

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

АВАЗОВА ТАХМИНА АХТАМОВНА

ФАРМАКОТЕРАПИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА НА ОСНОВЕ
ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ КРОВИ

(Монография)

САМАРКАНД-2025

Авазова Тахмина Ахтамовна

Фармакотерапия метаболического синдрома на основе показателей цитокинового профиля крови. Монография. Самарканд, 2025 г – 110 с

Рецензенты –

Исмаилова А.А. Заведующая лабораторией фундаментальной иммунологии, доктор медицинских наук, профессор

Ташкенбаева Э.Н. – Заведующая кафедрой внутренних болезней № 2 и кардиологии, доктор медицинских наук, профессор

В монографии представлены современные данные об этиологии, эпидемиологии, классификации, современных методах диагностики и лечения метаболического синдрома. Теоретические аспекты данной проблематики подкреплены обширным собственным материалом авторов, представленным в форме подробных описаний различных клинических случаев. Монография иллюстрирована таблицами, диаграммами, данными лабораторных исследований. Монография предназначена для терапевтов, клинических ординаторов, магистров и студентов медицинских институтов.

УДК: 616.12-008. 331-08

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	6
Глава I. Современные взгляды на патогенез, клинику и лечение метаболического синдрома.....	11
Метаболический синдром: патогенетические особенности, диагностика и осложнения...12	
Современные представления о роли иммунорегуляторных цитокинов в развитии заболеваний и иммунологическом статусе при метаболическом синдроме.....	20
Современные подходы к коррекции гомеостаза при метаболическом синдроме.....	32
Глава II. Материалы и методы исследования	38
Общая характеристика обследованных больных	38
Методы клинико-инструментального и иммунологического обследования.....	42
Статистические методы исследования	46
Глава III. Клинико-биохимическая характеристика больных с метаболическим синдромом в Самаркандской области	47
Особенности липидного обмена при метаболическом синдроме у жителей средней полосы Узбекистана	47
Особенности углеводного обмена у лиц с метаболическим синдромом, проживающих в средней полосе Узбекистана	58
Глава IV. Особенности продукции иммунорегуляторных цитокинов и адипоцитокина – лептин при метаболическом синдроме	65
Исследование параметров содержания ИЛ-6 в сыворотке крови у пациентов с метаболическим синдромом.....	65
Характеристика содержания ИЛ-17 в сыворотке крови у больных с метаболическим синдромом.....	71
Характеристика содержания лептина в сыворотке крови у больных с метаболическим синдромом.....	78
Глава V. Клинико-иммунологические аспекты иммуномодулирующей терапии урсодезоксихолевой кислотой у больных метаболическим синдромом	81
Заключение	89
Список литературы.....	101

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ - артериальная гипертензия
АД - артериальное давление
АК - антагонисты кальция
Апо А – аполипопротеин А
Апо В – аполипопротеин В
АПФ - ангиотензинпревращающий фермент
АО - абдоминальное ожирение
ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения
ВП – воспалительный процесс
ИАП-1 - ингибитор активатора плазминогена
ИБС - ишемическая болезнь сердца
ИЛ - интерлейкин
ИМТ - индекс массы тела
ИНСД - инсулиннезависимый сахарный диабет
ИР – инсулинорезистентность
ИФА – иммуноферментный анализ
ЛПВП - липопротеиды высокой плотности
ЛПНП - липопротеиды низкой плотности
МС - метаболический синдром
НТГ - нарушенная толерантность к глюкозе
ОБ - окружность бедер
ОТ - окружность талии
СД - сахарный диабет
ТГ – триглицериды
ТСХ – тонкослойная хроматография
ТТГ – тест толерантности к глюкозе
ФНО — фактор некроза опухоли
ХС - холестерин
ЧСС – число сердечных сокращений

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования: Интерес к изучению метаболического синдрома в последние десятилетия среди специалистов – научных работников и практических врачей (терапевтов, кардиологов, эндокринологов) – связан с его значимостью как предшественника сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных процессами атеротромбогенеза: коронарной болезни сердца, цереброваскулярных заболеваний, заболеваний, связанных с поражением периферических артерий.

Согласно данным скандинавского исследования Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factors Study, длившегося 11 лет, среди больных с МС риск развития ИБС - в 3-4 раза выше, смертность от ИБС - в 3 раза и все причины смерти - в 2 раза выше по сравнению с пациентами без МС [7]. У лиц с МС инциденты развития ишемического инсульта в 2 раза выше по сравнению с контрольной группой [9], риск развития СД в 2,5 раза выше по сравнению с группой лиц с НТГ без МС [10].

Согласно метаанализу, проведенному американским ученым S.Grundy, МС страдают 15-25% взрослого населения планеты. Возраст, поведенческие факторы (в том числе этнические особенности), пол, расовая принадлежность и социальный статус играют важную роль в развитии МС.

Известно, что важнейшим связующим компонентом МС является инсулинорезистентность. Несмотря на то, что ИР все рассматривают, как центральное звено патогенеза МС, до настоящего времени нет одного мнения о первопричине метаболических нарушений. Некоторые авторы считают, что наследственная предрасположенность к ИР и ожирению, плюс низкая физическая активность и избыточное питание, приводит к развитию ожирения и тканевой ИР, и как следствие этого - компенсаторной гиперинсулинемии.

До сих пор полностью не изучены некоторые механизмы развития ИР и ее связь с нарушениями обмена других гормонов и иммунной системой.

В последние годы появились сведения, что такие метаболически активные органы, как жировая ткань и мышцы, продуцируют ИЛ-6. Оказывается, что жировая ткань является вторым по величине после иммунной системы источником ИЛ-6 и продуцирует до 10-35% циркулирующего цитокина [42, 62].

Феномен секреции адипоцитами цитокинов при МС, представляет существенный интерес, поскольку хорошо известно, что они служат ключевым фактором целого спектра различных патологических состояний.

Характеристика показателей цитокинового статуса и их взаимосвязь с параметрами углеводного и липидного обмена у больных МС является практически неизученной проблемой. Комплексное изучение клинико-биохимических и иммунных показателей у пациентов КМС представляется актуальным, теоретически и практически значимым. Целесообразно изучение возможности коррекции иммунологических и биохимических показателей у лиц с КМС.

ГЛАВА I.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА, КЛИНИКИ И ЛЕЧЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Общая характеристика метаболического синдрома

Метаболический синдром, представляющий собой совокупность взаимосвязанных физиологических отклонений, имеет многогранную историю, уходящую корнями в эволюцию образа жизни и рациона питания. Хотя термин "метаболический синдром" получил широкое распространение в конце XX века, его исторические предшественники прослеживаются в ранних наблюдениях инсулинорезистентности и ее связи с факторами сердечно-сосудистого риска. Распространенность метаболического синдрома резко возросла одновременно с переходом общества к малоподвижному образу жизни и питанию, богатому рафинированными сахарами и насыщенными жирами. Научное понимание метаболического синдрома сформировалось благодаря таким знаковым исследованиям, как Фрамингемское исследование сердца, в ходе которого была выявлена сложная взаимосвязь между ожирением, инсулинорезистентностью, гипертонией и дислипидемией. Историческая траектория отражает сложную взаимосвязь между генетикой, окружающей средой и выбором образа жизни, которые способствуют возникновению и обострению метаболического синдрома, что подчеркивает необходимость комплексного вмешательства с учетом как исторического контекста, так и современных научных достижений [4,87,158].

Метаболический синдром как концепция не имеет единого родоначальника, но его ранние основы можно проследить по пионерской работе Джеральда Ривена, американского эндокринолога. В конце 1980-х годов Ривен ввел термин "синдром X" для обозначения группы факторов риска, включающей инсулинорезистентность, гиперинсулинемию, гипертонию и дислипидемию, которые, как оказалось, взаимосвязаны между собой. Хотя работа Ривена заложила основу, важно отметить, что понимание

и определение метаболического синдрома развивались в течение длительного времени благодаря совместным усилиям и вкладу различных исследователей и медицинских сообществ во всем мире. Критерии диагностики метаболического синдрома были уточнены такими организациями, как Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и Национальная образовательная программа по холестерину для взрослых (NCEP-АТР). Таким образом, описание и признание метаболического синдрома являются результатом совокупной научной деятельности, а не открытием одного человека. [1, 84]. Доктор Ральф Де Фронзо, известный эндокринолог, внес значительный вклад в понимание метаболического синдрома благодаря своей парадигме инсулинорезистентности. Теория Де Фронзо подчеркивает, что инсулинорезистентность является основной движущей силой метаболических нарушений, особенно в контексте диабета 2-го типа. Он выяснил ключевую роль нарушения действия инсулина в периферических тканях, таких как мышцы и жировая ткань, что приводит к каскаду метаболических нарушений. Исследования ДеФронзо подчеркнули важность инсулинорезистентности как стержня, связывающего различные признаки метаболического синдрома, включая гипергликемию, дислипидемию и гипертонию. Его работы оказали влияние как на клиническую практику, так и на научные исследования, сформировав диагностические критерии и терапевтические подходы к метаболическому синдрому. Вклад Де Фронзо сыграл важную роль в углублении понимания патофизиологических основ метаболического синдрома и в разработке мероприятий, направленных на борьбу с инсулинорезистентностью и связанными с ней сердечно-сосудистыми рисками [1].

