность, надежность, безопасность», г. Томск, декабрь 2013г. – С. 317 – 321.
38. Противовоспалительный эффект статинов при метаболическом синдроме / **И.Д. Беспалова**, В.В. Калюжин, Н.В. Рязанцева, Ю.А. Медянцев, Б.Ю. Мурашев, И.А. Осихов // Материалы докладов девятнадцатой всероссийской научно-технической конференции «Энергетика: эффективность, надежность, безопасность», г. Томск, декабрь 2013г. – С. 321-324.
39. 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 // Материалы докладов девятнадцатой всероссийской научно-технической конференции «Энергетика: эффективность, надежность, безопасность», г. Томск, декабрь 2013г. – С. 347-349.
40. 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 // Материалы докладов девятнадцатой всероссийской научно-технической конференции «Энергетика: эффективность, надежность, безопасность», г. Томск, декабрь 2013г. – С. 357-359.
41. Гиперкоагуляция и субклиническое воспаление у пациентов с метаболическим синдромом / О.Ф. Сибирева, Т.А. Милованова, В.В. Калюжин, **И.Д. Беспалова**, Е.В. Калюжина, Л.М. Ткалич // Сборник научных трудов ОГАУЗ Томской областной клинической больницы. Выпуск XV. Томск 2013 г. – С. 121-124.
42. Влияние гиперлептинемии на качество жизни больных 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. ИФ РИНЦ 0,676.

43. Плейотропные эффекты аторвастатина и динамика показателей качества жизни пациентов гипертонической болезнью с метаболическим синдромом / **И.Д. Беспалова**, В.В. Калюжин, Н.В. Рязанцева, Ю.А. Медянцева, И.А. Осихов, Б.Ю. Мурашев // **Клиническая медицина**. – 2013. – Т. 91, № 12. – С. 46-50. ИФ РИНЦ 0,605.
44. 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. Медянцева, И.А. Осихов, Б.Ю. Мурашев // **Бюллетень сибирской медицины**. – 2013. - № 6. – С. 5-11. ИФ РИНЦ 0,340.
45. 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. ИФ РИНЦ 0,340.
46. Особенности 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. Медянцева, Д.С. Афанасьева // **Цитокины и воспаление**. – 2013. - № 4. – С. 50-55. ИФ РИНЦ 0,506.
47. **Беспалова, И.Д.** Лептин как индуктор воспаления и окислительного стресса при метаболическом синдроме / **И.Д. Беспалова** // **Бюллетень сибирской медицины**. – 2014. № 1. – С. 20-26. ИФ РИНЦ 0,340.
48. Экспрессия CD-маркеров мононуклеарными лейкоцитами крови при метаболическом синдроме / **И.Д. Беспалова**, Н.В. Рязанцева, В.В. Калюжин, Б.Ю. Мурашев, Ю.А. Медянцева, И.А. Осихов // Тезисы докладов V международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук», г. Тюмень 2014г. – С. 37-38.
49. Динамика продукции цитокинов мононуклеарами крови на фоне терапии статинами при метаболическом синдроме / **И.Д. Беспалова**, Н.В. Рязанцева, В.В. Калюжин, Б.Ю. Мурашев, Ю.А. Медянцева, И.А. Осихов // Тезисы докладов V международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук», г. Тюмень 2014г. – С. 38-39.
50. 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. Медянцева, И.А. Осихов // Тезисы докладов V международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук», г. Тюмень 2014г. – С. 145-146.
51. Особенности гормональной активности жировой ткани при метаболическом синдроме / И.А. Осихов, **И.Д. Беспалова**, Н.В. Рязанцева, В.В. Новицкий, Б.Ю. Мурашев // Тезисы докладов V международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук», г. Тюмень 2014г. – С. 159-160.
52. Субпопуляции 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. Медянцева, Д.С. Афанасьева // **Медицинская иммунология**. – 2014. – Т. 16, № 4. – С. 345-352. ИФ РИНЦ 0,553.
53. Клинико-морфологические параллели при абдоминальном ожирении / **И.Д. Беспалова**, Н.В. Рязанцева, В.В. Калюжин, А.Н. Дзюман, И.А. Осихов, Ю.А. Медянцева, И.Ю. Клиновицкий, Б.Ю. Мурашев, Д.С. Афанасьева, В.А. Бычков // **Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук**. – 2014. – Т. 34, № 4. – С. 51-58. ИФ РИНЦ 0,478.
54. 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. Медянцева, Д.С. Афанасьева // **Медицинская иммунология**. – 2014. – Т. 16, № 5. – С. 481-486. ИФ РИНЦ 0,553.
55. 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. Медянцеv // **Кардиология.** – 2014. - № 8. – С. 37-43. ИФ РИНЦ 0,901.
