

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

На правах рукописи

**Беспалова Инна Давидовна**

**ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ПРОЦЕСС В ПАТОГЕНЕЗЕ  
МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА**

Специальности: 14.03.03 – патологическая физиология  
14.01.04 – внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научные консультанты:

д-р мед. наук, профессор **Н.В. Рязанцева**

д-р мед. наук, профессор **В.В. Калюжин**

Томск 2015

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>10</b>
<b>ГЛАВА 1. Обзор литературы.....</b>	<b>21</b>
1.1. Метаболический синдром как актуальная медико-социальная проблема.....	21
1.1.1. Метаболический синдром: дефиниции, диагностические критерии.....	22
1.1.2. История изучения проблемы метаболического синдрома...	29
1.1.3. Эпидемиология метаболического синдрома.....	32
1.2. Современные представления о патогенезе метаболического синдрома.....	42
1.2.1. Роль инсулинорезистентности и гиперинсулинемии в патогенезе метаболического синдрома (глюкоцентрическая теория).....	42
1.2.2. Роль абдоминального ожирения в патогенезе метаболического синдрома (липоцентрическая теория).....	45
1.2.3. Воспаление в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний.....	47
1.2.3.1. Артериальная гипертензия и воспаление.....	49
1.2.3.2. Дислипидемия и воспаление.....	51
1.2.3.3. Атеросклероз и воспаление.....	54
1.2.3.4. Нарушение углеводного обмена и воспаление.....	55
1.2.3.5. Абдоминальное ожирение и воспаление (липокиновая теория).....	57
1.3. Противовоспалительная терапия метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний.....	69
<b>ГЛАВА 2. Материал и методы исследования.....</b>	<b>77</b>
2.1. Общая характеристика обследованных больных.....	77
2.1.1. Клиническая характеристика больных гипертонической	

болезнью в сочетании с метаболическим синдромом .....	78
2.1.2. Клиническая характеристика больных ишемической болезнью сердца в сочетании с метаболическим синдромом .....	82
2.1.3. Клиническая характеристика больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с метаболическим синдромом .....	87
2.2. Материал исследования.....	91
2.3. Методы исследования.....	92
2.3.1. Клинические методы исследования.....	92
2.3.2. Оценка качества жизни.....	97
2.3.3. Лабораторные исследования.....	99
2.3.3.1. Оценка метаболических нарушений.....	99
2.3.3.1.1. Оценка нарушений углеводного обмена.....	99
2.3.3.1.2. Оценка нарушений липидного обмена.....	101
2.3.3.1.3. Оценка пуринового обмена.....	104
2.3.3.1.4. Оценка безопасности лечения аторвастатином.....	104
2.3.3.2. Оценка активности общей воспалительной реакции .....	105
2.3.3.2.1. Определение концентрации белков острой фазы в сыворотке крови.....	105
2.3.3.2.2. Определение концентрации цитокинов в сыворотке крови.....	107
2.3.3.2.3. Выделение и культивирование мононуклеарных лейкоцитов крови.....	108
2.3.3.2.4. Определение концентрации цитокинов в супернатантах мононуклеарных лейкоцитов крови.....	109
2.3.3.2.5. Оценка экспрессии CD-маркеров мононуклеарными лейкоцитами крови.....	110
2.3.3.2.6. Оценка продукции активных форм кислорода	

мононуклеарными лейкоцитами крови.....	111
2.3.3.3. Оценка структурно-функциональных изменений жировой ткани.....	112
2.3.3.3.1. Определение концентрации адипокинов в сыворотке крови.....	112
2.3.3.3.2. Морфометрия структурных элементов висцеральной жировой ткани.....	115
2.3.3.3.3. Оценка экспрессии CD-маркеров клетками жировой ткани.....	117
2.3.3.3.4. Выделение и культивирование клеток жировой ткани...	120
2.3.3.3.5. Определение концентрации цитокинов в супернатантах клеток жировой ткани.....	123
2.3.3.3.6. Оценка продукции активных форм кислорода клетками жировой ткани.....	124
2.3.3.3.7. Оценка уровня экспрессии матричной РНК адипокинов и цитокинов в жировой ткани.....	124
2.4. Статистический анализ данных.....	130
<b>ГЛАВА 3. Результаты собственных исследований.....</b>	<b>131</b>
3.1. Особенности активности общей воспалительной реакции у пациентов с метаболическим синдромом .....	131
3.1.1. Взаимосвязь клинико-метаболических, гормональных нарушений и маркеров системного воспаления .....	131
3.1.2. Особенности цитокинового профиля сыворотки крови у пациентов с метаболическим синдромом.....	150
3.1.3. Особенности цитокинового профиля супернатантов мононуклеарных лейкоцитов крови у пациентов с метаболическим синдромом.....	152

3.2. Особенности экспрессии CD-маркеров мононуклеарными лейкоцитами крови и их способности к продукции активных форм кислорода у пациентов с метаболическим синдромом.....	159
3.3. Провоспалительный статус висцеральной жировой ткани при метаболическом синдроме.....	170
3.3.1. Показатели морфометрии висцеральной жировой ткани у пациентов с метаболическим синдромом.....	170
3.3.2. Особенности экспрессии CD-маркеров клетками висцеральной жировой ткани у пациентов с метаболическим синдромом.....	178
3.3.3. Особенности спонтанной продукции активных форм кислорода клетками жировой ткани.....	188
3.3.4. Особенности цитокинового состава супернатантов жировой ткани биоптатов жировой ткани и ее клеток у пациентов с метаболическим синдромом.....	191
3.3.5. Особенности экспрессии матричной РНК адипокинов и цитокинов в жировой ткани.....	203
3.4. Качество жизни пациентов с метаболическим синдромом в зависимости от активности системного воспалительного ответа и выраженности метаболических и гормональных нарушений.....	207
3.5. Особенности плеiotропного противовоспалительного и антиоксидантного эффектов аторвастатина при метаболическом синдроме на всех уровнях исследования.....	220
<b>ГЛАВА 4. Обсуждение результатов исследования.....</b>	<b>231</b>
4.1. Воспалительный процесс в механизмах метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний .....	232
4.2. Роль воспаления жировой ткани в патогенезе метаболического	

синдрома.....	247
4.3. Качество жизни пациентов с метаболическим синдромом: взаимосвязь с маркерами воспаления и адипокиновым дисбалансом.....	263
4.4. Механизмы плеiotропных эффектов аторвастатина при метаболическом синдроме. Поиск молекулярных и клеточных мишеней	266
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>276</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>278</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>279</b>

## **ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ**

АГ – артериальная гипертензия  
АД – артериальное давление  
АЛТ – аланинаминотрансфераза  
АО – абдоминальное ожирение  
АСТ – аспартатаминотрансфераза  
АФК – активные формы кислорода  
БАВ – биологически активные вещества  
ВЖТ – воспаление жировой ткани  
ВНОК – Всероссийское научное общество кардиологов  
вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок  
ГБ – гипертоническая болезнь  
ГИ - гиперинсулинемия  
ДАД – диастолическое артериальное давление  
ДК – диагностический коэффициент  
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота  
ДХФ-ДА - дихлорфлуоресцеина диацетат  
ЖКБ – желчнокаменная болезнь  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
ЖТ – жировая ткань  
ИАП-1 – ингибитор активатора плазминогена-1  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИВ<sub>к</sub> – индекс воспаления клинический  
ИГХ – иммуногистохимия  
ИМ – инфаркт миокарда  
ИМТ – индекс массы тела  
ИР - инсулинорезистентность  
ИФА – иммуноферментный анализ  
КЖ – качество жизни

КФК - креатинфосфокиназа  
ЛПВП – липопротеины высокой плотности  
ЛПНП - липопротеины низкой плотности  
МК – мочевая кислота  
МКАТ – моноклональные антитела  
м-РНК – матричная рибонуклеиновая кислота  
МС - метаболический синдром  
МСК – мезенхимальные стромальные клетки  
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе  
НЭЖК – неэстерифицированные жирные кислоты  
ОБ – окружность бедер  
ОВЖТ – объем висцеральной жировой ткани  
ООЖТ – объем общей жировой ткани  
ОП – объемная плотность  
ОПЖТ – объем подкожной жировой ткани  
ОТ – окружность талии  
ОХС – общий холестерол  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
РАС – ренин-ангиотензиновая система  
САД – систолическое артериальное давление  
СД – сагиттальный диаметр  
СД 2 – сахарный диабет 2 типа  
СЖК – свободные жирные кислоты  
СОАС - синдром обструктивного апноэ во сне  
СПКЯ - синдром поликистозных яичников  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
ТАГ – триацилглицеролы  
ФК – функциональный класс

ФСБ – фосфатно-солевой буфер

ЦВБ – цереброваскулярная болезнь

BP - Bodily Pain (интенсивность боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью)

GH - General Health (общее здоровье)

HOMA-IR – Homeostasis Model Assesment Insulin Resistense

IL- interleukin

INF- $\gamma$  – interferon- $\gamma$

MCP-1 - monocyte chemoattractant protein-1

MH - Mental Health (самооценка психического здоровья)

RE - Role-Emotional (влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование)

PF - Physical Functioning (физическое функционирование)

RP - Role-Physical (влияние физического состояния на ролевое функционирование)

RTU - ready to use (готов к использованию)

SF - Social Functioning (социальное функционирование)

TNF- $\alpha$  – tumor necrosis factor- $\alpha$

VT - Vitality (жизнеспособность)

## **ВВЕДЕНИЕ**

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 (ССЗ) и сахарный диабет типа 2 (СД 2) [Alessi M.C. et al., 2006; Бутрова С.А., 2007; Horg Y., 2007; Park J. et al., 2007; Груздева О.В. и соавт., 2011; Сухарева О.Ю., 2011; 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 заболеваний сердечно-сосудистой системы и СД 2 - основных причин 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 в крови убедительно показана в многочисленных клинических и экспериментальных исследованиях [Weisberg S.P. et al., 2003; Trayhurn P. et al., 2005; Шварц В., 2009; Yu Z. et al., 2012]. Однако до сих пор неясно, отражает хроническое воспаление наличие уже сформировавшихся нарушений или принимает непосредственное участие в патогенезе. Воспалительный ответ, определяемый 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 ответ на системном уровне. 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. Установить 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, IFN- $\gamma$ , 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 воспалительного процесса 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.

### **Методология и методы исследования**

Дизайн исследования – одномоментное (поперечное) исследование и открытое проспективное неконтролируемое исследование.

Помимо клинических и параклинических методов исследования предусмотренных для пациентов данного профиля, проводилось развернутое антропометрическое исследование и оценка качества жизни. Экспериментальный

блок исследования проведен на базе современных научно-образовательных центров (НОЦ) ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России: НОЦ «Молекулярной медицины» и НОЦ «Инновационные технологии в морфологии». Материалом для исследования послужила венозная кровь и висцеральная жировая ткань. Основные методы исследования:

- определение концентрации адипокинов (лептина, адипонектина, висфатина и резистина) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа;
- культивирование мононуклеарных лейкоцитов (лимфоцитов и моноцитов) и клеток висцеральной жировой ткани (адипоцитов и мезенхиальных стромальных клеток);
- морфометрия структурных элементов жировой ткани;
- оценка экспрессии CD-маркеров (CD4, CD8, CD36) мононуклеарными лейкоцитами крови методом проточной цитофлуориметрии и клетками жировой ткани (CD3, CD20, CD25, CD31, CD34, CD36, CD68, TGF- $\beta$  и Vimentin) методами иммуногистохимии и проточной цитофлуориметрии;
- оценка продукции активных форм кислорода мононуклеарными лейкоцитами крови и клетками жировой ткани (адипоцитов и мезенхиальных стромальных клеток) методом проточной цитофлуориметрии;
- оценка спонтанной продукции про- и противовоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  и MCP-1) мононуклеарными лейкоцитами крови и клетками жировой ткани методом иммуноферментного анализа;
- оценка уровня экспрессии матричной РНК цитокинов и гормонов жировой ткани (IL1 $\beta$ , IL6, IL8, TNF, ADIPOQ, LEP, RETN, NAMPT и  $\beta$ -actin) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР);
- статистический анализ результатов.

**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<sup>+</sup>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<sup>+</sup>, CD36<sup>+</sup> и CD68<sup>+</sup>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 плеiotропным эффектам препарата, которые сопряжены с повышением качества жизни пациентов с метаболическим синдромом.

5. В основе плеiotропных 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 проведенного исследования 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.

## ГЛАВА 1

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### 1.1. Метаболический синдром как актуальная медико-социальная проблема

Метаболический синдром (МС) представляет 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 рядом обстоятельств.

Метаболические и гормональные нарушения, составляющие основу МС, сопряжены с риском развития, тяжелого течения и осложнений целого списка социально значимых заболеваний – основных причин высокой инвалидизации и смертности населения [Чазова И.Е. и соавт., 2003; Alessi M.C. et al., 2006; Бутрова С.А., 2007; Беляков Н.А. и соавт., 2007; Hong Y. et al., 2007; Park J. et al., 2007; Potenza V. et al., 2009; Маколкин В.И., 2010; Сухарева О.Ю., 2011; Смирнова Л.Е. и соавт., 2014; Suh S. et al., 2014].

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о чрезвычайно высокой распространенности МС, его признаки обнаруживаются, по меньшей мере, у каждого пятого жителя планеты, 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. Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) актуальную ситуацию с МС оценили следующим образом: «Мы сталкиваемся с новой пандемией XXI века, охватывающей индустриально развитые страны. Это может оказаться демографической катастрофой для развивающихся стран. Распространенность МС в два раза превышает распространенность сахарного

диабета, и в ближайшие 25 лет ожидается увеличение темпов его роста на 50%» [Zimmet P. et al., 2003].

Очень важным является то, что это состояние считается 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, ведущих причин высокой смертности населения на современном этапе [Маколкин В.И., 2010].

Таким образом, все вышеперечисленное, а также необходимость поиска ключевых патогенетических факторов, консолидирующих отдельные компоненты МС, улучшение качества диагностики последнего и поиска новых эффективных подходов к медикаментозной коррекции определяет актуальность данного исследования.

### **1.1.1. Метаболический синдром: дефиниции, диагностические критерии**

Концепция МС, объединившая в конце прошлого столетия интересы терапевтов, кардиологов и эндокринологов, состоит в признании существования кластера факторов, имеющих общую патогенетическую основу. Каждый из этих факторов как в отдельности, так и в совокупности с другими, оказывает значительное влияние на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Абсолютными аналогами термина «МС», достаточно часто встречающимися в литературе, являются названия «синдром инсулинорезистентности», «синдром Х», реже – «смертельный квартет», в МКБ-9 - «дисметаболический синдром».

Эксперты ВОЗ считают, что МС следует рассматривать и как клинический «инструмент» для прогнозирования развития патологических процессов, и как концептуальную базу для понимания, хотя бы, части патофизиологической цепи между метаболическим риском и дальнейшим развитием ряда ассоциированных с

МС заболеваний, перечень которых непрерывно растет [Simmonds R.K. et al., 2010].

Вопрос о диагностических критериях МС возник практически сразу после описания этого состояния. В настоящее время существуют разные подходы к его диагностике, в которых используются пограничные состояния показателей, характеризующих основные проявления МС (уровни артериального давления (АД), степень выраженности абдоминального ожирения (АО), нарушений углеводного и липидного обмена) в соответствии с существующими международными или национальными рекомендациями по каждому из отдельных компонентов. При этом значения данных показателей и количество оцениваемых компонентов МС в работах разных авторов отличаются [Ковалева О.Н. и соавт., 2005; Маньковский В.Н., 2007], а их число становится больше, пропорционально увеличению количества исследований по этой проблеме [Оганов Р.Г. и соавт., 1998, 2007; Okosum I.S. et al., 2000; Kassi E. et al., 2011].

За время изучения МС были представлены несколько вариантов критериев диагностики МС, отличающиеся друг от друга по компонентам и целевым значениям показателей.

Первые критерии были предложены экспертами ВОЗ в 1998 году (утверждены в 1999 году), в соответствии с которыми во главу угла диагностики МС была поставлена инсулинорезистентность (ИР) (WHO, 1999).

#### **Критерии ВОЗ, 1999 г.**

Сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) или гипергликемия натощак, или ИР (определенная методом клэмпа) и, по крайней мере, два из следующих критериев:

1. Соотношение окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ) (ОТ/ОБ)  $> 0,90$  у мужчин и  $> 0,85$  у женщин.

2. Триацилглицеролы (ТАГ)  $\geq 1,7$  ммоль/л или холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП)  $< 0,9$  ммоль/л у мужчин и  $< 1,0$  ммоль/л у женщин.

3. Артериальное давление (АД)  $\geq 140/90$  мм рт. ст.

4. Экскреция альбумина с мочой  $>20$  мкг/мин или отношение альбумин/креатинин  $\geq 30$  мг/г.

Недостатки предложенных ВОЗ критериев стали обсуждаться практически сразу после их появления [Balkau B. et al., 1999; Isomaa B. et al., 2001]. Несколько позже появились критерии EGIR (Европейской группы по изучению инсулинорезистентности). Эти критерии также отталкивались от наличия ИР, которая диагностировалась на основании гиперинсулинемии. Одной из главных особенностей такого подхода стало исключение из синдрома инсулинорезистентности больных с сахарным диабетом.

#### **Критерии EGIR (EUROPEAN GROUP FOR THE STUDY OF INSULIN RESISTANCE), 1999 г.**

Гиперинсулинемия и любые два из нижеперечисленных признаков:

1. ОТ  $> 94$  см у мужчин и  $> 80$  см у женщин.
2. ТАГ  $> 2$  ммоль/л или снижение ХС ЛПВП менее  $1,0$  ммоль/л.
3. АД  $> 140/90$  мм рт. ст.
4. Глюкоза натощак  $> 6,1$  ммоль/л [Balkau D. et al., 1999].

Диагностический алгоритм EGIR также не получил широкого признания среди исследователей, а отсутствие строгих критериев гиперинсулинемии не способствовало внедрению рекомендаций EGIR в клиническую практику [Ковалева О.Н. и соавт., 2005].

Далее, в 2001 году появились NCEP АТРИИ-критерии (Национальная образовательная программа по холестерину, США), которые позволяли выявить пациентов высокого риска, нуждающихся в активном изменении образа жизни. При этом диагностику инсулинорезистентности эти критерии своей задачей не

ставили. Согласно классификации NCEP АТРИИ, метаболический синдром диагностируется при наличии трех и более симптомов (NCEP, JAMA, 2001).

### **Критерии NCEP-АТР III, 2001 г.**

Любые три или более из следующих критериев:

1. ОТ >102 см у мужчин и >88 см у женщин
2. ТАГ  $\geq$ 1,7 ммоль/л
3. АД  $\geq$ 130/85 мм рт. ст.
4. ХС ЛПВП < 1,0 ммоль/л у мужчин и <1,3 ммоль/л у женщин
5. Глюкоза натощак  $\geq$  6,1 ммоль/л (в модификации  $\geq$  5,6 ммоль/л).

Простота и прогностическая обоснованность данных рекомендаций способствовали увеличению количества публикаций по эпидемиологии МС. В 2003 году Американской ассоциацией клинических эндокринологов (ААСЕ) были модифицированы АТР III критерии, снова сместив акцент в сторону инсулинорезистентности [Bloomgarten Z.T., 2003].

Формально специалисты ААСЕ описали состояния, сопровождавшиеся метаболическими нарушениями; однако, отсутствие четких критериев не позволило их широко внедрить в клиническую практику.

### **Критерии ААСЕ, 2003 г**

Высокий риск инсулинорезистентности – гликемия через 2 ч после нагрузки глюкозой 7,8 – 11,0 ммоль/л + любые два из ниже приведенных признаков:

1. ТАГ > 1,7 ммоль/л
2. ХС ЛПВП < 1,03 ммоль/л у мужчин и < 1,29 ммоль/л у женщин
3. АД > 130/85 мм рт. ст.

Наконец, в 2005 году появились критерии Международной Федерации сахарного диабета (IDF), которые служат основой большинства последних эпидемиологических исследований, а в некоторых популяциях произведен перерасчет показателей распространенности и риска с учетом новых критериев (IDF, Metasyndrome definition, 2005).

### **Критерии Международной Федерации сахарного диабета (IDF), 2005 г.**

Абдоминальное ожирение (АО) - ОТ > 94 см у мужчин, > 80 см у женщин и любые 2 из четырех ниже перечисленных признаков:

1. ТАГ >1,7 ммоль/л) или же проводится гиполипидемическая терапия.
2. ХС ЛПВП < 1,03 ммоль/л у мужчин и < 1,29 ммоль/л у женщин
3. АД > 130/85 мм рт. ст.
4. Глюкоза натощак > 5,6 ммоль/л.

В ответ на введение критериев IDF в 2005 Американская ассоциация Кардиологов (АНА) совместно с Национальным институтом сердца, легких и крови (NHLBI) опубликовали новый консенсус по диагностике и ведению МС, в котором были обновлены критерии АТР III (АНА/NHLBI) и подчеркнута отсутствие обязательного фактора для диагностики синдрома. При этом также стали учитывать проводимую терапию (антигипертензивную, гиполипидемическую и гипогликемическую) [Grundy S.M. et al., 2005].

### **Критерии АНА/NHLBI, 2005 г.**

Наличие трех из пяти критериев:

1. ОТ  $\geq$  102 см у мужчин и  $\geq$  88 см у женщин
2. ТАГ  $\geq$ 1,7 ммоль/л или гиполипидемическая терапия
3. ХС ЛПВП < 1,0 ммоль/л у мужчин и <1,3 ммоль/л у женщин или гиполипидемическая терапия
4. АД  $\geq$ 130/85 мм рт. ст. или гипотензивная терапия
5. Глюкоза натощак  $\geq$  6,1 ммоль/л (в модификации  $\geq$  5,6 ммоль/л) или гипогликемическая терапия.

Многообразие критериев МС рождает большие противоречия в имеющихся данных, особенно прогностических, и дает основу для проведения множества сравнений и сопоставлений, результаты которых неоднозначны. Кроме этого, очевидно, что ряд критериев синдрома, в первую очередь, ожирение, оцениваемое по окружности талии, могут иметь этнические различия.

В клинической практике чаще всего используются диагностические критерии МС, предложенные NCEP АТР III (2001 г.) и IDF (2005 г.), как наиболее простые и понятные широкому кругу специалистов.

В 2007 году Всероссийским научным обществом кардиологов (ВНОК) были впервые предложены Российские рекомендации по диагностике и лечению МС и адаптированные для нашей страны диагностические критерии МС на базе критериев NCEP АТР III и IDF. В 2009 году выпущен второй пересмотр Российских рекомендаций по МС, который включал еще один критерий – высокий уровень ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [Мычка В.Б. и соавт., 2009].

### **Критерии МС ВНОК, 2009 г.**

Основной признак – АО (ОТ > 80 см у женщин и >94 см у мужчин)

Дополнительные критерии:

1. ТАГ  $\geq 1,7$  ммоль/л
2. ХС ЛПВП < 1,0 ммоль/л у мужчин и <1,2 ммоль/л у женщин
3. ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л
4. АД  $\geq 130/85$  мм рт. ст.
5. Глюкоза натощак  $\geq 6,1$  ммоль/л
6. Нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) –  $\geq 7,8$  и  $\leq 11,1$  ммоль/л.

Наличие центрального (абдоминального) ожирения и 2 из дополнительных критериев является основанием для диагностики МС.

В 2005 году в США МС признан как отдельное заболевание с идентификационным номером ICD-9-CM, код 277.7. Диагноз «метаболический синдром» в МКБ - 10 (ВОЗ, 1998) отсутствует. Отсутствие нозологической единицы МС создает определенные трудности (в том числе административного характера) [Мычка В.Б. и соавт., 2009].

Разумный выход из этого положения – перечисление всех компонентов МС, имеющих идентификационный номер в классификаторе. Так, в МКБ-10

рубрицированы лишь эссенциальная артериальная гипертензия (ЭАГ) (ГБ) – код I 10 и ожирение – код E 66.9. В диагнозе может быть либо двойное кодирование (I 10 и E 66.9), либо, в зависимости от превалирования, тот или иной код ставится на первое место. В диагностических заключениях описываются все составляющие данного симптомокомплекса [Мычка В.Б. и соавт., 2009].

МС развивается постепенно, и длительное время протекает без явной клинической симптоматики. Наличие МС можно предположить уже при внешнем осмотре пациента и расспросе. Абдоминальный тип ожирения можно распознать по характерному распределению жировой ткани преимущественно в области живота и верхнего плечевого пояса (тип «яблоко»).

Диагностика МС на уровне первичного звена здравоохранения (в амбулаторных условиях) не представляет особых трудностей и включает ряд рутинных методов исследования: измерение массы тела, роста, вычисление индекса массы тела (ИМТ), измерение ОТ, определение в крови концентрации показателей, характеризующих углеводный и жировой обмен.

Проблема МС продолжает вызывать интерес исследователей и врачей разных специальностей. В связи с этим за последние 20 лет достигнуты большие успехи в изучении патогенеза, в диагностике и лечении этого симптомокомплекса, а интенсивность исследований в этой области продолжает нарастать. Так, результаты исследований последних 10 лет существенно расширяют понятие МС и его социальное и медицинское значение. К заболеваниям, ассоциированным с МС, в настоящее время относят целый ряд широко распространенных социально значимых заболеваний и патологических состояний, спектр которых непрерывно расширяется [Мамедов М.Н., Оганов Р.Г., 2004; Mota M., Panus C., 2004; Ройтберг Г.Е., 2007; Звенигородская Л.А., Егорова Е.Г., 2007; Чеботникова Т.В. и соавт., 2007; Васюк Ю.А. и соавт., 2007; С.Н. Коваль С.Н. и соавт., 2013; Смирнова Л.Е. и соавт., 2014; Shiozawa S. et al., 2014; Gallina A. et al., 2015].

К ним относятся:

- Синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС);
- Неалкогольная жировая болезнь печени;
- Желчнокаменная болезнь (ЖКБ);
- Синдром поликистозных яичников (СПКЯ);
- Нарушение менструального цикла;
- Эректильная дисфункция;
- Гиперкоагуляционный синдром;
- Гиперурикемия и подагра;
- Деформирующий остеоартроз;
- Микроальбуминурия;
- Заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (хронический гастродуоденит, язвенная болезнь, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, синдром раздраженного кишечника);
- Рак...

Таким образом, медицинское и социальное значение проблемы МС не вызывает сомнений. При этом отсутствие единых диагностических критериев МС не позволяет в настоящее время качественно контролировать его распространенность и выраженность проявлений.

### **1.1.2. История изучения проблемы метаболического синдрома**

Поводом для появления понятия МС послужили результаты изучения факторов риска ССЗ – лидеров по заболеваемости и смертности в индустриально развитых странах мира во второй половине XX века.

На ранних этапах филогенеза человека шло формирование основного патогенетического механизма МС – инсулинорезистентности. Человек жил в системе «охотник-жертва», его питание было нерегулярным с периодами скудного питания и голодания. Требовалось своевременное выделение большого

количества инсулина, обеспечивающего усвоение углеводов и жиров, а также депонирование жиров в жировой ткани. На этих предположениях была основана теория «экономного генотипа», предложенная в 1962 году V. Neel. Согласно этой теории, в ходе эволюции закреплялись гены «бережливости», которые обеспечивали инсулинорезистентность и накопление энергии в виде жира «про запас». За очень короткое в масштабах эволюции время человечество перешло к обильному питанию без естественных ранее периодов голодания и значительных расходов мышечной энергии, что привело к эпидемии МС и ожирения в XXI веке [Haler C.N. et al., 1992; Драпкина О.М. и соавт., 2009].

Таким образом, история МС начинается с античных времен, так как уже тогда врачи отмечали, что чрезмерно «сытая» жизнь богатых пациентов из высшего общества часто сочетается с ожирением, подагрой, болезнями сердца и инсультами. Но непосредственное изучение МС началось в XX веке. В многочисленных работах было подтверждено наличие взаимосвязи между артериальной гипертензией (АГ), ожирением, нарушением углеводного и липидного обменов и ССЗ. В начале прошлого века J. Moranon (1922) и S. Major (1929) обнаружили четкую взаимосвязь между АГ и нарушением толерантности к глюкозе, назвав при этом АГ преддиабетическим состоянием [Ивашкин В.Т. и соавт., 2011]. В 1923 году шведский врач E. Kylin описал синдром с названием «гипертензия-гипергликемия-гиперурикемия» [Kylin E., 1923]. Вопрос о взаимосвязи ожирения с рядом сопутствующих ему заболеваний волновал также и отечественных клиницистов: С.П. Боткина, А.Л. Мясникова, Г.Ф. Ланга [Ланг Г.Ф., 1922; Мясников А.Л., 1926; Мясников А.Л., 1927; Красильникова Е.И. и соавт., 2012]. В 1948 году академик Е.М. Тареев писал: «Представление о гипертонике особенно часто ассоциируется с ожирелым гипертоником, с нарушением белкового обмена, с засорением крови продуктами неполного метаморфоза – холестерином, мочевой кислотой и т.д.».

В 1947 году J. Vague показал, что для развития заболеваний имеет значение характер распределения жировой ткани, и впервые описал два типа ожирения – гиноидное («женское») и андроидное («мужское»). J. Vague доказал, что именно абдоминальное ожирение чаще сочетается с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом, а также сопровождается метаболическими нарушениями [Ивашкин В.Т. и соавт., 2011].

Во второй половине XX века стали предприниматься попытки дать единое объяснение нарушениям, которые ассоциированы с ожирением. P. Avogaro в 1965 году предложил термин «полиметаболический синдром» [Avogaro P. et al., 1965]. В 1966 году J. Samus использовал термин «метаболический трисиндром», подчеркивая взаимосвязь между развитием подагры, сахарным диабетом и гиперлипидемией. В 1968 году H. Kulman и H. Mehnert установили роль избыточного питания и ожирения в развитии МС и назвали его «синдромом избытка» [Ивашкин В.Т. и соавт., 2011].

W. Leonardt и V. Hanefeld в 1981 году охарактеризовали МС в его классическом понимании, они объединили ожирение, АГ, гиперлипидемию, подагру и СД 2 типа в единый симптомокомплекс [Hanefeld V., Leonardt W., 1980; Ивашкин В.Т. и соавт., 2011].

Однако основоположником теории о МС признан американский врач Gerald Reaven. Впервые на основе собственных наблюдений и обобщения исследований других авторов в 1988 году в своей Бантинговской лекции предложил концепцию МС, раскрыл роль инсулинорезистентности в развитии МС и назвал его «синдромом X». В своих работах G. Reaven доказал, что констелляция АГ, НТГ, гиперинсулинемии, гипертриацилглицеролемии и снижения уровня ХС ЛПВП консолидируется единым механизмом – снижением чувствительности тканей к инсулину [Reaven G., 1988; Reaven G. et al., 1989].

В 1988 году S. Haffner предложил термин «синдром инсулинорезистентности», наиболее точно характеризую патогенетическую

основу МС [Haffner S.M., 1988]. Позже N.M. Kaplan обозначил в качестве наиболее существенной составляющей этого синдрома абдоминальное ожирение. В 1989 году он описал сочетание АО, АГ, нарушения толерантности к глюкозе и гипертриацилглицеролемию, назвав его «смертельный квартет» [Kaplan N.M., 1989].

По мере развития представлений о МС была раскрыта его многокомпонентность, что повлекло за собой появление новых названий. Согласно данным научной литературы, сегодня насчитывается более 10 различных синонимов МС. В научном мире продолжается поиск и открытие новых компонентов МС и патологических процессов с ним ассоциированных.

МС был признан в качестве нозологической формы в МКБ IX пересмотра (код 277.7). Термин «метаболический синдром» - один из наиболее широко используемых как в медицинской литературе, так и в повседневной клинической практике [Мычка В.Б. и соавт., 2009].

Создание концепции кардиометаболического риска в 2005-2006 годах подразумевает совокупность модифицируемых кардиометаболических факторов риска, которые тесно связаны с висцеральным ожирением и играют ключевую роль в развитии СД 2 и ССЗ.

### **1.1.3. Эпидемиология метаболического синдрома**

В настоящее время проблема МС приобретает первостепенное значение из-за высокой распространенности этого состояния. Результаты более двух десятков эпидемиологических исследований на всех континентах мира позволяют установить глобальную тенденцию распространения МС в популяции взрослого населения земного шара, значительная часть которого – лица трудоспособного возраста. Распространенность МС в два раза выше, чем распространенность СД 2, и в ближайшие 20 лет прогнозируется ее увеличение в два раза [Zimmet P.et al., 2003; Чазова И.Е. и соавт., 2005; Мычка В.Б. и соавт., 2010]. При этом показано,

что одной из причин высокой распространенности МС следует считать параллельный рост распространенности ожирения во всем мире [Hossain P. et al., 2007].

Следует отметить, что на распространенность МС влияют также географическая и этническая принадлежность популяции, пол и возраст. Данный эпидемиологический показатель зависит также от используемых в исследовании диагностических критериев [Alberti K.E. et al., 2009].

### **Распространенность метаболического синдрома в Европе**

На сегодняшний день эпидемиологические исследования по оценке распространенности МС и его отдельных компонентов выполнялись практически во всех крупных европейских странах. Более того, некоторые исследования носили многоцентровой характер и позволили сравнить эпидемиологические данные в различных регионах. Однако общей статистики по факторам риска развития МС в странах Европы пока не существует, что, отчасти, обусловлено отсутствием единых критериев диагностики МС, а также значительной вариабельностью факторов риска в разных популяциях [Meigs J.V., 2002; Tillin T. et al., 2005; Lorenzo C. et al., 2006; Assmann G. et al., 2007].

Одним из первых крупнейших эпидемиологических исследований, выполненных в Европе, было так называемое исследование Hoorn (в честь одноименного города в Нидерландах), в котором были использованы критерии NCEP АТР III. Согласно этому исследованию, распространенность МС составила 19% у мужчин и 26% у женщин [Dekker C. et al., 2005]. Однако при пересчете полученных данных, согласно критериям ВОЗ, EGIR и ААСЕ, она составляла 32%, 19% и 41% у мужчин и 26%, 17% и 35% у женщин, соответственно.

В Швеции распространенность МС, диагностируемого по критериям ВОЗ, составила 43% у мужчин и 26,3% у женщин, тогда как по критериям АТР III -

23,6% и 13,8% случаев, соответственно [Isomaa B. et al., 2001; Balkau B. et al., 2002].

В Финляндии среди молодых лиц значения частоты МС в зависимости от применяемых критериев диагноза, колебалась в пределах 9,8 – 14,3%, при этом было установлено возрастание встречаемости МС у пациентов с увеличением возраста [Laaka H.M., 2002]. В Дании у лиц старше 60 лет частота МС при использовании критериев ВОЗ составила у мужчин - 38% и у женщин - 22%, а согласно более строгим критериям EGIR эти величины были 21% и 16%, соответственно [Drivsholm T. et al., 2001].

В Великобритании (Лондонское исследование) распространенность МС, диагностируемого по критериям ВОЗ, у мужчин моложе 55 лет составила 35%, а у лиц старше 55 лет – 47% [Wareham N.J., 1996].

В итальянском многоплановом исследовании PAMELA по критериям АТР III при обследовании 3200 лиц в возрасте от 25 до 74 лет МС у мужчин был выявлен в 17,6%, у женщин – в 14,8% случаев. С возрастом обследованных распространенность МС увеличивалась. Так, в группе пациентов от 65 до 74 лет значения были в 5 раз выше, чем среди лиц в возрасте от 25 до 34 лет (5,3% против 27,2%). Самым распространенным компонентом МС была АГ (95,4%), гипертриацилглицеролемиа отмечалась в 77,1%, снижение уровня ЛПВП – в 72,2%, АО - в 58,5% и НТГ – в 31,5% случаев [Mancia G., 2007].

В Парижском проспективном исследовании, длившемся в течение 20 лет, наблюдались коренные жители Франции в возрасте от 43 до 52 лет. Применение диагностических критериев IDF позволило выявить МС в 17,8%, а по критериям АТР III - в 14,4% [Emrana J.P., 2006].

В испанском исследовании VIVA [Lorenzo C. et al., 2001] МС встречался более чем у 30% лиц без СД 2 типа; его распространенность была выше у мужчин и увеличивалась с возрастом.

Для сравнительной оценки эпидемиологических показателей МС в различных регионах Европы была создана так называемая группа DECODE [Hu G. et al., 2004]. Были опубликованы данные по объединенному анализу эпидемиологических показателей по МС в 8 центрах Европы (Франция, Англия (2 центра), Испания, Дания, Нидерланды, Швеция, Италия) с применением критериев ВОЗ и EGIR. Всего было обследовано 8200 мужчин и 9363 женщин. Распространенность МС нарастала с возрастом независимо от используемых критериев. У больных без СД частота синдрома колебалась от 7 до 36% среди мужчин 40-55 лет, у женщин того же возраста от 5 до 22%. В результате этого объединенного анализа был сделан вывод о необходимости дальнейших усилий в изучении патофизиологии синдрома для разработки оптимального его определения [Шляхто Е.В., Конради А.О., 2007].

В странах Восточной Европы также накоплен достаточный опыт в отношении эпидемиологии МС. Так, в Польше МС выявлен у 26,6% лиц с малоподвижным образом жизни, у 23,1% лиц с умеренной физической активностью и лишь у 8,4% лиц среднего возраста и высокой физической активностью [Drygas W. et al., 2005]. В Венгрии МС был выявлен у 14,9% мужчин и у 8,6% женщин [Csaszar A. et al., 2006]. В Хорватии оценка распространенности факторов риска проводилась среди жителей Адриатического побережья (случайная выборка по 100 жителей из каждой деревни и по 101 мигранту, набранная в 2002-2003 гг.). Всего 343 (34%) человека отвечали критериям МС при существенных различиях между регионами. Чаще всего МС выявлялся на острове Мелет (53%). У женщин МС был отмечен чаще, чем у мужчин (39% против 28%) [Kolcic I. et al., 2006].

В Литве было обследовано 1115 человек от 45 до 96 лет (562 мужчин и 553 женщин) с оценкой МС по критериям ВОЗ, АТР III и IDF. МС выявлен у 34,4% по критериям ВОЗ (без значимых половых различий), 30,1% - по критериям АТР

III и у 42,5% (31,1% мужчин и 54,1% женщин,  $p < 0,001$ ) - по критериям IDF [Butnorienė J. et al., 2006].

Таким образом, распространенность МС в странах Европы достаточно высока и существенно варьирует в зависимости от региона и используемых критериев. Наиболее высокие показатели распространенности отмечены в странах Северной и Восточной Европы. Однако прямые сопоставления эпидемиологических данных по странам достаточно сложны в связи с существенными различиями в исследуемых выборках, прежде всего по возрасту и использованным критериям [Tillin T. et al., 2005; Ройтберг Г.Е. и соавт., 2007; Маколкин В.И., 2010].

### **Распространенность метаболического синдрома в Северной Америке**

Данные о распространенности МС по различным критериям и в различных этнических группах наиболее полно представлены в исследованиях, выполненных в США в 80-90-е годы прошлого столетия.

Для оценки распространенности МС в США среди взрослого населения была проанализирована база данных (National Health and Nutrition Examination Survey) за 1988-1994 годы [Ford E.S. et al., 2002]. В этом исследовании оценивалась смешанная популяция (лица европеоидной, монголоидной и негроидной рас). По данным NHANES III, выполненного среди 8814 взрослых лиц, впервые отмечено существенное нарастание распространенности синдрома с возрастом (по критериям NCEP). Распространенность МС составила 23%; из них 84% лиц имели АО, 76% - АГ, 75% - сниженный уровень ЛПВП, 74% - повышенный уровень ТАГ и 41% - гипергликемию. Распространенность МС среди взрослого населения, которая была оценена по критериям NCEP в США, составила 23,7% (24% - у мужчин и 23,4% - у женщин). При этом в возрастных группах от 20 до 49 лет МС чаще отмечался у мужчин; в группах 50-69 лет

распространенность МС не имела половых различий, однако, у лиц старше 70 лет МС чаще выявлялся у женщин [Ford E.S. et al., 2002, 2004; Шляхто Е.В., Конради А.О., 2007].

В Канаде проводилось исследование оценки распространенности МС в различных популяциях. Всего были обследованы 4 этнические группы – 1276 человек. Распространенность МС составила 25,8% и существенно различалась в субпопуляциях: 41,6% - среди индейцев, 25,9% - среди выходцев Южной Азии, и 22,0% - среди европейцев [Anand S.S. et al., 2003].

### **Распространенность метаболического синдрома в Латинской Америке**

По результатам исследований, проведенных в странах Латинской Америки, распространенность МС с использованием критериев ВОЗ и NCEP составила в среднем около 25%, а в некоторых регионах этот показатель был значительно выше. Наибольшая распространенность МС была установлена в Эквадоре (41,5%), в Венесуэле (35,3%), в Мексике и Бразилии (свыше 26%) [Мамедов М.Н., Оганов Р.Г., 2004; Hidalgo L.A. et al., 2006; Rousada J.M. et al., 2006; Шляхто Е.В., Конради А.О., 2007].

### **Распространенность метаболического синдрома в Азии**

Данные эпидемиологических исследований говорят о том, что распространенность МС в Азии может быть существенно выше, чем в европейской популяции. Азиатская популяция характеризуется наличием инсулинорезистентности при меньших показателях ИМТ и окружности талии и генетической предрасположенностью к сахарному диабету [Meigs J.B., 2002]. Крупномасштабные исследования были проведены в Центральной и Юго-Восточной Азии. По критериям NCEP, менее чем 1/5 части исследованной Юго-Восточной популяции имела МС, что выгодно отличает ее от стран Центральной

Азии и Северной Америки. Наибольшая распространенность МС отмечается в Иране, Индии и Турции, причем у женщин он встречался в 1,5 раза чаще, чем у мужчин. В Японии и Корее, наоборот, – МС в 3 раза чаще диагностировался у мужчин [Мамедов М.Н., Оганов Р.Г., 2004; Gupta R. et al., 2004; Tanaka H. et al., 2005; Feng Y. et al., 2006; Шляхто Е.В., Конради А.О., 2007; Kogan O. et al., 2007; Yoon N.H. et al., 2014].

### **Распространенность метаболического синдрома в России**

В ряде регионов России выполнены эпидемиологические исследования, касающиеся распространенности факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и МС. В г. Москве в ходе реализации комплексной программы «Целевая диспансеризация населения г. Москвы» в период 1998 - 2004 годы были обследованы 3 272 272 мужчины и женщины в возрасте 35-55 лет. По результатам целевой диспансеризации, факторы риска были обнаружены у 1 986 412 (60,7%) пациентов, пришедших в консультативно-диагностические кабинеты. При этом избыточная масса тела являлась самым распространенным фактором риска среди трудоспособного населения г. Москвы: данный фактор риска встречался у 31,9% лиц, пришедших на диспансеризацию, каждый второй с факторами риска ССЗ имел ИМТ > 25 кг/м<sup>2</sup>. Причем, распространенность данного фактора риска была прямо пропорциональна возрасту больных [Гайнулин Ш.М. и соавт., 2006].

В связи с участием в ряде международных проектов, в частности в программе ВОЗ MONICA, наиболее репрезентативные данные по России получены в Сибири [Никитин Ю.П. и соавт., 2001]. В частности, сотрудниками института терапии СО РАМН было проведено обследование Кировского района города Новосибирска, в котором была сформирована репрезентативная выборка в возрасте 25-64 лет. Удалось достигнуть 70% отклика населения, что составило 1684 человека. В этой выборке распространенность избыточной массы тела составила 66,3%, АГ – 30%, НТГ – 7,3%, снижение ЛПВП – 7,2% и повышения

уровня ТАГ– 9,6%. У 75,5% жителей района были обнаружены какие-либо признаки синдрома; три и более компонента МС выявлены у 10,7% лиц.

В Кемеровской области было выполнено эпидемиологическое исследование по МС в Горной Шории, которое еще раз продемонстрировало важность этнической принадлежности в отношении данных о распространенности синдрома. В ходе исследования было обследовано 1215 человек (550 шорцев и 665 лиц другой национальности) старше 18 лет. АО диагностировано у 17,9% лиц других национальностей и лишь у 2,2% шорцев. Напротив, АГ у шорцев встречалась несколько чаще, чем у лиц другой национальности. В целом, распространенность МС была сопоставима, но структура факторов риска в подгруппах существенно различалась [Мамедов М.Н., Оганов Р.Г., 2004; Шляхто Е.В., Конради А.О., 2007].

Оценка распространенности различных факторов риска ССЗ свидетельствует об их существенной динамике, даже, на протяжении коротких периодов времени. Так, за пятилетний период среди 1597 жителей Тюмени от 34 до 55 лет распространенность ожирения выросла с 7,2 до 14,5%, гипертриацилглицеролемии – с 5,8 до 16,7% у мужчин, а снижение ЛПВП среди женщин - с 3,9 до 11,6%. Однако десятилетнее исследование в популяции жителей Новосибирска не выявило существенных изменений в распространенности избыточной массы тела и ожирения [Мамедов М.Н. и соавт., 2004; Шляхто Е.В. и соавт., 2007; Sidorenkov O. et al., 2010].

### **Распространенность ожирения – основного компонента МС**

В последние годы в большинстве стран мира и в нашей стране значительно увеличилось число лиц с ожирением, что и определило возросшую распространенность МС [Hossain P. et al., 2007; Драпкина О.М. и соавт., 2009; Ивашкин В.Т. и соавт., 2011; Максимов М.Л. и соавт., 2016].

Ожирение – это хроническое заболевание, характеризующееся избыточным развитием и накоплением жировой ткани в организме, которое обладает тенденцией к прогрессированию без специфической терапии и, с которым связан определенный круг осложнений [Демидова Т.Ю. и соавт., 1996, 2000, 2009; Дедов И.И. и соавт., 2009; Васильцева О.Я. и соавт., 2014; Пинхасов Б.Б. и соавт., 2014].

Распространенность ожирения среди населения экономически развитых стран представляет собой не только медицинскую, но и социальную проблему [Бурков С.Г. и соавт., 2010; Гриневич В.Б. и соавт., 2012].

Ожирение названо неинфекционной эпидемией современности, поскольку сопряжено с высоким риском развития ССЗ, ранней инвалидизацией больных и преждевременной смертностью [Панова Е.И. и соавт., 2013; Пинхасов Б.Б. и соавт., 2014]. Более миллиарда человек на планете имеют избыточную массу тела, треть из них - страдают ожирением. Учитывая, что изменения в генетическом аппарате не могут происходить быстро, предполагают, что основную роль в резком увеличении распространенности ожирения играют поведенческие факторы (особенности питания и гиподинамия) [Бардымова Т.П. и соавт., 2011; Ивашкин В.Т. и соавт., 2011].

Мировым лидером по распространенности ожирения являются США. Свыше 60% американцев старше двадцатилетнего возраста имеют избыточную массу тела, из них более 30% страдают ожирением [Wimalawansa S.J., 2013]. Поражают темпы роста распространенности ожирения. За последние 50 лет число больных ожирением увеличилось в 2,5 раза (с 13 до 30%), в 6 раз возросло число лиц с морбидным ожирением (ИМТ более 40 кг/м<sup>2</sup>) – с 0,8 до 4,4% [Романцова Т.И., 2011]. В настоящее время ожирение – основная причина снижения трудоспособности американцев, его лечение обходится дороже, чем борьба с последствиями курения и злоупотребления алкоголем. В Европе первенство по количеству тучных людей принадлежит Великобритании: ожирением страдают

24% британцев, 62,3% взрослого населения имеют избыточную массу тела [York D.A. et al., 2004].

Относительно России есть мнение, что она в скором времени имеет все шансы догнать «лидеров» по количеству лиц с ожирением. Согласно результатам исследований, проведенных НИИ питания РАМН, избыточную массу тела имеют 50% мужчин и 60% женщин старше 30 лет, а 22% россиян страдают ожирением [Ивашкин В.Т. и соавт., 2011].

Особое беспокойство вызывает высокая распространенность ожирения у детей и подростков, что представляет собой угрозу здоровью и благосостоянию будущих поколений. Так, в Великобритании избыточную массу тела и ожирение имеет каждый третий ребенок от 2 до 15 лет. В США свыше 17% детей (от 6 до 11 лет) и 17% подростков (от 12 до 19 лет) страдают ожирением [Zimmet P. et al., 2007]. Причем ежегодные темпы роста распространенности ожирения у детей непрерывно увеличиваются [Ивашкин В.Т. и соавт., 2011].

Высокая скорость распространения ожирения, достигшая масштабов эпидемии за сравнительно короткий промежуток времени, свидетельствует о том, что первостепенную роль в ее развитии играют изменения характера питания в сочетании с гиподинамией [Романцова Т.И., 2011].

Итак, ожирение – явление, которое вышло за рамки сугубо медицинской сферы и становится одной из главных социально-экономических проблем человечества.

В настоящее время требуется дальнейшая доработка и стандартизация единых критериев диагностики МС. Основная причина разногласий результатов исследований видится в особенностях дизайна и характера поставленных перед исследователями задач. Различные подходы к диагностике, многокомпонентность и гетерогенность синдрома осложняют сравнение результатов исследований и выработку общих рекомендаций по выявлению групп высокого риска развития ассоциированных с МС заболеваний и их профилактике. Пороговое значение

любого из компонентов МС устанавливается экспертным путем, а значит в той или иной степени субъективно. Существующие различия между данными, полученными в разных лабораториях, связаны с их техническим оснащением, что также затрудняет сравнение результатов, проводимых в различных диагностических центрах [Ройтберг Г.Е. и соавт., 2007; Маколкин В.И., 2010]. Все вышеперечисленное подтверждает актуальность дальнейших эпидемиологических исследований.

## **1.2. Современные представления о патогенезе метаболического синдрома**

В настоящее время не существует общепринятой схемы патогенеза МС, которая удовлетворяла бы всех исследователей в этой области и учитывала бы все компоненты МС [Маколкин В.И., 2010]. Большинство авторов сходятся во мнении о существовании нескольких механизмов, объясняющих формирование данного симптомокомплекса. Существующие сегодня представления о патогенезе МС укладываются в рамки трех теорий: глюкоцентрической, липоцентрической и липокиновой [Строев Ю.И. и соавт., 2007].

### **1.2.1. Роль инсулинорезистентности и гиперинсулинемии в патогенезе метаболического синдрома (глюкоцентрическая теория)**

Согласно данной теории, объединяющая основа всех проявлений МС - это первичная инсулинорезистентность и сопутствующая ей системная гиперинсулинемия. Инсулинорезистентность – сниженная чувствительность тканей к действию инсулина при его физиологических концентрациях. Многие исследователи считают, что гиперинсулинемия, с одной стороны, является компенсаторной, то есть необходимой для преодоления инсулинорезистентности и поддержания нормального транспорта глюкозы в клетки [Reaven G., 1988;

Строев Ю.И. и соавт., 2007]; с другой стороны, – патологической, способствующей возникновению и развитию метаболических, гемодинамических и органных нарушений, приводящих в конечном итоге к развитию СД 2, ИБС и других проявлений атеросклероза. Это доказано большим количеством экспериментальных и клинических исследований [Мамедов М.Н. и соавт., 2000; Метельская В.А., 2003; Дедов И.И. и соавт., 2005; Rask-Madsen C. et al., 2012].

В процессах взаимодействия инсулина с клетками тканей-мишеней выделяют три группы механизмов, ответственных за развитие инсулинорезистентности: дорецепторный, рецепторный и пострецепторный. Инсулинорезистентность, развивающаяся на дорецепторном уровне, обусловлена мутациями гена кодирующего рецептор. Инсулинорезистентность на уровне взаимодействия гормона с рецептором является следствием либо уменьшенного числа рецепторов на поверхности клетки, либо сниженного их сродства к инсулину [Couet C. et al., 1992], причем, изменения функционирования рецепторов могут быть как генетически детерминированными, так и средовыми. В подавляющем большинстве случаев инсулинорезистентность вызвана нарушениями на пострецепторном уровне - на уровне многообразных внутриклеточных процессов с участием инсулина и ключевых белков, вовлеченных в детерминацию сигнальных процессов. До сих пор имеется много вопросов о молекулярных механизмах инсулинорезистентности [Solymoss C. et al., 1995].

Инсулин обладает рядом весьма существенных свойств: ингибирует образование активных окислительных радикалов, снижает концентрацию молекул адгезии в крови, тканевого фактора ингибитора активатора плазминогена-1, матриксной металлопротеиназы-9. Эти свойства могут быть расценены как противовоспалительный, антиоксидантный, антиагрегантный и

профибринолитический эффекты [Ferreira I.A. et al., 2006; Драпкина О.М. и соавт., 2010; Маколкин В.И., 2010].

Нарушение действия инсулина в тканях-мишенях, основными из которых являются органы, имеющие большой анатомический объем (печень, скелетные мышцы и жировая ткань), приводит к ряду патофизиологических изменений, которые зависят от природы действия инсулина на конкретную ткань-мишень [Clauser E. et al., 1992]. В печени инсулин способствует образованию гликогена и одновременно тормозит синтез глюкозы и гликогенолиз. При нечувствительности ткани печени к действию инсулина усиливаются синтез глюкозы в печени и ее секреция в кровоток, запускается гликогенолиз. В скелетной мускулатуре инсулин опосредует утилизацию глюкозы, поэтому при инсулинорезистентности усвоение и поступление глюкозы в миоциты нарушены [Miles L.A. et al., 1988]. В жировой ткани действие инсулина, кроме стимуляции утилизации глюкозы, проявляется ингибированием липолиза в адипоцитах, поэтому инсулинорезистентность жировой ткани характеризуется усиленным липолизом, приводящим к массивному выделению в кровь свободных жирных кислот (СЖК) [Berthezene F., 1992; Мамедов М.Н. и соавт., 2000; Delarue J. et al., 2007].

Высказываются противоречивые мнения о причинно-следственных взаимоотношениях между отдельными компонентами МС. До настоящего времени окончательно не изучены все возможные причины и механизмы развития инсулинорезистентности при абдоминальном ожирении, не все составляющие МС можно четко связать и объяснить инсулинорезистентностью. В связи с этим наиболее распространенная точка зрения о роли инсулинорезистентности как механизме, запускающем весь каскад метаболически взаимосвязанных нарушений, в настоящее время, не удовлетворяет большое число исследователей, что и подтверждает актуальность дальнейшего поиска ключевого звена патогенеза данного симптомокомплекса.

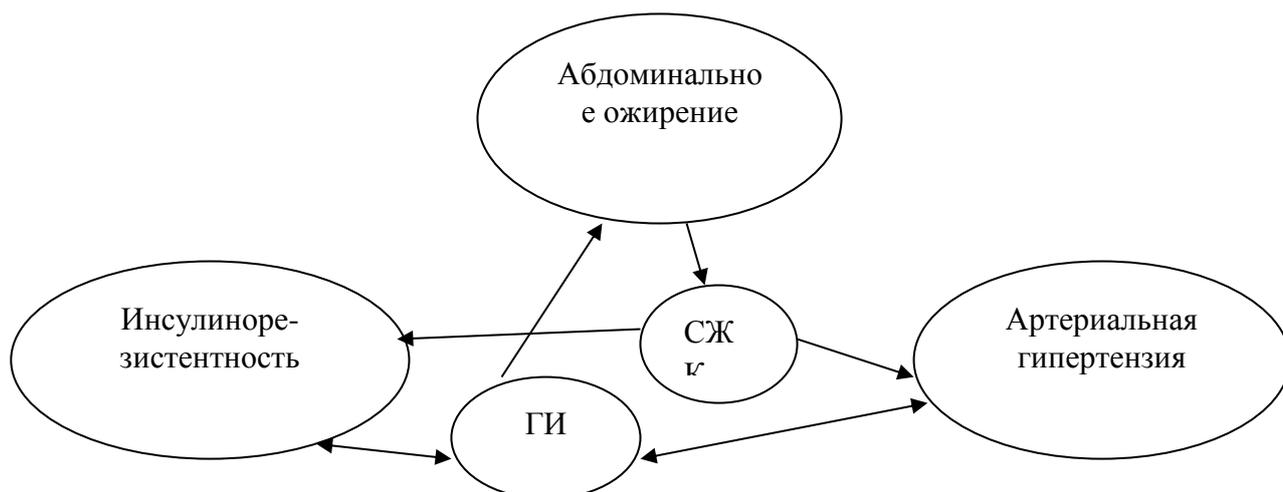
### **1.2.2. Роль абдоминального ожирения в патогенезе метаболического синдрома (липоцентрическая теория)**

Абдоминальное ожирение занимает особое место в патогенезе МС. Согласно дефинициям Международной диабетической федерации (IDF) и Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), абдоминальное ожирение является обязательным компонентом МС [Grundy S.M. et al., 2005; Беленков Ю.Н. и соавт., 2007; Ройтберг Г.Е. и соавт., 2007; Маколкин В.И., 2010; Мычка В.Б. и соавт., 2010]. Выделение абдоминального ожирения как основного компонента МС, имеет большое значение для практической медицины. Это связано с тем, что выраженность абдоминального ожирения можно легко контролировать, достаточно лишь измерить ряд антропометрических показателей, самыми простыми из которых являются окружность талии и индекс окружность талии/окружность бедер [Бутрова С.А. и соавт., 2001, 2004; Кравец Е.Б. и соавт., 2008].

Результаты интенсивно проводимых в течение последнего десятилетия экспериментальных и клинических научных исследований, главным образом зарубежных, заставили иначе взглянуть на роль жировой ткани в организме.

Жировая ткань отличается весьма интенсивными и непрерывно протекающими процессами как липогенеза с участием глюкозы, жирных кислот, хиломикроннов и липопротеинов очень низкой плотности, освобождаемых из триацилглицеролов (ТАГ) под действием липопротеинлипазы, так и липолиза, и не является лишь инертным хранилищем липидов, как полагали долгое время. Жировая ткань хорошо васкуляризирована и при ожирении находится в метаболически активном состоянии, то есть обладает ауто-, пара- и эндокринной функциями и может влиять на функцию других органов, включая сосудистую стенку во всем организме. При этом секреторная и метаболическая активность висцерального жира выше, чем подкожного [Кравец Е.Б. и соавт., 2008; Чубриева С.Ю. и соавт., 2008; Guilherme A. et al., 2008; Шварц В., 2009; Маколкин В.И.,

2010; Zeyda M. et al., 2012]. Согласно липоцентрической теории именно структурно-функциональные нарушения белой жировой ткани, прежде всего висцеральной, и являются одним из важнейших патогенетических звеньев МС. В настоящее время установлено, что нарушение баланса между подкожным и висцеральным жиром служит одним из факторов патогенеза инсулинорезистентности и МС [Пальцев М.А. и соавт., 2013]. Существенным звеном патогенеза МС, связанным с метаболической ролью висцерального жира, служит избыток СЖК в крови [Иванов В.В. и соавт., 2013]. СЖК в крови появляются в результате освобождения их из адипоцитов с помощью гормончувствительной липазы и в связи с работой липопротеиновой липазы на эндотелии капилляров легких, сердца и ряда внутренних органов. Инсулинорезистентность и, сопутствующая ей системная гиперинсулинемия, не позволяют инсулину эффективно ингибировать липолиз. Избыток СЖК снижает чувствительность печени и других тканей к инсулину вторично как в силу поставок альтернативного субстрата окисления, так и из-за нарушений в пострецепторной передаче инсулинового сигнала, обуславливая порочный круг в патогенезе МС (рис. 1).



**Рис. 1. «Порочный круг» в патогенезе метаболического синдрома [Кравец Е.Б. и соавт., 2008]**

Примечание: СЖК – свободные жирные кислоты, ГИ – гиперинсулинемия

### **1.2.3. Воспаление в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний**

Воспаление – одна из типовых защитных реакций организма на местное повреждение, присущая всем млекопитающим; его классические внешние признаки известны с античных времен. Эволюция взглядов на природу воспаления на протяжении всей истории человечества во многом является отражением развития базисных патофизиологических представлений о реакции организма на повреждение. Активное развитие иммунологии, молекулярной биологии, биохимии создало фундаментальные предпосылки для углубления знаний о молекулярных механизмах развития воспалительного процесса [Маянский Д.Н. и соавт., 1997; Черешнев В.А. и соавт., 2012]. Обобщение большого количества новых данных позволило выйти на качественно новый уровень понимания воспаления как универсального патологического процесса, лежащего в основе большого числа заболеваний, в том числе и заболеваний неинфекционной природы.

Одним из наиболее обсуждаемых в последние годы процессов, консолидирующих компоненты МС и ассоциированных с ним заболеваний, является хроническое воспаление [Маколкин В.И., 2010; Monteiro R. et al., 2010]. Трактовка значимости воспаления при заболеваниях, ассоциированных с МС, в настоящее время существенно расширилась и охватывает не только локальные воспалительные реакции, но и системное воспаление, которое, в отличие от локального, более демонстративно и доступно для исследования в условиях клиники. Интенсивные иммунологические исследования последних лет позволили выявить общие особенности в механизмах развития ряда заболеваний, которые имеют различные клинические проявления, но, в патогенез которых вовлечены иммунокомпетентные клетки, регуляторные молекулы (цитокины и хемокины) и соответствующие рецепторы [Маянский Д.Н. и соавт., 1997; Гусев

Д.Е. и соавт., 2007; Донцов А.В., 2014].

Прямая связь выраженности основных клинико-лабораторных проявлений МС, а также риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и СД 2 с уровнем маркеров острой фазы воспаления убедительно показана в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях [Das U.N., 2002; Shoelson S.E. et al. 2006; Шварц В., 2009; Чукаева И.И. и соавт., 2010; Dallmeier D. et al., 2012]. Этот факт послужил основанием для того, чтобы признать проявления хронического субклинического воспалительного процесса в качестве компонента МС [Festa A. et al., 2000; Fernandes-Real J.M. et al., 2003]. На сегодняшний день накоплено большое количество эпидемиологических данных, свидетельствующих о прогностической значимости маркеров воспаления в отношении развития нарушения толерантности к глюкозе, инсулинорезистентности, СД 2 типа, атеросклероза [Mottillo S. et al., 2010]. Убедительные данные последних десятилетий показывают, что атеросклеротический процесс регулируется воспалительными механизмами [Ross R., 1999; Danesh J. et al., 2000; Туев А.В. и соавт., 2011]. После достигнутой ремиссии воспалительного процесса отмечалась нормализация уровня глюкозы в сыворотке крови и чувствительности к инсулину.

В настоящее время существуют две точки зрения, объясняющие участие медиаторов воспаления в патогенезе МС и ассоциированных с ним заболеваний. Первая - основана на том, что системный воспалительный ответ запускается развивающимся интраартериальным воспалением, в котором артериальные пристеночные макрофаги секретируют провоспалительные цитокины в ответ на множественные стимулы. Согласно второй точке зрения, хронический вялотекущий воспалительный процесс индуцируют экстравазкулярные стимулы. К активаторам иммунной системы относят курение, нагрузку насыщенными транс-жирами, омега-6 жирными кислотами и углеводами с высоким гликемическим индексом, инфекцию, низкую двигательную активность и

ожирение. Результатом и того, и другого патогенетического пути может быть запуск воспалительного каскада, ведущего, в конечном итоге, к инсулинорезистентности и атеросклерозу [Fernandes-Real J.M. et al., 2003].

В качестве маркеров воспаления, в первую очередь, рассматривают острофазные белки – это белки коагуляции (фибриноген, протромбин), транспортные белки (церулоплазмин, гаптоглобин, ферритин, С-реактивный белок (СРБ) и др.), которые выполняют функции медиаторов иммунной системы. Белки острой фазы синтезируются клетками печени, их синтез регулируется рядом цитокинов, повышенный уровень которых в сыворотке крови также является признаком системного воспалительного ответа [Мустафина О.Е. и соавт., 2008; Фонсека В., 2011].

В доступных данных литературы сложно найти однозначные ответы на ряд принципиально важных вопросов: являются ли проявления воспаления маркерами или медиаторами инсулинорезистентности и/или сердечно-сосудистой болезни, а также является ли повышение значений этих параметров повышенным вторично по отношению к развивающемуся атеросклерозу или они отражают прямую причину прогрессирующего атерогенеза? В связи этим нам представляется важным понять патогенетическую роль медиаторов системного воспалительного ответа при каждом из компонентов такого сложного симптомокомплекса как МС, а также при ассоциированных с ним патологических процессах.

### **1.2.3.1. Артериальная гипертензия и воспаление**

Во всех классификациях АГ рассматривается как один из компонентов МС [Беленков Ю.Н. и соавт. 2007; Ройтберг Г.Е. и соавт., 2007; Маколкин В.И., 2010; Мычка В.Б. и соавт., 2010]. При этом все чаще в патогенезе АГ описывают иммунные механизмы [Салихова А.Ф., 2014]. Нарушения клеточного и гуморального звеньев иммунитета и увеличение концентрации маркеров воспаления в сыворотке крови обнаружены, даже, на начальных этапах развития

гипертонической болезни (ГБ), и на ранних стадиях гипертензивного поражения стенки сосудов. Важная роль в прогрессировании сосудистых и органических нарушений при АГ принадлежит воспалению и окислительному стрессу. Усиление свободнорадикального окисления приводит к нарастанию концентрации вазоактивных веществ, обладающих вазопрессорными эффектами, что способствует нарушению системы регуляции АД [Chae C.U. et al., 2001; Кобалава Ж.Д. и соавт., 2006, 2008; Шаврин А.П. и соавт., 2006; Туев А.В. и соавт., 2011; Беляева И.Г. и соавт., 2011, 2012].

Одним из индикаторов субклинического воспаления является С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом (вчСРБ). Признание высокого прогностического значения вчСРБ нашло отражение в современных рекомендациях по АГ [Шевченко О.П. и соавт., 1996, 2003; Koenig W. et al., 1999; Pearson T.A. et al., 2003; Беленков Ю.Н. и соавт., 2007]. Интерес к показателям цитокинового статуса связан с участием иммунных механизмов в развитии вазоконстрикции, ремоделировании артерий и ускорении процессов атерогенеза при АГ [Князева Л.И. и соавт., 2012]. Исследование провоспалительного статуса у практически здоровых лиц с разным уровнем артериального давления (АД) и у больных ГБ I стадии показало, что с повышением АД уровень провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерлейкинов (IL) -1, -8) увеличивается, причем, корреляционные связи между гемодинамическими и иммунными переменными начинают отмечаться уже в группе лиц с нормальным АД. Обнаружена также взаимосвязь продолжительности АГ с уровнем вчСРБ и фибриногена в крови [Intengan H.D. et al., 2001; Чукаева И.И. и соавт., 2010].

В экспериментальной модели установлен механизм, объясняющий роль TNF- $\alpha$  в патогенезе АГ. TNF- $\alpha$  стимулирует продукцию эндотелина 1 [Kahaleh M.B. et al., 1997] и ангиотензиногена [Brasier A.R. et al., 1996] *in vitro*. На крысиной модели спонтанной гипертензии синтез и секреция TNF- $\alpha$

увеличивалась в ответ на липополисахаридную стимуляцию в сравнении с контролем (животные без гипертензии); содержание матричной РНК (mRNA) ангиотензиногена возрастало после стимуляции липополисахаридом только у первых экспериментальных животных [Nyui N. et al., 1997].

IL-6 – многофункциональный цитокин, продуцируемый различными клетками, в том числе иммунными клетками, эндотелиальными клетками, фибробластами и жировой тканью, который является медиатором воспаления. IL-6 стимулирует центральную и симпатическую нервную систему, что может приводить к АГ [Besedovsky H.O. et al., 1996; Papanicolaou D.A. et al., 1996]. Действие IL-6, возможно, приводит к изменениям окислительно-восстановительного состояния сосудистой стенки при хронической артериальной гипертензии [Gonzalez W. et al., 2000], что может вызывать избыточное формирование коллагена [Greenwel P. et al., 1995]. Наконец, действие IL-6 может способствовать гипертензии через влияние на экспрессию ангиотензиногена, приводя к повышенной концентрации ангиотензиногена II, который является потенциальным вазоконстриктором [Jones S.A. et al., 2001; Fernandes-Real J.M. et al., 2003; Князева Л.И. и соавт., 2012].

Все вышеперечисленное свидетельствует о значительной роли иммунного воспаления в патогенезе АГ. Дальнейшее детальное изучение молекулярных механизмов воспаления при АГ как компоненте МС, позволит получить новые фундаментальные знания, которые могут лечь в основу разработки эффективных медикаментозных подходов к лечению.

#### **1.2.3.2. Дислипидемия и воспаление**

Дислипидемия при МС проявляется, в первую очередь, повышением концентрации в сыворотке крови ЛПНП и ТАГ и снижением концентрации ЛПВП [Мычка В.Б. и соавт., 2010]. В литературе последних лет появилась информация, объясняющая патогенетическую взаимосвязь между маркерами воспаления и

нарушением липидного обмена, в основном, в условиях развития инфекционного процесса разной природы. Так, гипертриацилглицеролемиа хорошо описана у пациентов с частыми инфекциями и хронической секрецией цитокинов, как, например, у пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД). При СПИДе другие цитокины (в частности интерферон- $\alpha$ ) также способствуют гипертриацилглицеролемии [Fernandez-Miranda C. et al., 1998].

Установлено, что TNF- $\alpha$  оказывает важное влияние на липидный обмен всего организма путем увеличения уровня сывороточных ТАГ *in vivo* и путем стимуляции продукции липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) [Grunfeld C. et al., 1992]. Уровень сывороточного TNF- $\alpha$  положительно коррелирует с ТАГ у здоровых людей и пациентов, перенесших инфаркт миокарда, и отрицательно с холестерином ЛПОНП у последних [Jovinge S. et al., 1998; Skoog T. et al., 2002].

Интенсивность, продолжительность и распределение по времени гиперсекреции TNF- $\alpha$  может способствовать объяснению противоположных эффектов этого цитокина на метаболизм холестерина. В патологических условиях, таких как хроническая инфекция, разные концентрации TNF- $\alpha$  (от умеренно до значительно повышенных) могут запускать пути метаболизма холестерина, к числу которых относятся увеличение экспрессии рецепторов ЛПОНП, ведущей к повышенному клиренсу липопротеинов, превращению вновь синтезированного холестерина в желчные кислоты, или усиленной этерификации и накоплению холестерина [Grunfeld C. et al., 1996; Lopes-Virella M. et al., 1996; Carvajal K. et al., 2002; Dallmeier D. et al., 2012].