Метаболический синдром: патогенез, критерии диагностики и осложнения

Патогенез метаболического синдрома включает в себя сложное взаимодействие генетических факторов, факторов окружающей среды и

образа жизни, которые сходятся воедино и вызывают совокупность метаболических нарушений. Центральное место в этом процессе занимает инсулинорезистентность, при которой клетки организма становятся менее чувствительными к действию инсулина. Генетическая предрасположенность в сочетании с такими факторами, как ожирение, малоподвижный образ жизни и выбор рациона питания, способствует развитию инсулинорезистентности [64]. При разрастании жировой ткани происходит выброс адипокинов и воспалительных цитокинов, что еще больше усиливает инсулинорезистентность и системное воспаление. ИР приводит к компенсаторной гиперинсулинемии, которая нарушает липидный обмен и развивается дислипидемия. Одновременно ИР нарушает усвоение глюкозы и развивается гипергликемия [68]. ИР в сочетании с дислипидемией и гипергликемией приводит к дисфункции эндотелия и гипертензии, способствуя развитию провоспалительного и протромботического состояния. Кульминацией этого хитросплетения нарушений является клиническая манифестация метаболического синдрома, характеризующегося совокупностью абдоминального ожирения, повышенного артериального давления, повышенного уровня глюкозы натощак и дислипидемии. Понимание патогенеза синдрома имеет решающее значение для разработки целенаправленных мероприятий, направленных на устранение лежащих в его основе механизмов и снижение сопутствующих сердечно-сосудистых рисков [74].

Инсулинорезистентность, являющаяся ключевым звеном в патогенезе метаболического синдрома, развивается в результате сложного ряда молекулярных и физиологических событий. Определенную роль играет генетическая предрасположенность, поскольку некоторые индивидуумы более предрасположены к развитию инсулинорезистентности. Факторы окружающей среды, такие как малоподвижный образ жизни, диетические привычки, ожирение, вносят существенный вклад в его возникновение [35]. Жировая ткань, особенно висцеральная, действует как эндокринный орган,

выделяя адипокины и воспалительные цитокины. В условиях избыточной жировой ткани эти вещества нарушают нормальную инсулиновую сигнализацию, что приводит к нарушению поглощения глюкозы периферическими тканями, такими как мышцы и жировые клетки. Накопление внутриклеточных липидов, особенно в мышечных клетках, еще более усугубляет инсулинорезистентность, нарушая сигнальные пути инсулина [68]. В патогенезе инсулинорезистентности важнейшую роль играют митохондриальная дисфункция, окислительный стресс и воспаление. Дисрегуляция провоспалительных молекул, таких как фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), интерлейкин-6 ИЛ-6и С-реактивный белок (CRP), способствует возникновению хронического воспалительного состояния, препятствующего действию инсулина. В печени инсулинорезистентность приводит к увеличению выработки глюкозы через глюконеогенез и снижению синтеза гликогена. Одновременно инсулинорезистентность в жировой ткани нарушает регуляцию липолиза, в результате чего в кровь выбрасывается избыточное количество свободных жирных кислот, что способствует развитию инсулинорезистентности в других тканях. Запутанная сеть этих молекулярных событий в итоге приводит к системному состоянию, в результате чего регуляторные функции инсулина оказываются нарушенными. Такая ИР лежит в основе патогенеза метаболического синдрома, в результате чего возникают такие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, как дислипидемия, гипертония и гипергликемия. Устранение первопричин инсулинорезистентности имеет решающее значение для управления и профилактики метаболического синдрома и связанных с ним рисков для здоровья [5, 18, 26, 49, 57, 59].

При инсулинорезистентности нарушаются нормальные регуляторные функции инсулина, в результате чего клетки начинают хуже реагировать на его сигналы. Это приводит к нарушению поглощения глюкозы клетками, усилению глюконеогенеза в печени и снижению синтеза гликогена. Кроме того, инсулинорезистентность способствует усиленному липолизу, в

результате чего в кровь поступает больше свободных жирных кислот, что еще больше ухудшает действие инсулина. Хроническое воспалительное состояние, связанное с инсулинорезистентностью, усугубляет эти эффекты. Совокупный эффект приводит к повышению уровня глюкозы в крови, что является отличительной чертой таких заболеваний, как диабет 2-го типа и метаболический синдром. Управление инсулинорезистентностью имеет решающее значение для контроля уровня глюкозы в крови и предотвращения связанных с этим рисков для здоровья [44,54,76]. Компенсация инсулинорезистентности предполагает многогранный подход. основополагающими мерами являются сбалансированное питание, богатое питательными веществами, регулярная физическая активность и поддержание здорового веса. В некоторых случаях могут быть назначены лекарственные препараты, например, инсулин-сенсibiliзирующие средства. Контроль уровня глюкозы в крови, борьба со стрессом, полноценный сон и употребление жирных кислот омега-3 являются неотъемлемой частью комплексной стратегии. Регулярные медицинские осмотры позволяют постоянно оценивать состояние здоровья и корректировать проводимые мероприятия. Для эффективного лечения необходим индивидуальный подход, часто под руководством медицинских работников, подчеркивающий взаимосвязь модификации образа жизни и медицинских вмешательств в борьбе с инсулинорезистентностью [17,92].

Инсулинорезистентность нарушает как натриевый, так и жировой обмен, способствуя развитию метаболического синдрома. В контексте натриевого обмена инсулинорезистентность приводит к увеличению задержки натрия и нарушению его выведения, что способствует повышению артериального давления, являющегося отличительной чертой метаболического синдрома. Что касается жирового обмена, то инсулинорезистентность способствует усилению липолиза и развитию дислипидемии, характеризующейся повышением уровня триглицеридов и снижением уровня холестерина ЛПВП. Эта дисрегуляция распространяется на

накопление висцерального жира, создавая провоспалительную среду. Модификация образа жизни, включающая сбалансированную диету и регулярные физические нагрузки, имеет решающее значение для управления инсулинорезистентностью и смягчения ее влияния на натриевый и жировой обмен, тем самым снижая риск сердечно-сосудистых осложнений, связанных с метаболическим синдромом [102].

Метаболический синдром клинически проявляется в виде совокупности взаимосвязанных симптомов и факторов риска. К общим проявлениям относятся абдоминальное ожирение, повышение артериального давления, высокий уровень глюкозы в крови, а также дислипидемия, которая характеризуется повышением уровня триглицеридов и снижением ЛПВП. У лиц с КМС повышен риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и диабета 2-го типа. Кроме того, синдром ассоциируется с провоспалительными и протромботическими состояниями, способствующими повышению вероятности развития атеросклероза и других сосудистых осложнений. Распознавание и устранение этих клинических проявлений путем модификации образа жизни и целенаправленного вмешательства имеют решающее значение для предотвращения долгосрочных осложнений, связанных с метаболическим синдромом [21].

Существует несколько наборов критериев, используемых для диагностики метаболического синдрома, с небольшими различиями между различными организациями. Двумя общепринятыми критериями являются критерии, установленные Национальной образовательной программой по холестерину для взрослых (NCEP ATR III) и Международной диабетической федерацией (IDF):

Критерии NCEP ATR III [45]:

АО (окружность талии):

Мужчины: ≥ 40 дюймов (102 см). Женщины: ≥ 35 дюймов (88 см).

Плюс два любых из следующих признаков:

Повышенные ТГ: 150 мг/дл или более

Пониженный уровень холестерина ЛПВП: Мужчины: < 40 мг/дл

Женщины: < 50 мг/дл

Повышенное артериальное давление: $\geq 130/85$ мм рт. ст.

Повышенное содержание глюкозы натощак: ≥ 100 мг/дл

Критерии Международной диабетической федерации (IDF):

Абдоминальное ожирение (окружность талии):

Значения зависят от этнической принадлежности, но в целом более широкие, чем критерии NCEP ATP III.

Плюс любые два из следующих признаков:

Повышенные триглицериды: ≥ 150 мг/дл

Сниженный уровень холестерина ЛПВП:

Мужчины: < 40 мг/дл

Женщины: < 50 мг/дл

Повышенное артериальное давление: 130/85 мм рт. ст. или более или на фоне лечения

Повышенное содержание глюкозы натощак: ≥ 100 мг/дл или ранее диагностированный диабет 2-го типа.

Эти критерии используются в качестве скрининга для выявления лиц с риском развития метаболического синдрома, при этом учитываются такие факторы, как абдоминальное ожирение, липидный профиль, артериальное давление и уровень глюкозы. Диагноз, как правило, ставится, если человек соответствует установленным критериям для каждого набора. Важно отметить, что с течением времени эти критерии могут обновляться на основе развивающегося научного понимания и консенсуса в медицинском сообществе.

