УДК 616.1/.4-056.25-092

Серебренникова С. Н., Гузовская Е. В., Семинский И. Ж.

НАНОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

В статье приведен аналитический обзор данных литературы по вопросам этиологии и патогенеза метаболического синдрома, основу которого составляет сочетание висцерального ожирения и инсулинорезистентности. Детально рассмотрены молекулярные механизмы формирования ведущих клинических проявлений данного заболевания, прослежены взаимосвязи между звеньями патогенеза таких патологических процессов как ожирение, сахарный диабет, хроническое воспаление жировой ткани. Внимание читателя акцентировано на вопросах формирования «порочных кругов» в динамике развития метаболического синдрома. Показана значимость молекул адипокинов и других цитокинов в патогенезе метаболического синдрома, их вклад в прогрессирование заболевания. Впервые систематизированы конкретные механизмы нарушения углеводного и липидного обменов, которые закономерно формируются при развитии метаболического синдрома. Предложен новый взгляд на роль молекулярных механизмов патогенеза метаболического синдрома при формировании таких его компонентов как атеросклероз, неалкогольная жировая болезнь печени, эндотелиальная дисфункция, артериальная гипертензия, нарушения гемостаза, синдрома апноэ сна, гормонального дисбаланса.
***Ключевые слова**: метаболический синдром, ожирение, инсулинорезистентность, воспаление, цитокины, атеросклероз.*

Serebrennikova S.N., Guzovskaya E.V., Seminskiy I.Zh.

NANOMOLECULAR MECHANISMS IN PATHOGENESIS OF METABOLIC SYNDROME

Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

The article gives an analytic review of published data on etiology and pathogenesis of metabolic syndrome which is based on visceral obesity and insulin resistance. The molecular mechanisms of formation of the main clinical manifestations of the disease are described in detail. The interrelations of the pathogenetic chains of metabolic syndrome have been traced, including obesity, diabetes mellitus, and chronic inflammation of adipose tissue. The reader's attention is focused on issues of "vicious circle" formation in metabolic syndrome dynamic development. The importance of different cytokines, including adipokines, and their contribution to metabolic syndrome progression have been shown. Some definite mechanisms of carbohydrate and lipid metabolism, typical of metabolic syndrome development, have newly been put into system. The role of molecular mechanisms of metabolic syndrome pathogenesis in formation of its components, such as atherosclerosis, non-alcoholic fatty liver disease, endothelial dysfunction, arterial hypertension, haemostatic disorders, sleep apnea syndrome, and hormonal imbalance, has been considered.
***Key words**: metabolic syndrome, obesity, insulin resistance, inflammation, cytokines, atherosclerosis.*

В настоящее время ожирение является одним из самых распространенных заболеваний, что подтверждается статистическими данными практически во всех регионах мира, особенно в развитых странах. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) к 2025 г. около 40% мужчин и 50% женщин в экономически развитых странах будут страдать ожирением. Актуальность изучения данной патологии обусловлена тем, что ожирение является не столько эстетической, сколько медико-социальной проблемой, приводящей к развитию ряда тяжелых заболеваний: атеросклероза, артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД), ишемической болезни сердца (ИБС), злокачественных новообразований, поражения гепатобилиарной системы и других [1, 2]. Следует отметить, что не только избыточная масса тела ассоциирована с формированием вышеуказанной патологии. В ее развитии участвует целый комплекс метаболических, эндокринных и других нарушений, получивший название метаболический синдром.

Метаболический синдром (МС) – это неуклонно прогрессирующий процесс, включающий абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность (ИР), гипергликемию, дислипидемию, АГ, нарушение системы гемостаза, хроническое субклиническое воспаление [3].

Установлено, что каждый отдельный компонент МС является значимым фактором сердечно-сосудистого риска, но при МС происходит еще более значительное его увеличение [2, 4], вследствие чего несвоевременное выявление и неадекватная коррекция факторов риска в настоящее время рассматриваются как основная причина высокой летальности у людей с ожирением. При этом заболеваемость МС и смертность от его осложнений у мужчин в 3–5 раз выше, чем у женщин [5], у которых частота МС возрастает в постменопаузе [6].

В 2007 г. на национальном конгрессе Всероссийского научного общества кардиологов были приняты и утверждены первые Российские рекомендации по диагностике и лечению МС. Второй пересмотр в 2009 г. этих рекомендаций был дополнен главами, посвященными вопросам диагностики и лечения МС у детей и подростков, менопаузального МС и синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС). Согласно Российским рекомендациям, основным критерием МС служит абдоминальный тип ожирения (окружность талии у мужчин европейской расы более 94 см, у азиатской – более 90 см, у женщин обеих рас более 80 см); дополнительными критериями являются: ИР с гиперинсулинемией (ГИ), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), атерогенная дислипидемия, АГ, гипергликемия натощак [7].

Большинство исследователей считает ключевым звеном МС абдоминальное ожирение с последующим развитием ИР у лиц с генетической предрасположенностью к МС [7], которые в дальнейшем способствуют проявлению и прогрессированию этих и остальных его компонентов [9].

Молекулярные механизмы формирования инсулинорезистентности. Патофизиологической основой ИР является нарушение взаимодействия главных органов-мишеней с инсулином. Отмечено, что ИР возникает в разных тканях с разной скоростью: жировая ткань (ЖТ) часто сохраняет чувствительность к инсулину, в то время как печень и мышцы уже резистентны, т.е. в адипоцитах она развивается позже других. Внутриклеточной основой ИР является нарушение передачи сигнала от инсулинового рецептора, приводящее к разобщению между действием гормона и ответной реакцией клеток. В настоящее время считается, что основной дефект локализуется на уровне субстрата инсулинового рецептора (СИР). В норме инсулин активирует поступление глюкозы в клетки скелетных мышц и ЖТ при участии транспортера глюкозы 4 типа (ГЛЮТ-4) [12]. Присоединение инсулина к рецептору ведет к фосфорилированию тирозина на внутриклеточном участке рецептора [20] и последующему его соединению с СИР, вследствие чего стимулируется транслокация ГЛЮТ-4 на поверхность клеточной мембраны и обеспечивается транспорт глюкозы в клетки, активация метаболических и митогенных эффектов инсулина [7, 11]. Инсулинорезистентные клетки отличаются повышенным фосфорилированием СИР по остаткам серина, препятствующим его тирозиновому фосфорилированию, необходимому для проведения сигнала от рецептора внутрь клетки [12].

В настоящее время раскрыт ряд важных генетических предпосылок для развития МС, из которых наиболее значимыми являются дефекты рецептора инсулина, локализующиеся в хромосоме 19, которые сопровождаются снижением количества, аффинитета и ускорением деградации инсулиновых рецепторов, уменьшением тирозинкиназной активности пострецепторного механизма. Мутации гена белка-переносчика свободных жирных кислот (СЖК) связаны с ИР, повышением уровня СЖК в крови, их ускоренным всасыванием в желудочно-кишечном тракте, окислением и риском развития МС. Дефекты гена β_3-адренорецептора (β_3-АР) приводят к недостаточной активности гормоночувствительной липазы, в результате чего жировые клетки вырабатывают избыток лептина, активирующего симпатоадреналовую систему (САС). С одной стороны, это явление можно считать компенсаторным, так как липолиз при этом усиливается, но с другой стороны, эти изменения могут участвовать в патогенезе АГ [13]. Также в формировании МС играют роль наследственные дефекты генов проинсулина, СИР, ГЛЮТ-4, гексокиназы, гликогенсинтетазы [7, 11], глюкокортикоидного рецептора,

адипонектина, приводящие к развитию ИР, стеатоза печени, атеросклероза и СД [13]. Сопровождаются развитием ожирения мутации и нарушение экспрессии генов β2- и β3-адренорецепторов, липопротеидлипазы (ЛПЛ), гормоночувствительной липазы, фактора некроза опухолей α (ФНОα) [7, 11].

Для ожирения и ИР характерно мультифакториальное наследование с провоцирующей ролью факторов внешней среды [7].

В перечне средовых этиологических факторов МС ведущее место занимают нерациональное несбалансированное питание, гиподинамия, алкоголизм, хронический психоэмоциональный стресс, а также ряд других [14].

Избыточное питание и гиподинамия ведут к повышению в клетке уровня АТФ и снижению его метаболита – АМФ, в результате чего падает активность фермента АМФ-зависимой протеинкиназы (АМПК), играющей роль метаболического сенсора клетки в регуляции энергетического гомеостаза. АМПК контролирует активность mTorC1 – первого белкового комплекса на основе киназы mTOR (mammalian target of rapamycin), который является главным переключателем между катаболизмом и анаболизмом в клетке. В активном состоянии он стимулирует анаболические процессы, ведущие к синтезу белка, росту и делению клеток, липогенезу и увеличению липидных депо организма за счет дифференцировки преадипоцитов в адипоциты. Получая сигнал от АМПК, данный комплекс теряет активность, и в клетке начинают преобладать катаболические процессы и утилизация жиров. Предполагается, что этот переход связан с реципрокной активацией второго белкового комплекса mTorC2, отвечающего за выход ГЛЮТ-4 на клеточную мембрану и инсулинзависимым транспортом глюкозы внутрь адипоцитов и миоцитов.

При физической нагрузке идет интенсивный гидролиз АТФ в миоцитах и образуемый АМФ активирует АМПК, запускающую утилизацию энергетических запасов вследствие выключения mTorC1 [12]. Следовательно, при гиподинамии и избыточном питании активность АМПК снижается, а комплекса mTorC1 – возрастает, что сопровождается снижением транслокации ГЛЮТ-4, развитием ожирения и ИР.