Изучено плеiotропное влияние IL-6 на метаболизм. Предполагается, что IL-6 несет ответственность за нарушения липидного обмена, наблюдаемые у пациентов с синдромом инсулинорезистентности. Такая гипотеза основана на данных о повышенных концентрациях в крови IL-6 и маркеров острофазного ответа, включая СРБ параллельно с дислипидемией (повышенные концентрации в

плазме ЛПНП и ТАГ) у пациентов с этим симптомокомплексом [Pickup J.C. et al., 1998].

IL-6 ингибирует активность липопротеинлипазы адипоцитов и индуцирует увеличение секреции ТАГ клетками печени у крыс [Иванов В.В. и соавт., 2013]. У человека инфузия IL-6 ведет к повышению концентрации СЖК [Nonogaki K. et al., 1995]; уровень ТАГ натощак, ЛПОНП и СЖК после нагрузки глюкозой коррелируют с сывороточной концентрацией IL-6 [Fernandes-Real J.M. et al., 2000]. Уровень СЖК при МС повышен в результате активации липолиза в адипоцитах у тучных людей. Считают, что СЖК, воздействуя на воспалительные киназы, способствуют активации фактора транскрипции [Душкин М.И. и соавт., 2007].

Связь между воспалением, инсулинорезистентностью и ишемической болезнью сердца может осуществляться посредством различных путей, в том числе через обмен жирных кислот, которые поступают с пищей. Продукция IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, гранулоцитарного и макрофагального колониестимулирующих факторов в мононуклеарных клетках уменьшается после употребления в пищу полиненасыщенных жирных кислот у женщин [Endres S. et al., 1989; Meydani S.N. et al., 1991]. Докозагексаеновая и эйкозапентаеновая кислоты ингибируют *in vitro* продукцию эндотелиальными клетками человека IL-6. Докозагексаеновая кислота также уменьшает экспрессию IL-6 в ответ на различные стимулы [De Caterina R. et al., 2000]. Наоборот, употребление большого количества гидрогенизированных жиров увеличивает продукцию IL-6 и TNF- $\alpha$  [Han S.N. et al., 2002].

В современных литературных источниках появились данные о том, что СРБ, связываясь с окисленными ЛПНП, сам может активировать мононуклеарные лейкоциты и стимулировать продукцию ими провоспалительных цитокинов [Инжутова А.И., 2009; Silverstein R.L., 2010; Kennedy D.J. et al., 2011].

### 1.2.3.3. Атеросклероз и воспаление

Разработка современных подходов к изучению патогенеза, клинических проявлений, диагностики и лечения атеросклеротического поражения сосудов – одна из актуальнейших задач современной кардиологии. Факторы риска этих патологических процессов во многом совпадают: общим для этих состояний, по мнению ряда исследователей, является латентный воспалительный процесс [Лутай М.И., 2004; Шаврин А.П. и соавт., 2009; Маколкин В.И., 2010].

Считают, что процесс атерогенеза имеет общие черты с воспалением, оба процесса представлены одними и теми же реакциями, в которых участвуют те же клетки соединительной ткани: эндотелиальные, гладкомышечные, моноциты, макрофаги, нейтрофилы, тромбоциты, Т- и В-лимфоциты [Титов В.Н., 2000].

Многочисленные клинико-патогенетические и экспериментальные исследования последних лет свидетельствуют об участии иммунных механизмов в поражении сосудистой стенки при атеросклерозе. Все морфологические изменения стенок артерий: утолщение внутреннего слоя, некроз срединного слоя, сегментарная пролиферация клеток внутреннего и срединного слоев, отложение кальция и липидов, образование тромбов - есть результат воспаления. Причем признаки воспаления эндотелия появляются раньше видимых изменений интимы. Клетки эндотелия человека способны продуцировать широкий спектр про- и противовоспалительных цитокинов. Помимо эндотелиоцитов, продуцировать или реагировать на цитокины способны клетки гладкой мускулатуры сосудов, дендритные клетки, макрофаги и Т-лимфоциты. Воспалительная теория атерогенеза подтверждается обнаружением в крови у больных ИБС повышенных значений маркеров системного воспалительного ответа, в первую очередь, - белков острой фазы (СРБ, фибриноген и др.), цитокинов и белковых молекул – медиаторов межклеточных коммуникаций при воспалении. Изучена взаимосвязь провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-8, TNF- $\alpha$ ) и уровня СРБ с комплексом интима-медиа [Гусев Д.Е. и соавт., 2006; Ройтберг Г.Е. и соавт., 2007; Мустафина

О.Е. и соавт., 2008; Чукаева И.И. и соавт., 2008; Packard R.R. et al., 2008; Палеев Ф.Н. и соавт., 2009, 2010; Татенкулова С.Н. и соавт., 2009; Алекперов Э.З. и соавт., 2010; Туев А.В. и соавт., 2011]. Полагают, что при атеросклерозе нарушается баланс про- и противовоспалительных сигналов, который предназначен сдерживать развитие воспаления, и запускается самоподдерживающийся механизм повреждения [Tedgui A. et al., 2001; Алекперов Э.З. и соавт., 2010].

#### **1.2.3.4. Нарушение углеводного обмена и воспаление**

Инсулинорезистентность, по мнению большинства исследователей, является ключевым звеном патогенеза МС, а нарушение толерантности к глюкозе и гипергликемия натощак - одни из составляющих его компонентов. Для СД 2 как для конечной точки этих состояний, характерно поражение сосудов, которое в последнее время рассматривают не как осложнение, а как одно из проявлений основного заболевания, поскольку изменения в сосудах обнаружены и при явном СД 2, и при нарушенной толерантности к глюкозе [Чукаева И.И. и соавт., 2008]. Исследования последних лет свидетельствуют о важной роли воспалительных реакций и активации иммунной системы в развитии СД 2 и ассоциированных с ним состояний. Ряд зарубежных авторов объясняют взаимосвязь нарушения углеводного обмена с вялотекущим воспалением регулирующей ролью инсулина [Campos S.P. et al., 1992; Jones S.A. et al., 2001; Pickup J.C., 2004; Kolb H. et al., 2005; Greenfield J.R. et al., 2006; Zeyda M. et al., 2009]. Маркеры воспаления при СД 2 впервые описаны в 1989 году в работах J.P. MacMillan [Pedersen V.K. et al., 2001]. У пациентов с СД 2 были обнаружены повышенные уровни СРБ, фибриногена, сывороточного амилоида, сиаловой кислоты и орозомукоидов; причем СРБ, фибриноген, амилоид и ингибитор активатора плазминогена были отнесены к предикторам СД [Festa A. et al., 2002; Fernandes-Real J.M. et al., 2003; Zeyda M. et al., 2009].

Предполагается, что СД 2 сопровождается острофазовыми воспалительными реакциями, во время которых происходит высвобождение цитокинов [Соколова Л.К., 2013]. Цитокины могут приводить к нарушению функции и индукции апоптоза  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Апоптотические клетки активируют иммунную систему, а гипергликемия индуцирует экспрессию провоспалительных молекул  $\beta$ -клетками [Kolb H. et al., 2005].

Патогенетическую роль цитокинов при синдроме инсулинорезистентности изучали, в основном, на экспериментальных моделях животных. Основными цитокинами, участвующими в патогенезе СД 2, являются IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и IL-6 [Князева Л.И. и соавт., 2012]. При этом считают, что IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и IL-6 участвуют как в поддержании локального, так и системного воспаления у пациентов с СД 2, а также этим цитокинам отводится ведущая роль в развитии ангиопатии [Бабаева А.Р. и соавт., 2010]. У человека, в отличие от лабораторных животных, не подтверждена роль IL-1 $\beta$  в индукции апоптоза  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. IL-1 $\beta$  усиливает токсическое действие СЖК. В проспективных исследованиях показано, что повышение сывороточной концентрации IL-1 $\beta$  и IL-6 ассоциируется с трехкратным повышением риска развития СД 2 по сравнению с группой контроля [Кобалава Ж.Д. и соавт., 2008]. TNF- $\alpha$  и IL-6 могут нарушать действие инсулина за счет влияния на сигнальные пути после их взаимодействия с рецепторами на миоцитах и гепатоцитах. TNF- $\alpha$  вызывает усиление адгезии лейкоцитов к эндотелию, способствует увеличению адгезионных молекул и эндотелина-1, экспрессии матричных металлопротеиназ и подавлению экспрессии NO-синтазы. Все это свидетельствует о роли TNF- $\alpha$  в патогенезе эндотелиальной дисфункции при СД 2. IL-6 выполняет как противо-, так и провоспалительное действие, а дисрегуляция его продукции может играть как защитную, так и провоцирующую роль в развитии воспаления. IL-6 влияет на метаболизм глюкозы за счет воздействия на клетки скелетной мускулатуры, адипоциты, гепатоциты и  $\beta$ -клетки поджелудочной железы.

Противовоспалительное действие IL-6 проявляется тем, что он нивелирует воспаление низкой степени выраженности, индуцированное другими провоспалительными медиаторами [Кобалава Ж.Д. и соавт., 2008; Чукаева И.И. и соавт., 2008].

Взаимосвязи показателей нарушенного метаболизма с уровнями медиаторов воспаления дают основания для дальнейшего изучения роли цитокиновой регуляции в патогенезе МС и ассоциированных с ним заболеваний. Анализ научной литературы позволяет думать, что воспаление не только является связующим звеном патогенеза МС и ассоциированных с ним заболеваний, но и лежит в основе развития метаболических нарушений и их осложнений.

В настоящее время все чаще рассматривается возможность использования цитокинов в качестве мишеней терапии различных заболеваний, в том числе атеросклероза и СД 2. Однако этому препятствуют недостаточные знания механизмов их патофизиологического действия. Плейотропные эффекты цитокинов в организме, противоположные воздействия на разные ткани и сложные их взаимодействия между собой требуют дальнейшего изучения.

#### **1.2.3.5. Абдоминальное ожирение и воспаление (липокиновая теория)**

В настоящее время установлено, что ожирение сопровождается воспалением жировой ткани (ВЖТ). Причем выраженность этого воспаления четко коррелирует со степенью ожирения. В ряде исследований было показано, что снижение массы тела вызывает положительную динамику признаков воспаления, как в крови, так и непосредственно в жировой ткани [Clement K. et al., 2004; Cottam D.R. et al., 2004; Klaus S., 2004; Bastard J.P. et al., 2006; Кондаков И.К. и соавт., 2009]. Поскольку воспалительная реакция реализуется в ткани хорошо васкуляризированной и иннервированной, доля которой может составлять до 50% и более от всей массы тела, то уже в силу этого следует ожидать значимых системных проявлений. То есть локальные воспалительные изменения в жировой ткани сопровождаются хроническим слабовыраженным системным воспалением,

ведущим проявлением которого является повышение концентраций белков острой фазы, и, в первую очередь, СРБ [Шварц В., 2009].

По современным представлениям, белая жировая ткань является эндокринным органом, так как в ней синтезируется более 30 биологически активных веществ (БАВ) – адипокинов или адипоцитокинов, которые реализуют свое системное действие путем участия в регуляции самых разных функций организма [Солнцева А.В., 2009; Шварц В., 2009; Maury E. et al., 2010; Васюкова О.В. и соавт., 2012; Иванов В.В. и соавт., 2013; Dunmore S.J. et al., 2013]. Существует 2 типа адипокинов: специфические (истинные) для жировой ткани и неспецифические, которые в большом количестве синтезируются и в жировой ткани и в других органах.

Функциональная характеристика адипокинов представлена в таблице 1.

**Таблица 1**

**Функциональная характеристика адипокинов**

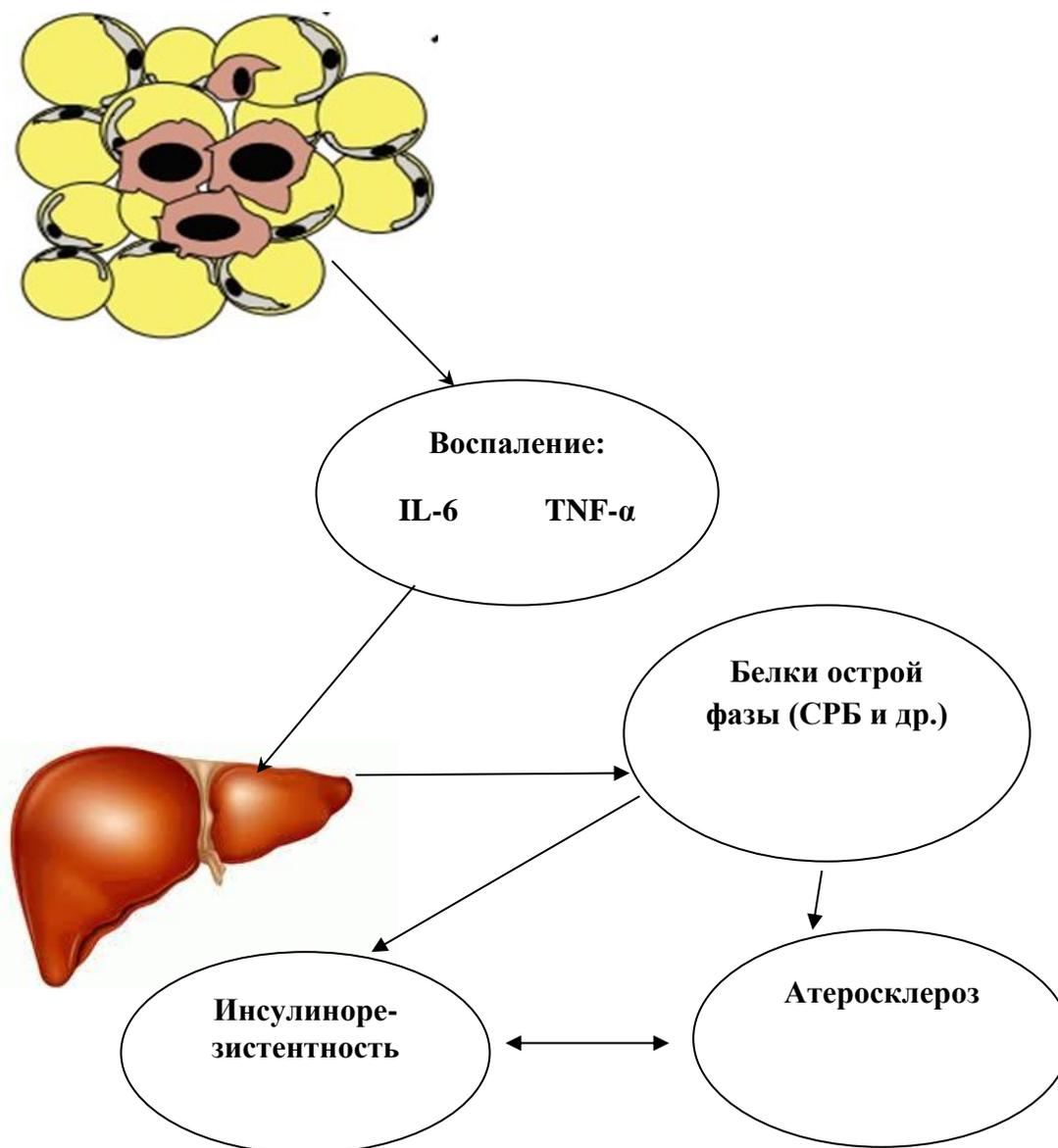
[Медведев М.А. и соавт., 2006; Kalurahana N.S., et al. 2011, 2012; Иванов В.В. и соавт., 2013]

Тип адипокинов	Вид адипокинов	Функциональная роль в организме
Специфические	Адипонектин	Регуляция энергетического гомеостаза, противовоспалительные, антиатерогенные и кардиопротективные эффекты. Уменьшает повреждение эндотелии сосудов и стимулирует выработку NO. Повышает чувствительности тканей к инсулину и способствует нормализации АД.
	Лептин	Подавление аппетита и метаболических затрат (в норме); Провоцирует окислительный стресс, стимулирует клеточный иммунитет и влияет на продукцию провоспалительных цитокинов, оказывает проатерогенное действие, стимулирует активацию симпатoadреналовой системы и способствует АГ и ИР.

Тип адипокинов	Вид адипокинов	Функциональная роль в организме
Неспецифические	Резистин	Участие в формировании метаболических и сосудистых нарушений, стимуляция механизмов воспаления и эндотелиальной дисфункции
	Висфатин	Обладает инсулиномиметическими свойствами. Участвует в развитии атеросклеротического поражения.
	Адипсин	Центральный антагонист лептина. Снижает липолиз и высвобождение СЖК их адипоцитов. Стимулирует выработку инсулина $\beta$ -клетками поджелудочной железы.
	Ингибитор активатора пламиногена - 1 (ИАП-1)	Первично тормозит фибринолиз и кроме того опосредовано участвует в других биологических процессах, включая ангиогенез и атерогенез.
	MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1)	Способствует адгезии моноцитов и их проникновению через эндотелий сосудов в жировую ткань с последующим превращением в макрофаги.
	Оментин	Модуляция периферических эффектов инсулина
	Васпин	Физиологическая роль не выяснена
	Tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )	Потенцирует инсулинорезистентность и секрецию лептина. Стимулирует секрецию MCP-1 адипоцитами и макрофагами, усиливает инфильтрацию ЖТ иммунокомпетентными клетками
	Interleukin-6 (IL-6)	Способствует развитию инсулинорезистентности. Является предиктором сосудистых осложнений сахарного диабета.
	Компоненты ренин-ангиотензиновой системы	Участие РАС в развитии АГ и атеросклероза. Ангиотензин II стимулирует рост и дифференцировку адипоцитов, экспрессию MCP-1 и других молекул адгезии.

Среди описанных в последние годы адипокинов, особый интерес вызывают провоспалительные цитокины, наиболее изученными из которых, являются все те же TNF- $\alpha$  и IL-6. Преобладает мнение, что TNF- $\alpha$  реализует свое действие преимущественно ауто- и паракринным путем. Концентрация его в тканях в сотни раз больше, чем в крови. Его местные эффекты: снижение чувствительности жировой ткани к инсулину, стимуляция липогенеза и роста адипоцитов. Кроме того TNF- $\alpha$  может реализовывать свои системные эффекты путем активации синтеза жирных кислот и повышения их концентрации в крови, за счет угнетения секреции адипонектина и регуляции продукции IL-6 [Lyon C.J. et al., 2003; Шварц В. 2009].

Считают, что до 30% циркулирующего IL-6 синтезируется жировыми клетками. При этом его секреция в висцеральной жировой ткани в несколько раз выше, чем в подкожной. Предполагают, что этот цитокин также как TNF- $\alpha$ , реализует свое действие аутокринным и паракринным путем. Особенностью IL-6 является то, что он оказывает противоположное влияние на разные ткани. Развитие инсулинорезистентности под действием IL-6 установлено лишь в отношении жировых клеток и гепатоцитов. В мышечной и нервной ткани этот цитокин даже повышает чувствительность к инсулину. Положительная связь между различными антропометрическими параметрами ожирения и плазменными уровнями IL-6 описана для мужчин и женщин в постменопаузе (известно, что эстрогены являются ингибиторами секреции IL-6) [Fried S.K. et al., 1998; Fernandes-Real J.M. et al., 2001; Kamimira D. et al., 2003]. Схема взаимосвязи воспаления жировой ткани, инсулинорезистентности и атеросклероза представлена на рисунке 2 [Фонсека В., 2011; Stulnig T.M., 2015].



**Рис. 2. Схема взаимосвязи между воспалением жировой ткани, атеросклерозом и инсулинорезистентностью**

В последнее время большой интерес исследователей вызывает роль адипокинового дисбаланса в механизмах развития заболеваний, ассоциированных с МС. Хорошо известно, что МС и ожирение характеризуется гиперлептинемией и гипoadипонектинемией [Чубриева С.Ю. и соавт., 2008; Galic S. et al., 2010; Драпкина О.М. и соавт., 2011]. Однако механизмы объясняющие участие уже описанных гормонов жировой ткани в поддержании воспалительного процесса на

локальном (жировая ткань) и системном (кровь) уровне до конца не изучены.

Полагают, что нарушенная регуляция продукции провоспалительных медиаторов над противовоспалительными адипокинами (адипонектин) является основным механизмом, лежащим в основе развития неблагоприятных метаболических и сердечно-сосудистых последствий [Brasier A.R. et al., 1996; Чубриева С.Ю. и соавт., 2008]. Активация провоспалительных метаболических путей в адипоцитах ослабляется при накоплении триацилглицеролов и увеличивает высвобождение свободных жирных кислот, избыток которых вызывает инсулинорезистентность в мышцах и в печени [Kalupahana N.S. et al., 2011]. Таким образом, хроническое воспаление в жировой ткани, по-видимому, является важным звеном патогенеза ожирения. Последовательность событий, которые приводят к воспалению жировой ткани, пока еще плохо изучены [Шварц В., 2009].

Воспалительный процесс 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 жировой ткани иммунокомпетентными клетками, что позволяет рассматривать ее не только как эндокринный орган, но и как орган иммунной системы [Kamei N. 2006; Kintscher U. et al., 2008; Шварц В., 2009; Lumeng C.N., 2013].

### **Молекулярные и клеточные механизмы воспаления жировой ткани при метаболическом синдроме**

Воспаление жировой ткани – это самоподдерживающийся процесс, способствующий дальнейшему развитию и прогрессированию как воспаления, так и ожирения. На основании соответствия воспалительного процесса в жировой

ткани общепатологическим закономерностям, ожирение можно характеризовать как хроническое воспалительное заболевание [Kawasaki N. et al., 2012; Lumeng C.N., 2013]. Причем механизмы его развития разнообразны и реализуются на тканевом, клеточном и молекулярном уровнях.

Одним из интенсивно развивающихся направлений биомедицинских исследований становится изучение молекулярных механизмов нарушений межклеточной кооперации, которая, осуществляя ключевую роль в регуляции гомеостаза клеток, определяет направление их дифференцировки, а также реализацию многих эффекторных клеточных функций. Важную роль в становлении и стабилизации контактов между взаимодействующими клетками макроорганизма играет цитокин-рецепторная сеть [Новицкий В.В. и соавт., 2008].

Жировая ткань развивается из эмбриональной мезодермы и состоит из адипоцитов, клеток стромы и экстрацеллюлярного матрикса, большая часть которого, в свою очередь, состоит из фибриллярного коллагена типа 1 и 3, а также гликопротеинов (ламинин, фибронектин, эластины). Установлено, что жировая ткань только на 50% состоит из зрелых адипоцитов, остальные 50% клеток представлены стромальными клетками, включая преадипоциты, фибробласты, макрофаги и лимфоциты [Nishimura S. et al., 2007; Kintscher U. et al., 2008; Шварц В., 2009]. Каждая из клеточных популяций в той или иной степени обладает цитокинсекретирующей активностью.

### **Адипоциты**

Адипоциты представляют собой клетки, в которых в нормальных условиях происходит синтез липидов, накопление и секреция БАВ. При ожирении функциональная активность этих клеток повышается. В настоящее время известно, что целый спектр БАВ синтезируется именно в адипоцитах (адипонектин, лептин, резистин, висфатин и др.), оказывающих системное действие в организме; кроме того, в адипоцитах синтезируются MCP-1 (monocyte

chemoattractant protein-1) и IL-6 (табл. 1) [Kern P.A. et al., 1995; Guerre-Millo M., 2004; Kamei N., 2006; Kanda H., 2006; Cao H. et al., 2008, Kunduzova O. et al., 2008; Rasouli N. et al., 2008; Шварц В. 2009; Esteve E. et al., 2009; Lucas S. et al., 2009; Matarese G. et al., 2010; Dray C. et al., 2010; Galic S. et al., 2010; Gonzalez A. et al., 2010; Falcao-Pires I. et al., 2012; Terra X. et al., 2012; Blogowski W. et al., 2013; Carroll W.X. et al., 2013; Jing F. et al., 2013]. Действуя как трансмиттеры эндокринных или паракринных сигналов, секретированные адипокины могут запускать либо воспаление, либо нарушение чувствительности адипоцитов к инсулину [Ouchi N. et al., 2011; Piya M.K. et al., 2013].

Масса жировой ткани зависит как от числа, так и от размеров адипоцитов. Количество адипоцитов устанавливается в молодом возрасте, и изменения массы жировой ткани чаще сопряжены с изменением размеров жировых клеток [Vachharajani V. et al., 2009; Иванов В.В. и соавт., 2013]. Известно, что большинство случаев ожирения, формирующегося у взрослых людей, связано с гипертрофией адипоцитов, при этом увеличенные адипоциты — это фактор ожирения, наиболее тесно коррелирующий с инсулинорезистентностью [Kadowaki T. et al., 2006; Nishimura S. et al., 2009]. Увеличенные адипоциты в висцеральной жировой ткани характеризуются состоянием повышенного липолиза и резистентностью к антилиполитическим эффектам инсулина [Ye J., 2009; Yin J. et al., 2009]. Первоначально считали, что адипоциты являются основным источником медиаторов воспаления, полученных из жировой ткани, но результаты современных исследований свидетельствуют о провоспалительной активности и других клеточных популяций жировой ткани.

### **Макрофаги**

Исследования последних лет показали, что жировая ткань при ожирении инфильтрирована большим числом макрофагов, и эти макрофаги с другими клетками, находящимися в строме, также участвуют в регуляции секреции

гуморальных медиаторов, в частности, воспалительных цитокинов [Шварц В. 2009; Suganami T. et al., 2010; Bhargava, P. et al., 2012].

Однако в настоящее время мало известно о том, как макрофаги привлекаются в жировую ткань или как модулируется полярность их активности. Кроме макрофагов, в жировой ткани в небольших количествах содержатся лимфоциты, в частности, натуральные киллеры (NK-клетки) [Caspar-Bauguil S. et al., 2005; , Suganami T. et al., 2005; Kintscher U. et al., 2008; Feuerer M. et al., 2009; Cipolletta D., et al., 2012; Schipper H.S. et al., 2012], которые также могут поддерживать воспаление жировой ткани. Установлено, что при ожирении циркулирующие мононуклеарные клетки находятся в провоспалительном состоянии и являются ключевыми участниками в развитии эндотелиальной дисфункции. Миграция моноцитов крови в жировую ткань - сложный процесс, требующий экспрессии молекул адгезии как на моноцитах, так и на эндотелиальных клетках, к которым они прикрепляются [Gordon S., 2003; Curant C.A. et al., 2004; Lumeng C.N. et al., 2009]. Стимулирующим фактором активации иммунокомпетентных клеток и их проникновения в жировую ткань являются образование и секреция адипоцитами хемокинов. Наибольшее значение из них имеет MCP-1 и его рецептор CCR2 (chemokine receptor 2) [Kamei N., 2006; Kanda H., 2006; Weisberg S.P. et al., 2006]. Хемокины способствуют адгезии моноцитов и их проникновению через эндотелий сосудов в экстравазат жировой ткани с последующим их преобразованием в макрофаги [Boring L. et al., 1998; Dawson T.C. et al., 1999; Makki K. et al., 2013].

Результаты исследований продемонстрировали тот факт, что инфильтрация жировой ткани макрофагами является обязательным звеном в механизмах нарушения обмена веществ [Curant C.A. et al., 2004]. Все больше фактов указывает на то, что активация макрофагов играет важную роль при метаболической дисрегуляции. Понимание роли макрофагов в механизмах МС и

абдоминального ожирения может помочь в разработке технологических основ иммуно-метаболической терапии заболеваний обмена веществ [Xu H. et al., 2003].

Феномен инфильтрации макрофагами жировой ткани описан как у лабораторных животных, так и у людей. Установлена положительная корреляция между степенью ожирения и количеством макрофагов [Cancello R. et al., 2006; Hosogai N. et al., 2007; Itoch M. et al., 2011]. У лиц с выраженным ожирением (морбидным) макрофаги могут составлять до 40% всех клеток жировой ткани. Выявлено, что инфильтрация макрофагами происходит в период накопления жира с быстрым повышением массы тела и провоцируется острой и хронической перегрузкой липидами. И, наоборот, снижение массы тела способствует уменьшению активности воспаления в жировой ткани и коррелирует с уменьшением инфильтрации макрофагами, при этом системная инсулинорезистентность и метаболические нарушения становятся менее выраженными. Предполагается, что макрофаги являются ключевыми эффекторными клетками, участвующими в воспалении жировой ткани [Vandanmagsar B. et al., 2011].

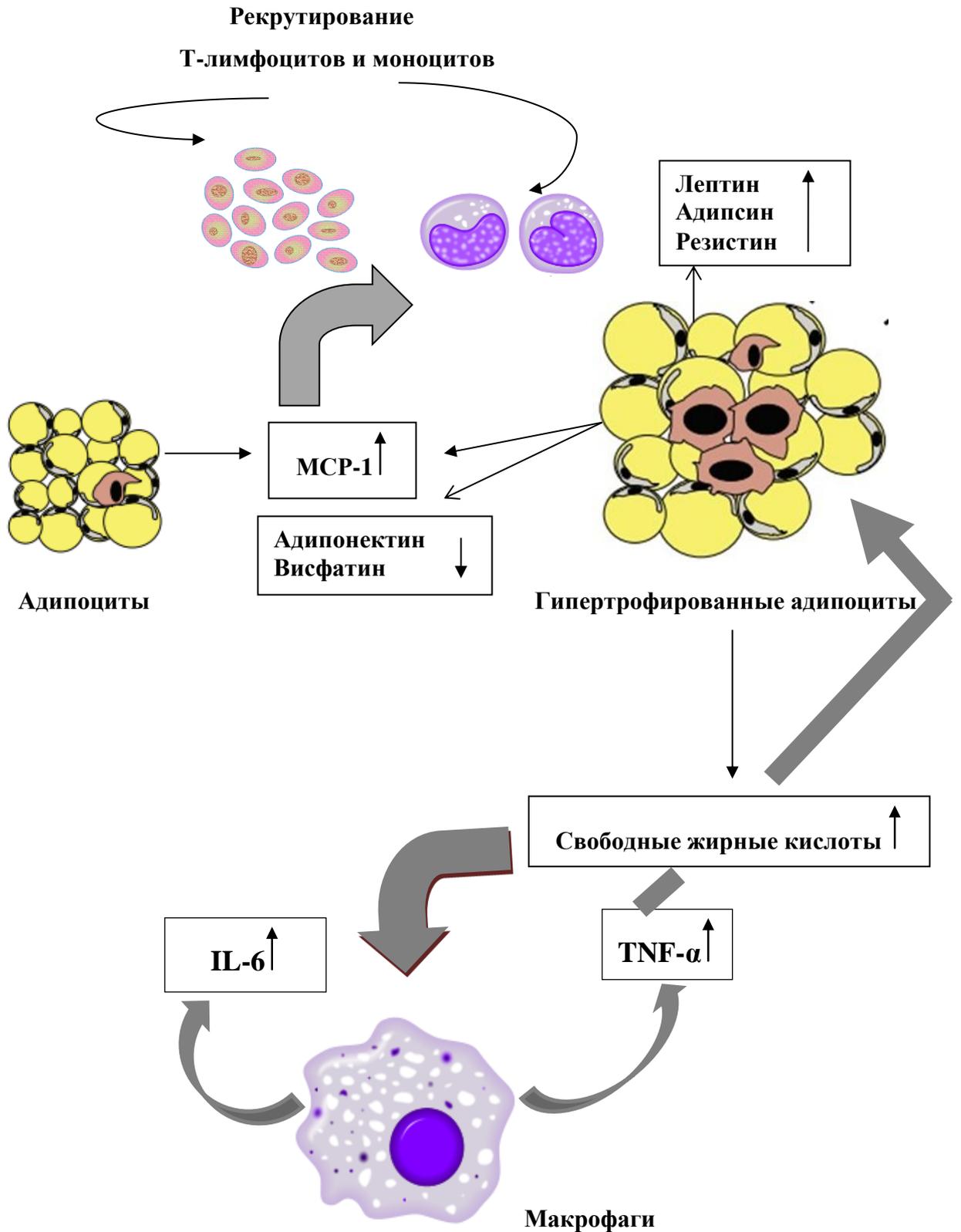
При анализе иммунных реакций в различных органах и тканях выявлены два фенотипа макрофагов: M1 – провоспалительные и M2 – противовоспалительные [Lumeng C.N. et al., 2007, 2009; Jing F. et al., 2013]. При ожирении идентифицируются оба типа клеток. Изменения баланса между M1 и M2 макрофагами могут определять провоспалительный статус жировой ткани при ожирении. При гистологическом исследовании жировой ткани с морфометрией было установлено, что 90 % макрофагов локализуются вокруг гипертрофированных или погибших адипоцитов, большая часть этих клеток относится к фенотипу M1, обладающему провоспалительными свойствами. В связи с этим предполагают, что одной из функций макрофагов является участие в индукции апоптоза измененных адипоцитов при ожирении. Причем обнаружена положительная корреляция между гибелью и размерами адипоцитов. Высказано

предположение, что гибель адипоцитов облегчает запуск макрофагальной инфильтрации [Cinti S. et al., 2005].

Воспалительный процесс в жировой ткани характеризуется всеми изменениями, которые присущи воспалению 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 [Шварц В., 2009; Makki K. et al., 2013].

Макрофаги жировой ткани являются основным источником провоспалительных цитокинов, которые играют важную роль в развитии воспаления в жировой ткани при ожирении (табл. 1) [Tilg H. et al., 2008; Шварц В., 2009; Suganami T. et al., 2010]. Паракринная активность адипоцитов и макрофагов была доказана на модели культуры клеток. Установлено, что паракринный цикл с вовлечением свободных жирных кислот и провоспалительных цитокинов создает порочный круг между адипоцитами и макрофагами, которые поддерживают воспаление [Weisberg S. P. et al., 2003; Canello R. et al., 2005, 2006; Suganami T. et al., 2005; Weisberg S. P. et al., 2006; Nguyen M. T. et al., 2007] (рис. 3). То есть свободные жирные кислоты, уровень которых повышается при усиленном липолизе в адипоцитах, способствуют активации воспалительных киназ, которые стимулируют экспрессию таких провоспалительных медиаторов как MCP-1, TNF- $\alpha$  и IL-6 [Shi H. et al., 2006].

Результатом взаимодействий между адипоцитами и макрофагами является дисрегуляция продукции цитокинов (повышенная продукция провоспалительных и существенно сниженная продукция противовоспалительных адипоцитокинов), которая лежит в основе развития патологических состояний, патогенетически связанных с ожирением (атеросклероз, СД 2, стеатоз печени).



**Рис. 3. Схема межклеточного взаимодействия при воспалении жировой ткани [по данным S. Lucas et al., 2009; T. Suganami et al., 2010; M. Itoch et al., 2011]**

Так, воспаление жировой ткани при ожирении сопровождается повышением секреции лептина, резистина, адипсина, ряда провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6) и хемокинов. Секреция же таких адипокинов, как адипонектин и висфатин, наоборот, снижена [Hotamisligil G.S., 2006; Kamei N., 2006; Cao H. et al., 2008]. С другой стороны, сверхпродукция MCP-1 стимулирует инфильтрацию макрофагов в жировой ткани и непосредственно вызывает инсулинорезистентность в скелетных мышцах и в печени [Kern P.A. et al., 1995; Weisberg S.P. et al., 2006].

В настоящее время остаются нераскрытыми механизмы, объясняющие, как жировая ткань при ожирении становится тканью, вызывающей губительные системные эффекты, и какую роль в поддержании воспалительного процесса играют другие клеточные популяции, составляющие основу жировой ткани (мезенхимальные стволовые клетки, лимфоциты, фибробласты) [Nishimura S. et al., 2007; Nishimura S. et al., 2008; Nishimura S. et al., 2009; Cipolletta D. et al., 2012].

### **1.3. Противовоспалительная терапия метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний**

Результаты исследований последних лет, подтвердивших значимую роль воспаления в патогенезе МС и заболеваний, с ним ассоциированных, легли в основу разработки принципов эффективной противовоспалительной терапии, включающей немедикаментозное и медикаментозное лечение.

#### **Немедикаментозное лечение**

Поскольку основной причиной эпидемии МС и патогенетически связанных с ним заболеваний является изменившийся в последние годы образ жизни людей,

то успех лечения этой группы заболеваний, в первую очередь, будет зависеть от немедикаментозных мероприятий, устраняющих влияние поведенческих факторов риска (неправильное питание, гиподинамия, курение).

Известно, что снижение массы тела у пациентов с МС приводило к статистически значимому снижению содержания в сыворотке крови IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  [Esposito K. et al., 2003; De Mello V.D. et al., 2008; Шварц В., 2009]. Продемонстрировано подавление воспалительного процесса после хирургического лечения ожирения, направленного на уменьшение висцерального жира (желудочно-кишечное шунтирование), снижавшего массу тела почти на 30%: через полгода уровень IL-6 в крови снижался на 59% [Vendrell J. et al., 2004], через год после бандажирования желудка – на 70% [Laimer M. et al., 2002]. Описано, что липосакция подкожного жира не влияла на уровни маркеров воспаления и адипонектина в крови, а также не влияла на инсулинорезистентность [Klein S. et al., 2004].

Изменение характера питания путем уменьшения калорийности пищи, суточного рациона, увеличения приема пищевых волокон и полиненасыщенных жирных кислот (омега-3), кроме снижения массы тела, приводило к существенному снижению концентраций в крови маркеров воспаления [Шварц В.Я., 2012; Kolehmainen et al., 2015].

Общепризнанным фактом является значимая роль физических нагрузок в профилактике ожирения, АГ, атеросклероза и СД 2. Регулярные физические упражнения способствуют нормализации АД, углеводного обмена, липидного состава крови и активности иммунной системы [Шварц В., 2009]. В настоящее время известно, что физическая пассивность здоровых лиц сопровождается субклиническим системным воспалением [Geffken D.F. et al., 2001; Abramson J.L. et al., 2002].

## Медикаментозное лечение

Актуальность проблемы воспаления при заболеваниях, объединенных рамками МС, явилась основанием для поиска средств эффективного медикаментозного противовоспалительного лечения.

В этом аспекте следует рассмотреть несколько групп препаратов с доказанным противовоспалительным действием.

### *Салицилаты*

Группа препаратов, широко используемая в настоящее время в кардиологии в низких дозах как дезагрегационное средство (ацетилсалициловая кислота). Известно, что в дозе 3 и 4,5 г в сутки этот препарат оказывает гипогликемическое и противовоспалительное действие (вызывает снижение концентраций IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ), повышает чувствительность тканей к инсулину и продукцию адипонектина. Однако необходимость приема высоких доз лекарственного средства и, соответственно, связанный с этим риск нежелательных эффектов, ограничивает использование этих препаратов в клинической практике.

### *Препараты для лечения ожирения*

Основным терапевтическим эффектом этих лекарственных средств является снижение массы тела, и, как следствие, уменьшение активности воспалительного процесса. Установлено, что орлистат проявляет деликатный противовоспалительный эффект только в сочетании с низкокалорийной диетой. Такие препараты, как сибутрамин (высокоселективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина в нервных окончаниях) и римонабант (ингибитор каннабиод-1 рецепторов эндоканнабиодной системы) запрещены к применению и изъяты из обращения из-за тяжелых побочных эффектов. Первый повышает риск инфаркта миокарда и инсульта, второй - вызывает тяжелые психоневрологические эффекты (депрессия, страх, агрессивность, суицид) [Шварц В.Я., 2012].

### *Сахароснижающие препараты*

Данная группа препаратов рекомендована пациентам с синдромом инсулинорезистентности для коррекции не только нарушений углеводного обмена, но и как способствующих снижению массы тела и обладающих деликатным гиполипидемическим действием [Красильникова Е.И. и соавт., 2011]. При этом наиболее выраженный противовоспалительный эффект обнаружен у метформина и глитазонов.

Считают, что противовоспалительный эффект метформина не зависит от его влияния на гипергликемию и проявляется снижением уровня СРБ и IL-6 в крови. Кроме этого, он угнетает процессы липолиза в адипоцитах, что ведет к снижению уровня СЖК, отражая улучшение функционального состояния жировой ткани [Hannori Y. et al., 2006; Bullkao C. et al., 2007]. Глитазоны, помимо выраженного сахароснижающего эффекта, уменьшают инсулинорезистентность, снижают уровень циркулирующих СЖК, повышают продукцию противовоспалительного адипонектина, снижают концентрацию TNF- $\alpha$ , тормозят его клеточные эффекты и снижают уровень свободных радикалов кислорода [Шварц В.Я., 2012].

### *Статины*

Одним из принципов первичной и вторичной профилактики патологических процессов, связанных с МС, является также медикаментозная коррекция гиперхолестеролемии и дислипидемии как ведущих предикторов неблагоприятных исходов. 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 ИБС и поражений других сосудов атеросклеротического генеза. Результаты контролируемых клинических исследований с использованием статинов свидетельствуют о том, что эти лекарственные средства, оказывая гиполипидемическое действие, снижают сердечно-сосудистую и общую смертность, улучшают качество жизни и прогноз

больных ИБС и атеросклерозом [Оганов Р.Г. и соавт., 2000; Аронов Д.М., 2004, 2011; Шилов А.М. и соавт., 2009; Гайковская Л.Б. и соавт., 2011]. Современные положения о показаниях к применению статинов и целевых уровнях липидов основаны на результатах завершённых хорошо организованных клинических исследований, в основном с использованием аторвастатина. Недавние клинические испытания аторвастатина при ИБС и СД 2, в которых было достигнуто стойкое снижение уровня липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови, предоставили фактические данные для характеристики безопасности препарата. Вероятность развития угрожающих жизни побочных эффектов при применении статинов, даже, у пожилых и пациентов с полиморбидной патологией сопоставима с таковой при применении плацебо [Карпов Ю.А., 2005; Сусеков А.В. и соавт., 2006; Воронина В.П. и соавт., 2009; Сусеков А.В. и соавт., 2011; Беспалова И.Д. и соавт., 2012].

Однако существенный интерес клиницистов и исследователей к данной группе препаратов в последнее время обусловлен не столько гиполипидемической активностью, сколько открытием ихплейотропных (множественных) положительных эффектов, несвязанных (предположительно) с основным действием. К таким эффектам относят: противоаритмическое действие, повышение насосной функции сердца, стабилизацию и обратное развитие атеросклеротической бляшки и др. [Zamvil S.S. et al., 2002; Атрощенко Е.С., 2004; Хохлов А.Л. и соавт., 2007; Творогова М.Г. и соавт., 2008]. Особое значение для клинической медицины имеет открытие противовоспалительных и иммуномодулирующих свойств статинов [Атрощенко Е.С., 2004; Инжутова А.И., 2009], позволивших их применять при системных заболеваниях соединительной ткани [Ширинский И.В. и соавт., 2009; Blaschke S. et al., 2009; Ярош В.В. и соавт., 2010; Феофанова Е.В., 2013]. Противовоспалительное действие статинов проявляется снижением концентрации белков острой фазы, цитокинов и лептина в сыворотке крови, угнетением показателей окислительного стресса [Gomez-

Garcia A. et al., 2007; Щукин Ю.В. и соавт., 2008; Огуркова О.Н. и соавт., 2010; Roberto C. et al., 2010; Драпкина О.М. и соавт., 2012; Барбараш О.Л. и соавт., 2013; Гольдерова А.С. и соавт., 2013]. Механизм их противовоспалительного действия объясняют по-разному, что является основанием для дальнейшего его изучения.

### **Заключение**

Изучение патогенеза заболеваний, объединенных рамками МС и относящихся к так называемым «болезням цивилизации», – актуальная задача современной медицинской науки. Общими для этих заболеваний являются такие факторы риска как наследственная предрасположенность и поведенческие факторы. Интенсивный рост заболеваемости и смертности от осложнений СД 2 и атеросклероза разной локализации последние два десятилетия нельзя объяснить наследственными причинами, тогда как образ жизни человечества в этот период времени изменился кардинально во всем мире. В этой связи, точка зрения о том, что хронический субклинический воспалительный процесс контролируется индуцированной внешними воздействиями иммунной системой, среди которых гиподинамия, курение, пищевая нагрузка насыщенными транс-жирами и углеводами с высоким гликемическим индексом и др., кажется весьма убедительной. Это подтверждается и тем, что он протекает по одному сценарию с участием иммунокомпетентных клеток, секретирующим цитокины, повышением в крови уровня белков острой фазы, с примерно одинаковыми метаболическими нарушениями.

Системные проявления воспалительного процесса являются следствием местных воспалительных реакций: признаки воспаления выявляются на ранних стадиях поражения стенки сосудов при артериальной гипертензии (компоненте МС), при атеросклерозе разной локализации, ангиопатиях при сахарном диабете 2 типа, а также в жировой ткани при абдоминальном ожирении.

Принципиальным отличием воспаления в жировой ткани от воспалительного процесса другой локализации является то, что оно реализуется в ткани, доля которой может составлять до 50% массы тела и более и уже в силу этого следует ожидать значительных системных последствий. Висцеральная жировая ткань, вовлекаясь в процесс воспаления и находясь в метаболически активном состоянии, способна синтезировать и выделять в кровь высокоактивные вещества адипокины, в том числе и провоспалительные цитокины, поддерживая, таким образом, развитие общей воспалительной реакции. Источником провоспалительных цитокинов являются не только адипоциты, но и макрофаги, образующиеся из моноцитов, внедрившихся из крови в жировую ткань, а также лимфоциты [Nishimura S. et al., 2009].

Воспалительная реакция многоклеточной системы (жировая ткань) опосредуется участием сложных межклеточных коммуникаций посредством молекул цитокиновой сети и также активных форм кислорода. 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.

Таким образом, изучение патогенеза воспаления жировой ткани с позиций оценки нарушений кооперации клеток висцеральной жировой ткани является актуальной задачей современной патофизиологии. Решение ее позволит глубже понять клеточные и молекулярные механизмы воспаления жировой ткани, оценить вклад жировой ткани в общую воспалительную реакцию, которая в отличие от локального воспаления более демонстративна и доступна для исследования в клинических условиях. Эти знания будут способствовать повышению качества диагностики, позволят разработать диагностические критерии активности воспаления при МС, а также откроют перспективы для разработки новых патогенетически обоснованных подходов к лечению.

Необходимость внедрения новых современных подходов в диагностику, лечение и профилактику социально значимых заболеваний, ассоциированных с МС, ставит перед фундаментальной наукой задачу идентификации патогенетических звеньев воспаления как на локальном (жировая ткань), так и системном (кровь) уровнях с учетом оценки нарушений межклеточных взаимодействий в жировой ткани, поиска маркеров воспаления, имеющих наибольшее диагностическое значение.

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

#### 2.1. Общая характеристика обследованных больных

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 метаболическим синдромом, диагностированным, согласно критериям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК). Основной признак – 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

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, двух из дополнительных компонентов [Ройтберг Г.Е., 2007; Маколкин В.И., 2010; Мычка В.Б. и соавт., 2010].

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

- наличие информированного согласия на участие в исследовании;

- возраст от 30 до 60 лет;

Критерии исключения:

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

- беременность и кормление грудью;

- прием гормональных препаратов.

### **2.1.1. Клиническая характеристика больных гипертонической болезнью в сочетании с метаболическим синдромом**

Данная группа обследованных состояла из 90 человек средний возраст (56 (51;63) лет, 57 из которых были обследованы амбулаторно, 33 – обследованы в условиях стационарного лечения в хирургическом отделении, куда они поступили для плановой эндоскопической холецистэктомии.

Клиническая характеристика данной группы пациентов представлена в таблице 2.

Таблица 2

**Клиническая характеристика пациентов с гипертонической болезнью  
в сочетании с метаболическим синдромом**

Признак	n	%
АГ или установленный диагноз ГБ	90	100
Абдоминальное ожирение	90	100
Дислипидемия		
- Гипертриацилглицеролемия	36	40,0
- Повышение концентрации ЛПНП	56	62,2
- Снижение концентрации ЛПВП	22	24,4
Гипергликемия	21	23,3
СД 2	29	32,2
ИБС	24	26,6
ЖКБ	37	41,1
Наследственная предрасположенность:		
- Абдоминальное ожирение	41	45,5
- ГБ	45	50,0
- ИБС	30	33,3
- СД 2	18	20,0
- ЖКБ	10	11,1
Курение	26	28,8

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

Обязательным симптомом МС является абдоминальное ожирение, которое признается большинством исследователей основным компонентом данного

симптомокомплекса; у половины обследованных была выявлена дислипидемия, гипергликемия натощак была обнаружена у 1/4 обследованных.

Из 29 пациентов с СД 2 - 10 пациентов получали сахароснижающие препараты из группы бигуанидов.

Основной клинической формой ИБС, выявленной у 24-х пациентов, являлась стенокардия напряжения I и II функционального классов (ФК).

Пациенты с ЖКБ, диагностированной на основании ультразвукового исследования желчного пузыря, находились в период стойкой ремиссии заболевания.

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.

Контрольную группу составили 24 практически здоровых донора без признаков МС, которые, согласно критериям ВОЗ, не имели жалоб на момент обследования, хронических заболеваний в стадии обострения, не были освобождены от работы по поводу острого заболевания, были сопоставимы по полу с обследованной группой больных. Дизайн исследования данной группы пациентов представлен на рисунке 4.

## Одномоментное (поперечное) исследование



Рис. 4. Дизайн исследования

Примечание: МС – метаболический синдром, ЖТ – жировая ткань, ИГХ – иммуногистохимия, м-РНК – матричная рибонуклеиновая кислота, ПЦР – полимеразная цепная реакция, ИФА – иммуноферментный анализ, АФК – активные формы кислорода

33 пациента (женского пола) были обследованы в условиях хирургического отделения, где в ходе плановой эндоскопической холецистэктомии проведенной по показаниям (ЖКБ), был произведен забор биоптата жировой ткани из большого сальника. Группу сравнения для них составили 6 пациентов с ЖКБ с сопоставимыми демографическими характеристиками, с тем же объемом обследования, но не имевшими признаков МС.

40 пациентов с ГБ (<180/110 мм рт. ст.) 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<sup>®</sup> – 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 (табл. 6) был проведен дважды - до и после 8-недельной терапии аторвастатином.

### **2.1.2. Клиническая характеристика больных ишемической болезнью сердца в сочетании с метаболическим синдромом**

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

У каждого больного обязательно принимались во внимание следующие показатели: анамнез заболевания, возраст, образование, род профессиональной деятельности, наличие факторов риска ИБС (курение, ГБ, нарушение толерантности к глюкозе, отягощенный семейный анамнез и т.д.), а также сопутствующие заболевания.

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 месяцев перенесли крупноочаговый инфаркт миокарда. Возраст пациентов колебался от 36 до 60 лет (в среднем -  $48,6 \pm 1,02$  года). Основными компонентами МС (абдоминальное ожирение) и повышение концентрации ЛПНП были выявлены у всех пациентов, тогда как АГ, гипертриацилглицеролемиа, гипергликемия натощак и нарушение толерантности к глюкозе были обнаружены не у всех, но у большей части обследованных. При этом сочетание этих компонентов позволяло у каждого пациента диагностировать МС. Основные клинические характеристики больных представлены в таблице 3.

**Таблица 3**

**Клиническая характеристика 1-й группы пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с метаболическим синдромом**

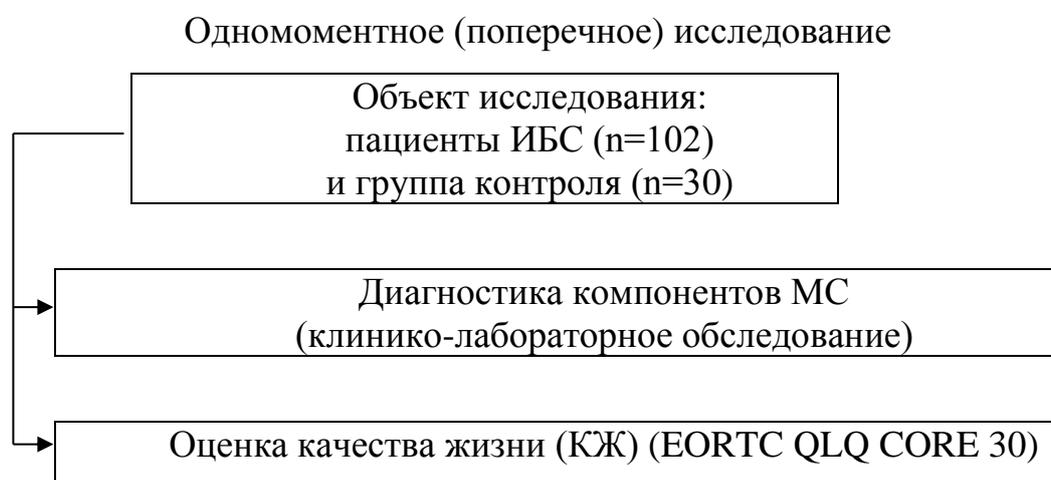
Показатель	Количество пациентов	Частота (%)
Стенокардия напряжения	102	100
I ФК	3	2,9
II ФК	37	36,5
III ФК	62	60,8
ГБ	68	66,7
Хроническая сердечная недостаточность	102	100
I ФК	53	52
II ФК	40	39,2
III ФК	9	8,8
НТГ или СД 2	51	50
Абдоминальное ожирение	102	100

Продолжение таблицы 3

Показатель	Количество пациентов	Частота (%)
Гипергликемия натощак	42	41,2
Гипертриацилглицеролемиа	94	92,2
Повышение концентрации ЛПНП	102	100
Снижение концентрации ЛПВП	80	78,4

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФК – функциональный класс, ГБ – гипертоническая болезнь, СД – сахарный диабет, НТГ – нарушение толерантности к глюкозе, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности

В исследование не включались больные с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Дизайн исследования представлен в рисунке 5.



**Рис. 5. Дизайн исследования**

Группа контроля была представлена практически здоровыми донорами (n=30) с сопоставимыми демографическими характеристиками без признаков МС: с нормальной массой тела (индекс массы тела (ИМТ)  $> 18$  и  $< 25$  кг/м<sup>2</sup>),

окружность талии ОТ у женщин - < 80 см, у мужчин - < 94 см, АД - < 135/85 мм рт. ст., ХС ЛПНП < 3,0 ммоль/л, ХС ЛПВП > 1,2 ммоль/л, ТАГ < 1,7 ммоль/л, глюкоза в плазме крови натощак < 6,1 ммоль/л.

Вторая группа – больные ИБС, стенокардией напряжения I, II и III ФК (n=110). Клиническая характеристика этой группы пациентов представлена в таблице 4.

Таблица 4

**Клиническая характеристика 2-й группы пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с метаболическим синдромом**

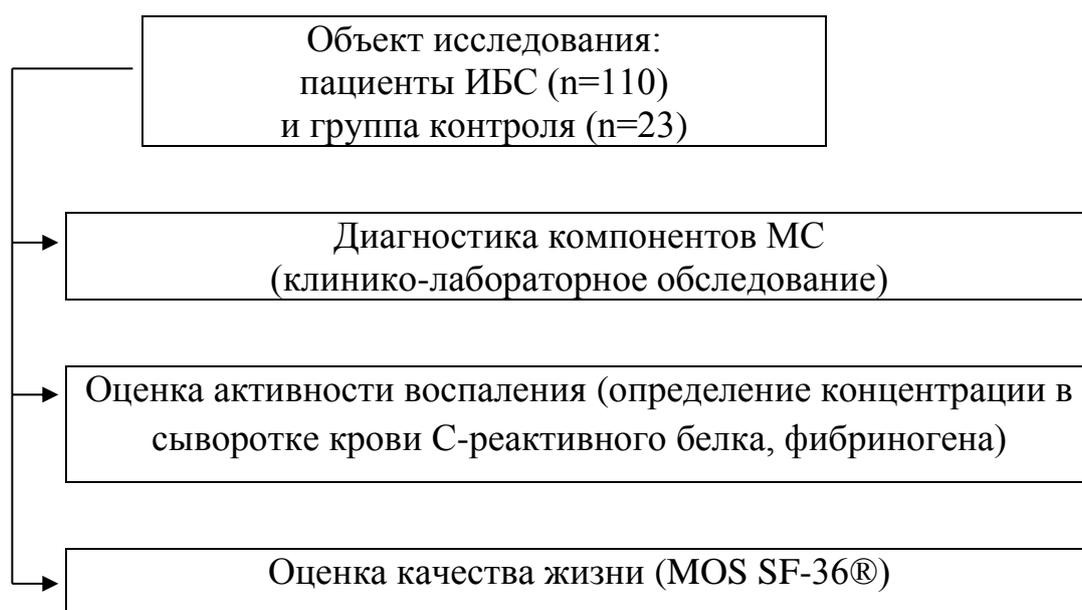
Показатель	Количество пациентов (n)	Частота (%)
Стенокардия напряжения:	110	100
- I ФК	20	18,2
- II ФК	46	41,8
- III ФК	44	40
ГБ	94	85,5
СД 2	14	12,7
Абдоминальное ожирение	110	100
ИМТ > 25 < 30 кг/м <sup>2</sup>	34	30,1
ИМТ > 30 кг/м <sup>2</sup>	76	69,9
Гипергликемия натощак	34	30,9
Гипертриацилглицеролемиа	86	78,2
Повышение концентрации ЛПНП	96	87,3
Снижение концентрации ЛПВП	61	55,5
Курение	60	54,5

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФК – функциональный класс, ГБ – гипертоническая болезнь, СД 2– сахарный диабет 2 типа, ИМТ – индекс массы тела, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности

Средний возраст пациентов составил  $59,0 \pm 11,4$  года, из них 44,5 % (n=49) - женщины и 55,5 % (n=61) - мужчины. Стаж основного заболевания составил от 2 до 15 лет.

Группу контроля составили 23 практически здоровых донора, сопоставимых по полу и возрасту с исследуемой группой пациентов, не имевших признаков МС: с нормальной массой тела (индекс массы тела (ИМТ)  $> 18$  и  $< 25$  кг/м<sup>2</sup>), окружность талии ОТ у женщин -  $< 80$  см, у мужчин -  $< 94$  см, АД -  $< 135/85$  мм рт. ст., ХС ЛПНП  $< 3,0$  ммоль/л, ХС ЛПВП  $> 1,2$  ммоль/л, ТАГ  $< 1,7$  ммоль/л, глюкоза в плазме крови натощак  $< 6,1$  ммоль/л. Дизайн исследования представлен в рисунке 6.

#### Одномоментное (поперечное) исследование



**Рис. 6. Дизайн исследования**

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

### 2.1.3. Клиническая характеристика больных с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с метаболическим синдромом

Обследованы 111 больных СД 2 в сочетании с МС, наблюдавшихся в отделении эндокринологии ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница». Клиническая характеристика обследованных больных представлена в таблице 5.

Таблица 5

#### Клиническая характеристика обследованных больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с метаболическим синдромом

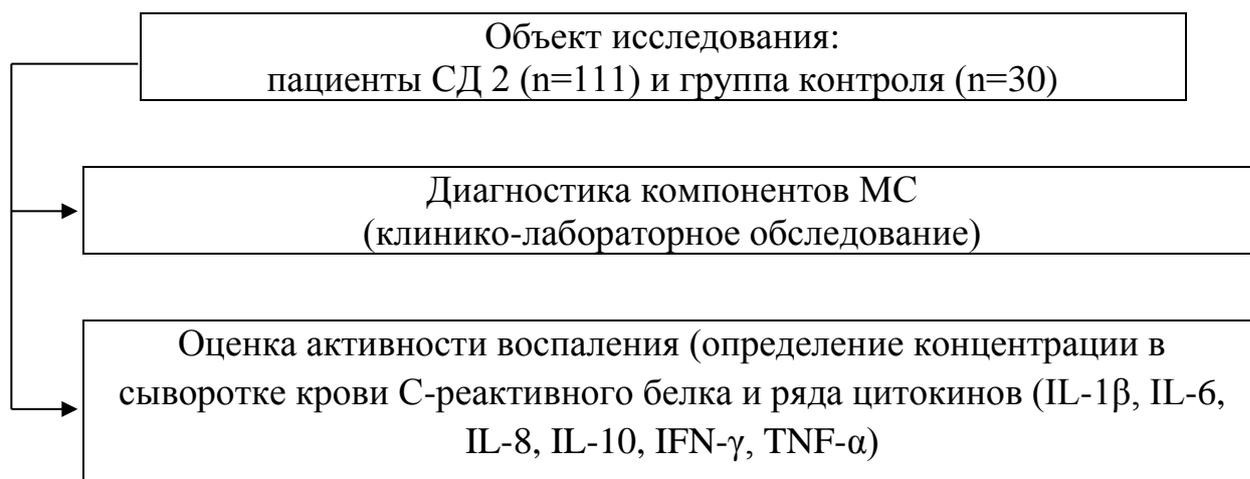
Признак	Значения
Возраст (годы), Me (LQ; UQ)	48,0 (43,0; 55,0)
Мужчины / женщины, n (%)	32 (28,8) /79 (71,2)
Длительность сахарного диабета (годы), Me (LQ; UQ)	13,0 (7,0; 20,0)
Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> )	29,0 (26,0; 33,0)
Артериальное давление (мм рт.ст.), Me (LQ; UQ) Систолическое	142,0 (132,0; 150,0)
Диастолическое	92,0 (84,0; 100,0)
Глюкоза плазмы венозной крови (ммоль/л), Me (LQ; UQ)	11,5 (9,0; 13,6)
Гликированный гемоглобин (%), Me (LQ; UQ)	8,2 (6,3; 14,9)
Триацилглицеролы сыворотки крови (ммоль/л), Me (LQ; UQ)	1,7 (1,3; 2,0)
Холестерол липопротеинов высокой плотности сыворотки крови (ммоль/л), Me (LQ; UQ)	1,1 (0,8; 1,3)

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

У большинства больных на момент включения в исследование заболевание было в стадии субкомпенсации, что подтверждалось повышенным уровнем гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) (табл. 5).

78 (70,27%) больных СД 2 получали пероральные сахароснижающие препараты в индивидуально подобранных дозах. Комбинированную терапию, т.е. инсулинотерапию и препараты сульфаниламочевины, получали 36 (32,43%) больных СД 2: инсулин в средней суточной дозе  $0,52 \pm 0,32$  ед. на 1 кг массы тела, глибенкламид в средней дозе  $7,61 \pm 3,12$  мг/сут. Дизайн исследования данной группы пациентов представлен на рисунке 7.

#### Одномоментное (поперечное) исследование



**Рис. 7. Дизайн исследования**

Распределение пациентов с метаболическим синдромом всех клинических групп и групп сравнения в соответствии с использованными методами исследования представлены в таблице 6.

Таблица 6

**Распределение пациентов с метаболическим синдромом и групп сравнения 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
Определение в сыворотке крови концентрации адипокинов методом ИФА	10	52

Продолжение таблицы 6

Методы исследования	Группа сравнения (n)	Группа пациентов (n)
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

Окончание таблицы 6

Методы исследования	Группа сравнения (n)	Группа пациентов (n)
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

Примечание: КЖ – качество жизни, СРБ – С-реактивный белок, ИФА – иммуноферментный анализ, АФК – активные формы кислорода, ЖТ – жировая ткань, м-РНК – матричная рибонуклеиновая кислота, ПЦР – полимеразная цепная реакция

## 2.2. Материал исследования

Материалом для исследования являлись венозная кровь пациентов и висцеральная жировая ткань.

Забор венозной крови у пациентов осуществлялся из локтевой вены утром строго натощак до приема или введения лекарственных препаратов, а также до проведения рентгеновского, эндоскопического и ультразвукового обследования. Взятие крови производили после тщательной обработки участка кожи над пунктируемой веной ватным тампоном с 70° этиловым спиртом (пункцию выполняли после испарения дезинфицирующего средства с поверхности кожи) одноразовой иглой с широким просветом самотеком (или при незначительном

разрезении) в вакуумные пробирки объемом 4 мл с цитратом натрия для анализа показателей свертывающей системы крови, 9 мл без добавления антикоагулянтов – для выполнения биохимических исследований и иммуноферментного анализа и 9 мл с ЭДТА-К3 («Improve», Китай) - для реализации культуральных методов исследования.

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 40 мг/мл) для выполнения процедуры культивирования клеток, небольшой фрагмент жировой ткани (около 0,1 см<sup>3</sup>) для последующего проведения ПЦР в реальном времени замораживали при температуре -70<sup>0</sup>С с использованием RNA-later (Qiagen, США) в пробирках типа эппендорф.

### **2.3. Методы исследования**

Весь объем клинических и параклинических методов исследования проводился в стандартных условиях утром натощак до лекарственной терапии и инструментальных методов исследования.

#### **2.3.1. Клинические методы исследования**

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

Расспрос включал сбор жалоб и анамнеза. Анамнез учитывал стаж основного заболевания, наличие сопутствующих заболеваний, ассоциированных с

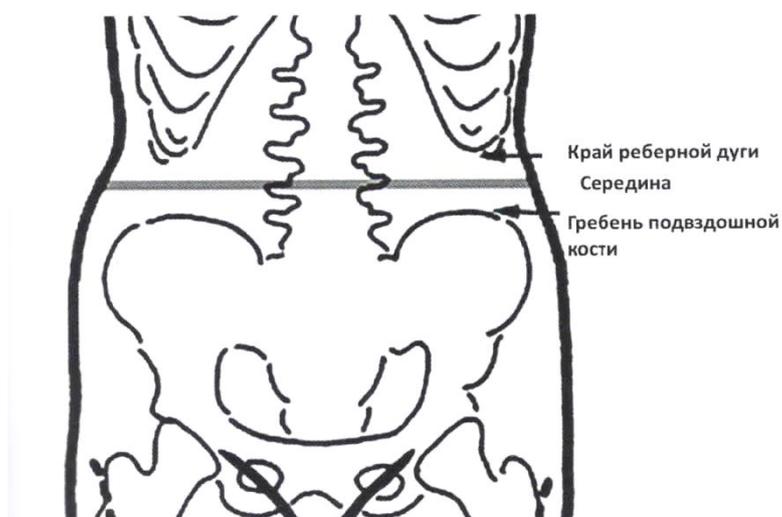
МС (ГБ, СД 2, ИБС, ожирение и ЖКБ), и факторов риска развития и тяжелого течения заболеваний, ассоциированных с МС: наследственная предрасположенность и поведенческие факторы (гиподинамия, нарушение пищевых привычек, курение и злоупотребление алкоголем).

Как расспрос, так и объективное исследование были направлены на выявление критериев исключения. Для этого оценивался ряд показателей: общее состояние, цвет кожных покровов и доступных осмотру слизистых, характер распределения и выраженность подкожно-жировой клетчатки, наличие отеков, свойства доступных для пальпации лимфатических узлов, свойства щитовидной железы, физическое состояние опорно-двигательного аппарата, легких, сердца, сосудов, органов брюшной полости и почек.

Объективное исследование, кроме рутинных методов, принятых в терапевтической практике для больных кардиологического профиля, включало детальное антропометрическое исследование.

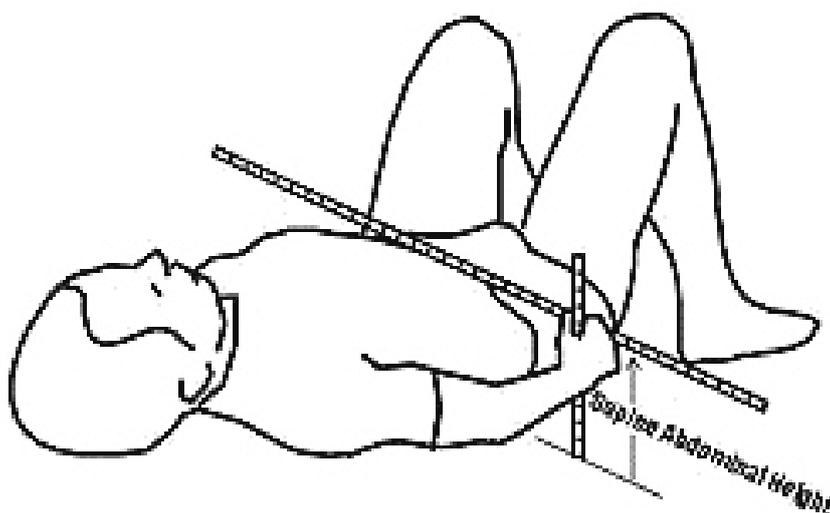
Для оценки степени ожирения и характера распределения жира проведены измерения следующих антропометрических параметров: масса тела, рост, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), сагиттальный абдоминальный диаметр (СД).

Масса тела (кг) измерялась с помощью медицинских весов «РП – 150 МГ» (Россия), рост (м) – с использованием механического ростомера РП (Россия). Окружность талии (ОТ, см) определяли по линии, находящейся на середине расстояния между нижним краем реберной дуги и гребнем подвздошной кости с помощью сантиметровой ленты, плотно облегающей тело. При этом пациент находился в вертикальном положении, руки его были скрещены на груди. Измерение производилось дважды в конце обычного выдоха для исключения влияния мышц брюшной стенки, далее использовали среднее значение. Уровень измерения отмечен на рисунке 8.



**Рис. 8. Определение окружности талии**  
 [по данным В.Т. Ивашкина и соавт., 2011]

Окружность бедер (ОБ, см) определяли на уровне вертелов бедренных костей. Сагиттальный абдоминальный диаметр (СД, см) измеряли в горизонтальном положении пациента (рис. 9).



**Рис. 9. Определение сагиттального абдоминального диаметра**

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 = ООЖТ - ОВЖТ) [Sjostrom C.D., 1997; Бекезин В.В., 2004; Ополонский Н.И. и соавт., 2009].

Висцеральный тип ожирения устанавливался при значении ОТ > 80 см для женщин и > 94 см для мужчин, при ОТ/ОБ > 0,9 и сагиттальном абдоминальном диаметре > 25 см [Маколкин В.И., 2010; Мычка В.Б. и соавт., 2010].

Клиническое обследование пациентов хирургического отделения ((n=39) из которых 33 – пациенты с МС и 6 – группа сравнения) проводилось по специально разработанному алгоритму, направленному на выявление активности воспалительного процесса в желчном пузыре и подсчетом интегрального клинического показателя. Для этого при расспросе и объективном исследовании больных выделяли и анализировали параметры, в большей степени отражавшие степень активности местного и общего воспалительного процесса, а также тяжесть обострения заболевания (хронического холецистита) (табл. 7).

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

После этого определяли индекс воспаления клинический (ИВ<sub>к</sub>) как сумму удельного веса диагностических коэффициентов всех определенных симптомов.