Распространенность метаболического синдрома варьирует в глобальном масштабе под влиянием таких факторов, как образ жизни, генетика и социально-экономические условия. По оценкам, метаболическим синдромом страдает около 20-25% взрослого населения планеты. При этом уровень распространенности заболевания различается по регионам, причем в

некоторых странах, особенно в тех, где происходит быстрая урбанизация и изменение образа жизни, он выше. В некоторых западных странах этот показатель превышает 30%, что отражает влияние малоподвижного образа жизни и неправильного питания. Растущая распространенность ожирения и диабета 2-го типа способствует росту метаболического синдрома во всем мире, что подчеркивает важность мер и вмешательств в здравоохранение, направленных на решение этих взаимосвязанных проблем. [6].

Метаанализы и крупномасштабные обсервационные исследования постоянно демонстрируют четкую связь между метаболическим синдромом и повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Так, в ходе Фрамингемского исследования сердца было выявлено, что у лиц с метаболическим синдромом риск развития сердечно-сосудистых событий увеличивается примерно в 2 раза по сравнению с лицами без этого синдрома, что соответствует относительному риску около 2,0. Степень усиления риска также подтверждается результатами исследования *Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study*, в котором у лиц с метаболическим синдромом наблюдалась значительно более высокая частота ишемической болезни сердца и инсульта, причем относительный риск в некоторых случаях превышал 2,5. Исследование *Interheart Study*, проведенное среди различных популяций, также показало, что метаболический синдром является существенным фактором риска развития инфаркта миокарда с отношением шансов около 1,8, что подчеркивает его глобальное влияние на сердечно-сосудистое здоровье.

Отдельные компоненты метаболического синдрома по-разному влияют на сердечно-сосудистый риск. Инсулинорезистентность, являющаяся центральным признаком, ассоциируется с повышенным риском развития атеросклероза и ССЗ. Абдоминальное ожирение, часто измеряемое окружностью талии, еще больше увеличивает сердечно-сосудистый риск. Так, у лиц с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом риск развития ишемической болезни сердца может увеличиваться в три раза по сравнению с лицами без этих признаков, а отношение шансов составляет

около 3,0. Дислипидемия играет огромную роль в формировании атерогенного липидного профиля и повышение сердечно-сосудистого риска. [7,9,10].

Гипертония, являющаяся распространенным компонентом метаболического синдрома, представляет собой один из основных независимых факторов риска ССЗ. Исследования показывают, что у лиц с метаболическим синдромом и гипертонией риск сердечно-сосудистых событий может быть увеличен в 2-3 раза по сравнению с лицами с нормальным артериальным давлением, а относительный риск составляет от 2,0 до 3,0. Кумулятивный эффект этих факторов риска подчеркивает важность проактивного управления и вмешательства в образ жизни для смягчения влияния метаболического синдрома на сердечно-сосудистое здоровье. [14,26,72]

Несмотря на ряд исследований, направленных на разработку валидных диагностических критериев метаболического синдрома, в настоящее время не существует определенных биохимических или клинических критериев. Причиной этого явления является неадекватное понимание этиологии данного заболевания [48].

Понимание РС требует понимания того, почему у пациентов отсутствуют все диагностические маркеры. Гиперинсулинемия может "маскировать" проблемы с липидным обменом. Гиперинсулинемия может поддерживать нормогликемию за счет компенсации углеводного обмена.

Несмотря на точку зрения большинства авторов о том, что ИР является основополагающим патогенетическим звеном МС [188, 148, 154], справедливо положение О.М. Ривена о том, что МС - открытая система. В связи с этим ничего не известно о взаимосвязи между ИР и заболеваниями иммунной системы, неизвестны и причины ИР. В последнее время появились новые исследования, связывающие хроническое воспаление с рассеянным склерозом [41,59]. Цитокиновая сеть, ее структурные и организационные свойства, особенности функционирования ее регуляторных подсистем в нормальных и

иммунопатологических условиях изучены достаточно полно. Функция иммунной системы в развитии РС изучена мало.

Современные представления о роли иммунорегуляторных цитокинов в развитии патологических заболеваний и иммунологическом статусе при метаболическом синдроме

Иммунологические аспекты метаболического синдрома привлекают все большее внимание, раскрывая сложную взаимосвязь между хроническим воспалением низкой степени тяжести, дисрегуляцией иммунной системы и патогенезом метаболических нарушений. Жировая ткань, которую раньше считали просто местом хранения, превратилась в активный эндокринный орган, который выделяет провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α) и интерлейкин-6 (IL-6), приводящие к развитию системного воспаления и ИР. Макрофаги инфильтрируют жировую ткань, и их поляризация в сторону провоспалительного фенотипа M1 усиливает местное и системное воспаление. Активация толл-подобных рецепторов (TLR) на адипоцитах и иммунных клетках под действием избытка питательных веществ еще больше усиливает воспалительный ответ. Регуляторные Т-клетки (Tregs), необходимые для обеспечения иммунного гомеостаза, при метаболическом синдроме демонстрируют функциональные нарушения, что может способствовать безудержному воспалению. Кроме того, адипокины, такие как адипонектин, играют роль в иммунной модуляции, влияя на воспалительные процессы и чувствительность к инсулину. Понимание этих иммунологических тонкостей закладывает основу для создания потенциальных терапевтических мишеней в лечении метаболического синдрома и связанных с ним сердечно-сосудистых и метаболических осложнений. Однако необходимы дальнейшие исследования для раскрытия нюансов иммунно-метаболической взаимосвязи и воплощения этих знаний в эффективные клинические вмешательства [111].

Лабораторные показатели играют важную роль в диагностике и оценке метаболического синдрома - состояния, характеризующегося совокупностью метаболических нарушений и факторов сердечно-сосудистого риска. Общие лабораторные тесты включают липидное профилирование, которое позволяет выявить повышенный уровень триглицеридов и сниженный уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Для выявления нарушения метаболизма глюкозы, являющегося отличительной чертой синдрома, проводится оценка уровня глюкозы в крови. Измерение артериального давления способствует постановке диагноза, отражая гипертонический компонент метаболического синдрома. Инсулинорезистентность, являющаяся одной из основных характеристик, оценивается с помощью таких маркеров, как уровень инсулина натощак и гомеостатическая модель оценки инсулинорезистентности (НОМА-IR). Такие маркеры воспаления, как С-реактивный белок (СРБ) и интерлейкин-6 (ИЛ-6), дают представление о хроническом воспалении низкой степени тяжести, ассоциированном с метаболическим синдромом. Функциональные пробы печени и уровень мочевой кислоты дают дополнительную информацию, особенно в отношении неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и возможных метаболических осложнений. Регулярный мониторинг этих лабораторных параметров необходим для определения направленности вмешательств и отслеживания прогрессирования метаболического синдрома с целью снижения связанных с ним сердечно-сосудистых рисков. Цитокины - сигнальные молекулы, участвующие в регуляции иммунных реакций, - становятся ключевыми участниками сложной цепи событий, способствующих патогенезу метаболического синдрома. Жировая ткань, признанная активным эндокринным органом, обеспечивает сложное взаимодействие провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Среди провоспалительных цитокинов выделяется фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), повышенный уровень которого в жировой ткани вносит существенный вклад в развитие инсулинорезистентности - отличительной

черты метаболического синдрома. TNF- α вмешивается в сигнальные пути инсулина в тканях-мишенях, таких как скелетные мышцы и печень, нарушая гомеостаз глюкозы и способствуя развитию системного воспаления.

Интерлейкин-6 (ИЛ-6) еще более усугубляет воспалительную обстановку: его уровень повышен как в жировой ткани, так и в циркуляции у лиц с метаболическим синдромом. ИЛ-6 не только усугубляет инсулинорезистентность, но и играет роль в печеночной продукции белков острой фазы, способствуя системному воспалительному ответу. Интерлейкин-1 (ИЛ-1), в частности ИЛ-1 β , участвует в перекрестном взаимодействии между жировой тканью и другими метаболическими органами. Его провоспалительное действие способствует закреплению метаболической дисфункции, связывая воспаление с различными компонентами метаболического синдрома.

Напротив, адипонектин, хотя и не относится к цитокинам, является адипокином, обладающим заметными противовоспалительными свойствами. Снижение уровня адипонектина является характерной особенностью метаболического синдрома. Снижение уровня адипонектина способствует развитию провоспалительного состояния и ассоциируется с инсулинорезистентностью и сердечно-сосудистыми осложнениями.