АМПК является также мишенью адипонектина – цитокина ЖТ, повышающего чувствительность к инсулину, но его секреция у тучных людей снижена, что приводит при ожирении к ингибированию АМПК и высокой активности mTORC1.

Известно, что избыточное потребление животных жиров, содержащих насыщенные жирные кислоты, участвует в формировании ИР. Вероятно, это обусловлено тем, что ТГ аккумулируются в печени, миоцитах, а также между волокнами скелетных мышц, вызывая структурные изменения в клеточных мембранах и нарушая взаимодействие инсулина с рецептором [7].

Злоупотребление алкоголем также отражается на обмене веществ. Растворяясь в липидах цитоплазматической мембраны и проникая внутрь клеток, этанол нарушает функцию липидзависимых белков (ферментов, рецепторов и др.) и экспрессию генов, контролирующих транслокацию ГЛЮТ-4 [7].

Хронический психоэмоциональный стресс сопровождается активацией САС, приводящей к увеличению сердечного выброса, частоты сердечных сокращений (ЧСС), спазму сосудов и повышению общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) и, следовательно, к повышению АД. Есть мнение, что существует прямая взаимосвязь между вазоконстрикцией и степенью ИР [10].

В 95 % случаев основной компонент МС – ожирение – связан с перееданием, которое у 60 % имеющих его лиц является следствием реакции на стресс. Прием пищи стимулирует выработку в головном мозге эндорфинов и повышает проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) для триптофана – предшественника серотонина, медиатора стресс-лимитирующих систем и регулятора настроения. Таким образом, с одной стороны пища служит инструментом для борьбы с тревогой и депрессией, а с другой – избыточное питание приводит к ожирению [10].

Висцеральное ожирение – основной компонент МС. Особую роль в развитии МС играет ЖТ, чувствительная к действию инсулина и являющаяся одним из важных регуляторов метаболизма. К причинам развития ИР при ожирении и воспалении ЖТ относятся изменение секреции адипокинов и цитокинов (ЦТ), расстройства жирового обмена [20].

Адипоциты являются производными рыхлой соединительной ткани (РСТ). Увеличение их числа может быть результатом повышенной митотической активности клеток-предшественников; зрелые клетки ЖТ не делятся [16]. В организме человека развитие жировой ткани начинается примерно на 14-й неделе внутриутробного развития, при этом прослеживается корреляция этого срока с размером плода: чем он крупнее, тем раньше появляются адипоциты. Их пролиферация снижается к завершению срока гестации, и далее объем и масса ЖТ медленно увеличивается до периода полового созревания, когда снова усиливается пролиферация жировых клеток. Именно в это время определяется то количество адипоцитов, которое индивид будет иметь на протяжении жизни, несмотря на процессы апоптоза и регенерации. Подобным образом обновляется около 10% адипоцитов человека в год [15].

Жировые клетки поглощают и депонируют жирные кислоты (ЖК) в форме ТГ, а также освобождают их в процессе липолиза для поглощения всеми клетками организма. При этом важно заметить, что в норме депонирование ТГ не сопровождается нарушением положения и функции внутриклеточных органелл, в первую очередь эндоплазматической сети (ЭПС) [16].

Жирные кислоты в организме человека присутствуют в связанной и свободной формах. Этерифицированные ЖК в виде соединений со спиртами (глицеролом, холестеролом и др.) в составе ТГ, фосфолипидов и стероидов, составляют 90–95 % от общего количества ЖК. Свободные, или неэтерифицированные, жирные кислоты (СЖК или НЭЖК) составляют 5–10 %, в плазме крови они транспортируются в комплексе с альбумином. Основная часть СЖК поступает из ЖТ, где они образуются в результате липолиза ТГ при участии гормоночувствительной липазы, и лишь небольшая часть СЖК плазмы образуется при гидролизе липопротеидов (хиломикронов, ЛПОНП) под действием эндотелиальной ЛПЛ или печеночной липазы. Таким образом, ТГ жировых депо выполняют в обмене липидов такую же роль, как гликоген печени в углеводном обмене, а СЖК по происхождению и физиологической роли напоминают глюкозу, которая образуется в процессе расщепления гликогена [18].

Абдоминальный тип ожирения является наиболее неблагоприятным для прогноза риска сердечно-сосудистых осложнений. Различают 2 подтипа абдоминального ожирения: подкожно-абдоминальный, с преимущественным отложением жира в подкожной жировой клетчатке (ПЖК) живота, и висцеральный, характеризующийся накоплением жира во внутренних органах брюшной полости [18]. Развитие ожирения может осуществляться как путем гипертрофии, так и гиперплазии адипоцитов. Гиперплазия адипоцитов чаще составляет основу наиболее тяжелых форм ожирения, развивающихся, как правило, в молодом возрасте. Но, тем не менее, существует мнение, что изменение количества жировых клеток считается неправильным подходом в лечении ожирения, так как в отсутствие адипоцитов жир накапливается в других клетках (например, в гепатоцитах, миоцитах (в том числе в сердечных), клетках сосудистой стенки и др.), приводя к еще более тяжелым последствиям [18].

К особенностям висцеральной жировой ткани относятся:

- большая васкуляризация, кровоснабжение, иннервация, по сравнению с подкожным жиром, непосредственное сообщение с портальной системой [7, 10, 16, 18];
- большое количество крупных адипоцитов, в отличие от ПЖК, состоящей в основном из мелких жировых клеток;
- высокая плотность β_3-АР, рецепторов к ГКС (кортизолу) и андрогенам, низкая плотность рецепторов к инсулину, что обусловливает повышенную чувствительность висцеральных адипоцитов к липолитическому воздействию катехоламинов (КА), низкую чувствительность к антилиполитическому действию инсулина [6, 7, 10], а также хорошую восприимчивость этих клеток к гормональным изменениям, часто сопровождающим абдоминальное ожирение;

- наличие ауто-, пара- и эндокринной функции с секрецией большого количества биологически активных веществ (БАВ), которые могут вызвать, в том числе, и ИР [11].

Наличие ИР на фоне повышенной активности симпатической нервной системы и гиперинсулинемии ускоряет развитие висцерального ожирения. При накоплении адипоцитами определенного количества ТГ происходит активация их пролиферации и создание дополнительного депо для жиров. Если количество ТГ становится чрезмерным, то это нарушает функцию клеточных органелл, особенно ЭПС и аппарата Гольджи, и развивается синдром эндоплазматического стресса. Он проявляется нарушением формирования третичной и четвертичной структур белков на деформированных шероховатых мембранах ЭПС и накоплением этих изначально денатурированных молекул в клетках.

Аккумуляция в адипоцитах афизиологичных протеинов не препятствует накоплению в них ТГ. Гипертрофия жировых клеток сопровождается их апоптозом, в результате чего в ЖТ накапливаются апоптотические тельца, являющиеся эндогенными флогогенами. В процессе развития воспаления происходит синтез цитокинов (ЦТ), инициирующих синдром системной воспалительной реакции. Гибель гипертрофированных адипоцитов приводит к запуску воспаления и без их гиперплазии [16].

Роль воспаления жировой ткани в патогенезе МС. Согласно современным исследованиям, прогрессирующее развитие ожирения и формирование метаболических осложнений являются результатом хронического воспаления ЖТ и ее дисфункции как эндокринного и иммунологически активного органа [2, 17]. У тучных людей наблюдается увеличение продукции медиаторов воспаления во многих тканях, включая печень, поджелудочную железу, скелетные мышцы, жировую ткань, что определяется как субклиническое или метаболическое воспаление. Основным элементом такого воспаления является клеточная инфильтрация тканей, характеризующаяся увеличением числа провоспалительных макрофагов (М1-типа – классические макрофаги), Т-хелперов 1 типа (Тх1), Тх17 и Т-киллеров и уменьшением содержания М2-макрофагов (альтернативно активированных, способствующих ангиогенезу, ремоделированию и репарации тканей), Трег и Т-хелперов 2 типа (Тх2) [3]. Тх17 стимулируют гранулоцитопоэз, миграцию нейтрофилов и моноцитов к очагам локального воспаления, вызывают активацию синтеза молекул адгезии. Трег, напротив, подавляют экспансию потенциально патогенных клонов Т-лимфоцитов. Избыточная активация Тх17 и нарушения Трег способствуют развитию воспалительного процесса [22].

Воспаление при ожирении протекает по стандартным законам. Сначала наблюдается инфильтрация жировой ткани нейтрофилами, а затем – макрофагами (Мф) [19], которые в основном скапливаются рядом с гипертрофированными и/или погибшими путем апоптоза адипоцитами. Клеточная инфильтрация в висцеральном жире происходит интенсивнее, чем в подкожном, причем есть данные о прямой корреляции количества Мф со степенью ожирения. Иногда Мф могут составлять до 40 % всех клеток ЖТ [20]. Они стимулируют не только развитие гипертрофии адипоцитов, но и увеличение их цитокин-синтезирующей активности, что усиливает воспаление. Хемокины адипоцитов, в свою очередь, увеличивают приток новых нейтрофилов, Мф и лимфоцитов [12, 19], что способствует дальнейшему прогрессированию ожирения и воспаления. Кроме того, адипоциты усиливают секрецию цитокинов макрофагами, которые действуют на адипоциты [19]. Таким образом, замыкается порочный круг: ожирение является причиной воспаления, которое не приводит к уменьшению массы жировой ткани, но лишь увеличивает ее. Справедливость данной гипотезы подтверждает следующий факт: снижение веса сопровождается уменьшением числа Мф в ЖТ [20].