Таблица 7

**Диагностическая значимость клинических симптомов при ЖКБ**

Признаки	Градации признака	Диагностический коэффициент
<b>Болевой синдром</b>		
Локализация боли	*Нет	1
	*Правое подреберье	2
	*Правое и левое подреберья	3
	*По всему животу	4
Интенсивность боли	*Нет	1
	*Слабая	2
	*Умеренная	3
	* Сильная	4
	*Нестерпимая	5
Частота болевых ощущений	*Нет	1
	*Очень редко	2
	*После погрешностей в диете	3
	*Постоянная	4
Болезненность при пальпации	*Нет	1
	*Умеренная	2
	*Выраженная	3
	*Резко выраженная	4
<b>Синдром биллиарной диспепсии</b>		
Тошнота	*Нет	1
	*Редко	2
	* После погрешностей в диете	3
	*По утрам	4
	*Постоянная	5
Горечь во рту	*Нет	1
	*По утрам	2
	*Постоянная	3
Рвота	*Нет	1
	*Редко	2
	*Каждый день	3
<b>Синдром общей воспалительной реакции</b>		
Слабость	*Нет	1
	*Есть	2
Потливость	*Нет	
	*Есть	
Температура тела	*Нормальная (до 37 <sup>0</sup> С)	1
	*Субфебрильная (37 <sup>0</sup> С - 38 <sup>0</sup> С)	2
	*Фебрильная (выше 38 <sup>0</sup> С)	3
Индекс воспаления клинический (ИВ <sub>к</sub> )		

При значении  $IB_k$  до 5,4 определяли минимальную, при значении от 5,4 и до 7,5 – среднюю, а при его значении более 7,5 определяли выраженную степень воспаления (патент на изобретение «Способ клинической оценки активности воспаления при хроническом калькулезном холецистите» № 2503400 от 10.01.2014 г.). В исследование включались пациенты, имевшие минимальную степень воспаления.

### 2.3.2. Оценка качества жизни

Качество жизни (КЖ) – интегральный показатель, характеризующий физическое, эмоциональное, психологическое и социальное функционирование пациента, которое базируется на его субъективном восприятии. В связи с этим оценка КЖ может быть использована как для характеристики тяжести патологического процесса, выявления наиболее значимых его проявлений, так и для анализа эффективности проводимой терапии при разных заболеваниях [Новик А.А. и соавт., 2007]. Методология его изучения основывается на математическом анализе, логическом подходе, принципах доказательной медицины.

В данном исследовании на разных группах больных были использованы две методики для оценки КЖ:

1. Оценка КЖ с помощью анкеты EORTC QLQ CORE 30 [Переводчикова Н.И., 1996; Morten A. et al., 2010]. Этот опросник, состоящий из 30 пунктов, позволял выразить в баллах оценку больным своего физического состояния, настроения и общего КЖ в течение недели, предшествующей анкетированию, а также установить причину снижения КЖ и, суммировав отдельные показатели, представить результаты в виде одного числа (суммарный балл симптоматики). Высокий уровень каждого показателя соответствовал уровню КЖ (суммарный балл симптоматики выражали со знаком минус).

2. Оценка КЖ с помощью опросника MOS SF – 36® (Medical Outcomes Study 36 Item Short Form heart survey) [[http: www.sf-36.com/tools/sf36.shtml](http://www.sf-36.com/tools/sf36.shtml); Хохлов А.Л. и соавт., 2006], который в настоящее время считают «золотым стандартом» общих методик оценки КЖ больных с разной патологией.

Опросник состоит из 11 разделов, результаты представлены в виде оценок в баллах по 8-ми шкалам, составленным таким образом, что более высокая оценка указывает на лучшее КЖ. Количественно оцениваются следующие показатели:

1. **General Health (GH)** – общее состояние здоровья - оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения.

2. **Physical Functioning (PF)** – физическое функционирование, отражающее степень, в которой здоровье лимитирует выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, перенос тяжестей и т.п.).

3. **Role-Physical (RP)** - влияние физического состояния на ролевое функционирование (работу, выполнение будничной деятельности).

4. **Role-Emotional (RE)** - влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование; предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая увеличение затрат времени, уменьшение объема выполненной работы, снижение качества ее выполнения и т.п.).

5. **Social Functioning (SF)** - социальное функционирование; определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение).

6. **Bodily Pain (BP)** - интенсивность боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома.

7. **Vitality (VT)** - жизнеспособность (подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным).

**8. Mental Health (МН)** - самооценка психического здоровья; характеризует настроение (наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций).

### **2.3.3. Лабораторные исследования**

Ряд биохимических показателей определялся в биохимической лаборатории ОГАУЗ «Томская районная больница» (заведующая – Л.В. Бровченко). Гистологическое исследование и иммуногистохимия жировой ткани проводились на базе НОЦ «Инновационные технологии в морфологии» ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России (руководитель – канд. мед. наук, доцент А.Н. Дзюман). Остальные лабораторные исследования проводились на базе НОЦ «Молекулярной медицины» ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России (руководитель – канд. мед. наук Е.В. Шахристова).

#### **2.3.3.1. Оценка метаболических нарушений**

Биохимические исследования проводились на автоматическом биохимическом анализаторе закрытого типа «HORIBA ABX Pentra 400» (Франция) в сыворотке крови, полученной после центрифугирования цельной крови при скорости 400g (1500 об/мин) в течение 10 мин. Для определения концентрации показателей, характеризующих углеводный, липидный и пуриновый обмены, использовали наборы реагентов «ABX Pentra 400» (Франция), готовые к применению.

##### **2.3.3.1.1. Оценка нарушений углеводного обмена**

### **Определение концентрации глюкозы**

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

### **Определение концентрации лактата**

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

### **Определение концентрации инсулина**

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

В соответствующие лунки микропланшета вносили по 50 мкл растворов контроля, стандартов с известными концентрациями (0-300 мкМЕ/мл) и исследуемых образцов. Добавляли в каждую ячейку по 100 мкл ферментного конъюгата. После осторожного перемешивания в течение 20-30 сек планшет закрывали и инкубировали 120 мин при комнатной температуре 20–27° С. После 3-х циклов промывки и полной аспирации оставшейся в ячейках жидкости во все

лунки вносили по 100 мкл рабочего раствора субстрата и инкубировали в течение 15 мин при комнатной температуре. Реакцию останавливали добавлением в каждую лунку 50 мкл стоп-реагента.

Через 30 мин проводили измерение оптической плотности с помощью фотометра для микропланшетов Multiscan EX («ThermoLabSystems», Финляндия) при длине волны 450 нм.

Концентрацию инсулина в сыворотке крови рассчитывали по калибровочной кривой. Результаты выражали в мкЕд/мл.

### **Оценка инсулинорезистентности**

Для диагностики инсулинорезистентности (ИР) использована малая модель гомеостаза (Homeostasis Model Assesment – НОМА). Значение индекса НОМА-IR более 2,77 соответствует ИР.

Индекс НОМА-IR рассчитывали по формуле:

$$\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} / 22,5$$
  
[Matthews D. et al., 1985].

### **Определение уровня гликолизированного гемоглобина HbA<sub>1c</sub> в эритроцитах**

Оценку уровня гликолизированного гемоглобина HbA<sub>1c</sub> в красных клетках крови проводили на автоматизированном анализаторе D10™ фирмы «Bio-Rad» (США) референсным методом с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии (разделение в колонке гемоглобиновых фракций определяет стабильную и лабильную фракции HbA<sub>1c</sub>). Использовали набор реагентов фирмы «Bio-Rad» (США) согласно инструкции производителя. Результаты выражали в процентах от общего количества гемоглобина.

#### **2.3.3.1.2. Оценка нарушений липидного обмена**

### **Определение концентрации общего холестерина**

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

### **Определение концентрации триацилглицеролов**

Концентрацию триацилглицеролов (ТАГ) определяли ферментативным методом. Для этого использовали набор реагентов «ABX Pentra Triglycerides CP» (Франция). Результаты выражали в ммоль/л.

### **Определение концентрации липопротеинов низкой плотности**

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

Концентрацию ЛПНП определяли с помощью двухреагентной методики, основанной на свойствах уникального детергента. Детергент, входящий в состав реагента R1, растворяет все липопротеины, кроме ЛПНП. Высвобождающийся холестерин расщепляется посредством холинэстеразы и холестериноксидазы и не формирует окрашенных соединений. Второй реагент растворяет оставшиеся частицы ЛПНП, которые связываются с хромогенным веществом для формирования цветной реакции. Ферментативная реакция с ЛПНП, связанным с

хромогенным веществом, дает окрашенный раствор; при этом степень окраски пропорциональна содержанию ЛПНП в образце. Результаты выражали в ммоль/л.

### **Определение концентрации липопротеинов высокой плотности**

Метод с использованием набора «ABX Pentra HDL Direct CP» (Франция) является прямым методом измерения концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке, минуя стадии преципитации и центрифугирования. Метод основан на свойствах уникального детергента, а также на усилении реакции холестериноксидазы с не-ЛПВП незэстерифицированным холестерином при растворении ЛПВП с помощью детергента. При добавлении первого реагента происходит ферментативная реакция не-ЛПВП холестерина с образованием пероксида. Пероксид поглощается в пероксидазной реакции с DSBmT с образованием бесцветного продукта. Второй реагент содержит детергент, растворяющий ЛПВП, холестеринэстеразу и хромогенное вещество, обеспечивающее реакции цветность. Результаты выражали в ммоль/л.

### **Определение концентрации незэстерифицированных жирных кислот**

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

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

Для оценки содержания НЭЖК микропипеткой вносили по 50 мкл «0 дозы» контролей, стандартов с известными концентрациями в соответствующие кюветы. В остальные кюветы вносили исследуемые образцы сыворотки в объеме 50 мкл. Далее добавляли во все кюветы раствор R1 (смесь поставляемого в наборе фосфатного буфера и Ацетил Коэнзим А синтетазы, аскорбат оксидазы, коэнзим А, 4-аминоантипирин) в количестве 1,0 мл. Смешивали и инкубировали при 37°C в течение 10 мин. Затем добавляли 2,0 мл раствора R2 (смесь энзима дилуэнта и малеимида с энзим реактивом: ацетил коэнзим А оксидазой, пероксидазой, N-этил-N-(2гидрокси-3-сульфопроприл) m-толуидин (TOOS)). Смешивали, инкубировали при температуре 37°C в течение 10 мин.

Измерение оптической плотности проводили с помощью спектрофотометра «СФ-2000-20» (ЗАО «ОКБ Спектр», Россия) при длине волны 550 нм. Концентрацию НЭЖК в сыворотке крови вычисляли по калибровочной кривой. Результаты выражали в ммоль/л.

#### **2.3.3.1.3. Оценка пуринового обмена**

##### **Определение концентрации мочевой кислоты**

Концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови оценивалась с помощью энзиматического определения по методу Триндера. Для этого использовался набор реагентов «ABX Pentra Uric Acid CP» (Франция), готовых к применению. Результаты выражали в ммоль/л.

#### **2.3.3.1.4. Оценка безопасности лечения аторвастатином**

Для достижения поставленной цели определялись концентрации трансаминаз и креатинфосфокиназы до и на фоне лечения аторвастатином согласно рекомендациям экспертов ВНОК.

### **Определение активности трансаминаз: аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы**

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

### **Определение активности креатинфосфокиназы**

Концентрацию креатинфосфокиназы (КФК) определяли с помощью оптимизированного УФ-теста в соответствии с рекомендациями Международной Федерации клинической химии (МФКХ, IFCC) с помощью набора реагентов «ABX Pentra CK-NAC CP» (Франция). Результаты выражали в ед/л.

## **2.3.3.2. Оценка активности общей воспалительной реакции**

### **2.3.3.2.1. Определение концентрации белков острой фазы в сыворотке крови**

#### **Определение концентрации С-реактивного белка**

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

### **Определение концентрации фибриногена**

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

### **Определение концентрации неоптерина**

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

В соответствующие лунки микропланшета вносили по 20 мкл контролей, стандартов с известными концентрациями (0-111 нмоль/л) и исследуемых образцов. Добавляли в каждую ячейку по 100 мкл ферментного конъюгата, а затем добавляли в каждую лунку 50 мкл антисыворотки к неоптерину. Закрывали планшет черной адгезивной пленкой и инкубировали в течение 90 мин при комнатной температуре. После 4-х циклов промывки и полной аспирации оставшейся в ячейках жидкости во все лунки вносили по 150 мкл ТМБ-субстрата и инкубировали в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакцию останавливали добавлением в каждую лунку 150 мкл стоп-реагента.

В течение 15 мин проводили измерение оптической плотности с помощью фотометра для микропланшетов «Multiscan EX» («ThermoLabSystems», Финляндия) при длине волны 450 нм.

Концентрацию неоптерина в сыворотке крови рассчитывали по калибровочной кривой. Результаты выражали в нмоль/л.

### **Определение концентрации гомоцистеина**

Концентрацию гомоцистеина в сыворотке крови определяли с помощью твердофазного иммуноферментного "сэндвичевого" метода (ELISA) набором производства («Axis», Шотландия) согласно рекомендации производителя тест-системы.

В соответствующие лунки планшета, покрытые SАН-антителами, вносили по 25 мкл калибраторов с известными концентрациями (2–50 мкмоль/л), контролей и образцов. Добавляли по 200 мкл реагента F в каждую лунку и инкубировали в темноте, при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем стрипы трижды промывали промывочным буфером, добавляли по 100 мкл Реагента G в каждую лунку и инкубировали в указанных условиях в течение 20 мин. Промывали трижды разведенным промывочным буфером, добавляли по 100 мкл реагента H в каждую лунку и инкубировали в тех же условиях в течение 10 мин. Реакцию останавливали добавлением стоп-реагента. Встряхивали, измерение оптической плотности проводили в течение 15 минут с помощью фотометра для микропланшетов «Multiscan EX» («ThermoLabSystems», Финляндия) при длине волны 450 нм.

Концентрацию гомоцистеина в сыворотке крови рассчитывали по калибровочной кривой. Результаты выражали в мкмоль/л.

#### **2.3.3.2.2. Определение концентрации цитокинов в сыворотке крови**

Концентрация цитокинов TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 и IL-4 в сыворотке крови определялась в группе пациентов с СД 2 в сочетании с МС (n=111). Исследование проводили с помощью мультиплексного анализа с использованием набора производства «Siemens diagnostics» (Великобритания) согласно инструкции производителя на автоматическом анализаторе «Иммулайт 1000» (Diagnostics Products Corporation (DPC), США).

Принцип метода: каждая меченая штрих-кодом тест-единица содержит шарик, покрытый моноклональными или поликлональными антителами, специфичными для данного анализата. Результаты выражали в пг/мл.

### **\*2.3.3.2.3. Выделение и культивирование мононуклеарных лейкоцитов крови**

Мононуклеарные лейкоциты выделяли в стерильных условиях в ламинарном шкафу II-го класса защиты (БОВ-001-АМС, Россия). Для этого венозную кровь (9 мл), собранную в вакуумную пробирку с ЭДТА-К3 («Improve», Китай), выдерживали при температуре 37°С в течение 40-60 мин для отделения плазмы и эритроцитов. Полученную плазму наслаивали на градиент плотности фиколла (Ficoll-Paque («Pharmacia», Швеция,  $\rho=1,077$  г/см<sup>3</sup>) в соотношении 2:1 (по 1 мл) 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 центрифужную пробирку. Трижды отмывали раствором NaCl (0,9%), каждый раз последовательно ресуспендируя и центрифугируя в течение 10 мин при скорости 400 g (1500 об/мин), сливали надосады, оставляли 1000 мкл клеточной взвеси и ресуспендировали [Тоголян А.А. и соавт., 2002]. Количество полученных мононуклеарных лейкоцитов, подсчитывали в камере Горяева с использованием световой микроскопии (Axiostar plus, «Carl Zeiss», Германия). Определение их жизнеспособности осуществляли с применением 0,1%-го раствора трипанового синего («Serva», США) [Гольдберг Е.Д., 1989].

Клеточную взвесь в количестве  $1 \times 10^6$ /мл добавляли в стерильные пенициллиновые флаконы с полной культуральной средой (90% RPMI-1640 («Вектор-Бест», Новосибирск), 10%-ой инактивированной эмбриональной

---

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

телячьей сывороткой («Биолот», Санкт-Петербург), 0,3 мг/мл L-глутамин) в присутствии 1  $\mu$ M аторвастатина (липримар<sup>®</sup> - Pfizer Inc., Нью-Йорк, США); инкубировали в течение суток при температуре 36,6<sup>°</sup>C [Ширинский И.В. и соавт., 2008; Blaschke S. et al., 2009].

Для сравнения служили интактные пробы (без внесения статина).

После инкубации флаконы встряхивали, центрифугировали 10 мин при 400 g (1500 об/мин), супернатанты собирали и использовали для количественного определения уровней цитокинов [Хаитов Р.М., 2006].

#### **2.3.3.2.4. Определение концентрации цитокинов в супернатантах мононуклеарных лейкоцитов крови**

Содержание цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , MCP-1) в супернатантах мононуклеарных лейкоцитов проводили с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) наборами производства «Вектор-Бест» (Россия) согласно инструкции производителя тест-системы.

Во все ячейки микропланшета вносили по 100 мкл раствора для разведения образцов, в ячейки микропланшета A1-F1 вносили по 100 мкл разведений калибровочных растворов с известными концентрациями цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$  – 0-250 пг/мл; IL-6 – 0-300 пг/мл; IL-4 – 0-100 пг/мл; IL-2, IL-10 – 0-500 пг/мл; IFN- $\gamma$  – 0-1000 пг/мл; MCP-1 – 0-2000 пг/мл), в лунку G1 – 100 мкл контрольного образца. В остальные ячейки вносили по 100 мкл исследуемых образцов. Через 2 ч инкубации при 37<sup>°</sup>C - для IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , MCP-1, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10 и при 25<sup>°</sup>C - для IL-2, IL-4 и непрерывном встряхивании жидкость удаляли из ячеек. Затем пять раз промывали их буфером и производили полную аспирацию жидкости. Далее в каждую лунку вносили необходимое для анализа количество конъюгата №1 (антивидовые поликлональные антитела) и инкубировали в течение 1 ч при 37<sup>°</sup>C для цитокинов IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , MCP-1, IL-1 $\beta$ ,

IL-6, IL-8, IL-10 и при 25°С - для цитокинов IL-2, IL-4, непрерывно встряхивали, удаляли из ячеек жидкость. После 5-ти циклов промывки и полной аспирации оставшейся в ячейках жидкости во все лунки вносили конъюгат №2 (пероксидаза хрена, связанная со стрептовидином), инкубировали 30 мин при 37°С и при 25°С, соответственно, в условиях постоянного встряхивания. По окончании инкубации планшет 5 раз промывали, проводили полную аспирацию жидкости. Затем во все лунки добавляли по 200 мкл раствора с красителем. Подготовленные пробы инкубировали 25 мин при комнатной температуре. Реакцию останавливали добавлением 100 мкл стоп-реагента (0,5 М серная кислота) в каждую лунку.

Измерение оптической плотности проводили с помощью фотометра для микропланшетов «Multiscan EX» («ThermoLabSystems», Финляндия) при длине волны 450 нм.

Концентрацию цитокинов в супернатантах культур мононуклеаров вычисляли по калибровочной кривой. Результаты выражали в пг/мл.

#### **2.3.3.2.5. Оценка экспрессии CD-маркеров мононуклеарными лейкоцитами крови**

Регистрацию количества мононуклеарных лейкоцитов, презентующих CD4, CD8, CD36 проводили методом, основанным на взаимодействии соответствующих моноклональных антител (МКАТ) с мембранными CD-рецепторами в соответствии с инструкцией производителя МКАТ непосредственно в день выделения (*ex vivo*) и после инкубации в описанных выше условиях (*in vitro*).

После выделения (*ex vivo*) и культивирования (*in vitro*) клетки промывали фосфатно-солевым буфером (ФСБ) (pH=7,4). 100 мкл клеточной суспензии переносили в пробирки для проточного цитометра и добавляли 10 мкл стандартных антител к рецепторам CD4-PE, CD8-PE («Beckman Coulter»,

Франция) и CD36-FITC («BD biosciences», США). Инкубировали в течение 15 мин при комнатной температуре в условиях полной изоляции от света.

Готовые пробы анализировали на лазерном проточном цитофлуориметре «FacsCanto II» («Becton Dickinson», США), определяя процентное содержание клеток в гейтах лимфоцитов положительных к CD4-PE, CD8-PE на FL2 канале и моноцитов положительных к CD36-FITC - на FL1 канале.

#### **2.3.3.2.6. Оценка продукции активных форм кислорода мононуклеарными лейкоцитами**

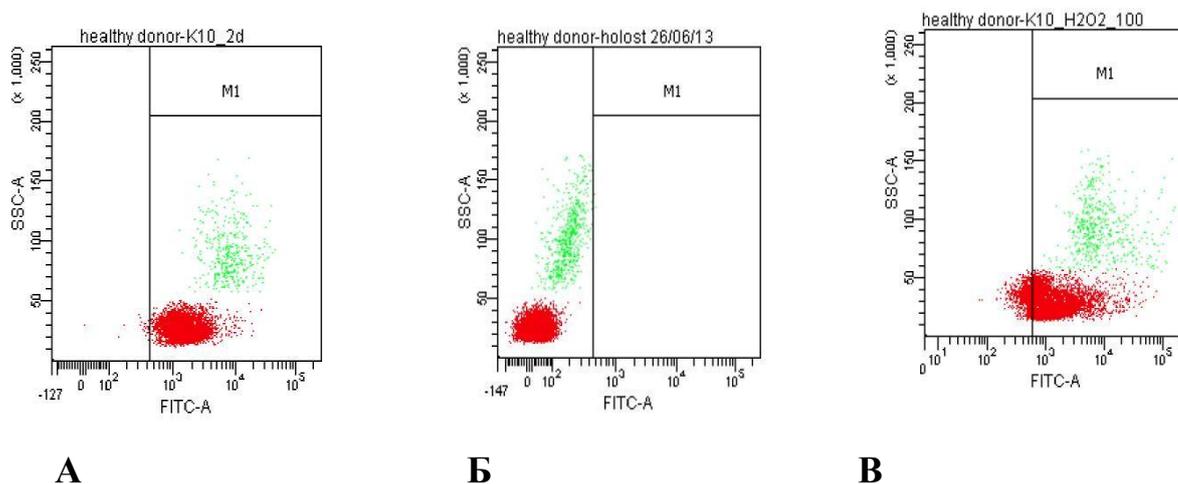
Уровень активных форм кислорода (АФК) в клетках определялся с помощью красителя с заблокированной флуоресценцией – дихлорфлуоресцеина диацетата (ДХФ-ДА) («Sigma Aldrich», США). Проникая внутрь клетки, ДХФ-ДА расщепляется эстеразами, в результате чего образуемый метаболит ДХФ-ДА способен связываться с АФК, испуская при этом свечение в зеленой области спектра, регистрируемое на проточном цитофлуориметре.

Выделенные мононуклеарные лейкоциты (*ex vivo*) и промытые после культивирования (*in vitro*) в концентрации  $1 \times 10^6$  кл/мл (90 мкл суспензии клеток) переносили в пробирку для проточного цитофлуориметра и добавляли 10 мкл рабочего раствора ДХФ-ДА.

Через 20 мин инкубации при 37°C клетки центрифугировали 1 мин при скорости 400 g (1500 об/мин) и удаляли надосадочную жидкость. Затем клетки однократно отмывали 200 мкл холодным ФСБ.

Готовые пробы анализировали на FL1 канале проточного цитофлуориметра «FacsCanto II» («Becton Dickinson», США) в гейтах лимфоцитов и моноцитов, регистрируя флуоресценцию меченых клеток при  $E_{emis}=530$  нм [Model M.A. et al., 1997; Дамбаева С.В. и соавт., 2001]. Уровень АФК в клетке рассчитывали как отношение суммарной интенсивности свечения к количеству мононуклеарных лейкоцитов. Результаты исследования выражали в условных единицах (усл. ед.).

Для оценки специфичности параллельно ставили реакцию без добавления первичных антител - «отрицательный» контроль. «Положительный» контроль ставили с раствором  $H_2O_2$  в концентрации 100 мкмоль и 500 мкмоль (рис. 10).



**Рис. 10. Оценка продукции активных форм кислорода мононуклеарными лейкоцитами: А – здорового донора, Б – «отрицательный» контроль, В – «положительный» контроль с раствором  $H_2O_2$  в концентрации 100 мкмоль**

### **\*\*2.3.3.3. Оценка структурно-функциональных изменений жировой ткани**

#### **2.3.3.3.1. Определение концентрации адипокинов в сыворотке крови**

##### **Определение концентрации лептина**

Концентрацию лептина в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализа с использованием двухшагового сэндвич-метода ELISA с набором производства «Diagnostics Biochem Canada Inc. Leptin ELISA» (Канада) согласно рекомендации производителя тест-системы.

В соответствующие лунки микропланшета вносили по 20 мкл контролей,

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

стандартов (0-100 нг/мл) и исследуемых образцов в дублях. Добавляли в каждую ячейку по 80 мкл моноклональных антител к лептину. Инкубировали 1 час при комнатной температуре на шейкере (200 об/мин). После 3-х циклов промывки и полной аспирации оставшейся в ячейках жидкости во все лунки вносили по 100 мкл раствора конъюгата стрептовидин/HRP, инкубировали в шейкере (200 об/мин) в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем вновь трижды промывали и вносили в каждую лунку по 100 мкл субстрата ТМБ. Инкубировали в шейкере 10-15 мин при комнатной температуре. Реакцию останавливали добавлением в каждую лунку 50 мкл стоп-реагента.

В течение 20 мин проводили измерение оптической плотности с помощью фотометра для микропланшетов «Multiscan EX» («ThermoLabSystems», Финляндия) при длине волны 450 нм.

Концентрацию лептина в сыворотке крови рассчитывали по калибровочной кривой. Результаты выражали в нг/мл.

### **Определение концентрации адипонектина**

Концентрацию адипонектина в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализа (ELISA) с набором производства «AssayMax Human Adiponectin ELISA Kit» («Assaypro», США) согласно рекомендации производителя тест-системы.

В соответствующие лунки микропланшета вносили по 50 мкл контролей, стандартов с известными концентрациями (0 – 50 нг/мл) и исследуемых образцов. Закрывали адгезивной пленкой и инкубировали в течение 1 часа. После 5-ти циклов промывки и полной аспирации оставшейся в ячейках жидкости во все лунки вносили по 50 мкл биотинилированных антител и инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем вновь промывали и вносили в каждую лунку по 50 мкл конъюгата стрептовидин-пероксидазы и инкубировали в течение 30 мин. После повторной промывки вносили 50 мкл хромогенного субстрата и

инкубировали 10 мин до оптимального окрашивания. Вносили в каждую лунку по 50 мкл стоп-реагента, при этом голубое окрашивание сменялось на желтое. Инкубировали в шейкере 10-15 мин при комнатной температуре. Реакцию останавливали добавлением в каждую лунку 50 мкл стоп-реагента.

Сразу же проводили измерение оптической плотности с помощью фотометра для микропланшетов «Multiscan EX» («ThermoLabSystems», Финляндия) при длине волны 450 нм.

Концентрацию адипонектина в сыворотке крови рассчитывали по калибровочной кривой. Результаты выражали в нг/мл.

### **Определение концентрации резистина**

Концентрацию резистина в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализа (ELISA) с набором производства «Mediagnost Resistin ELISA» (Германия) согласно рекомендации производителя тест-системы.

В соответствующие лунки микропланшета вносили по 100 мкл контролей, стандартов с известными концентрациями (0,02 – 1 нг/мл) и исследуемых образцов. Инкубировали 1 час при комнатной температуре в шейкере при скорости 300 об/мин. После 3-х циклов промывки добавляли по 100 мкл биотинилированных антирезистин антител в каждую лунку. Инкубировали 1 час при комнатной температуре в шейкере при скорости 300 об/мин. После 3-х циклов промывки и полной аспирации оставшейся в ячейках жидкости во все лунки вносили по 100 мкл раствора конъюгата стрептовидин/HRP, инкубировали в шейкере (300 об/мин) в течение 1 часа при комнатной температуре. Вновь трижды промывали и добавляли по 100 мкл раствора субстрата, накрывали планшет алюминиевой фольгой и инкубировали 10 мин при комнатной температуре. Останавливали реакцию добавлением по 100 мкл стоп-реагента в каждую лунку.

В течение 5-10 мин проводили измерение оптической плотности с помощью фотометра для микропланшетов «Multiscan EX» («ThermoLabSystems», Финляндия) при длине волны 450 нм.

Концентрацию резистина в сыворотке крови рассчитывали по калибровочной кривой. Результаты выражали в нг/мл.

### **Определение концентрации висфатина**

Концентрацию висфатина в сыворотке крови определяли методом конкурентного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием набора производства «ReyBio® Visfatin Enzyme Immunoassay Kit» (США) согласно рекомендации производителя тест-системы.

В каждую лунку микропланшета вносили 100 мкл антител к висфатину и инкубировали в течение 1,5 ч при комнатной температуре. Затем добавляли по 100 мкл стандартов пептида с известной концентрацией (0 пг/мл – 1000 нг/мл) и образцов, смешанных с биотинилированным висфатином, в каждую лунку. Инкубировали 2,5 ч при комнатной температуре. Вносили по 100 мкл приготовленного раствора стрептавидина и инкубировали в течение 45 мин при комнатной температуре. Добавляли 100 мкл раствора ТМБ и инкубировали еще 30 мин в тех же условиях. После внесения 50 мкл стоп-реагента в каждую ячейку производили измерение оптической плотности с помощью фотометра для микропланшетов «Multiscan EX» («ThermoLabSystems», Финляндия) при длине волны 450 нм.

Концентрацию висфатина в сыворотке крови рассчитывали по калибровочной кривой. Результаты выражали в нг/мл.

### **2.3.3.3.2. Морфометрия структурных элементов жировой ткани**

Для оценки морфо-функциональных свойств жировой ткани формировали банк образцов гистологического материала жировой ткани.

Кусочки жировой ткани объемом около 1 мм<sup>3</sup> фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине (Biovitrum, Россия), обезвоживали в изопропиловом спирте – раствор IsoPrep (Biovitrum, Россия), заливали в парафин (Histomix, Россия) по методике Ю.А. Криволапова [Криволапов, Ю.А. и соавт., 2006].

На микротоме (МЗП-01 Техном, Россия) изготавливали парафиновые срезы толщиной 5 – 7 мкм, которые затем монтировали на предметные стекла и окрашивали гематоксилином Гарриса (Biovitrum, Россия) и эозином (Biovitrum, Россия) по общепринятой методике [Саркисов Д.С. и соавт., 1996].

Микропрепараты просматривали в проходящем свете на микроскопе Axioskop 40 («Carl Zeiss», Германия) на малом (×50, ×100 и ×200) и большом (×400, ×630) увеличениях.

Для количественной оценки возникших изменений проводили морфометрическое исследование. С помощью цифровой фотокамеры «Canon Power Shot G10» (Япония) производили съемку гистологических препаратов (10 случайных полей зрения для каждого среза). Цифровые фотографии подвергали компьютерной морфометрии. Диаметр жировых клеток измеряли в программе «AxioVision, 4.8» («Carl Zeiss», Германия), остальные параметры определяли с использованием компьютерной программы «ImageJ 1.46» (режим доступа <http://rsbweb.nih.gov/ij/>). С помощью метода точечного счета [Автандилов Г.Г., 1990] с использованием Plugins «Grid» и Cell Counter определяли объемную плотность (ОП, мм<sup>3</sup>/мм<sup>3</sup>) следующих структур: адипоцитов, сосудов, междольковой соединительной ткани, клеток инфильтрата (при наличии). Протокол гистологического исследования жировой ткани представлен в таблице 8.

Таблица 8

**Протокол гистологического исследования жировой ткани**

Регистрируемый параметр	Единицы измерения
Инфильтрат	количество в 1 мм <sup>2</sup>
Диаметр адипоцитов	мкм
Объемная плотность адипоцитов	мм <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup>
Объемная плотность сосудов	мм <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup>
Объемная плотность соединительной ткани	мм <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup>
Объемная плотность лейкоцитов	мм <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup>

**2.3.3.3.3. Оценка экспрессии CD-маркеров  
клетками жировой ткани**

Иммуногистохимическое исследование послеоперационного материала жировой ткани большого сальника осуществляли по методике Ю.А. Криволапова [Криволапов, Ю.А. и соавт., 2006]. Из готовых парафиновых блоков на микротоме Accu-Cut®SRM™200b «Sakura» (Япония) изготавливали срезы толщиной 4-5 мкм и монтировали на предметные стекла с L-полилизинным покрытием («Menzel», Германия).

Депарафинизированные срезы проводили по трем порциям этанола (96°), промывали 5 мин в дистиллированной воде, помещали стекла со срезами в пластиковый держатель и погружали в 0,01 М цитратный буфер pH=6,0, после чего осуществляли высокотемпературную демаскировку антигенов в микроволновой печи.

Демаскировку проводили в два этапа: при мощности 600 Вт, в течение 1 мин, после остывания при открытой дверце – 7 мин при мощности 400 Вт (выходная мощность микроволновой печи 800 Вт). После демаскировки оставляли емкость со стеклами остывать при комнатной температуре на 20 мин и

промывали в двух порциях фосфатного буфера по 5 мин, наносили блокирующий эндогенную пероксидазу реагент (Peroxidase Blocking Reagent, «Thermo Scientific», США) на 5 мин, затем промывали в дистиллированной воде 5 мин и в фосфатном буфере – 5 мин. Затем наносили на 5 мин блокирующую сыворотку (blocking serum, «NovoCastra», Великобритания) и промывали в 2-х сменах фосфатного буфера в течение 5 мин. Далее наносили первичные антитела и инкубировали срезы при температуре 25°C в течение 60 мин. Первичные антитела предварительно разводили UltraAb Diluent Plus («Thermo Scientific», США). Используемые в работе первичные антитела, их разведения представлены в таблице 9.

Таблица 9

**Панель использованных в исследовании антител**

Специфичность	Клон	Фирма	Разведение	Клетки, экспрессирующие соответствующий рецептор
Первичные антитела				
CD3	PS1	Novocastra	RTU	Зрелые Т-хелперы, некоторые моноциты
CD20	L-26	Thermo Scientific	1:250	В-клетки
CD25	4C9	Novocastra	1:200	Активированные Т- и В-лимфоциты, макрофаги
CD31	1A10	Novocastra	1:100	Клетки эндотелия, периваскулярные элементы сосудов
CD34	QVEnd/10	Novocastra	RTU	Стволовые клетки
CD36	D-2712	Novus Biological	1:250	Моноциты, макрофаги, тромбоциты, эндотелиальные и В-клетки

Продолжение таблицы 9

Специфичность	Клон	Фирма	Разведение	Клетки, экспрессирующие соответствующий рецептор
CD68	514H12	Novocastra	RTU	Макрофаги
TGF- $\beta$	8A11	Novocastra	1:50	Фибробласты
Vimentin	SRL33	Novocastra	1:400	Клетки эндотелия, фибробласты, хондроциты, остециты

Примечание: RTU – ready to use (готов к применению)

После инкубации срезы промывали в фосфатном буфере и наносили на срезы вторичные биотинилированные антитела на 30 мин, промывали в буфере и наносили стрептавидин-пероксидазный комплекс также на 30 мин, затем промывали в фосфатном буфере. Для выявления продуктов иммунной реакции на срезы наносили раствор диаминобензида (DAB, «NovoCastra», Великобритания) на 5 мин. Срезы докрашивали гематоксилином Майера, проводили через этанол, ксилол и заключали в канадский бальзам.

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.

Пропорция окрашенных клеток определялась на основе оценки всего предметного стекла, определялась объемная плотность (ОП) (%) CD-позитивных клеток.

Из данных литературы известно, что CD36-маркер способны экспрессировать разные клетки, в том числе клетки жировой ткани (адипоциты, моноциты, макрофаги, В-клетки, тромбоциты, эндотелиальные клетки и др.). Поскольку иммуногистохимическое исследование не позволяет точно определить клеточные популяции, экспрессирующие на своей поверхности тот или иной маркер, мы оценивали особенности экспрессии CD36 на предварительно выделенных адипоцитах и мезенхимальных стромальных клетках (МСК) жировой ткани методом проточной цитофлуориметрии. Процедуру выделения клеток жировой ткани (адипоциты и МСК) осуществляли в стерильных условиях в ламинарном шкафу II-го класса защиты (БОВ-001-АМС) (см. пункт 2.3.3.3.4.).

Регистрацию количества адипоцитов и МСК, презентующих CD36-рецепторы, проводили методом, основанным на взаимодействии соответствующих моноклональных антител (МКАТ) с мембранными CD-рецепторами в соответствии с инструкцией производителя МКАТ непосредственно в день выделения.

После выделения клетки промывали фосфатно-солевым буфером (рН=7,4). 100 мкл клеточной суспензии переносили в пробирки для проточного цитометра и добавляли 10 мкл стандартных антител к рецепторам CD36-FITC («BD biosciences», США). Инкубировали в течение 15 мин при комнатной температуре в условиях полной изоляции от света. Готовые пробы анализировали на лазерном проточном цитофлуориметре FACS Canto II («Becton Dickinson», США), определяя процентное содержание клеток (МСК и адипоцитов) положительных к CD36-FITC на FL1 канале.

#### **2.3.3.3.4. Выделение и культивирование клеток жировой ткани**

Процедуру выделения клеток жировой ткани осуществляли в стерильных условиях [Фрешни Р., 1989] в ламинарном шкафу II-го класса защиты (БОВ-001-АМС, Россия).

Биоптат жировой ткани объемом 0,4 мл помещали в стерильные пенициллиновые флаконы, заливали 5 мл полной питательной среды DMEM («Биолот», Россия), содержащей 10 % инактивированной при 56°С эмбриональной телячьей сыворотки, HEPES буфер («Биолот», Россия), 2% L-глутамина («ПанЭко», Россия) с добавлением 0,2 % амфотерицина В и 0,5 % пенициллина-стрептомицина («Биолот», Россия). Культивировали в CO<sub>2</sub>-инкубаторе MCO-5AC («Sanyo», Китай) при температуре 37°С в течение 24 ч.

Для выделения адипоцитов и мезенхимальных стромальных клеток (МСК) в оставшиеся фрагменты, измельченной в чашках Петри жировой ткани, добавляли теплый раствор коллагеназы I типа («ПанЭко», Россия) (на 1 мг сухого вещества – 1 мл буфера Кребса-Рингера) [Rodbell M., 1964]. Смесь инкубировали в течение 40 мин при температуре 37°С и постоянном мягком перемешивании через каждые 5 мин. Для нейтрализации коллагеназы добавляли полную DMEM в соотношении 1:1. Клеточную суспензию профильтровывали через нейлоновый фильтр («Модитех», Россия) в пластмассовые центрифужные пробирки («МиниМед», Россия), затем центрифугировали в течение 5 мин при скорости 400 об/мин. Адипоциты при этом всплывали, а другие клеточные популяции и МСК, в том числе, осаждались. Верхний слой супернатанта с адипоцитами переливали в другую пластиковую пробирку, а оставшуюся взвесь с МСК центрифугировали при скорости 2000 об/мин в течение 10 мин. Адипоциты три раза промывали теплым фосфатным буфером Кребса-Рингера с центрифугированием при скорости 400 об/мин. Жидкую часть содержимого пробирки удаляли, оставляя 1 мл клеточной взвеси адипоцитов [Данченко Е.О., 2001]. Количество полученных адипоцитов, подсчитывали в камере Горяева с использованием световой микроскопии (Axiostar plus, «Carl Zeiss», Германия) [Гольдберг Е.Д., 1989]. Оценку жизнеспособности клеток производили с помощью 0,1%-го раствора трипанового синего («Serva», США).

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

Для культивирования адипоцитов использовали культуральные стерильные флаконы (матрасы) площадью 12,5 см<sup>2</sup> с необработанной поверхностью («Jet Biofil», Канада-Китай). 1 мл клеточной взвеси адипоцитов ресуспендировали в 5 мл полной питательной среды DMEM. 1 мл клеточной взвеси МСК ресуспендировали в 5 мл питательной среды, для этого использовали чашки Петри (d=40 мм) («Медполимер», Россия). Культивировали в течение 24 ч при 5% CO<sub>2</sub> и при температуре 37<sup>0</sup>С в CO<sub>2</sub>-инкубаторе MCO-5AC («Sanyo», Китай).

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

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

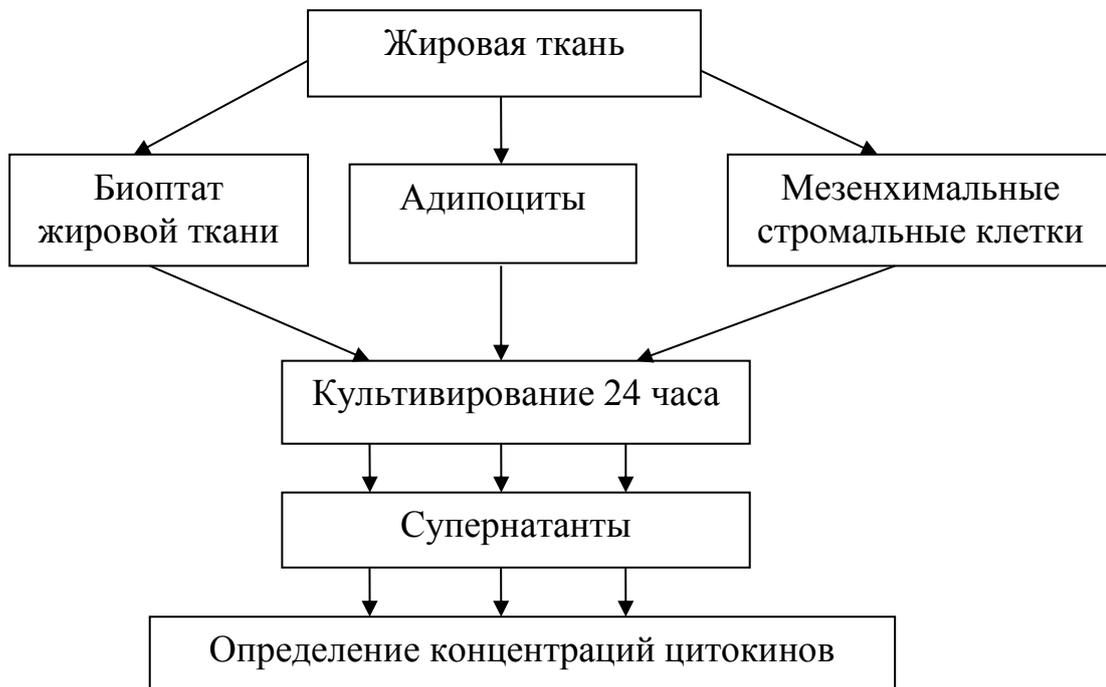
Супернатанты МСК собирали на следующий день после предварительного центрифугирования при скорости 1500 об/мин в течение 10 мин и раскапывали по

600 мкл в шесть пробирок типа эппендорф («FL Medical s.r.l.», Италия) на каждый образец.

Хранение супернатантов биоптатов жировой ткани, адипоцитов и МСК осуществляли в морозильной камере при температуре  $-70^{\circ}\text{C}$ .

### 2.3.3.3.5. Определение концентрации цитокинов в супернатантах клеток жировой ткани

Одним из решений задачи определения провоспалительной активности висцеральной жировой ткани и характера цитокиноопосредованных нарушений межклеточной кооперации при МС являлась оценка спонтанной продукции ряда цитокинов, обладающих противо- и провоспалительным действием в супернатантах клеток жировой ткани. Схема проведения исследования представлена на рисунке 11.



**Рис. 11. Схема проведения исследования по оценке спонтанной продукции цитокинов клетками жировой ткани**

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 (ELISA) наборами производства «Вектор-Бест» (Россия) согласно инструкции производителя тест-системы (см. пункт 2.3.3.2.2.).

#### **2.3.3.3.6. Оценка продукции активных форм кислорода клетками жировой ткани**

Уровень АФК в выделенных адипоцитах и МСК определяли с помощью лазерного проточного цитофлуориметра «FacsCanto II» («Becton Dickinson», США) (см. пункт 2.3.3.2.6.).

#### **2.3.3.3.7. Оценка уровня экспрессии матричной РНК адипокинов и цитокинов в жировой ткани**

Алгоритм оценки уровня экспрессии матричной РНК цитокинов и адипокинов в жировой ткани методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) включал в себя три последовательных этапа работы:

##### **1. Выделение общей РНК из жировой ткани**

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.

Перед выделением общей РНК жировую ткань гомогенизировали в ступке и добавляли к ней 1 мл QIAzol Lysis Reagent. Инкубировали гомогенизат в течение 5 мин при комнатной температуре (15-25 $^{\circ}$ C). Затем добавляли 200 мкл хлороформа, встряхивали образцы в течение 15 сек на вортексе для пробирок (Microspin FV-2400, Латвия) и инкубировали 2-3 мин при комнатной температуре.

Далее центрифугировали клеточную суспензию при 12000 g в течение 15 мин при 4°C. После центрифугирования забирали 400 мкл верхнего слоя, не касаясь наконечником пипетки границы раздела фаз. Добавляли 70% этанол в равном объеме в каждую пробу. Встряхивали образцы на вортексе. Затем переносили 700 мкл образца в разделительные колонки, помещенные в пробирки на 2 мл (разделительные колонки и пробирки входят в набор для выделения QIAGEN) и центрифугировали при 8000 g в течение 15 сек. Отбрасывали жидкость, профильтрованную через разделительные колонки, и вновь центрифугировали образцы при 8000 g в течение 15 сек. Добавляли 700 мкл RW1 буфера в разделительные колонки, помещенные в пробирки объемом 2 мл, и центрифугировали при 8000 g в течение 15 секунд. Отбрасывали жидкость, профильтрованную через разделительные колонки, и добавляли 500 мкл буфера RPE, и центрифугировали при 8000 g в течение 15 сек. Отбрасывали жидкость, профильтрованную через разделительные колонки, и добавляли 500 мкл буфера RPE в разделительные колонки, помещенные в новые пробирки объемом 2 мл, и центрифугировали при 8000 g в течение 2 мин.

Разделительные колонки переносили в пробирки (V=1,5 мл) (включены в набор для выделения) и добавляли 30 мкл раствора для элюции РНК (free water, «QIAGEN»). Центрифугировали при 8000 g в течение 1 мин, затем колонки удаляли. Полученный раствор, содержащий общую РНК, хранили при - 70°C.

## **2. Полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией**

Синтез комплементарной ДНК (кДНК) проводили с использованием реактивов фирмы «Медиген» (Россия). Основным компонентом для синтеза кДНК является обратная транскриптаза вируса лейкемии мышей Молони (Moloney murine leukemia virus reverse transcriptase, M-MLV RT) («Медиген», Россия).

В пробирках типа эппендорф на 200 мкл готовили смесь 1 из расчета на один образец: 2 мкл раствора, содержащего общую РНК, 2 мкл 10-кратных

праймеров («Биосинтез» Россия), 6 мкл DEPK обработанной воды. При этом общий объем реакционной смеси составлял 10 мкл. Перемешивали полученный объем на вортексе. Помещали эппендорфы в термостат, программируемый для проведения ПЦР-анализа четырехканальный ТП-ПЦР-01 («Терцик», Россия), инкубировали в течение 10 мин при температуре 72°C. После завершения программы доставали эппендорфы и помещали их на лед для того, чтобы прошла обратная ренатурация белка.

Затем в образцы добавляли по 11 мкл смеси 2, которую готовили следующим образом (из расчета на один образец): 2 мкл 10-кратного буфера для M-MLV RT, 1,25 мкл (5 мМ) дезоксинуклеотидтрифосфаты (дНТФ) («Медиген», Россия), 0,1 мкл M-MLV RT (10000 е.а., «Медиген», Россия), 8 мкл дистиллированной воды. Перемешивали на вортексе.

Эппендорфы, содержащие смеси 1 и 2 (общий объем – 21 мкл), помещали в программируемый термостат («Терцик», Россия) и инкубировали в течение 60 мин при температуре 37°C и 1 минуту при температуре 95°C. Хранили полученную кДНК при температуре -70°C.

### **3. Полимеразная цепная реакция в реальном времени**

Принцип метода основан на амплификации (умножение) определенного участка ДНК в процессе повторяющихся температурных циклов с одновременным измерением количества данной молекулы ДНК после каждого цикла амплификации [Porcher C. et al., 1992]. Для количественного определения используют интеркалирующие агенты: флуоресценция бромистого этидия и SYBR Green I значительно возрастает при их внедрении в двухцепочечные молекулы ДНК. Таким образом, можно наблюдать за накоплением продуктов амплификации. Изучение полученных ампликонов проводят с помощью построения "кривых плавления" (melting curves). Для этого после окончания ПЦР реакционную смесь нагревают и непрерывно измеряют флуоресценцию. По

достижении температуры плавления продукта амплификации флуоресценция резко снижается. Каждое резкое уменьшение флуоресценции на графике соответствует числу полосок, получаемых на электрофорезе, то есть числу разных типов ампликонов. Затем проводят дифференциальный анализ кривой плавления.

В эппендорфах на 200 мкл готовили 3-х кратные разведения кДНК: к 10 мкл образца ДНК добавляли 20 мкл деионизованной воды. Для построения калибровочной кривой в эппендорфах на 200 мкл готовили разведения образца контрольной кДНК  $10^{-1}$ ,  $10^{-2}$ ,  $10^{-3}$ ,  $10^{-4}$ . Для этого брали 1 мкл кДНК, разведенный в 3 раза, добавляли 9 мкл деионизованной воды, перемешивали на вортексе. Получали разведение  $10^{-1}$ . Затем брали 1 мкл данного разведения и добавляли 9 мкл воды, получали разведение  $10^{-2}$  и т.д.

В эппендорфах на 1,5 мл готовили смесь 1 для каждого вида праймеров IL-1, IL-6, IL-8, TNF, ADIPOQ, LEP, NAMPT,  $\beta$ -actin (табл. 10).

Таблица 10

**Праймеры для проведения полимеразной цепной реакции  
в реальном времени**

Название гена	Прямой праймер	Обратный праймер	Длина ПЦР фрагмента, п.о.
IL1 $\beta$ interleukin 1, beta	5'-ATG-GAC-AAG-CTG-AGG-AAG-ATG-3' Tm=62	5'-CCC-ATG-TGT-CGA-AGA-AGA-TAG-G-3' Tm=62	115
IL6 interleukin 6 (interferon, beta 2)	5'-GAC-AGC-CAC-TCA-CCT-CTT-C-3' Tm=62	5'-GTG-CCT-CTT-TGC-TGC-TTT-C-3' Tm=62	123
IL8 interleukin 8	5'-GGA-CAA-GAG-CCA-GGA-AGA-AA-3' Tm=62	5'-GGG-TGG-AAA-GGT-TTG-GAG-TAT-3' Tm=62	190
TNF tumor necrosis factor	5'-CAG-GCA-GTC-AGA-TCA-TCT-TCT-C-3' Tm=62	5'-CTG-GTT-ATC-TCT-CAG-CTC-CAC-3' Tm=61	147

Продолжение таблицы 10

Название гена	Прямой праймер	Обратный праймер	Длина ПЦР фрагмента, п.о.
ADIPOQ adiponectin, C1Q and collagen domain containing	5'-CAT-CTC-CTC-CTC-ACT-TCC-ATT-C-3'Tm=62	5'-GTC-GTG-GTT-TCC-TGG-TCA-T-3'Tm=62	182
LEP leptin	5'-AAG-CTG-TGC-CCA-TCC-AAA-3'Tm=62	5'-GTC-CAA-ACC-GGT-GAC-TTT-CT-3'Tm=62	125
RETN resistin	5'-AAT-GAG-AGG-ATC-CAG-GAG-GT-3'Tm=62	5'-CTG-GCA-GTG-ACA-TGT-GGT-3'Tm=62	192
NAMPT nicotinamide phosphoribosyltransferase, visfatin	5'-GTG-GAG-GTT-TGC-TAC-AGA-AGT-3'Tm=62	5'-TGG-GTC-CTT-GAA-GAC-GTT-AAT-C-3'Tm=62	104
$\beta$ -actin	5'-CTG-GCA-CCC-AGC-ACA-ATG-3'	5'-AGC-GAG-GCC-AGG-ATG-GA-3'	72

Из расчета на один образец: к 4 мкл смеси прямого и обратного праймеров (10 пкмоль/мкл, «Биосинтез», Россия) добавляли 2 мкл деионизованной воды. Калибровку проводили по гену бета-актина с добавлением образца контрольной кДНК в разведениях  $10^{-1}$ ,  $10^{-2}$ ,  $10^{-3}$ ,  $10^{-4}$ . Раскапывали по 6 мкл смеси 1 в соответствующие генам лунки планшета и добавляли по 1 мкл выделенной кДНК.

Все праймеры были специально подобраны при помощи программы PrimerQuest, доступной на сайте Integrated DNA Technologies ([www.eu.idtdna.com/PrimerQuest/Home/Index](http://www.eu.idtdna.com/PrimerQuest/Home/Index)). В дальнейшем все праймеры были проанализированы с помощью программы OligoAnalyzer 3.1 ([www.eu.idtdna.com/analyzer/Applications/OligoAnalyzer/](http://www.eu.idtdna.com/analyzer/Applications/OligoAnalyzer/)) с целью характеристики формирования гомо- и гетеродимеров и самозамыкающихся структур.

Смесь 2 готовили в пробирках на 2 мл, брали (из расчета на один образец): 2,5 мкл 10-кратного буфера (содержит 500 мМ КСl, 150 мМ трис НСl рН 8,8, 0,5% глицерол, 0,1% Tween 20, интеркалирующий краситель SYBR Green I («Медиген», Россия), 2,5 мкл дНТФ (5 мМ, «Медиген», Россия), 2,5 мкл MgCl<sub>2</sub> (25 мМ, «Медиген», Россия), 0,5 мкл Tag ДНК-полимеразу (5 Ед/мкл с ингибирующими активностью фермента антителами, «Медиген», Россия), 10 мкл деионизованной воды. Общий объем смеси – 18 мкл.

Добавляли по 18 мкл смеси 2 в лунки плашки, содержащие по 6 мкл смеси 1 и 1 мкл выделенной кДНК. Общий объем реакционной смеси в каждой лунке – 25 мкл. Все образцы ставили в дублях. Заклеивали планшет защитной пленкой. ПЦР проводили в программируемом ДНК-амплификаторе (MiniOpticon «Biorad», США), который настраивали на следующую смену температурных режимов: вначале – 2 минуты при 50°C, 2 минуты при 93°C; далее – 45 циклов (15 сек при 93°C, 1 мин при 61°C); 99 циклов по 1 мин при 90°C; после завершения всех циклов прибор переходил в режим сохранения данных при 10°C.

В программе на амплификаторе заполняли протокол с указанием гена, номера образца ДНК, типа пробирки (образец или стандарт); для стандарта указывали концентрацию образца ДНК: 10000 для разведения 1, 1000 – для разведения 10<sup>-1</sup>, 100 – для 10<sup>-2</sup>, 10 – для 10<sup>-3</sup>, 1 – для 10<sup>-4</sup>.

Количество ДНК того или иного гена в пробах отображалось в виде процентов от количества бета-актина (сравнительный C<sub>t</sub> метод).

Для подсчета результатов ПЦР в реальном времени брали абсолютные значения концентраций (копий на мл), полученные по прибору. Вычисляли средние значения для дублей по бета-актину, отдельно для каждого образца ДНК. Затем значения концентраций по каждому гену для данного образца делили на среднее значение для дублей по бета-актину для этого образца в усл. ед.

## 2.4. Статистический анализ данных

Статистическая обработка полученных данных проведена путем создания электронной базы данных с использованием пакета «Microsoft Office Access 2007» и последующей обработкой с применением пакета программ «STATISTICA 10.0» (StatSoft, Inc., USA).

Качественные признаки представлены в виде  $n$ , % (число больных с данным признаком, процент от их количества в группе, соответственно), количественные данные - в виде среднего ( $M$ ) и стандартного отклонения ( $SD$ ) при условии нормального распределения данных и в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей –  $Me$  ( $LQ$ ;  $UQ$ ) при отсутствии нормального распределения переменных. Проверка нормальности распределения проводилась методом Шапиро-Уилка. При сравнении средних групповых 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  $p < 0,05$ . Множественные сравнения выполнялись с применением метода Краскела-Уоллиса ANOVA статистики. При так называемом Post-hoc-анализе использовали непараметрический тест Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. Статистически значимыми в этом случае считали различия при  $p < 0,016$  [Реброва О.Ю., 2003; Ланг Т.А., Сесик М., 2011]. Для оценки статистической взаимосвязи между двумя показателями вычисляли коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $r$ ). Для анализа связи между зависимой переменной и одной или несколькими предикторными переменными использовали линейный и множественный линейный регрессионные анализы, для определения вероятности исхода по одной предикторной переменной – логит-регрессию (с целью приведения распределения к нормальному применяли логарифмическое преобразование данных), определяя частный коэффициент корреляции ( $R$ ).

## ГЛАВА 3

### РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### 3.1. Особенности активности общей воспалительной реакции у пациентов с метаболическим синдромом

##### 3.1.1. Взаимосвязь клиничко-метаболических, гормональных нарушений и маркеров системного воспаления

В таблице 11 приведены результаты лабораторных тестов, выполненных в соответствии с протоколом исследования у лиц контрольной группы, а также вошедших в исследование пациентов с МС.

**Таблица 11**

#### Клиничко-лабораторная характеристика основной группы пациентов и группы контроля [Me (LQ; UQ)]

Показатель	Группа контроля	Пациенты с МС	p
Масса тела, кг	59,1 (55,0;73,0)	89,0 (80,7;104,0)	0,000000
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	22,5 (21,2;24,4)	34,2 (30,1;38,2)	0,000001
ОТ, см	72,0 (68,0;87,5)	106,0 (94,5;113,0)	0,000001
ОБ, см	95,5 (91,5;100,0)	116,0 (109,5;124,0)	0,000000
ОТ/ОБ	0,80 (0,72;0,82)	0,89 (0,85;0,94)	0,007648
СД, см	19,0 (17,5;20,0)	27,5 (25,0;31,0)	0,000000
ООЖТ, л	7,61 (3,17;9,13)	32,7 (25,2;44,7)	0,000000
ОПЖТ, л	2,39 (1,29;3,12)	24,3 (17,9;33,5)	0,000000
ОВЖТ, л	4,85 (1,14;7,27)	8,60 (6,78;11,2)	0,000000
САД, мм рт. ст.	120,0 (110,0;120,0)	140,0 (130,0;145,0)	0,000003
ДАД, мм рт. ст.	80,0 (80,0;80,0)	90,0 (80,0;90,0)	0,008871
Глюкоза, ммоль/л	4,98 (4,66;5,78)	5,41 (5,00;6,00)	0,015717
АЛТ, ед/л	19,0 (13,0;23,0)	23,0 (16,0;31,0)	0,043326

Продолжение таблицы 11

Показатель	Группа контроля	Пациенты с МС	р
АСТ, ед/л	18,0 (17,0;26,0)	20,0 (17,0;26,0)	0,558161
МК, ммоль/л	214,0 (162,0;255,0)	274,5 (228,0;358,0)	0,000057
Лактат, ммоль/л	2,86 (2,53;3,00)	2,82 (2,16;3,62)	0,712394
ОХС, ммоль/л	4,24 (3,66;4,85)	5,63 (4,85;6,26)	0,000000
ТАГ, ммоль/л	0,81 (0,60;0,96)	1,54 (1,11;2,07)	0,000000
ЛПНП, ммоль/л	2,56 (2,23;2,80)	3,91 (3,20;4,57)	0,000000
ЛПВП, ммоль/л	1,36 (1,25;1,70)	1,31 (1,14;1,61)	0,346438
НЭЖК, ммоль/л	0,62 (0,41;0,76)	0,75 (0,42;0,96)	0,505369
Инсулин, мкМЕД/мл	9,43 (6,98;11,67)	15,99 (11,56;21,35)	0,000028
НОМА-IR	2,03 (1,48;2,69)	4,07 (2,72;5,13)	0,000026
вчСРБ, мг/л	0,12 (0;1,51)	2,19 (0,48;7,05)	0,000589
Гомоцистеин, мкмоль/л	13,6 (12,6;14,7)	14,0 (12,1;16,5)	0,776581
Фибриноген, г/л	2,80 (2,22;3,40)	3,50 (3,00;4,00)	0,011680
Неоптерин, нмоль/л	3,20 (2,38;5,42)	5,10 (3,59;7,98)	0,018516

Примечание: Здесь и далее в таблицах с 13 по 18, 20, 21, 24, 29, 30, 36, 37, 42, 44, 45, 53, 57 и 61: р – уровень статистической значимости межгрупповых различий, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ОБ – окружность бедер, СД – сагиттальный диаметр, ООЖТ – общий объем жировой ткани, ОПЖТ – объем подкожной жировой ткани, ОВЖТ – объем висцеральной жировой ткани, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, МК – мочевая кислота, ОХС – общий холестерол, ТАГ – триацилглицеролы, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, НЭЖК – незэтерифицированные жирные кислоты, вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, НОМА-IR – Homeostasis Model Assesment Insulin Resistense

Обращают на себя внимание статистически значимые различия основной и

контрольной групп не только по антропометрическим показателям (признаки абдоминального ожирения и уровень АД), но и по лабораторным тестам, характеризующим метаболические нарушения (состояние липидного (ОХС, ЛПНП, ТАГ), углеводного (глюкоза, инсулин, НОМА-IR) и пуринового (МК) обменов, а также по уровню маркеров системного воспаления (фибриноген, СРБ, неоптерин)).

В настоящее время существуют неоспоримые доказательства того, что адипоциты могут функционировать в качестве эндокринных секреторных клеток. Секретируемые белой жировой тканью гормоноподобные вещества (адипокины), действуя эндокринно, реализуют свое системное действие в организме, существенно влияя на развитие метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний [Rasouli N. et al., 2008; Galic S., 2010; Maury E. et al., 2010; Kwon H. et al., 2013]. При этом роль ряда, казалось бы, изученных адипокинов в патогенезе воспаления при МС и ассоциированных с ним заболеваний трактуется исследователями неоднозначно, что явилось основанием для проведения данного раздела научной работы. Для оценки гормональной активности жировой ткани проводилось определение концентраций адипокинов (адипонектина, лептина, резистина и висфатина) в сыворотке крови (табл. 12).

**Таблица 12**

**Сравнительный анализ гормональной активности жировой ткани у пациентов с МС и группы контроля [Me (LQ; UQ)]**

Показатель	Группа контроля	Пациенты с МС	p
Лептин, нг/мл	16,6 (8,41;22,5)	45,9 (25,39;80,99)	0,000052
Адипонектин, нг/мл	27,8 (23,3;34,1)	22,2 (16,7;28,5)	0,035802
Резистин, нг/мл	4,35 (3,46;5,63)	5,19 (3,63;6,83)	0,341033
Висфатин, нг/мл	28,2 (20,7;28,5)	28,2 (21,4;28,6)	0,620737

Примечание: p – статистическая значимость межгрупповых различий

Из данных, представленных в таблице 12, следует, что концентрация лептина в сыворотке крови у пациентов с МС была статистически значимо выше, а концентрация адипонектина – ниже, по сравнению с контрольной группой, что согласуется с данными литературы [Чубриева, С.Ю. и соавт., 2008]. Статистически значимых различий по концентрации резистина и висфатина обнаружено не было.

Для определения взаимосвязи между гормональной активностью жировой ткани и клинико-лабораторными показателями МС проведено построение корреляционной матрицы (табл. 13).

**Таблица 13**

**Статистически значимые ( $p < 0,05$ ) корреляционные взаимосвязи ( $r$ ) между клинико-лабораторными показателями МС, уровнем маркеров системного 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	-	-	-

Продолжение таблицы 13

Показатель	Лептин, нг/мл	Адипонектин, нг/мл	Резистин, нг/мл	Висфатин, нг/мл
ЛПВП, ммоль/л	-	0,308	-	-
НЭЖК, ммоль/л	-	-	-	-0,335
Инсулин, мкМЕД/мл	0,393	-0,359	-	-
НОМА-IR	0,389	-0,368	-	-
вчСРБ, мг/л	0,541	-0,390	-	-
Фибриноген, г/л	0,327	-	-	-0,459
Неоптерин, нмоль/л	0,380	-	-	-

Примечание: (-) – отсутствие статистически значимой взаимосвязи

Корреляционный анализ показал (табл. 13), что наибольшее количество положительных сильных взаимосвязей обнаружено между клинико-лабораторными показателями МС, включая все маркеры системного воспаления, и концентрацией лептина в сыворотке крови. Лептин – гормон, основной эффект которого направлен на подавление аппетита и расход энергии в организме, является одним из наиболее изученных специфических для жировой ткани адипокинов. Известно, что МС и ожирение сопровождаются гиперлептинемией и лептинорезистентностью, при этом доказано участие гиперлептинемии в механизмах инсулинорезистентности и артериальной гипертензии у тучных людей [Lustig, R.H. et al., 2004; Yang, R. et al., 2007]. На основании этого гиперлептинемия можно считать еще одним компонентом, сопряженным с МС, который вносит вклад в формирование не только кардиоваскулярной патологии, но и расценивается как фактор риска развития других социально значимых заболеваний [Ellerhorst J.A. et al., 2010; Ho G.Y. et al., 2012; Булатова И.А. и соавт., 2014].

Из источников литературы хорошо известно, что адипонектин – это адипокин, обладающий выраженным антиатерогенным и противовоспалительным действием [Ouchi N. et al., 2007; Ohashi K. et al., 2012]. При этом концентрации адипонектина в сыворотке крови у тучных людей, особенно с абдоминальным ожирением, снижены [Ouchi N. et al., 2007; Коваль С.Н. и соавт., 2011], что также подтверждается нашими результатами (табл. 12).

Результаты исследований патогенетической роли резистина и висфатина при МС и ассоциированных с ним заболеваниях противоречивы, это и объясняет наш интерес к этой проблеме. Однако полученные нами на этом этапе научного поиска данные не позволяют сделать убедительное заключение об участии этих адипокинов в патогенезе МС.

Для того чтобы учесть влияние заболеваний, ассоциированных с МС, мы проводили сравнительный анализ большинства изученных нами показателей в группах больных с ГБ и МС, выделенных по наличию ИБС и СД 2 (табл. 14 и 15).

**Таблица 14**

**Сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей  
у пациентов с МС, ассоциированным с ИБС и без нее  
[Me (LQ; UQ)]**

Показатель	Пациенты без ИБС (n=74)	Пациенты с ИБС (n=16)	p
Возраст, лет	52,0 (36,0;58,0)	64,0 (56,5;65,0)	0,00004
Масса тела, кг	84,7 (71,8;94,1)	91,5 (82,5;110,0)	0,04272
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,2 (26,9;36,2)	35,9 (31,2;39,8)	0,03226
ОТ, см	98,0 (88,0;111,0)	110,5 (103,5;118,0)	0,00274
ОБ, см	110,0 (104,0;122,0)	119,0 (110,0;125,0)	0,05827
ОТ/ОБ	0,87 (0,82;0,93)	0,94 (0,86;0,99)	0,01090
СД, см	26,0 (22,0;29,0)	29,0 (26,0;33,0)	0,01660

Продолжение таблицы 14

Показатель	Пациенты без ИБС (n=66)	Пациенты с ИБС (n=24)	p
ООЖТ, л	27,3 (19,1;37,7)	33,4 (28,4;47,9)	0,04301
ОПЖТ, л	19,2 (12,3;29,2)	25,2 (19,8;35,3)	0,04360
ОВЖТ, л	7,51 (4,58;9,69)	9,70 (7,51;12,62)	0,01699
САД, мм рт. ст.	130,0 (120,0;140,0)	142,5 (135,0;155,0)	0,00409
ДАД, мм рт. ст.	80,0 (80,0;90,0)	90,0 (80,0;90,0)	0,28169
Глюкоза, ммоль/л	5,28 (4,73;5,91)	5,86 (5,34;6,84)	0,01501
АЛТ, ед/л	21,5 (16;31)	20,5 (12,5;24,5)	0,26823
АСТ, ед/л	20,0 (17,0;26,0)	20,0 (17,0;27,5)	0,93882
МК, ммоль /л	255,0 (212,0;323,0)	306,5 (214,5;419,0)	0,13756
Лактат, ммоль /л	2,88 (2,26;3,47)	2,27 (1,95;3,23)	0,18938
ОХС, ммоль /л	5,41 (4,68;6,08)	4,34 (3,64;6,13)	0,16325
ТАГ, ммоль /л	1,33 (0,86;1,86)	1,31 (0,85;1,83)	0,88006
ЛПНП, ммоль /л	3,60 (2,78;4,40)	2,99 (2,56;4,07)	0,23321
ЛПВП, ммоль /л	1,32 (1,16;1,57)	1,44 (1,18;1,87)	0,29695
НЭЖК, ммоль /л	0,66 (0,41;0,89)	0,77 (0,58;1,06)	0,30363
Инсулин, мкМЕД/мл	12,6 (9,375;19,06)	12,92 (10,675;20,78)	0,63085
НОМА-IR	3,18 (2,02;4,74)	3,33 (2,82;5,56)	0,44735
вчСРБ, мг/л	1,44 (0,21;6,59)	2,27 (1,31;5,16)	0,21450
Фибриноген, г/л	3,1 (2,43;3,72)	4,1 (3,5;4,42)	0,00360
Неоптерин, нмоль/л	4,12 (2,89;6,99)	5,33 (3,86;7,19)	0,38548
Гомоцистеин, мкмоль/л	13,6 (12,3;15,3)	15,2 (11,8;18,9)	0,64197
Лептин, нг/мл	35,53 (16,6;57,57)	71,79 (31,66;103,9)	0,07436
Адипонектин, нг/мл	25,9 (19,3;34,1)	24,5 (16,1;28,3)	0,36235

Показатель	Пациенты без ИБС (n=66)	Пациенты с ИБС (n=24)	p
Резистин, нг/мл	4,81 (3,528;6,76)	4,31 (3,91;4,70)	0,39599
Висфатин, нг/мл	28,2 (20,9;28,6)	20,9 (19,2;28,2)	0,21039

Примечание: p – уровень статистической значимости межгрупповых различий

Из таблицы 14 видно, что пациенты с ИБС статистически значимо отличаются большей выраженностью абдоминального ожирения, более высоким уровнем систолического артериального давления, гипергликемии и, как и следовало ожидать, более высокой концентрацией фибриногена в крови. Эти данные являются косвенным свидетельством того, что абдоминальное ожирение и гипергликемия – наиболее значимые модифицируемые факторы риска развития атеросклероза и ИБС в том числе. Обращает на себя внимание, что группа пациентов с ИБС характеризуется более высокой концентрацией лептина в сыворотке крови, и, хотя разница по этому показателю в группах статистически не значима ( $p > 0,05$ ), двукратное повышение значений изучаемой переменной при коронарной болезни может свидетельствовать об атерогенном действии этого адипокина [Квиткова Л.В. и соавт., 2013].

Сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей МС в группах больных, выделенных в зависимости от наличия СД 2, позволил установить отсутствие статистически значимых различий по антропометрическим параметрам. Обнаружено различие только по уровню систолического артериального давления, концентрации глюкозы, величины НОМА-IR и концентрации СРБ в сыворотке крови (табл. 15).

Таблица 15

**Сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей  
у пациентов с МС, ассоциированным с СД 2 и без него  
[Me (LQ; UQ)]**

Показатель	Пациенты без СД 2 (n=61)	Пациенты с СД 2 (n=29)	p
Возраст, лет	54,0 (45,0;60,0)	61,0 (55,0;65,0)	0,00394
Масса тела, кг	88,5 (76,5;101,5)	87,0 (80,0;102,0)	0,94730
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	33,3 (29,2;38,1)	34,1 (29,8;39,6)	0,56347
ОТ, см	104,0 (93,0;113,0)	106,0 (98,0;115,0)	0,37907
ОБ, см	115,0 (107,0;124,0)	113,0 (110,0;121,0)	0,76749
ОТ/ОБ	0,89 (0,85;0,94)	0,92 (0,85;0,96)	0,41926
СД, см	27,0 (25,0;30,0)	29,0 (27,0;31,0)	0,07829
ООЖТ, л	32,2 (23,1;44,5)	32,1 (26,0;45,4)	0,69571
ОПЖТ, л	22,7 (16,9;32,8)	24,6 (16,4;34,3)	0,92607
ОВЖТ, л	8,24 (6,78;10,4)	9,69 (8,24;11,16)	0,08162
САД, мм рт. ст.	130,0 (120,0;140,0)	150,0 (140,0;165,0)	0,00003
ДАД, мм рт. ст.	84,0 (80,0;90,0)	90,0 (81,0;90,0)	0,08614
Глюкоза, ммоль/л	5,23 (4,73;5,91)	7,00 (5,44;8,60)	0,00004
АЛТ, ед/л	21,0 (15,0;31,0)	24,0 (18,0;30,0)	0,36535
АСТ, ед/л	20,0 (17,0;26,0)	19,0 (16,0;26,0)	0,43995
МК, ммоль/л	267,0 (220,5;343,5)	255,0 (212,0;357,0)	0,90531
Лактат, ммоль/л	2,63 (2,09;3,50)	2,82 (2,27;3,62)	0,39385
ОХС, ммоль/л	5,55 (4,72;6,13)	5,64 (4,37;6,24)	0,94029
ТАГ, ммоль/л	1,37 (0,94;2,00)	1,60 (1,23;2,15)	0,15417
ЛПНП, ммоль/л	3,81 (2,91;4,53)	3,66 (2,78;4,21)	0,45882
ЛПВП, ммоль/л	1,30 (1,14;1,61)	1,48 (1,24;1,61)	0,19016

Продолжение таблицы 15

Показатель	Пациенты без СД 2 (n=61)	Пациенты с СД 2 (n=29)	p
НЭЖК, ммоль/л	0,67 (0,42;0,89)	0,92 (0,63;1,06)	0,16345
Инсулин, мкМЕД/мл	13,8 (9,58;20,6)	13,0 (11,0;19,3)	0,75248
НОМА-IR	3,18 (2,15;4,75)	4,04 (3,45;7,58)	0,05002
вчСРБ, мг/л	1,51 (0,44;5,34)	5,97 (2,17;11,5)	0,00483
Фибриноген, г/л	3,40 (2,70;4,00)	3,95 (3,50;4,30)	0,19297
Неоптерин, нмоль/л	4,45 (3,59;7,81)	6,13 (4,73;8,56)	0,31852
Гомоцистеин, мкмоль/л	13,7 (12,3;15,4)	15,7 (13,4;20,8)	0,20635
Лептин, нг/мл	43,9 (23,8;79,8)	44,3 (34,9;72,9)	0,83919
Адипонектин, нг/мл	25,7 (18,7;33,6)	23,4 (17;3,17)	0,37086
Резистин, нг/мл	4,68 (3,63;5,69)	4,56 (3,38;5,44)	0,75249
Висфатин, нг/мл	27,6 (20,8;28,4)	28,4 (19,2;29,9)	0,50479

Примечание: p – уровень статистической значимости межгрупповых различий

Следует также отметить, что пациенты, страдающие ИБС и СД 2 статистически значимо отличались по возрасту от пациентов, не имевших этих заболеваний.

На следующем этапе исследования было проведено построение корреляционной матрицы, которая включала маркеры системного воспаления в сыворотке крови, с одной стороны, и все изученные клинико-лабораторные показатели, - с другой (табл. 16).

Из таблицы 16 видно, что концентрации всех изученных нами белков острой фазы имеют статистически значимые положительные корреляционные

взаимосвязи с большинством клинико-метаболических маркеров МС в той или иной степени.

Таблица 16

**Статистически значимые ( $p < 0,05$ ) корреляционные взаимосвязи ( $r$ ) 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	-
НЭЖК, ммоль/л	-	-	0,336
Инсулин, мкМЕД/мл	-	0,380	-

Продолжение таблицы 16

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

Примечание: (-) – отсутствие статистически значимой взаимосвязи

При этом наиболее сильные взаимосвязи концентрации маркеров воспаления в крови обнаружены с антропометрическими показателями, характеризующими степень абдоминального ожирения. Наибольшее количество взаимосвязей с клинико-метаболическими показателями имеет концентрация в сыворотке крови вчСРБ. Определение уровня вчСРБ в сыворотке крови при атеросклерозе и других состояниях, ассоциированных с МС, имеет большое значение не только потому, что СРБ - маркер воспаления, но и потому, что это активный участник патогенеза этих заболеваний. Измерения базовых уровней СРБ имеют прогностическое значение, которое позволяет оценить степень риска развития сосудистых осложнений [Шевченко О.П., 2003; Pearson T.A. et al., 2003; Рекомендации ВНОК, 2011].

Именно этот факт позволил нам разделить пациентов ГБ в сочетании с МС в зависимости от степени риска сосудистых осложнений по данной классификации на две группы. 1-ю группу составили пациенты с низким и умеренным риском развития сосудистых осложнений (вчСРБ < 3,0 мг/л), 2-ю группу – пациенты с высоким риском (вчСРБ ≥ 3,0 мг/л) [Шевченко О.П., 2003; Pearson T.A. et al., 2003; Национальные рекомендации ВНОК, 2011]. В таблице 17 приведены сопоставления изученных клинико-лабораторных показателей в этих группах с целью определения клинической значимости активности воспалительного процесса для данной категории пациентов.

Таблица 17

**Сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей  
у пациентов с разной степенью риска сосудистых осложнений  
[Me (LQ; UQ)]**

Показатель	Группа 1 (n=26)	Группа 2 (n=64)	p
Возраст, лет	54,0 (36,0;62,0)	54,0 (45,5;59,5)	0,829467
Масса тела, кг	88,5 (76,1;93,0)	96,5 (84,2;110,5)	0,000022
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,2 (29,4;36,5)	38,1 (32,3;41,9)	0,000001
ОТ, см	94,0 (89,0;109,0)	111,0 (102,0;115,0)	0,000014
ОБ, см	109,0 (101,0;117,0)	121,0 (112,0;131,0)	0,000001
ОТ/ОБ	0,87 (0,83;0,93)	0,89 (0,85;0,95)	0,220431
СД, см	26,0 (24,0;28,0)	29,0 (27,0;32,0)	0,000011
ООЖТ, л	26,1 (15,2;32,9)	41,6 (32,3;51,7)	0,000001
ОПЖТ, л	18,0 (10,8;24,7)	31,1 (21,8;39,2)	0,000003
ОВЖТ, л	7,78 (5,58;8,97)	9,69 (8,24;11,89)	0,000011
САД, мм рт. ст.	130,0 (120,0;140,0)	140,0 (130,0;150,0)	0,004794
ДАД, мм рт. ст.	80,0 (80,0;90,0)	90,0 (80,0;90,0)	0,003532
Глюкоза, ммоль/л	5,20 (4,72;5,87)	5,68 (5,19;7,05)	0,006881
МК, ммоль/л	256,5 (211,0;329,0)	255,0 (214,0;370,5)	0,380095
Лактат, ммоль/л	2,81 (2,19;3,34)	2,84 (2,27;4,10)	0,325001
ОХС, ммоль/л	5,19 (4,30;5,94)	5,75 (4,91;6,17)	0,021948
ТАГ, ммоль/л	1,16 (0,80;1,70)	1,68 (1,09;2,17)	0,001941
ЛПНП, ммоль/л	3,15 (3,02;4,19)	3,86 (3,36;4,65)	0,005897
ЛПВП, ммоль/л	1,38 (1,18;1,65)	1,25 (0,84;1,46)	0,119525
НЭЖК, ммоль/л	0,63 (0,37;0,89)	0,76 (0,44;1,01)	0,297070
Инсулин, мкМЕД/мл	11,9 (9,27;15,1)	17,7 (11,4;24,1)	0,006132
НОМА-IR	2,76 (1,91;3,66)	4,47 (2,98;7,58)	0,001104

Продолжение таблицы 17

Показатель	Группа 1 (n=26)	Группа 2 (n=64)	p
Лептин, нг/мл	24,6 (15,2;44,8)	72,9 (35,9;94,4)	0,000431
Адипонектин, нг/мл	28,1 (22,2;36,21)	19,1 (16,1;27,1)	0,001473
Резистин, нг/мл	4,21 (3,44;5,99)	5,02 (4,31;6,91)	0,087260
Висфатин, нг/мл	28,2 (20,5;28,7)	27,9 (20,9;28,5)	0,743549
Гомоцистеин, мкмоль/л	13,9 (12,6;15,4)	13,3 (11,8;16,4)	0,532013
Фибриноген, г/л	3,11 (2,56;4,02)	3,50 (2,62;3,91)	0,644552
Неоптерин, нмоль/л	3,59 (2,71;4,45)	6,97 (5,25;10,13)	0,000021

Примечание: p – уровень статистической значимости межгрупповых различий: группа 1 – пациенты с умеренной активностью воспаления (вчСРБ<3,0 мг/л), группа 2 - пациенты с выраженной активностью воспаления (вчСРБ≥3,0 мг/л) [по данным Шевченко О.П., 2003; Pearson T.A. et al., 2003; Рекомендации ВНОК, 2011]

Обнаруженные нами статистически значимые различия между группами пациентов с разной концентрацией вчСРБ в крови по ряду клинико-лабораторных показателей МС и результаты корреляционного анализа (табл. 16) свидетельствуют о существенной роли воспаления в патогенезе МС, что согласуется с результатами других исследователей [Das U.N., 2002; Чукаева И.И. и соавт., 2008; Dallmeier D. et al., 2012; Донцов А.В., 2014]. Обращают на себя внимание статистически значимые различия по уровню лептина и адипонектина в сыворотке крови у этих пациентов и тенденция к увеличению концентрации резистина у больных с концентрацией вчСРБ в крови ≥3,0 мг/л.

Для изучения роли гормональной активности жировой ткани в патогенезе МС нами был проведен сравнительный анализ клинико-метаболических показателей в группах больных, выделенных по уровню концентрации лептина в сыворотке крови как наиболее значимому адипокину в патогенезе изучаемого

нами симптомокомплекса (табл. 18). При этом 1-ю группу составили пациенты с нормативным уровнем концентрации лептина (для женщин  $\leq 27,6$  нг/мл, для мужчин  $\leq 13,8$  нг/мл), 2-ю группу составили пациенты с гиперлептинемией ( $>27,6$  нг/мл и  $> 13,8$  нг/мл, соответственно) [Миняйлова Н.Н. и соавт., 2009]. Пациенты обеих групп существенно не различались по возрасту, длительности АГ и проводимой терапии.

Сравнительный анализ позволил установить статистически значимые различия указанных клинических групп по большинству антропометрических параметров, уровню систолического артериального давления, степени инсулинорезистентности и концентрации вчСРБ в сыворотке крови (табл. 18).

**Таблица 18**

**Сравнительный анализ клиничко-лабораторных показателей в группах пациентов с МС с разным уровнем концентрации лептина в сыворотке крови [Me (LQ; UQ)]**

Показатель	Группа 1 (n=12)	Группа 2 (n=38)	p
Масса тела, кг	72,7 (59,1; 81,5)	94,1 (80,2; 106,3)	0,0007
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,5 (23,3; 30,7)	34,2 (30,8; 38,4)	0,0003
ОТ, см	91,9 (85,5; 97,5)	106,18 (96,2; 113,3)	0,0024
ОБ, см	102,8 (100,1; 109,5)	116,7 (110,1; 121,2)	0,0017
ОТ/ОБ	0,89 (0,87; 0,92)	0,92 (0,85; 0,98)	0,1557
СД, см	22,8 (20,1; 25,5)	27,9 (26,5; 31,1)	0,0002
ООЖТ, л	18,7 (8,91; 27,0)	36,7 (25,6; 47,9)	0,0004
ОВЖТ, л	5,19 (3,12; 7,14)	9,40 (8,40; 11,14)	0,0002
ОПЖТ, л	13,5 (5,43; 19,6)	27,5 (17,3; 35,5)	0,0008
САД, мм рт. ст.	131,0 (120,0; 140,0)	144,0 (130,0; 150,0)	0,0368
ДАД, мм рт. ст.	78,0 (70,0; 80,0)	86,1 (80,2; 90,0)	0,0737
Глюкоза, ммоль/л	5,17 (4,70; 5,37)	6,20 (5,10; 6,30)	0,0832
ОХС, ммоль/л	5,46 (4,09; 6,46)	5,76 (5,15; 6,20)	0,2608

Продолжение таблицы 18

Показатель	Группа 1 (n=12)	Группа 2 (n=38)	p
ТАГ, ммоль/л	1,64 (0,88; 1,78)	1,91 (1,10; 2,19)	0,1118
ЛПНП, ммоль/л	3,67 (2,40; 4,52)	4,10 (3,20; 4,89)	0,3943
ЛПВП, ммоль/л	1,30 (1,09; 1,58)	1,4 (1,18; 1,61)	0,6333
НЭЖК, ммоль/л	0,66 (0,42; 0,88)	0,84 (0,68; 1,08)	0,0551
МК, ммоль/л	258,2 (218,5; 312,5)	282,9 (212,1; 330,0)	0,6496
Фибриноген, г/л	3,82 (3,21; 4,50)	3,62 (3,01; 4,35)	0,8451
Неоптерин, нмоль/л	6,40 (3,79; 6,96)	6,42 (3,64; 8,15)	0,8826
вчСРБ, мг/л	4,27 (0,08; 6,19)	6,20 (0,91; 8,67)	0,0301
Инсулин, кМЕД/мл	10,9 (7,34; 13,5)	19,1 (11,2; 23,2)	0,0038
НОМА-IR	2,51 (1,59; 3,29)	5,24 (2,54; 6,50)	0,0019

Примечание: p – уровень статистической значимости межгрупповых различий: группа 1 – пациенты, не имевшие гиперлептинемии; группа 2 – пациенты с гиперлептинемией

### **Гендерные особенности взаимосвязи гормональной активности жировой ткани и клинко-метаболических нарушений у пациентов с метаболическим синдромом**

Из данных литературы известно, что гормональная активность жировой ткани имеет половые различия, связанные с особенностями распределения жировой ткани у мужчин и женщин [Laughlin G. et al., 2007; Беляева О.Д. и соавт., 2009; Донцов А. и соавт., 2014], что может сказаться на различиях во взаимосвязи концентраций адипокинов в сыворотке крови и изученных нами клинко-метаболических симптомов, включавших маркеры острой фазы воспаления.

Для установления гендерных особенностей выраженности клинко-метаболических и гормональных нарушений был проведен сравнительный анализ

уровня адипокинов в крови в группах больных с МС, разделенных по полу (табл. 19). При этом статистически значимые различия по другим клинико-метаболическим проявлениям МС у мужчин и женщин обнаружены не были.

Таблица 19

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

Показатель	Мужчины	Женщины	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

У женщин с МС концентрация лептина и адипонектина в сыворотке крови была статистически значимо выше ( $p < 0,05$ ), чем у мужчин, что согласуется с результатами исследований ряда авторов [Laughlin G. et al., 2007; Беляева О.Д. и соавт., 2009]. По уровню остальных адипокинов мужчины и женщины с МС статистически значимо не различались.

Для дополнительной оценки указанных выше гендерных особенностей был выполнен корреляционный анализ переменных отдельно в группах пациентов с МС, выделенных по полу (табл. 20 и 21).

Таблица 20

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

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

Продолжение таблицы 20

Показатель	Лептин, нг/мл	Адипонектин, нг/мл	Резистин, нг/мл	Висфатин, нг/мл
Масса тела, кг	0,683	-0,903	-	-
Рост, см	-	-	-0,620	-
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	-	-	-
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

Примечание: (-) – отсутствие статистически значимой взаимосвязи

Таблица 21

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

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

Примечание: (-) – отсутствие статистически значимой взаимосвязи

Сравнительный анализ корреляционных матриц у мужчин и женщин позволил обнаружить ряд особенностей взаимосвязи показателей (гормональная активность жировой ткани и другие параметры), связанных с полом. Обратило на себя внимание, что у мужчин, в отличие от женщин, обнаружено существенное число сильных обратных взаимосвязей концентрации адипонектина с большим числом клинико-метаболических проявлений МС, включая концентрацию вчСРБ, и отсутствие положительных связей концентрации лептина с маркерами острой фазы воспаления. Этот феномен можно объяснить особенностями распределения жировой ткани у мужчин и женщин, так как известно, что и лептин, и адипонектин в большем количестве синтезируются клетками подкожной жировой ткани, а также влиянием половых гормонов [Combs T. et al., 2003]. С этим связано преобладание концентраций этих адипокинов в крови у женщин и небольшая роль снижения концентрации адипонектина в развитии МС для последних.

Установлен факт отрицательной взаимосвязи роста и концентрации резистина для мужчин и положительной взаимосвязи роста и концентрации висфатина для женщин. С возрастом коррелировал только уровень лептина у женщин.

### **3.1.2. Особенности цитокинового профиля сыворотки крови у пациентов с метаболическим синдромом**

Нормальное функционирование иммунной системы характеризуется физиологическим балансом продукции клетками цитокинов разных функций, образующих цитокиновую сеть, регулирующих не только интенсивность иммунных реакций, процессы пролиферации и дифференцировки клеток, но и особенности клеточных коммуникаций.

Одним из решений задачи оценки активности воспалительного процесса у пациентов с МС было определение концентраций ряда цитокинов, обладающих противо- и провоспалительным действием в сыворотке крови у пациентов СД 2 в

сочетании с МС (табл. 22).

**Таблица 22**

**Содержание цитокинов в сыворотке крови пациентов СД 2 с МС  
и группы контроля [Ме (LQ; UQ)]**

Показатель	Группа контроля (n=30)	Пациенты с МС (n=111)
IL-1 $\beta$ , пг/мл	2,90 (1,40; 4,10)	4,50 (3,50; 4,80)**
IL-6, пг/мл	3,51 (3,11; 4,20)	7,20 (1,61; 12,5)*
IL-8, пг/мл	54,7 (34,5; 69,0)	89,1 (62,0; 148,5)**
IL-10, пг/мл	5,10 (2,90; 6,90)	3,40 (2,80; 4,30)*
IFN- $\gamma$ , пг/мл	41,8 (31,7; 51,9)	54,8 (35,0; 130,0)*
TNF- $\alpha$ , пг/мл	19,7 (6,90; 24,3)	7,90 (3,90; 15,4)**

Примечание: Статистическая значимость различий со значением показателя в группе контроля: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,001$

Из таблицы 22 видно, что значения концентрации провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 и IFN- $\gamma$ ) у пациентов с МС статистически значимо выше, чем в группе контроля, что также позволяет обсуждать наличие субклинического воспаления у этих больных. Вместе с тем концентрация противовоспалительного IL-10 и провоспалительного цитокина TNF- $\alpha$  в сыворотке крови у пациентов с МС оказалась ниже, чем в контроле ( $p < 0,001$ ), что согласуется с современной концепцией, в соответствии с которой последний, синтезируемый в избытке макрофагами и адипоцитами жировой ткани, у больных ожирением и инсулинорезистентностью реализует свое действие преимущественно ауто- и паракринным путем [Fernandes-Real J.M. et al., 2003; Cao Y.L. et al., 2008; Маколкин В.И., 2010].

Известно, что среди всех компонентов, входящих в кластер МС, с экспрессией провоспалительных медиаторов наиболее тесно связано

висцеральное ожирение [Zulet M.A. et al., 2007; Cao Y.L. et al., 2008; Kressel G. et al., 2009; Маколкин В.И., 2010; Сухарева О.Ю., 2011]. Подтверждением этому служит установленная нами прямая корреляционная взаимосвязь индекса массы тела вошедших в исследование пациентов, с одной стороны, с концентрацией их в крови IL-6 ( $r=0,53$ ;  $p<0,05$ ), INF- $\gamma$  ( $r=0,47$ ;  $p<0,05$ ), – с другой.

### **3.1.3. Особенности цитокинового профиля супернатантов мононуклеарных лейкоцитов крови у пациентов с метаболическим синдромом**

Недостатками методов определения концентрации цитокинов в сыворотке крови являются непродолжительный период их жизни и способность связываться с различными белками, что затрудняет широкое внедрение этих методов в клиническую практику и, отчасти, объясняет противоречивые результаты разных исследователей [Дружинина Ю.Г. и соавт., 2009].

Исходя из вышеизложенного, предпочтительнее определять концентрации цитокинов в супернатантах клеток, что и было выполнено на следующем этапе научного поиска. В таблице 23 показан уровень спонтанной продукции ряда цитокинов мононуклеарными лейкоцитами крови у пациентов с МС и группы контроля.

**Таблица 23**

**Содержание цитокинов в супернатантах мононуклеарных лейкоцитов крови у пациентов ГБ с МС и группы контроля [Me (LQ; UQ)]**

Показатель	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

Продолжение таблицы 23

Показатель	Группа контроля	Пациенты с МС	p
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 (21,0;43,0)	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)	1667,0 (905,4;2161,0)	0,00235

Из таблицы видно, что у пациентов с МС уровень спонтанной продукции ряда провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  и MCP-1) статистически значимо выше, чем в группе контроля; медианы некоторых из них (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  и MCP-1) выше нормативных значений, предлагаемых ЗАО «ВекторБест», включая концентрацию противовоспалительного IL-10 [Дружинина Ю.Г. и соавт., 2009]. Это характерно для умеренно выраженного воспалительного процесса. Повышение концентрации IL-10 может быть компенсаторным и свидетельствует о резервных возможностях иммунной системы.

Для установления патогенетической взаимосвязи уровня спонтанной продукции цитокинов мононуклеарными лейкоцитами крови и клинико-лабораторных показателей МС, включая белки острой фазы, было проведено построение корреляционной матрицы (табл. 24).

Из таблицы видно, что 8 из 9 исследованных концентраций цитокинов, кроме IL-10, взаимосвязаны с теми или иными компонентами МС и маркерами

воспаления. При этом максимальное число взаимосвязей установлено с уровнем спонтанной продукции IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и MCP-1, что было вполне ожидаемо.

Таблица 24

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

Продолжение таблицы 24

Показатель	IL-1 $\beta$	IL-2	IL-4	IL-6	IL-8	TNF $\alpha$	IFN- $\gamma$	MCP1
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	-	-	-	-	-

Примечание: (-) – отсутствие статистически значимой взаимосвязи

Наибольшее количество положительных взаимосвязей с концентрациями провоспалительных цитокинов обнаружил индекс инсулинорезистентности НОМА-IR.

Обращает на себя внимание корреляционная взаимосвязь концентрации лактата, с одной стороны, и противовоспалительного цитокина IL-4 (отрицательная), а также IFN- $\gamma$  (положительная), – с другой, которая позволяет частично объяснить роль молочной кислоты в патогенезе воспаления при МС.

Положительная взаимосвязь концентрации лептина и уровня спонтанной продукции TNF- $\alpha$  и MCP-1, а также отрицательная взаимосвязь концентрации резистина и уровня спонтанной продукции мононуклеарными лейкоцитами крови противовоспалительного цитокина IL-4 свидетельствуют о провоспалительной роли этих адипокинов в патогенезе изучаемого нами патологического процесса.

При сравнении уровня спонтанной продукции цитокинов у больных с ИБС и без нее, 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.

Проводился сравнительный анализ спонтанной продукции цитокинов в группах больных, выделенных по степени риска сосудистых осложнений: у пациентов с концентрацией в крови  $v\text{СРБ} \geq 3$  мг/л спонтанная продукция ИЛ-6 была статистически значимо выше, чем у пациентов с концентрацией  $v\text{СРБ} < 3,0$  мг/л ( $p < 0,05$ ). Это подтверждает стимулирующее влияние данного цитокина на печень, в которой синтезируется СРБ [Мустафина О.Е. и соавт., 2008; Фонсека В., 2011]. По концентрации остальных цитокинов в супернатантах мононуклеарных лейкоцитов существенная разница не обнаружена.

В таблице 25 представлен сравнительный анализ спонтанной продукции цитокинов у больных МС с разным уровнем лептинемии.

В группе пациентов с гиперлептинемией обнаружено статистически значимое преобладание концентрации в супернатантах мононуклеарных лейкоцитов крови целого ряда провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, TNF- $\alpha$ , MCP-1), что согласуется с точкой зрения о способности лептина стимулировать клеточный иммунитет и влиять на продукцию провоспалительных цитокинов [Драпкина О.М. и соавт., 2011].

**Таблица 25**

**Сравнительный анализ содержания цитокинов в супернатантах мононуклеарных лейкоцитов в группах пациентов с МС с разным уровнем концентрации лептина в сыворотке крови [Me (LQ; UQ)]**

Показатель	Группа 1 (n=20)	Группа 2 (n=46)	p
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	60,6 (18,6;146,6)	129,8 (102,8;186,1)	0,00761
ИЛ-2, пг/мл	0 (0;0,53)	0,6 (0;1,73)	0,15538
ИЛ-4, пг/мл	1,41 (0,37;2,45)	1,30 (0,59;1,93)	0,87135
ИЛ-6, пг/мл	110,5 (34,3;340,5)	357,0 (338,0;375,4)	0,00431

Продолжение таблицы 25

Показатель	Группа 1 (n=20)	Группа 2 (n=46)	p
IL-8, пг/мл	229,5 (211,9;250,2)	259,6 (235,7;283,9)	0,04912
IL-10, пг/мл	31,8 (20,7;40,7)	34,3 (11,4;121,1)	0,67111
IFN- $\gamma$ , пг/мл	10,4 (5,07;13,3)	12,1 (7,47;14,9)	0,27515
TNF- $\alpha$ , пг/мл	25,1 (3,86;42,2)	73,1 (39,3;133,0)	0,00882
MCP-1, пг/мл	464,8 (248,0;1754,0)	2044,1 (989,5;2231,0)	0,02918

Примечание: p – уровень статистической значимости межгрупповых различий. Группа 1 – пациенты без гиперлептинемии (для женщин  $\leq 27,6$  нг/мл, для мужчин  $\leq 13,8$  нг/мл), группа 2 – пациенты с гиперлептинемией

**Гендерные особенности взаимосвязи гормональной активности жировой ткани и цитокинового состава супернатантов мононуклеарных лейкоцитов крови пациентов с метаболическим синдромом**

В связи с тем, что нами ранее были обнаружены половые особенности взаимосвязи гормональной активности жировой ткани с концентрацией белков острой фазы воспаления, мы посчитали целесообразным изучить взаимосвязь гормональной активности жировой ткани и уровня спонтанной продукции цитокинов мононуклеарными лейкоцитами крови в группах, выделенных по полу (табл. 26 и 27).

Таблица 26

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

Показатель	Лептин, нг/мл	Адипонектин, нг/мл	Резистин, нг/мл	Висфатин, нг/мл
IL-1 $\beta$ , пг/мл	-	-	-	-

Продолжение таблица 26

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

Примечание: (-) – отсутствие статистически значимых взаимосвязей

Таблица 27

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

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

Примечание: (-) – отсутствие статистически значимых взаимосвязей

Сравнительный анализ корреляционных матриц позволяет сделать заключение о том, что адипокины, оказывая влияние на иммунокомпетентные клетки, способствуют изменению уровня спонтанной продукции ряда провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$  и MCP-1) в обеих группах исследования. Однако для мужчин более значимым явилось снижение концентрации адипонектина, а для женщин – повышение концентрации лептина в сыворотке крови.

Таким образом, данный раздел научного исследования позволил установить значительную роль воспалительного процесса в патогенезе МС и ассоциированных с ним заболеваний. Воспаление, при изучаемом нами патологическом процессе, характеризуется умеренным повышением концентраций в сыворотке крови белков острой фазы (СРБ, фибриноген, неоптерин) и провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , и MCP-1). Установлено, что повышение концентраций острофазовых белков взаимосвязано с увеличением спонтанной продукции мононуклеарными лейкоцитами крови ряда провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и MCP-1). Отличительной чертой воспаления при МС является тесная взаимосвязь уровня воспалительных маркеров и уровня спонтанной продукции цитокинов мононуклеарными лейкоцитами крови с метаболическими нарушениями и адипокиновым дисбалансом. При этом обнаружены гендерные особенности.

### **3.2. Особенности экспрессии CD-маркеров мононуклеарными лейкоцитами крови и их способности к продукции активных форм кислорода у пациентов с метаболическим синдромом**

Для оценки особенностей клеточного иммунитета определяли поверхностные маркеры лимфоцитов CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> и моноцитов CD36<sup>+</sup> в крови, оценивали их способность к спонтанной продукции активных форм кислорода (АФК). Результаты исследования представлены в таблице 28.

Таблица 28

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

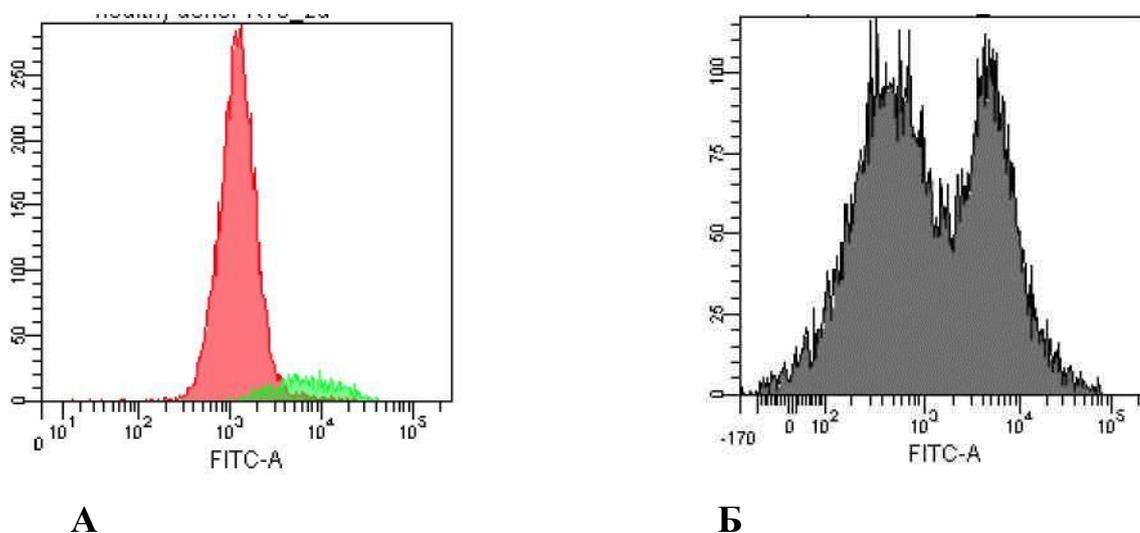
Показатель	Группа контроля (n=15)	Пациенты с МС (n=76)	p
CD4+ лимфоциты, % ( <i>ex vivo</i> )	38,1 (37,5;44,6)	48,8 (39,4;55,3)	0,02499
CD4+лимфоциты, % ( <i>in vitro</i> )	42,4 (34,6;45,7)	47,4 (41,0;57,2)	0,01549
CD8+лимфоциты, % ( <i>ex vivo</i> )	36,2 (25,4;38,2)	32,9 (30;38,6)	0,96376
CD8+лимфоциты, % ( <i>in vitro</i> )	40,2(30;42,9)	37,4 (31,6;43,6)	0,60196
CD4/CD8 ( <i>ex vivo</i> )	1,19 (0,98;1,42)	1,48 (1,22;1,91)	0,123620
CD4/CD8 ( <i>in vitro</i> )	1,11 (0,97;1,41)	1,32 (1,01;1,62)	0,142639
CD36+моноциты, % ( <i>ex vivo</i> )	99,9 (99,5;100,0)	100,0 (99,8;100,0)	0,37155
CD36+моноциты, % ( <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

Примечание: МС – метаболический синдром, АФК - активные формы кислорода

Обращает на себя внимание, что удельный вес CD4+ лимфоцитов статистически значимо выше у пациентов с МС, чем у лиц контрольной группы,

хотя медианы этого показателя в обеих группах не превышали нормальные значения [Хаитов Р.М., 2006; Ковальчук Л.В., 2010].

Установлено также, что уровень спонтанной продукции АФК как моноцитами, так и лимфоцитами у пациентов с МС был выше, чем в контрольной группе, *in vitro* ( $p < 0,05$ ) (рис. 12). При этом в обеих группах отмечено, что уровень спонтанной продукции АФК моноцитами существенно выше, чем лимфоцитами.



**Рис. 12. Одномерные гистограммы спонтанной продукции активных форм кислорода мононуклеарными лейкоцитами крови (*in vitro*): А – здоровый донор, Б – пациент с метаболическим синдромом**

Для установления роли популяций мононуклеарных лейкоцитов в патогенезе МС проведен корреляционный анализ, который позволил установить статистически значимую взаимосвязь экспрессии CD-маркеров и клинико-метаболических проявлений МС. Обнаружено, что удельный вес CD4+ лимфоцитов имел прямую корреляцию с большинством компонентов МС (со степенью абдоминального ожирения, уровнем АД, степенью нарушения углеводного и липидного обменов), что согласуется с данными других исследователей [Phillips A.C., 2010]. Удельный вес CD36+моноцитов имел таких взаимосвязей несколько меньше (табл. 29).

Таблица 29

**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	-	-
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

Примечание: (-) – отсутствие статистически значимых взаимосвязей

При этом наличие положительных взаимосвязей концентрации лептина с удельным весом CD4+ лимфоцитов (*ex vivo*) [Салихова А.Ф. и соавт., 2013] и концентрации висфатина с удельным весом всех, представленных в таблице клеточных популяций позволяет предполагать, что эти гормоны оказывают влияние на дифференцировку клеток.

Для установления взаимосвязи уровня спонтанной продукции АФК иммунокомпетентными клетками крови и проявлений МС также было проведено построение корреляционной матрицы (табл. 30).

Таблица 30

**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

Продолжение таблицы 30

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> )
ТАГ, ммоль/л	-	-	0,233	0,333
Инсулин, мкМЕд/мл	0,563	0,659	0,487	0,408
НОМА-IR	0,549	0,608	0,461	0,429
Лептин, нг/мл	-	-	0,525	0,464

Примечание: (-) – отсутствие статистически значимых взаимосвязей; АФК – активные формы кислорода

Обращает на себя внимание большое число положительных взаимосвязей уровня спонтанной продукции АФК (в основном *in vitro*) с максимальным количеством клинико-лабораторных показателей МС. При этом наиболее сильные корреляции обнаружены с концентрацией инсулина и индексом НОМА-IR.

Обнаруженные нами положительные взаимосвязи концентрации лептина 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].

Для установления взаимосвязи изменения популяционного состава мононуклеарных лейкоцитов с уровнем спонтанной продукции АФК также был проведен корреляционный анализ. Обнаружены следующие положительные корреляции: между относительным количеством CD4+ лимфоцитов и уровнем спонтанной продукции АФК лимфоцитами (*ex vivo*) ( $r=0,476$ ;  $p<0,05$ ) и (*in vitro*) - ( $r=0,315$ ;  $p<0,05$ ), между удельным весом CD36+ моноцитов и уровнем спонтанной продукции АФК моноцитами (*in vitro*) ( $r=0,341$ ;  $p<0,05$ ).

При сравнительном анализе экспрессии CD-маркеров и продукции АФК мононуклеарными лейкоцитами у пациентов с разной степенью риска развития

сосудистых осложнений, определенной по концентрации вчСРБ, обнаружено статистически значимое преобладание количества CD4+ лимфоцитов (*in vitro*) у пациентов с высоким риском ( $p < 0,05$ ).

В таблице 31 представлен сравнительный анализ вышеперечисленных показателей у пациентов с разным уровнем лептина в сыворотке крови.

Обнаружены статистически значимые различия по уровню экспрессии CD4+лимфоцитов и спонтанной продукции АФК и моноцитами, и лимфоцитами в зависимости от концентрации лептина в сыворотке крови, что также свидетельствует о стимулирующем влиянии последнего на иммунокомпетентные клетки, характеризует его как индуктор окислительного стресса и объясняет вклад жировой ткани в воспалительный процесс [Клебанова Е.М. и соавт., 2010].

**Таблица 31**

**Субпопуляционный состав мононуклеарных лейкоцитов в крови и продукция ими АФК у пациентов с МС с разным уровнем концентрации лептина в сыворотке крови [Me (LQ; UQ)]**

Показатель	Группа 1 (n=12)	Группа 1 (n=38)	p
CD4+ лимф., % ( <i>ex vivo</i> )	40,2 (35,3;44,6)	50,2 (37,6;58,2)	0,06141
CD4+лимф., % ( <i>in vitro</i> )	37,2 (33,7;44,1)	48,5 (37,6;58,5)	0,01349
CD8+лимф., % ( <i>ex vivo</i> )	36,5 (25,4;38,2)	33,3 (30,5;38,6)	0,82303
CD8+лимф., % ( <i>in vitro</i> )	42,5 (30,7;43,7)	39,95 (32,1;44,8)	0,93084
CD4/CD8 ( <i>ex vivo</i> )	1,22 (0,98;1,42)	1,54 (1,18;1,92)	0,18636
CD4/CD8 ( <i>in vitro</i> )	0,99 (0,77;1,16)	1,27 (0,79;1,66)	0,17713
CD36+мон., % ( <i>in vitro</i> )	98,1 (96,2;98,9)	98,6 (97;99,2)	0,59075

Продолжение таблицы 31

Показатель	Группа 1 (n=12)	Группа 1 (n=38)	p
Уровень АФК, усл. ед. ( <i>ex vivo</i> )			
- лимфоциты	0,098 (0,098;0,156)	0,256 (0,161;0,659)	0,06846
- моноциты	0,517 (0,468;0,555)	1,016 (0,812;2,230)	0,02697
Уровень АФК, усл. ед. ( <i>in vitro</i> )			
- лимфоциты	0,111 (0,086;0,120)	0,254 (0,137;0,455)	0,00000
- моноциты	0,599 (0,477;0,942)	1,385 (1,095;3,372)	0,00008

Примечание: группа 1 – пациенты без гиперлептинемии, группа 2 – пациенты с гиперлептинемией; АФК - активные формы кислорода

Известно, что АФК и окислительная модификация макромолекул играют существенную роль в регуляции иммунного ответа и воспаления, так как увеличивают синтез иммунных рецепторов и цитокинов, способствуют выходу лейкоцитов в ткани, уничтожают фагоцитированные бактерии, поврежденные и старые клетки и т.д. Однако избыточность АФК приводит к повреждению клетки, что может способствовать прогрессированию патологического процесса, включая заболевания, ассоциированные с МС [Кулинский В.И., 1999].

Поступление в кровь АФК способствует выработке и высвобождению провоспалительных цитокинов и медиаторов воспаления [Кулинский В.И., 1999]. Для изучения взаимосвязи между уровнем спонтанной продукции АФК и цитокинов мононуклеарными лейкоцитами крови проведено построение корреляционной матрицы (табл. 32).

Корреляционный анализ позволил установить положительную взаимосвязь уровня спонтанной продукции АФК лимфоцитами и моноцитами с уровнем спонтанной продукции ряда провоспалительных цитокинов (IL-2, IL-6 и MCP-1). Поскольку уровень продукции АФК моноцитами выше, чем лимфоцитами,

наибольшее число положительных взаимосвязей закономерно обнаружили в последнем столбце обсуждаемой корреляционной матрицы (табл. 32).

Таблица 32

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

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

Примечание: (-) – отсутствие статистически значимых взаимосвязей; АФК - активные формы кислорода

**Гендерные особенности взаимосвязи экспрессии CD-маркеров мононуклеарными лейкоцитами и уровня продукции ими активных форм кислорода с гормональной активностью жировой ткани**

Для установления гендерных особенностей взаимосвязей экспрессии CD-маркеров и уровня спонтанной продукции АФК мононуклеарными лейкоцитами

крови с концентрацией адипокинов в сыворотке крови проведен корреляционный анализ в группах пациентов с МС, выделенных по полу (табл. 33 и 34).

Таблица 33

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

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

Примечание: (-) – отсутствие статистически значимых взаимосвязей; АФК – активные формы кислорода

Таблица 34

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

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

Продолжение таблицы 34

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

Примечание: (-) – отсутствие статистически значимых взаимосвязей; АФК – активные формы кислорода

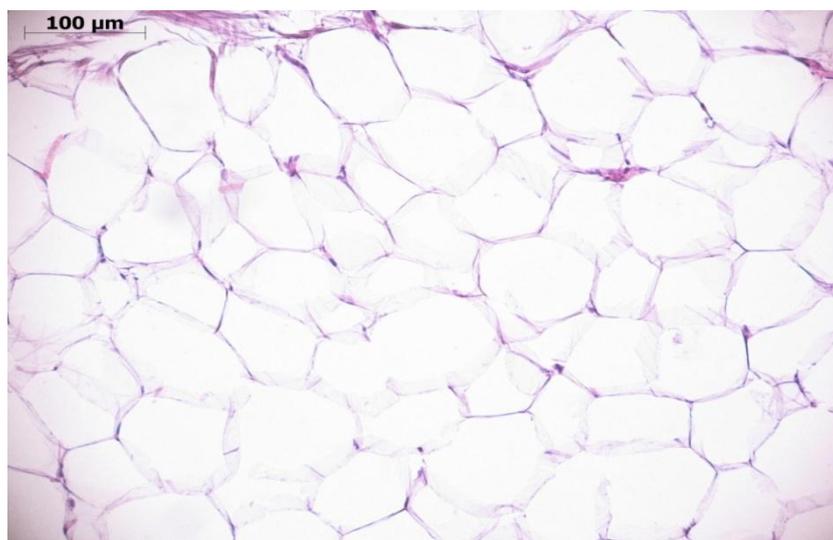
Сравнительный анализ корреляционных матриц позволил установить следующие связанные с полом особенности взаимосвязей: у мужчин - только отрицательную связь уровня продукции АФК моноцитами и концентрации адипонектина в сыворотке крови, у женщин концентрация лептина имела положительную взаимосвязь с уровнем продукции АФК и моноцитами, и лимфоцитами, а также относительным количеством CD4+лимфоцитов, что согласуется с результатами некоторых авторов [Салихова А.Ф. и соавт., 2013]. Установлен факт наличия положительной взаимосвязи концентрации висфатина с удельным весом CD4+лимфоцитов и CD36+моноцитов в крови.

На основании полученных результатов на данном этапе научной работы, удельный вес CD4+лимфоцитов, CD36+моноцитов в крови и уровень спонтанной продукции АФК мононуклеарными лейкоцитами можно отнести к молекулярным маркерам воспаления при МС.

### **3.3. Провоспалительный статус висцеральной жировой ткани при метаболическом синдроме**

#### **3.3.1. Показатели морфометрии висцеральной жировой ткани у пациентов с метаболическим синдромом**

Гистологическое исследование фрагментов ткани большого сальника показало, что во всех исследуемых случаях биоптаты были представлены жировой тканью, имеющей типичное для белой жировой ткани строение (рис. 13).

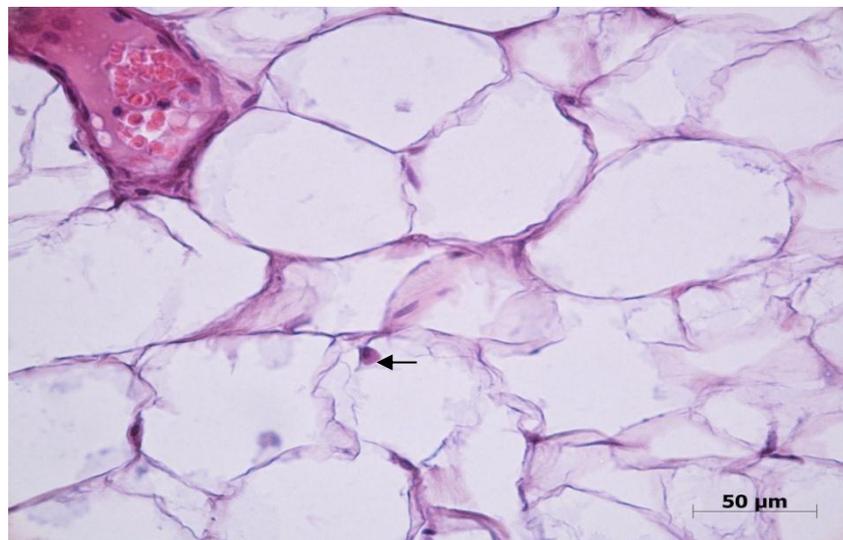


**Рис. 13. Белая жировая ткань сальника. Окраска – гематоксилин и эозин. Увеличение 160**

Такая жировая ткань образована крупными клетками округлой формы. Вся цитоплазма этих клеток заполнена жировой каплей, но так как во время приготовления микропрепаратов на этапе обезвоживания липиды полностью экстрагировались в спиртовом растворе, то жировая вакуоль выглядела оптически пустой. Свободная от жировой вакуоли часть клетки представляла собой тонкий ободок, окрашивающийся эозином, в котором присутствовало ядро, окрашенное гематоксилином. Ядро в жировой клетке выявлялось не всегда из-за больших размеров адипоцита – тогда ядро в срез не попадало, либо оно было сдавлено жировой вакуолью.

Жировые клетки образовывали дольки, разделенные между собой прослойками рыхлой волокнистой соединительной ткани, в которой проходили питающие кровеносные сосуды. Рыхлая волокнистая соединительная ткань содержала небольшое количество фибробластов, макрофагов, единичные лейкоциты. Прослойки рыхлой волокнистой соединительной ткани (очень незначительные и тонкие) визуализировались, только благодаря проходящим в них сосудам. Эти сосуды преимущественно были представлены типичными сосудами микроциркуляторного русла: артериолами, капиллярами, венулами.

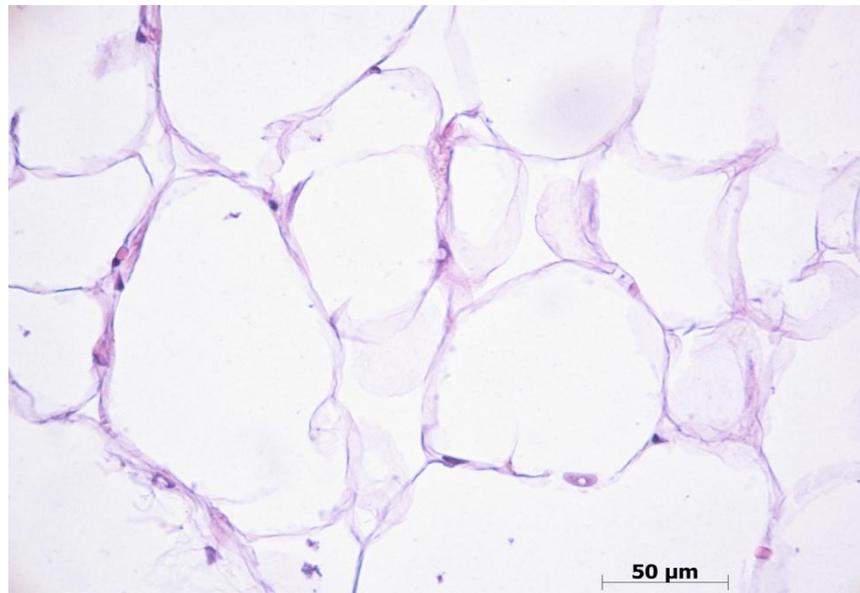
В большинстве случаев в сосудах отмечали изменения в виде выраженного расширения просветов венозных сосудов, переполнение их кровью (венозная гиперемия), а также расширение капилляров, формирование в них из эритроцитов структур по типу «монетных столбиков» (стаз). У некоторых пациентов в венозных сосудах присутствовало разделение крови на компоненты (сепарация) (рис. 14).



**Рис. 14. Белая жировая ткань поджелудочной железы. Венозная гиперемия. Сепарация компонентов крови в венуле. Макрофаг между адипоцитами (←). Окраска – гематоксилин и эозин. Увеличение 320**

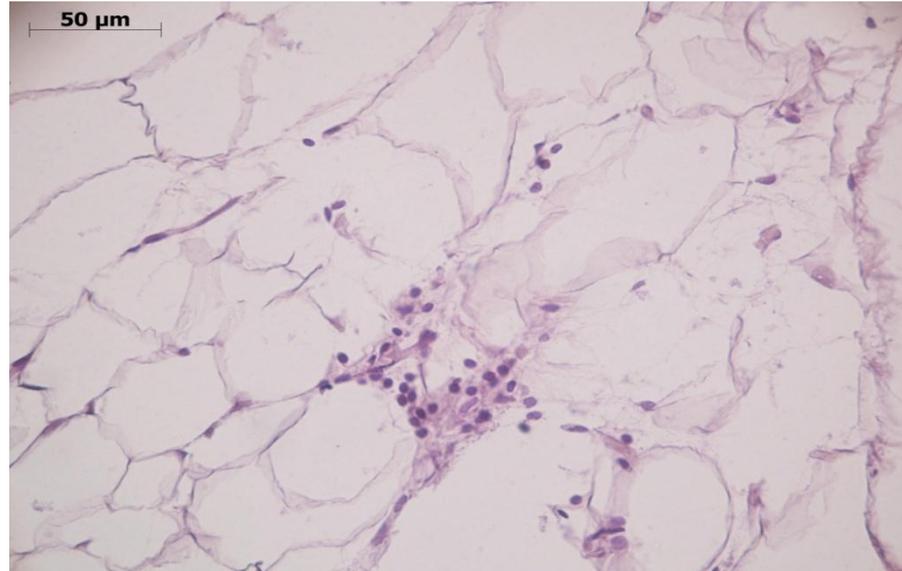
Перечисленные изменения лежат в основе гипоксии жировой ткани, закономерно наблюдающейся при ее воспалении [Hosogai N. et al., 2007; Шварц В., 2009; Yin J. et al., 2009; Ye J., 2009].

В части препаратов отмечали присутствие в одном поле зрения адипоцитов, значительно различающихся по размерам (анизоцитоз). Часто при этом жировые клетки были сжаты и незначительно деформированы (рис. 15).



**Рис. 15. Белая жировая ткань сальника пациентки с абдоминальным ожирением. Анизоцитоз и деформация адипоцитов. Окраска – гематоксилин и эозин. Увеличение 320**

Проведенное морфометрическое исследование показало, что объемная плотность параметров (жировые клетки, сосуды, соединительная ткань, лейкоциты) варьирует. Обращает на себя внимание, что у части пациентов количество инфильтратов (макрофаги, лимфоциты) в  $1 \text{ мм}^2$  было существенно выше, чем в среднем в группе (рис. 16).



**Рис. 16. Белая жировая ткань сальника пациентки с абдоминальным ожирением. Лейкоцитарная инфильтрация. Окраска – гематоксилин и эозин. Увеличение 320**

Из литературных источников известно, что наиболее значимым при ожирении морфометрическим показателем является диаметр адипоцитов, поскольку ожирение, развившееся у взрослых, возникает за счет гипертрофии этих клеток [Vachharajani V. et al., 2009]. Учитывая тот факт, что диаметр адипоцитов имел нормальное распределение, но, принимая во внимание то, что почти у половины пациентов был обнаружен большой разброс этого показателя (анизоцитоз), мы для сравнительного анализа использовали максимальное количество описательных переменных (M, SD, Me, LQ, UQ, Max, Min). Данные морфометрического анализа приведены в таблице 35.

**Таблица 35**

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

Показатель	Группа сравнения (n=6)	Пациенты с МС (n=27)	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

Продолжение таблицы 35

Показатель	Группа сравнения (n=6)	Пациенты с МС (n=27)	p
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			
М	82,0 (64,1;92,7)	94,62 (84,73;98,33)	0,040
Me	81,6 (61,2;86,2)	88,5 (82,9;96,1)	0,045
SD	24,2 (22,1;31,2)	32,2 (25,3;35,0)	0,205

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

Сравнительный анализ морфометрических данных показал наличие статистически значимых различий в группах, как и следовало ожидать, 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 [Шварц В., 2009; Vachharajani V. et al., 2009; Holland W.L. et al., 2011].

Из всех изученных нами показателей обращает на себя внимание концентрация в сыворотке крови лептина как специфического адипокина жировой ткани, характеризующего степень ее гормональной активности и отличающаяся большим числом взаимосвязей с компонентами МС. В связи с этим 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 корреляционной матрицы, которая включала, 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 (табл. 36, 37).

Таблица 36

**Статистически значимые ( $p < 0,05$ ) корреляционные взаимосвязи ( $r$ ) морфометрических параметров жировой ткани и клинико-лабораторных показателей МС у пациентов без гиперлептинемии ( $n=10$ )**

Показатель	М, мкм	Me, мкм	SD, мкм	Max, мкм	ОП, мм <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup> инфильтратов	Количество инфильтратов в 1 мм <sup>2</sup>
Масса тела, кг	0,820	0,854	-	0,820	-	-
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	-	-	-	-	-0,778	-0,867
ОТ, см	-	-	-	-	-	-
ОБ, см	-	-	-	0,681	-	-
ОТ/ОБ	-	-	-	-	-	-
СД, см	-	-	-	-	-	-0,707
ООЖТ, л	0,683	-	-	0,767	-	-0,767
ОВЖТ, л	-	-	-	-	-	-0,707
ОПЖТ, л	-	0,667	-	0,733	-	-0,767
Глюкоза, ммоль/л	-	-	-	0,711	-	-0,703
ОХС, ммоль/л	-	-	-	-	-	-
ЛПНП, ммоль/л	-	-	-	-	-	-
Лептин, нг/мл	-	-	0,683	-	-	-

## Продолжение таблицы 36

Показатель	М, мкм	Ме, мкм	SD, мкм	Мах, мкм	ОП, мм <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup> инфильтратов	Количество инфильтратов в 1 мм <sup>2</sup>
Неоптерин, нмоль/л	-	-	-	-	-	-
Инсулин, мкМЕД/мл	-	-	0,633	-	-	-
НОМА-IR	-	-	0,683	-	-	-

Примечание: (-) – отсутствие статистически значимых взаимосвязей

## Таблица 37

**Статистически значимые ( $p < 0,05$ ) корреляционные взаимосвязи ( $r$ ) морфометрических параметров жировой ткани и клинико-лабораторных показателей МС у пациентов с гиперлептинемией ( $n=17$ )**

Показатель	М, мкм	Ме, мкм	SD, мкм	Мах, мкм	ОП, мм <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup> инфильтратов	Количество инфильтратов в 1 мм <sup>2</sup>
Масса тела, кг	-	-	-	-	0,764	-
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	-	-	-	-	0,729	-
ОТ, см	-	-	0,758	-	0,721	-
ОБ, см	0,674	-	-	-	-	-
ОТ/ОБ	-	-	0,587	-	-	-
СД, см	-	-	0,614	0,589	-	-
ООЖТ, л	-	-	-	-	0,747	-
ОВЖТ, л	-	-	0,614	0,589	-	-
ОПЖТ, л	-	-	-	-	0,824	-
Глюкоза, ммоль/л	-	-	-	-	-	-
ОХС, ммоль/л	-	-	-	0,622	-	-

Продолжение таблицы 37

Показатель	M, мкм	Me, мкм	SD, мкм	Max, мкм	ОП, мм <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup> инфильтратов	Количество инфильтратов в 1 мм <sup>2</sup>
ЛПНП, ммоль/л	-	-	-	0,727	-	-
Лептин, нг/мл	-	-	-	-	-	-
Неоптерин, нмоль/л	-	-	-	-	0,651	0,643
Инсулин, мкМЕД/мл	-	-	0,599	-	-	-
НОМА-IR	-	-	0,671	-	-	-

Примечание: (-) – отсутствие статистически значимых взаимосвязей

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

1. У пациентов без гиперлептинемии диаметр адипоцитов имел прямую взаимосвязь с антропометрическими показателями, характеризующими периферическое ожирение (ОБ, ООЖТ, ОПЖТ), тогда как у пациентов с гиперлептинемией – наоборот, с признаками абдоминального ожирения (ОТ, ОТ/ОБ, СД, ОВЖТ).

2. У пациентов без гиперлептинемии обнаружена обратная взаимосвязь между степенью инфильтративных изменений и клинико-лабораторными показателями МС, а у пациентов с гиперлептинемией, 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 медиатора воспаления.

Прямая взаимосвязь SD диаметра адипоцитов и инсулинорезистентности (концентрация инсулина в сыворотке крови и HOMA-IR) была обнаружена в обеих группах.

Для определения диагностической значимости клинико-лабораторных симптомов МС, включая маркеры острой фазы воспаления, при оценке степени инфильтративных изменений жировой ткани проводился логистический регрессионный анализ, который обнаружил положительную статистически значимую взаимосвязь количества инфильтратов в жировой ткани 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  $\ln$  (количество инфильтратов в 1 мм<sup>2</sup>) =  $1,788 + 0,685 \times \ln$  (концентрация неоптерина в крови). Результаты данного раздела работы имеют большое прикладное значение, поскольку оценка уровня неоптерина в сыворотке крови может быть предложена в качестве диагностически значимого маркера воспаления жировой ткани, легко измеряемого в клинических условиях (патент на изобретение «Способ оценки активности воспаления жировой ткани при абдоминальном ожирении» № RU 2561039 RU от 27.07.2015).

### **3.3.2. Особенности экспрессии CD-маркеров клетками висцеральной жировой ткани у пациентов с метаболическим синдромом**

Проведенное нами морфометрическое исследование показало, что инфильтрация висцеральной жировой ткани иммунокомпетентными клетками является одной из морфологических характеристик воспаления жировой ткани при абдоминальном ожирении.

Известно, что важнейшей особенностью системы иммунитета является избирательное вовлечение в иммунный ответ иммунокомпетентных клеток, экспрессирующих рецепторы к определенным антигенным детерминантам. При

этом исследование фенотипического профиля клеток жировой ткани в настоящий момент находится также на этапе формирования банка данных.

В связи с этим нами определялся иммунофенотипический состав клеток жировой ткани (табл. 38).

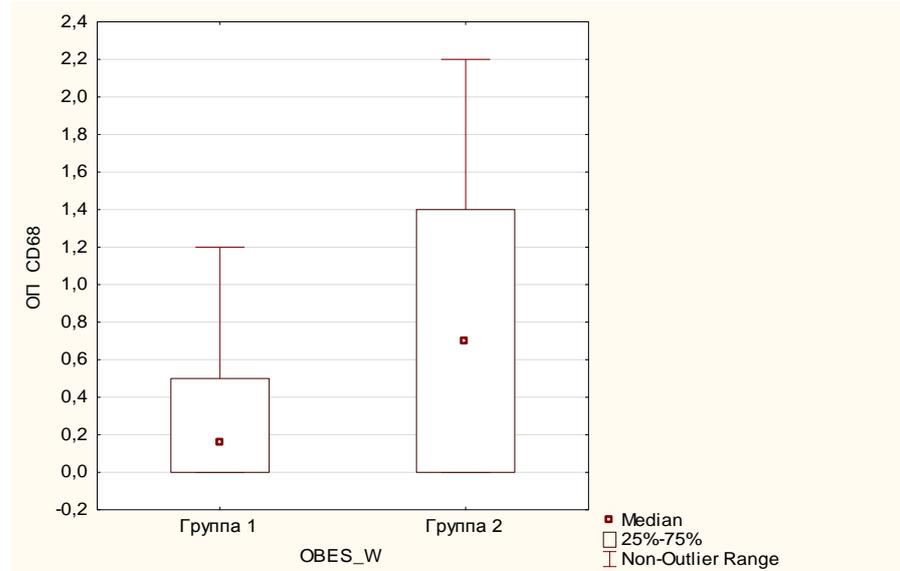
Таблица 38

**Особенности иммунофенотипирования клеток жировой ткани по данным иммуногистохимии [Me (LQ; UQ)]**

Показатель	Группа сравнения (n=6)	Пациенты с МС (n=31)	p
CD3, %	2,45 (1,15;3,90)	2,90 (1,90;6,20)	>0,05
CD20, %	0,00 (0,00;0,15)	0,00 (0,00;0,00)	>0,05
CD25, %	12,4 (10,0;24,0)	12,4 (11,4;20,6)	>0,05
CD31, %	0,50 (0,20;0,90)	0,50 (0,30;1,00)	>0,05
CD34, %	5,50 (3,40;7,80)	3,10 (2,00;4,90)	>0,05
CD36, %	25,9 (19,5;34,1)	23,1 (20,6;25,3)	>0,05
CD68, %	0,15 (0,00;0,50)	0,70 (0,00;1,40)	<0,05
Vimentin, %	12,8 (9,60;15,9)	11,6 (9,00;14,6)	>0,05
TGF β, %	1,10 (0,60;3,60)	1,90 (0,80;3,70)	>0,05

Выбор такой панели маркеров не случаен, поскольку он направлен на оценку выраженности разных компонентов тканевой воспалительной реакции (клеточного, сосудистого, соединительно-тканного).

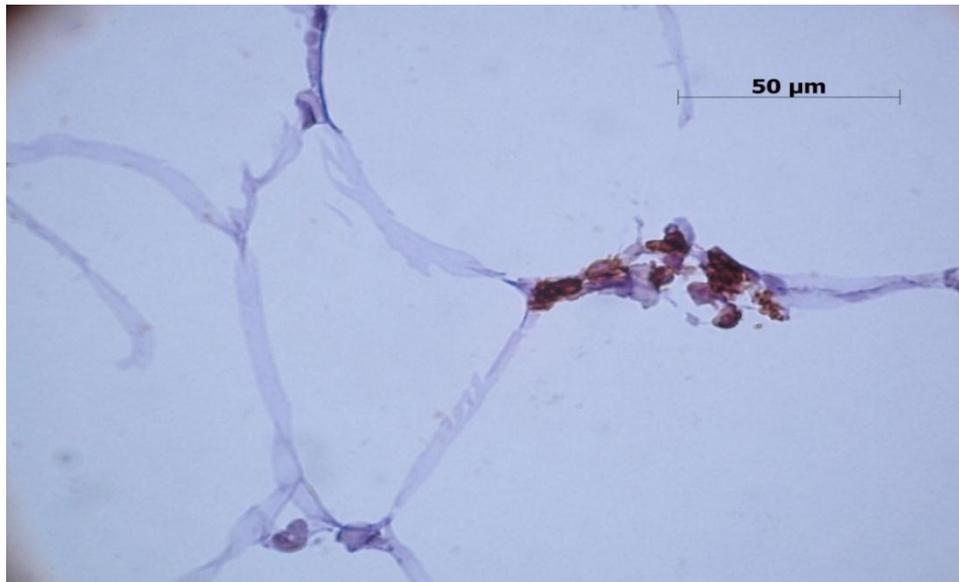
Из таблицы 38 следует, что из всех изученных нами CD-маркеров, экспрессирующихся на поверхности клеток жировой ткани, статистически значимое преобладание у пациентов с МС, в отличие от группы сравнения, обнаружено только по количеству CD68+клеток (маркер макрофагов), что согласуется с данными литературы [Harman-Boehm I. et al., 2007] (рис. 17) и установлена тенденция к увеличению количества CD3+клеток (маркер Т-лимфоцитов) (>0,05).



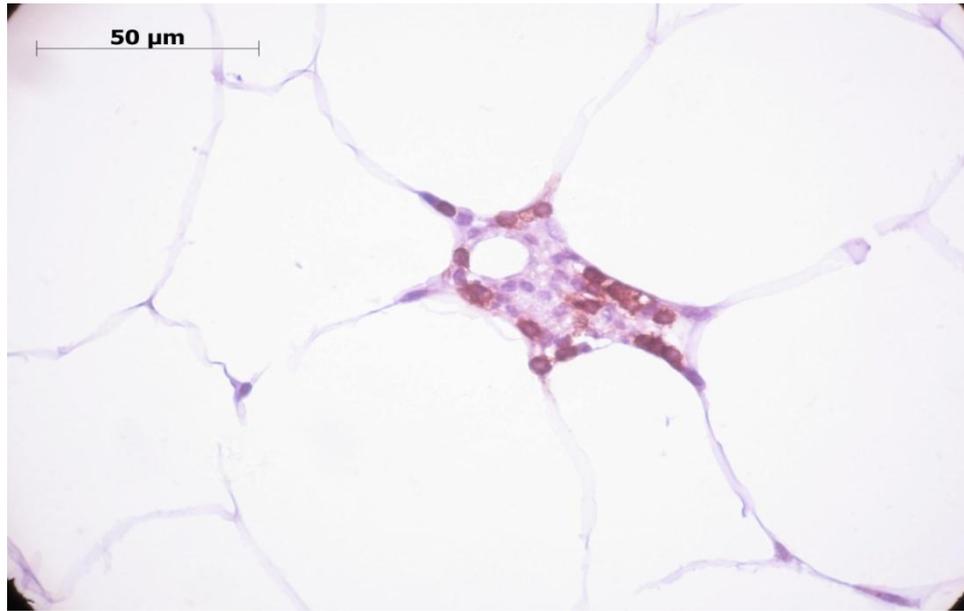
**Рис. 17. Сравнительный анализ экспрессии CD68 (%) клетками жировой ткани у пациентов с МС и группы сравнения**

Примечание: группа 1 – группа сравнения, группа 2 – пациенты с МС, ОП – объемная плотность (%)

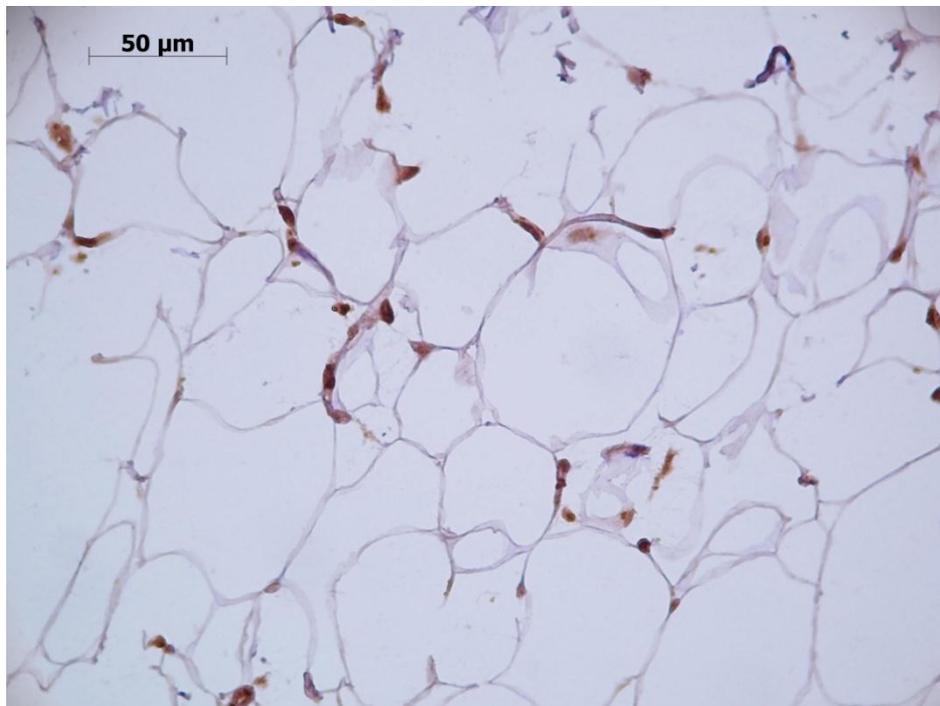
На рисунках с 18 по 26 представлены особенности экспрессии CD-маркеров по данным иммуногистохимического исследования.