56. Роль гиперлептинемии в патогенезе системного воспаления при метаболическом синдроме / **И.Д. Беспалова**, Н.В. Рязанцева, В.В. Калюжин, Ю.А. Медянцеv Б.Ю. Мурашев, И.А. Осихов // Материалы докладов двадцатой всероссийской научно-технической конференции «Энергетика: эффективность, надежность, безопасность», г. Томск, декабрь 2014г. – С. 202-206.
57. Антиоксидантный эффект аторвастатина при метаболическом синдроме / **И.Д. Беспалова**, Н.В. Рязанцева, В.В. Калюжин, Ю.А. Медянцеv Б.Ю. Мурашев, И.А. Осихов // Материалы докладов двадцатой всероссийской научно-технической конференции «Энергетика: эффективность, надежность, безопасность», г. Томск, декабрь 2014г. – С. 206-211.
58. Гиперлептинемия в патогенезе воспаления жировой ткани при метаболическом синдроме / И.А. Осихов, **И.Д. Беспалова**, Н.В. Рязанцева, В.В. Новицкий, Б.Ю. Мурашев // Материалы докладов двадцатой всероссийской научно-технической конференции «Энергетика: эффективность, надежность, безопасность», г. Томск, декабрь 2014г. – С. 219-222.
59. 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. Медянцеv, В.А. Рудницкий // **Бюллетень сибирской медицины.** – 2014. - № 5. – С. 12-19. ИФ РИНЦ 0,340.
60. **Bespalova, I.D.** The role of systemic inflammation in the mechanisms and the decrease in the quality of life of patients with hypertensive disease / **I.D. Bespalova**, V.V. Kalyuzhin, N.V. Ryazantseva // Power Engineering Efficiency, reliability, safety. Selected Reports of All-Russian Scientific and Technical Conference. – 2014. – P. 118-122.
61. Динамика продукции активных форм кислорода мононуклеарными лейкоцитами крови на фоне терапии аторвастатином при метаболическом синдроме / **И.Д. Беспалова**, В.В. Калюжин, Ю.А. Медянцеv, Б.Ю. Мурашев, И.А. Осихов // Тезисы докладов VI международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук», г. Тюмень 2015г. – С. 38-39.
62. Взаимосвязь гиперлептинемии и факторов воспаления при метаболическом синдроме / **И.Д. Беспалова**, В.В. Калюжин, Ю.А. Медянцеv, Б.Ю. Мурашев, И.А. Осихов // Тезисы докладов VI международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук», г. Тюмень 2015г. – С. 39-40.
63. Способ клинической оценки активности воспаления при хроническом калькулезном холецистите / **И.Д. Беспалова**, Н.В. Рязанцева, В.В. Калюжин, Ю.А. Медянцеv, И.Ю. Клиновицкий, И.А. Осихов, Б.Ю. Мурашев // Патент на изобретение RU 2503400 от 10.01.2014.
64. Способ оценки активности воспаления при абдоминальном ожирении / **И.Д. Беспалова**, Н.В. Рязанцева, В.В. Калюжин, Ю.А. Медянцеv, И.Ю. Клиновицкий, И.А. Осихов, Б.Ю. Мурашев, А.Н. Дзюман // Патент на изобретение RU 2561039 от 27.07.2015.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия	НТГ – нарушение толерантности к глюкозе
АД – артериальное давление	НЭЖК – неэстерифицированные жирные кислоты
АО – абдоминальное ожирение	ОБ – окружность бедер
АФК – активные формы кислорода	ОВЖТ – объем висцеральной жировой ткани
ВЖТ – воспаление жировой ткани	ООЖТ – объем общей жировой ткани
вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок	ОП – объемная плотность
ГБ – гипертоническая болезнь	ОПЖТ – объем подкожной жировой ткани
ДАД – диастолическое артериальное давление	ОТ – окружность талии
ЖКБ – желчнокаменная болезнь	ОХС – общий холестерол
ЖТ – жировая ткань	ПЦР – полимеразная цепная реакция
ИБС – ишемическая болезнь сердца	СД – сагиттальный диаметр
КЖ – качество жизни	СД 2 – сахарный диабет 2 типа
МК – мочевая кислота	САД – систолическое артериальное давление
МКАТ – моноклональные антитела	ТАГ – триацилглицеролы
мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота	ФК – функциональный класс
МС – метаболический синдром	ВР – Bodily Pain (интенсивность боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью)
МСК – мезенхимальные стромальные клетки	
GH - General Health (общее здоровье)	PF - Physical Functioning (физическое функционирование)
НОМА-IR – Homeostasis Model Assesment Insulin Resistense	RP - Role-Physical (влияние физического состояния на ролевое функционирование)
IL- interleukin	SF - Social Functioning (социальное функционирование)
INF- $\gamma$ – interferon- $\gamma$	TNF- $\alpha$ – tumor necrosis factor- $\alpha$
MCP-1 - monocyte chemoattractant protein-1	VT - Vitality (жизнеспособность)
МН - Mental Health (самооценка психического здоровья)	
RE - Role-Emotional (влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование)	