Патогенез воспаления жировой ткани. Полагается, что ведущими этиологическими факторами воспаления ЖТ являются алиментарный избыток жиров и углеводов, изменение секреции адипокинов и цитокинов, гипоксия ЖТ.

Избыточное поступление в организм энергетических субстратов сопровождается повышением уровня продуктов их метаболизма, что является одной из ведущих причин воспаления ЖТ. Метаболиты жирных кислот и глюкозы – диацилглицериды, церамиды и активные радикалы кислорода – обладают провоспалительными эффектами, которые заключаются

в формировании оксидативного стресса, стресса ЭПС, активации воспалительных киназ и рецепторов врожденного иммунитета. Стимуляция рецепторов врожденного иммунитета на адипоцитах инициирует каскад внутриклеточных реакций, приводящий к повышению секреции цитокинов, адипокинов, хемокинов, что дополнительно усиливается благодаря гипертрофии клеток. Все вышеупомянутые изменения сопровождаются развитием ИР [20].

При воспалении в ЖТ замедляется кровоток, увеличивается проницаемость капилляров, формируется дисфункция эндотелия, сопровождающаяся вазодилатацией. Данные нарушения вызывают гипоксию ЖТ, приводящую к оксидативному стрессу (нарушению соотношения между реактивными формами кислорода и антиокислительными защитными факторами), воспалительному стрессу в виде продукции цитокинов и других БАВ и стрессу ЭПС [20].

Жировая ткань является важнейшим эндокринным органом [15]. Наряду с Т-лимфоцитами и Мф, адипоциты синтезируют широкий спектр цитокинов – адипокинов, и участвуют в активации комплемента, запуская цепь воспалительных процессов, при этом воспаление принимает устойчивый, системный характер невысокой интенсивности [19]. Установлено, что адипоциты и Мф происходят из общей стволовой клетки, поэтому эти клетки продуцируют такие одинаковые цитокины, как ИЛ-6 и ФНОα [19]. Формирующийся дисбаланс в цитокиновом звене иммунитета и метаболические нарушения при ожирении также вторично влияют на функцию иммунокомпетентных клеток, являющихся первостепенными инициаторами синтеза ЦТ [2].

Как и при других воспалительных процессах, в ЖТ развивается фиброз, характеризующийся накоплением клеток соединительной ткани и экстрацеллюлярного матрикса, компоненты которого локализуются в виде аморфной зоны вокруг жировых клеток и продуцируются адипоцитами и преадипоцитами под влиянием активированных Мф [20].

Основные адипокины висцеральной жировой ткани.

Лептин. Лептин является одним из основных адипокинов ЖТ, осуществляет свое действие на уровне гипоталамуса, регулируя пищевое поведение и активность симпатической нервной системы.

Нейроэндокринная регуляция аппетита осуществляется двумя группами пептидов:

- *Орексигенные пептиды:* ГКС, дофамин (может стимулировать или угнетать аппетит), нейропептид Y, ацетилхолин, орексин А и В, динорфины, α_2-адренергическая рецепторная стимуляция и др.
- *Аноректические пептиды:* лептин, серотонин, инсулин, нейротензин, кортиколиберин, гастринвысвобождающий пептид, проопиомеланокортин, кокаин- и амфетамин-регулируемые транскрипты, холецистокинин, др. [10].

Лептин подавляет аппетит и потребление пищи, связываясь с рецепторами гипоталамуса и лимбической системы, повышает чувствительность мышц и жировой ткани к инсулину, обеспечивает внутриклеточный гомеостаз жирных кислот, предохраняя от развития липотоксикоза [19].

Синтез лептина при ожирении увеличен, но физиологические эффекты лептина не проявляются, что связано с развитием лептинорезистентности за счет снижения чувствительности рецепторов к нему [19], в результате нарушается регуляция аппетита, и формируется гиперфагия [10].

Участие лептина в воспалении сводится к его способности активировать Т-хелперы, а также увеличивать адгезию Мф на эндотелиоцитах, их миграцию и дальнейшее накопление в ЖТ, что поддерживает воспалительный процесс [19].

Избыток лептина является важным патогенетическим механизмом развития такого компонента МС как атеросклероз. Обусловленные им нарушения включают окислительный стресс, экспрессию адгезивных молекул на поверхности эндотелия, пролиферацию и миграцию эндотелиальных и гладкомышечных клеток, активацию тромбообразования [20]. Лептин активирует симпатическую нервную систему, воздействуя на гипоталамус и мозговой слой надпочечников, способствуя, таким образом, развитию АГ [10]. Также показано, что лептин в печени может тормозить действие инсулина на ГНГ, в мышечной ткани – тормозить фос-

форилирование инсулинового рецептора, в жировой ткани – подавлять стимулированный инсулином транспорт глюкозы (аутокринное действие), способствуя развитию гипергликемии и инсулинорезистентности [7].

Адипонектин. Адипонектин стимулирует фосфорилирование тирозина в составе инсулинового рецептора и улучшает чувствительность миоцитов к инсулину; активирует окисление СЖК в мышцах и уменьшает накопление липидов; снижает поступление СЖК в печень и стимулирует их окисление. Эти эффекты адипонектина препятствуют развитию ИР, синтезу в печени глюкозы и ТГ ЛПОНП [7], развитию печеночного стеатоза, стеатогепатита и их прогрессированию [25].

Кроме этого, адипонектин угнетает реакции, опосредованные рецепторами врожденного иммунитета, в частности, ингибирует продукцию ФНОα [22]. Также он обладает антиатерогенным действием, ингибируя продукцию проатерогенных ЦТ, адгезию воспалительных клеток к эндотелию, пролиферацию гладкомышечных клеток и превращение Мф в пенистые клетки [20].

При ожирении адипоциты снижают синтез адипонектина, который признан *маркером ИР* у пациентов с СД 2 типа. Низкий уровень адипонектина в крови предшествует возникновению ИР и повышает риск развития СД 2 типа у относительно здоровых людей [7]. Гипоадипонектинемия при ожирении снижает окисление жирных кислот и повышает отложение жира в клетках печени и мышц. При этом эктопическое накопление жира сопровождается эффектом липотоксичности, усугубляя ИР. Также недостаток адипонектина является причиной уменьшения секреции инсулина при воспалении ЖТ, т. к. в составе мембран β-клеток имеются рецепторы этого цитокина, стимулирующего синтез инсулина [20].

Фактор некроза опухолей α (ФНОα). Большая часть ФНОα ЖТ происходит из макрофагов и небольшая – из адипоцитов. При ожирении уровень этого цитокина повышен и прямо коррелирует с индексом массы тела и концентрацией лептина в крови. Предполагается, что экспрессия ФНОα увеличивается по мере развития ожирения с целью ограничить его прогрессирование за счет способности цитокина ингибировать дифференцировку преадипоцитов, стимулировать их апоптоз и подавлять экспрессию гена ферментов, участвующих в липогенезе [19].

Активируемое ФНОα фосфорилирование аминокислоты серина и ингибирование тирозинкиназы приводит к инактивации молекулы СИР при ожирении. Кроме того, данный цитокин подавляет гены, вовлеченные в процесс усвоения и депонирования СЖК и глюкозы; в гепатоцитах угнетается усвоение и метаболизм глюкозы и окисление жирных кислот, повышается синтез холестерола и жирных кислот. В адипоцитах ФНОα индуцирует липолиз и угнетает экспрессию адипонектина в синергизме с другими ЦТ [20], а также тормозит экспрессию внутриклеточных переносчиков глюкозы ГЛЮТ4 в мышечной и жировой ткани [7]. Данные эффекты обусловливают развитие ИР.

Следовательно, активированные Мф могут влиять на межтканевой энергетический баланс, сдвигая синтез липидов из ЖТ в печень, что в условиях хронического системного воспаления может приводить к перераспределению липидов и их эктопическому накоплению в органах с развитием ИР [12].

Также ФНОα уменьшает образование оксида азота, что угнетает дилатацию сосудов и способствует дисфункции эндотелия; стимулирует адгезивные молекулы эндотелия, облегчая проникновение воспалительных клеток в сосудистую стенку и осуществляя проатерогенный эффект [20].

Действуя на адипоциты, ФНОα индуцирует в них спектр воспалительных сдвигов, что обусловливает продукцию ими ЦТ, в том числе ФНОα и ИЛ-6, обеспечивая самоподдерживающийся воспалительный процесс ЖТ: однажды инициированный, он прогрессирует без наличия дополнительных факторов [19, 20].

Интерлейкин-6 (ИЛ-6). ЖТ является вторым по величине после иммунной системы источником ИЛ-6: 35 % циркулирующего цитокина синтезируется жировыми клетками. Ги-

пертрофия адипоцитов висцеральной ЖТ может быть причиной чрезмерной продукции ИЛ-6, при этом секреция цитокина ЖТ сальника в 2–3 раза превышает таковую ПЖК.

ИЛ-6 стимулирует реакции, контролируемые Тх2, вызывает повышение продукции С-реактивного белка (СРБ), уровень которого коррелирует с показателями ФНОα и ИЛ-6 и взаимосвязан с массой ЖТ. Данный белок способен связываться с лептином, препятствуя его взаимодействию с рецепторами и реализации его функциональной активности [19].