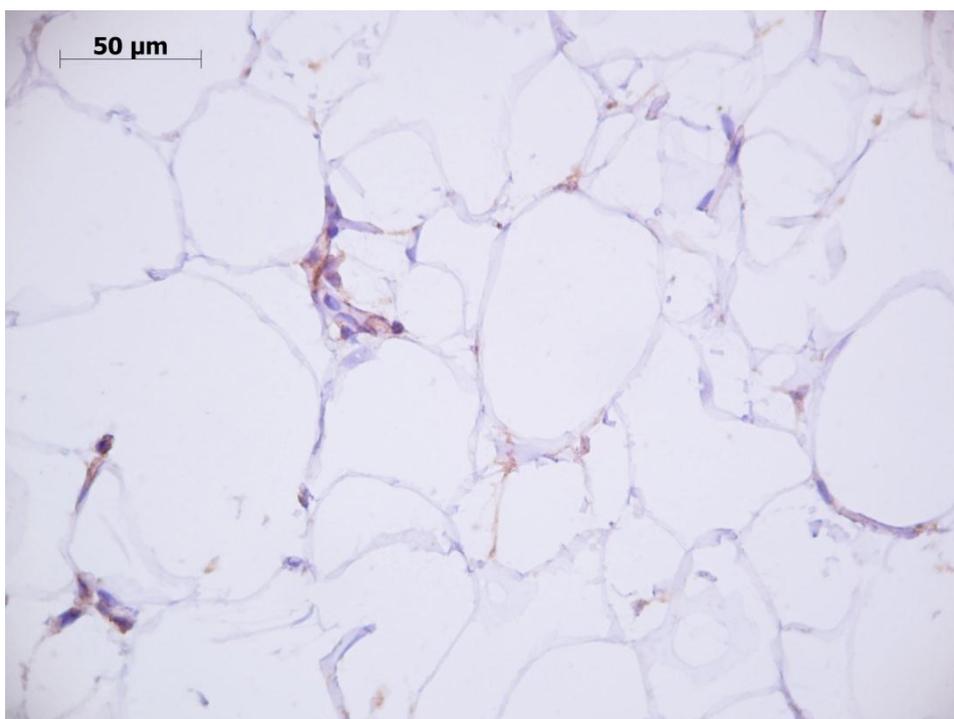
**Рис. 18. Белая жировая ткань поджелудочной железы. Экспрессия CD3. Иммунопероксидазный метод. Окр. диаминобензидин, гематоксилин**



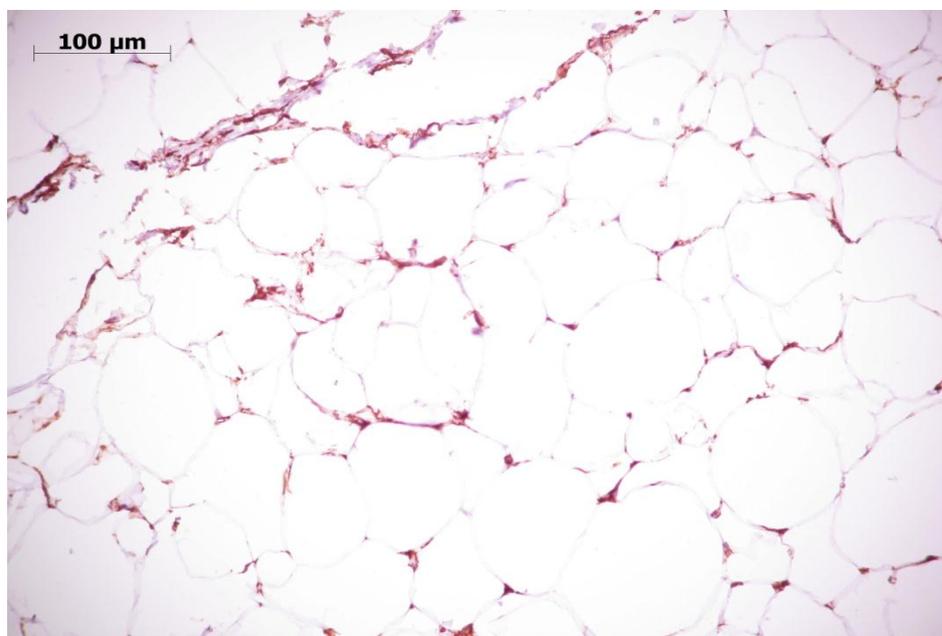
**Рис. 19.** Белая жировая ткань сальника. Экспрессия CD20. Иммунопероксидазный метод. Окр. диаминобензидин, гематоксилин



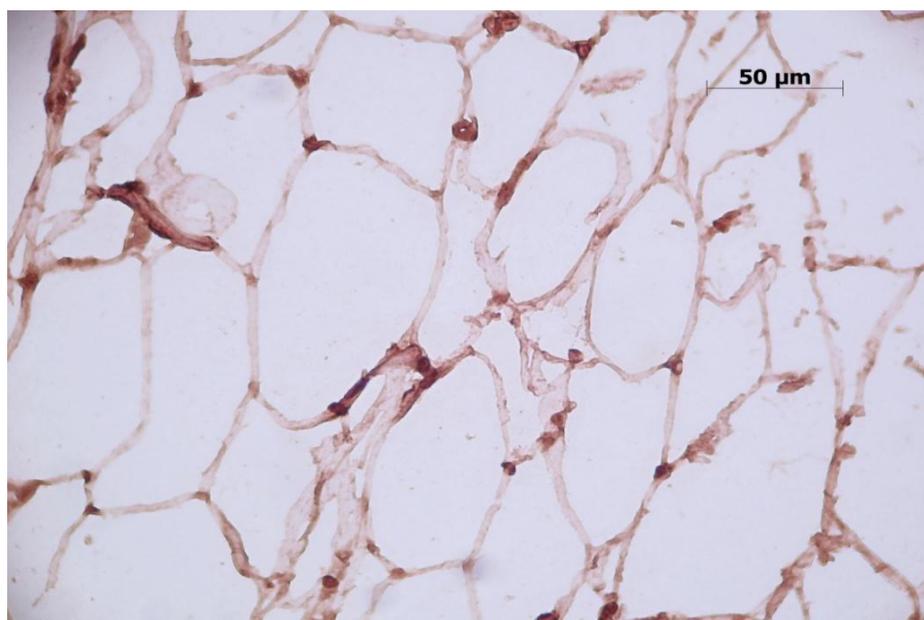
**Рис. 20.** Белая жировая ткань сальника. Экспрессия CD25. Иммунопероксидазный метод. Окр. диаминобензидин, гематоксилин



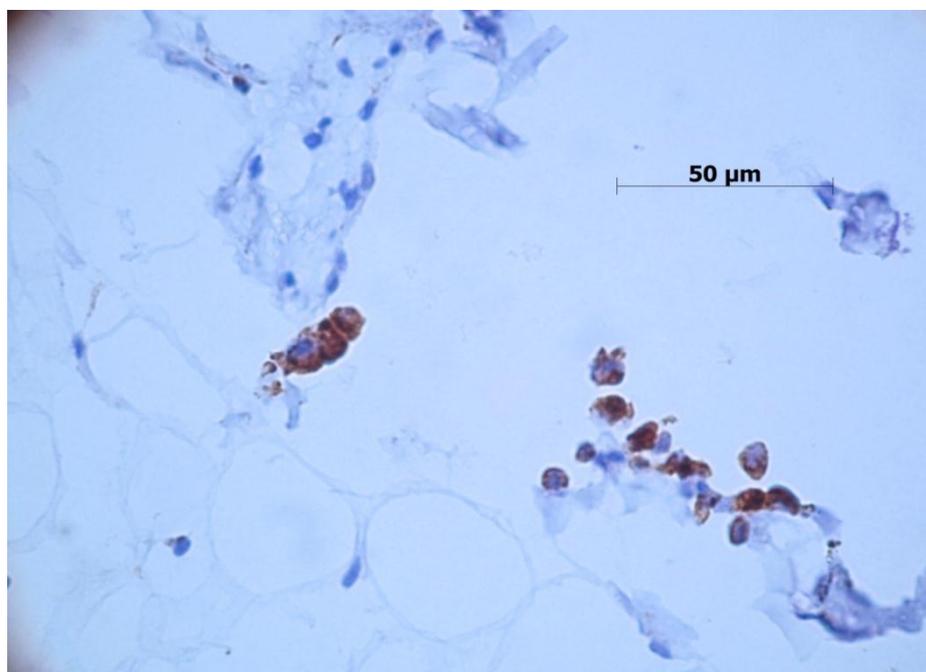
**Рис. 21. Белая жировая ткань сальника. Экспрессия CD31. Иммунопероксидазный метод. Окр. диаминобензидин, гематоксилин**



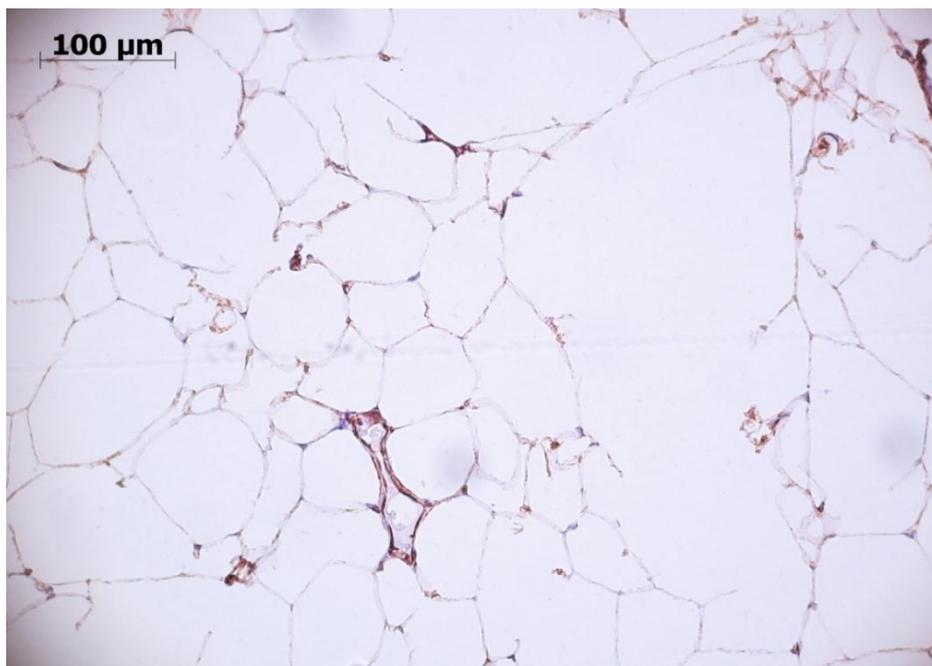
**Рис. 22. Белая жировая ткань сальника. Экспрессия CD34. Иммунопероксидазный метод. Окр. диаминобензидин, гематоксилин**



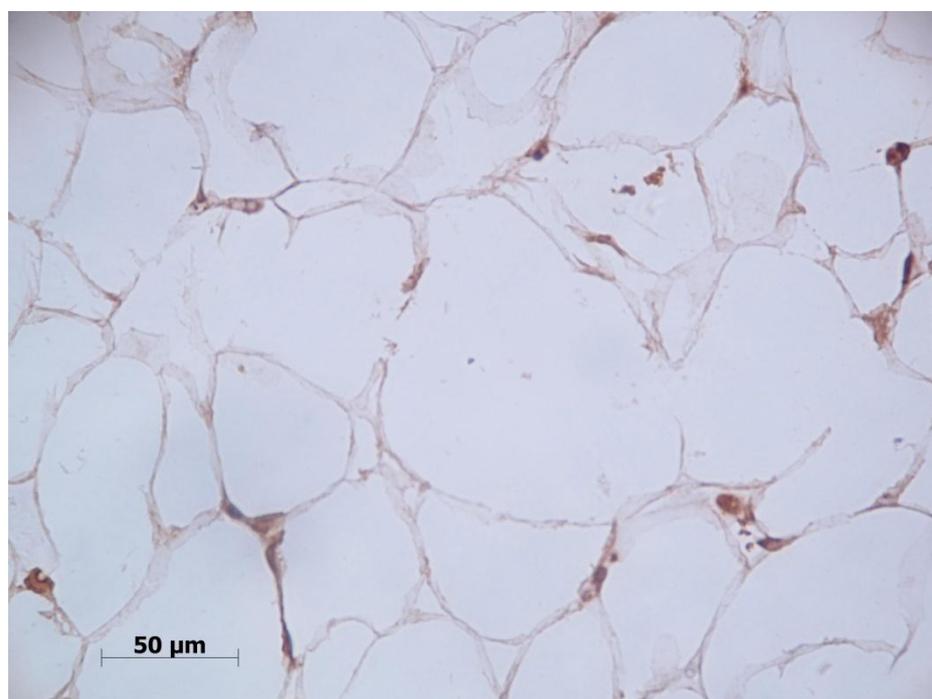
**Рис. 23.** Белая жировая ткань сальника. Выраженная эндотелиальная экспрессия CD36. Иммунопероксидазный метод. Окр. диаминобензидин, гематоксилин



**Рис. 24.** Белая жировая ткань сальника. Экспрессия CD68. Иммунопероксидазный метод. Окр. диаминобензидин, гематоксилин



**Рис. 25.** Белая жировая ткань поджелудочной железы. Экспрессия Vimentin. Иммунопероксидазный метод. Окр. диаминобензидин, гематоксилин



**Рис. 26.** Белая жировая ткань поджелудочной железы. Экспрессия TGF-β. Иммунопероксидазный метод. Окр. диаминобензидин, гематоксилин

Из данных литературы известно, что CD36-маркер способны экспрессировать разные клетки, в том числе клетки жировой ткани (адипоциты, моноциты, макрофаги, В-клетки, тромбоциты, эндотелиальные клетки и др.) [Handberg A. et al., 2012; Alkhatatbeh M.J. et al., 2013]. Поскольку иммуногистохимическое исследование не позволяет точно определить клеточные популяции, экспрессирующие на своей поверхности тот или иной маркер, мы оценивали особенности экспрессии CD36 на предварительно выделенных адипоцитах и мезенхимальных стромальных клетках (МСК) жировой ткани методом проточной цитофлуориметрии.

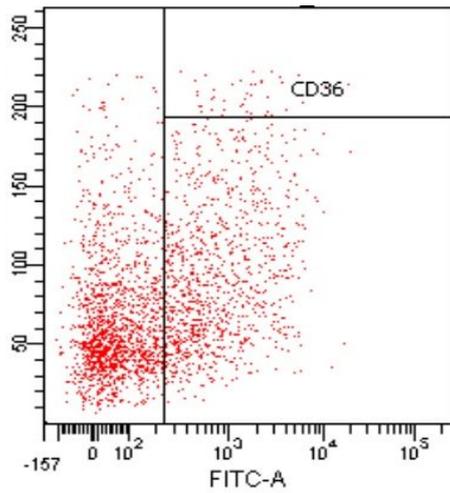
Нами установлено, что и изолированные адипоциты, и МСК жировой ткани в той или иной степени экспрессируют на своей поверхности CD36 как у пациентов с МС, так и группы сравнения (рис. 27, 28). По удельному весу CD36+клеток статистически значимых различий не обнаружено, хотя отмечалась тенденция к увеличению удельного веса CD36+МСК у пациентов с МС в отличие от группы сравнения ( $p > 0,05$ ) (табл. 39).

Таблица 39

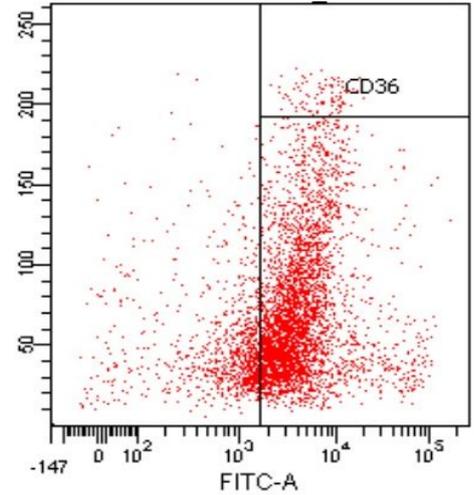
**Особенности экспрессии CD36 клетками жировой ткани по данным проточной цитофлуориметрии [Me (LQ; UQ)]**

Показатель	Группа сравнения (n=6)	Пациенты с МС (n=16)	p
<b>МСК</b> CD36, %	12,85 (6,35;29,05)	26,45 (12,65;36,2)	>0,05
<b>Адипоциты</b> CD36, %	9,1 (5,9;10,1)	6,9 (4,4;11,8)	>0,05

Примечание: МСК – мезенхимальные стромальные клетки

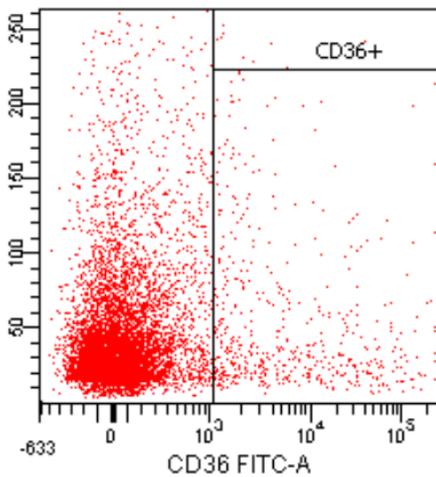


А

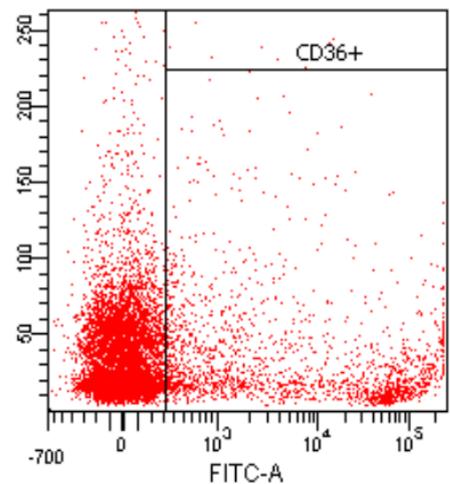


Б

**Рис. 27. Экспрессия CD36-маркера мезенхимальными стромальными клетками: А – пациент без признаков метаболического синдрома, Б - пациент с метаболическим синдромом**



А



Б

**Рис. 28. Экспрессия CD36-маркера адипоцитами: А – пациент без признаков метаболического синдрома, Б - пациент с метаболическим синдромом**

Для установления взаимосвязи иммунофенотипического состава клеток жировой ткани и ее морфометрических особенностей проведен корреляционный

анализ (табл. 40), который, как и следовало ожидать, установил положительные взаимосвязи уровня экспрессии ряда CD-маркеров клетками жировой ткани с объемной плотностью и количеством инфильтратов.

**Таблица 40**

**Статистически значимые ( $p < 0,05$ ) корреляционные взаимосвязи ( $r$ ) между иммунофенотипическим составом клеток жировой ткани и ее морфометрическими характеристиками**

Показатель	ОП инфильтратов, мм <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup>	Количество инфильтратов в 1 мм <sup>2</sup>
CD3, %	-	0,357
CD36, %	0,505	0,575
CD68, %	-	0,374

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

Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о том, что обнаруженные при морфометрии клеточные инфильтраты в висцеральной жировой ткани вероятно образованы CD3+лимфоцитами, а также CD36+ и CD68+ макрофагами. Однако со степенью ожирения статистически значимую положительную взаимосвязь имело только относительное количество CD68+ клеток в жировой ткани: с массой тела ( $r=0,342$ ,  $p < 0,05$ ), с ОПЖТ ( $r=0,355$ ,  $p < 0,05$ ), что также, отчасти, согласуется с результатами других исследователей [Harman-Boehm I. et al., 2007]. Уровень экспрессии CD36 мезенхимальными стромальными клетками имел сильную положительную взаимосвязь с концентрацией лептина ( $r=0,986$ ,  $p < 0,05$ ) и отрицательную - с концентрацией адипонектина ( $r=-0,885$ ,  $p < 0,05$ ).

Результаты данного раздела научно-исследовательской работы позволяют сделать предположение о том, что гормоны жировой ткани способны оказывать

влияние на дифференцировку не только мононуклеарных лейкоцитов, но и клеток жировой ткани.

### 3.3.3. Особенности спонтанной продукции активных форм кислорода клетками жировой ткани при метаболическом синдроме

Определенные нами морфологические особенности висцеральной жировой ткани характеризуют «вялотекущий» воспалительный процесс, сопряженный с нарушениями обмена. Нередко в литературе такой вид воспаления носит название «метаболического», то есть триггерами этого процесса являются не инфекционные агенты, а нутриенты и продукты метаболизма [Васюкова О.В. и соавт., 2012]. Известно также, что при воспалении усиление свободно-радикального окисления сопровождается увеличением наработки АФК, играющих важную роль в регуляции сигнальных систем клетки [Часовских Н.Ю. и соавт., 2009]. Для того чтобы оценить функциональную активность клеток жировой ткани определяли уровень АФК в адипоцитах и МСК жировой ткани у пациентов с МС и группы сравнения.

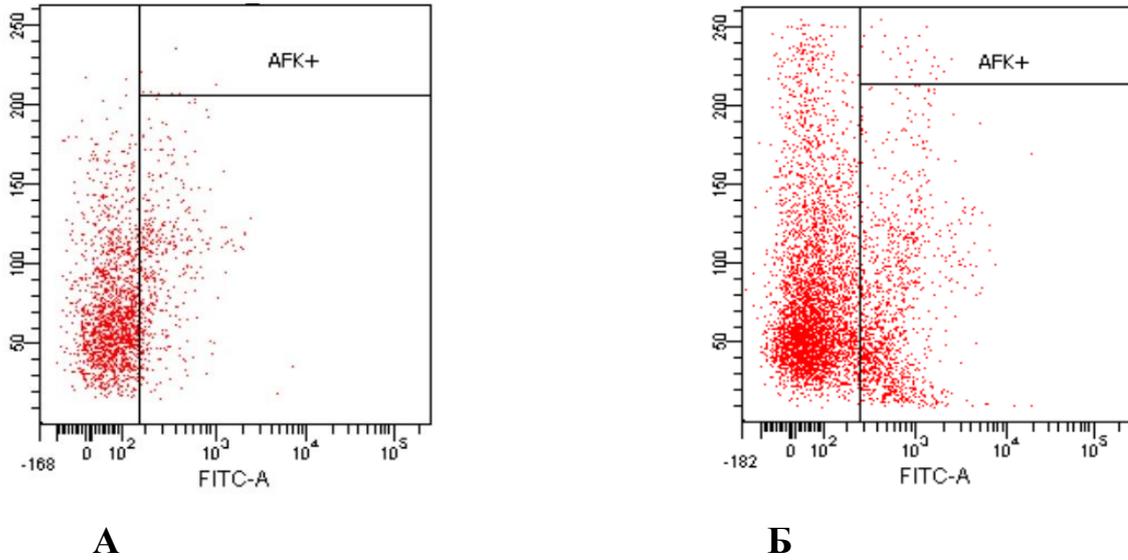
Сравнительный анализ содержания АФК в клетках жировой ткани пациентов с МС и группы сравнения представлен в таблице 41 и рисунках 29 и 30.

**Таблица 41**

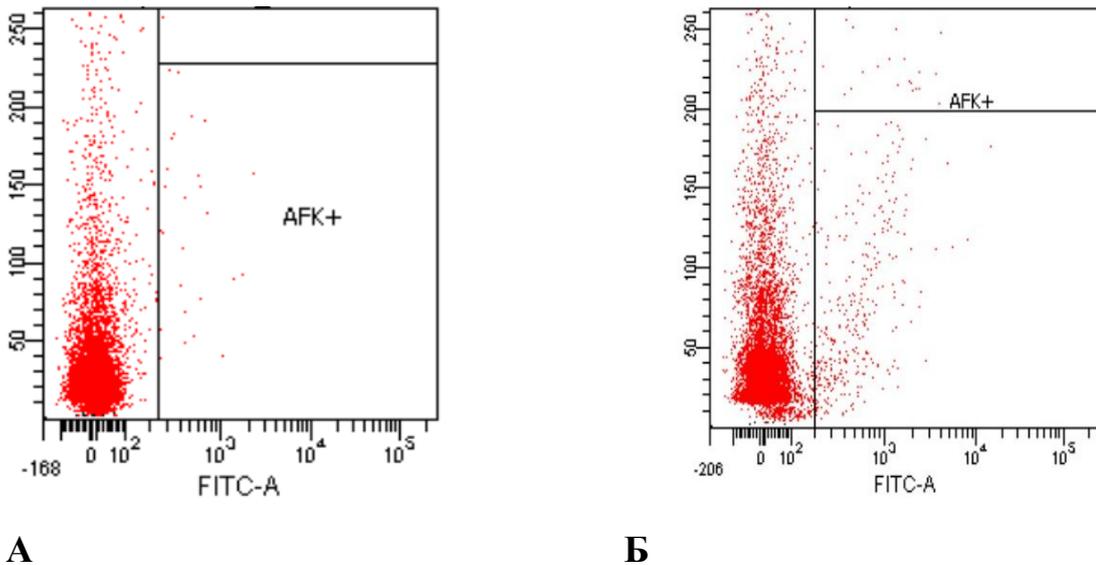
#### Содержание активных форм кислорода в клетках жировой ткани у пациентов с МС и группы сравнения [Me (LQ; UQ)]

Показатель	Группа сравнения (n=6)	Пациенты с МС (n=16)	p
<b>МСК</b> АФК, усл. ед.	0,332 (0,094;0,553)	0,505 (0,218;1,065)	<0,05
<b>Адипоциты</b> АФК, усл. ед.	0,063 (0,061;0,256)	0,321 (0,135;0,495)	<0,05

Примечание: МСК – мезенхимальные стромальные клетки, АФК – активные формы кислорода



**Рис. 29. Спонтанная продукция активных форм кислорода мезенхимальными стромальными клетками: А – пациент без признаков метаболического синдрома, Б - пациент с метаболическим синдромом**



**Рис. 30. Спонтанная продукция активных форм кислорода адипоцитами: А – пациент без признаков метаболического синдрома, Б - пациент с метаболическим синдромом**

Уровень АФК в клетках характеризует их метаболическое состояние, его изменение при МС служит сигнальным механизмом для запуска в организме различных клеточных процессов, оказывающих неблагоприятное влияние

[Кулинский В.И., 1999; Часовских Н.Ю. и соавт., 2009]. Из таблицы 41, рисунков 29 и 30 следует, что адипоциты и МСК висцеральной жировой содержат АФК. При этом обнаружено, что у пациентов с МС в отличие от группы сравнения, уровень АФК и в адипоцитах, и в МСК выше ( $p < 0,05$ ).

Для установления взаимосвязи между вышеперечисленными показателями и клинико-лабораторными симптомами МС проведено построение корреляционной матрицы (табл. 42).

Таблица 42

**Статистически значимые ( $p < 0,05$ ) корреляционные взаимосвязи ( $r$ ) между клинико-лабораторными симптомами МС и уровнем АФК в клетках жировой ткани**

Показатель	МСК, АФК, усл. ед.	Адипоциты, АФК, усл. ед.
Масса тела, кг	-	0,514
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	-	0,579
ОТ, см	-	0,566
ОБ, см	-	0,581
СД, см	-	0,685
ОЖТ, 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	-

Примечание: (-) – отсутствие статистически значимой взаимосвязи

Корреляционный анализ показал сильные положительные взаимосвязи уровня спонтанной продукции АФК адипоцитами и большого числа клинико-лабораторных маркеров МС, включая концентрацию СРБ – универсального маркера воспаления, с которым обнаружена максимально сильная прямая взаимосвязь и концентрацию лактата. Обращает на себя также внимание сильная отрицательная взаимосвязь уровня спонтанной продукции АФК МСК и адипоцитами с концентрацией адипонектина в сыворотке крови, что свидетельствует о противовоспалительном и антиоксидантном действии этого адипокина [Ouchi N. et al., 2007; Коваль С.Н. и соавт., 2011]; установлена положительная взаимосвязь количества АФК в МСК с концентрацией висфатина в крови.

### **3.3.4. Особенности цитокинового состава супернатантов биоптатов жировой ткани и ее клеток у пациентов с метаболическим синдромом**

Одним из решений задачи определения провоспалительной активности висцеральной жировой ткани и характера цитокиноопосредованных нарушений межклеточной кооперации при МС является оценка спонтанной продукции ряда цитокинов, обладающих противо- и провоспалительным действием в супернатантах клеток жировой ткани.

Нами установлено, что висцеральная жировая ткань и выделенные клеточные популяции (МСК и адипоциты) способны к спонтанной продукции практически всех изученных нами цитокинов в той или иной степени в исследуемых группах, что соответствует положению о том, что жировая ткань является органом иммунной системы [Шварц В., 2009].

Результаты исследования спонтанной продукции цитокинов клетками жировой ткани представлены в таблице 43.

Таблица 43

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

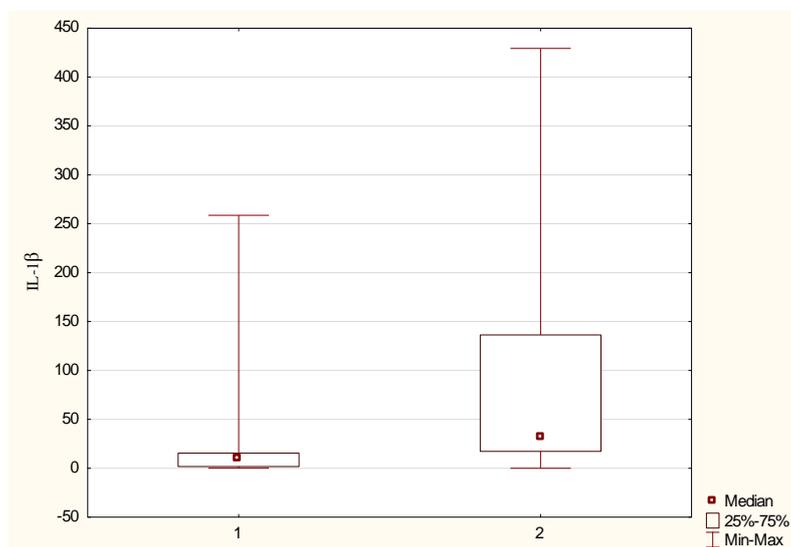
Показатель	Группа сравнения	Пациенты с МС	p
IL-1 $\beta$ , пг/мл			
Биоптат ЖТ	9,84 (1,72;15,5)	32,8 (17,3;136,3)	0,04310
Адипоциты	0,10 (0;0,30)	0,18 (0,06;0,49)	0,30582
МСК	0,12 (0,04;0,30)	0,14 (0,00;0,54)	0,78289
IL-2, пг/мл			
Биоптат ЖТ	0,00 (0,00;0,40)	0,00 (0,00;0,20)	0,60085
Адипоциты	0,00 (0,00;0,00)	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

Продолжение таблицы 43

Показатель	Группа сравнения	Пациенты с МС	p
TNF- $\alpha$ , пг/мл			
Биоптат ЖТ	17,5 (14,4;46,6)	17,7 (9,67;42,9)	0,34986
Адиipoциты	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
МСР-1, пг/мл			
Биоптат ЖТ	98,8 (65,9;2110,5)	1322,5 (108,4;2693,5)	0,05399
Адиipoциты	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

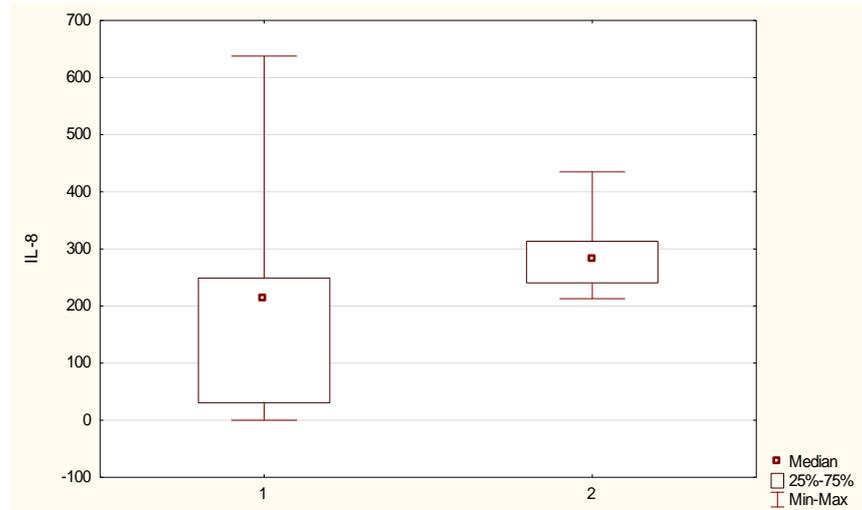
Примечание: ЖТ – жировая ткань, МСК – мезенхимальные стромальные клетки

Сравнительный анализ показал статистически значимое преобладание уровня спонтанной продукции ряда провоспалительных цитокинов биоптата жировой ткани (IL-1 $\beta$ , IL-8, МСР-1) (рис. 31, 32, 33) и продукции TNF- $\alpha$  мезенхимальными стромальными клетками.



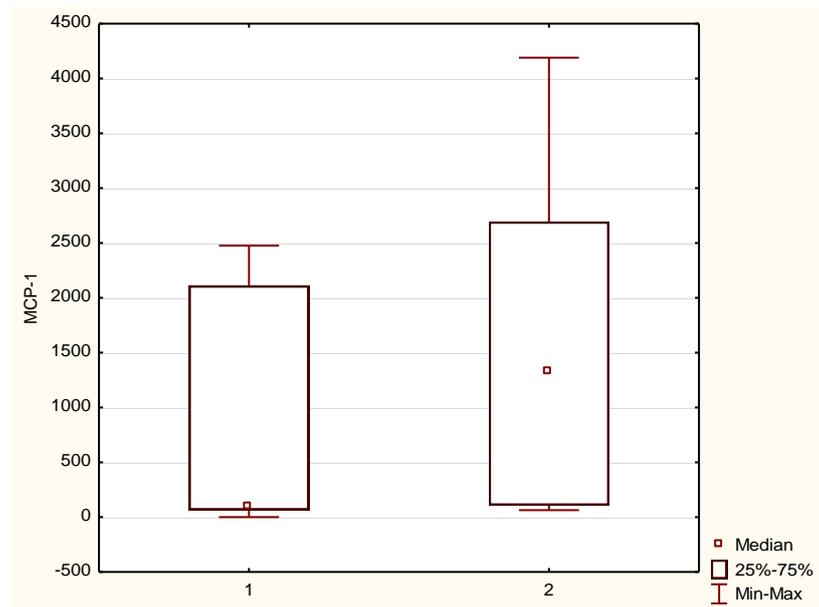
**Рис. 31. Сравнительный анализ спонтанной продукции клетками жировой ткани IL-1 $\beta$**

Примечание: 1- группа сравнения, 2 – пациенты с МС



**Рис. 32. Сравнительный анализ спонтанной продукции клетками жировой ткани IL-8**

Примечание: 1- группа сравнения, 2 – пациенты с МС



**Рис. 33. Сравнительный анализ спонтанной продукции клетками жировой ткани MCP-1**

Примечание: 1- группа сравнения, 2 – пациенты с МС

IL-8 и MCP-1 являются хемокинами, они стимулируют хемотаксис иммунокомпетентных клеток и способствует инфильтративным изменениям тканей [Ярилин А.А., 1999; Hemkels K.M. et al., 2011]. Повышенную продукцию вышеперечисленных цитокинов клетками жировой ткани можно отнести к списку маркеров воспаления жировой ткани при МС.

Патогенез воспаления жировой ткани остается во многом неясным. Связь выраженности воспаления жировой ткани со степенью ожирения указывает на возможную роль метаболических сдвигов. Для изучения взаимосвязи провоспалительного статуса жировой ткани с клинико-метаболическими маркерами МС проведено построение корреляционной матрицы (табл. 44).

**Таблица 44**

**Статистически значимые ( $p < 0,05$ ) корреляционные взаимосвязи ( $r$ ) между клинико-лабораторными показателями МС и уровнем спонтанной продукции цитокинов биоптатом жировой ткани**

Показатель	IL-1 $\beta$ ЖТ	IL-4 ЖТ	IL-6 ЖТ	IL-8 ЖТ	IL-10 ЖТ	IFN- $\gamma$ ЖТ	MCP-1 ЖТ
Масса тела, кг	0,400	-	-	0,475	-	-	0,376
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	-	-	-0,241	-	-	-	0,321
ОТ, см	-	-	-0,270	0,494	-	-	-
ОБ, см	0,320	-	-0,200	-	-	-	-
СД, см	-	-	-0,262	-	-	-	-
ООЖТ, л	0,377	-	-0,280	0,378	-	-	-
ОВЖТ, л	-	-	-0,262	-	-	-	-
ОПЖТ, л	0,416	-	-	0,412	-	-	-
САД, мм рт. ст.	-	-	-0,465	-	-	-	-
ДАД, мм рт. ст.	-	-	-0,533	-	-	-	-
МК, ммоль/л	-	-	-	-	0,517	-	-

Продолжение таблицы 44

Показатель	IL-1 $\beta$ ЖТ	IL-4 ЖТ	IL-6 ЖТ	IL-8 ЖТ	IL-10 ЖТ	IFN- $\gamma$ ЖТ	MCP-1 ЖТ
Лактат, ммоль/л	-	-0,518	-	-	-	-	-
Инсулин, мкМЕД/мл	-	-0,500	-0,329	-	-	-	-
НОМА-IR	-	-0,500	-0,438	-	-	-	-
НЭЖК, ммоль/л	-	-	-	-	-	0,632	-
вчСРБ, мг/л	-	-	-0,714	-	-	-	-
Фибриноген, г/л	-	-0,421	-	-	-0,431	-	-
Неоптерин, нмоль/л	-	-	-0,582	-	-	-	-
Гомоцистеин, мкмоль/л	-	-0,342	-	-	-	0,572	-
Висфатин, нг/мл	-	-	-	-	-	-	-0,478
Резистин, нг/мл	0,498	-	-	-	0,666	-	-

Примечание: (-) – отсутствие статистически значимой взаимосвязи

Обращает на себя внимание тот факт, что с антропометрическими показателями, характеризующими выраженность ожирения, положительные взаимосвязи имеют концентрации в супернатантах жировой ткани провоспалительных IL-1 $\beta$ , IL-8 и MCP-1, а отрицательные - IL-6 и противовоспалительного IL-4. Обнаружена также отрицательная взаимосвязь уровней спонтанной продукции последних с маркерами воспаления в крови (IL-6 - с концентрацией СРБ и неоптерина, IL-4 - с концентрацией фибриногена).

В таблице 45 представлены статистически значимые корреляционные взаимосвязи между выраженностью клинико-метаболических симптомов МС и уровнем спонтанной продукции цитокинов изолированными клеточными популяциями жировой ткани.

Таблица 45

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

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

Примечание: (-) – отсутствие статистически значимой взаимосвязи, Ад. - адипоциты

Характерным свойством цитокинов является полифункциональность (плейотропность) биологического действия, при этом одни и те же цитокины, воздействуя на клетки разного типа или на клетки, находящиеся в разных фазах клеточного цикла, вызывают различные и даже противоположные эффекты [Симбирцев А.С., 2004; Карзакова Л.М., 2009]. В связи с этим особый интерес вызывает наличие обратных корреляций уровня спонтанной продукции ИЛ-6 клетками жировой ткани с большим числом клинико-лабораторных симптомов МС, в том числе - с концентрацией лептина и белков острой фазы. Полученная нами прямая взаимосвязь спонтанной продукции адипоцитами ИЛ-6 с концентрацией НЭЖК в сыворотке крови объясняется липолитическим эффектом этого интерлейкина в жировых клетках [Nonogaki K. et al., 1995]. Недавно была установлена дуальная роль ИЛ-6 в организме, зависящая от вида клеток и органов. Таким образом, учитывая данные литературы и анализируя собственные результаты корреляционного анализа, можно предположить, что ИЛ-6 в жировой ткани оказывает действие, противоположное провоспалительному его действию в крови, что отличает наши результаты от результатов других авторов [Шварц В., 2009].

Для изучения взаимосвязи уровня спонтанной продукции цитокинов жировой тканью с ее морфометрическими характеристиками также был проведен корреляционный анализ. Установлены следующие положительные взаимосвязи: уровня спонтанной продукции ИЛ-1 $\beta$  адипоцитами и стандартного отклонения (SD) диаметра адипоцитов ( $r=0,407$ ;  $p<0,05$ ), уровня спонтанной продукции INF- $\gamma$  адипоцитами и SD диаметра адипоцитов ( $r=0,395$ ;  $p<0,05$ ) и максимальным значением диаметра адипоцитов ( $r=0,389$ ;  $p<0,05$ ), а также между концентрацией ИЛ-8 в супернатантах биоптатов и количеством инфильтратов в жировой ткани ( $r=0,314$ ;  $p<0,05$ ).

Обнаруженные нами взаимосвязи позволяют предполагать, что цитокинсекретирующая активность жировой ткани, отчасти, определяется ее

морфологическими особенностями. При этом, как и следовало ожидать, наибольшее число взаимосвязей обнаружено с диаметром адипоцитов [Пальцев М.А. и соавт., 2013]. Положительные взаимосвязи концентрации IL-8 с количеством инфильтратов, подтверждает участие этого хемокина в привлечении иммунокомпетентных клеток в жировую ткань [Ярилин А.А., 1999], то есть он является своего рода посредником между адипоцитами и клетками иммунной системы.

При сопоставлении способности к спонтанной продукции цитокинов и АФК клеток жировой ткани обнаружена прямая взаимосвязь уровня спонтанной продукции АФК адипоцитов с концентрацией в супернатантах жировой ткани IL-8 ( $r=0,286$ ;  $p<0,05$ ), что объясняется описанным в литературе свойством этого интерлейкина стимулировать в клетках выработку АФК [Хаитов Р.М., 2006]; кроме того, была установлена обратная взаимосвязь уровня АФК в адипоцитах с концентрацией IL-6 ( $r=-0,556$ ;  $p<0,05$ ) в супернатантах биоптата жировой ткани, что подтверждает наше заключение о возможном противовоспалительном и антиоксидантном эффектах этого цитокина в жировой ткани.

Известно, что секретируемые клеткой цитокины, действуют 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 произведена попытка оценить особенности паракринной регуляции межклеточных взаимодействий цитокинами, секретируемыми клетками висцеральной жировой ткани. Для этого производились многочисленные корреляционные сопоставления (табл. 46, 47, 48).

В таблицах 46 и 47 представлены корреляционные матрицы, отражающие ряд паракринных взаимосвязей между клетками жировой ткани посредством синергического и антагонистического влияния разных пар цитокинов. При этом следует отметить, что концентрация цитокинов в супернатантах биоптатов

жировой ткани есть результат спонтанной продукции цитокинов несколькими клеточными популяциями жировой ткани, включая иммунокомпетентные клетки – основные источники БАВ.

Таблица 46

**Статистически значимые ( $p < 0,05$ ) корреляционные взаимосвязи ( $r$ ) между уровнем спонтанной продукции цитокинов биоптатом жировой ткани и адипоцитами**

Показатель (пг/мл)	IL-1 $\beta$ , Ад.	IL-4, Ад.	IL-8, Ад.	TNF- $\alpha$ , Ад.
IL-1 $\beta$ , ЖТ	-	-	-	-
IL-4, ЖТ	-	0,765	-	-
IL-6, ЖТ	-0,528		-	-
IL-8, ЖТ	-	-	0,534	-
IFN- $\gamma$ , ЖТ	-	-	-	-
MCP-1, ЖТ	-	-	-	0,516

Примечание: (-) – отсутствие статистически значимой взаимосвязи, ЖТ – жировая ткань

Таблица 47

**Статистически значимые ( $p < 0,05$ ) корреляционные взаимосвязи ( $r$ ) между уровнем спонтанной продукции цитокинов биоптатом жировой ткани и мезенхимальными стромальными клетками**

Показатель (пг/мл)	IL-1 $\beta$ , МСК	IL-4, МСК	IL-8, МСК	TNF- $\alpha$ , МСК	IFN- $\gamma$ , МСК
IL-1 $\beta$ , ЖТ	-	-	-	0,422	-
IL-4, ЖТ	-	0,600	-	-	-
IL-8, ЖТ	-	-	0,417	-	-
IFN- $\gamma$ , ЖТ	-	-	-	-	0,523
MCP-1, ЖТ	-	-	-	0,516	-

Примечание: (-) – отсутствие статистически значимой взаимосвязи, ЖТ – жировая ткань, МСК – мезенхимальные стромальные клетки

Таблица 48

**Статистически значимые ( $p < 0,05$ ) корреляционные взаимосвязи (r) между уровнем спонтанной продукции цитокинов адипоцитами и мезенхимальными стромальными клетками**

Показатель (пг/мл)	IL-1 $\beta$ , МСК	IL-4, МСК	IL-6, МСК	IL-8, МСК	TNF- $\alpha$ , МСК	IFN- $\gamma$ , МСК	MCP-1, МСК
IL-1 $\beta$ , Ад.	0,377	-	-	-	0,422	0,350	0,418
IL-4, Ад.	-	0,851	-	-	-	-	-
IL-6, Ад.	-	-	0,435	-	0,483	-	-
IL-8, Ад.	0,402	-	-	0,716	0,370	-	-
TNF- $\alpha$ , Ад.	-	0,508	-	-	0,634	-	-0,438
IFN- $\gamma$ , Ад.	-	-	-	-	-	0,523	-
MCP-1, Ад.	-	-	-	-	0,516	-	0,361

Примечание: (-) – отсутствие статистически значимой взаимосвязи, МСК – мезенхимальные стромальные клетки, Ад. - адипоциты

В таблице 48 отражены взаимосвязи уровней спонтанной продукции разных клеточных популяций жировой ткани, отражающие сложные цитокинопосредованные межклеточные кооперации, реализуемые также путем синергического и антагонистического влияния разных пар цитокинов.

В таблице 49 и 50 представлены корреляционные матрицы, в которых отражен ряд аутокринных взаимосвязей между адипоцитами и МСК жировой ткани посредством преимущественно синергического влияния нескольких пар цитокинов.

Таблица 49

**Статистически значимые ( $p < 0,05$ ) корреляционные взаимосвязи ( $r$ ) между уровнем спонтанной продукции разных цитокинов адипоцитами**

Показатель (пг/мл)	IL-1 $\beta$ , Ад.	IL-6, Ад.	IL-8, Ад.	TNF- $\alpha$ , Ад.
IL-1 $\beta$ , Ад.	-	-	0,397	-
IL-6, Ад.	-	0,435	0,350	0,351
IL-8, Ад.	0,397	0,350	-	-
TNF- $\alpha$ , Ад.	-	0,351	-	-

Примечание: (-) – отсутствие статистически значимой взаимосвязи, Ад. - адипоциты

Таблица 50

**Статистически значимые ( $p < 0,05$ ) корреляционные взаимосвязи ( $r$ ) между уровнем спонтанной продукции разных цитокинов мезенхимальными стромальными клетками**

Показатель (пг/мл)	IL-1 $\beta$ , МСК	IL-6, МСК	IL-8, МСК	TNF- $\alpha$ , МСК	IFN- $\gamma$ , МСК
IL-1 $\beta$ , МСК	0,602	0,453	0,651	-	0,500
IL-4, МСК	-	-	-	-	-
IL-6, МСК	0,453	-	0,672	0,561	-
IL-8, МСК	0,560	0,560	-	-	-

Примечание: (-) – отсутствие статистически значимой взаимосвязи, МСК – мезенхимальные стромальные клетки

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

цитокиноопосредованных отношений между клетками жировой ткани и мононуклеарными лейкоцитами крови проводили построение корреляционной матрицы, включавшей, с одной стороны, спонтанную продукцию цитокинов мононуклеарными лейкоцитами, с другой стороны, – клетками жировой ткани (табл. 51).

**Таблица 51**

**Статистически значимые ( $p < 0,05$ ) корреляционные взаимосвязи ( $r$ ) между уровнем спонтанной продукции цитокинов мононуклеарными лейкоцитами крови и клетками жировой ткани**

Показатель (пг/мл)	IL-1 $\beta$ , МН	IL-2, МН	TNF- $\alpha$ , МН	IFN- $\gamma$ , МН	MCP-1, МН
MCP-1, ЖТ	0,534	-	-	-	0,513
TNF- $\alpha$ , Ад.	0,536	-	-	-	0,437
IFN- $\gamma$ , Ад.	-	0,521	0,631	0,848	-
IFN- $\gamma$ , МСК	-	0,589	-	0,547	-

Примечание: (-) – отсутствие статистически значимой взаимосвязи, МСК – мезенхимальные стромальные клетки, МН – мононуклеарные лейкоциты, ЖТ – жировая ткань, Ад. - адипоциты

Проведенные сопоставления позволяют сделать заключение о том, что вклад воспаления жировой ткани в воспалительный ответ на системном уровне реализуется не только путем системного действия выделяемых ею адипокинов и АФК, но и путем регулируемых эндокринно сложных цитокиноопосредованных взаимодействий клеток жировой ткани и мононуклеарных лейкоцитов крови.

### **3.3.5. Особенности экспрессии матричной РНК адипокинов и цитокинов в жировой ткани**

Для установления молекулярных механизмов адипокинового и цитокинового дисбаланса, играющего существенную роль в развитии воспаления

при МС, наряду с количественной оценкой адипоцитов в крови и цитокинов в супернатантах биоптата и клеток жировой ткани, изучалась экспрессия их генов в жировой ткани методом ПЦР.

Сравнительный анализ уровней экспрессии матричной РНК ряда цитокинов и адипокинов жировой ткани у пациентов с МС и группы сравнения приведен в таблице 52.

Таблица 52

**Особенности экспрессии клетками жировой ткани мРНК адипокинов и цитокинов [Ме (LQ; UQ)]**

Показатель	Группа сравнения (n=4)	Пациенты с МС (n=14)	p
<i>IL-1</i> , усл. ед.	0,752 (0,256;0,799)	0,374 (0,310; 0,559)	>0,05
<i>IL-6</i> , усл. ед.	1,272 (0,343;1,306)	0,659 (0,388; 2,379)	>0,05
<i>IL-8</i> , усл. ед.	0,053 (0,001;0,234)	0,050 (0,009;0,149)	>0,05
<i>TNF-α</i> , усл. ед.	1,938 (1,437;1,988)	1,360 (1,069;1,961)	>0,05
<i>Leptin</i> , усл. ед.	0,199 (0,006;0,299)	0,159 (0,054;0,306)	>0,05
<i>Visphatin</i> , усл. ед.	0,212 (0,156;0,223)	0,162 (0,144;0,197)	>0,05
<i>Resistin</i> , усл. ед.	0,144 (0,142;0,269)	0,173 (0,136;0,221)	>0,05
<i>Adipoq</i> , усл. ед.	2,343 (2,248;2,546)	0,817 (0,588;1,336)	<0,05

Из таблицы 52 видно, 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, что позволяет отнести низкий уровень экспрессии *Adipoq* к показателям, отражающим провоспалительный потенциал адипоцитов.

Для изучения взаимосвязи уровня экспрессии мРНК адипокинов и цитокинов клетками жировой ткани с компонентами МС проведен корреляционный анализ (табл. 53). Результаты корреляционного анализа свидетельствуют об участии экспрессии генов перечисленных в таблице 53 цитокинов и адипокинов в механизмах МС и связанного с ним воспаления. Обнаруженные взаимосвязи подтверждают роль тканеспецифической экспрессии адипоцитокинов в формировании ряда метаболических нарушений при изучаемом нами патологическом процессе.

Таблица 53

**Статистически значимые ( $p < 0,05$ ) корреляционные взаимосвязи ( $r$ ) между клинико-лабораторными симптомами МС и уровнем экспрессии клетками жировой ткани мРНК адипокинов и цитокинов**

Показатель	<i>IL-6</i> , усл. ед.	<i>TNF-<math>\alpha</math></i> , усл. ед.	<i>Leptin</i> , усл. ед.	<i>Resistin</i> , усл. ед.
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	0,539	0,414	-	-
ЛПВП, ммоль/л	-	-	-0,569	-0,812
Лактат, ммоль/л	-	-	-	-0,680
Фибриноген, г/л	-	0,667	-	-

Примечание: (-) – отсутствие статистически значимой взаимосвязи

Отсутствие статистически значимых различий в группах по уровню экспрессии генов других адипокинов и цитокинов (табл. 52) и незначительного числа взаимосвязей (табл. 53) с клинико-лабораторными показателями МС, можно объяснить небольшой выборкой пациентов, а также это может свидетельствовать о том, что концентрация цитокинов в супернатантах культур клеток жировой ткани и мононуклеарных лейкоцитов крови, а также уровень адипокинов в сыворотке крови не зависит от экспрессии соответствующего гена клетками жировой ткани.

Таким образом, провоспалительный статус жировой ткани при МС характеризуется рядом морфологических и функциональных особенностей. Так, при гистологическом исследовании препаратов жировой ткани сальника пациентов с МС обнаружено: нарушение микроциркуляции в виде венозной гиперемии и стаза в капиллярах, что может быть признаком нарушения оттока крови из данного региона, способствует нарушению трофики жировой ткани и изменяет миграцию лейкоцитов; статистически значимое преобладание размеров адипоцитов и степени инфильтративных изменений в жировой ткани пациентов с МС по сравнению с группой сравнения. Установлено, что гиперлептинемия является важным условием положительной взаимосвязи морфологических параметров воспаления жировой ткани с клинико-лабораторными симптомами МС.

Определен иммунофенотипический состав клеток жировой ткани. Прямая взаимосвязь уровня экспрессии CD3, CD36, CD68-маркеров с количеством инфильтратов (морфометрический показатель) позволяет считать, что в формировании клеточных инфильтратов в жировой ткани принимают участие CD3+лимфоциты, CD36+ и CD68+макрофаги. Однако наибольшее диагностическое значение при МС обнаружил уровень экспрессии CD68, который также может дополнить панель диагностически значимых молекулярных маркеров воспаления жировой ткани при данном симптомокомплексе.

Висцеральная жировая ткань и изолированные ее клеточные популяции (адипоциты и МСК) обладают способностью к спонтанной продукции практически всех изученных нами цитокинов. Концентрации ряда цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-8 и MCP-1 в супернатантах не только преобладают у пациентов с МС, но и статистически значимо взаимосвязаны с клинико-лабораторными симптомами МС, а значит, могут быть представлены в качестве молекулярных маркеров воспаления жировой ткани.

Цитокинсекретирующая функция жировой ткани, отчасти, определяется ее морфологическими свойствами и в большей степени диаметром адипоцитов.

Логистический регрессионный анализ позволил установить, что из всех изучаемых нами маркеров системного воспаления, именно концентрация неоптерина в сыворотке крови имеет прямую взаимосвязь со степенью инфильтративных изменений в жировой ткани и может быть предложена в качестве диагностически значимого маркера воспаления жировой ткани, легко определяемого в клинических условиях.

Оценка уровня спонтанной продукции АФК клетками жировой ткани позволяет сделать заключение о том, что окислительный стресс, как правило, сопровождающий воспаление любой локализации, является важным звеном патогенеза воспаления жировой ткани при МС. При этом наибольшее диагностическое значение имеет уровень спонтанной продукции АФК адипоцитами, данный показатель также можно отнести к списку молекулярных маркеров воспаления жировой ткани при данном патологическом процессе.

Статистически значимое преобладание уровня экспрессии мРНК адипонектина в группе пациентов без признаков метаболического синдрома позволяет считать низкий уровень экспрессии гена адипонектина в жировой ткани дополнительным фактором риска развития МС и ожирения.

#### **3.4. Качество жизни пациентов с метаболическим синдромом в зависимости от активности системного воспалительного ответа и выраженности метаболических и гормональных нарушений**

Снижение КЖ пациентов с МС обусловлено как обширностью его клинических проявлений и наличием ассоциированных с ним заболеваний, так и необходимостью одномоментного приема большого количества лекарственных препаратов.

Проведена независимая оценка показателей КЖ в трех группах пациентов с признаками МС.

1. Первая группа пациентов была представлена лицами мужского пола (n=102) с ИБС, ассоциированной с МС, которые не менее, чем за 6 месяцев до обследования перенесли крупноочаговый инфаркт миокарда (ИМ). У них оценка КЖ осуществлялась с помощью опросника (EORTC QLQ CORE 30) (табл. 54) [Переводчикова Н.И., 1996; Morten A. et al., 2010]. Группа контроля была представлена здоровыми донорами с сопоставимыми демографическими характеристиками.

**Таблица 54**

**Показатели качества жизни больных с МС, перенесших инфаркт миокарда**

Показатель (баллы)	Группа контроля (n=30)	Пациенты (n=102)
Физическое состояние	6,01±0,20	3,56±0,20**
Настроение	5,52±0,21	3,25±0,20**
Общее КЖ	5,59±0,19	3,47±0,19**
Суммарный балл симптоматики	-24,9±1,51	-41,3±1,71**

Примечание: \* - уровень статистической значимости различий с показателями в группе контроля (\* - p<0,01; \*\* - p<0,001)

В наибольшей степени субъективная неудовлетворенность жизнью определялась болью в области сердца, ограничивающей повседневную активность, одышкой, ухудшением ночного сна, быстрой утомляемостью, снижением материального достатка, связанным с утратой трудоспособности и/или дополнительными расходами на лечение.

Субъективная оценка пациентами с МС своего КЖ, перенесшими ИМ, зависела от возраста. Сравнение зарегистрированных значений в подгруппах больных, выделенных в зависимости от возраста, позволило обнаружить

статистически значимые различия оценки параметров КЖ (табл. 55).

**Таблица 55**

**Субъективные параметры качества жизни у пациентов ИБС с МС  
различных возрастных групп (M±SD)**

Показатель (баллы)	Возрастные подгруппы больных ИБС		p
	до 45 лет (n=32)	45 лет и старше (n=70)	
Физическое состояние	2,87±0,13	3,61±0,14	<0,001
Настроение	3,31±0,16	2,87±0,13	0,051
Общее КЖ	2,81±0,15	3,50±0,11	<0,001
Суммарный балл симптоматики	-44,8±1,7	-40,3±1,2	0,037

Примечание: p – статистическая значимость межгрупповых различий

В подгруппе больных до 45 лет (n=32) отмечена более низкая самооценка физического состояния и КЖ в целом, чем в подгруппе больных старше 45 лет (n=70). Это соответствует данным литературы [Петрова М.М. и соавт., 2000], согласно которым угроза инвалидности в этом периоде жизни воспринимается как катастрофа, в то время как лица старшего возраста склонны относиться к болезни как к некой реальности, с которой необходимо смириться. Однако эти различия могут быть связаны и с большей суммарной выраженностью симптоматики заболевания у пациентов моложе 45 лет.

На следующем этапе исследования проводили 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 ИМ, 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. Вторая группа – больные ИБС, стенокардией напряжения I, II, III ФК (n=110), ассоциированной с МС. Средний возраст пациентов составил  $59,00 \pm 11,36$  лет, из них 44,5 % (n=49) женщины и 55,5 % (n = 61) мужчины.

Оценка КЖ этой группы пациентов произведена с помощью опросника MOS SF – 36<sup>®</sup>, который в настоящее время используется в большинстве международных многоцентровых клинических исследованиях [Хохлов А.Л. и соавт., 2006; <http://www.sf-36.com/tools/sf36.shtml>].

Сравнительный анализ показателей КЖ больных и группы контроля (табл. 56) 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.

**Таблица 56**

**Показатели качества жизни у больных ИБС с МС (баллы) [Me (LQ; UQ)]**

Показатель	Группа контроля (n=23)	Группа больных ИБС (n=110)	p
GH	67,0 (62,0;82,0)	50,0 (40,0;57,0)	0,000075
PF	100,0 (95,0;100,0)	55,0 (30,0;70,0)	0,000000
RP	100,0 (75,0;100,0)	0,00 (0;0,25)	0,000000
RE	100,0 (34,0;100,0)	0,00 (0,00;0,67)	0,001288
SF	50,0 (50,0;50,0)	50,0 (38,0;50,0)	0,104969
BP	100,0 (74,0;100,0)	41,0 (32,0;52,0)	0,000000
VT	65,0 (55,0;75,0)	50,0 (40,0;60,0)	0,000940
MH	68,0 (52,0;76,0)	60,0 (48,0;68,0)	0,028568

Примечание: GH - общее состояние здоровья, PF - физическое функционирование, RP - влияние физического состояния на ролевое функционирование, RE - влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование, SF - социальное функционирование, BP - интенсивность боли, ее влияние на функционирование, VT – жизнеспособность, MH - самооценка психического здоровья

Корреляционный анализ по Спирмену показал обратную взаимосвязь между показателями КЖ и рядом маркеров МС. При этом наибольшее число взаимосвязей было обнаружено с оценкой 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 МН (самооценка психического здоровья) со скоростью оседания эритроцитов ( $r=-0,191$ ;  $p<0,05$ ), по шкале RE (влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование) с вчСРБ ( $r=-0,296$ ;  $p<0,05$ ) и с систолическим артериальным давлением ( $r=-0,253$ ;  $p<0,05$ ).

Таким образом, у больных хронической ИБС с МС оценки КЖ по абсолютному большинству шкал анкеты SF-36® имеют более низкий уровень, чем в группе контроля. Установлена отрицательная корреляционная взаимосвязь показателей КЖ с некоторыми компонентами МС, такими как абдоминальное ожирение, гипергликемия и артериальная гипертензия.

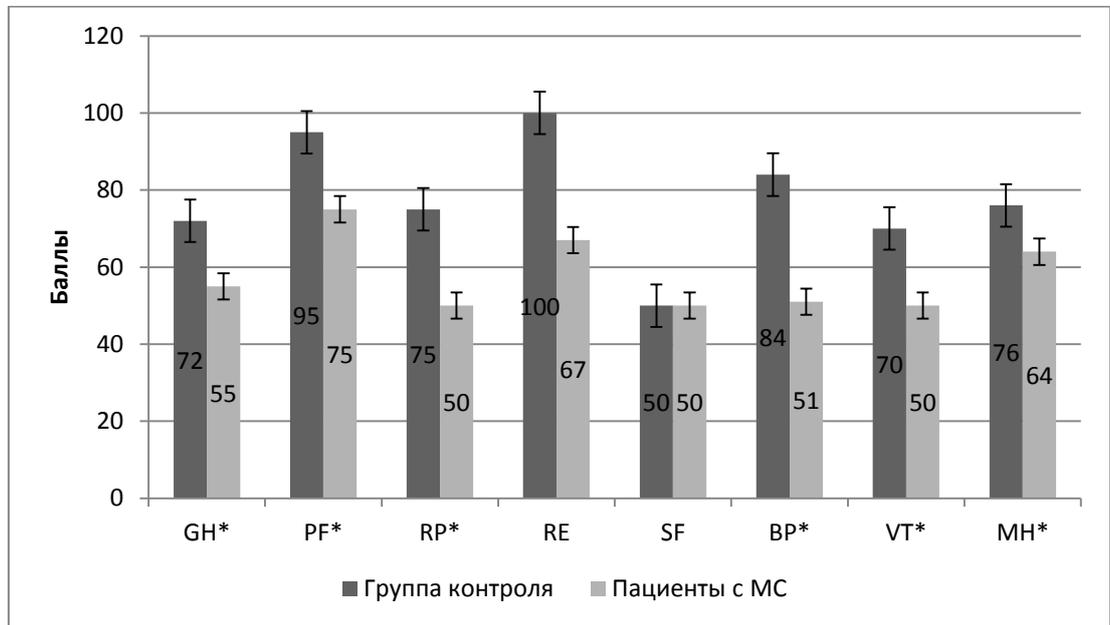
Наличие отрицательной корреляционной взаимосвязи между показателями КЖ (шкалы МН и RE) и маркерами воспаления (фибриноген, вчСРБ) свидетельствует о клинической значимости воспалительного процесса у данной категории пациентов.

### 3. Третья группа – пациенты с ГБ, ассоциированной с МС (n=90).

Уровень КЖ этой группы пациентов также оценивался с применением опросника MOS SF – 36® (рис. 34).

Из рисунка видно, что КЖ у лиц группы контроля по большинству шкал выше, чем в клинической группе. При этом статистически значимые отличия обнаружены по шкале общего здоровья (GH), физического функционирования (PF), влиянию физического состояния на ролевое функционирование (RP),

интенсивности боли (BP), жизнеспособности (VT) и самооценке психического здоровья (MH).



**Рис. 34. Сравнительная оценка показателей качества жизни (Me) у пациентов с МС и группы контроля**

Примечание: GH - общее состояние здоровья, PF - физическое функционирование, RP - влияние физического состояния на ролевое функционирование, RE - влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование, SF - социальное функционирование, BP - интенсивность боли, ее влияние на функционирование, VT - жизнеспособность, MH - самооценка психического здоровья. \* - различия между основной группой и группой контроля статистически значимы ( $p < 0,05$ )

На следующем этапе исследования проводили построение корреляционной матрицы, которая включала показатели КЖ по восьми шкалам (SF - 36®) и перечисленные выше клиничко-лабораторные параметры МС (табл. 57).

Таблица 57

**Статистически значимые ( $p < 0,05$ ) корреляционные взаимосвязи ( $r$ ) между показателями качества жизни (баллы) и клинико-лабораторными показателями МС, а также маркерами системного воспаления**

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, мкМЕ/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
вчСРБ, мг/л	-0,306	-0,338	-0,342	-0,244	-	-0,401	-0,345	-0,264
Фибриноген, г/л	-	-0,312	-	-	-	-0,251	-	-

Примечание: (-) – отсутствие статистически значимой корреляции; GH - общее состояние здоровья, PF - физическое функционирование, RP - влияние физического состояния на ролевое функционирование, RE - влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование, SF - социальное функционирование, BP - интенсивность боли, ее влияние на функционирование, VT – жизнеспособность, MH - самооценка психического здоровья

Обращает на себя внимание большое число обратных корреляций между показателями КЖ, с одной стороны, и антропометрическими параметрами, характеризующими как степень ожирения, так и характер распределения жировой ткани, а также рядом лабораторных признаков МС, – с другой. 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 инсулина, лептина, индекса инсулинорезистентности и уровнем маркеров системного воспаления (вчСРБ, фибриноген и неоптерин).

Из восьми шкал КЖ наиболее сильные взаимосвязи с максимальным числом изучаемых нами клинико-лабораторных показателей имеет физическое функционирование (PF). Из всех лабораторных показателей именно уровень универсального маркера воспаления (вчСРБ) взаимосвязан практически со всеми шкалами КЖ опросника SF-36® (кроме социального функционирования (SF)).

Проведен сравнительный анализ показателей КЖ в группах больных, выделенных по наличию ИБС и СД 2. Как и следовало ожидать, пациенты с ИБС имели более низкие показатели КЖ по абсолютному большинству шкал (табл. 58).

**Таблица 58**

**Сравнительная оценка показателей качества жизни (баллы) у пациентов с МС, ассоциированным с ИБС и без нее [Me (LQ; UQ)]**

Показатель	Группа 1 (n=72)	Группа 2 (n=16)	p
QH	62,0 (45,0;72,0)	35,0 (25,0;52,0)	0,00005
PF	85,0 (65,0;95,0)	45,0 (20,0;60,0)	0,00009
RP	75,0 (25,0;100,0)	0,00 (0,00;50,0)	0,00008
RE	67,0 (34,0;100,0)	0,00 (0,00;34,0)	0,00349

Продолжение таблицы 58

Показатель	Группа 1 (n=72)	Группа 2 (n=16)	p
SF	50,0 (38,0;50,0)	50,0 (38,0;50,0)	0,77717
BP	68,0 (41,0;84,0)	41,0 (41,0;52,0)	0,00517
VT	62,5 (45,0;75,0)	35,0 (25,0;60,0)	0,00035
MH	64,0 (52,0;76,0)	56,0 (40,0;64,0)	0,01712

Примечание: p – уровень статистической значимости межгрупповых различий; группа 1 – пациенты с МС без ИБС, группа 2 – пациенты с МС с ИБС; GH - общее состояние здоровья, PF - физическое функционирование, RP - влияние физического состояния на ролевое функционирование, RE - влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование, SF - социальное функционирование, BP - интенсивность боли, ее влияние на функционирование, VT – жизнеспособность, MH - самооценка психического здоровья

Вместе с тем пациенты с СД 2 статистически значимо отличались более низким КЖ только по шкале общего здоровья (QH) ( $p < 0,05$ ) (табл. 59).

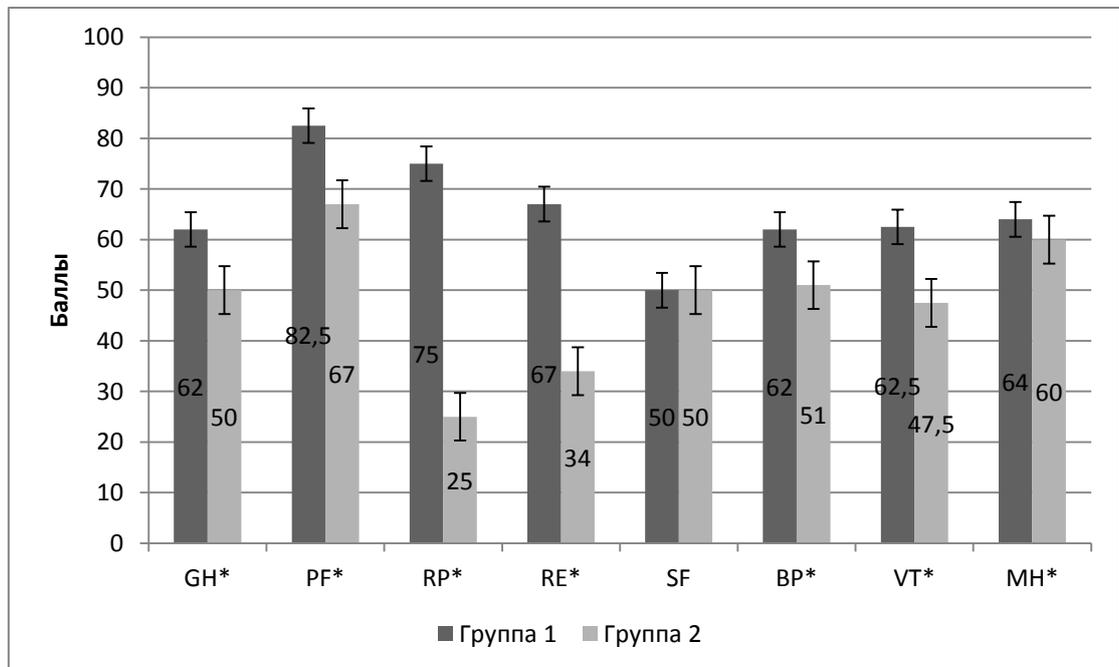
Таблица 59

**Сравнительная оценка показателей КЖ (баллы) у пациентов с МС, ассоциированным с СД 2 и без него [Me (LQ; UQ)]**

Показатель	Группа 1 (n=71)	Группа 2 (n=17)	p
QH	55,0 (45,0;70,0)	45,0 (35,0;60,0)	0,02979
PF	75,0 (55,0;90,0)	65,0 (40,0;90,0)	0,37993
RP	50,0 (0,00;100,0)	75,0 (25,0;100,0)	0,41266
RE	67,0 (34,0;100,0)	67,0 (34,0;100,0)	0,99999
SF	38,0 (38,0;50,0)	50,0 (38,0;50,0)	0,65417
BP	60,0 (41,0;80,0)	52,0 (41,0;74,0)	0,60568
VT	55,0 (40,0;65,0)	40,0 (35,0;65,0)	0,36418
MH	60,0 (48,0;76,0)	64,0 (56,0;72,0)	0,79268

Примечание: p – уровень статистической значимости межгрупповых различий; группа 1 – пациенты МС без СД 2, группа 2 – пациенты с МС с СД 2; GH - общее состояние здоровья, PF - физическое функционирование, RP - влияние физического состояния на ролевое функционирование, RE - влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование, SF - социальное функционирование, BP - интенсивность боли, ее влияние на функционирование, VT – жизнеспособность, MH - самооценка психического здоровья

Для установления влияния на КЖ активности воспалительного процесса проведен сравнительный анализ показателей КЖ в группах больных с разной степенью риска сосудистых осложнений (рис. 35).