Хроническое воспаление низкой степени тяжести, опосредованное цитокинами, не ограничивается жировой тканью, а распространяется системно, затрагивая множество органов и тканей. Запутанная взаимосвязь между цитокинами и метаболическим синдромом подчеркивает потенциальные терапевтические возможности вмешательства. Стратегии, направленные на модуляцию продукции цитокинов, стимулирование противовоспалительных реакций и устранение первопричин хронического воспаления, перспективны для лечения метаболического синдрома и снижения связанных с ним сердечно-сосудистых рисков [74, 89, 167].

В отличие от традиционных гормонов, большинство цитокинов обладают исключительно локальным (паракринным) действием. Они

создаются и используются близлежащими клетками. Клетка, выделившая цитокин, также может быть подвержена аутокринному воздействию. Период полураспада цитокинов после их высвобождения клетками-продуцентами непродолжителен. Цитокины, расщепленные в процессе метаболизма, выводятся почками и печенью. Временное высвобождение цитокинов. Помимо временной транскрипции генов цитокинов, нестабильность мРНК, кодирующей эти белки, ограничивает их синтез [182,187,196].

Цитокины, связанные с метаболическим синдромом, можно классифицировать по их провоспалительным или противовоспалительным свойствам, а также по их специфической роли в регуляции метаболических процессов. Вот краткая классификация:

Фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α): Повышенный в жировой ткани у лиц с ожирением и метаболическим синдромом, TNF- α играет центральную роль в развитии инсулинорезистентности и хронического воспаления.

Интерлейкин-6 (IL-6): Продуцируемый жировой тканью и иммунными клетками, ИЛ-6 ассоциируется с инсулинорезистентностью и считается маркером системного воспаления при метаболическом синдроме.

Интерлейкин-1 (IL-1): В частности, IL-1 β , способствует развитию воспаления и инсулинорезистентности, влияя на перекрестные связи между жировой тканью, печенью и скелетными мышцами.

Адипонектин: Не являясь цитокином в строгом смысле слова, адипонектин представляет собой адипокин, обладающий противовоспалительными свойствами. Снижение его уровня при метаболическом синдроме способствует развитию воспаления и инсулинорезистентности.

Интерлейкин-10 (IL-10): Известный своим противовоспалительным действием, IL-10 может модулировать иммунные реакции и имеет значение для регуляции воспаления при метаболическом синдроме.

Моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1): Участвуя в рекрутировании иммунных клеток, MCP-1 играет определенную роль в

воспалительных процессах, наблюдаемых в жировой ткани при метаболическом синдроме.

Лептин: Хотя лептин известен прежде всего своей ролью в регуляции аппетита, он также обладает провоспалительным действием и связан с воспалением при ожирении и метаболическом синдроме.

Понимание баланса и взаимодействия между этими цитокинами имеет решающее значение для разгадки иммунологических аспектов метаболического синдрома. Провоспалительное состояние, характеризующееся дисбалансом продукции цитокинов, способствует развитию инсулинорезистентности и прогрессированию метаболических и сердечно-сосудистых осложнений. Терапевтические стратегии, направленные на модуляцию цитокинов, перспективны для управления воспалением и улучшения исходов у лиц с метаболическим синдромом [97].

Цитокины IS имеют сходный характер биологической активности, поэтому несколько из них могут стимулировать одну и ту же клеточную функцию. Нередко действие цитокинов синергично. После антигенной стимуляции вырабатываются цитокины "первого поколения", включая IL-1, ИЛ-6 и TNF-, которые индуцируют выработку IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IFN-g и других. На ранние цитокины воздействуют цитокины "второго поколения". Эта система направляет и усиливает иммунный ответ, привлекая к борьбе дополнительные клетки. IL-2, IL-4, IL-10 и IL-9 высвобождаются Т-клетками через 2-24 часа после активации. Пик выброса IL-2 приходится на 12 часов, IL-4 и IL-5 - на 48 часов, а IL-9 и INFg - на 72 часа.

Созреванию В-лимфоцитов в антителопродуцирующие клетки и дифференцировке В-клеток способствует мономерный ИЛ-6 (MW 19-34 кДа). Поскольку ИЛ-6 индуцирует синтез белков острой фазы, он является таким же воспалительным цитокином, как IL-1 и TNF. В культивируемых эндотелиальных клетках человека ИЛ-6 повышает регуляцию гена c-sis (б-цепи RFT), который может опосредовать воспалительные сосудистые эффекты.

Такие заболевания, как алкогольный цирроз печени, саркома Капоши, ревматоидный артрит, псориаз, мезангиопролиферативный гломерулонефрит, ревматоидный артрит, псориаз, псориатический артрит, лимфома, миелома и рак почки, связаны с повышением уровня ИЛ-6. Язвенная болезнь, панкреатит, глютенная энтеропатия, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, вирусный гепатит и первичный билиарный цирроз приводят к повышению уровня ИЛ-6 во время обострений. В-лимфоциты ВИЧ-инфицированных продуцируют больше TNF β и ИЛ-6. Повышение уровня TNF β и ИЛ-6 в плазме крови связывают как с аллергией, так и с астмой. Пролiferация эпителиальных клеток желчных протоков, клеток печени, гранулемы и фиброз при циррозе печени регулируются этим цитокином.

До недавнего времени ИЛ-6 был признан и изучен в основном как цитокин, способствующий развитию воспаления. [2, 44]. Активации и дифференцировка Т-клеток, созревании В-клеток, образовании печеночного С-реактивного белка и усилении кроветворения, является одной из значимых реакций на ИЛ-6. Другой основной реакцией являются регенеративные процессы. Кроме того, ИЛ-6 ингибирует воспалительную реакцию, снижая синтез молекул, способствующих воспалению, таких как TNF β [65]. За последнее десятилетие стало ясно, что ИЛ-6 играет важную роль в контроле метаболических процессов. Открытие того, что воспаление может возникать в жировой ткани как прямое следствие ожирения, и последующий поиск патогенетических путей, которые за него отвечают, - вот два фактора, способствовавшие усилению внимания к ИЛ-6. В связи с распространенностью таких метаболических нарушений, как ожирение, рассеянный склероз, сахарный диабет 2-го типа (СД-2) и атеросклероз, данный аспект активности цитокинов имеет как научное, так и практическое значение. Это связано с ролью цитокинов в иммунной системе. За выработку ИЛ-17 отвечают в первую очередь Т-хелперные клетки. Клетками-мишенями являются эпителиальные клетки, эндотелиальные клетки и фибробласты. Он контролирует выработку ИЛ-6, 8 и G-CSF клетками-продуцентами и стимулирует фибробласты. По этим

функциональным характеристикам он находится в непосредственной близости от противовоспалительных IL-4, 10 и G-CSF. Имеются некоторые данные о том, что ИЛ-17 может ускорять гибель антителозависимых опухолевых клеток. Гистамин и серотонин стимулируют синтез IL-17.

Необходимо признать роль эндо-, аутокринных и паракринных механизмов в жировой ткани в прогрессировании МС и ожирения.

К гормонам, секретлируемым жировой тканью, относятся лептин, TNF- α , IL-6, FGF, адипонектин, резистин, IAP-1, трансформирующий фактор роста B, ангиотензиноген, простагландин-E₂, инсулиноподобный фактор роста, ингибиторный фактор макрофагов, глюкокортикоиды и половые гормоны [23]. Существует корреляция между повышенным уровнем провоспалительных цитокинов в плазме крови и развитием гиперпластической или гипертрофической жировой ткани [21].

Увлекательно выглядят исследования [40], иллюстрирующие взаимодействие макрофагов и адипоцитов между собой. Преадипоциты способны трансформироваться в макрофаги и обладают большой фагоцитарной активностью [16]. До сорока процентов клеток, составляющих жировую ткань, являются макрофагами [40], и количество этих клеток положительно коррелирует как с индексом массы тела, так и с размером адипоцитов [34]. Зрелые адипоциты и макрофаги можно увидеть в непосредственной близости от кровеносных артерий у людей с нормальной массой тела. У лиц с ожирением макрофаги окружают и защищают адипоциты. Они похожи на фагоциты и пенные клетки, а в их цитоплазме содержатся частицы триглицеридов [28]. Макрофаги, обнаруженные в жировой ткани, отвечают за выработку большей части TNF- α , зрелые адипоциты - за синтез лептина, а ген ИЛ-6 экспрессируется очень похоже [10]. Показано, что уровень TNF- α коррелирует с гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью и систолическим артериальным давлением [32]. Липолиз запускается при увеличении общего количества жировой ткани, поскольку адипоциты выделяют больше TNF- α .

Связь между метаболическим синдромом и диабетом сложна, поскольку существуют общие глубинные процессы, способствующие возникновению и прогрессированию обоих заболеваний. Метаболический синдром характеризуется совокупностью взаимосвязанных факторов риска, включающих абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемию и гипертонию. Лица, у которых диагностирован метаболический синдром, имеют повышенную предрасположенность к развитию сахарного диабета 2-го типа. Патофизиология этого заболевания включает в себя множество важнейших элементов [42, 62].