В гепатоцитах и адипоцитах ИЛ-6 угнетает действие инсулина. В жировых клетках данный интерлейкин проявляет липолитический эффект, усиливает оксидацию жира, подавляет образование СИР и ГЛЮТ4, что приводит к уменьшению инсулин-стимулированного усвоения глюкозы. Кроме того, в адипоцитах ИЛ-6 подавляет секрецию адипонектина, но активирует синтез других ЦТ. Так как низкий уровень адипонектина способствует развитию ИР, то снижение чувствительности к инсулину под влиянием ИЛ-6 частично опосредовано угнетением его синтеза. В клетках печени ИЛ-6 способствует высвобождению глюкозы, стимуляции расщепления гликогена за счет активации гликогенфосфорилазы и торможению его синтеза [24].

Предполагается, что ИЛ-6 ингибирует активность ЛПЛ и активирует гормоночувствительную липазу гепатоцитов, что способствует нарушению метаболизма циркулирующих в крови липопротеидов и накоплению СЖК, вызывающих нарушение функции инсулинового рецептора и развитие ИР [23].

Некоторые исследователи полагают, что молекулярные механизмы ИР, опосредованной ИЛ-6, включают активацию серин/треониновых киназ, белков-супрессоров сигнализации ЦТ и протеин-тирозиновых фосфатаз, действующих как негативные регуляторы инсулина [23].

ИЛ-6 индуцирует продукцию ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1), повышение активности которого является фактором риска развития атеротромбоза и ИР. Известно, что ИАП-1 модулирует инсулиновую сигнализацию в фибробластах и блокирует ее в адипоцитах [23].

Нарушения углеводного обмена при МС. МС в течение нескольких лет (не менее 5) может протекать без клинической манифестации нарушений углеводного обмена. В среднем формирование полного кластера МС завершается в сроки не менее 10 лет, однако, доказана полная обратимость его симптомов [10].

ИР – самый диабетогенный фактор ожирения – лежит в основе СД 2 типа, который в своем развитии проходит 5 стадий:

1) наличие первичных генетически обусловленных нарушений, способствующих ИР;
2) повышенная потребность в инсулине с развитием компенсаторной гиперплазии β-клеток;
3) умеренная декомпенсация β-клеток, проявляющаяся гипергликемией натощак и НТГ;
4) выраженная декомпенсация β-клеток с клиническими симптомами СД (диетотерапия и применение пероральных сахароснижающих препаратов способны компенсировать СД);
5) декомпенсация с деструкцией β-клеток и недостаточной секрецией инсулина, клиническое проявление инсулинозависимого подтипа СД (необходима инсулинотерапия) [7].

Таким образом, на фоне генетической предрасположенности и действия факторов среды возникает ожирение с развитием ИР. Снижается утилизация глюкозы периферическими тканями, повышается ее продукция в печени, развивается гипергликемия. β-клетки компенсаторно увеличивают секрецию инсулина, происходит их гиперплазия, повышается экспрессия генов ключевых ферментов метаболизма глюкозы. Возникает компенсаторная ГИ, поддерживающая нормальный уровень глюкозы в крови в течение продолжительного времени и характеризующаяся наличием обеих фаз секреции инсулина. Однако уже на этой стадии начинают формироваться метаболические, гемодинамические и органные изменения. По мере нарастания гипергликемии происходит гликозилирование белков, в частности, мембран β-клеток, что нарушает их структуру и функцию и активирует аутоиммунное повреждение. Затем происходит истощение β-клеток с нарушением их секреторной функции. Исчезает ранняя фаза секреции инсулина, при которой опорожняются везикулы с накопившимся инсулином, что растормаживает секрецию глюкагона, активирующего ГНГ и липолиз, усугубляет

ИР и повышает отсроченную продукцию инсулина, ухудшая контроль постпрандиальной гликемии и непродуктивной ГИ [4, 5]. Промежуточной метаболической стадией между нормальным гомеостазом глюкозы и СД является НТГ, диагностическим показателем которой служит гипергликемия (>7,8 и <11,1 ммоль/л) через 2 ч после приема 75 г глюкозы [7].

Патогенное действие СЖК на углеводный обмен при МС. На фоне повышенной симпатической активности и под действием андрогенов в висцеральной жировой ткани формируется интенсивный липолиз с образованием большого количества СЖК, поступающих через портальную систему напрямую в печень [6, 7, 10, 18], где они утилизируются двумя путями: или превращаются в глюкозу в процессе ГНГ, или используются в синтезе ТГ.

Повышенный синтез ТГ в печени сопровождается усилением продукции аполипопротеина В с последующей секрецией в кровоток обогащенных триглицеридами ЛПОНП [10, 18].

СЖК реализуют в печени липотоксический эффект, заключающийся в уменьшении связывания и деградации инсулина гепатоцитами с развитием печеночной ИР и системной ГИ, угнетении супрессивного действия инсулина на ГНГ [7]. В результате этих процессов из печени в кровоток поступает избыточное количество глюкозы, что усугубляет степень ИР и ГИ [10].

Избыток СЖК в системном кровотоке, гипертриглицеридемия и отложение ТГ в скелетных мышцах и миокарде стимулируют перекисное окисление липидов (ПОЛ) и повреждение мембран клеток, способствуя нарушению поглощения и утилизации ими глюкозы [7].

При повышенных в плазме концентрациях СЖК внутри клеток увеличивается содержание их метаболитов (диацилглицерола, ацил-КоА, церамидов), блокирующих фосфорилирование тирозина инсулинового рецептора и активирующих каскад серин/треониновых киназ, которые фосфорилируют серин-треониновые участки инсулинового рецептора. В результате инсулиновый рецептор утрачивает способность связывать и/или активировать фосфатидилинозитол-3-киназу, и перемещения ГЛЮТ4 к наружной мембране миоцитов и липоцитов не происходит, нарушается транспорт глюкозы со всеми вытекающими из этого обстоятельствами.

В итоге возникает «порочный» круг: повышение концентрации СЖК в плазме приводит к развитию ИР, в том числе и в ЖТ, что снижает антилиполитическое влияние инсулина на адипоциты и приводит к усилению липолиза с дальнейшим повышением концентрации СЖК в плазме. Следовательно, усиливаются периферическая ИР, гипергликемия и гиперинсулинемия [18].

Также эффект липотоксичности СЖК оказывают на β-клетки поджелудочной железы. Повышенные концентрации СЖК в плазме обусловливают их накопление в клетках, в результате чего происходит перегрузка липидами панкреатических островков, что приводит к снижению способности β-клеток к пролиферации, усиленному апоптозу и их гибели и нарушению секреции инсулина [18]. Кроме этого, СЖК активируют в β-клетках ПОЛ [7, 20], следствием чего является накопление в них реактивных форм кислорода, запускающих фосфорилирование серина в молекуле СИР, что ингибирует индуцированную глюкозой секрецию инсулина в β-клетках [20].

Патогенез нарушений липидного обмена. Механизмы атерогенеза при МС. Ожирение с воспалением ЖТ, атерогенной дислипидемией и гипергликемией способствуют развитию атеросклероза (АТ) [7]. Особое значение в атерогенезе придается воспалению периваскулярной ЖТ, по морфо-физиологическим характеристикам близкой висцеральному жиру и секретирующей адипокины, ЦТ, проатерогенные хемокины и пептиды, стимулирующие ангиогенез. Эти факторы, действуя паракринным путем, нарушают функцию и структуру сосудистой стенки:

- стимулируют хроническое воспаление;
- нарушают регуляцию сосудистого тонуса;
- вызывают пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК) сосудистой стенки;
- активируют неоангиогенез [20].

Наиболее частым вариантом дислипидемии при МС является липидная триада:

- гипертриглицеридемия,
- низкий уровень ХС ЛПВП,
- повышение ЛПОНП (переносчиков ТГ).

Данные нарушения являются результатом повышенной печеночной продукции атерогенных липидов и сниженной их элиминации.

ИР, повышение уровня в крови адипокинов (ИЛ-6, ФНОα) и СЖК и понижение уровня адипонектина способствуют избыточному поступлению СЖК из висцеральной ЖТ в печень, активации синтеза ЛПОНП и снижению ЛПВП [7, 20]. При ИР уменьшается активность ЛПЛ – основного медиатора клиренса ЛПОНП [20].

Избыточные концентрации отдельных СЖК приводят к повышенному синтезу молекул адгезии для лейкоцитов и продукции хемокинов и ЦТ, что инициирует миграцию моноцитов в интиму с формированием пенистых клеток, а также миграцию ГМК из медии в интиму и их пролиферацию. Также СЖК, в частности олеиновая, опосредованно вызывают митогенную реакцию (пролиферацию) в гладкомышечных сосудистых клетках через индукцию протеинкиназы С, образование активных форм кислорода [18].

Гипертриглицеридемия и избыток СЖК в крови активируют ПОЛ и образование радикалов, что способствует перекисной модификации ЛПНП. Гипергликемия сопровождается гликозилированием белков липопротеидов, особенно ЛПНП и ЛПВП, и мембран эндотелиоцитов, что нарушает их структуру и функцию. Гликозилированные ЛПНП не способны взаимодействовать с апо-В/Е-рецепторами клеток, что приводит к замедлению их катаболизма, развитию гиперлипидемии и гиперхолестеринемии [7].