**Рис. 35. Сравнительная оценка показателей КЖ (Me) пациентов с МС с разной степенью риска сосудистых осложнений**

Примечание: группа 1 - пациенты с низким и умеренным риском (вчСРБ < 3,0 мг/л), группа 2 – пациенты с высоким риском (вчСРБ ≥ 3,0 мг/л) [по данным Шевченко О.П., 2003; Pearson T.A. et al., 2003]. \* – различия между группами ( $p < 0,05$ ); GH - общее состояние здоровья, PF - физическое функционирование, RP - влияние физического состояния на ролевое функционирование, RE - влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование, SF - социальное функционирование, BP - интенсивность боли, ее влияние на функционирование, VT – жизнеспособность, MH - самооценка психического здоровья

Из рисунка видно, что медианы балльных значений по всем шкалам КЖ опросника SF-36® у пациентов с высоким риском сосудистых событий статистически значимо ниже, чем у пациентов с низким и умеренным риском (исключение SF).

Для более глубокого понимания влияния активности воспаления на КЖ у пациентов с МС изучена взаимосвязь концентраций про- и противовоспалительных цитокинов в супернатантах мононуклеарных лейкоцитов крови и уровня спонтанной продукции АФК последними с показателями КЖ опросника SF – 36® (табл. 60).

Таблица 60

**Статистически значимые ( $p < 0,05$ ) корреляционные взаимосвязи ( $r$ ) между показателями качества жизни (баллы), спонтанной продукцией 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
MCP-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	-	-

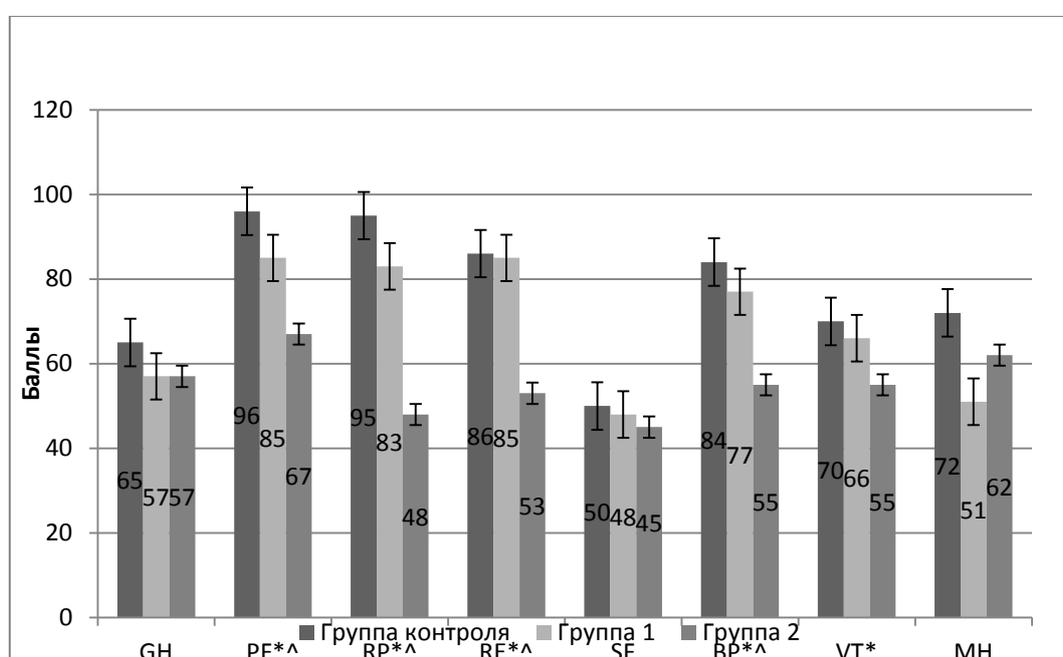
Примечание: (-) – отсутствие статистически значимой корреляции. АФК – активные формы кислорода; GH - общее состояние здоровья, PF - физическое функционирование, RP - влияние физического состояния на ролевое функционирование, RE - влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование, SF - социальное функционирование, BP - интенсивность боли, ее влияние на функционирование, VT – жизнеспособность, MH - самооценка психического здоровья

Обнаружены обратные статистически значимые взаимосвязи уровня спонтанной продукции провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$  и MCP-

1) и АФК преимущественно лимфоцитами со значениями абсолютного большинства шкал КЖ опросника SF – 36®.

Нами была проведена сравнительная оценка показателей КЖ у больных клинических групп, выделенных по уровню лептина (рис. 36).

Интересным нам кажется факт отсутствия статистически значимых различий между показателями КЖ у пациентов с МС, имеющих нормальный уровень концентрации лептина в сыворотке крови (группа 1) и в группе контроля, тогда как у больных с гиперлептинемией (группа 2) КЖ было ниже, чем у пациентов 1-й группы и лиц контрольной группы ( $p < 0,016$ ).



**Рис. 36. Сравнительная оценка показателей КЖ (Me) пациентов с МС с разным уровнем лептина в сыворотке крови и в группе контроля**

Примечание: группа 1 – пациенты с МС без гиперлептинемии, группа 2 – пациенты с гиперлептинемией. \* – различия между 2-ой группой и группой контроля статистически значимы, ^ – различия между 1-й и 2-й группами статистически значимы ( $p < 0,016$ ); GH – общее состояние здоровья, PF – физическое функционирование, RP – влияние физического состояния на ролевое функционирование, RE – влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование, SF – социальное функционирование, BP – интенсивность боли, ее влияние на функционирование, VT – жизнеспособность, MH – самооценка психического здоровья

Корреляционный анализ показал наличие обратных статистически значимых взаимосвязей между уровнем лептина и рядом показателей КЖ: физическое функционирование (PF) ( $r=-0,632$ ;  $p<0,05$ ), влияние физического состояния на ролевое функционирование (RP) ( $r=-0,541$ ;  $p<0,05$ ), влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование (RE) ( $r=-0,434$ ;  $p<0,05$ ), интенсивность боли, ее влияние на функционирование (BP) ( $r=-0,460$ ;  $p<0,05$ ) и жизнеспособность (VT) ( $r=-0,393$ ;  $p<0,05$ ).

Поскольку группа 2 статистически значимо отличалась не только по концентрации в сыворотке крови лептина, но и по выраженности ряда других маркеров МС (табл. 18), что не зависимо от уровня лептина могло оказать влияние на снижение показателей КЖ, был проведен линейный регрессионный анализ ( $Y=a+bX$ ), где  $Y$  – зависимая переменная (значение КЖ по какой-либо из шкал),  $a$  – свободный член,  $b$  – угловой коэффициент линии регрессии,  $X$  – предикторная переменная (концентрация лептина). При этом виде статистического анализа была установлена обратная статистически значимая связь между концентрацией лептина и рядом показателей КЖ: влиянием эмоционального состояния на ролевое функционирование (RE) ( $R=-0,491$ ;  $p=0,000078$ ), интенсивностью боли (BP) ( $R=-0,433$ ;  $p=0,000612$ ), влиянием физического состояния на ролевое функционирование (RP) ( $R=-0,604$ ;  $p=0,000003$ ) и жизнеспособностью (VT) ( $R=-0,457$ ;  $p=0,001411$ ). С помощью множественного линейного регрессионного анализа ( $Y=\beta_0 + \beta_1X_1 + \beta_2X_2$ ), где  $Y$  зависимая переменная (значение КЖ по какой-либо из шкал),  $\beta$  – коэффициент,  $X_1$  – первая предикторная переменная (концентрация лептина в крови),  $X_2$  – вторая предикторная переменная (концентрация неоптерина в крови) была обнаружена обратная статистически значимая взаимосвязь концентраций лептина и неоптерина в сыворотке крови с физическим функционированием (PF) ( $R=-0,626$ ;  $p=0,00001$ ).

Таким образом, низкий уровень КЖ пациентов с МС определяется не

только наличием ассоциированных с ним заболеваний и выраженностью клинико-лабораторных симптомов (абдоминальное ожирение, гипергликемия, гипертриацилглицеролемиа, степень АГ), но также взаимосвязан с инсулинорезистентностью, гиперлептинемией и рядом показателей, характеризующих активность воспалительного процесса и окислительного стресса (концентрация вчСРБ, неоптерина и фибриногена и уровень спонтанной продукции АФК и провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$ , MCP-1) мононуклеарными лейкоцитами крови).

Установлено, что физическое функционирование (PF) имеет наиболее сильные взаимосвязи с максимальным числом клинико-лабораторных показателей МС, включая уровень маркеров воспаления и окислительного стресса.

### **3.5. Особенности плеiotропных противовоспалительного и антиоксидантных эффектов аторвастатина при метаболическом синдроме**

Установленные нами и другими исследователями факты значительной роли воспалительного процесса в патогенезе МС и ассоциированных с ним заболеваний и существенном влиянии его на КЖ позволяют считать актуальным вопрос о поиске эффективной медикаментозной противовоспалительной терапии для больных данной категории.

Одной из наиболее популярных групп препаратов, рекомендуемых для лечения пациентов с МС, являются статины, которые, помимо основного липидкорректирующего действия, обладают выраженным противовоспалительным эффектом [Атрощенко Е.С., 2004; Инжутова А.И., 2009]. Механизм этого плеiotропного эффекта требует глубокого изучения.

С этой целью проведено 8-недельное открытое неконтролируемое проспективное исследование, в котором приняли участие 40 пациентов с ГБ (<180/110 мм рт. ст.), ассоциированной с МС. Из них абсолютное большинство

представлено женщинами (80%; n=32). Средний возраст пациентов - 53,8±8,8 года.

В таблице 61 приведены результаты лабораторных тестов, выполненных в соответствии с протоколом исследования и их динамика на фоне лечения аторвастатином у вошедших в исследование пациентов.

**Таблица 61**

**Сравнительный анализ лабораторных показателей сыворотки крови у пациентов с МС в условиях лечения аторвастатином [Me (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
Гомоцистеин, мкмоль/л	13,8 (12,3;15,5)	14,2 (11,4;15,5)	0,08980
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
Показатель	До лечения	После лечения	p
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

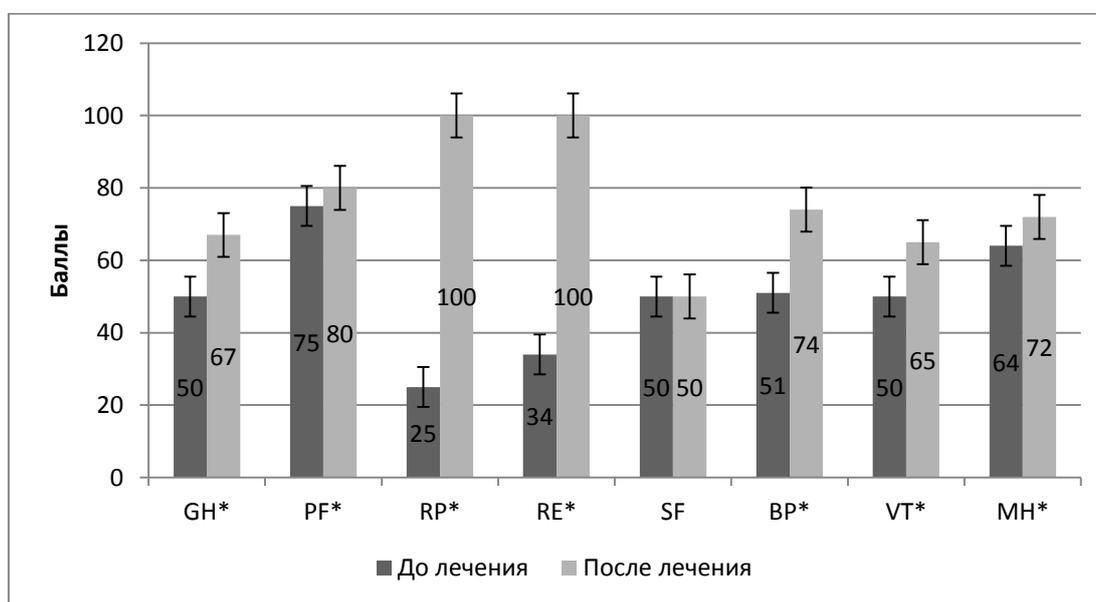
Примечание: p – статистическая значимость межгрупповых различий

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. Отсутствие влияния данной терапии на повышение уровня ЛПВП согласуется с гипотезой, что более эффективные статины в отношении ЛПНП, к каковым относится аторвастатин, оказывают менее выраженное влияние на концентрацию ЛПВП [Творогова М.Г. и соавт., 2008].

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. Лечение переносилось хорошо, ни у одного пациента не возникло нежелательных эффектов, вызванных приемом препарата. О положительном плейотропном действии на метаболизм 8-недельной терапии аторвастатином позволяет судить статистически значимое снижение концентраций в сыворотке крови МК, лактата, инсулина и тенденция к снижению уровня НОМА-IR ( $p > 0,05$ ). Особый интерес вызывает обнаруженная нами

динамика концентраций адипокинов в сыворотке крови на фоне проводимой терапии: было выявлено снижение концентраций лептина, висфатина и адипонектина. Вероятно, что снижение уровня последнего можно оценивать как нежелательный эффект данной терапии. О противовоспалительной активности аторвастатина свидетельствует статистически значимое снижение концентраций маркеров острой фазы воспаления (вчСРБ и неоптерин).

На рисунке 37 представлены динамика значений показателей КЖ на фоне лечения аторвастатином у пациентов с МС.



**Рис. 37. Динамика показателей КЖ (Me) у пациентов с МС в ходе 8-недельной терапии аторвастатином**

Примечание: \* – различия статистически значимы; GH - общее состояние здоровья, PF - физическое функционирование, RP - влияние физического состояния на ролевое функционирование, RE - влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование, SF - социальное функционирование, BP - интенсивность боли, ее влияние на функционирование, VT – жизнеспособность, MH - самооценка психического здоровья

В ходе терапии аторвастатином уровень КЖ пациентов, вошедших в исследование, статистически значимо возрастал практически по всем шкалам, кроме SF – социального функционирования. Наибольшую динамику имели значения КЖ по шкалам RP - влияние физического состояния на ролевое

функционирование и RE - влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование. Значения этих показателей увеличились до максимально возможных значений (100 баллов). Однако такое улучшение КЖ сложно объяснить лишь изменением липидного состава сыворотки крови, поскольку из всех показателей, характеризующих липидный обмен, только концентрация ТАГ имела отрицательную взаимосвязь с уровнем КЖ (табл. 57).

На следующем этапе научного поиска производили оценку динамики спонтанной продукции цитокинов иммунокомпетентными клетками крови в ходе 8-недельной терапии аторвастатином (табл. 62).

**Таблица 62**

**Динамика уровня спонтанной продукции цитокинов мононуклеарными лейкоцитами крови у пациентов с МС на фоне 8-недельной терапии аторвастатином [Me (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

Статистически значимое снижение на фоне лечения концентраций провоспалительных цитокинов в супернатантах мононуклеарных лейкоцитов (IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ ), имеющих наибольшее значение в патогенезе МС (по данным

литературы), свидетельствуют о противовоспалительном эффекте проводимой терапии.

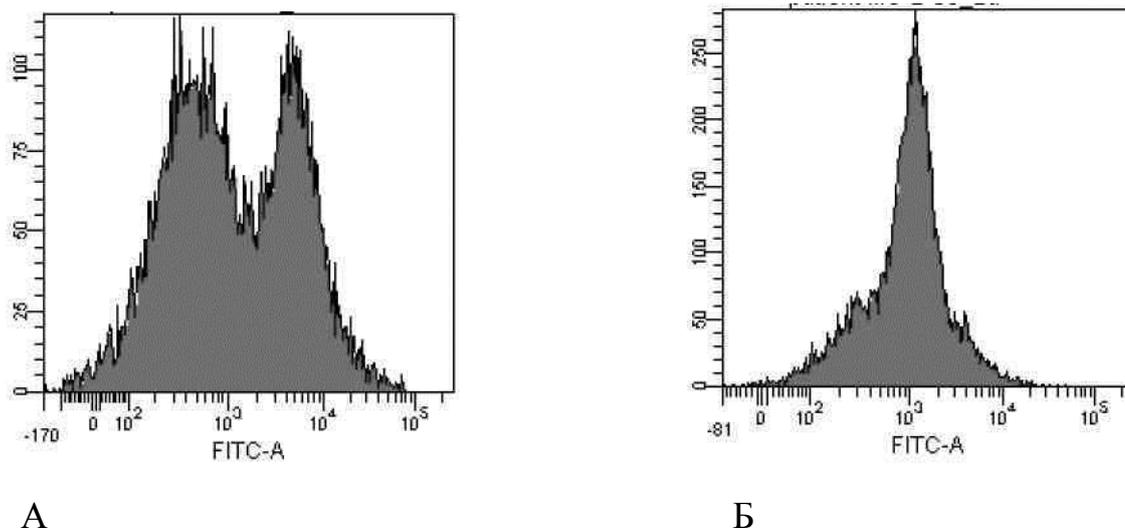
В таблице 63 представлена динамика иммунофенотипического состава мононуклеарных лейкоцитов крови и уровня спонтанной продукции ими АФК на фоне проводимого лечения (рис. 38).

**Таблица 63**

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

Показатель	До лечения (n=39)	После лечения (n=39)	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
CD4/CD8 ( <i>ex vivo</i> )	1,75 (1,43;2,00)	1,37 (0,97;1,69)	0,6379
CD4/CD8 ( <i>in vitro</i> )	1,56 (1,33;1,98)	1,44 (1,02;1,86)	0,3421
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

Примечание: АФК - активные формы кислорода



**Рис. 38. Одномерные гистограммы спонтанной продукции активных форм кислорода мононуклеарными лейкоцитами крови у пациента с метаболическим синдромом: А – до лечения, Б – после 8-недельной терапии аторвастатином**

Обращает на себя внимание, 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.

Для того, чтобы установить непосредственное влияние препарата на цитокинпродуцирующую способность мононуклеарных лейкоцитов проводилось исследование концентраций цитокинов в супернатантах, полученных после инкубации мононуклеарных лейкоцитов крови в среде с добавлением 1  $\mu\text{M}$  аторвастатина в течение суток. Полученные результаты представлены в таблице 64.

Установлено статистически значимое снижение уровня спонтанной

продукции IL-6 и MCP-1, что является свидетельством ингибирующего действия аторвастатина на продукцию этих цитокинов и объясняет его противовоспалительный эффект; отсутствие статически значимой динамики уровня продукции АФК при этом свидетельствует о том, что влияние терапии аторвастатином на способность мононуклеарных лейкоцитов продуцировать АФК происходит опосредованно.

Таблица 64

**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

Примечание: p – статистическая значимость динамики показателя; АФК – активные формы кислорода

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 плеiotропного противовоспалительного эффекта

аторвастатина проводился корреляционный анализ между динамикой ( $\Delta$ , %) показателей липидного спектра, с одной стороны, и динамикой ( $\Delta$ , %) всех показателей, характеризующих провоспалительный статус, – с другой (табл. 65).

**Таблица 65**

**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: (-) – отсутствие статистически значимой корреляции; МК – мочевая кислота;  $\Delta$  – динамика

Обнаруженные нами взаимосвязи позволяют сделать заключение о том, что влияние аторвастатина на снижение спонтанной продукции ряда провоспалительных цитокинов и концентрации некоторых маркеров воспаления в крови, отчасти, обусловлены его основным липидкорректирующим действием.

Улучшение показателей КЖ на фоне лечения считают одним из плеiotропных положительных эффектов статинов. Механизм этого действия аторвастатина до конца не изучен. Для установления данного механизма проводили построение корреляционной матрицы, включавшей динамику ( $\Delta$  (%)) показателей КЖ с одной стороны и динамику других лабораторных показателей ( $\Delta$  (%)), изменивших концентрацию на фоне лечения – с другой (табл. 66).

Таблица 66

**Статистически значимые ( $p < 0,05$ ) корреляционные взаимосвязи ( $r$ ) между динамикой лабораторных показателей и динамикой показателей качества жизни пациентов с МС на фоне лечения аторвастатином**

Показатель, $\Delta$ (%)	GH	PF	RP	RE	SF	BP	VT	MH
Глюкоза, ммоль/л	-0,893 (м)	-	-	-	-0,457 (ж)	-	-	-
Инсулин, мкМЕД/мл	-	-	-	-0,841 (м)	-	-	-	-
НОМА-IR	-	-	-	-0,839 (м)	-	-	-	-
вчСРБ, мг/л	-	-	-0,627 (ж)	-	-	-	-	-
Неоптерин, нмоль/л	-	-	-	-	-0,540 (ж)	-0,712 (ж)	-	-
IL-6, пг/мл	-	-	-	-	-0,782 (м)	-	-	0,857 (м)
IFN- $\gamma$ , пг/мл	-	-	-	-	-	-	-0,821 (м)	-
TNF- $\alpha$ , пг/мл	-	-	-	-	-	-0,901 (м)	-	-
Уровень АФК, усл. ед. (мон.) ( <i>in vitro</i> )	-0,886 (м)	-	-	-	-	-0,841 (м)	-	-

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

Отсутствие отрицательных взаимосвязей динамики показателей КЖ и динамики концентрации липидных фракций свидетельствует о том, что повышение КЖ у пациентов с МС, не зависимо от пола, нельзя объяснить основным лечебным действием аторвастатина

Таким образом, 8-недельная терапия аторвастатином пациентов с гипертонической болезнью (<180/110 мм рт. ст.) в сочетании с МС в индивидуально подобранных дозах (от 20 до 40 мг/сутки) не только способствует

статистически значимому снижению атерогенных фракций холестерина и является безопасной, но и обеспечивает снижение концентрации белков острой фазы в сыворотке крови и лептина, уменьшение спонтанной продукции мононуклеарными лейкоцитами крови ряда провоспалительных цитокинов и АФК, удельного веса CD4+лимфоцитов и положительную динамику субъективной оценки по абсолютному большинству шкал КЖ SF-36®.

В основе противовоспалительного действия аторвастатина лежит как непосредственное ингибирующее влияние на продукцию ряда цитокинов (IL-6 и MCP-1) иммунокомпетентными клетками, так и сложное опосредованное влияние на продукцию других провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ ) и АФК.

## ГЛАВА 4

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Несмотря на успехи, достигнутые в изучении патогенеза заболеваний, ассоциированных с МС, и в разработке новых патогенетически обоснованных подходов в их лечении, данный симптомокомплекс продолжает оставаться актуальнейшей проблемой современной медицины [доклад экспертов ВОЗ, Simmonds R.K. et al., 2010; Thaman R.G. et al., 2013; Suh S. et al., 2014].

История изучения проблемы МС характеризуется неоднозначным отношением медицинского сообщества к целесообразности диагностики данного синдрома как кластера симптомов, повышающих риск развития ряда социально значимых заболеваний, что проявляется также отсутствием единых его критериев. Понимание МС год от года меняется, и эксперты вносят изменения как в собственно представление об этом симптомокомплексе, так и в формирующие его компоненты. Отсутствие в МКБ X МС как отдельной нозологической единицы, позволяет для изучения его механизмов использовать в качестве объекта исследования, пациентов с ассоциированными с МС заболеваниями. При этом следует учитывать, что в клинической медицине термин «синдром» обозначает совокупность симптомов, объединенных единым патогенезом, ассоциированных с патологическим процессом и дополняющих картину болезни. «Каскад метаболических нарушений», характеризующий сам синдром, так и сопровождающий ассоциированные с ним заболевания, является не только фактором риска возникновения последних, но и лежит в основе их осложнений и тяжелого течения. Из этого следует, что имевшаяся ранее точка зрения о том, что МС – это «предболезнь» в настоящее время не актуальна, а медикаментозная и немедикаментозная коррекция его компонентов у пациентов с ассоциированными заболеваниями лежит в основе успешной вторичной и третичной профилактики.

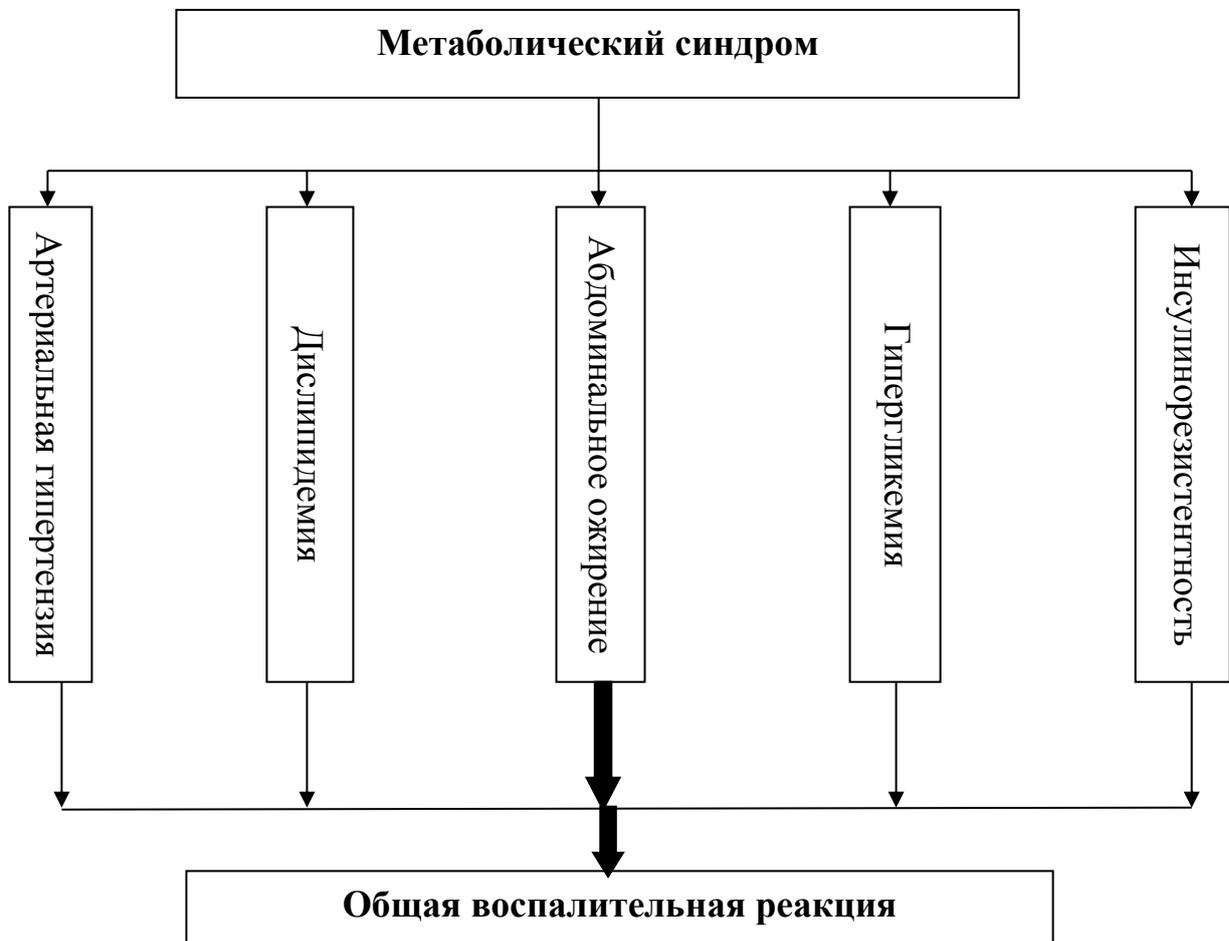
Все вышеперечисленное позволяет объяснить формирование групп пациентов для данного исследования.

#### **4.1. Воспалительный процесс в механизмах метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний**

На примере большого числа клинических и экспериментальных исследований было доказано, что в патогенезе МС большую роль играет воспаление низкой степени выраженности («вялотекущее», «субклиническое», «тлеющее»). Общая воспалительная реакция или острофазный ответ в настоящее время рассматривается как один из наиболее значимых механизмов патогенеза хронических сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2 типа, а также их осложнений. Это положение было обосновано обнаружением повышения концентраций белков острой фазы и ряда провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у пациентов с признаками МС и ассоциированными с ним заболеваниями [Маколкин В.И., 2010; Edalat V. et al., 2013; Olza J. et al., 2015].

На первом этапе научного поиска для установления роли воспаления в патогенезе МС и ассоциированных с ним заболеваний нами был проведен сравнительный анализ ряда клинико-лабораторных показателей, включая белки острой фазы у пациентов с МС и группы сравнения. Полученные нами результаты о статистически значимом преобладании концентраций в сыворотке крови вчСРБ, фибриногена, и неоптерина у пациентов с МС, по сравнению с группой контроля (табл. 11), 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, фибриноген и

неоптерин) и клинико-лабораторными показателями МС (табл. 16), а также статистически значимыми различиями этих показателей у пациентов с МС с разной степенью сосудистого риска, определяемым по концентрации СРБ (табл.17). Взаимосвязь активности воспалительного процесса и компонентов МС, с учетом того, что с антропометрическими параметрами, характеризующими выраженность абдоминального ожирения обнаружено максимальное число наиболее сильных взаимосвязей, отражена в рисунке 35.



**Рис. 35. Схема взаимосвязи активности воспалительного процесса и компонентов метаболического синдрома**

Поскольку, согласно дефинициям Международной диабетической федерации (IDF) и Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК),

основным компонентом МС является абдоминальное ожирение [Grundy S.M. et al., 2005; Беленков Ю.Н. и соавт. 2007; Ройтберг Г.Е. и соавт., 2007; Маколкин В.И., 2010; Мычка В.Б. и соавт., 2010], можно предположить, что воспаление при МС будет характеризоваться регулирующим влиянием на этот процесс биологически активных веществ (адипокинов) в большом количестве синтезируемых метаболически активной жировой тканью.

Наступление эры неинфекционной эпидемии (ожирения, СД 2 типа, атеросклероза, гормонозависимых новообразований) ставит изучение эндокринологии жировой ткани в центр пересечения интересов различных разделов внутренней медицины.

Представление о том, что жировая ткань – это орган эндокринной системы, возникло относительно недавно [Чубриева С.Ю. и соавт., 2008; Guilherme A. et al., 2008; Шварц В., 2009; Маколкин В.И., 2010; Galic S., 2010; Zeyda M. et al. 2012]. При этом ее эндокринная функция не ограничивается лишь синтезом пептидных гормонов (адипокинов); в этой ткани обнаружены также рецепторы для значительного числа гормонов и ферменты, участвующие в образовании или метаболизме стероидных гормонов [Чубриева С.Ю. и соавт., 2008].

Важная роль адипокинов подтверждается тем фактом, что жировая ткань - крупнейший орган в теле человека, а это значит, что общее количество секретируемых ею БАВ могут оказывать значительное системное влияние на организм [Шварц В., 2009; Mattu H.S. et al., 2013]. При этом важно понимать, что различные адипокины могут оказывать как позитивное, так и негативное влияние на энергетический баланс и тканевой гомеостаз [Ройтберг Г.Е. и соавт., 2010; Andreasson A.N. et al., 2012; Ливзан М.А. и соавт., 2014]. Молекулярные механизмы действия адипокинов изучены недостаточно. Известно, что один и тот же адипокин может обладать как аутокринным и паракринным действием, которые опосредованы связыванием с набором мембранных рецепторов, расположенных на клетках жировой ткани, так и эндокринным влиянием в связи с

наличием мембранных рецепторов на клетках других удаленных органов [Иванов В.В. и соавт., 2013; Jung U.J. et al., 2014].

Эволюция взглядов на роль жировой ткани в организме произошла за достаточно короткий исторический промежуток времени, в течение которого представления о функциональном предназначении секретируемых ею факторов еще формируются. Этим объясняются противоречивые результаты исследований последних лет, что является основанием для дальнейшего изучения роли дисбаланса адипокинов в патогенезе ожирения, МС и ассоциированных с ним заболеваний.

В связи с этим мы в своей работе уделили большое внимание изучению роли адипокинов (лептина, адипонектина, висфатина и резистина) в патогенезе воспаления на системном (кровь) и локальном (жировая ткань) уровнях при МС, предположив, что вклад жировой ткани в воспалительный ответ на системном уровне реализуется при участии выделяемых ею гормонов.

При сравнительном анализе гормональной активности жировой ткани у пациентов с МС и группы сравнения было обнаружено, что пациенты с МС отличались более высоким уровнем лептина и более низким уровнем адипонектина в сыворотке крови, что согласуется с данными источников литературы [Фильченков А.А. и соавт., 2007; Соколов Е.И. и соавт., 2008; Чубриева С.Ю. 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 (табл. 12) [Lee J.H et al., 2003; Kamin D. et al., 2005; Баранова А.В., 2008; Драпкина О.М. и соавт., 2011].

Лептин относится к наиболее изученным адипокинам. Это протеин, принадлежащий к семейству цитокинов, состоящий из 167 аминокислот, основной эффект которого направлен на подавление аппетита и расход энергии в организме. Известно, что МС и ожирение сопровождаются гиперлептинемией и

лептинорезистентностью [Кучер А.Г. и соавт., 2005; Yang R. et al., 2007; Драпкина О.М. и соавт., 2011]. На основании этого гиперлептинемия можно считать еще одним компонентом, сопряженным с МС, который вносит вклад в формирование не только сердечно-сосудистой патологии, но и расценивается как фактор риска развития других социально значимых заболеваний [Бабак О.Я. и соавт., 2009; Цаллагова Е.В. и соавт., 2010; Ellerhorst J.A. et al., 2010; Вигель А.К., 2012; Но G.Y. et al., 2012; Квиткова Л.В. и соавт., 2013; Булатова И.А. и соавт., 2014]. Значительная роль этого адипокина в патогенезе МС подтверждается обнаруженными нами статистически значимыми различиями ряда маркеров МС в группах пациентов, выделенных по уровню лептина в сыворотке крови (табл. 18), а также большим числом сильных положительных взаимосвязей между уровнем лептина и клинико-лабораторными показателями МС (табл. 13). Известно, что лептин стимулирует активацию симпатoadренальной системы, которая лежит в основе инсулинорезистентности и АГ [Lusting R.H. et al., 2004; Ройтберг Г.Е. и соавт., 2010; Красильникова Е.И. и соавт., 2011; Леженко Г.А. и соавт., 2011], что объясняет наши данные о взаимосвязи гиперлептинемии с уровнем систолического АД и инсулинорезистентностью [Yadav A. et al., 2013]. Установленные нами положительные взаимосвязи концентрации лептина с уровнем маркеров воспаления (СРБ, неоптерин, фибриноген) в сыворотке крови, свидетельствуют об описанном в литературе свойстве лептина стимулировать клеточный иммунитет и влиять на продукцию провоспалительных цитокинов, способных регулировать синтез острофазовых белков печенью [Tsai A.G. et al., 2008; Leon-Cabrera S. et al., 2013; Gerner R.R. et al., 2013; Sanches P.L. et al., 2014].

Адипонектин – комплементподобный протеин, секретируемый белой жировой тканью (преимущественно подкожной) и участвующий в регуляции энергетического гомеостаза организма. У здоровых людей адипонектин предотвращает возникновение сосудистых и метаболических нарушений, которые могут быть вызваны целым рядом факторов, включая низкую двигательную

активность и пищевую нагрузку [Чубриева С.Ю. и соавт., 2008; Драпкина О.М. и соавт., 2011; Коваль С.Н. и соавт., 2011]. Установлено, что его концентрация в сыворотке крови у пациентов с АГ [Mallamaci F. et al., 2002], с ожирением [Matsuzawa Y. et al., 2004], СД 2 типа и разными проявлениями атеросклероза [Kumada M. et al., 2003; Kadowaki T. et al., 2006; Han S. et al., 2007; Демидова Т.Ю. и соавт., 2009] существенно ниже, чем у здоровых людей. Полученные нами результаты о статистически значимом преобладании концентрации адипонектина в сыворотке крови лиц контрольной группы по сравнению с пациентами с МС (табл. 12) согласуются с вышеуказанным утверждением и с результатами других исследователей [Танянский Д.А. и соавт., 2008; Митрошина Е.В., 2011]. Обнаруженные нами отрицательные статистически значимые взаимосвязи уровня адипонектина с антропометрическими параметрами, характеризующими выраженность абдоминального ожирения (ОТ, СД, ОВЖТ), маркерами нарушения углеводного обмена (концентрацией инсулина и индексом НОМА-IR), показателями липидного спектра (ТАГ), положительная корреляция с концентрацией ЛПВП, а также отрицательная взаимосвязь с концентрацией вчСРБ (табл. 13), согласуются с данными литературы, в которых описываются антидиабетические, антиатерогенные и противовоспалительные эффекты данного адипокина [Ouchi N. et al., 2007; Пальцева Е.М. и соавт., 2009; Caselli Ch. et al., 2012; Ohashi K. et al., 2012; Saxena A. et al., 2012; Yadav A. et al., 2013].

Результаты исследований патогенетической роли резистина и висфатина при МС и ассоциированных с ним заболеваний противоречивы, что объясняет наш интерес к этой проблеме.

Резистин был обнаружен в 2001 году и позже был назван «гормоном инсулинорезистентности». Зарубежными исследователями на модели лабораторных животных с ожирением и СД 2 типа было установлено, что резистин в больших количествах секретируется жировыми клетками и имеет прямую взаимосвязь с инсулинорезистентностью. Однако исследования на людях

не подтвердили эти данные [Lee J.H et al., 2003; Kamin D. et al., 2005; Шварц В., 2009; Драпкина О.М. и соавт., 2011], что соответствует нашим результатам (табл. 12, 13), в которых мы не обнаружили статистически значимых различий у пациентов с МС и группы контроля концентраций этого адипокина, а также ни одной статистически значимой взаимосвязи последней с компонентами МС. Подобные разночтения могут объясняться тем, что жировые клетки человека в отличие от животных продуцируют значительно меньше резистина, что затрудняет его выделение из организма человека. Сигнальные пути резистина заметно различаются у человека и лабораторных животных между собой, так как семейство резистиноподобных белков характеризуется низкой степенью консервативности [Баранова А.В., 2008]. С другой стороны, ряд исследователей отводят резистину достаточно весомую роль в формировании метаболических и сосудистых нарушений в организме человека, так как подтверждают взаимосвязь концентраций сывороточного резистина с ИМТ и инсулинорезистентностью [Redinger R.N. et al., 2007; Abate N. et al., 2014]. Также была доказана связь между распространением ИБС, развитием диабетической нефропатии и высоким уровнем резистина в популяции американских индейцев [Burnett M.S. et al., 2006]. В одном из исследований были выявлены позитивные взаимосвязи концентрации сывороточного резистина с концентрацией ТАГ, ОТ, САД и риском развития ССЗ. В другой работе была обнаружена взаимосвязь уровня резистина в сыворотке крови с маркерами острой фазы воспаления. В то же время существует немало работ, в том числе и наши данные, не подтвердивших наличие связи между концентрацией резистина и выраженностью симптомов МС [Баранова А.В., 2008].

Висфатин – недавно выделенный адипокин, который синтезируется преимущественно в жировой ткани. Один из физиологических эффектов висфатина заключается в снижении уровня глюкозы, то есть он оказывает инсулиномиметические эффекты [Gunduz F.O. et al., 2011; Olszanecka-

Glinianowicz M. et al., 2012; Terra X. et al., 2012]. Его уровень повышен при ожирении и СД 2, при этом ряд исследователей описывает его протективные свойства и отрицательную взаимосвязь с маркерами воспаления и окислительного стресса [Баранова А.В., 2008; Araki S. et al., 2008, Шварц В., 2009]. Другие авторы, напротив, описывают участие этого адипокина в развитии атеросклеротического поражения и дестабилизации атеросклеротической бляшки [Школьник В.В. и соавт., 2009; Драпкина О.М. и соавт., 2011]. Выявленное нами отсутствие статистически значимых различий концентрации этого адипокина в сыворотке крови у пациентов с МС и у лиц контрольной группы и отрицательная взаимосвязь этого показателя с небольшим числом маркеров МС (ОТ/ОБ и НЭЖК и с концентрацией фибриногена, показателя, характеризующего системный воспалительный ответ) не позволяют с достаточной долей уверенности объяснить роль этого гормона жировой ткани в механизмах МС на данном этапе научного исследования (табл. 12, 13).

Таким образом, анализируя данные литературы и собственные результаты исследования, можно прийти к выводу о том, что биологические и патофизиологические эффекты резистина и висфатина в организме человека до конца не ясны; данная проблематика остается темой научных дискуссий.

При изучении роли адипокинового дисбаланса в патогенезе МС и ассоциированных с ним заболеваний нельзя 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, с одной стороны, с особенностями распределения жировой ткани, так как лептин и адипонектин преимущественно синтезируются адипоцитами подкожно-жировой ткани, и влиянием половых гормонов, с другой

стороны, - стимулирующим действием эстрогенов и прогестерона и подавляющим действием тестостерона [Combs T. et al., 2003; Миняйлова Н.Н. и соавт., 2009]. При этом некоторыми исследователями были установлены гендерные особенности взаимосвязи ряда адипокинов с инсулинорезистентностью [Бояринова М.А. и соавт., 2012].

Сравнительный анализ концентраций вышеперечисленных адипокинов у пациентов с МС (табл. 19), выделенных по полу, подтвердил данные литературы о статистически значимом преобладании уровня лептина и адипонектина у женщин; при этом существенной разницы значений концентрации резистина и висфатина мы не обнаружили. Корреляционный анализ, проведенный отдельно в группе мужчин и женщин, позволил установить некоторые особенности взаимосвязи гормонального статуса жировой ткани и компонентов МС (табл. 20, 21). Поскольку у мужчин было обнаружено значительно больше отрицательных статистически значимых взаимосвязей концентрации адипонектина и отсутствие положительных взаимосвязей уровня лептина с маркерами воспаления, можно считать, что в развитии связанного с МС воспаления для мужчин низкий уровень адипонектина имеет большее значение, чем для женщин.

В настоящее время хорошо известно, что синтез белков острой фазы печенью регулируется цитокинами – регуляторными белками, синтезируемыми преимущественно иммуннокомпетентными клетками, определяющими интенсивность иммунных реакций, включая воспаление и особенности межклеточной кооперации [Ярилин А.А., 1997, 1999, 2001; Симбирцев А.С., 2004; Хаитов Р.М., 2006]. Концентрацию про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с МС и с ассоциированными с ним заболеваниями, как правило, исследовали в сыворотке крови. Известно, что уровни концентраций цитокинов в кровотоке отражают текущее состояние иммунной системы и развития защитных реакций *in vivo*. Уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови отражает активность воспалительного ответа при разных группах заболеваний, в

том числе заболеваниях, ассоциированных с МС. Наши данные о статистически значимом преобладании концентраций ряда провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ ) в сыворотке крови у пациентов с МС, по сравнению с контролем (табл. 22) и статистически значимая положительная взаимосвязь этих показателей с индексом массы тела, подтверждают значительное участие этих цитокинов патогенезе данного симптомокомплекса.

Недостатком определения концентраций цитокинов в сыворотке крови является непродолжительный период их жизни и способность связываться с различными белками, что отчасти объясняет противоречивые результаты разных исследователей и затрудняет широкое внедрение этих методов в клиническую практику. Кроме того, эти данные не позволяют оценить вклад тех или иных клеточных популяций в воспалительный ответ на системном уровне [Дружинина Ю.Г. и соавт., 2009].

Для установления клеточных механизмов воспаления при изучаемом нами патологическом процессе произведена оценка цитокинпродуцирующей способности мононуклеарных лейкоцитов крови (табл. 23). Выявленная в данном исследовании повышенная спонтанная продукция провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  и хемокин MCP-1) мононуклеарными лейкоцитами у пациентов с МС (табл. 23), свидетельствует об активации этой клеточной популяции, что характерно для умеренно выраженного воспалительного процесса. Наряду с этим, данный факт частично объясняет повышенный уровень перечисленных выше 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.

Корреляционный анализ позволил определить роль цитокинпродуцирующей активности мононуклеарных лейкоцитов крови в механизмах развития МС и ее вклад в воспалительный ответ. Нами установлено, что провоспалительные цитокины (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  и MCP-1)

имеют положительные взаимосвязи с теми или иными компонентами МС (табл. 24). Положительные корреляции концентраций провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  и MCP-1) в супернатантах мононуклеарных лейкоцитов 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 свидетельствует также, установленная нами, положительная взаимосвязь концентрации в сыворотке крови лептина со спонтанной продукцией TNF- $\alpha$  и MCP-1 и отрицательная взаимосвязь уровня резистина со спонтанной продукцией IL-4 (табл. 24), а также результаты сравнительного анализа спонтанной продукции цитокинов мононуклеарными лейкоцитами крови в группах пациентов с МС, выделенных по уровню лептина в сыворотке крови (табл. 25). Так, у пациентов с гиперлептинемией было установлено статистически значимое преобладание концентраций большинства провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , MCP-1) в супернатантах культур мононуклеарных лейкоцитов, что согласуется с точкой зрения о способности лептина стимулировать клеточный иммунитет и оказывать влияние на продукцию провоспалительных цитокинов [Драпкина О.М. и соавт., 2011; Leon-Cabrera S. et al., 2013; Булатова И.А. и соавт., 2014].

При изучении роли гормонального статуса жировой ткани в механизмах воспаления мы определили гендерные особенности. Установлено, что и у мужчин, и у женщин адипокиновый дисбаланс взаимосвязан с уровнем спонтанной продукции TNF- $\alpha$  и MCP-1. Однако для первых наибольшее значение имеет гипoadипонектинемия, а для вторых – гиперлептинемия. Данный раздел исследования является приоритетными и может лечь в основу разработки

патогенетически обоснованной терапии МС, направленной на коррекцию воспаления и адипокинового дисбаланса с учетом гендерных особенностей.

Взаимосвязь высокой концентрации ряда цитокинов (IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$  и MCP-1) в супернатантах мононуклеарных лейкоцитов крови с повышенным уровнем систолического артериального давления отчасти согласуется с данными литературы и характеризует участие воспаления в патогенезе АГ [Шаврин А.П. и соавт., 2006; Драпкина О.М. и соавт., 2011].

Прямая статистически значимая взаимосвязь абсолютного большинства изученных нами цитокинов с показателями липидного спектра объясняется свойством окисленных липопротеинов низкой плотности связываться CD36-рецепторами на иммунокомпетентных клетках, что приводит к усилению ими продукции цитокинов [Инжутова А.И., 2009; Silverstein R.L., 2010; Kennedy D.J. et al., 2011].

В последнее время широко обсуждается вопрос о взаимосвязи инсулинорезистентности с маркерами воспаления [Campos S.P. et al., 1992; Fernandes-Real J.M. et al., 2003; Gaillard S. et al., 2007]. Полученные нами результаты о прямой статистически значимой корреляции между уровнем спонтанной продукции ряда цитокинов и индексом HOMA-IR также не противоречат этому положению.

Хорошо известно, что провоспалительные цитокины обладают способностью стимулировать синтез белков острой фазы клетками печени. Повышенный уровень острофазовых белков у пациентов с МС (табл. 11) можно объяснить влиянием цитокинов. Это предположение подтверждает и прямая статистически значимая взаимосвязь уровня некоторых провоспалительных цитокинов в супернатантах мононуклеарных лейкоцитов крови (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  и MCP-1) с концентрацией в сыворотке крови СРБ, фибриногена и неоптерина (табл. 24). При этом наибольшее влияние на продукцию клетками печени СРБ, вероятно, оказывает IL-6 [Мустафина О.Е. и соавт., 2008; Фонсека В., 2011], о чем

свидетельствует проведенный нами сравнительный анализ спонтанной продукции цитокинов мононуклеарными лейкоцитами в группах пациентов с разной степенью сосудистого риска.

Известно, что СРБ, связываясь с модифицированными ЛПНП, сам может активировать мононуклеарные лейкоциты и стимулировать продукцию ими провоспалительных цитокинов [Фрейдлин И.С. и соавт., 1999].

Результаты исследований последних лет свидетельствуют о важной роли иммунного воспаления и окислительного стресса в развитии заболеваний, ассоциированных с МС (СД 2, ИБС и др.) [Кулинский В.И., 1999; Аметов А.С. и соавт., 2011]. Важнейшей особенностью адаптивной системы иммунитета является избирательное вовлечение в иммунный ответ иммунокомпетентных клеток, экспрессирующих рецепторы к определенным антигенным детерминантам. Известно также, что при воспалении усиление свободно-радикального окисления сопровождается увеличением наработки АФК, играющих важную роль в регуляции сигнальных систем клетки [Часовских Н.Ю. и соавт., 2009]. Для того, чтобы оценить функциональную активность мононуклеарных лейкоцитов, определяли уровень спонтанной продукции АФК лимфоцитами и моноцитами крови у пациентов с МС и группы сравнения.

Существуют неоспоримые доказательства того, что у пациентов с СД 2 и ИБС обнаруживается воспаление низкой степени выраженности за годы до первых клинических проявлений [Палеев Ф.Н. и соавт., 2009]. В связи с этим рядом ученых проводились исследования, направленные на установление роли разных популяций иммунокомпетентных клеток и их функциональной активности в патогенезе социально значимых заболеваний, ассоциированных с МС. Однако различия в дизайне и используемых методах исследования затрудняют сопоставление результатов, и имеющиеся на сегодня данные носят неоднозначный и даже противоречивый характер, особенно в отношении субпопуляционного состава лимфоцитов [Tanigawa T. et al., 2004; Пичугина Л.В.,

2008; Гусова З.Р., 2010; Phillips A.C. et al., 2010; Беляева И.Г. и соавт., 2011; Гусова З.Р. и соавт., 2012; Литвинова Л.С. и соавт., 2012]. Именно поэтому исследование фенотипического профиля лимфоцитов при заболеваниях неинфекционной природы в настоящий момент находится на этапе формирования банка данных.

Проведенный нами анализ показателей, характеризующих субпопуляционный состав мононуклеарных лейкоцитов крови у пациентов с МС, позволил констатировать факт изменения параметров, отражающих способность мононуклеарных лейкоцитов экспрессировать маркеры клеточной дифференцировки. Обнаруженное нами статистически значимое преобладание количества CD4+лимфоцитов и уровня спонтанной продукции АФК как лимфоцитами, так и моноцитами у пациентов с МС по сравнению с контролем (табл. 28, рис. 12), 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. 29, 30). Статистически значимая положительная взаимосвязь удельного веса CD36+моноцитов крови с уровнем инсулина и индексом НОМА-IR соответствует точке зрения о том, что CD36 является маркером инсулинорезистентности.

Статистически значимая взаимосвязь уровня спонтанной продукции АФК и количества CD4+лимфоцитов, CD36+моноцитов является еще одним доказательством участия этих клеточных популяций в изучаемом нами патологическом процессе. По данным литературы взаимодействие окисленных ЛПНП с иммунокомпетентными клетками осуществляется посредством CD36-рецепторов, следствием этого является активация последних, проявляющаяся повышенной продукцией ими цитокинов и АФК [Инжутова А.И., 2009; Silverstein R.L., 2010].

Особенностью воспалительного процесса при МС является обнаруженная нами взаимосвязь уровня экспрессии CD-маркеров и спонтанной продукции АФК с концентрацией адипокинов в сыворотке крови. Значительное влияние лептина на вышеперечисленные показатели выявлены при их сравнительном анализе у пациентов с МС с разным уровнем лептина в сыворотке крови (табл. 31). Корреляционный анализ позволил нам также обнаружить половые различия. У мужчин обнаружена обратная статистически значимая взаимосвязь уровня адипонектина и спонтанной продукции АФК моноцитами крови, а у женщин - уровень спонтанной продукции АФК моноцитами и лимфоцитами имел положительную корреляцию со степенью гиперлептинемии. Положительная взаимосвязь уровня лептина и висфатина у женщин с относительным количеством CD4+лимфоцитов и CD36+моноцитов свидетельствует о влиянии адипокинов также и на дифференцировку клеток, что отчасти согласуется с результатами других исследователей [Салихова А.Ф. и соавт., 2013].

Таким образом, воспалительный процесс при изучаемом нами симптомокомплексе отличается типичными проявлениями воспалительной реакции, характерной для воспаления любой локализации и природы, а также имеет ряд особенностей.

К общим закономерностям воспаления в данном случае можно отнести: участие в этом процессе иммунокомпетентных клеток, повышение их функциональной активности, которое проявляется увеличением спонтанной продукции АФК и ряда провоспалительных цитокинов и, как следствие, повышение концентрации последних и белков острой фазы в сыворотке крови.

Результаты, полученные нами на этом этапе исследования, позволили также выделить ряд особенностей течения воспалительного процесса при МС. Так, обнаруженные нами изменения характеризуют воспалительный процесс низкой степени выраженности, тесно связанный с метаболическими нарушениями. Нередко в литературе такой вид воспаления носит название «метаболического»,

то есть триггерами этого процесса являются не инфекционные агенты, а нутриенты и продукты метаболизма [Васюкова О.В. и соавт., 2012]. Установлена также не только значительная роль адипокинового дисбаланса в механизмах МС и воспаления у данной категории больных, но и изучены гендерные особенности. При этом для мужчин в развитии вышеперечисленных патологических проявлений наибольшее значение имеет гипoadипонектинемия, а для женщин – гиперлептинемия.

Результаты данного раздела исследования имеют не только фундаментальное значение, но могут лечь в основу разработки патогенетически обоснованной терапии МС, направленной на коррекцию адипокинового дисбаланса с учетом гендерных особенностей.

Роль воспаления жировой ткани в патогенезе МС и реализации воспалительного ответа на системном уровне будет рассмотрена в следующем разделе.

#### **4.2. 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 [Shah A. et al., 2008; Ikedika D. et al., 2010; Kawasaki N. et al., 2012]. Об этом свидетельствуют изменения висцеральной жировой ткани воспалительного характера, обнаруженные, главным образом, на модели лабораторных животных с ожирением. 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; Vachharajani V. et al., 2009; Holland W.L. et al., 2011]. Последовательность событий, которые приводят к воспалению жировой ткани, и их регуляция, пока еще плохо изучены [Sun S. et al., 2012].

Хорошо известно, что масса жировой ткани зависит как от числа, так и от размера адипоцитов. Количество адипоцитов устанавливается в молодом возрасте и изменения массы жировой ткани сопряжены с изменением размеров жировых клеток [Vachharajani V. et al., 2009; Sun K. et al., 2011]. Известно, что большинство случаев ожирения, формирующегося у взрослых людей, связано с гипертрофией адипоцитов. Результаты наших сопоставлений согласуются с результатами других исследований, свидетельствующих о том, что увеличенные адипоциты – это фактор ожирения, наиболее тесно коррелирующий с инсулинорезистентностью [Kadowaki T. et al., 2006; Nishimura S. et al., 2009].

При ожирении на фоне увеличения объема жировой ткани происходит рост количества кровеносных сосудов, фибробластов и иммунокомпетентных клеток в ней [Пальцев М.А. и соавт., 2013; Zhao D. et al., 2013]. Убедительные доказательства того, что ожирение сопровождается воспалением жировой ткани с вовлечением в этот процесс клеток иммунной системы получены в ряде зарубежных исследований на материале лабораторных животных. Доказано также, что инфильтрация макрофагами висцерального жира существенно выше, чем подкожного и прямо коррелирует со степенью ожирения [Шварц В., 2009].

Одним из важных компонентов воспаления является нарушение микроциркуляции, связанное с изменением реологических свойств крови, вследствие чего развивается гипоксия [Hosogai N. et al., 2007; Шварц В. 2009; Yin J. et al., 2009; Ye J., 2009]. Гистологическое исследование показало, что в препаратах жировой ткани сальника у пациентов с МС имеются нарушения микроциркуляции в виде венозной гиперемии и стаза в капиллярах (рис. 14), что может быть признаком нарушения оттока крови из данного региона. Это, в свою очередь, способствует нарушению трофики жировой ткани, изменяет миграцию

лейкоцитов, поддерживает воспалительный процесс и способствует развитию заболеваний, связанных с ожирением [Шварц В., 2009].

Обнаружено статистически значимое преобладание размеров адипоцитов и степени инфильтративных изменений в жировой ткани у пациентов с МС, по сравнению с группой сравнения (пациентами без признаков МС) (табл. 35), что не противоречит данным литературы.

В проведенном нами исследовании установлена особенность взаимосвязи диаметра адипоцитов, SD этого показателя и инфильтративных изменений с выраженностью ряда компонентов МС в зависимости от уровня концентрации лептина в сыворотке крови (табл. 36, 37). Это подчеркивает сопряженность морфологических особенностей жировой ткани при ожирении с ее функциональной активностью. В этом разделе наше исследование не повторяет работы других авторов.

В настоящее время патогенез воспаления жировой ткани остается во многом неясным. Как воспаление любой другой локализации, воспалительный процесс в жировой ткани может быть как, направленным на поддержание гомеостаза, то есть необходимым для предупреждения дальнейшего развития ожирения, так и «патологическим», возникающим при прогрессировании ожирения. При этом считается, что различить эти две формы воспаления на данном этапе развития науки у конкретного пациента невозможно [Шварц В.Я., 2011]. В связи с этим, анализируя наши результаты, можно предположить, что наличие гиперлептинемии и определяет грань между воспалением как защитной реакции организма при ожирении и «патологическим» воспалением жировой ткани.

Открытие феномена воспаления жировой ткани и его значения как связующего звена между ожирением и его последствиями определяют повышенный интерес клиницистов и исследователей к проблеме терапевтического воздействия на этот процесс. Лечение и профилактика ожирения, метаболического синдрома и ассоциированных с ним социально-

значимых заболеваний сегодня проводится без учета воспаления жировой ткани [Шварц В., 2009]. Причинами этого могут быть как отсутствие понимания механизмов инфильтрации иммунокомпетентными клетками жировой ткани, так и отсутствие диагностических маркеров активности этого процесса.

В большинстве клинических работ противовоспалительное действие терапевтических факторов определяли косвенно: на основании уменьшения в крови маркеров воспаления, улучшения баланса адипокинов и уменьшения проявлений заболеваний, ассоциированных с ожирением. Однако снижение концентрации маркеров воспаления и метаболических нарушений не обязательно может являться следствием влияния терапии на воспаление жировой ткани. Наиболее наглядным показателем уменьшения воспаления жировой ткани является снижение инфильтрации жировой ткани клетками воспаления. Тем не менее, необходимые для этого морфологические и гистохимические исследования жировой ткани у людей имеют понятные ограничения.

Анализ результатов патентного поиска и данных литературы показал, что на данный момент времени не известны способы диагностики МС, основанные на учете оценки активности воспалительного процесса в жировой ткани, как патогенетического компонента диагноза. Изучение источников литературы позволило нам также убедиться в том, что поиск взаимосвязи инфильтративных изменений в жировой ткани с уровнем маркеров воспаления в крови и изучение возможности использования этих показателей для диагностики воспаления в жировой ткани другими исследователями не проводились, что явилось основанием для данного раздела работы.

В связи с этим нами была предпринята попытка определения диагностической значимости клинико-лабораторных симптомов МС, включая маркеры системного воспаления, при оценке степени инфильтративных изменений жировой ткани. Для этого проводился логистический регрессионный анализ, который позволил обнаружить положительную статистически значимую

взаимосвязь количества инфильтратов в жировой ткани только с концентрацией неоптерина в сыворотке крови (патент на изобретение RU 2561039 от 27.07.2015 «Способ оценки активности воспаления жировой ткани при абдоминальном ожирении»).

Безусловно, неоптерин относится к неспецифическим маркерам воспаления, так как уровень его повышается при разных патологических процессах инфекционной и неинфекционной природы. Однако то, что в отличие от других белков острой фазы, синтезирующихся в печени, он образуется мононуклеарными лейкоцитами [Свиридов Е.А., Телегина Т.А., 2005; Кравчун П.Г., Габисония Т.Н., 2013], позволяет его называть «высокоспецифичным и высокочувствительным маркером активации макрофагов» [Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации ВНОК. Раздел 15].

Таким образом, результаты сравнительного анализа морфологических свойств жировой ткани в группах пациентов с абдоминальным ожирением с разным уровнем неоптерина в крови, а также статистически значимая взаимосвязь, установленная нами с помощью адекватных статистических приемов между количеством инфильтратов в жировой ткани, состоящих из иммунокомпетентных клеток – основных источников неоптерина и уровнем неоптерина в сыворотке крови при отсутствии подобной взаимосвязи с уровнем других неспецифических маркеров воспаления, является убедительным основанием для того, чтобы считать неоптерин – маркером воспаления жировой ткани при ожирении, легко определяемым в клинических условиях. А предлагаемый способ позволяет с высокой степенью достоверности диагностировать воспалительный процесс в жировой ткани при малой его инвазивности.

Хорошо известно, что жировая ткань представлена разными клеточными популяциями. Установлено, что она только на 50% состоит из зрелых адипоцитов, остальные 50% представлены другими клетками [Nishimura S. et al.,

2008; Шварц В., 2009]. Изучение функциональной роли разных клеточных популяций в процессе воспаления жировой ткани является приоритетным научным направлением патофизиологии жировой ткани в настоящее время, а также предметом научного поиска данного исследования.

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; Lee B-C. et al., 2014].

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). При этом 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 (табл. 38, рис. 17), что согласуется с результатами других авторов [Harman-Boehm I. et al., 2007; Баранова А.В., 2008]. Корреляционный анализ позволил установить взаимосвязь выраженности инфильтративных изменений жировой ткани и уровня экспрессии CD3, CD36 и CD68 (табл. 40), что подтверждает участие клеток, несущих эти рецепторы в патогенезе локального воспаления жировой ткани при МС.

CD36 представляет собой мембранный рецептор с большим количеством функций, в числе которых: регуляция метаболизма, энергии, накопления жира и дифференцировка адипоцитов. В виду того, что этот маркер экспрессируется на самых разнообразных клетках (моноцитах, макрофагах, адипоцитах, эндотелиальных клетках и тромбоцитах и т.д.) [Febbraio M. et al., 2001; Vokor S. et

al., 2010; Silverstein R.L., 2010; Yang Z. et al., 2011; Handberg A. et al., 2012; Alkhatatbeh M.J. et al., 2013], а иммуногистохимия не позволяет с высоким уровнем точности дифференцировать клеточные популяции, был использован метод проточной цитофлуориметрии для определения уровня экспрессии этого маркера изолированными адипоцитами и мезенхимальными стромальными клетками (МСК) жировой ткани. Данный методический прием позволил убедиться в том, что обе клеточные популяции в той или иной степени экспрессируют на себе CD36-маркер и у пациентов с МС, и группы сравнения, а также обнаружить тенденцию к увеличению уровня экспрессии этого рецептора МСК у пациентов с МС (табл. 39, рис. 27).

Взаимосвязь уровня экспрессии CD68 клетками в жировой ткани с массой тела пациентов и ОПЖТ, а также удельного веса CD36+МСК с концентрацией адипокинов в крови свидетельствует о диагностическом значении этих маркеров в изучаемом нами патологическом процессе и позволяет думать об ауто- и паракринном влиянии адипокинов на дифференцировку клеток жировой ткани.

Провоспалительный фенотип висцеральной жировой ткани изучался нами также путем оценки функциональной активности ряда клеточных популяций. Для этого производилось определение уровня спонтанной продукции про- и противовоспалительных цитокинов и АФК адипоцитами и МСК жировой ткани.

Воспаление всегда сопровождается окислительным стрессом, который определяется как нарушение соотношения между продукцией активных форм кислорода и антиоксидантными защитными факторами [Кулинский В.И., 1999; Часовских Н.Ю. и соавт., 2009; Иванов В.В. и соавт., 2013, 2014]. При этом механизм окислительного стресса в жировой ткани и способность к продукции АФК изолированными клеточными популяциями изучены недостаточно.

Обнаруженное нами статистически значимое преобладание уровня АФК как в адипоцитах, так и в МСК у пациентов с МС (табл. 41, рис. 29, 30), а также наличие большого числа статистически значимых взаимосвязей между уровнем

АФК в клетках жировой ткани и клинико-лабораторными симптомами МС, включая маркеры воспаления (вчСРБ) и адипокины (табл. 42), определяют диагностическую значимость данного показателя и дополняют имеющиеся на сегодня данные литературы по этому вопросу. Взаимосвязь уровня адипокинов и АФК свидетельствует о способности последних, помимо регуляторных функций, выполнять функции вторичных посредников гормонов [Picklo M. et al., 2012].

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 [Кашкин К.П., 1998; Симбирцев А.С., 2004].

Цитокины имеют ряд общих биохимических характеристик, к важнейшим из них относят: плейотропность и взаимозаменяемость биологического действия, отсутствие антигенной специфичности, проведение сигнала путем взаимодействия со специфическими клеточными рецепторами, формирование цитокиновой сети. Нормальное функционирование иммунной системы характеризуется физиологическим балансом продукции клетками цитокинов разных функций, образующих цитокиновую сеть, регулирующих не только интенсивность иммунных реакций, процессы пролиферации и дифференцировки клеток, но и особенности клеточных коммуникаций [Ярилин А.А., 1997, 1998, 2001; Кашкин К.П., 1998].

В большинстве своем цитокины, секретируемые клеткой, действуют локально. Их влияние распространяется паракринно (на клетки окружения), аутокринно на клетки, их продуцирующие, и, в меньшей степени, эндокринно (на клетки удаленных органов) [Ярилин А.А., 1997, 2001; Ревякина В.А., 2000]. Поскольку цитокины являются локальными медиаторами, более целесообразно измерять их уровни в соответствующих тканях (клетках). Из научной литературы известно, что цитокинопосредованная межклеточная кооперация играет

ключевую роль в регуляции клеточного гомеостаза. При этом наиболее удобной моделью для изучения этого механизма является иммунная система. Жировую ткань, как орган, состоящий из нескольких клеточных популяций, и ее воспаление при ожирении с таких позиций стали изучать совсем недавно, главным образом, зарубежные исследователи [Weisberg S.P. et al., 2003; Suganami T. et al., 2005; Nguyen, M.T. et al., 2007]. Однако различия в дизайне и используемых методах исследования затрудняют сопоставление результатов, и имеющиеся на сегодня данные носят неоднозначный характер.

Для решения задачи определения провоспалительной активности висцеральной жировой ткани и характера цитокинопосредованных нарушений межклеточной кооперации при МС произведена оценка спонтанной продукции ряда цитокинов, обладающих противо- и провоспалительным действием в суточных супернатантах клеток жировой ткани.

На данном этапе предпринятого нами исследования 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. Это соответствует положению о том, что жировая ткань – орган иммунной системы [Шварц В., 2009]. 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), целого ряда провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-8, MCP-1) (табл. 43, рис. 31, 32, 33). 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 биоптатом ЖТ при МС и абдоминальном ожирении обусловлен иммунокомпетентными клетками, которые были обнаружены нами в жировой ткани на предыдущем этапе исследования при использовании гистологического и иммуногистохимического методов.

Диагностическая значимость цитокинового репертуара жировой ткани подтвердилась большим числом взаимосвязей концентраций цитокинов в супернатантах с компонентами МС (табл. 44, 45), включая маркеры воспаления в крови, что характеризует вклад воспаления жировой ткани в общую воспалительную реакцию.

Как было уже сказано выше, характерным свойством цитокинов является полифункциональность (плейотропность) биологического действия, при котором одни и те же цитокины, воздействуя на клетки разного типа или на клетки, находящиеся в разных фазах клеточного цикла, вызывают различные и даже противоположные эффекты [Карзакова Л.М., 2009]. Этим феноменом можно объяснить большое число обратных корреляций между уровнем спонтанной продукции IL-6 как биоптатом ЖТ, так и адипоцитами и МСК, с одной стороны, и с компонентами МС и маркерами острой фазы воспаления, - с другой (табл. 44).

IL-6 относится к числу наиболее изученных провоспалительных цитокинов. В последнее десятилетие установлена роль этого цитокина в регуляции обмена веществ [Шварц В., 2009; Hashizume M. et al., 2011; Иванов В.В. и соавт., 2013]. При МС и ожирении концентрация в крови IL-6 повышается, что подтверждено и нашим исследованием на предыдущем этапе, обнаружившим не только высокий уровень продукции этого цитокина мононуклеарными лейкоцитами крови, но и установило сильные положительные взаимосвязи с большим числом клинико-лабораторных маркеров МС (табл. 24).

Считается, что жировая ткань является вторым по величине после иммунной системы источником IL-6 и продуцирует до 10-35% циркулирующего цитокина в крови [Шварц В., 2009]. Однако результаты проведенного нами корреляционного анализа и данные литературы [Шварц В., 2009; Shachar I. et al., 2013], в которых описан дуальный эффект этого цитокина, позволяют полагать, что IL-6 обладает противовоспалительным действием в жировой ткани, в отличие от его провоспалительной роли в крови.

Считается, что размеры адипоцитов – важная детерминанта продукции биологически активных веществ, которые наиболее активно синтезируются в гипертрофированных клетках большого размера [Santos M. et al., 2006; Пальцев М.А. и соавт., 2013]. Корреляционный анализ позволил обнаружить ряд статистически значимых взаимосвязей между уровнем спонтанной продукции некоторых провоспалительных цитокинов адипоцитами (IL-1 $\beta$ , INF- $\gamma$ ) и их диаметром, что подтверждает точку зрения о том, что цитокинсекретирующая активность клеток жировой ткани определяется ее морфологическими свойствами. Установленная нами статистически значимая положительная взаимосвязь уровня спонтанной продукции IL-8 с количеством инфильтратов объясняет участие этого хемокина в привлечении иммунокомпетентных клеток из крови в жировую ткань. Это позволяет его считать не только посредником между адипоцитами и клетками иммунной системы, но маркером локального воспаления жировой ткани при МС.

Провоспалительные свойства IL-8 и его способность влиять на содержание АФК в адипоцитах подтвердил корреляционный анализ, обнаруживший положительную взаимосвязь между этими показателями. И, напротив, отрицательная корреляционная взаимосвязь уровня спонтанной продукции IL-6 с уровнем АФК в адипоцитах свидетельствуют о показанном нами на предыдущем этапе исследования противовоспалительном и антиоксидантном эффектах IL-6 в жировой ткани.