Инсулинорезистентность - одна из основных характеристик, характерных как для метаболического синдрома, так и для диабета 2-го типа. При метаболическом синдроме снижается чувствительность таких тканей, как мышцы и печень, к физиологическому действию инсулина. Вследствие этого снижается поглощение глюкозы клетками и повышается ее выработка печенью. При длительном существовании инсулинорезистентности повышается содержание глюкозы в крови, что является предпосылкой для развития сахарного диабета 2-го типа [15, 26, 47].

Нарушение функционирования жировой ткани у лиц с метаболическим синдромом характеризуется повышенным выделением провоспалительных цитокинов, включая TNF- α и IL-6, а также снижением выработки адипонектина - адипокина, известного своими противовоспалительными свойствами. Наличие такого провоспалительного состояния ассоциируется с развитием инсулинорезистентности и способствует продвижению к диабету 2-го типа [[7, 49, 52, 53, 71]].

Дислипидемия, характеризующаяся нарушением липидного обмена, является распространенным признаком, наблюдаемым у лиц с метаболическим синдромом и диабетом. Повышение уровня триглицеридов, снижение уровня холестерина ЛПВП и атерогенный липидный профиль являются факторами, способствующими прогрессированию атеросклероза и

возникновению сердечно-сосудистых проблем, которые часто являются сопутствующими заболеваниями при обоих заболеваниях.

У больных диабетом 2-го типа происходит постепенное ухудшение функционирования бета-клеток поджелудочной железы, отвечающих за выделение инсулина. Постоянная потребность в повышенной выработке инсулина, обусловленная инсулинорезистентностью, в конечном итоге превышает возможности бета-клеток, что приводит к недостаточной секреции инсулина и возникновению гипергликемии [18, 62].

Метаболический синдром и диабет связаны с состоянием, характеризующимся постоянным воспалением низкой интенсивности. Наличие макрофагов и выработка цитокинов в жировой ткани приводят к воспалению, которое, в свою очередь, способствует развитию системного воспаления. Наличие такого воспалительного состояния не только усиливает резистентность организма к инсулину, но и способствует развитию сахарного диабета.

Взаимная связь между метаболическим синдромом и диабетом 2-го типа приводит к возникновению пагубной обратной связи. Метаболический синдром формирует у человека предрасположенность к инсулинорезистентности и дисгликемии, что повышает вероятность развития диабета. И наоборот, диабет способствует усугублению метаболического синдрома, что приводит к другим последствиям, в том числе к сердечно-сосудистым заболеваниям.

Мероприятия, направленные на модификацию образа жизни, включающие коррекцию питания и физическую активность, играют значительную роль в лечении КМС и диабета.. Своевременное выявление и полноценное лечение метаболического синдрома имеют решающее значение для прерывания непрерывного процесса и предотвращения перехода метаболического синдрома в диабет 2-го типа.

Диапазон допустимых уровней изменения ИЛ-6 при физической нагрузке эквивалентен тому, который наблюдается при метаболических

заболеваниях. Количество секретируемого ИЛ-6 зависит от интенсивности нагрузки.

На первых этапах исследований влияния ИЛ-6 на метаболические процессы существовало предположение, что он, как и TNF- α , способствует развитию ИР и, как следствие, началу проблем углеводного и жирового обмена. В ходе исследования эта гипотеза была опровергнута. Однако в ходе дальнейших исследований было показано, что ИЛ-6 выполняет двойную функцию, причем эта роль зависит от вида клеток или органов, а также, возможно, от его количества в тканях.

Было показано, что ИЛ-6 оказывает липолитическое действие в жировых клетках как *in vivo*, так и *in vitro*, увеличивает окисление жиров и повышает продукцию и активность липопротеиновой липазы [22, 40].

Высвобождение глюкозы в клетках печени, стимулируется ИЛ-6, затем идет расщепление гликогена путем активации гликогенфосфорилазы и ингибирует синтез гликогена [29, 66, 69]. Эти эффекты могут быть связаны с активацией гликогенфосфорилазы. Создание SOCS-3 (suppressor of cytokine signaling), ретроградно отвечают за цитокиновый сигнальный путь [63], который является молекулярным механизмом, лежащим в основе подавляющего влияния, которое оказывает ИЛ-6 на действие инсулина в печени. Вмешательство в инсулиновый сигналинг, способность связываться с мембранным рецептором инсулина, а также IRS-1 и блокировать их функционирование возможно благодаря SOCS-3 [54, 60].

Таким образом, ИЛ-6 отвечает за активацию высвобождения энергоносителей, таких как глюкоза и липиды, в печени и жировых клетках. По-видимому, этот цитокин оказывает прямое влияние на внутриклеточные ферменты, отвечающие за этот эффект. Кроме того, снижается чувствительность клеток к инсулину, что также способствует возникновению этого эффекта.

Интерлейкин-17 (ИЛ-17) - цитокин с провоспалительными свойствами, который преимущественно связан с иммунологическими реакциями, в

частности с воспалительными и аутоиммунными заболеваниями. Хотя объем исследований, посвященных изучению участия ИЛ-17 в развитии метаболического синдрома, не столь обширен, как в отношении других цитокинов, последние данные свидетельствуют о том, что ИЛ-17 может способствовать развитию метаболического синдрома, особенно в отношении воспаления и инсулинорезистентности.

Интерлейкин-17 ИЛ-17 синтезируется особой популяцией иммунных клеток, называемых Т-хелперами 17 (Th17). Метаболический синдром характеризуется заметным усилением активности Th17-клеток, что приводит к повышению уровня интерлейкина-17 ИЛ-17 [17].

Цитокин интерлейкин-17 ИЛ-17 способствует инициации и прогрессированию воспаления благодаря своей способности индуцировать синтез других провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α) и интерлейкин-6 (ИЛ-6). Это явление приводит к формированию провоспалительной среды, усугубляя тем самым персистирующее воспаление низкой степени тяжести, являющееся отличительной чертой метаболического синдрома [1,34,67,82].

Показано участие ИЛ-17 в патогенезе инсулинорезистентности, являющейся ключевой характеристикой метаболического синдрома. Вмешательство в сигнальные пути инсулина в определенных тканях-мишенях, таких как жировая ткань и скелетные мышцы, играет роль в развитии плохого метаболизма глюкозы [72, 84].

Предыдущие исследования, проведенные на животных моделях, показали, что ингибирование интерлейкина-17 может приводить к повышению чувствительности к инсулину и уменьшению выраженности инсулинорезистентности. Роль жировой ткани в развитии метаболического синдрома очень велика, и существуют данные, свидетельствующие о том, что ИЛ-17 может играть определенную роль в нарушении функционирования жировой ткани. Это патологическое состояние характеризуется повышением

синтеза провоспалительных цитокинов и нарушением сигнальных путей инсулина в адипоцитах [88].

Наличие воспаления в жировой ткани является характерным признаком метаболического синдрома, и не исключено, что ИЛ-17 играет роль в привлечении иммунных клеток в жировую ткань, усиливая тем самым воспалительную реакцию. Существует положительная корреляция между повышением концентрации интерлейкина-17 (ИЛ-17) и возникновением сердечно-сосудистых проблем, которые часто сосуществуют с метаболическим синдромом. Интерлейкин-17 (ИЛ-17) вовлечен в патогенез эндотелиальной дисфункции, атеросклероза и повышенной восприимчивости к сердечно-сосудистым событиям [93].

Современные представления о точном участии ИЛ-17 в развитии метаболического синдрома постоянно совершенствуются. Однако имеющиеся данные свидетельствуют о том, что ИЛ-17 играет определенную роль в механизмах воспаления и инсулинорезистентности, которые тесно связаны с этим заболеванием. Перспективным методом лечения воспалительных и метаболических нарушений, проявляющихся при метаболическом синдроме, является таргетная терапия ИЛ-17 или регуляция его эффектов. Для всестороннего выяснения сложной взаимосвязи между ИЛ-17 и метаболическим синдромом, а также для изучения возможных терапевтических последствий этой связи необходимы дальнейшие исследования [23,36,65,78,81].

Современные подходы к коррекции гомеостаза при метаболическом синдроме

Меры, направленные на снижение количества абдоминального висцерального жира, должны занимать ведущее место в комплексном лечении пациентов, поскольку избыток висцеральной жировой ткани является одним из ключевых патогенетических факторов в возникновении ИР. В первую очередь речь идет о грамотных диетических рекомендациях. При этом диета

должна подбираться индивидуально для каждого пациента с учетом его возраста, пола, уровня активности и пищевых предпочтений [22,101]. Пациентам рекомендуется соблюдать гипокалорийную диету, состоящую из 50-60% углеводов, 20%-30% белков и 10% жиров. При этом предпочтение отдается длинноцепочечным углеводам, которые расщепляются медленнее, чем быстроусвояемым. Диета должна быть гиполипидемической, при этом не более 10% калорий должно приходиться на ненасыщенные жиры [109]. Диета также включает значительное увеличение потребления клетчатки. Снижение потребления алкоголя, отказ от курения и увеличение физических нагрузок - все это является частью плана лечения. У лиц с ожирением, успешно сбросивших от 10 до 15% от исходного веса, также наблюдается уменьшение массы висцеральной жировой ткани. В большинстве случаев это приводит к повышению чувствительности к инсулину, снижению системной гиперинсулинемии, улучшению показателей липидного и углеводного обмена, снижению артериального давления [30,101].