Важную роль в атерогенезе и развитии диабетической микроангиопатии играет экстрацеллюлярный матрикс интимы артерий, большая часть которого синтезируется ГМК артерий. Он является местом отложения и модификации апо-В-100-содержащих липопротеидов, инициирующих атеросклероз. Синтез протеогликанов, гликопротеинов и гликолипидов экстрацеллюлярного матрикса увеличивается, в частности, за счет влияния СЖК на экспрессию соответствующих генов в ГМК артерий. Протеогликаны экстрацеллюлярного матрикса связывают ЛПНП через специфические последовательности в апо-В-100, что ведет к задержке ЛПНП в стенке артерии [18].

Активируя ПОЛ, модифицированные ЛПНП повреждают эндотелий артерий, увеличивают его проницаемость, вызывают эндотелиальную дисфункцию с развитием вазоконстрикции. Кроме этого, они стимулируют экспрессию молекул адгезии, хемотаксис тромбоцитов и моноцитов к месту повреждения, миграцию Мф в интиму и задерживают миграцию из интимы; стимулируют синтез Мф лейкотриенов, хемоаттрактантов и митогенных факторов, активирующих миграцию и пролиферацию ГМК; инициируют синтез антител и развитие аутоиммунного повреждения в сосудистой стенке. Адипоциты в избытке синтезируют моноцитарный хемотаксический протеин, ФНОα (мощный хемоаттрактант) и ангиотензин II (вазоконстриктор и стимулятор пролиферации ГМК сосудов).

В этих условиях захват Мф модифицированных липопротеидов не регулируется механизмом отрицательной обратной связи. Содержание эфиров ХС в клетках нарастает линейно в зависимости от его концентрации в окружающей среде, что приводит к трансформации Мф в пенистые клетки с последующим формированием атеросклеротических бляшек. У модифицированных ЛПВП снижается способность к захвату ХС с мембран клеток и богатых ТГ липопротеидов и переносу их в печень [7].

Особое значение в развитии атеросклероза при МС имеют проатерогенные эффекты адипокинов, описанные выше.

Таким образом, атерогенное действие ожирения и воспаления ЖТ реализуется за счет трех основных механизмов:

- распространения воспалительной реакции на интиму сосудов (за счет периваскулярной ЖТ);

- изменения секреции адипокинов, обусловливающих дисфункцию эндотелия, АГ (см. ниже), протромботический эффект, проатерогенный липидный спектр;
- развития ИР [20].

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). НАЖБП – это распространенное хроническое заболевание печени, обусловленное не связанным со злоупотреблением алкоголем накоплением жира в гепатоцитах, представляющее собой комплекс патологических изменений, включающих стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), с возможным формированием в исходе цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [25, 26, 27]. Независимо от степени ожирения, стеатоз печени достоверно коррелирует со всеми компонентами МС [32].

НАЖБП – медленно прогрессирующее заболевание, и у большинства пациентов цирроз не развивается, однако у четверти пациентов со стеатозом печени возникает ее фиброз. В исследованиях показано, что в 10% случаев стеатоз печени прогрессирует в НАСГ в течение десяти лет; в 5–25% случаев НАСГ трансформируется в цирроз. Развитие гепатоцеллюлярной карциномы наблюдается приблизительно у 10% пациентов с цирротической стадией НАСГ в течение десяти лет. Предполагается, что 60–80% всех криптогенных циррозов являются исходами НАЖБП [26].

Доказано, что диагноз НАЖБП связан с более низкой продолжительностью жизни и является одной из причин увеличения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [27]. Прогностическими факторами тяжелого, прогрессирующего течения болезни являются возраст старше 45 лет, ожирение, СД 2 типа, женский пол [28].

Ведущими этиологическими факторами НАЖБП являются МС и его компоненты, сочетающиеся в различных комбинациях:

- ИР – самый главный фактор риска
- абдоминальное ожирение
- повышение уровня ТГ, снижения уровня ЛПВП
- повышение содержания мочевой кислоты
- НТГ, развитие СД 2 типа
- АГ.

Частота случаев заболеваний печени возрастает с увеличением количества факторов риска МС [26].

Наследственная предрасположенность к НАЖБП, по данным близнецовых исследований, составляет около 60%. Определена ассоциированная с повышенным содержанием жира в печени аллель гена, кодирующего адипонутрин, который представляет собой трансмембранный фермент, регулирующий активность триглицеридлипазы в адипоцитах. При НАЖБП экспрессия генов, ответственных за липогенез, связывание жирных кислот, липолиз и миграцию лимфоцитов/макрофагов, повышена [28].

НАЖБП протекает в две стадии:

1. Жировой гепатоз (стеатоз печени);
2. НАСГ [27, 29].

Патогенез НАЖБП включает большое количество механизмов, ассоциированных с абдоминальным ожирением и ИР: оксидативный стресс, эндотелиальную дисфункцию, хроническое сосудистое воспаление и изменение секреции адипокинов, в особенности адипонектина, которые нарастают по мере прогрессирования патологических изменений печени от стеатоза к НАСГ [25].

В настоящее время патогенез НАЖБП рассматривается с позиций теории «двух ударов»:

- накопление в гепатоцитах ТГ и их повреждение;
- оксидативный стресс и ПОЛ [30].

Согласно данной теории ***стеатоз (первый удар)*** развивается в результате последовательных процессов: формирования ИР, стимуляции липолиза и повышения транспорта СЖК

в печень, увеличения синтеза и угнетения их окисления в митохондриях с накоплением ТГ и снижением экскреции жиров гепатоцитами [26].

Окислительный стресс (второй удар) реализуется за счет окисления СЖК с образованием продуктов ПОЛ и реактивных форм кислорода, секреции ЦТ (ФНОα, ИЛ-6 и др.) [26, 27, 28].

ПОЛ сопровождается набуханием лизосом, митохондрий, нарушением их функции, угнетением гликолиза, истощением митохондриального аденозинтрифосфата (АТФ), нарушением целостности клеточных мембран, повреждением гепатоцитов и их апоптозом, стимуляцией звездчатых клеток – основных продуцентов коллагена [26, 27, 28]. Кроме этого, продукты ПОЛ стимулируют хемотаксис нейтрофилов и вызывают перекрестное связывание цитокератинов и формирование телец Мэллори, что запускает иммунные механизмы воспаления, способствующие трансформации стеатоза в стеатогепатит. Наряду с этим в Мф и купферовских клетках печени синтезируются провоспалительные ЦТ (ФНОα, ИЛ-6), усиливающие ИР и поддерживающие воспалительный процесс в печени [27].

При ожирении нарушается секреция адипокинов – повышается уровень лептина, активирующего звездчатые клетки печени, снижается ингибирующий фиброгенез адипонектин, что приводит к стеатозу, воспалению и фиброзу [26].

В прогрессировании НАЖБП и развитии фиброза печени участвуют различные факторы роста, стимулирующие хроническое воспаление и фиброгенез путем усиления образования коллагена и соединительной ткани в печени, особенно трансформирующий фактор роста β (TGFβ) [25].

Также в патогенезе НАСГ важную роль играет индукция цитохрома P450 печени, обладающего возможностью генерировать токсические свободные радикалы, приводящие к повреждению печени и фиброзу [28].

Одной из возможных причин, способствующих развитию воспаления при НАСГ, является эндотоксинемия [25, 28], связанная с дисбиозом кишечника, характеризующаяся увеличением выработки ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНОα, повышенной экспрессией рецепторов к провоспалительным цитокинам [28], нарушением проницаемости кишечного барьера, повышением продукции этанола и оксидативным стрессом в печени [25].

Кроме этого, важным звеном патогенеза НАЖБП является дисфункция эндотелия и нарушение микроциркуляции [26].

Патогенез эндотелиальной дисфункции при МС. Эндотелий – внутренняя выстилка сосудов, которая выполняет барьерную, секреторную функции, поддерживает гемостаз, регулирует тонус сосудов, играет важную роль в процессах воспаления и ремоделирования сосудистой стенки [18].

Эндотелиальная дисфункция – это снижение способности эндотелиальных клеток выделять релаксирующие факторы при сохранении или увеличении уровня продукции сосудосуживающих факторов [11].

Дисфункция эндотелия связана, в первую очередь, с нарушением образования оксида азота (NO), обусловленным дефектом функций антиоксидантной системы под воздействием свободнорадикального окисления [31], и является одним из ведущих звеньев в развитии атеросклероза [11, 18], АГ, ИБС, НАЖБП [27].

NO вырабатывается при участии эндотелиальной NO-синтазы (endothelial NO synthase – eNOS) из L-аргинина посредством активации гуанилатциклазы ГМК сосудов и вызывает вазодилатацию. Кроме того, NO способен предотвращать взаимодействие тромбоцитов и лейкоцитов с сосудистой стенкой и ингибировать пролиферацию и миграцию гладкомышечных сосудистых клеток, тем самым защищая кровеносные сосуды от эндогенного повреждения, например, атеросклероза. Показано развитие ИР, АГ и дислипидемии у мышей с повреждением гена eNOS [18].

В норме главным медиатором синтеза NO эндотелиоцитами является инсулин, который при взаимодействии со своим рецептором вызывает фосфорилирование тирозина с по-

следующей активацией фосфатидилинозитол-3-киназы, что приводит к фосфорилированию eNOS и ее активации [18].

При повышенных в плазме концентрациях СЖК наблюдается ухудшение эндотелий-зависимой и инсулин-опосредованной вазодилатации. Это обусловлено снижением синтеза простациклина, нарушением проведения сигнала инсулина и, как следствие, угнетением активности eNOS, уменьшением количества циркулирующих аминокислот, в том числе субстрата для синтеза NO – L-аргинина, что приводит к ослаблению синтеза NO [18].