Для установления особенностей аутокринной и паракринной регуляции межклеточного взаимодействия производились многочисленные корреляционные сопоставления (табл. 46-50), которые позволили сделать заключение о том, что цитокинопосредованная межклеточная кооперация при воспалении жировой ткани реализуется путем синергического и антагонистического влияния разных пар цитокинов.

Анатомические особенности жировой ткани, а именно хорошая иннервация и развитое кровоснабжение, объясняют установленное нами эндокринно регулируемое взаимодействие между клетками жировой ткани и мононуклеарными лейкоцитами крови (табл. 51).

Известно, что ожирение, как и МС, компонентом которого оно является, возникает вследствие наследственной предрасположенности, влияния факторов окружающей среды и образа жизни. Степень участия этих факторов в стремительной распространенности ожирения продолжает интересовать современных ученых.

Проблема генетической детерминации МС и ожирения пока еще не нашла конструктивного решения, имеется много дискуссионных аспектов. Широко обсуждается вопрос о генетической предрасположенности к продукции тех или иных цитокинов и адипокинов клетками жировой ткани [Пальцев М.А. и соавт., 2013].

Для установления значения генетических факторов в развитии, изучаемого нами патологического процесса, проводилась оценка уровня экспрессии мРНК ряда адипокинов и цитокинов клетками жировой ткани. Было установлено, что висцеральная жировая ткань обладает способностью экспрессировать мРНК всех исследуемых адипоцитокинов в обеих группах (*IL-1*, *IL-6*, *IL-8*, *TNF- $\alpha$* , *Leptin*, *Visphatin*, *Resistin*, *Adipoq*). Однако статистически значимые различия были обнаружены только по уровню экспрессии адипонектина *Adipoq* (ген

адипонектина): уровень экспрессии мРНК этого адипокина у пациентов с МС был существенно ниже [Litvinova L. et al., 2014].

Ген адипонектина экспрессируется зрелыми адипоцитами. По данным группы авторов [Fain J.N. et al., 2004], у взрослых людей ген *Adipoq* экспрессируется преимущественно в подкожной жировой ткани, и его экспрессия снижена при ожирении. Рядом авторов [Xiaonan L. et al., 2008; Косыгина А.В. и соавт., 2010] было выявлено, что у детей с избыточной массой тела экспрессия адипонектина снижена в висцеральной жировой ткани. Наши результаты согласуются с данными этих литературных источников. Таким образом, гипоэкспрессия гена адипонектина в жировой ткани не только является дополнительным фактором риска развития ожирения и МС, но и может объяснить роль гипoadипонектинемии в развитии воспаления у мужчин.

Отсутствие статистически значимых различий в группах по уровню экспрессии генов других адипокинов и цитокинов, можно объяснить, с одной стороны, небольшой выборкой пациентов, с другой стороны, эти результаты могут быть основанием для заключения о том, что в развитии метаболических и воспалительных проявлений при изучаемом нами симптомокомплексе, первостепенное значение имеют не генетические, а поведенческие факторы. О чем свидетельствует неутешительная статистика о росте распространенности социально значимых заболеваний, ассоциированных с МС и смертности от их осложнений в последние два десятилетия [Potenza M.V. et al., 2009; Маколкин В.И., 2010].

Таким образом, данный раздел диссертационной работы позволяет сделать следующие выводы:

Во-первых, к морфологическим признакам ожирения и воспаления жировой ткани при МС следует отнести: анизоцитоз адипоцитов, нарушение микроциркуляции жировой ткани, инфильтрацию последней иммунокомпетентными клетками.

Во-вторых, прямая взаимосвязь уровня экспрессии CD3, CD36, CD68-маркеров с количеством инфильтратов (морфометрический показатель) позволяет считать, что в формировании клеточных инфильтратов в жировой ткани принимают участие CD3+лимфоциты, а также CD36+ и CD68+макрофаги. Однако наибольшее диагностическое значение при МС обнаружил уровень экспрессии CD68, который также может дополнить панель молекулярных маркеров воспаления жировой ткани при данном симптомокомплексе.

В-третьих, висцеральная жировая ткань и изолированные ее клеточные популяции (адипоциты и МСК) обладают способностью к спонтанной продукции цитокинов: провоспалительных (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ ), хемокинов (IL-8 и MCP-1) и противовоспалительных (IL-4 и IL-10). Концентрации ряда цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-8 и MCP-1) статистически значимо взаимосвязаны с клинико-лабораторными симптомами МС и могут быть представлены в качестве молекулярных маркеров воспаления жировой ткани.

- Цитокинсекретирующая функция жировой ткани отчасти определяется ее морфологическими свойствами, в большей степени диаметром адипоцитов.

- Цитокинопосредованная ауто-, пара- и эндокринная регуляция межклеточных взаимодействий реализуется посредством синергического и антагонистического влияния разных сочетаний цитокинов.

Нами также была оценена роль дисбаланса адипокинов в сыворотке крови в механизмах воспаления при МС. Установлено, что наиболее значимыми в патогенезе МС являются гиперлептинемия и гипoadипонектинемия. При этом обнаружено, что гиперлептинемия является важным условием положительной взаимосвязи морфологических параметров воспаления жировой ткани с клинико-лабораторными симптомами МС.

Логистический регрессионный анализ позволил установить, что из всех изучаемых нами маркеров воспаления именно концентрация неоптерина в сыворотке крови имеет прямую взаимосвязь со степенью инфильтративных

изменений в жировой ткани и может быть предложена в качестве диагностически значимого маркера воспаления жировой ткани, легко определяемого в клинических условиях.

Оценка уровня АФК в клетках жировой ткани позволяет сделать заключение о том, что усиление свободнорадикального окисления, как правило, сопровождающего воспаление любой локализации, является важным звеном патогенеза воспаления жировой ткани при МС. При этом содержание АФК в адипоцитах и МСК также можно отнести к списку молекулярных маркеров воспаления жировой ткани при данном патологическом процессе.

Оценка уровня экспрессии мРНК ряда адипокинов и цитокинов в жировой ткани показала статистически значимое преобладание уровня экспрессии мРНК адипонектина в группе пациентов без признаков МС, при этом гипоэкспрессию гена адипонектина в жировой ткани можно считать дополнительным маркером воспаления жировой ткани. Все, вышеперечисленное, позволяет установить общие закономерности межклеточного взаимодействия при воспалении жировой ткани, которые проявляются тем, что в процессе принимают участие иммунокомпетентные клетки (лимфоциты и макрофаги) и выделяемые ими цитокины, что характерно для воспаления любой локализации. Особенности межклеточных коммуникаций при изучаемом нами процессе воспаления является то, что в качестве триггеров выступают не инфекционные агенты, а нутриенты и продукты метаболизма, при этом клетки жировой ткани (МСК и адипоциты) приобретают провоспалительную активность, выделяют биологически активные вещества (гормоны, цитокины, хемокины и АФК), чем привлекают в жировую ткань иммунокомпетентные клетки.

Механизм воспаления при МС, отражающий вклад воспаления жировой ткани представлен на рисунке 40.

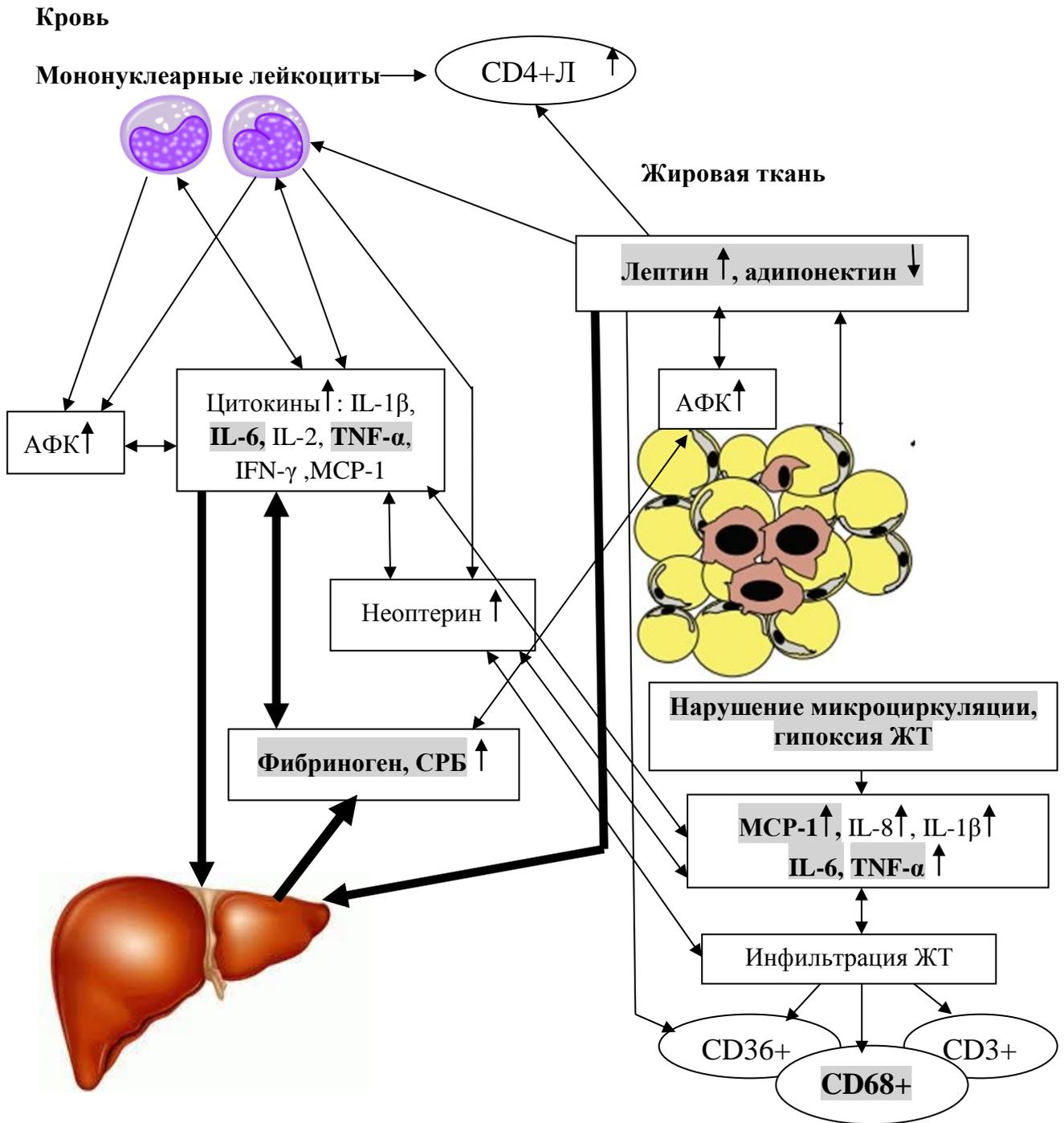


Рис. 40. Патогенез воспаления при метаболическом синдроме: вклад воспаления жировой ткани в воспалительный ответ на системном уровне (по данным Hosogai N. et al., 2007; Harman-Boehm I. et al., 2007; Kalurahana N.S. et al., 2011; Фонсека В., 2011) (выделено жирным и цветом) и по результатам собственных исследований

### **4.3. Качество жизни пациентов с метаболическим синдромом: 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; Tsai A.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. Обнаруженные нами более низкие показатели КЖ пациентов с МС по сравнению с контролем были вполне ожидаемы (табл. 53, 55 и рис. 34) и согласуются с данными литературы [Кашерининов Ю.А. и соавт., 2004; Воронкова Н.Б. и соавт., 2005].

Для установления взаимосвязи уровня КЖ пациентов и компонентов МС проводили корреляционный анализ (табл. 56). На первый взгляд влияние степени АГ и ожирения на уровень КЖ кажется более очевидным, чем взаимосвязь показателей КЖ с биохимическими маркерами МС. В ряде крупных исследований

получено, что на фоне снижения АД происходит прирост показателей КЖ в отношении физического функционирования (PF) и общего здоровья (GH) [Кашерининов Ю.А. и соавт., 2004]. Обращает на себя внимание взаимосвязь уровня САД со значениями по ряду шкал КЖ при одномоментном исследовании, к каковым можно отнести данное исследование на этом этапе, и подтверждает необходимость медикаментозной коррекции АД до целевых значений АД. Обнаруженные нами обратные корреляционные взаимосвязи антропометрических показателей, характеризующих степень абдоминального ожирения и показателей КЖ у данной категории больных, и среди групп пациентов с другой патологией по данным разных авторов, определяет актуальность проблемы избыточного веса [Кашерининов Ю.А. и соавт., 2004; Воронкова Н.Б. и соавт., 2005; Тепаева А.И., 2013]. Интересным нам кажется факт обратной связи уровня КЖ с концентрацией глюкозы в сыворотке крови, поскольку часть пациентов обследованы на фоне действия сахароснижающих препаратов, уровнем инсулина и индексом HOMA-IR. В то же время, взаимосвязь концентрации триацилглицеролов с показателями ряда шкал КЖ обнаружена в условиях отсутствия медикаментозного влияния на липидный состав плазмы крови. В связи с этим, изучение динамики показателей КЖ на фоне липостатической терапии, нам видится особенно актуальным и будет следующим этапом нашего исследования.

Отсутствие в доступной литературе убедительных данных о взаимосвязи показателей КЖ с адипокиновым дисбалансом и уровня маркеров воспаления стало основанием для проверки выдвинутой нами гипотезы о влиянии активности воспалительного процесса, усиления свободнорадикального окисления и адипокинового дисбаланса на уровень КЖ при МС. Для этого использовались ряд сопоставлений и статистических приемов.

Так, корреляционный анализ показал отрицательные взаимосвязи уровня КЖ по большинству шкал опросника MOS SF – 36<sup>®</sup> и концентраций всех белков острой фазы (вЧСРБ, фибриногена и неоптерина) (табл. 56). При этом из всех

лабораторных показателей наиболее сильные отрицательные взаимосвязи с максимальным числом шкал КЖ обнаружил именно вчСРБ. В пользу данной гипотезы сравнительный анализ качества жизни в группах пациентов с МС, выделенных по степени риска сосудистых событий, а именно существенно более низкий уровень КЖ по абсолютному большинству шкал в группе пациентов с МС с высоким риском развития сосудистых осложнений (вчСРБ $\geq$ 3,0 мг/л) в отличие от группы пациентов с низким и умеренным риском (вчСРБ $<$ 3,0 мг/л) (рис. 31).

Корреляционный анализ показал, что из всех изучаемых нами адипокинов взаимосвязь с уровнем КЖ по ряду шкал обнаружила только концентрация лептина (табл. 56). В связи с этим был оправдан сравнительный анализ уровня КЖ в группах пациентов с разным уровнем лептинемии в крови и группы контроля. Было установлено отсутствие статистически значимой разницы параметров КЖ в группе контроля и группе пациентов без гиперлептинемии, тогда как уровень КЖ пациентов с гиперлептинемией был статистически значимо ниже, чем пациентов первых двух групп. Регрессионный анализ установил обратную статистически значимую связь концентрации лептина по следующим шкалам опросника MOS SF – 36<sup>®</sup>: влиянием эмоционального состояния на ролевое функционирование (RE), влиянием физического состояния на ролевое функционирование (RP), интенсивностью боли (BP) и жизнеспособностью (VT), а также обратную статистически значимую взаимосвязь концентраций лептина и неоптерина в сыворотке крови с физическим функционированием (PF).

Установленные на данном этапе научного поиска обратные статистически значимые взаимосвязи уровня спонтанной продукции провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$  и MCP-1) мононуклеарными лейкоцитами и АФК со значениями абсолютного большинства шкал КЖ являются еще одним аргументом в пользу выдвинутой нами гипотезы.

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 и факторов воспаления в патогенезе заболеваний, ассоциированных с МС. Все, вышеперечисленное, в виду того, что КЖ можно отнести к клиническим методам исследования ставит под сомнение корректность употребления термина «субклиническое воспаление», поскольку нами доказано на достаточном клиническом материале, с использованием высокотехнологичных методов исследования и разных статистических приемов влияние воспаления на снижение КЖ данной категории пациентов. Гиперлептинемия и воспалительный процесс могут быть рассмотрены как возможные мишени для терапевтического воздействия, что определяет клиническую и научную значимость этого раздела научной работы.

#### **4.4. Механизмы плейотропных эффектов аторвастатина при метаболическом синдроме. Поиск молекулярных и клеточных мишеней**

Установленные нами и другими исследователями факты значительной роли воспалительного процесса в патогенезе МС и ассоциированных с ним заболеваний и 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 [Карпов Ю.А., 2005; Ополонский Д.В. и соавт., 2009; 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 (ИБС) и поражений других сосудов атеросклеротического генеза. По мнению экспертов ВОЗ, лечение статинами относится к 10 наиболее значимым достижениям медицины и здравоохранения за последние 10 лет [Аронов Д.М., 2011]. Результаты контролируемых клинических исследований с использованием статинов свидетельствуют о том, что эти лекарственные средства, оказывая гиполипидемическое действие, снижают сердечно-сосудистую и общую смертность, улучшают КЖ и прогноз больных ИБС и атеросклерозом [Оганов Р.Г. и соавт., 2000; Карпов Ю.А., 2005; Гайковая Л.Б. и соавт., 2011; Морозова Т.Е. и соавт., 2011; Сусеков, А.В. и соавт., 2011; Российские рекомендации V пересмотр, 2012].

Современные положения о показаниях к применению статинов и целевых уровнях липидов основаны на результатах завершенных хорошо организованных клинических исследований, в основном с использованием аторвастатина. На сегодняшний день аторвастатин - один из самых мощных синтетических ингибиторов фермента биосинтеза холестерина 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА)-редуктазы.

Недавние испытания аторвастатина при ИБС и СД 2, в которых было достигнуто стойкое снижение уровня липопротеинов низкой плотности, предоставили широкий материал для характеристики безопасности препарата. Вероятность развития угрожающих жизни побочных эффектов при применении статинов даже у пожилых и пациентов с полиморбидной патологией сопоставима с таковой при применении плацебо [Митченко Е.И. и соавт., 2010; Сусеков, А.В. и соавт., 2011; Беспалова И.Д. и соавт., 2012].

Однако высокий интерес клиницистов и исследователей к данной группе препаратов, включая аторвастатин, в последнее время обусловлен не столько

гиполипидемической активностью, сколько открытием их плейотропных (множественных) положительных эффектов, предположительно несвязанных с основным действием. К таким эффектам относят: противоаритмическое действие, повышение насосной функции сердца, противовоспалительное действие, стабилизацию и обратное развитие атеросклеротической бляшки и др. [Атрощенко Е.С., 2004; Вавилин В.А. и соавт., 2011; Драпкина О.М. и соавт., 2012]. При этом клиническое значение этих эффектов и механизм требует глубокого изучения.

Плейотропные эффекты аторвастатина, являющиеся предметом изучения данного исследования представлены противовоспалительным действием, антиоксидантным эффектом, способностью влиять на адипокиновый дисбаланс и КЖ пациентов с МС.

О положительном влиянии аторвастатина на ряд, изучаемых нами, лабораторных показателей можно судить по динамике показателей на фоне 8-недельной терапии (табл. 61). Помимо статистически значимого снижения концентраций показателей липидного спектра (ОХС, ТАГ, ЛПНП и НЭЖК), обнаружено положительное влияние на углеводный (снижение концентраций лактата, инсулина) и пуриновый обмен (снижение концентрации МК). В настоящее время является спорным вопрос о влиянии статинов на углеводный обмен и конкретно на инсулинорезистентность [Драпкина О.М. и соавт., 2012]. Ряд исследователей описывают способность статинов повышать уровень инсулина в крови и негативно влиять на чувствительность тканей к инсулину [Sukhija R. et al., 2009; Огуркова О.Н. и соавт., 2010; Calisto K.L. et al., 2010; Koh K.K. et al., 2010], другие авторы характеризуют лечение препаратами этой группы с позиций положительного их влияния на чувствительность к инсулину [Митченко Е.И. и соавт., 2010; Силонова А.А. и соавт., 2012], результаты остальных авторов вообще отрицают какое-либо влияние на уровень инсулина в сыворотке крови и инсулинорезистентность [Драпкина О.М. и соавт., 2012].

Открытие противовоспалительных и иммуномодулирующих свойств ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы, группы препаратов, рекомендованных пациентам с заболеваниями, ассоциированными с МС для коррекции дислипидемии, имеет большое значение для клинической медицины [Атрощенко Е.С., 2004; Инжутова А.И., 2009].

Обнаруженное в нашем исследовании статистически значимое снижение концентраций белков острой фазы (вЧСРБ и неоптерина) в сыворотке крови пациентов с МС на фоне лечения – свидетельство противовоспалительного действия препарата. Отсутствие влияния статинов на уровень фибриногена было описано в литературе по данным исследования «ФАРВАТЕР» и другими, что согласуется с нашими результатами [Сусеков А.В. и соавт., 2006; Творогова М.Г. и соавт., 2008]. Убедительных данных о влиянии статинов на концентрацию неоптерина в доступных литературных источниках мы не встретили.

В связи с тем, что любой воспалительный процесс реализуется при участии иммунокомпетентных клеток, активированных различными повреждающими факторами и выделяющих биологически активные вещества (цитокины) и активные формы кислорода [Часовских Н.Ю. и соавт., 2009], ингибирование продукции цитокинов и АФК рассматривается как один из возможных подходов к лечению МС и ассоциированных с ним заболеваний.

Противовоспалительный эффект статинов изучался в многоцентровых контролируемых клинических исследованиях при разных патологических процессах [Ширинский И.В. и соавт., 2009; Blaschke S. et al., 2009; Ярош В.В. и соавт., 2010; Ширинский И.В. и соавт., 2011; Феофанова Е.В., 2013], главным образом, по динамике уровня СРБ в сыворотке крови и обнаруживал себя даже при непродолжительном лечении, что также согласуется с полученными нами результатами [Ridker P.M. et al., 2005; Gupta A. et al., 2008]. Механизм снижения концентрации данного белка острой фазы под влиянием статинов до конца не раскрыт, но есть предположение, что последние ослабляют экспрессию

провоспалительных цитокинов - основных индукторов синтеза СРБ печенью. Такая точка зрения появилась в результате ряда исследований, в которых анализировались статистически значимые снижения концентраций провоспалительных цитокинов, главным образом, в сыворотке крови на фоне лечения статинами [Шилов А.М. и соавт., 2009; Силонова А.А. и соавт., 2012].

Цитокины обладающие провоспалительной активностью могут синтезироваться разными клетками, однако их основными источниками считаются активированные мононуклеарные лейкоциты. 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 сопоставления результатов разных авторов, этим отчасти и объясняется наш интерес к данной проблеме.

Полученные нами сведения о статистически значимом снижении 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. 62) 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].

Влияние статинов на адипокиновый дисбаланс также является предметом нашего интереса, так как по данному вопросу литературные данные тоже 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, данные изменения не находили [Огуркова О.Н. и соавт., 2010]. Считается, 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].

Установленные нами положительные взаимосвязи концентраций в крови белков острой фазы и уровня спонтанной продукции цитокинов мононуклеарными лейкоцитами (табл. 24), 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, которые являются основными стимуляторами синтеза белков острой фазы, с другой стороны, этот эффект достигается опосредованно через уменьшение синтеза лептина и снижение его влияния на клеточный иммунитет и 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. 64). 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 спонтанной продукции MCP-1 мононуклеарными лейкоцитами на фоне лечения аторвастатином, возможно, с использованием разных дозировок и продолжительности лечения.

Уровень АФК в клетках крови характеризует их метаболическое состояние, его изменение при МС служит сигнальным механизмом для запуска в организме различных клеточных процессов, оказывающих неблагоприятное влияние. Статистически значимое уменьшение спонтанной продукции АФК мононуклеарными лейкоцитами на фоне 8-недельной терапии аторвастатином (табл. 63, рис. 38) свидетельствует о его антиоксидантном действии [Roberto C. et al., 2010] и частично объясняет способность статинов положительно влиять на КЖ.

Отсутствие статически значимой динамики уровня продукции АФК (табл. 64) 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 препарата 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.

Иммуномодулирующее действие аторвастатина демонстрируется также изменением на фоне лечения экспрессии CD4 и CD8-маркеров мононуклеарными лейкоцитами крови (табл. 63) [Ширинский И.В. и соавт., 2008]. Литературные сведения о влиянии терапии статинами разной продолжительности при разных патологических процессах на данные показатели весьма противоречивы, что требует более детального изучения. Описана тенденция к снижению CD4+ лимфоцитов и некоторое увеличение CD8+ на фоне лечения аторвастатином при аутоиммунном тиреоидите [Гончарова О.А. и соавт., 2011]. При исследовании *in vitro* зарубежными исследователями установлено увеличение популяции CD4+CD25+ лимфоцитов на модели животных и у человека [Mausner-Fainberg K. et al., 2008]. Другие зарубежные исследователи при инкубации мононуклеарных лейкоцитов крови пациентов с ревматоидным артритом с добавлением аторвастатина обнаружили некоторое увеличение CD4+ и CD8+ лимфоцитов [Blaschke S. et al., 2009].

Еще одним плеiotропным эффектом статинов является повышение уровня КЖ, механизм которого до конца не ясен. Изучение уровня КЖ у пациентов с МС на фоне лечения статинами ранее уже проводилось другими исследователями. Однако различия в дизайне и используемых методах исследования не позволяют произвести сопоставление результатов. Так, в проспективном контролируемом исследовании в ходе терапии пациентов с МС аторвастатином (Аторис, KRKA) в дозе 10 мг также было отмечено статистически значимое повышение КЖ по большинству шкал SF-36®, включая социальное функционирование (SF), но продолжительность лечения при этом составила 5 месяцев [Хохлов А.Л. и соавт., 2007].

Известно, что плеiotропные эффекты статинов реализуются как за счет липидзависимых, так и за счет липиднезависимых механизмов [Атрощенко Е.С., 2004]. Учитывая, что с КЖ имел отрицательную взаимосвязь только уровень ТАГ в сыворотке крови (табл. 57), полученную положительную динамику КЖ по

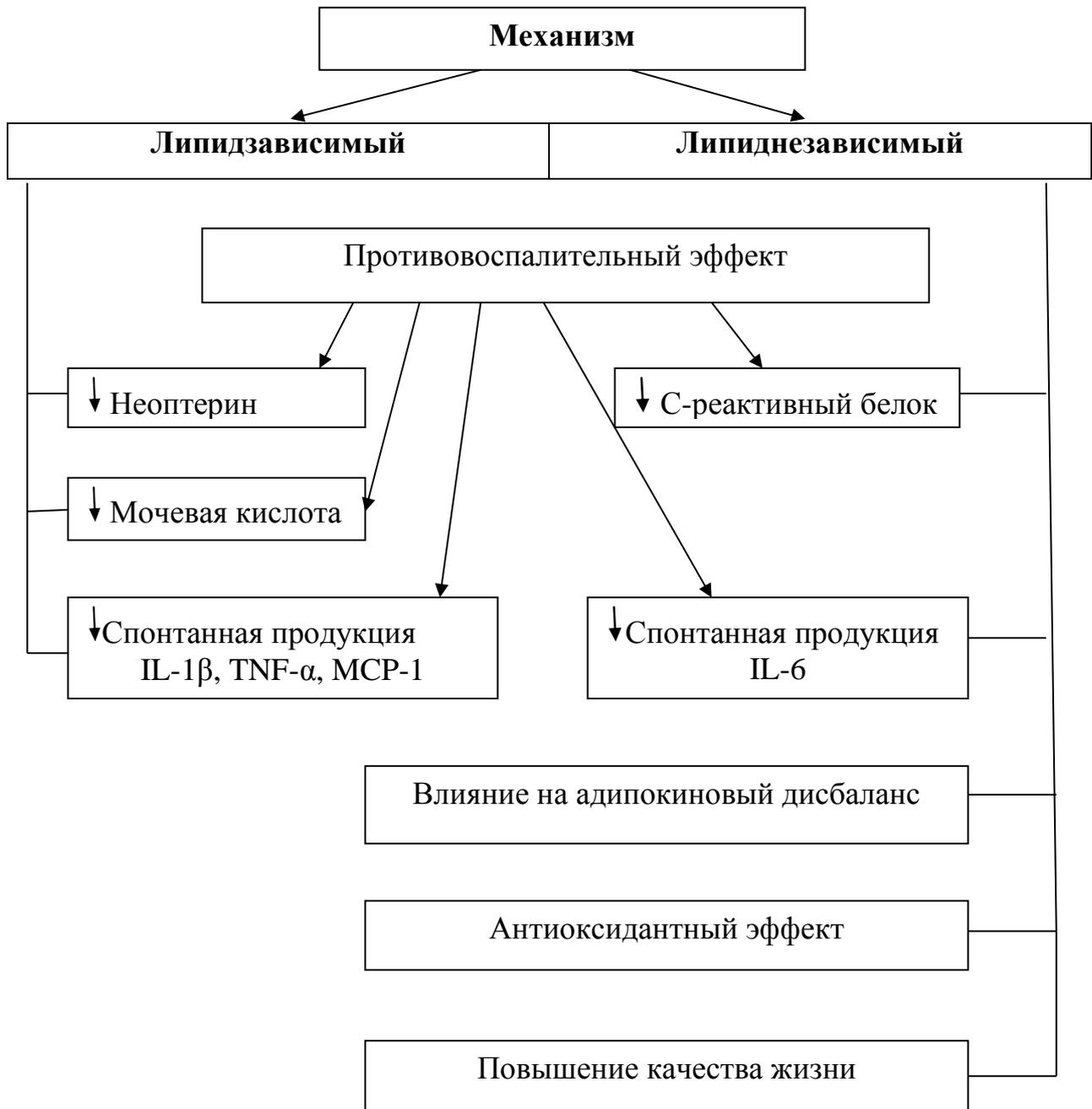
абсолютному большинству шкал не представляется возможным объяснить только лишь основным терапевтическим эффектом аторвастатина. В связи с этим нами была предпринята попытка установить взаимосвязь динамики КЖ на фоне 8-недельной терапии аторвастатином с его плейотропными эффектами с применением корреляционного анализа.

Проведенное нами исследование позволило убедиться в отсутствии влияния снижения липидных фракций на КЖ пациентов (табл. 66). А обнаруженные статистически значимые взаимосвязи между динамикой КЖ ( $\Delta$  (%)) и динамикой других лабораторных показателей ( $\Delta$  (%)) позволяют полагать, что в основе повышения КЖ на фоне лечения лежат плейотропные эффекты аторвастатина, а именно - противовоспалительный и антиоксидантный.

Нами была подтверждена точка зрения о том, что ряд плейотропных противовоспалительных эффектов статинов имеют как липидзависимый (табл. 65), так и липиднезависимый механизм (рис. 41).

Таким образом, 8-недельная терапия аторвастатином пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с МС в индивидуально подобранных дозах (от 20 до 40 мг/сутки) не только способствует статистически значимому снижению атерогенных фракций холестерина и является безопасной, но и характеризуется рядом плейотропных эффектов, в основе которых лежат как липидзависимые, так и липиднезависимые механизмы: способствует уменьшению концентрации белков острой фазы в сыворотке крови, уменьшению спонтанной продукции мононуклеарными лейкоцитами крови ряда провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ ) и АФК, влиянию на экспрессию CD-маркеров этими клетками и адипокиновый дисбаланс, повышению КЖ.

В основе противовоспалительного действия аторвастатина лежит как непосредственное ингибирующее влияние на продукцию ряда цитокинов (IL-6 и MCP-1) иммунокомпетентными клетками, так и сложное опосредованное влияние на продукцию других провоспалительных цитокинов и АФК.



**Рис. 41. Механизмы плеiotропных эффектов аторвастатина**

Результаты данного раздела НИР имеют не только фундаментальное, но и прикладное значение, поскольку они могут лечь в основу разработки критериев эффективности противовоспалительного терапии для пациентов с МС и расширения показаний к назначению статинов для этой категории пациентов.

## 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 MCP-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 цитокинопосредованных 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 цитокинопосредованных 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 липидкорректирующий 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 инфильтративных изменений в висцеральной жировой ткани.

2. Показания для назначения аторвастатина при метаболическом синдроме могут быть расширены. Учитывая, что ряд плеiotропных положительных эффектов этого препарата не связан с основным липидкорректирующим 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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдоминальное ожирение: клинико-социальные аспекты проблемы / В.Б. Гриневич, Е.И. Сас, Ю.А. Кравчук и др. // Ожирение и метаболизм. – 2012. - № 2. – С. 28–32.
2. Автандилов, Г.Г. Медицинская морфометрия (руководство) / Г.Г. Автандилов. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
3. Адипонектин: снижение содержания при метаболическом синдроме и независимая связь с гипертриглицеридемией / Д.А. Танянский, Э.М. Фирова, Л.В. Шатилина и др. // Кардиология. – 2008. - № 12. – С. 20-25.
4. Адипоциты. Сахарный диабет. Окислительный стресс / В.В. Иванов Е.В. Шахристова, Е.А. Степовая и др. – Томск: Печатная мануфактура, 2013. – 112 с.
5. Алекперов, Э.З. Современные концепции о роли воспаления при атеросклерозе / Э.З. Алекперов, Р.Н. Наджаров // Кардиология. - 2010. - № 6. - С. 88-91.
6. Алексеенко, Е.Ю. Качество жизни у больных остеоартрозом / Е.Ю. Алексеенко, А.В. Говорин, С.М. Цвингер // Бюллетень СО РАМН. – 2009. – Т. 140, № 6. – С. 15-18.
7. Аметов, А.С. Окислительный стресс при сахарном диабете 2-го типа и пути его коррекции / А.С. Аметов, О.Л. Соловьева // Проблемы эндокринологии. – 2011. - № 6. – С. 52-56.
8. Аронов, Д.М. Каскад терапевтических эффектов статинов / Д.М. Аронов // Кардиология. – 2004. - № 10. – С. 85-94.
9. Аронов, Д.М. Уроки первичной профилактики на примере использования розувастатина / Д.М. Аронов // Consilium Medicum. – 2011. - № 2 (2). – С. 59-65.

10. Атрощенко, Е.С. Плейотропные эффекты статинов: новый аспект действия ГМК-КоА-редуктазы / Е.С. Атрощенко // Медицинские новости. - 2004. - № 3. - С. 59-66.
11. Бабак, О.Я. Роль адипокинов в развитии фиброза печени при неалкогольной жировой болезни / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова // Сучасна гастроентерология. – 2009. - № 5 (49). – С. 5-12.
12. Бабак, О.Я. Роль тиазолидиндионов в коррекции функциональных и морфологических изменений адипоцитов при инсулинорезистентности, связанной с ожирением / О.Я. Бабак, Н.А. Кравченко, Е.В. Степанова // Український терапевтичний журнал. – 2009. - № 1. – С. 33-39.
13. Баранова, А.В. Генетика адипокинов: секреторный дисбаланс жировой ткани как основа метаболического синдрома / А.В. Баранова // Генетика. – 2008. – Т. 44, № 10. - С. 1338-1355.
14. Бардымова, Т.П. Современный взгляд на проблему ожирения / Т.П. Бардымова, О.Г. Михалева, М.В. Березина // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. - № 5 (81). – С. 203-206.
15. Бекезин, В.В. Сагиттальный абдоминальный диаметр в диагностике висцерального ожирения у детей и подростков / В.В. Бекезин // Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова. – 2004. - № 3-4. – С. 186-188.
16. Беленков, Ю.Н. Кардиология: национальное руководство / Ю.Н. Беленков, Р.Г. Оганов. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 1232 с.
17. Беляков, Н.А. Метаболический синдром и атеросклероз / Н.А. Беляков, С.Ю. Чубриева // Медицинский академический журнал. – 2007. - Т. 7, № 1. С 45-60.
18. Беспалова, И.Д. Безопасность применения статинов у больных с тяжелым течением заболеваний, ассоциированных с метаболическим синдромом /

И.Д. Беспалова, Ю.А. Медянцева, В.В. Калюжин // Сибирский медицинский журнал (Томск). - 2012. - №3. – С. 68-71.

19. Бурков, С.Г. Избыточный вес и ожирение – проблема медицинская, а не косметическая / С.Г. Бурков, А.Я. Ивлева // Ожирение и метаболизм. – 2010. - № 3. – С.15–19.

20. Бутрова, С.А. Висцеральное ожирение - ключевое звено метаболического синдрома / С.А. Бутрова, Ф.Х. Дзгоева // Ожирение и метаболизм. - 2004. - № 1. - С. 10-16.

21. Бутрова, С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению / С.А. Бутрова // РМЖ. – 2001. - № 2. – С. 56-60.

22. Васильцева, О.Я. Ожирение как фактор риска тромбэмболии легочной артерии / О.Я. Васильцева, И.Н. Ворожцова, Р.С. Карпов // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Т.13, № 2. – С. 10-13.

23. Васюкова, О.В. Адипокины при ожирении у детей и подростков / О.В. Васюкова, А.В. Косыгина, П.А. О कोरोков // Проблемы эндокринологии. – 2012. - № 4 (выпуск 2). – С. 9-10.

24. Васюкова, О.В. Роль специфических шаперонов в патогенезе ожирения и ассоциированных с ним заболеваний / О.В. Васюкова, П.А. О कोरोков // Проблемы эндокринологии. – 2012. - № 4. – С. 48-53.

25. Взаимосвязь уровней адипонектина и С-реактивного белка в крови при стабильном течении ишемической болезни сердца и остром коронарном синдроме / Е.М. Пальцева, А.В. Родина, Д.А. Андреев и др. // Молекулярная медицина. - 2009. - № 4. - С. 33-37.

26. Вигель, А.К. Уровень лептина, адипонектина, резистина у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа в зависимости от фенотипа / А.К. Вигель // Проблемы эндокринологии. – 2012. - № 4 (выпуск 2). – С. 10.

27. Влияние аторвастатина на липидтранспортную функцию крови, маркеры инсулинорезистентности и показатели воспаления у пациентов с

инфарктом миокарда в динамике госпитального периода / А.А. Силонова, О.Л. Барбараш, О.Е. Акбашева и др. // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2012. – Т. 11, № 6 (68). – С. 330-336.

28. Влияние кратковременной высокодозной терапии аторвастатином на состояние окислительного стресса и эндогенного воспаления у больных с распространенным атеросклерозом / Ю.В. Щукин, А.Н. Вачев, В.А. Дьячков и др. // Казанский медицинский журнал. - 2008. – Т. 89, № 3. – С. 298-303.

29. Возможности использования производных бигуанидов на ранних этапах развития синдрома инсулинорезистентности / Е.И. Красильникова, А.А. Быстрова, В.В. Агеева и др. // Артериальная гипертензия. – 2011. – Т. 17, № 2. – С. 95-101.

30. Воронкова, Н.Б. Влияние артериальной гипертензии и абдоминального ожирения на течение и клинические проявления деформирующего остеоартроза коленных суставов у женщин / Н.Б. Воронкова, О.А. Хрусталева // Рос. кардиолог. журнал. – 2005. - № 3. - С. 28-31.

31. Воспалительные реакции у больных ишемической болезнью сердца и сопутствующим ожирением и сахарным диабетом 2 типа / И.И. Чукаева, Н.В. Орлова, В.А. Алешкин и др. // Клиническая медицина. – 2008. - № 1. – С. 27-30.

32. Гайнулин, Ш.М. Частота повышенного индекса массы тела при проведении целевой диспансеризации по выявлению сердечно-сосудистых заболеваний у населения г. Москвы / Ш.М. Гайнулин, Лазебник, Л.Б. В.Н. Дроздов // Российский кардиологический журнал. – 2006. - № 3. – С. 30-34.

33. Гендерные особенности связи адипокинов с инсулинорезистентностью у пациентов с факторами риска / М.А. Бояринова, О.П. Ротарь, А.М. Ерина и др. // Материалы Российского национального конгресса кардиологов «Интеграция знаний в кардиологии». – Москва, 2012. – С. 82.

34. Гольдберг, Е.Д. Справочник по гематологии с атласом микрофотограмм / Е.Д. Гольдберг. – Томск: Изд-во Том. Ун-та, 1989. – 468 с.

35. Гончарова, О.А. Гиполипидемический и плейотропный эффекты аторвастатина у женщин с аутоиммунным тиреоидитом / О.М. Гончарова, И.М. Ильина, А.В. Холодный // *Диабет і сердце*. – 2011. - № 6 (152). – С. 96-98.
36. Гормоны жировой ткани и неалкогольная жировая болезнь печени при метаболическом синдроме / М.А. Ливзан, М.В. Колбина, И.В. Матошина и др. // *Дневник казанской медицинской школы*. – 2014. - № (4). - С. 44-48.
37. Гусев, Д.Е. Роль С-реактивного белка и других маркеров острой фазы воспаления при атеросклерозе / Д.Е. Гусев, Е.Г. Пономарь // *Клиническая медицина*. - 2006. - №5. - С. 25-29.
38. Гусев, Д.Е. Системное воспаление с позиций теории типового патологического процесса / Д.Е. Гусев, В.А. Черешнев, Л.Н. Юрченко // *Цитокины и воспаление*. – 2007. – Т. 6, № 4. – С. 9-21.
39. Гусова, З.Р. Роль избыточной массы тела в патогенезе аутоиммунной патологии / З.Р. Гусова // *Цитокины и воспаление*. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 74-76.
40. Гусова, З.Р. Сравнительный анализ клинико-иммунологических особенностей больных с избыточной массой тела и морбидным ожирением / З.Р. Гусова, Л.П. Сиязкина, С.В. Воробьев // *Цитокины и воспаление*. – 2012. – Т. 11, № 4. – С.56-61.
41. Дамбаева, С.В. Оценка продукции активных форм кислорода методом лазерной проточной цитометрии в клетках периферической крови человека / С.В. Дамбаева, Д.В. Мазуров, Б.В. Пинегин // *Иммунология*. – 2001. - № 6. – С. 58-61.
42. Данченко, Е.О. Изучение влияния гепатотропных веществ на липогенез *in vitro* (инструкция к применению) / Е.О. Данченко. – Витебск. : Витебский государственный медицинский университет, 2001. – 6 с.
43. Дедов, И.И. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко. – М., 2009. – 456 с.

44. Демидова, Т.Ю. Ожирение как ключевая и модифицируемая причина развития сахарного диабета 2 типа / Т.Ю. Демидова, Е.Л. Круглова // Российский медицинский журнал. - 2009. – Том 17, № 7. – С. 450-453.
45. Демидова, Т.Ю. Ожирение: проблемы и пути их решения / Т.Ю. Демидова // Диабет. Образ жизни. - 2000. - Т. 1. - С. 36–37.
46. Демидова, Т.Ю. Роль жировой ткани в развитии метаболических нарушений у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с ожирением / Т.Ю. Демидова, А.В. Селиванова, А.С. Аметов // Тер. архив. – 1996. - № 11. – С. 64-69.
47. Дженерики статинов: соотношение эффективности и безопасности / В.П. Воронина, А.А. Серажим, А.В. Загребельный и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2009. - № 6. - С. 59 – 62.
48. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации IV пересмотр. Всероссийское научное общество кардиологов. Москва, 2010. – 88 с.
49. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр) // Российский кардиологический журнал. – 2012. - № 1. – С. 2-32.
50. Динамика показателей активности иммунного воспаления у больных сахарным диабетом 2 типа под влиянием терапии / Л.И. Князева, И.В. Окрачкова, А.В. Бондырева, Т. А. Маслова // Современные проблемы науки и образования. – 2012. - № 5. – С. 1-8.
51. Динамика показателей иммунного статуса и ригидности сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией с ожирением / Л.И. Князева, А.С. Шишова, М.А. Степченко и др. // Фундаментальные исследования. – 2012. - № 7. – С. 338-343.

52. Дозозависимые эффекты аторвастатина у пациентов с инфарктом миокарда в госпитальном периоде / О.Л. Барбараш, О.В. Груздева, О.Е. Акбашева и др. // Российский кардиологический журнал. – 2013. – Т. 101, № 3. – С. 85-92.

53. Донцов, А. Гендерные антропометрические и гормональные особенности при метаболическом синдроме / А. Донцов, Л. Васильева // Врач. – 2014. - № 7. – С. 72-74.

54. Донцов, А.В. Маркеры субклинического воспаления при метаболическом синдроме и ишемической болезни сердца / А.В. Донцов // Научные ведомости белгородского государственного университета. Серия: медицина и фармация. – 2014. – Т. 25, № 4. – С. 62-64.

55. Драпкина, О.М. Адипокины и сердечно-сосудистые заболевания: патогенетические параллели и терапевтические эффекты / О.М. Драпкина, О.Н. Корнеева, Л.О. Палаткина // Артериальная гипертензия. – 2011. – Т. 17, № 3. – С. 203-208.

56. Драпкина, О.М. Избыточный вес и недостаток массы тела: между Сциллой и Харибдой / О.М. Драпкина, О.Н. Дикур // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15. - № 6. – С. 633-639.

57. Драпкина, О.М. Некоторые молекулярные аспекты инсулинорезистентности / О.М. Драпкина, Ю.О. Шифрина // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16, № 5. – С. 436-440.

58. Драпкина, О.М. Статины и риск развития сахарного диабета / О.М. Драпкина, М.В. Костюкевич // Сахарный диабет. – 2012. – № 2. – С. 77-82.

59. Душкин, М.И. Интеграция сигнальных путей регуляции липидного обмена и воспалительного ответа / М.И. Душкин, Е.Н. Кудинова, Я.Ш. Шварц // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 18-25.

60. Звенигородская, Л.А. Поражение печени при инсулинорезистентности / Л.А. Звенигородская, Е.Г. Егорова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2007. - № 1. – С. 14-19.

61. Ивашкин, В.Т. Клинические варианты метаболического синдрома / В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина, О.Н. Корнеева. – М.: ООО «Изд-во «Медицинское информационное агентство», 2011. - 220 с.
62. Изучение факторов воспаления у больных метаболическим синдромом / И.И. Чукаева, Н.В. Орлова, Н.Н. Хавка и др. // Лечебное дело. – 2010. - № 4. – С. 50-56.
63. Инжуртова, А.И. Статины снижают дисфункцию эндотелия / А.И. Инжуртова // Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов. – 2009. – Т. 4, № 2. – С. 61-66.
64. Инсулиновая резистентность и роль гормонов жировой ткани в развитии сахарного диабета (пособие для врачей) / И.И. Дедов, М.И. Балаболкин, Г.Г. Мамаева, Е.М. Клебанова, В.М. Креминская. – Москва: ГУ эндокринологический научный центр, 2005. – 88 с.
65. Исследование влияния аторвастатина на уровень лептина, инсулина, С-реактивного белка и показатели липидного спектра в сыворотке крови женщин с ишемической болезнью сердца и ожирением / О.Н. Огуркова, Т.Е. Сулова, Е.А. Левашкина и др. // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2010. – Т. 25, № 2 (2). – С. 25-29.
66. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов, рецензентов / Т.А. Ланг, М. Сесик; пер. с англ. Под ред. В.П. Леонова. – М.: Практическая медицина, 2011. - 480 с.
67. Каладзе, Н.Н. Липидный профиль, гипoadипонектинемия и гиперлептинемия у детей с первичной артериальной гипертензией / Н.Н. Каладзе, О.К. Алешина // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 4 (60). – С. 162-164.
68. Карзакова, Л.М. Цитокины в норме и при патологии / Л.М. Карзакова // Здравоохранение Чувашии. – 2009. – № 2. – С. 74 – 81.

69. Карпов, Ю.А. Статины в профилактике и лечении связанных с атеросклерозом заболеваний: эффективность и безопасность / Ю.А. Карпов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2005. - № 2. - С. 48 – 53.

70. Качество жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями: современное состояние проблемы / Н.В. Погосова, И.Х. Байчоров, Ю.М. Юферева и др. // Кардиология. – 2010. - № 4. – С. 66-78.

71. Качество жизни у больных гипертонической болезнью на фоне терапии рилменидином в сравнении с атенололом / Ю.А. Кашерининов, А.А. Шаваров, С.В. Виллевалде и др. // Артериальная гипертензия. - 2004. – Т. 10, № 4. – С. 211-214.

72. Кашкин, К.П. Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунобиологическая активность / К.П. Кашкин // Клиническая лабораторная диагностика. – 1998. - № 11. – С. 21-32.

73. Классические и современные представления о метаболическом синдроме. Часть 2. Патогенез / Ю.И. Строев, М.В. Цой, Л.П. Чурилов и др. // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2007. - № 11 (4). – С. 3-15.

74. Клебанова, Е.М. Гормоны жировой ткани и их роль в патогенезе сахарного диабета 2-го типа / Е.М. Клебанова, М.И. Балаболкин // Коллоквиум эндокринология. – 2010. - № 11. – С. 26-32.

75. Ковалева, О.Н. Диагностика метаболического синдрома в научных исследованиях и клинической практике / О.Н. Ковалева, А.А. Янкевич // Укр. кардіол. журн. – 2005. - №1. – С. 103-109.

76. Коваль, С.Н. Гормон жировой ткани адипонектин и его роль в патогенезе метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний. Гипоадипонектинемия как терапевтическая мишень / С.Н. Коваль, И.А. Снегурская // Журнал НАМН Украины. – 2011. – Т. 17, № 2. – С. 174-185.

77. Кондаков, И.К. К проблеме патогенеза метаболического синдрома. Жировая ткань и маркеры острой фазы воспаления / И.К. Кондаков, С.Н. Коваль, И.А. Снегурская // Артериальная гипертензия. - 2009. - № 3 (5). - С.39-42.

78. Концепция системного воспаления в патогенезе диабетической ангиопатии / А.Р. Бабаева, А.А. Тарасов, Т.А. Безбородова и др. // Вестник ВолгГМУ. – 2010. – Вып. 1 (33). – С. 3-8.

79. Кравчун, П.Г. Оценка структурно-функционального состояния миокарда и диастолической функции у больных со стабильной стенокардией и сопутствующим ожирением / П.Г. Кравчун, Т.Н. Габисония // Международный медицинский журнал. – 2013. - № 3. – С. 46-49.

80. Криволапов, Ю.А. Морфологическая диагностика лимфом / Ю.А. Криволапов, Е.Е. Леенман. – СПб.: «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2006. – 208 с.

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

82. Ланг, Г.Ф. О гипертонии. Ошибки диагностики и терапии / Г.Ф. Ланг // Арх. Гос. клин. ин-та для усовершенствования врачей. – СПб., - 1922. – Т. 1. – С. 16-25.

83. Леженко, Г.А. Факторы формирования артериальной гипертензии у детей с ожирением / Г.А. Леженко, К.В. Гладун, Е.Е. Пашкова // Дитячий лікар. – 2011. - № 3. – С. 23-34.

84. Лептин — новый гормон жировой ткани: значение в развитии ожирения, патологии сердечно-сосудистой системы и почек / А.Г. Кучер, А.В. Смирнов, И.Г. Каюков и др. // Нефрология. — 2005. — № 1. — С. 9-19.

85. Лептин, провоспалительные цитокины и функциональные печеночные тесты при метаболическом синдроме в сочетании с жировым поражением печени

/ И.А. Булатова, А.П. Щекотова, К.Н. Карлышева и др. // Пермский медицинский журнал. – 2014. – Т. 14, № 2. – С. 86-91.

86. Литвинова, Л.С. Клеточные механизмы больших эозинофилий крови / Л.С. Литвинова, Н.В. Рязанцева, В.В. Новицкий. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 2007. – 138 с.

87. Лутай, М.И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез / М.И. Лутай // Украинский кардиологический журнал. – 2004. - № 1. – С. 22-34.

88. Маколкин, В.И. Метаболический синдром / В.И. Маколкин. – М.: Медицинское информационное агентство, 2010. – 144 с.

89. Максимов, М.Л. Ожирение: современные подходы к рациональной фармакотерапии / М.Л. Максимов, С.С. Сологова, О.В. Дралова // Медицинский совет. – 2016. - № 3. – С.72-78.

90. Мамедов, М.И. Метаболический синдром: пути реализации атеротромбогенного потенциала / М.И. Мамедов, В.А. Метельская, Н.В. Перова // Кардиология. – 2000. - № 2 - С. 83-89.

91. Мамедов, М.И. Метаболический синдром: практические аспекты, диагностика и лечение в амбулаторных условиях: Пособие для врачей / М.И. Мамедов. – М.: Фас-медиа, 2005. – 35 с.

92. Мамедов, М.И. Эпидемиологические аспекты метаболического синдрома / М.И. Мамедов, Р.Г. Оганов // Кардиология. – 2004. - № 9. – С. 4-8.

93. Маньковский, В.Н. Метаболический синдром – самостоятельное заболевание или совокупность симптомов? / В.Н. Маньковский // Терапія. Український вісник. – 2007. - № 4. – С. 29-31.

94. Маркеры инсулинорезистентности у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / О.В. Груздева, О.Л. Барабараш, О.Е. Акбашева и др. // Российский кардиологический журнал. – 2011. - № 6 (92). – С.9-13.

95. Маянский, Д.Н. Лекции по клинической патологии: руководство для врачей / Д.Н. Маянский, И.Г. Урсов. – Новосибирск, 1997. – 249 с.

96. Медведев, М.А. Оценка физического здоровья взрослых и детей методом индексов: Учеб. пособие / М.А. Медведев, В.Б. Студницкий. – Томск: Печатная мануфактура, 2006. – 200 с.
97. Метаболический синдром / Г.Е. Ройтберг [и др.]; под ред. Г.Е. Ройтберга. – М.: МЕД-М54 пресс-информ, 2007. – 224 с.
98. Метаболический синдром – взгляд эндокринолога: Учеб. пособие / Е.Б. Кравец, Л.И. Тюкалова, Н.П. Гарганеева и др. (под ред. Е.Б. Кравец). – Томск: Аграф-Пресс, 2008. – 156 с.
99. Метаболический синдром в общей врачебной практике / Е.Б. Кравец, Ю.Г. Самойлова, Н.Б. Матюшева и др. // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. - № 1. – С. 80-87.
100. Метаболический синдром. Под ред. В. Фонсеки. Пер. с англ. – М.: «Практика», 2011. – 272 с.
101. Метаболический синдром: новые аспекты старой проблемы / Ю.А. Васюк, И.А. Садулаева, Е.Н. Юшук и др. // Артериальная гипертензия. – 2007. – Т. 13, № 2. – С. 113-118.
102. Метаболический синдром: полезный термин или клинический инструмент? Доклад комитета экспертов ВОЗ / R.K. Simmonds, K.G. Alberti, E.A. Gale et al. // Диабетология. - 2010. - Т. 53. - С. 600-605.
103. Метаболический синдром: прошлое, настоящее, будущее / Е.В. Шляхто, Е.И. Баранова, О.Д. Беляева и др. // Эфферентная терапия. – 2007. – Т. 13, № 1. – С. 74-78.
104. Метельская, В.А. Синдром инсулинорезистентности: почему его называют метаболическим? / В.А. Метельская // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2003. - № 2(4). – С. 16-19.
105. Механизмы развития артериальной гипертензии у больных метаболическим синдромом / Е.И. Красильникова, Е.И. Баранова, Я.В. Благосклонная и др. // Артериальная гипертензия. – 2011. – Т. 17, № 5. - С. 405-

414.

106. Миняйлова, Н.Н. Гиперлептинемия и ее клинико-метаболические ассоциации при синдроме инсулинорезистентности у детей и подростков / Н. Н. Миняйлова, Е. Л. Сундукова, Ю. И. Ровда // Педиатрия. – 2009. – Т. 88, № 6. – С. 6-13.

107. Митрошина, Е.В. Взаимосвязь уровней адипонектина с показателями липидного и углеводного обмена у юношей и мужчин с ожирением, манифестировавшим в пубертатный период / Е.В. Митрошина // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2011. – № 2 (18). – С. 11–18.

108. Митченко, Е.И. Исследование гиполлипдемической эффективности, безопасности и влияния на инсулинорезистентность терапии аторвастатином у больных ИБС и сахарным диабетом 2 / Е.И. Митченко, В.Ю. Романов // Consilium medicum ukraine. – 2010. - № 4 (5). – С. 12-14.

109. Морозова, Т.Е. Статины в клинической практике. Учебное пособие / Т.Е. Морозова, О.А. Вартанова. – М.: Силицея-Полиграф, 2011. – 72 с.

110. Мустафина, О.Е. Цитокины и атеросклероз: молекулярные механизмы патогенеза / О.Е. Мустафина, Я.Р. Тимашева // Молекулярная медицина. - 2008. - С. 56-64.

111. Мычка, В.Б. Рекомендации экспертов Всероссийского общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома / В.Б. Мычка, Ю.В. Жернакова, И.Е. Чазова – М.: Доктор.Ру, 2009. – 18 с.

112. Мычка, В.Б. Рекомендации экспертов Всероссийского общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр) / В.Б. Мычка, Ю.В. Жернакова, И.Е. Чазова – М.: Доктор. Ру, 2010. – 18 с.

113. Мясников, А.Л. О содержании в крови холестерина и мочевой кислоты в связи с конституцией и болезнями обмена / А.О. Мясников, Д. Гротель // Труды XI съезда терапевтов СССР, - М. – Л. - 1926. – С. 291-299.

114. Мясников, А.Л. О холестериневой теории атеросклероза / А.Л. Мясников // Мед. журн. - 1927. – №2. – С. 91.

115. Никитин, Ю.П. Распространенность компонентов метаболического синдрома X в неорганизованной городской популяции (эпидемиологическое исследование) / Ю.П. Никитин, Г.Р. Казека, Г.И. Симонова // Кардиология. - 2001. - № 9. – С. 37–40.

116. Новик, А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 2-е издание / А.А. Новик, Т.И. Ионова. Под ред. Акад. Ю.Л. Шевченко. – М.: ЗАО «ОЛМА Медиа Групп», 2007. – 320 с.

117. Новицкий, В.В. Молекулярные механизмы нарушения взаимодействия эффекторных клеток крови при патологии инфекционной и неинфекционной природы / В.В. Новицкий, Н.В. Рязанцева, Л.С. Литвинова // Бюллетень Сибирского отделения РАМН. - 2008. - № 4. - С. 36-47.

118. Оганов, Р.Г. Аторвастатин – новый ингибитор ГМК-КоА-редуктазы для лечения атеросклероза и гиперлипидемий / Р.Г. Оганов, Н.М. Ахмеджанов // Кардиология. - 2000. –№ 6. - С.62-67.

119. Оганов, Р.Г. Метаболический синдром путь от научной концепции до клинического диагноза / Р.Г. Оганов, М.Н. Мамедов, И.А. Колтунов // Врач. – 2007. - № 3. – С. 3-7.

120. Оганов, Р.Г. Сочетание компонентов метаболического синдрома у лиц с артериальной гипертонией и их связь с дислипидемией / Р.Г. Оганов, Н.В. Перова, М.Н. Мамедов и др. // Тер. Архив. – 1998. - № 2. – С. 19-23.

121. Ожирение: молекулярные механизмы и оптимизация таргентной терапии / М.А. Пальцев, И.М. Кветной, А.Н. Ильницкий и др. // Молекулярная медицина. – 2013. - № 2. – С. 3-12.

122. Окислительный стресс: влияние на секрецию инсулина, рецепцию гормона адипоцитами и липолиз в жировой ткани / В.В. Иванов, Е.В. Шахристова, Е.В. Степовая и др. // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Т.13, № 3. – С. 32-39.

123. Ополонский, Д.В. Коррекция обменных нарушений у больных стабильной стенокардией напряжения с метаболическим синдромом / Д.В. Ополонский, Н.И. Максимов // Кардиология. – 2009. - № 10. – С. 41-46.

124. Определение уровней спонтанной и митоген-индуцированной продукции цитокинов здоровых доноров *ex vivo* / Ю.Г. Дружинина, С.Л. Рыжикова, Т.Г. Рябичева и др. // Медицинская иммунология. - 2009. - Т. 11, № 4-5. - С. 473.

125. Особенности клеточного иммунитета и цитокинового репертуара у пациентов с метаболическим синдромом / Л.С. Литвинова, Е.В. Кириенкова, Н.Н. Аксенова и др. // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. - № 3. – С. 53-58.

126. ОТ ЛАНГА ДО REAVEN Страницы истории кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. Акад. И.П. Павлова» Минздравсоцразвтия России / Е.И. Красильникова, Я.В. Благосклонная и др. // Артериальная гипертензия. – 2012. – Т.18, № 4. – С. 358-365.

127. Оценка влияния аторвастатина на продукцию цитокинов у больных нестабильной стенокардией / А.С. Гольдерова, Е.А. Алексеева, С.Д. Ефремова и др. // Цитокины и воспаление. – 2013. – Т. 11, № 3. – С. 61-64.

128. Оценка иммунной системы в прогнозе артериальной гипертензии в сочетании с кардиометаболическим синдромом / И.Г. Беляева, Г.А. Грицаенко, А.М. Терегулова и др. // *Cardiosomatika*. - 2011. - № 4. - С. 41-44.

129. Палеев, Ф.Н. Изменение интерлейкина-6 при различных формах ишемической болезни сердца / Ф.Н. Палеев, И.С. Абудеева, О.В. Москалец и др. // Кардиология. - 2010. - №2. - С. 69-72.

130. Палеев, Ф.Н. Неспецифические маркеры воспаления в прогнозировании течения ишемической болезни сердца / Ф.Н. Палеев, И.С. Абудеева, О.В. Москалец и др. // Кардиология. - 2009. - № 9. - С. 59-65.

131. Панова, Е.И. Ассоциированная с ожирением патология: частота, характер и некоторые механизмы формирования / Е.И. Панова, О.В. Мартышина, В.А. Данилов // Современные технологии в медицине. – 2013. - № 5 (2). – С. 108-115.

132. Переводчикова, Н.И. Обеспечение качества жизни больных в процессе противоопухолевой химиотерапии / Н.И. Переводчикова // Тер. Архив. – 1996. - № 10. – С. 37-41.

133. Петрова, М.М. Качество жизни у мужчин, перенесших инфаркт миокарда / М.М. Петрова, Т.А. Айвазян, С.А. Фандюхин // Кардиология. – 2000. – № 2. – С. 65-66.

134. Пичугина, Л.В. Изменение фенотипа лимфоцитов при иммунодефицитных патологиях / Л.В. Пичугина // Лабораторная медицина. – 2008. - № 9. – С. 39-44.

135. Рандомизированное исследование «Фарватер»: эффект аторвастатина 10 и 20 мг/сут на уровень липидов, С-реактивного белка и фибриногена у больных с ИБС и дислипидемией / А.В. Сусеков, М.Ю. Зубарева, М.И. Трипотень и др. // Рус. мед. журн. – 2006. - № 10 (14). – С. 1-6.

136. Распространенность метаболического синдрома и отдельных его компонентов у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением / И.Е. Чазова, В.Б. Мычка, Т.Н. Эриванцева и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. - № 4. – С. 51-61.

137. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

138. Ревякина, В.А. Атопический дерматит: роль цитокинов в механизмах

развития / В.А. Ревякина // Аллергология. – 2000. - № 1. – С. 40-48.

139. Ройтберг, Г.Е. Роль адипокинов в прогрессировании метаболических нарушений у пациентов без ожирения с инсулинорезистентностью / Г.Е. Ройтберг, Ж.В. Дорош, О.В. Кукушкина // Профилактическая медицина. – 2010. - № 5. – С. 23-26.

140. Роль гуморальных воспалительных факторов в патогенезе ишемической болезни сердца / С.Н. Татенкулова, В.Ю. Мареев, К.А. Зыков и др. // Кардиология. - 2009. - № 1. - С. 4-8.

141. Романцова, Т.И. Эпидемия ожирения: очевидные и вероятные причины / Т.И. Романцова // Ожирение и метаболизм. – 2011. - № 1. – С.5-17.

142. Салихова, А.Ф. Иммунологические аспекты патогенеза артериальной гипертензии при метаболическом синдроме / А.Ф. Салихова // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 175, № 4. – С. 62-64.

143. Салихова, А.Ф. Иммунологические особенности ожирения и их взаимосвязь с нарушениями углеводного и липидного обмена / А.Ф. Салихова, Л.М. Фархутдинова // Медицинская иммунология. - 2013. – Т 15, № 5. – С. 465-470.

144. Саркисов, Д.С. Микроскопическая техника / Д.С. Саркисов, Д.С. Перов. – М.: Медицина, 1996. – 544 с.

145. Свиридов, Е.А. Неоптерин и его восстановленные формы: биологическая роль и участие в клеточном иммунитете / Е.А. Свиридов, Т.А. Телегина // Успехи биологической химии. – 2005. – Т. 45. – С. 355-390.

146. Симбирцев, А.С. Цитокины: классификация и биологические функции / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – Том 3, № 2. – С. 16-22.

147. Современные лабораторные методы оценки гиполипидемической терапии при метаболическом синдроме / Л.Б. Гайковская, Г.А. Кухарчик, В.Г. Богданова и др. // Профилактическая и клиническая медицина. – 2011. – Т. 38, № 1. – С. 34-39.

148. Современные представления о метаболическом синдроме с позиции кардиолога и гастроэнтеролога / Л.Е. Смирнова, В.Ф. Виноградов, А.В. Смирнов и др. // Тверской медицинский журнал. – 2014. - № 2. – С. 14-24.

149. Современные представления о роли мочевой кислоты в развитии гипертонической болезни / О.В. Половиткина, Е.В. Ощепкова, В.А. Дмитриев и др. // Тер. архив. – 2011. - № 8. – С. 38-41.

150. Современный взгляд на молекулярные механизмы действия статинов / В.А. Вавилин, Е.М. Стахнева, Н.Ф. Салахутдинов и др. // Молекулярная медицина. – 2011. - № 2. – С. 17-22.

151. Соколов, Е.И. Гормональная дезинтеграция при метаболическом синдроме / Е.И. Соколов, Е.К. Миронова, А.А. Зыкова // Клиническая медицина. – 2008. – № 2. – С. 52-56.

152. Соколова, Л.К. Содержание цитокинов и показатели инсулинорезистентности у больных сахарным диабетом 2 типа и ишемической болезнью сердца / Л.К. Соколова // Медицинские новости. – 2013. - № 6. – С. 101-104.

153. Солнцева, А.В. Эндокринные эффекты жировой ткани / А.В. Солнцева // Медицинские новости. – 2009. - № 3. – С. 7-12.

154. Сочетание артериальной гипертензии и сахарного диабета 2-го типа с ожирением / Б.Б. Пинхасов, В.Г. Селятицкая, И.М. Митрофанов и др. // Клиническая медицина. – 2014. - № 9. – С.65-69.

155. Статины при лечении хронической сердечной недостаточности: за гранью гиполипидемических свойств / О.М. Драпкина, О.Н. Корнеева, Л.О. Палаткина и др. // Артериальная гипертензия. – 2012. – Т. 18, № 1. – С.11-17.

156. Структурно-функциональные показатели сердца, инсулинорезистентность и нарушения липидного обмена у больных с гипертонической болезнью с метаболическим синдромом и бессимптомной

гиперурикемией / С.Н. Коваль, И.А. Снегурская, О.В. Мысниченко и др. // Экспериментальная и клиническая медицина. – 2013. - № 3 (60) – С. 46 – 52.

157. Субклиническое воспаление и окислительный статус у больных с не леченным сахарным диабетом 2 типа / Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевальде, Х.В. Исикова и др. // Артериальная гипертензия. - 2008. Т.14. - № 3. - С. 151-161.

158. Субклиническое воспаление и цитокиновый статус у больных артериальной гипертонией с метаболическими факторами риска / И.Г. Беляева, Г.А. Грицаенко, А.М. Терегулова, Л.Н. Мингазетдинова // Современные наукоемкие технологии. – 2012. - № 6. – С. 10-13.

159. Сусеков, А.В. Липримар®. Пятнадцать лет убедительных доказательств / А.В. Сусеков, Н.В. Хохлова // Рациональная фармакотерапия в фармакологии. – 2011. – Т. 7, № 2. – С. 231-240.

160. Сухарева, О.Ю. Метаболический синдром. В кн.: Дедов И.И., Шестакова М.В. (ред.) Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика. М.: ООО Издательство «Медицинское информационное агентство», 2011. - С. 765–801.

161. Тактика лечения дислипидемий при метаболическом синдроме: статины или фибраты? / А.М. Шилов, А.Ш. Авшалумов, В.Б. Марковский и др. // Фарматека. – 2009. - № 6. – С. 93-98.

162. Тареев, Е.М. Гипертоническая болезнь / Е.М. Тареев. – М.: Медгиз, 1948. – 153 с.

163. Творогова, М.Г. Статины – механизм действия и плеiotропные эффекты / М.Г. Творогова, Е.Ю. Самойленко, В.Г. Наумов // Лабораторная медицина. – 2008. - № 9. – С. 7-13.

164. Тепаева, А.И. Качество жизни пациентов страдающих избыточным весом и ожирением: результаты социологического анализа / А.И. Тепаева //

Бюллетень медицинских Интернет-конференций (ISSN 2224-6150). – 2013. – Т. 3, № 7. – С 1027-1030.

165. Тепляков, А.Т. Качество жизни больных с ишемической дисфункцией левого желудочка / А.Т. Тепляков, В.В. Калюжин, Д.Ю. Камаев // Сибирский медицинский журнал. – 2001. - № 2. – С.16-19.

166. Титов, В.Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса (гипотеза) / В.Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2000. - № 4. – С. 3-10.

167. Туев, А.В. Маркеры воспаления при артериальной гипертензии и некоторых формах ишемической болезни сердца: клиническая и прогностическая значимость / А.В. Туев, Н.С. Карпунина // Артериальная гипертензия. - 2011. Т.17. - № 6. - С. 550-554.

168. Уровень адипонектина, показатели липидного и углеводного обменов у пациентов с абдоминальным ожирением / О.Д. Беляева, Е.А. Баженова, А.В. Березина и др. // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15, № 3. – С. 309-313.

169. Уровень лептина, адипонектина и свободных жирных кислот у пациентов с различной массой тела на фоне инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST / Л.В. Квиткова, Д.А. Бородкина, О.В. Груздева и др. // Проблемы эндокринологии. – 2013. - № 3. С. 8-12.

170. Уровень лептина, распределение генотипов и встречаемость аллелей A19G полиморфизма гена лептина у пациентов с абдоминальным ожирением / О.Д. Беляева, Е.А. Баженова, А.В. Березина и др. // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15, № 4. – С. 440-444.