Но все же компенсировать нарушения липидного и углеводного обмена, снизить степень ИР и гиперинсулинемии путем применения вышеуказанных методов терапии удается не всегда.

Назначение патогенетически обоснованного препарата может снять необходимость применения большого количества методов лечения, однако единого мнения о стратегиях лечения и профилактики МС пока не существует. Для лечения рассеянного склероза наряду с бигуанидами используются также следующие классы лекарственных средств:

При МС инсулиновые секретагоги используются в тех случаях, когда пероральные гипогликемические средства, такие как акарбоза, и/или препараты, снижающие инсулинорезистентность (ИР), не справляются со своей задачей. При выборе препарата необходимо отдельно учитывать возможность длительной гипогликемии и увеличения массы тела. Управление при НТГ отсутствует. Эффективным лечением являются бигуаниды и инсулиновые секретагоги.

Даже в высоких дозах монотерапия сульфонилмочевинной и некоторыми секретогенами инсулина, например глибенкламидом, часто оказывается неэффективной у больных рассеянным склерозом. СД 2-го типа, требующий лечения инсулином, возникает при снижении секреции В-клеток. Рекомендуются высокоселективные дозированные формы, не вызывающие гипогликемию. Для этого подходят как гликлазид (модифицированного высвобождения) второго поколения, так и глимепирид - препарат третьего поколения.

Восстановление физиологической секреции инсулина, повышение чувствительности периферических тканей к инсулину за счет посттранскрипционных изменений в GLUT-4 и активации влияния инсулина на гликогенсинтазу мышц, а также снижение риска тромбообразования за счет ингибирования агрегации и адгезии тромбоцитов и повышения тканевого активатора плазминогена достигается высокоселективным препаратом гликлазид.

Препараты АПФ являются стандартом терапии в указанной клинической популяции. Препараты этого семейства обладают многими преимуществами, включая вазопротекторный, антиатеросклеротический, нефропротекторный эффекты и коррекцию эндотелиальной дисфункции. Патогенетическое обоснование (активация РААС при ИР) поддерживает их применение.

Для больных МС ингибиторы АПФ являются подходящими антигипертензивными препаратами.

В UKPDS и других исследованиях было установлено, что комбинированная терапия низкими дозами селективных В-блокаторов помогает решить метаболические проблемы у больных СД 2-го типа.

В этой клинической группе перспективны блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов, поскольку они воздействуют на патогенетические связи АГ при МС, не влияя на углеводный и липидный обмен. В рамках международного многоцентрового эксперимента

NAVIGATOR изучается влияние валсартана на сердечно-сосудистые проблемы у людей с нарушенной толерантностью к глюкозе. Прежде чем сравнивать валсартан с ингибиторами АПФ для лечения МС, необходимо провести дополнительные исследования препаратов этого семейства.

Агонисты β -имидазолиновых улучшают гликемический контроль, за счет повышения чувствительности периферических тканей к инсулину, и снижают активность РААС, но эти препараты не изучались на предмет влияния на прогноз АГ, поэтому они не могут быть рекомендованы в качестве препаратов первой линии.

Статины являются препаратами первой линии лечения дислипидемии у больных КМС благодаря их высокой клинической эффективности и переносимости. При изолированной или тяжелой гипертриглицеридемии используются фибраты, хотя в отличие от статинов они менее эффективны и хуже переносятся и взаимодействуют с рядом лекарственных препаратов [125].

Несмотря на то, что большинство современных исследований РС посвящено патогенетическим аспектам действия лекарственных препаратов, можно сделать вывод, что иммуноопосредованные механизмы в развитии и коррекции РС остаются неизученными.

Недавно было установлено, что адипоциты, продуцирующие ряд метаболитов и цитокинов, связаны с вторичным иммунодефицитом и снижением иммунореактивности у больных РС [82]. Например, ИЛ-1 и ИЛ-6, вырабатываемые адипоцитами, могут существенно влиять на иммунологический ответ пациента [12, 22]. Иммунологические механизмы, лежащие в основе цитокин-индуцированной активности при РС, остаются неясными. На степень иммунодефицита у больных РС могут влиять сверхэкспрессия провоспалительных цитокинов, длительность ИК, наследственные особенности и другие патогенетические и экологические переменные [82].

Несмотря на достижения в области диагностики, лечения и вторичной профилактики РС, остановить развитие заболевания и его последствия невозможно. Традиционная терапия не в состоянии ингибировать наиболее важные пути активации иммунной системы, связанные с НТГ и СД. Поэтому крайне важен целенаправленный поиск иммуномодулирующих препаратов в дополнение к стандартному лечению РС. Наиболее рациональным способом лечения такого сложного заболевания, как РС, является патогенетическая терапия, которая воздействует на патофизиологические пути, вызывающие РС. Исходя из значимости ИР и связанной с ней гиперинсулинемии в развитии РС, для лечения РС представляются целесообразными препараты, восстанавливающие чувствительность к инсулину печени, жировой и мышечной ткани. Примером могут служить бигуаниды. Метформин является наиболее безопасным бигуанидным препаратом, что подтверждается клиническими исследованиями и многолетней успешной терапией диабетиков.

Для лечения гипергликемии, не вызывая гипогликемии, врачи в Германии разработали метформин (сиофор, продается под торговой маркой "Berlin-Chemie"). Метформин эффективен потому, что он снижает инсулинорезистентность печени и других тканей. Метформин подавляет выработку глюкозы печенью, а также гликогенолиз, окисление свободных жирных кислот и липидов. Метформин увеличивает связывание инсулина с рецепторами в мышцах и жировой ткани и повышает активность белков-транспортеров глюкозы. В некоторых клинических и лабораторных исследованиях было показано, что метформин снижает уровень ТГ и ЛПНП [7]. В результате снижения уровня IAP-1 и фактора Виллебрандта, этот препарат улучшает функцию эндотелия и гемостаз [12]. Препараты, применяемые для лечения гипергликемии, также снижают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Многостороннее действие препарата должно улучшать сердечно-сосудистый прогноз, что подтверждается результатами таких исследований, как UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) и PRESTO

(Prevention of Restenosis with Trilastat and its Outcomes). Умеренное анорексигенное воздействие метформина и его способность ограничивать всасывание глюкозы в кишечнике приводят к снижению или стабилизации массы тела и уменьшению количества атерогенной висцеральной жировой ткани. Профилактическая эффективность метформина была продемонстрирована в американском исследовании DPP. У пациентов с избыточной массой тела и нарушенной толерантностью к глюкозе, принимавших метформин, риск развития диабета 2-го типа снизился на 31%. Кроме того, у 53% участников исследования был диагностирован МС (по критериям АТРИИ), а у 17% диагноз был отменен.

Заключение по главе

Анализ литературы показал, что несмотря на множество работ, в которых освещены вопросы патогенеза МС, взаимосвязь отдельных его компонентов носит сложный характер и до конца не изучена. Особый интерес вызывает оценка состояния иммунной системы организма, однако эта проблема остается далекой от своего решения.

Практически не изучены вопросы взаимосвязи между содержанием цитокинов, липидным спектром, толерантности к глюкозе и клиническими проявлениями течения МС.

Имеющиеся в литературе малочисленные сведения по исследованию взаимосвязей продукции иммуноглобулина с показателями липидного обмена показали, что большая часть корреляций была связана с уровнем IgG [13]. Существуют также единичные работы о взаимосвязи продукции ИЛ-4 с уровнем липидов сыворотки, в частности, с содержанием триглицеридов.

Диагностическая ценность оценки уровней цитокинов заключается не просто в констатации самого факта повышения или снижения уровня какого-либо из цитокинов у данного больного, а также в использовании сведений о цитокинах для оценки эффективности проводимого лечения. Проблема

диагностической значимости оценки цитокинов тесно связана с проблемой определения их роли в патогенезе заболеваний.

Таким образом, исходя из вышеизложенного, проблема изучения клинико- биохимических и иммунологических нарушений при МС, с целью поиска дополнительных критериев для ранней диагностики этого синдрома требует своего решения.

Вслед за ранней диагностикой метаболических нарушений у больных МС требуется их адекватная и безопасная коррекция как единой цепи патофизиологических нарушений что проблема лечения эхинококкоза в настоящее время остается до конца не изученной и весьма актуальной.

33

ГЛАВА II.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛОВ И ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Общая характеристика обследованных больных

На базе семейной поликлиники №6 г. Самарканда проведены клинические исследования. За период с 2021 по 2023 год было обследовано 60 пациентов с диагнозом МС.