Кроме того, важную роль в развитии дисфункции эндотелия и инициации и прогрессировании атеросклероза играют активация ПОЛ, окислительный стресс и воспаление сосудистой стенки [7, 18]. При избытке плазменных и внутриклеточных СЖК в эндотелиоцитах, гладкомышечных клетках сосудов и Мф увеличивается образование активных форм кислорода, особенно супероксид-аниона, и снижается концентрация глутатиона – основного внутриклеточного антиоксиданта [18]. Гипергликемия способствует активации в клетках эндотелия фермента протеинкиназы С, увеличивающей проницаемость сосудов и процессы ПОЛ и угнетающей синтез NO [6].

Также увеличение концентрации СЖК способно ингибировать пролиферацию эндотелиальных клеток и запускать их апоптоз. Эндотелиоциты, подвергшиеся апоптозу, нарушают целостность и барьерную функцию эндотелиального монослоя, что может инициировать эрозию и разрыв атеросклеротической бляшки [18].

Значительный вклад в формирование эндотелиальной дисфункции вносят провоспалительные ЦТ адипоцитов, Мф, эффекты которых были описаны выше.

Дисфункция эндотелия с избыточным синтезом вазоконстрикторов, активация ПОЛ и последующее воспаление сосудистой стенки способствуют развитию тромбозов [7].

Патогенез АГ при МС. АГ при МС объясняется воспалением ЖТ, метаболическими сдвигами, изменениями секреции адипокинов, ИР, нейро-эндокринными нарушениями [20].

Усиление сосудистого тонуса при повышении концентрации СЖК в плазме может быть обусловлено:

- повышением чувствительности сосудистой сети к вазоконстрикторам;
- ингибированием Na^+/K^+-АТФазы;
- снижением текучести мембран, нарушением трансмембранных ионных потоков, в том числе повышением плотности Ca^{2+} тока и изменением кинетики Ca^{2+}-канала в мембране ГМК сосудов;
- активацией пролиферации ГМК и ремоделирования сосудов;
- увеличением образования вазоконстриктора простагландина-H_2 из арахидоновой кислоты;
- активацией САС и/или гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы рефлекторно через рецепторы к СЖК в печени [18];
- ингибированием eNOS и уменьшением синтеза NO эндотелиоцитами, что ведет к вазоконстрикции [7, 18].

В результате увеличения поглощения глюкозы в инсулинчувствительных клетках вентромедиальных ядер гипоталамуса повышается центральная активность симпатической нервной системы (СНС), что повышает АД и поддерживает гипергликемию [6].

Развитие АГ обусловлено и тем, что на фоне ГИ повышается тонус СНС, затем происходит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и повышаются уровни ангиотензина II (АТ II), альдостерона и антидиуретического гормона (АДГ).

Активация СНС вызывает спазм артериол, мелких артерий, вен, тахикардию, что увеличивает венозный возврат крови в сердце, сердечный выброс и АД. Альдостерон стимулирует реабсорбцию натрия в канальцах почек, секрецию АДГ; повышаются осмоляльность плазмы крови и чувствительность ГМК сосудов к тоническим влияниям. Ангиотензин II стимулирует центр жажды и секрецию АДГ, активирует СНС, повышает тонус сосудов и обусловливает гипертрофию сосудистой стенки. АДГ повышает тонус сосудов, реабсорбцию воды в почках, объем циркулирующей крови, венозный возврат в сердце, сердечный выброс и АД. Инсулин оказывает митогенное действие, стимулирует пролиферацию ГМК сосудов,

что уменьшает их просвет. Кроме того, наблюдается активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы; возникает гиперкортизолемия, обусловливающая задержку натрия в организме, гиперчувствительность ГМК сосудов к тоническим влияниям и подъем АД [7].

Также показано, что инсулин блокирует трансмембранные Na^+/K^+- и Ca^{2+}-АТФазы в ГМК сосудистой стенки, повышая тем самым содержание внутриклеточного Na^+ и Ca^{2+}, уменьшая содержание K^+, приводящие к непосредственному вазоспазму и увеличению чувствительности сосудистой стенки к прессорным воздействиям; увеличивает реабсорбцию Na^+ в канальцах нефрона, способствуя задержке жидкости и развитию гиперволемии, а также повышению содержания Na^+ и Ca^{2+} в стенках сосудов и ОПСС.

В патогенезе АГ немаловажную роль играет висцеральная ЖТ, клетки которой секретируют в кровь большое количество лептина, СЖК, АТ II, но снижают секрецию адипонектина, что ведет к пролиферации ГМК сосудов [7].

Патогенез нарушений гемостаза при МС. Повышенная свертываемость крови, называемая предтромботическим состоянием, определяется как склонность к тромбозу в условиях, которые не привели бы к тромбозу у здоровых индивидуумов.

Нарушение соотношения между механизмами гемостаза и антигемостаза лежит в основе образования тромбов. Дисбаланс в системе, включающей стенку сосуда, тромбоциты, коагуляционные белки крови и фибринолитическую систему, приводит к нарушению нормального гемостатического механизма и отклонению в сторону повышенной кровоточивости или предтромботического состояния [32].

У людей с МС наблюдается избыточная секреция висцеральными адипоцитами ИАП-1 – важнейшего маркера МС, ингибирующего систему фибринолиза, что вместе с АГ обусловливает повышенное тромбообразование [7, 32]. Способствует образованию тромбов при МС и гиперфибриногенемия [7].

Также при МС повышается активность тромбоцитов вследствие снижения ингибиторной активности инсулина в состоянии ИР. В исследованиях *in vitro* гипертриглицеридемия, повышение концентрации СЖК и снижение концентрации ЛПВП также дают прокоагулянтный эффект, точные механизмы которого остаются не выясненными.

Кроме того, в физиологических концентрациях инсулин стимулирует продукцию клетками эндотелия NO. В состоянии ИР нарушается баланс между продукцией вазодилататора NO и вазоконстриктора эндотелина-1 (ЭТ-1): выработка NO снижается, а продукция ЭТ-1 увеличивается. Одновременно с неадекватной вазодилатацией при ожирении повышается экспрессия эндотелиальными клетками адгезивных белков, обладающих провоспалительной активностью.

Большое значение придается также жировому гепатозу, при котором увеличивается продукция витамин К-зависимых факторов свертывания наряду с гиперпродукцией глюкозы и ЛПОНП.

Синдром обструктивного апноэ сна при МС. Показано, что при МС встречаемость обструктивных нарушений дыхания во время сна составляет 50 %, в свою очередь усугубление тяжести СОАС способствует прогрессированию висцерального ожирения и МС в целом, формируя так называемый порочный круг. По данным исследований последних лет риск нефатальных кардиоваскулярных событий у пациентов с нелеченым тяжелым СОАС в 4–5 выше, чем у лиц без него [33]. При этом только 2–4 % пациентов жалуются на избыточную дневную сонливость и, таким образом, соответствуют строгим диагностическим критериями СОАС [35].

Расстройства дыхания при СОАС обычно представлены множественными повторными нарушениями проходимости верхних дыхательных путей (ВДП) во время сна. Во время сна на фоне расслабления мышц и воздействия силы тяжести просвет ВДП уменьшается, порой вплоть до полного закрытия. Ускорение потока воздуха по суженным ВДП приводит к вибрации структур мягкого неба, что воспринимается окружающими как храп. Если поток воздуха прекращается вовсе, то начинается реакция организма на гипоксию в виде активации центральной нервной системы (ЦНС).

При повышении активности ЦНС увеличивается тонус мышц, и просвет ВДП снова открывается. Вполне естественно, что такая реакция нередко приводит к пробуждению или переходу к более поверхностному сну. Но рано или поздно снова наступает фаза более глубокого сна, и эпизод обструкции повторяется. Апноэ и гипопноэ приводят к падению насыщения крови кислородом. В легких случаях сатурация гемоглобина редко бывает ниже 90%. Но, если в течение ночи сатурация много раз падает до 65–70%, то не всегда период нормального дыхания позволяет компенсировать этот дефицит.

В результате гиповентиляции формируются гипоксемиея и гиперкапния, которые вызывают стрессоподобные реакции в виде повышения уровня КА, кортизола, увеличения активности СНС. В результате происходит повышение системного и легочного давления, снижение мозгового кровотока, повышение постнагрузки на левый желудочек и снижение сердечного выброса. Активность контринсулярных гормонов также усиливает гликогенолиз и ГНГ [35].

Наибольшая роль в возникновении СОАС при МС отводится ожирению [34, 35], при котором избыточная жировая клетчатка откладывается в парафарингеальных пространствах и мышцах гортаноглотки [35]. Однако наличие данного синдрома у пациентов без избыточной массы тела вследствие АГ, дислипидемии [34], а также анатомических аномалий лицевого скелета, искривления носовой перегородки, является значимым фактором риска МС. Наконец, прием перед сном алкоголя или седативных препаратов с миорелаксирующим эффектом ведут к заторможенности ЦНС и промедлению пробуждения, что провоцирует более длительные эпизоды обструкции [35].

Важная роль в пусковом механизме патологического каскада МС принадлежит постоянным эпизодам гипоксемии, вызывающей эндотелиальную дисфункцию и системное воспаление [34], нарушение секреции соматотропного гормона. Также СОАС оказывает негативное влияние на липидный профиль, метаболизм жировой ткани, способствует формированию ИР и СД 2 типа [33].