171. Феофанова, Е.В. Аторвастатин способствует уменьшению активности ревматоидного артрита посредством изменения продукции ИЛ-4 и ИЛ-8 / Е.В. Феофанова // Медицинские науки. 2013. - № 3. – С. 391-395.

172. Фильченков, А.А. Лептин, адипоциты и ожирение / А.А. Фильченков, В.Н. Залесский // Российский биотерапевтический журнал. – 2007. – Т. 6, № 3. – С.

30-37.

173. Фрейдлин, И.С. Регуляторные функции провоспалительных цитокинов и острофазных белков / И.С. Фрейдлин, П.Г. Назаров // Вестник РАМН. – 1999. - № 5. – С. 28-32.

174. Фрешни, Р. Культура животных клеток. Методы / Р. Фрешни. – М.: Мир, 1989. – 318 с.

175. Хаитов, Р.М. Иммунология: учебник для студентов медицинских вузов / Р. М. Хаитов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 320 с.

176. Характеристика субклинического воспаления у больных неосложненной артериальной гипертонией / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, О.А. Доготарь и др. // Артериальная гипертензия. - 2006. Т.12. - №3. - С. 216-221.

177. Хохлов, А.Л. Взаимосвязь показателей качества жизни и особенностей психологического статуса с клиническими проявлениями метаболического синдрома / А.Л. Хохлов, А.Н. Жилина, Т.А. Буйдина // Качественная клиническая практика. – 2006. - № 2. – С. 19–23.

178. Цаллагова, Е.В. Нарушение пищевого поведения и гиперлептинемия как факторы развития патологии репродуктивной системы женщины / Е.В. Цаллагова, В.Н. Прилепская // Проблемы репродукции . – 2010. - № 3. – С. 40-42.

179. Чазова, И.Е., Метаболический синдром / И.Е. Чазова, В. Б. Мычка // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2003, - № 3. - С. 32-38.

180. Часовских, Н.Ю. Апоптоз и окислительный стресс. / Н.Ю. Часовских, Н.В. Рязанцева, В.В. Новицкий. – Томск: Печатная мануфактура, 2009. – 148 с.

181. Часовских, Н.Ю. Состояние системы MAP-киназ JNK и P38 в мононуклеарных лейкоцитах крови при воспалении / Н.Ю. Часовских, Н.В. Рязанцева, Е.В. Кайгородова, О.Е. Чечина, Е.Г. Соколович, В.В. Новицкий // Медицинская иммунология. – 2009. – Т. 11, № 6. – С. 515-522.

182. Чеботникова, Т.В. Контроль массы тела – ключ к успеху лечения больных с синдромом поликистозных яичников / Т.В. Чеботникова, С.А. Бутрова, Г.А. Мельниченко // Вестник репродуктивного здоровья. – 2007. - №1. – С. 7-18.

183. Черешнев, В.А. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления / В.А. Черешнев, Е.Ю. Гусев // Медицинская иммунология. – 2012. – Т. 14, № 1-2. – С. 9-20.

184. Чубриева, С.Ю. Жировая ткань как эндокринный регулятор (обзор литературы) / С. Ю. Чубриева, Н. В. Глухов, А. М. Зайчик // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2008. - № 1. – С. 32-43.

185. Шаврин, А.П. Исследование связи маркеров воспаления с уровнем артериального давления / А.П. Шаврин, Б.В. Головской // Цитокины и воспаление. – 2006. Т. 5. - № 4.- С.10-12.

186. Шаврин, А.П. Маркеры воспаления в процессе развития атеросклероза / А.П. Шаврин, Я.Б. Ховаева, В.А. Черешнев и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2009. - Т. 8, № 3. - С. 13-15.

187. Шварц, В. Воспаление жировой ткани. Часть 1. Морфологические и функциональные проявления / В. Шварц // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55, № 4. – С. 44-49.

188. Шварц, В. Воспаление жировой ткани. Часть 2. Патогенетическая роль при сахарном диабете 2-го типа / В. Шварц // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55, № 5. – С. 43-48.

189. Шварц, В. Воспаление жировой ткани. Часть 3. Патогенетическая роль в развитии атеросклероза / В. Шварц // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55, № 6. – С. 40-45.

190. Шварц, В. Жировая ткань как орган иммунной системы / В. Шварц // Цитокины и воспаление. – 2009. – № 8 (4). – С. 3–10.

191. Шварц, В. Жировая ткань как орган эндокринной системы / В. Шварц // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55, № 1. – С. 38-44.

192. Шварц, В. Регуляция метаболических процессов интерлейкином 6 / В. Шварц // Цитокины и воспаление. – 2009. - № 3. – С. 3-10.
193. Шварц, В.Я. Воспаление жировой ткани (часть 4). Ожирение — новое инфекционное заболевание? (обзор литературы). / В.Я. Шварц // Проблемы эндокринологии. – 2011. - № 5. – С. 63–71.
194. Шварц, В.Я. Воспаление жировой ткани (часть 5). Взаимосвязь с физиологической инсулинрезистентностью. / В.Я. Шварц // Проблемы эндокринологии. – 2011. - № 6 – С. 64–70.
195. Шварц, В.Я. Воспаление жировой ткани (часть 6). Действие медикаментозных средств. / В.Я. Шварц // Проблемы эндокринологии. – 2012. - № 1. – С. 67–73.
196. Шевченко, О.П. Белки острой фазы воспаления / О.П. Шевченко // Лаборатория. – 1996. - №1. – С. 3-6.
197. Шевченко, О.П. Высокочувствительный анализ С-реактивного белка и его применение в кардиологии / О.П. Шевченко // Лабораторная диагностика. – 2003. - № 6. – С. 12-16.
198. Шевченко, О.П. Метаболический синдром / О.П. Шевченко, Е.А Праскурничий, А.О. Шевченко. – М.: Реофарм, 2004. – 141 с.
199. Шестакова, М.В. Метаболический синдром как предвестник развития сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний / М.В. Шестакова, С.А. Бутрова, О.Ю. Сухарева // Терапевтический архив. 2007. - № 10. - С. 5-8.
200. Ширинский, И.В. Влияние статинов и биологических препаратов на активацию митоген-активированных протеинкиназ у больных ревматоидным артритом / И.В. Ширинский, В.А. Козлов, В.С. Ширинский // Медицинская иммунология. – 2009. – Т. 11, № 1. - С. 71-78.
201. Ширинский, И.В. Влияние статинов на антигенспецифическую активацию лимфоцитов больных ревматоидным артритом – исследование *in vitro* /

И.В. Ширинский, В.С. Ширинский // Медицинская иммунология. – 2008. – Т. 10, № 1. – С. 77-80.

202. Ширинский, И.В. Влияние терапии симвастатином на иммунологические маркеры атеросклероза у больных ревматоидным артритом / И.В. Ширинский, В.С. Ширинский // Медицинская иммунология. – 2011. – Т. 13, № 1. – С. 101-104.

203. Школьник, В.В. Изменение уровней висфатина у гипертоников на фоне нарушения углеводного обмена / В.В. Школьник, А.А. Андреева // ВІСНИК ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». – 2009. – Т. 12, № 3. – С. 113-115.

204. Шляхто, Е.В. Эпидемиология метаболического синдрома в различных регионах. Зависимость от используемых критериев и прогностическое значение / Е.В. Шляхто, А.О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2007. - № 2. – С. 95-111.

205. Экспрессия гена адипонектина (*ADIPOQ*) в подкожной и висцеральной жировой ткани и уровень адипонектина в сыворотке крови у детей / А.В. Косыгина, В.В. Сосунов, В.А. Петеркова, И.И. Дедов // Проблемы эндокринологии. – 2010. - № 6. – С. 3-8.

206. Ярилин, А.А. Межклеточная кооперация при иммунном ответе. Выбор клеткой формы ответа / А.А. Ярилин // Иммунология. – 1999. – № 1. – С. 17-24.

207. Ярилин, А.А. Основы иммунологии / А.А. Ярилин. – М.: Медицина, 1999. – 608 с.

208. Ярилин, А.А. Симбиотические взаимоотношения клеток иммунной системы / А.А. Ярилин // Иммунология. – 2001. - № 4. – С. 16-20.

209. Ярилин, А.А. Системы цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии / А.А. Ярилин // Иммунология. – 1997. - № 5. – С. 7-14.

210. Ярош, В.В. Сравнительный анализ влияния применения различных

доз симвастатина и аторвастатина на иммунологические показатели у больных ревматоидным артритом высокой степени активности / В.В. Ярош, О.В. Радченко // Таврический медицинско-биологический вестник. – 2010. – Т. 13, № 1 (49). – С. 193-197.

211. A CD36-dependent pathway enhances macrophage and adipose tissue inflammation and impairs insulin signaling / D.J. Kennedy, S Kuchibhotla, K.M. Westfall et al. // Cardiovascular Research. - 2011. – Vol. 89. - P. 604–613.

212. A Continuous Metabolic Syndrome Score Is Associated with Specific Biomarkers of Inflammation and CVD Risk in Prepubertal Children / J. Olza, C.M. Aguilera, M. Gil-Campos et al. // Ann. Nutr. Metab. – 2015. - Vol. 66. – P. 72-79.

213. A simplified method for determination of specific DNA or RNA copy number using quantitative PCR and an automatic DNA sequencer / C. Porcher, M.C. Malinge, C. Picat et al. // Biotechniques. – 1992. – Vol. 13. – P. 106–114.

214. A subpopulation of macrophages infiltrates hypertrophic adipose tissue and is activated by free fatty acids via Toll-like receptors 2 and 4 and JNK-dependent pathways / M.T. Nguyen, S. Favellyukis, A.-K. Nguyen et al. // J. Biol. Chem. – 2007. – Vol. 282. – P. 35279 –35292.

215. Abdominal adiposity and clustering of multiple metabolic syndrome in White, Black and Hispanic Americans / I.S. Okosum, Y., Liao, C.N. Romini et al. // Ann. Epidemiol. – 2000. – Vol.10, N 5. - P. 2630270.

216. Abramson, J.L. Relationship between physical activity and inflammation among apparently healthy middle-aged older US adults / J.L. Abramson, V. Vaccarino // Arch. Intern. Med. – 2002. – Vol. 162. – P. 1286-1292.

217. Absence of CC chemokine receptor-2 reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice / T.C. Dawson, W.A. Kuziel, T.A. Osahar et al. // Atherosclerosis. - 1999. -Vol. 143. - P. 205–211.

218. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans / S. Cinti, G. Mitchell, G. Barbatelli et al. // *J. Lipid Res.* - 2005. - Vol. 46. - N 11. - P. 2347-2355.

219. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes / A. Guilherme, J.V. Virbasius, V. Puri et al. // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* - 2008. – Vol. 9, N 5. – P. 367–377.

220. Adipogenesis in obesity requires close interplay between differentiating adipocytes, stromal cells, and blood vessels / S. Nishimura, I. Manabe, M. Nagasaki et al. // *Diabetes.* - 2007. - Vol. 56, N 6. - P. 1517-1526.

221. Adipokine inflammation and insulin resistance: the role of glucose, lipids and endotoxin / M.K. Piya, P.G. McTernan, S. Kumar et al. // *Journal of Endocrinology.* – 2013. – Vol. 216. – P.1–15.

222. Adipokines in inflammation and metabolic disease / N. Ouchi, J.L. Parker, J.J. Lugus et al. // *Nature Reviews Immunology.* – 2011. – Vol. 11. – P. 85–97.

223. Adipokines linking obesity with colorectal cancer risk in postmenopausal women / G.Y. Ho, T. Wang, M. J. Gunter et al. // *Cancer Res.* – 2012. – Vol. 72 – N 12. – P. 3029 – 3037.

224. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome / T. Kadowaki, T. Yamauchi, N. Kubota et al. // *J. Clin. Invest.* - 2006. - Vol. 116, N 7. - P. 1784-1792.

225. Adiponectin and cardiovascular disease / S. Han, M. Quon, J. Kim et al. // *Journal of the American College of Cardiology.* - 2007. - Vol. 49, N 5. - P. 531-538.

226. Adiponectin and essential hypertension / F. Mallamaci, C. Zoccali, F. Cuzzola et al. // *J. Nephrol.* - 2002. - Vol. 15. - P. 507-511.

227. Adiponectin and Metabolic Syndrome / Y. Matsuzawa, T. Funahashi, S. Kihara et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2004. — Vol. 24. — P. 29-33.

228. Adiponectin and peroxisome proliferator-activated receptor gamma expression in subcutaneous and omental adipose tissue in children / L. Xiaonan, S. Lindquist, G. Angsten et al. // *Acta Paediat.* – 2008. – Vol. 97. – P. 630 – 635.

229. Adiponectin deficiency: Role in chronic induced colon cancer / A. Saxena, A. Chumanovich, E. Fletcher et al. // *Biochimica and Biophysica Acta.* – 2012. – Vol. 1822. – P. 527–536.

230. Adiponectin plasma levels surgery in pediatric patients with congenital heart disease / Ch. Caselli, M. Cantinitti, S. Del Ry et al. // *Clinical Biochemistry.* - 2012. - Vol. 45. – P. 1510–1512.

231. Adipose tissue as an ancestral immune organ: Site-specific change in obesity / S. Caspar-Bauguil , B. Cousin , A. Galinier et al. // *FEBS Lett.* - 2005. - Vol. 579, N 17. - P. 3487-3492.

232. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation / N. Hosogai, A. Fukuhara, K. Oshima, Y. Miyata, S. Tanaka, K. Segawa, S. Furukawa, Y. Tochino, R. Komuro, M. Matsuda, I. Shimomura // *Diabetes.* – 2007. – N 56 (4). – P. 901 – 911.

233. Adipose Tissue Remodeling as Homeostatic Inflammation / M. Itoch, T. Suganami, R. Hachiya et al. // *Int. J. Inflam.* - 2011. - Vol. 2011. - P. 1-8.

234. Alessi, M.C. PAI-1 and the metabolic syndrome: the links, causes and consequences / M.C. Alessi, I. Juhan-Vague // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2006. - N 26 (10). – P. 2200–2207.

235. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein / H. Nishizawa, I. Shimomura, K. Kishida et al. // *Diabetes.* - 2007. – Vol. 51 (9). - P. 2734-2741.

236. Angiotensinogen gene silencing reduces markers of lipid accumulation and inflammation in cultured adipocytes / W.X. Carroll, N.S. Kalupahana, S.L. Booker et al. // *Frontiers in Endocrinology.* - 2013. - Vol. 4, N 10. - P. 1-12.

237. Anti-inflammatory effects of atorvastatin on peripheral blood mononuclear cells and synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis / S. Blaschke, V. Viereck, G. Schwarz et al. // *Scand. J. Rheumatol.* – 2009. – Vol. 38, N 4. – P. 235-239.
238. Apelin and APJ regulation in adipose tissue and skeletal muscle of type 2 diabetic mice and human / C. Dray, C. Debard, J. Jager et al. // *Am. J. Physiol. Endocrinol Metab.* - 2010. - Vol. 298. - P. E1161-E1169.
239. Apelin/APJ signaling system: a potential link between adipose tissue and endothelial angiogenic processes / O. Kunduzova, N. Alet, N. Delesque-Touchadr et al. // *The FASEB Journal.* - 2008. - Vol. 22. - P. 4146-4153.
240. Association between physical activity and markers of inflammation in a healthy elderly population / D.F. Geffken, M. Gushman, G.L. Burke et al. // *Am. J. Epidemiol.* – 2001. – Vol. 153. – P. 242-250.
241. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men / M. Kumada, S. Kihara, S. Sumitsuji et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 2003. - Vol. 23. — P. 85-89.
242. Association of lymphocyte subpopulations with clustered features of metabolic syndrome in middle-aged Japanese men / T. Tanigawa, H. Iso, K. Yamagishi et al. // *Atherosclerosis.* – 2004. - N 173. – P. 295–300.
243. Association of metabolic syndrome with inflammatory mediators in women with previous gestational diabetes mellitus / B. Edalat, F. Sharifi, Z. Badamchizadeh et al. // *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders.* – 2013. – Vol. 8, № 12. – P. 1 – 8.
244. Atorvastatin causes insulin resistance and increases ambient glycemia in hypercholesterolemic patients / K.K. Koh, M.J. Quon, S.H. Han et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. - Vol. 55. – P. 1209-1216.
245. Atorvastatin improves survival in septic rats: effect on tissue inflammatory pathway and on insulin signaling / K.L. Calisto, B.M. Carvalho, E.R. Ropello et al. // *PLoS One.* - 2010. - Vol. 5. –N 12. - P. e14232.

246. Atorvastatin inhibits oxidative stress via adiponectin-mediated NADPH oxidase down-regulation in hypercholesterolemic patients / C. Roberto, P. Pasquale, D.S. Serena et al. // *Atherosclerosis*. - 2010. – Vol. 213. - P. 225-234.
247. Balkau, D. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) / D. Balkau, M.A. Charles // *Diabet Med*. - 1999. – Vol. 16. - P. 442-443.
248. Beltowski, J. Leptin and atherosclerosis / J. Beltowski // *Atherosclerosis*. – 2002. – Vol. 198. – P. 47-60.
249. Berthezene, F. Hypertriglyceridemia: Cause or Consequence of Insulin Resistance? / F. Berthezene // *Hormone Recherche*. – 1992. – N – 38. – P. 39-40.
250. Besedovsky, H.O. Immune-neuro-endocrine interactions / H.O. Besedovsky, A. Del Rey // *Endocr Rev*. – 1996. - N 17. – P. 64 –102.
251. Bhargava, P. Role and function of macrophages in the metabolic syndrome / P. Bhargava, C-H. Lee // *Biochem J*. – 2012. – Vol. 442. – P. 253-262.
252. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men / C.U. Chae, R.T. Lee, N. Rifai et al. // *Hypertension*. – 2001. - N 38. – P. 399 –403.
253. Bloomgarten, Z.T. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Consensus Conference on the Insulin Resistance Syndrome: 25-26 August 2002, Washington, DC / Z.T. Bloomgarten // *Diabetes Care*. - 2003. - Vol. 26. – P. 933-999.
254. Brasier, A.R. Tumor necrosis factor activates angiotensinogen gene expression by the Rel A transactivator / A.R. Brasier, J. Li, K.A. Wimbish // *Hypertension*. – 1996. – N 27. – P. 1009 –1017.
255. Burnett, M.S. Cross-Sectional Associations of Resistin, Coronary Heart Disease, and Insulin Resistance / M.S. Burnett, J.M. Devaney, R.J. Adenika // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. - 2006. - Vol. 91(1). - P. 64-68.

256. Campos, S.P. Insulin is a prominent modulator of the cytokine-stimulated expression of acute-plasma protein genes / S.P. Campos, H. Baumann // *Mol. Cell. Biol.* - 1992. - N 12. - P. 1789–1797.

257. Canello, R. Is obesity an inflammatory illness? Role of low-grade inflammation and macrophage infiltration in human white adipose tissue / R. Canello, K. Clement // *BJOG.* – 2006. - N 113. – P.1141–1147.

258. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome / B. Isomaa, P. Almgren, T. Tuomi et al. // *Diabetes Care.* – 2001. – Vol. 24. – P.683–689.

259. Carvajal, K. Myocardial function and effect of serum in isolated heart from hypertriglyceridemic and hypertensive rats / K. Carvajal, G. Banos // *Clinical and Experimental Hypertension.* - 2002. – N 24 (4). - P. 235–248.

260. CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding / S.P. Weisberg, D. Hunter, R. Huber et al. // *J. Clin. Invest.* - 2006. - Vol. 116. - P. 115–124.

261. CD 8+ effector T-cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity / S. Nishimura, I. Manabe, M. Nagasaki et al. // *Nat. Med.* – 2009. – Vol. 15, N 8. – P. 1–8.

262. Chen, X. Metabolic syndrome and its components impairs health-related quality of life among US children and adults similarly regardless of sociodemographic characteristics / X. Chen, Y. Wang // *FASEB J.* – 2011. – Vol. 25 (7). – P. S982.

263. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance / H. Xu, G.T. Barnes, Q. Yang et al. // *J. Clin. Invest.* - 2003. - Vol. 112. - P. 1821–1830.

264. Cigarette smoking is not associated with hyperinsulinemia, evidence against a causal relationship between smoking and insulin resistance / N.J. Wareham, E.M. Ness, C.D. Byrne et al. // *Metabolism.* - 1996. – Vol. 45. – P. 1551–1556.

265. Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects / J.H. Lee, J.L. Chan, N. Yiannakouris et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2003. - Vol. 88. - P. 4848-4856.

266. Circulating visfatin level and visfatin/insulin ratio in obese women with metabolic syndrome / M. Olszaneska-Glinianowicz, P. Kocetak, M. Nylec et al. // *Arch. Med. Sci.* – 2012. – Vol. 8, N 2. – P. 214-218.

267. Clauser, E. Molecular Basis of Insulin Resistance / E. Clauser, I. Leconte, C. Auzan // *Hormone Recherche.* – 1992. N 38. – P. 5-12.

268. Clinical analysis of selected complement-derived molecules in human adipose tissue / W. Blogowski, M. Budkowska, D. Salata et al. // *J. transl. Med.* - 2013. - Vol. 11. - P. 1-6.

269. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans / J.N. Fain, S.W. Bahouth, Hiler et al. // *Endocrinology.* – 2004. – Vol. 145. P. 2273—2282.

270. Couet, C. Age-related Insulin Resistance: A Review / C. Couet, J. Delarue, T. Constans // *Hormone Recherche.* - 1992. – N 38. – P. 46-50.

271. C-reactive protein a sensitive marker of inflammation, predict future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. Results from MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) / W. Koenig, M. Sund, M. Frohlich et al. // *Circulation.* – 1999. – Vol.99. – P. 237-242.

272. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy / P.M. Ridker, C.P. Cannon, D. Morrow et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. P. 20-28.

273. Dallmeier, D. Metabolic Syndrome and Inflammatory Biomarkers: a community-based cross-sectional Study at the Framingham Heart Study / D. Dallmeier,

M. Larson, R. Vasan et al. // *Diabetology and Metabolic Syndrome*. – 2012. – N 4 (1). – P. 28.

274. Das, U.N. Is metabolic syndrome X an inflammatory condition? /U. N. Das // *Experimental Biology and Medicine* (Maywood). – 2002. – N 227 (11). – P. 989-997.

275. De Caterina, R. Fatty acid modulation of endothelial activation / R. De Caterina, J.K. Liao, P. Libby // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2000. - N 71. – P. 213–223.

276. Dead adipocytes, detected as crown-like structures, are prevalent in visceral fat depots of genetically obese mice / I. Murano, G. Barbatelli, V. Parisani, C. Latini, G. Muzzonigro, M. Castellucci, S. Cinti // *J. Lipid Res.* – 2008. – Vol. 49. – P. 1562 – 1568.

277. Decreased lesion formation in CCR2– mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis / L. Boring, J. Gosling, M. Cleary et al. // *Nature*. - 1998. - Vol. 394. - P. 894–897.

278. Delarue, J. Free fatty acids and insulin resistance / J. Delarue, C. Magnan // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. – 2007. – Vol. 10, N 2. – P. 142-148.

279. Development of computerized adaptive testing (CAT) for the EIRTC QLQ-C30 dimensions – General approach and initial results for physical functioning / A. Morten, M. Groenvold, K. Neil et al. // *Europ. J. of cancer* - 2010. – P. 1352-1358.

280. Diagnosis and Management of the Metabolic syndrome: An American Association Heart Association. National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement / S.M. Grundy , J.I. Cleemam, S.R. Danirls et al. // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112. - P. 2735-2752.

281. Do, M. Inflammatory gene expression patterns revealed by DNA microarray analysis in TNF-alpha-treated SGBS human adipocytes / M. Do, H. Jeong, B. Choi // *Yonsei. Med. J.* – 2006. – Vol. 31. – P. 729-736.

282. Doll, H.A. Obesity and physical and emotional well-being: associations between body mass index, chronic illness, and the physical and mental components of the SF-36 questionnaire / H.A. Doll, S.E.K. Petersen, S.L. Stewart-Brown // *Obesity*

Research. – 2000. – N 8. P. 160–170.

283. Dunmore, S.J. The role of adipokines in  $\beta$ -cell failure of type 2 diabetes / S.J. Dunmore, J. Brown // *J. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 216. – P. 37–45.

284. Effect of Angiotensin II Type 2 Receptor-Interacting Protein on Adipose Tissue Function via Modulation of Macrophage Polarization / F. Jing, M. Mogi, L.-J. Min et al. // *Plos One.* – 2013. – Vol. 8. – P. 60067–60076.

285. Effect of atorvastatin on hs-RP in acute coronary syndrome / A. Gupta, D.K. Badyal, P.P. Khosla et al. // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 66, № 3. – P. 411–413.

286. Effect of hydrogenated and saturated, relative to polyunsaturated, fat on immune and inflammatory responses of adults with moderate hypercholesterolemia / S.N. Han, L.S. Leka, A.H. Lichtenstein et al. // *J. Lipid Res.* – 2002. - N 43. – P. 445–452.

287. Effect of rosuvastatin treatment on plasma visfatin levels in patients with primary hyperlipidemia / M.S. Kostapanos, Ch.S. Derdemezis, Th.D. Filippatos et al. // *European Journal of Pharmacology.* – 2008. – Vol. 578. – P. 249–252.

288. Effect of simvastatin and/or pioglitazone on insulin resistens, insulin secretion, adiponectin, and proinsulin levels in nondiabetic petients at cardiovascular rusk – the PIOSTAT Study / T. Forst, A. Pfuzner, G. Lubben et al. // *Metabolism.* – 2007. - Vol. 56. – P. 491-496.

289. Effect of statins on fasting plasma glucose in diabetic and nondiabetic patients / R. Sukhija, S. Prayaga, M. Marashdeh et al. // *Investig Med.* – 2009. – Vol. 57, N 3. – P. 495-499.

290. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial / K. Esposito, A. Pontillo, C. Di Palo et al. // *Jama.* – 2003. – Vol. 289. – P. 1799-1804.

291. Effect of weight loss on cytokine messenger RNA expression in peripheral

blood mononuclear cells of obese subjects with the metabolic syndrome / V.D. De Mello, M. Kolehmainen, U. Schwab, et al. // *Metabolism*. – 2008. – Vol. 57 (2). – P. 192-199.

292. Effects of simvastatin and metformin on inflammation and insulin resistance in individuals with mild metabolic syndrome / C. Bullkao, F.F. Ribeiro-Filho, A. Sanudo et al. // *Am. J. Cardiovasc. Drugs*. – 2007. – N 7. – P. 219-224.

293. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study / A. Festa, R. D'Agostino, R.P. Tracy et al. // *Diabetes*. – 2002. – N 51. – P. 1131–1137.

294. Empana, J.P. Metabolic syndrome and risk of sudden cardiac death in asymptomatic subjects / J.P. Empana, X. Jouver // *Mets Insights*. – 2006. – N 9. – P. 11–15.

295. Esteve, E. Adipocytokines and Insulin Resistance. The possible role of lipocalin-2, retinol binding protein-4, and adiponectin / E. Esteve, W. Ricart, J.M. Fernandez-Real // *Diabetes Care*. – 2009. – Vol. 32. – P. 362-367.

296. European Group for the Study Of Insulin Resistance (EGIR). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome / B. Balkau, M.A. Charles, T. Drivsholm et al. // *Diabetes Metab*. – 2002. – Vol. 28. – P. 364–376.

297. Evaluation of diagnostic criteria for metabolic syndrome to identify insulin resistance / J. Butnorienė, A. Norkus, R. Bunevicius et al. // *Medicina (Kaunas)*. – 2006. – Vol. 42. – P. 455–463.

298. Evidence for a role of tumor necrosis factor  $\alpha$  in disturbances of triglyceride and glucose metabolism predisposing to coronary heart disease / S. Jovinge, A. Hamsten, P. Tornvall et al. // *Metabolism*. – 1998. – N 47. – P. 113–118.

299. Executive Summary of the Third Report of National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood

Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA. - 2001. – Vol. 285. – P. 2486-2497.

300. Exercise stimulates interleukin-6 secretion: inhibition by glucocorticoids and correlation with catecholamines / D.A. Papanicolaou, J.S. Petrides, C. Tsigos et al. // Am. J. Physiol. – 1996. - N 271. – P. E601–E605.

301. Fasting Hyperinsulinism, insulin Resistance Syndrome, and Coronary Artery Disease in Men and Women / C. Solymoss, M. Marsil, M. Chaur et al. // Am. J. Cardiol. – 1995. - N 75. – P. 1152-1156.

302. Febbraio, M. CD36: a class B scavenger receptor involved in angiogenesis, atherosclerosis, inflammation, and lipid metabolism / M. Febbraio, D.P. Hajjar, R.L. Silverstein // J. Clin. Invest. – 2001. – Vol. 108. - P. 785–791.

303. Fernandes-Real, J.M. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome / J.M. Fernandes-Real, W. Ricart // Endocrine Rev. – 2003. – N 24 (3). – P. 278 – 301.

304. Festa, A. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). / A. Festa, Jr.R. D'Agostino, G. Howard et al. // Circulation. – 2000. – N 102. – P. 42 – 47.

305. For the DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all and cause mortality in nondiabetic European men and women / G. Hu, Q. Qiao, J. Tuomilehto et al. // Arch. Intern. Med. – 2004. – Vol. 164. – P. 1066–1076.

306. For the Study of Health Assessment and Risk in Ethnic Groups: Study of Health Assessment and Risk Evaluation in Aboriginal Peoples Investigators. Relationship of metabolic syndrome and fibrinolytic dysfunction to cardiovascular disease / S.S. Anand, Q. Yi, H. Gerstein et al. // Circulation. - 2003. – Vol. 108. – P. 420–425.

307. Ford, E.S. A Comparison of the Prevalence of Metabolic Syndrome Using Two Proposed Definitions / E.S. Ford, W.H. Giles // Diabetes Care. – 2003. – V.26. – P. 575-581.

308. Ford, E.S. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among US Adults / E.S. Ford, W.H. Giles // *Diabetes Care*. – 2004. – V.27. – P. 2444-2449.
309. Ford, E.S. Prevalence of metabolic syndrome among US adults: Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey / E.S. Ford, W.H. Giles, W.H. Dietz // *JAMA*. – 2002. – V.287. – P. 356-359.
310. From blood monocytes to adipose tissue-resident macrophages: induction of diapedesis by human mature adipocytes / C.A. Curant, A. Miranville, C. Sengenès et al. // *Diabetes*. - 2004. - N 53. - P. 1285-1292.
311. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome / S. Furukawa, T. Fujita, M. Shimabukuro et al. // *Journal of Clinical Investigation*. – 2004. – N 114 (12). – P. 1752–1761.
312. Gaillard, S. Adipose tissue as an endocrine organ / S. Gaillard, R. Gaillard // *Obesity and Metabolism*. – 2007. – No.3. P. 191-205.
313. Galic, S. Adipose tissue as an endocrine organ / S. Galic, J.S. Oakhill, G.R. Steinberg // *Molecular and Cellular Endocrinology*. – 2010. – Vol. 316. – P. 129 – 139.
314. Garrow, J.S. Quetelet's index (W/H<sup>2</sup>) as a measure of fatness / J.S. Garrow, J. Webster // *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*. — 1985. — Vol. 9, N 2. — P. 147–153.
315. Geographic variations of the International Diabetes Federation and National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III definitions of the metabolic syndrome in nondiabetic subjects / C. Lorenzo, M. Serrano-Rios, M.T. Martinez-Larrat et al. // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol. 29. – P. 685-691.
316. Gonzalez, A. Resolution of Adipose Tissue Inflammation / A. Gonzalez, J. Claria // *The Scientific World Journal*. - 2010. - Vol. 10. - P. 832-856.
317. Gordon, S. Alternative activation of macrophages / S. Gordon // *Nat. Rev. Immunol.* - 2003. - Vol. 3, N 1. - P. 23-35.

318. Grunfeld, C. Regulation of lipid metabolism by cytokines during host defense / C. Grunfeld, K.R. Feingold // *Nutrition*. – 1996. – N 12 (Suppl. 1). – P. 24–26.
319. Grunfeld, C. Role of cytokines in inducing hyperlipidemia / C. Grunfeld, K.R. Feingold // *Diabetes*. – 1992. - N 41 (Suppl. 2). – P. 97–101.
320. Guerre-Millo, M. Adipose tissue and adipokines: for better or worse / C. Guerre-Millo // *Diabetes Metab.* - 2004. - Vol. 30. - P. 13–19.
321. Haffner, S.M. Increased insulin concentration in nondiabetic offspring of diabetic patients / S.M. Haffner // *New Engl. J. Med.* – 1988. – V. 319. – P. 1297-1301.
322. Haler, C.N. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis / C.N. Haler, D.J. Barker // *Diabetologia*. – 1992. – Vol. 35, N 7. – P. 595-601.
323. Harmonizing the definitions of the metabolic syndrome: comparison of the criteria of the Adult Treatment Panel III and the International Diabetes Federation in United States American and European populations / G. Assmann, R. Gerra, G. Fox et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2007. – V.99. – P. 541-548.
324. Harmonizing the Metabolic Syndrome / K.E. Alberti, R.N. Eckel, S.M. Grundy et al. // *Circulation*. – 2009. – V. 120, №16. – P. 1640-1645.
325. Hashizume, M. IL-6 and lipid metabolism / M. Hashizume, M. Mihara // *Inflammation and Regeneration*. – 2011. – Vol. 31, N 3. – P. 325 – 333.
326. Health related quality of life outcomes of therapeutic life style modification program for women with metabolic syndrome / E.G. Oh, S.H. Kim, S.Y. Bang et al. // *Circulation*. – 2008. - Vol. 118. – P. S667.
327. Healthy Nordic diet downregulates the expression of genes involved in inflammation in subcutaneous adipose tissue in individuals with features of the metabolic syndrome / M. Kolehmainen, S.M. Ulven, J. Paananen et al. // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2015. - Vol. 101. - P. 1228-1239.

328. Henefeld, V. Das metabolische Syndrome / V. Henefeld, W. Leonhardt // *Deutsch Ges. Wes.* – 1980. - N 36. – P. 545-551.

329. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D. Matthews, J. Hosker, D. Rudenski et al. // *Diabetologia.* — 1985. — Vol. 28, N 7. — P. 412–419.

330. Hong, Y. Metabolic syndrome, its preeminent clusters, incident coronary heart disease and all-cause mortality – results of prospective analysis for the Atherosclerosis Risk in Communities study / Y. Hong, X. Jin, J. Mo // *J. Intern. Med.* – 2007. - N 262(1). – P. 113–123.

331. Hossain, P. Obesity and diabetes in the developing world - a growing challenge / P. Hossain, B. Kavar, M. E. Nahas // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 356, N 3. - P. 213-215.

332. Hotamisligil, G.S. Inflammation and metabolic disorders / G.S. Hotamisligil // *Nature.* - 2006. - Vol. 444, N 7121. P. 860-867.

333. Hyperleptinemia is associated with parameters of low-grade systemic inflammation and metabolic dysfunction in obese human beings / S. Leon-Cabrera, L. Solis-Lozano, K. Suarez-Alvarez et al. // *Frontiers in Integrative Neuroscience.* – 2013. – Vol. 7. – P. 1-7.

334. Hyperleptinemia: implications on the inflammatory state and vascular protection in obese adolescents submitted to an interdisciplinary therapy / P.L. Sanches, M.T. de Mello, N. Elias et al. // *Inflammation.* - 2014. – Vol. 37. – P. 35-43.

335. Hypertriglyceridemic waist, cytokines and hyperglycaemia in Chinese / Z. Yu, L. Sun, Q. Qi et al. // *European Journal of Clinical Investigation.* – 2012. – Vol. 42, N 10. – P. 1100-1111.

336. Hypoadiponectinemia: A Link between Visceral Obesity and Metabolic Syndrome / T. Di Chiara, C. Argano, S. Corrao et al. // *Journal of Nutrition and Metabolism.* - 2012. - Vol. 2012. - Article ID 175245, 7 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2012/175245>.

337. Identification of a lipokine, a lipid hormone linking adipose tissue to systemic metabolism / H. Cao, K. Gerhold, J.R. Mayers et al. // *Cell*. - 2008. - Vol. 134, N 6. - P. 933-944.

338. Ikedika, D. Adipose tissue, inflammation and cardiovascular disease / D. Ikedika, J.K. Mader, T.R. Pieber // *Rev. Assoc. Med. Bras.* – 2010. – Vol. 56 (1). – P. 116–121.

339. IL-8 induced neutrophil chemotaxis is mediated by Janus Kinase 3 (JAK3) / K.M. Hemkels, K. Frondorf, M.E. Gonzalez-Mejia et al. // *FEBS Letters*. – 2011. – Vol. 585, N 1. – P. 159–166.

340. In vivo imaging revealed local cell dynamics in obese adipose tissue inflammation / S. Nishimura, I. Manabe, M. Nagasaki et al. // *J. Clin. Invest.* 2008. - Vol. 118, N 2. - P. 710-721.

341. Increased infiltration of macrophages in omental adipose tissue is associated with marked hepatic lesions in morbid human obesity / R. Canello, J. Tordjman, C. Poitou et al. // *Diabetes*. - 2006. - N 55. - P. 1554-1561.

342. Increased levels and adipose tissue expression of visfatin in morbidly obese women: the relationship with pro-inflammatory cytokines / X. Terra, T. Auguet, I. Quesada et al. // *Clinical Endocrinology*. - 2012. - Vol. 77, N 5. - P. 691-698.

343. Increasing prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance among 60 year old Danes / T. Drivsholm, H. Ibsen, M. Schroll et al. // *Diabet Med*. - 2001. – Vol. 18. – P. 126–132.

344. Induction of an acute phase response in rats stimulates the expression of  $\alpha$  1(I) procollagen messenger ribonucleic acid in their livers. Possible role of interleukin-6 / P. Greenwel, M.J. Iraburu, M. Reyes-Romero et al. // *Lab. Invest.* – 1995. - N 72. – P. 83–91.

345. Inflammatory biomarkers: the link between obesity and associated pathologies / M.A. Zulet, B. Puchau, C. Navarro et al. // *Nutr. Hosp.* – 2007. – Vol. 22 (5). – P. 511–527.

346. Intengan, H.D. Vascular remodeling in hypertension: roles of apoptosis, inflammation, and fibrosis / H.D. Intengan, E.L. Schiffrin // *Hypertension*. - 2001. - N 38 (3). - P. 581–587.
347. Interleukin-6 gene polymorphism and lipid abnormalities in healthy subjects / J.M. Fernandes-Real, M. Broch, J. Vendrell et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. - N 85. – P. 1334–1339.
348. Interleukin-6 stimulates hepatic triglyceride secretion in rats / K. Nonogaki, G.M. Fuller, N.L. Fuentes et al. // *Endocrinology*. – 1995. - N 136. – P. 2143–2149.
349. International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome. Available at: [Http: //www.idf.org./webdata docs / IDF Metasyndrome definition. Pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.Pdf). Accessed, August 24, 2005.
350. Janeckova, R. The Role of Leptin in Human Physiology and Pathophysiology / R. Janeckova // *Physiol. Pes.* - 2001. – Vol. 50. – P. 443-459.
351. Jones, G.E. Human cell culture protocols / G. E. Jones. – Totowa.: Humana Press, 1996 – 545 p.
352. Jung, U.J. Obesity and Its Metabolic Complications: The Role of Adipokines and the Relationship between Obesity, Inflammation, Insulin Resistance, Dyslipidemia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease / U.J. Jung, M.-S. Choi // *Int. J. Mol. Sci.* - 2014. – Vol. 15. – P. 6184-6223.
353. Kahaleh, M.B. Effect of cytokines on the production of endothelin by endothelial cells / M.B.Kahaleh, P.S. Fan // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 1997. - N 15. – P. 163–167.
354. Kalupahana, N.S. (n-3) Fatty Acids Alleviate Adipose Tissue Inflammation and Insulin Resistance: Mechanistic Insights / N.S. Kalupahana, K.J. Claycombe, N. Moustaid-Moussa // *Adv. Nutr.* – 2011. - N 2. – P. 304-316.
355. Kalupahana, N.S. Immunity as a link between obesity and insulin resistance / N.S. Kalupahana, N. Moustaid-Moussa, K.J. Claycombe // *Molecular Aspects of Medicine*. – 2012. – Vol. 33. – P. 26 – 34.

356. Kamei, N. Overexpression of monocyte chemoattractant protein-1 in adipose tissues causes macrophage recruitment and insulin resistance / N. Kamei // *J. Biol. Chem.* - 2006. - Vol. 281. - P. 26602–26614.
357. Kanda, H. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity / H. Kanda // *J. Clin. Invest.* - 2006. - Vol. 116. - P. 1494–1505.
358. Kaplan, N.M. Obesity in hypertension: effects on prognosis and treatment // *J. Hypertens.* - 1998. - V. 16 (Suppl. 1). - P. S35-S37.
359. Kaplan, N.M. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension / N.M. Kaplan // *Arch. Intern. Med.* - 1989. - Vol. 149. - P. 1514-1520.
360. Klaus, S. Adipose tissue as a regulator of energy balance / S. Klaus // *Curr. Drug. Targets.* - 2004. - Vol. 5. - P. 241-250.
361. Kolb, H. An immune origin of type 2 diabetes? / H. Kolb, T. Mandrup-Poulsen // *Diabetologia.* - 2005. - N 48. - P. 1038-1050.
362. Kylin, E. Studien uber das Hypertonie-Hyperglykämie-Hyperurikämie Syndrom / E. Kylin // *Zentralbl. Inn. Med.* – 1923. – V. 44. – P. 105-127.
363. Kwon, H. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance / H. Kwon, J.E. Pessin // *Frontiers in Endocrinology.* – 2013. – Vol. 4, N 71. – P. 1–13.
364. Laaka, H.M. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle and aged men / H.M. Laaka, D.E. Laaksonen, T.A. Lakka // *JAMA.* – 2002. – Vol. 288. – P. 2709–2716.
365. Laughlin, G. Sex-specific determinants of serum adiponectin in older adults: the role endogenous sex hormones / G. Laughlin, E. Barret-Connor, S. May // *Int. J. Obes.* – 2007. – Vol. 31, N 3. – P. 457-465.
366. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T-cells that affect metabolic parameters / M. Feuerer, L. Herrero, D. Cipolletta et al. // *Nat. Med.* - 2009. - Vol. 15, N 8. - P. 930-939.

367. Lee, B.C. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance / B-C. Lee, J. Lee // *Molecular Basis of Disease*. – 2014. – Vol. 1842, N 3. – P. 446–462.

368. Leptin and adiponectin: distribution and associations with cardiovascular risk factors in men and women of the general population // A.N. Andreasson, A.L. Undén, S. Elofsson et al. // *Am. J. Hum. Biol.* – 2012. – Vol. 24(5). – P. 595–601.

369. Lipid-induced insulin resistance mediated by the proinflammatory receptor TLR4 requires saturated fatty acid-induced ceramide biosynthesis in mice / W.L. Holland, B.T. Bikman, L.P. Wang et al. // *J. Clin. Invest.* – 2011. – Vol. 121. – P. 1858–1870.

370. Lipoprotein alterations in patients with HIV infection: relation with cellular and humoral immune markers / C. Fernandez-Miranda, F. Pulido, J.L. Carrillo et al. // *Clin Chim Acta*. – 1998. - N 274. – P. 63 –70.

371. Lopes-Virella, M. Cytokines, modified lipoproteins, and arteriosclerosis in diabetes / M. Lopes-Virella, G. Virella // *Diabetes*. – 1996. – N 45 (Suppl 3). – P. S40–S44.

372. Low grade inflammation and coronary heart disease: a prospective study and updated meta-analyses / J. Danesh, P. Whincup, M. Walker et al. // *BMJ*. – 2000. – Vol. 321. – P. 199 –204.

373. Lucas, S. Is the Adipose Tissue The Key Road to Inflammation? / S. Lucas, C. Verwaerde, I. Wolowczuk // *Immunology and Immunogenetics Insights*. - 2009. – N 1. - P. 3-14.

374. Lumeng, C.N. Innate immune activation in obesity / C.N. Lumeng // *Molecular Aspects of Medicine*. – 2013. – Vol. 34(1). – P. 12-29.

375. Lumeng, C.N. T-ing up inflammation in fat / C.N. Lumeng, I. Maillard, A.R. Saltiel // *Nat. Med.* 2009. - Vol. 15. - N 8. - P. 846-847.

376. Lumeng, C.N. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization / C.N. Lumeng, J.L. Bodzin, A.R. Saltiel // *J. Clin. Invest.* - 2007. - N 117. - P. 175-184.

377. Lymphocyte sub-population cell counts are associated with the metabolic syndrome and its components in the Vietnam Experience Study / A.C. Phillips, D. Carroll, C.R. Gale et al. // *Atherosclerosis.* – 2010. - Vol. 213. - P. 294 – 298.

378. Lyon, C.J. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis / C.J. Lyon, R.E. Law, W.A. Hsueh // *Endocrinology.* – 2003. – N 144 (6). – P. 2195 – 2200.

379. Macrophage Infiltration into Omental Versus Subcutaneous Fat across Different Populations: Effect of Regional Adiposity and the Comorbidities of Obesity / I. Harman-Boehm, M. Bluher, H. Redel et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – N 92 (6). – P. 2240 – 2247.

380. Makki, K. Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines and chemokines / K. Makki, P. Froguel, I. Wolowczuk // *Inflammation.* – 2013. – Vol. 1156. – P. 111-118.

381. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and American Heart Association / T.A. Pearson, G.A. Mensah, A.R. Wayne et al. // *Circulation.* – 2003. - Vol. 107. – P. 499-511.

382. Matsuzawa, Y. Adiponectin: a key player in obesity related disorders / Y. Matsuzawa // *Curr. Pharm. Des.* – 2010. - N 16. – P. 1896-1901.

383. Mattu, H.S. Role of adipokines in cardiovascular disease / H.S. Mattu, H.S. Randeve // *Journal of Endocrinology.* – 2013. – Vol. 216. – P. 17–36.

384. Maury, E. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome / E. Maury, S.M. Brichard // *Molecular and Cellular Endocrinology.* – 2010. – Vol. 314. – P. 1 –16.

385. Mechanisms of inflammatory responses in obese adipose tissue / S. Sun, Y. Ji, S. Kersten et al. // *Annual Review of Nutrition*. – 2012. – Vol. 32. – P. 261-286.
386. Meigs, J.B. Epidemiology of the metabolic syndrome / J.B. Meigs // *Am. J. Manag. Care*. - 2002. –V.8, Suppl. 11. – P. S283-S292.
387. Metabolic aspects of essential obesity / P. Avogaro, G. Grepaldi, G. Enzi et al. // *Diabetologia*. - 1965. – Vol.11, N 3. - P. 226-238.
388. Metabolic inflammation: role of cytokines in the crosstalk between adipose tissue and liver / R.R. Gerner, V. Wieser, A.R. Moschen et al. // *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. – 2013. – Vol. 91(11). – P. 867–872.
389. Metabolic Syndrome and 10 and Year Cardiovascular Disease Risk in the Hoorn Study / M. Dekker, C. Girman, T. Rhodes et al. // *Circulation*. - 2005. – Vol. 112. – P. 666–673.
390. Metabolic syndrome: definitions and controversies / E. Kassi, P. Pervanidou, G. Kaltsas et al. // *BMC Medicine*. – 2011. – Vol. 9 (48). – P. 1741-1748.
391. Metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis / S. Mottillo, K.B. Filion, J. Genest et al. // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2010. – Vol. 56, N 14. – P. 1113–1132.
392. Metabolic syndrome and coronary heart disease in South Asians, African-Caribbeans and white Europeans: a UK population-based cross-sectional study / T. Tillin, N. Forouhi, D.G. Johnson et al. // *Diabetologia*. – 2005. – V. 48. – P. 649-656.
393. Metabolic Syndrome and Health-related Quality of Life in Obese Individuals Seeking Weight Reduction / A. G. Tsai, T. A. Wadden, D. B. Sarwer et al. // *Obesity*. – 2008. – Vol. 16. – N 1. – P. 59–63.
394. Metabolic Syndrome as a Marker for Prostate Cancer: Still a Work in Progress / A. Gallina, A. Nini, F. Montorsi et al. // *European Urology*. – 2015. – Vol.67, N 1. – P. 71-72.

395. Metabolic syndrome in a metapopulation of Croatian island isolates / I. Kolcic, A. Vorko-Jovic, B. Salzer et al. // *Croat. Med. J.* – 2006. – Vol. 47. – P. 585–592.
396. Metabolic Syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) Study: Daily Life Blood Pressure, Cardiac Damage, and Prognosis / G. Mancia, M. Bombelli, G. Corrao et al. // *Hypertension.* – 2007. – Vol. 49. – P. 40–47.
397. Metformin inhibits cytokine-induced nuclear factor kappaB activation via AMP-activated protein kinase activation in vascular endothelial cells / Y. Hannori, K. Suzuki, S. Hattori, et al. // *Hypertension.* – 2006. – Vol. 47. – P. 1183-1188.
398. Miles, L.A. Plasminogen receptors, urokinase receptors and their modulation on human endothelial cells / L.A. Miles, E.O. Levin, J. Plescia // *Blood.* – 1988. – N 72. – P. 628-632.
399. Model, M.A. A sensitive flow cytometric method for measuring the oxidative burst / M.A. Model, M.A. Kukuruga, R.F Todd // *J. Immunol. Methods.* – 1997. – Vol. 202 (2). – P. 105 – 111.
400. Monteiro, R. Chronic inflammation in obesity and the metabolic syndrome / R. Monteiro, I. Azevedo // *Mediators of Inflammation.* – 2010. – Vol. 1155. – P. 1-10.
401. Mota, M. The metabolic syndrome - a multifaced disease / M. Mota, C. Panus, E. Mota // *Rom. J. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 42, N 2. – P. 247-255.
402. National Heart, Lung, and Blood Institute, American College of Cardiology Foundation and American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines / S.M. Grundy , J.I. Cleeman, C.N. Merz et al. // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110 (2). – P. 227-239.

403. Natural killer T cells in adipose tissue prevent insulin resistance / H.S. Schipper, M. Rakhshandehroo, S.F. Van de Graaf et al. // *Journal of Clinical Investigation*. - 2012. - Vol. 22, N 9. - P. 3343-3354.
404. Neel, J. Diabetes mellitus: A “thirtfty” genotype renderet detrimental by “progress” // *Amer. J. Hum. Genet.* – 1962. – Vol. 14. – P. 353-362.
405. Nguyen, M.T. A subpopulation of macrophages infiltrates hypertrophic adipose tissue and is activated by free fatty acids via Toll-like receptors 2 and 4 and JNK-dependent pathways / M.T. Nguyen, S. Favellyukis, A.-K. Nguyen et al. // *J. Biol. Chem.* – 2007. – Vol. 282. – P. 35279 –35292.
406. Nishimura, S. Adipose Tissue Inflammation in Obesity and Metabolic Syndrome / S. Nishimura, I. Manabe, R. Nagai // *Discovery Medicine*. – 2009. – Vol. 8, N 41. – P. 55-60.
407. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue / S.P. Weisberg, D. McCann, M. Desai et al. // *J. Clin. Invest.* – 2003. – N 112. – P. 1796 – 1808.
408. Obesity, a worldwide epidemic related to heart disease and stroke group I: worldwide demographics of obesity / D.A. York, S. Rossner, I. Caterson et al. // *Circulation*. - 2004. - Vol. 110. - P. 463-470.
409. Obesity, leptin resistance, and the effects of insulin reduction / R.H. Lustig, S. Sen, J.E. Soberman et al. // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2004. – Vol. 28, N 10. – P. 1344–1348.
410. Obesity-induced endoplasmic reticulum stress causes chronic inflammation in adipose tissue / N. Kawasaki, R. Asada, A. Saito, S. Kanemoto, K. Imaizumi // *Scientific Reports*. – 2012. – 2 (799). – P. 1-7.
411. Ohashi, K. Anti-inflammatory and anti-atherogenic properties of adiponectin / K. Ohashi, N. Ouchi, Y. Matsuzawa // *Biochimie*. — 2012. — Vol. 94, N 10. — P. 2137–2142.

412. Oral (n-3) fatty acid supplementation suppresses cytokine production and lymphocyte proliferation: comparison between young and older women / S.N. Meydani, S. Endres, M.M. Woods et al. // *J. Nutr.* – 1991. – N 121. – P. 547–555.
413. Ouchi, N. Adiponectin as an anti-inflammatory factor / N. Ouchi, K. Walsh // *Clinica Chimica Acta.* – 2007. – N 380. – P. 24–30.
414. Packard, R.R. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction / R.R. Packard, P. Libby // *Clinical Chemistry.* - 2008. – N 54 (1). - P. 24–38.
415. Park, J.H. Metabolic syndrome is more associated with intracranial atherosclerosis than extracranial atherosclerosis / J.H. Park, H.M. Kwon, J.K. Roh // *Eur. J. Neurol.* – 2007. - N 14 (4). – P. 379–386.
416. Pedersen, B.K. Muscle-derived interleukin-6: possible biological effects / B.K. Pedersen, A. Steensberg, P. Schjerling // *J. Physiol.* – 2001. – N 536. – P. 329 – 337.
417. Permission for questionnaire SF - 36<sup>®</sup> use and copy. SF - 36<sup>®</sup>: Medical Outcomes Trust. [http: www.sf-36.com/tools/sf36.shtml](http://www.sf-36.com/tools/sf36.shtml).
418. Physical activity volume as a key factor influencing obesity and metabolic syndrome prevalence in middle aged men. Longterm prospective study / W. Drygas, A. Jegier, A. Bednarek-Gejo et al. // *Przegl. Lek.* – 2005. – Vol. 62, N 3. – P. 8–13.
419. Physiological, pathological and potential therapeutic roles of adipokines / I. Falcao-Pires, P. Castro-Chaves, D. Miranda-Silva et al. // *Drug Discovery Today.* - 2012. -Vol. 17. - P. 880-889.
420. Picklo, M. Adipose Dysfunction, Interaction of Reactive Oxygen Species, and Inflammation / M. Picklo, K. J. Claycombe, M. Meydani // *American Society for Nutrition. Adv. Nutr.* – 2012. – Vol. 3. – P. 734-735.
421. Pickup, J.C. Inflammation and activated immunity in pathogenesis of type 2 diabetes / J.C. Pickup // *Diabetes Care.* - 2004. - N 27. - P. 813-823.

422. Pickup, J.C. Is type II diabetes a disease of the innate immune system? / J.C. Pickup, M.A. Crook // *Diabetologia*. – 1998. - N 41. – P. 1241–1248.
423. Plasma sCD36 is associated with markers of atherosclerosis, insulin resistance and fatty liver in a nondiabetic healthy population / A. Handberg, K. Hojlund, A. Gastaldelli et al. // *J. Intern. Med.* – 2012. Vol. 271. – P. 294–304.
424. Plasma tumour necrosis factor- $\alpha$  and early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged men / T. Skoog, W. Dichtl, S. Boquist et al. // *Eur. Heart J.* – 2002. - N 23. – P. 376–383.
425. Plasma visfatin concentration as a surrogate marker for visceral fat accumulation in obese children / S. Araki, K. Dobashi, K. Kubo et al. // *Obesity* – 2008. – Vol. 16. - P. 384-388.
426. Plate led ignition by insulin is absent in type 2 diabetes mellitus / I.A. Ferreira, A.I. Mocking, M.A. Feigle et al. // *Arterios. Thromb. Vasc. Biol.* – 2006. – N 26. – P. 417-422.
427. Potenza, M. V. The metabolic syndrome: definition, global impact, and pathophysiology / M.V. Potenza, J. I. Mechanick // *Nutr. Clin. Pract.* – 2009. - Vol. 24, – N 5. – P. 560 – 577.
428. PPAR- $\gamma$  is a major driver of the accumulation and phenotype of adipose tissue T<sub>reg</sub> cells / D. Cipolletta, M. Feuerer, A. Li et al. // *Nature*. – 2012. - Vol. 486. – P. 549-554.
429. Prevalence of metabolic syndrome among Turkish Adults / O. Kogan, A. Oguz, A. Abaci et al. // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2007. – V.61. – P. 548-553.
430. Prevalence of metabolic syndrome and relation to body composition in Chinese rural population / Y. Feng, X. Hong, Z. Li et al. // *Obesity (Silver Spring)*. - 2006. – V.14. – P. 101-106.
431. Prevalence of metabolic syndrome estimated by International Diabetes Federation criteria in a Hungarian population / A. Csaszar, E. Kekes, T. Abel et al. // *Blood Press*. – 2006. – N 15. – P. 101–106.

432. Prevalence of metabolic syndrome in an Indian urban population / R. Gupta, P.C. Deedwania, A. Gupta et al. // *Int. J. Cardiol.* – 2004. – V.97. – P. 257-261.
433. Promotion of melanoma growth by the metabolic hormone leptin / J.A. Ellerhorst, A.H. Diwan, S.M. Dang et al. // *Oncol. Rep.* – 2010. – Vol. 23, N 4. – P. 901 – 907.
434. Rask-Madsen, C. Tissue-specific insulin signaling, metabolic syndrome and cardiovascular disease / C. Rask-Madsen, C.R. Kahn // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2012. – N 32 (9). - P. 2052–2059.
435. Rasouli, N. Adipocytokines and the Metabolic Complications of Obesity / N. Rasouli, P.A. Kern // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – N 93(11). – P. 564 – 573.
436. Reaven, G. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease / G. Reaven // *Diabetes.* - 1988. - V. 37. - P. 1595-1607.
437. Reaven, G. Relationship between glucose tolerance, insulin secretion, and insulin action in non-obese individuals with varying degrees of glucose tolerance / G. Reaven, C. Hollenbeck, Y. Chen // *Diabetologia.* – 1989. – V. 32. – P. 52-55.
438. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance / J.P. Bastard, M. Maachi, C. Lagathu et al. // *Eur. Cytokine Netw.* — 2006. — Vol. 17. — P. 4-12.
439. Redinger, R.N. The Pathophysiology of Obesity and Its Clinical Manifestations / R.N. Redinger // *Gastroenterology and Hepatology.* – 2007. – Vol. 31. – P. 856 – 863.
440. Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss / R. Canello, C. Henegar, N. Viguerie et al. // *Diabetes.* - 2005. - N 54. - P. 2277-2286.
441. Regulatory T cells in obesity: the leptin connection / G. Matarese, C. Procaccini, V. De Rosa et al. // *Trends in Molecular Medicine.* - 2010. - Vol. 16, N 6. - P. 247-256.

442. Resistin: an inflammatory cytokine. Role in cardiovascular diseases, diabetes and the metabolic syndrome / N. Abate, H.S. Sallam, M. Rizzo et al. // *Curr. Pharm. Des.* – 2014. – Vol. 20 (31). – P. 4961–4969.

443. Resistin levels in human immunodeficiency virus - infected patients with lipothrophy decrease in response to rosiglitazone / D. Kamin, C. Hadigan, M. Lehrke et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 2005. – Vol. 90. – P. 3423 – 3426.

444. Rodbell, M. Metabolism of isolated fat cells / M. Rodbell // *Biol. Chem.* – 1964. - V. 239. – P. 375-380.

445. Role of adiponectin and proinflammatory gene expression in adipose tissue chronic inflammation in women with metabolic syndrome / L. Litvinova, D. Atochin, M. Vasilenko et al. // *Diabetology & Metabolic Syndrome.* – 2014. – Vol. 137, N 6. – P. 1–9.

446. Role of hypoxia in obesity-induced disorders of glucose and lipid metabolism in adipose tissue / J. Yin, Z. Gao, Q. He et al. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* - 2009. - Vol. 296. - P. E333–E342.

447. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance / A. Yadav, M.A. Kataria, V. Saini et al. // *Clin. Chim. Acta.* – 2013. – Vol. 417. – P. 80–84.

448. Rosuvastatin and metformin decrease inflammation and oxidative stress in patients with hypertension and dyslipidemia / A. Gomez-Garcia, T.G. Martinez, L.E. Ortega-Pierres, et al. // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2007. Vol. 60. – P. 1242-1249.

449. Santos, M. Association between tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphisms and type 2 diabetes and obesity in Chilean elderly women / M. Santos, G. Patino, H. Martinez // *Rev. Med. Chil.* – 2006. – Vol. 134, N 9. – P. 1099-1106.

450. Serum Visfatin and Fetuin-A Levels and Glycemic Control in Patients with Obese Type 2 Diabetes Mellitus / F.O. Gunduz, S.T.Yildirmak, M. Temizel et al. // *Diabetes Metab. J.* – 2011. – Vol. 35. – P. 523-528.

451. Severe obesity increases adipose tissue expression of interleukin-33 and its receptor ST2, both predominantly detectable in endothelial cells of human adipose

tissue / M. Zeyda, B. Wernly, S. Demyanets et al. // *Int. J. Obes. (Lond)*. - 2012. –N 12. - P. 45-53.

452. Sex factors in the metabolic syndrome as a predictor of cardiovascular disease / S. Suh, J. Baek, J.C. Bae et al. // *Endocrinol. Metab.* – 2014. – N 29 (4). – P. 522-529.

453. Sexual differentiation, pregnancy, calorie restriction, and aging affect the adipocyte-specific secretory protein adiponectin / T. Combs, A. Berg, M. Rajana et al. // *Diabetes*. – 2003. – Vol. 52 – P. 268-276.

454. Shah, A. Adipose inflammation, insulin resistance, and cardiovascular disease / A. Shah, N. Mehta, M.P. Reilly // *J. PEN J. Parenter. Enteral. Nutr.* – 2008. – Vol. 32, N 6. – P. 638-644.

455. Shachar, I. The dual roles of inflammatory cytokines and chemokines in the regulation of autoimmune diseases and their clinical implications / I. Shachar, N. Karin // *Journal of Leukocyte Biology*. – 2013. – Vol. 93 – P. 51 – 61.

456. Shiozawa, S. Prostate cancer and metabolic syndrome / S. Shiozawa, S. Horie // *Nihon Rinsho*. – 2014. – N 72(12). – P. 2234-2240.

457. Shoelson, S. E. Inflammation and insulin resistance / S.E. Shoelson, J. Lee, A. B. Goldfine // *The Journal of Clinical Investigation*. – 2006. – N 116 (7). – P. 1793 – 1801.

458. Sidorenkov, O. Metabolic syndrome in Russian adults: associated factors and mortality from cardiovascular diseases and all causes / O. Sidorenkov, O. Nilssen, A.M. Grjibovski // *BMC Public Health*. – 2010. – Vol. 582. – P. 1-10.

459. Silverstein, R.L. Interaction between CD36 and oxidized LDL modulates macrophage cytoskeletal functions: a mechanism of macrophage trapping / R.L. Silverstein.: Case Western Reserve University, 2010. – 138 p.

460. Single-nucleotide Polymorphism of CD36 Locus and Obesity in European Adolescents / S. Bokor, V. Legry, A. Meirhaeghe et al. // *Obesity*. – 2010. – Vol. 18, N 7. – P. 1398-1403.

461. Sjostrom, C. D. Relationships between changes in body composition and changes in cardiovascular risk factors: the SOS Intervention Study Swedish Obese Subjects / C. D. Sjostrom, L. Lissner, L. Sjostrom // *Obes. Res.* – 1997. – Vol. 5. – N 6. – P. 519 – 530.

462. Stulnig, T.M. Inflammation as a Trigger for Insulin Resistance and Cardiometabolic Disease / T.M. Stulnig // *Morbid Obesity in Adolescents.* – 2015. – N. 1. – P. 15-20.

463. Suganami, T. A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor  $\alpha$ . / T. Suganami, J. Nishida, Y. Ogawa // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2005. – Vol. 25. – N 10. – P. 2062 –2068.

464. Suganami, T. Adipose tissue macrophages: their role in adipose tissue remodeling / T. Suganami, Y. Ogawa // *Journal of Leukocyte Biology.* - 2010. - Vol. 88. - P. 33-39.

465. Sun, K. Adipose tissue remodeling and obesity // K. Sun, C.M. Kusminski, P.E. Scherer // *J. Clin. Invest.* – 2011. – Vol. 121(6). – P. 2094 – 2101.

466. Systemic and vascular markers of inflammation in relation to metabolic syndrome and insulin resistance in adults with elevated atherosclerosis risk / G. Kressel, B. Trunz, A. Bub et al. // *Atherosclerosis.* – 2009. – Vol. 202 (1). – P. 263–271.

467. Thaman, R.G. Metabolic syndrome: definition and pathophysiology – the discussion goes on! / R.G. Thaman, G.P. Arora // *J. Phys. Pharm. Adv.* – 2013. – Vol 3(3). – P. 48 – 56.

468. Tanaka, H. High prevalence of metabolic syndrome among man in Okinawa / H. Tanaka, T. Shimabukuro, M. Shimabukuro // *J. Atheroscler. Thromb.* - 2005. – V.12. – P. 284-288.

469. Tedgui, A. Anti-inflammatory mechanisms in the vascular wall / A. Tedgui, Z. Mallat // *Circ. Res.* - 2001. – N 88 (9). - P. 877-887.

470. The chronic inflammatory hypothesis for the morbidity associated with morbid obesity: implications and effects of weight loss / D.R. Cottam, S.G. Mattar, E. Barinas-Mitchell et al. // *Obes. Surg.* - 2004. - Vol. 14. - P. 589-600.

471. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells / S. Endres, R. Ghorbani, V.E. Kelley et al. // *N. Engl. J. Med.* - 1989. - Vol. 320. - P. 265-271.

472. The effect of HMG-CoA reductase inhibitors on naturally occurring CD4+CD25+ T cells / K. Mausner-Fainberg, G. Luboshits, A. Mor et al. // *Atherosclerosis.* - 2008. - Vol. 197. - P. 829-839.

473. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase / P.A. Kern, M. Saghizadeh, J.M. Ong et al. // *J. Clin. Invest.* - 1995. - Vol. 95. - P. 2111-2119.

474. The metabolic syndrome among postmenopausal women in Ecuador / L.A. Hidalgo, P.A. Chedraui, N. Morocho et al. // *Gynecol. Endocrinol.* - 2006. - V.22. - P. 447-454.

475. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report / P. Zimmet, K.G. Alberti, F. Kaufman et al. // *Pediatr. Diabetes.* - 2007. Vol. 5. - P. 299-306.

476. The metabolic syndrome in Spanish migrants to Brazil: unexpected results / J.M. Rousada, M.M. Britto, T. Cruz et al. // *Diabetes. Res. Clin. Pract.* - 2006. - Vol. 72. - P. 75-80.

477. The NLRP3 inflammatory instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance / B. Vandanmagsar, Y.-H. Youm, A. Ravussin et al. // *Nat. Med.* - 2011. - N 17. - P. 179-188.

478. The origin of circulating in type 2 diabetes / M.J. Alkhatatbeh, A.K. Enjeti, S. Acharya et al. // *Nutrition and Diabetes.* - 2013. -N 3. - P. 1-7.

479. The soluble interleukin 6 receptor: mechanisms of production and implications in disease / S.A. Jones, S. Hotiuchi, P. Topley et al. // *FASEB J.* - 2001. - N 15. - P. 43-58.

480. Tilg, H. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance / H. Tilg, A.R. Moschen // *Mol. Med.* - 2008. - Vol. 14, N 3-4. - P. 222-231.

481. Tissue angiotensinogen gene expression induced by lipopolysaccharide in hypertensive rats / N. Nyui, K. Tamura, S. Yamaguchi et al. // *Hypertension.* - 1997. - N 30. - P. 859-867.

482. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance / H. Shi, M.V. Kokoeva, K. Inouye et al. // *J. Clin. Invest.* - 2006. - Vol. 116. - P. 3015-3025.

483. T-lymphocyte infiltration in visceral adipose tissue: A primary event in adipose tissue inflammation and the development of obesity-mediated insulin resistance / U. Kintscher, M. Hartge, K. Hess et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 2008. - Vol. 28, N 7. - P. 1304-1310.

484. Vachharajani, V. Adipose tissue: a motor for the inflammation associated with obesity / V. Vachharajani, D.N Granger // *IUBMB Life.* - 2009. - N 61(4). - P. 424-430.

485. Was the historic contribution of Spain to the Mexican gene pool partially responsible for the higher prevalence of type 2 diabetes in Mexicanorigin populations? The Spanish Insulin Resistance Study Group, the San Antonio Heart Study, and the Mexico City Diabetes Study / C. Lorenzo, M. Serrano-Rios, M.T. Martinez-Larraz et al. // *Diabetes Care.* - 2001. - N 24. - P. 2059-2064.

486. Weight loss regulates inflammation-related genes in white adipose tissue of obese subjects / K. Clement, N. Viguerie, C. Poitou et al. // *FASEB J.* - 2004. - Vol. 18. - P. 1657-1669.

487. Wimalawansa, S.J. Visceral adiposity and cardiometabolic risks: epidemic of abdominal obesity in North America / S.J. Wimalawansa // *Research and Reports in Endocrine Disorders*. – 2013. – Vol. 3. – P. 17-30.
488. Yang, R. Leptin Signaling and Obesity Cardiovascular Consequences / R. Yang, L.A. Barouch // *Circulation Research*. – 2007. – Vol. 101. – P. 545 – 559.
489. Yang, Z. CD36: common soil for inflammation in obesity and atherosclerosis? / Z. Yang, X.-M. Ming // *Cardiovascular Reserch*. – 2011. – Vol. 89. P. 485-486.
490. Ye, J. Emerging role of adipose tissue hypoxia in obesity and insulin resistance / J. Ye // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* - 2009. - Vol. 33. - P. 54–66.
491. Zamvil, S.S. Cholesterol-lowering statins possess anti-inflammatory activity that might be useful for treatment of MS / P. Zamvil, L.S. Steinman // *Neurology*. – 2002. – Vol. 59. – P. 970-971.
492. Zeyda, M. Obesity, inflammation, and Insulin Resistance – A Mini-Review / M. Zeyda, T.M. Stulnig // *Gerontology*. – 2009. – Vol. 55. – P. 379-386.
493. Zhao, D. Adipose tissue dysfunction and the pathogenesis of metabolic syndrome / D. Zhao, H. Liu // *World. J. Hypertens*. – 2013. – Vol 3 (3). – P. 18 – 26.
494. Zimmet, P. Preventing type 2 diabetes and dysmetabolic syndrome in the real word: a realistic view / P. Zimmet, G. Shaw, K.G. Alberti // *Diabetic medicine*. – 2003. – V. 20, N 9. – P. 693-702.