Диагноз метаболического синдрома был поставлен на основании определения ИМТ и критериев Международной диабетической федерации (IDF, 2007), базирующихся на четырех основных компонентах МС:

- абдоминальное ожирение (АО) - окружность талии более 94 см для мужчин и более 80 см для женщин;

- гипергликемия натощак более мг/дл (5,6 ммоль/л);

- повышение артериального давления более 130/85 мм рт.ст. или лечение ранее диагностированной АГ;

- гиперлипидемия - повышенный уровень триглицеридов более 150 мг/дл (1,7 ммоль/л) или снижение холестерина ЛПВП менее 40мг/дл (1,03 ммоль/л) для мужчин и менее 50 мг/дл (1,29 ммоль/л) для женщин.

По данным критериев IDF, метаболический синдром диагностируется в случае наличия АО в сочетании с двумя другими критериями. Выявление гипергликемии при проведении ТТГ через 2 часа после нагрузки может служить самостоятельным критерием наличия МС.

Диагноз АГ определяли согласно последней классификацией ВОЗ по АГ, где нормальное АД (САД<130мм.рт.ст., ДАД <85 мм.рт.ст.), высокое нормальное АД (САД 130-139 мм.рт.ст, ДАД 85-89 мм.рт.ст.), I степень АГ (САД 140-159 мм.рт.ст. , ДАД 90-99 мм.рт.ст.), II степень АГ (САД 160-179 мм.рт.ст. , ДАД 100-109 мм.рт.ст.) , III степень АГ (САД \geq 180 мм.рт.ст., ДАД \geq 110 мм.рт.ст).

Вместе с тем, АГ фиксировали независимо от показателей АД, если больной принимал гипотензивные препараты в течении 2х недель предшествовавших лечению.

Критерии исключения из исследования:

К участию в исследовании не допускались больные:

- сахарным диабетом 1 и 2 типа.

- Тяжелые нарушения ритма и проводимости сердца.
- Стенокардия 3-4 степени, нестабильная стенокардия, ишемическая болезнь сердца.

- Инфаркт миокарда и необратимая хроническая сердечная недостаточность I-III стадий.

- Бронхиальная астма и дыхательная недостаточность.

- Нарушения кровоснабжения головного мозга.

Расстройства пищеварительной и мочевыделительной систем, которые в течение некоторого времени могут внезапно вызывать сильный дискомфорт.

- Множество заболеваний, влияющих на работу щитовидной железы.

- Рак и связанные с ним заболевания.

- Получение медицинской помощи, включающей использование противозачаточных средств и антикоагулянтов

- Беременность и период кормления грудью.

- Чрезвычайная чувствительность к действию препарата

Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц.

В 41,6% случаев МС выявлена АГ, причем у 64% - АГ 1 степени, а у 36% пациентов - АГ 2 степени (рис.2.1.).



Рис. 2.1. Общая характеристика обследованных лиц.

Среди обследованных больных, у 33% (20 пациентов) - длительность заболевания составила до 2х лет, у 42% (25 пациентов) – 2-5 лет, а у 25% (15 пациентов) - 5 и более лет (рис.2.2).

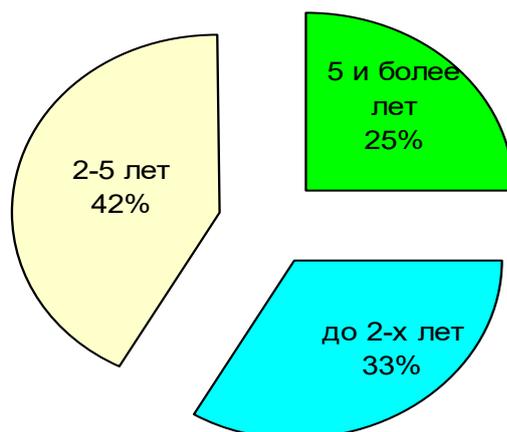


Рис. 2.2. Распределение больных в зависимости от давности заболевания.

В нашем исследовании относительное количество пациентов мужского пола составило 53%, женского – 47% (табл.2.1)

Таблица 2.1

Пол	Количество (n)	%
Мужчины	32	53
Женщины	28	47
Всего	60	100

При анализе показателей ИМТ у 52% обследованных установлена избыточная масса тела, у 30% пациентов ожирение 1 степени и у 18% обследованных - ожирение 2 степени (табл.2.2).

В таблице 2.2 показано распределение по ИМТ в связи с полом. Можно видеть, что среди всех обследованных с МС, в группах с избыточной массой тела женщин было 27%, а мужчин – 25%, при ожирении 1 степени – 13% женщин и 17% мужчин, а при ожирении 2 степени – 7% женщин и 11% мужчин. То есть, превалирование пациентов мужского пола было заметным в 2-х последних группах.

Таблица 2.2.

Распределение обследованных больных в зависимости от ИМТ и половой принадлежности.

ИМТ, кг/м ²	25-29,9		30-34,9		35-39,9		Всего	
	N	%	n	%	N	%	N	%
Всего	31	52	18	30	11	18	60	100
Мужчины	15	25	10	17	7	11	32	53
Женщины	16	27	8	13	4	7	28	47

По данным, представленным на рисунке 2.3, видно, что 27% пациентов были в возрасте до 30 лет, 45% обследованных – от 31 до 45 лет, 28% обследованных – старше 45 лет.

Проведя генеалогический анализ, у 96,7% больных была выявлена наследственная отягощенность по ФР МС, из них у 35 (58%) больных отмечалась наследственная отягощенность по АГ, у 10 больных (16,6%) - по СД и сочетание по СД и АГ у 10 больных (16,6%).

Согласно данным, представленным на рисунке 2.3, мы видим, что 27% пациентов составляли в возрастной категории до 30 лет, 45% обследуемых были в возрастной категории от 31 до 45 лет, и 28% обследованных были старше 45 лет.

При проведении генеалогического анализа у 96,7% пациентов было установлено наличие наследственных факторов по ФР МС, у 35 из них (58%) имелись наследственные факторы по АГ, у 10 больных (16,6%) - по СД и комбинация СД и АГ у 10 больных (16,6%).

Методом случайной выборки все больные были разделены на группы, сопоставимые по возрасту и основным клиническим проявлениям МС: степени ожирения, липидного и углеводного обмена, дислипидемии.

Больные 1 группы (40 человек) на фоне низкокалорийной диеты получали урсодезоксихолевую кислоту в течение 2 месяцев.

Больные 2 группы (20 человек) – на фоне низкокалорийной диеты препарат из группы бигуанидов - метформин в течение 2 месяцев.

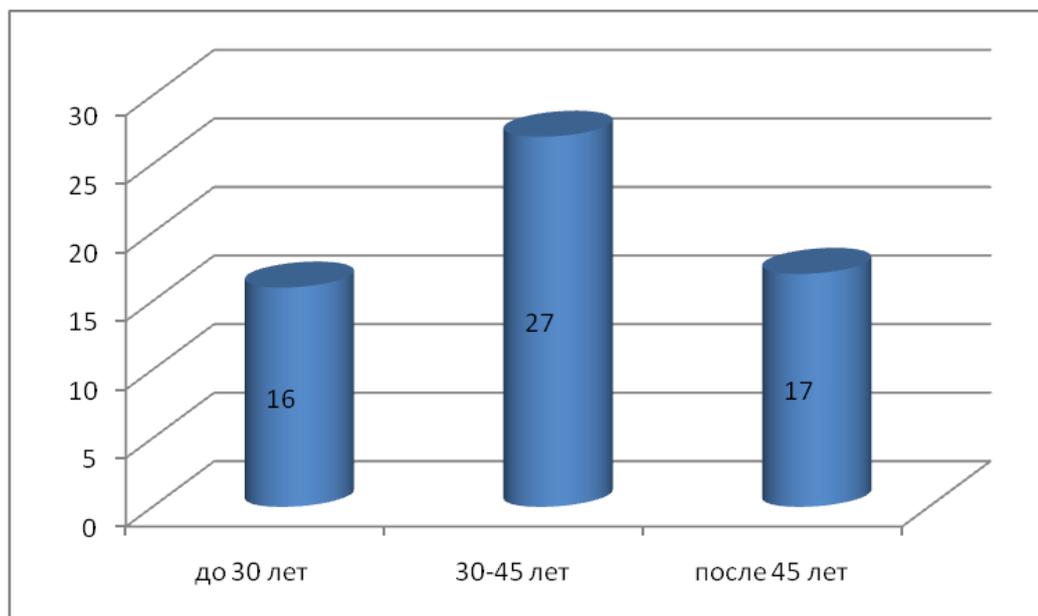


Рис.2.3 Распределение обследованных больных в зависимости от возраста.

Больные 3 группы (30 человек) находились только на низкокалорийной диете.