Гормональные нарушения при МС. В последние десятилетия было установлено, что ГИ играет важную роль в патогенезе синдрома поликистозных яичников (СПЯ), являющимся одним из проявлений МС. У большинства женщин с СПЯ – как с ожирением, так и без него – имеется ИР и компенсаторная ГИ. В настоящее время признается, что ИР и ГИ лежат в основе всех проявлений СПЯ: гиперандрогении, репродуктивных нарушений, акне, гирсутизма и метаболических расстройств. В случае наступления беременности у женщин с СПЯ ИР может стать фактором риска развития гестационного диабета.

Избыточная масса тела или ожирение – ведущая причина ИР при МС, – имеется у 50–80 % женщин с СПЯ, при этом у них определяются более высокие уровни тестостерона и лютеинизирующего гормона по сравнению с пациентками, имеющими нормальную массу тела [36]. Кроме того, инсулин стимулирует синтез андрогенов в яичниках.

У мужчин с МС регистрируется снижение уровня тестостерона, приводящее к усугублению проявлений метаболических нарушений и цитокинового дисбаланса и являющееся дополнительным фактором риска кардиоваскулярной патологии [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Ожирение, ведущее к развитию таких распространенных заболеваний как МС, СД 2 типа, атеросклероз, АГ, НАСГ, и играющее значительную роль в патогенезе некоторых злокачественных новообразований, бронхиальной астмы, аллергических расстройств, является одной из актуальных проблем современной медицины. У большей части больных с ожирением выявляется воспаление ЖТ, ведущее к дисбалансу ЦТ, хемокинов и других биологически активных веществ, приводящее к многочисленным локальным и системным изменениям и формированию компонентов МС.

Литература

1. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Каплунова В.Ю., Зекцер В.Ю., Виноградова Н.Н., Ильгисонис И.С., Шакарьянц Г.А., Кожевникова М.В., Лишута А.С. Метаболический син-

дром: история развития, основные критерии диагностики. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018. 14 (5). 757-764. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-757-764
2. Гусова З.Р., Сизякина Л.П., Воробьев С.В. Сравнительный анализ клинико-иммунологических особенностей больных с избыточной массой тела и морбидным ожирением. Цитокины и воспаление. 2012. (11) 4. 56-61.
3. Литвинова Л.С., Кириенкова Е.В., Газатова Н.Д., Затолокин П.А., Василенко М.А., Аксенова Н.Н., Симбирцев А.С. Особенности цитокинпродуцирующей способности мононуклеарных клеток периферической крови при метаболическом синдроме. Цитокины и воспаление. 2013. (12) 3. 62-66.
4. Гусова З.Р., Сизякина Л.П., Алексеева Н.А., Дзантиева Е.О., Хрипун И.А. Исследование роли TNFα в патогенезе нарушения углеводного обмена у пациентов с различной степенью ожирения. Цитокины и воспаление. 2014. (13) 3. 85-86.
5. Дзантиева Е.О., Гусова З.Р., Сизякина Л.П., Воробьев С.В., Хрипун И.А. Состояние сердечно-сосудистой системы, метаболических процессов и уровней провоспалительных цитокинов у пациентов с андрогенным дефицитом на фоне избыточной массы тела и ожирения. Цитокины и воспаление. 2014. (13) 3. 87-88.
6. Бокова Т.А. Современный взгляд на этиопатогенез метаболического синдрома у детей. Лечащий врач. 2013. 2. 74-78.
7. Порядин Г.В., Осколок Л.Н. Патофизиологические аспекты метаболического синдрома. Лечебное дело. 2011. 4. 1-10.
8. Дощицин В.Л., Драпкина О.М. Артериальная гипертензия при метаболическом синдроме. Росс. Кардиолог. Журнал. 2006. (5) 11. 64-67.
9. Косарев В.В., Бабанов С.А. Современные подходы к фармакотерапии метаболического синдрома (Панангин при метаболическом синдроме). РМЖ. 2013. (21) 27. 1328-1333.
10. Хакунов Р.Н. Метаболический синдром: актуальные вопросы. Обзор литературы. Новые технологии. 2012. 4. 318-324.
11. Калашникова М.Ф. Метаболический синдром: современный взгляд на концепцию, методы профилактики и лечения. Эффективная фармакотерапия. 2013. 52. 52-63.
12. Ткачук В.А., Воротников А.В. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину. Сахарный диабет. 2014. 2. 29-40.
13. Строев Ю.И., Цой М.В., Чурилов Л.П., Шишкин А.Н. Классические и современные представления о метаболическом синдроме. Часть 1. Критерии, эпидемиология, этиология. Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина. 2007. 1. 1-15.
14. Хорошилов И.Е. Роль питания в профилактике и лечении метаболического синдрома. Профилактическая и клиническая медицина. 2010. 3-4. 42-45.
15. Егоров А.Д., Пеньков Д.Н., Ткачук В.А. Молекулярные и клеточные механизмы адипогенеза. Сахарный диабет. 2015. 18 (2). 12-19.
16. Титов В.Н. Становление в филогенезе жировых клеток, биологической функции трофологии, биологических реакций экзо- и эндотрофии. Функциональное различие между висцеральными жировыми клетками и подкожными адипоцитами. Клиническая лабораторная диагностика. 2014. 59 (19). 4-12.
17. Беспалова И.Д., Рязанцева Н.В., Калюжин В.В., Мурашев Б.Ю., Осихов И.А., Медянцев Ю.А., Афанасьева Д.С. Особенности спонтанной продукции цитокинов мононуклеарными лейкоцитами крови при метаболическом синдроме. Цитокины и воспаление. 2013. 12 (4). 50-55.
18. Цветкова М.В., Хирманов В.Н., Зыбина Н.Н. Роль неэтерифицированных жирных кислот в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Артериальная гипертензия. 2010. 16 (1). 93-103.
19. Салихова А.Ф., Фархутдинова Л.М. О роли цитокинов в патогенезе ожирения. Цитокины и воспаление. 2013. 12(3). 21-23.
20. Шварц В. Воспаление жировой ткани: враг или друг? Цитокины и воспаление. 2013. 12 (1-2). 13-21.

21. Шварц В. Жировая ткань как орган иммунной системы. Цитокины и воспаление. 2009. 8 (4). 3-10.
22. Кологривова И.В., Суслова Т.Е., Кошельская О.А., Винницкая И.В., Журавлева О.А., Никонова Е.С. Функционирование эффекторных и регуляторных Т-лимфоцитов при нарушении толерантности к углеводам и сахарном диабете 2 типа, ассоциированных с артериальной гипертензией. Цитокины и воспаление. 2012. 11 (2). 38-43.
23. Груздева О.В., Барбараш О.Л., Акбашева О.Е., Паличева Е.И., Дылева Ю.А., Кашталап В.В., Учасова Е.Г., Печерина Т.Б., Сионина Е.В., Силонова А.А. Маркеры инсулинорезистентности и воспаления при инфаркте миокарда. Цитокины и воспаление. 2012. 11 (2). 44-50.
24. Шварц В. Регуляция метаболических процессов интерлейкином 6. Цитокины и воспаление. 2009. 8 (3). 3-10.
25. Комшилова К.А., Трошина Е.А. Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени: метаболические риски и их коррекция. Ожирение и метаболизм. 2015. 12 (2). 35-39.
26. Ермолова Т.В., Ермолов С.Ю., Беляева Е.Л.. Неалкогольная жировая болезнь печени: современный взгляд на проблему. Эффективная фармакотерапия. 2016. 5. 26-35.
27. Тирикова О.В, Козлова Н.М., Елисеев С.М., Гумеров Р.Р. Неалкогольная жировая болезнь печени и ее роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2015. 132 (1). 30-36.
28. Трошина И. А., Кичигина О. Н., Багиров Р. Н., Курская А. Г., Чеснокова Л. В., Медведева И. В. Современный взгляд на формирование неалкогольной жировой болезни печени у больных с метаболическим синдромом. Медицинская наука и образование Урала. 2010. 11(3). 160-165.
29. Одинец Д.Ф., Нагорнов И.В., Януль А.Н.. Значение метаболического синдрома и синдрома дисметаболической перегрузки железом в формировании неалкогольной жировой болезни печени. Военная медицина. 2014. 30 (1). 57-61.
30. Вялов С.С. Жировая болезнь печени: особенности патогенеза, диагностика и терапевтический потенциал. Consilium Medicum. 2014. 16 (8). 72-77.
31. Окрут И.Е., Даутова Д.А. Оксид азота как показатель активности свободнорадикального окисления при метаболическом синдроме. Инновационная наука. 2015. 8 (8-2). 132-135.
32. Ходакова Ю.В., Арапова С.Д., Суханова Г.А., Чиркова Л.Д., Рожинская Л.Я. Нарушения в системе гемостаза при эндогенном гиперкортицизме и метаболическом синдроме. Проблемы эндокринологии. 2010. 56 (4). 34-38.
33. Руяткина Л.А., Вергазова А.Н., Васькина Е.А., Руяткин Д.С., Яковлев А.В.. Взаимосвязи адипокинов с характеристиками метаболического синдрома у мужчин с синдромом обструктивного апноэ сна. Медицина и образование в Сибири. 2015. 4. 28-29.
34. Любшина О.В., Верткин А.Л., Максимова М.Ю. Влияние флуоксетина на параметры сна у пациентов с метаболическим синдромом и синдромом обструктивного апноэ во сне. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010. 6 (3). 333-338.
35. Кузнецов Д.И. Сахарный диабет и синдром обструктивного апноэ во сне. Consilium medicum. 2013. 15 (4). 23-28.
36. Дедов И.И., Бутрова С.А. Синдром поликистозных яичников и метаболический синдром. Ожирение и метаболизм. 2006. 1. 30-40.
37. Дзантиева Е.О., Гусова З.Р., Сизякина Л.П., Воробьев С.В., Хрипун И.А. Состояние сердечно-сосудистой системы, метаболических процессов и уровней провоспалительных цитокинов у пациентов с андрогенным дефицитом на фоне избыточной массы тела и ожирения. Цитокины и воспаление. 2014. 13 (3). 87-88.

References

1. Belenkov Yu.N., Privalova E.V., Kaplunova V.Yu., Zektser V.Yu., Vinogradova N.N., Il'gisonis I.S., Shakar'yants G.A., Kozhevnikova M.V., Lishuta A.S. Metabolic syndrome:

history, the main diagnostic criteria. Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii 2018;14 (5):757-764. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-757-764. in Russian.
2. Gusova Z.R., Sizyakina L.P., Vorob'ev S.V. Comparative analysis of clinical and immunologic characteristics in overweight and obese patients. Tsitokiny i vospalenie. 2012. (11) 4. 56-61. in Russian.
3. Litvinova L.S., Kirienkova E.V., Gazatova N.D., Zatolokin P.A., Vasilenko M.A., Aksenova N.N., Simbirtsev A.S. Characteristics of cytokine-producing ability of mononuclear cells in peripheral blood in metabolic syndrome. Tsitokiny i vospalenie. 2013. (12) 3. 62-66. in Russian.
4. Gusova Z.R., Sizyakina L.P., Alekseeva N.A., Dzantieva E.O., Khripun I.A. Investigation of the role of TNFα in the pathogenesis of carbohydrate metabolism disorder in patients with different obesity stages. Tsitokiny i vospalenie. 2014. (13) 3. 85-86. in Russian.
5. Dzantieva E.O., Gusova Z.R., Sizyakina L.P., Vorob'ev S.V., Khripun I.A. The state of cardiovascular system, metabolic processes and the levels of proinflammatory cytokines in patients with androgen deficit with overweight and obesity. Tsitokiny i vospalenie. 2014. (13)3. 87-88. in Russian.
6. Bokova T.A. Contemporary view on etiopathogenesis of metabolic syndrome in the children. Lechashchiy vrach. 2013. 2. 74-78. in Russian.
7. Poryadin G.V., Oskolok L.N. Pathophysiological aspects of the metabolic syndrome. Lechebnoe delo. 2011. 4. 1-10. in Russian.
8. Doshchitsin V.L., Drapkina O.M. Arterial hypertension in metabolic syndrome. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal. 2006. (5)11. 64-67. in Russian.
9. Kosarev V.V., Babanov S.A. Contemporary principles of pharmacological treatment of metabolic syndrome (use of panangin in patients with metabolic syndrome). Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. 2013. (21) 27. 1328-1333. in Russian.
10. Khakunov R.N. Metabolic syndrome: current issues. Literature review. Novye tekhnologii. 2012. 4. 318-324. in Russian.
11. Kalashnikova M.F. Metabolic syndrome: a modern view on concept, prevention methods and treatment. Effektivnaya farmakoterapiya. 2013. 52. 52-63. in Russian.
12. Tkachuk V.A., Vorotnikov A.V. Molecular mechanisms of insulin resistance development. Sakharnyy diabet. 2014. 2. 29-40. in Russian.
13. Stroev Yu.I., Tsoy M.V., Churilov L.P., Shishkin A.N. Classic and contemporary representations about metabolic syndrome. Part 1. Criteria, epidemiology, etiology. Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seriya 11. Meditsina. 2007. 1. 1-15. in Russian.
14. Khoroshilov I.E. The role of nutrition in prevention and treatment of metabolic syndrome. Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina. 2010. 3-4. 42-45. in Russian.
15. Egorov A.D., Pen'kov D.N., Tkachuk V.A. Molecular and cellular mechanisms of adipogenesis. Sakharnyy diabet. 2015. 18 (2). 12-19. in Russian.
16. Titov V.N. The becoming of adipose cells, biological function of trophology, biological reactions of exo– and endotrophy in phylogenesis. The functional difference between visceral fatty cells and subcutaneous adipocytes. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2014. 59(19). 4-12. in Russian.
17. Bespalova I.D., Ryazantseva N.V., Kalyuzhin V.V., Murashev B.Yu., Osikhov I.A., Medyantsev Yu.A., Afanas'eva D.S. Charasteristics of spontaneous cytokines production by mononuclear leukocytes in the blood of patients with metabolic syndrome. Tsitokiny i vospalenie. 2013. 12 (4). 50-55. in Russian.
18. Tsvetkova M.V., Khirmanov V.N., Zybina N.N. The role of nonesterified fatty acids in pathogenesis of cardiovascular diseases. Arterial'naya gipertenziya. 2010. 16(1). 93-103. in Russian.
19. Salikhova A.F., Farkhutdinova L.M. About role of cytokines in pathogenesis of obesity. Tsitokiny i vospalenie. 2013. 12 (3). 21-23. in Russian.
20. Shvarts V. Inflammation of adipose tissue: friend or foe? Tsitokiny i vospalenie. 2013. 12 (1-2). 13-21. in Russian.

21. Shvarts V. Adipose tissue as an organ of the immune system. Tsitokiny i vospalenie. 2009. 8 (4). 3-10. in Russian.
22. Kologrivova I.V., Suslova T.E., Koshel'skaya O.A., Vinnitskaya I.V., Zhuravleva O.A., Nikonova E.S. The functioning of the effector and regulatory T lymphocytes in patients with glucose intolerance and diabetes mellitus type 2, associated with hypertension. Tsitokiny i vospalenie. 2012. 11 (2). 38-43. in Russian.
23. Gruzdeva O.V., Barbarash O.L., Akbasheva O.E., Palicheva E.I., Dyleva Yu.A., Kashtalap V.V., Uchasova E.G., Pecherina T.B., Sionina E.V., Silonova A.A. Markers of insulin resistance and inflammation in myocardial infarction. Tsitokiny i vospalenie. 2012. 11(2). 44-50. in Russian.
24. Shvarts V. Metabolic processes regulation by Interleukin 6. Tsitokiny i vospalenie. 2009. 8(3). 3-10. in Russian.
25. Komshilova K.A., Troshina E.A. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: metabolic risks and their correction. Ozhirenie i metabolizm. 2015. 12 (2). 35-39. in Russian.
26. Ermolova T.V., Ermolov S.Yu., Belyaeva E.L. Nonalcoholic fatty liver disease: contemporary view on the problem. Effektivnaya farmakoterapiya. 2016. 5. 26-35. in Russian.
27. Tirikova O.V, Kozlova N.M., Eliseev S.M., Gumerov R.R. Nonalcoholic fatty liver disease and its role in cardiovascular disease development. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk). 2015. 132 (1). 30-36. in Russian.
28. Troshina I. A., Kichigina O. N., Bagirov R. N., Kurskaya A. G., Chesnokova L. V., Medvedeva I. V. Contemporary view on the formation of nonalcoholic fatty liver disease in patients with metabolic syndrome. Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala. 2010. 11(3). 160-165. in Russian.
29. Odinets D.F., Nagornov I.V., Yanul' A.N. Value of a metabolic syndrome and syndrome of a dismetabolic iron overload in formation of nonalcoholic fatty liver disease. Voennaya meditsina. 2014. 30 (1). 57-61. in Russian.
30. Vyalov S.S. Fatty liver disease: characteristics of pathogenesis, diagnostic and therapeutic potentiality. Consilium Medicum. 2014. 16 (8). 72-77. in Russian.
31. Okrut I.E., Dautova D.A. Nitric oxide as an index of free-radical oxidation in metabolic syndrome. Innovatsionnaya nauka. 2015. 8 (8-2). 132-135. in Russian.
32. Khodakova Yu.V., Arapova S.D., Sukhanova G.A., Chirkova L.D., Rozhinskaya L.Ya. Disturbances in the hemostatic system of patients with endogenous hypercorticism and metabolic syndrome. Problemy endokrinologii. 2010. 56 (4). 34-38. in Russian.
33. Ruyatkina L.A., Vergazova A.N., Vas'kina E.A., Ruyatkin D.S., Yakovlev A.V. Interrelations of adipokines in men with sleep apnea. Meditsina i obrazovanie v Sibiri. 2015. 4. 28-29. in Russian.
34. Lyubshina O.V., Vertkin A.L., Maksimova M.Yu. Influence of fluoxethin on sleep parameters in patients with metabolic syndrome and sleep apnea. Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii. 2010. 6 (3). 333-338. in Russian.
35. Kuznetsov D.I. Diabetes mellitus and obstructive sleep apnea. Consilium medicum. 2013. 15 (4). 23-28. in Russian.
36. Dedov I.I., Butrova S.A. Polycystic ovary syndrome and metabolic syndrome. Ozhirenie i metabolism. 2006. 1. 30-40. in Russian.
37. Dzantieva E.O., Gusova Z.R., Sizyakina L.P., Vorob'ev S.V., Khripun I.A. The state of cardiovascular system, metabolic processes and the levels of proinflammatory cytokines in patients with androgen deficit with overweight and obesity. Tsitokiny i vospalenie. 2014. 13 (3). 87-88. in Russian.