Методы клинико-инструментального и иммунологического обследования

Каждая из исследуемых групп была подвергнута тщательному обследованию. Клинические (жалобы, генеалогический анализ, сбор анамнеза,) и лабораторно-инструментальные обследования - измерение артериального давления, антропометрия - рост, вес (с вычислением ИМТ, ОТ, ОБ), биохимические анализы крови (определение ХС, ТГ, ЛПВП и ЛПНП, Апо-А и Апо-В), проведение ТТГ, оценка иммунного статуса путем определение ИЛ-6 и ИЛ17, также адипоцитокина - лептина в сыворотке крови. В ходе исследования задействованы следующие медицинские оборудования: ростомер, весы, тонометр, анализатор Biossays 240 plus (компания Альбатрос), газовый хроматограф «Цвет 100 Модуль165».

Для клинической характеристики обследуемых лиц использовалась стандартная схема сбора анамнестических данных, а также проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование.

В соответствии с критериями IDF, диагностировать МС можно при обнаружении абдоминального ожирения в совокупности с любыми двумя критериями.

Также выявление гипергликемии при проведении ТТГ через 2 часа после нагрузки может служить самостоятельным критерием наличия МС.

Генеалогический анализ – составление родословной по «легенде» со специальным обращением внимания на частоту АГ, ожирения и СД в семье.

Легенда является основным источником семейного анамнеза, собранного при опросе пациентов. Диагноз конституционально-экзогенного ожирения был поставлен на основании установления степени наследственной отягощенности посредством выяснения частоты встречаемости повышенной массы тела у предков конкретной родословной.

Артериальное давление (АД) и частота сердечных сокращений (ЧСС) мониторировались на правой руке три раза с 5-минутными интервалами через 10-минутный перерыв во время каждого из двух визитов. Среднее значение результатов трех измерений использовали как исходные данные.

Рост измерялся с точностью до 0,5 см; масса тела с точностью до 0,1 кг; обхват талии с точностью до 0,5 см., ИМТ (индекс массы тела) был рассчитан по следующей формуле $\text{вес} / \text{рост}^2$.

Лабораторные методы исследования

а) Исследование липидного обмена.

Исследование липидного обмена проводилось в лаборатории кафедры химии, СамГУ.

Для лабораторных исследований забор крови проводился амбулаторно из локтевой вены по утрам натощак, через 12 часов от последнего приема пищи.

Количественное определение холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), аполипопротеина А (Апо-А) и аполипопротеина В (Апо-В) проводилось с использованием нетрадиционного подхода, сочетающего

тонкослойную хроматографию (ТСХ) и метод Фолча для экстракции липидов. Однако в данном исследовании мы использовали для измерения липидов метод ТЛК, который часто применяется для разделения смесей. Анализ проводился на газовом хроматографе "Цвет 100 Модуль 165". Хотя использование газового хроматографа для этих целей нетипично для клинических условий, он обеспечил нам уникальную перспективу в анализе липидного профиля. Для выделения липидов мы использовали метод Фолча, хорошо зарекомендовавший себя в биохимии. Этот метод предполагает создание смеси хлороформа и метанола в соотношении 2:1. Мы смешали 0,5 мл сыворотки с 0,5 мл раствора хлорида натрия и 4 мл этой хлороформно-метанольной смеси. Затем образцы энергично встряхивали в пробирках из толстого стекла в течение трех минут и центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 минут, обеспечивая эффективное отделение липидсодержащего хлороформного слоя от водного. После центрифугирования слой хлороформа был тщательно извлечен и подвергнут выпариванию под струей сухого азота. Этот этап тщательно выполнялся при температуре не выше 30°C. Контроль температуры выпаривания был крайне важен для предотвращения деградации чувствительных липидных компонентов, что обеспечивало целостность результатов.

Хроматографирование веществ в этом методе происходит в тонком слое сорбента, нанесенного на твердую плоскую подложку.

В качестве подвижной фазы использовали этилацетат.

б) Исследование углеводного обмена

Определение концентрации глюкозы в венозной крови проводили натощак, а так же во время теста определения толерантности к глюкозе через 120 минут после пероральной нагрузки глюкозой (75г сахара разбавляли в 200 мл. воды). В ходе обследования применялся анализатор Biossays 240 plus. Анализ гликемических индексов и выявление случаев НТГ проводилось по общепринятой классификации (WHO, 1999). Согласно этой классификации, углеводный обмен считался нормальным, если уровень глюкозы натощак был

ниже 5,5 ммоль/л, а постпрандиальный уровень глюкозы (измеренный через 2 часа после приема глюкозы) оставался ниже 7,8 ммоль/л. В случае, если содержание глюкозы в крови натощак составляло от 5,5 до 6,7 ммоль/л, а спустя 2 часа после приема глюкозы был между 7,8 и 11,1 ммоль/л, данное состояние считалось нарушенной толерантностью к глюкозе [40].

в) Исследование провоспалительных цитокинов и адипоцитокинов.

Забор крови производился в амбулаторных условиях из локтевой вены утром натощак, затем кровь провели в течение 1 минут при 3000 оборотах в мин через центрифугу и выделяли сыворотку в количестве 0,5 мл.

Данное исследование было проведено в лаборатории Института Иммунологии Академии Наук Республики Узбекистан. Уровень провоспалительных цитокинов ИЛ 6 и ИЛ 17 определяли методом иммуноферментного анализа с помощью иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тестовых систем "Вектор-Бест", Россия. В основу тест-систем положены сэндвич-метод иммуноферментного анализа в которых в качестве индикаторного фермента используется пероксидаза хрена. Количественные результаты оценивали с помощью программы Excel 2018, которая отражает зависимость оптической плотности от концентрации для стандартного антигена.

Определение ИЛ-6, ИЛ-17 и лептина

В этом методе используются два цитокин-специфических моноклональных антитела. Первое антитело соединено с пероксидазой и иммобилизовано на твердой фазе (внутренняя поверхность лунок). На первом этапе эксперимента цитокины, содержащиеся в калибровочных и анализируемых образцах, реагируют с антителами, иммобилизованными на внутренней поверхности лунок. Для выявления иммобилизованных цитокинов на втором этапе теста используется дополнительный конъюгат антитело-пероксидаза. Концентрация цитокинов, измеренная в ходе анализа, обратно пропорциональна количеству связанного конъюгата. После инкубации с субстратной смесью растворы окрашиваются. Количество связанного

меченого антитела пропорционально количеству наблюдаемого окрашивания. При длине волны 450 нм оптическая плотность в каждой лунке измерялась с помощью автоматического микропланшетного фотометра. Уровень лептина определен методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА)

Параметрический и непараметрический анализ данных проводился с использованием статистических программных пакетов Microsoft Excel и Statistica 6.0 for Windows (StatSoft, Inc.). Для параметрического анализа использовался t-тест Стьюдента, как для парных, так и для непарных выборок. Динамика показателей в зависимости от условий лечения оценивалась с помощью парного непараметрического анализа Вилкоксона. Взаимосвязи между показателями определялись с помощью корреляционного анализа Спирмена. При определении коэффициента корреляции учитывались следующие факторы: Слабая связь имеет значение r менее 0,3, средняя - в пределах 0,31-0,69, высокая - от 0,7 до 0,99.

В тексте и таблицах данные представлены в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего $M \pm m$. При двух хвостовом пороге значимости $p < 0,05$ различия считались достоверными во всех анализах.

КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В САМАРКАНДСКОЙ ОБЛАСТИ

К одной из наиболее разработанных сторон концепции метаболического синдрома следует отнести закономерности возникновения и развития в организме сдвигов в системах липидного и углеводного обмена, имеющих ключевое значение для формирования данного феномена. Однако региональные аспекты данного состояния в условиях данного региона остаются малоизученными, тогда как выявление указанных особенностей гомеостаза организма в условиях жаркого климата могло бы определить новые подходы к коррекции данного состояния.

Способность организма к адаптации в условиях резко-континентального климата определяется как наследственной, так и приобретенной способностью к обеспечению и регуляции адекватного уровня энергопродукции в ответ на силу влияния внешних стрессовых факторов. Поскольку в организме энергетические функции выполняют преимущественно жиры и углеводы, то интересным представлялось уточнить региональные особенности энергетического обмена при МС.

Особенности липидного обмена при метаболическом синдроме у жителей средней полосы Узбекистана

Исследование состояния липидного обмена при МС по показателям уровня ХС, ТГ, ЛПВП ЛПНП в сыворотке крови показало следующее. Из таблицы 3.1 видно, что у обследованных больных средние показатели содержания ХС в сыворотке крови существенно превышают характерные для группы практически здоровых лиц, составляя $6,8 \pm 0,12$ ммоль/л по сравнению с $4,5 \pm 0,82$ ммоль/л, соответственно ($p < 0,01$).

Концентрация ТГ в сыворотке крови у обследованных больных почти в 2 раза превышала значения группы контроля ($2,4 \pm 0,01$ ммоль/л по сравнению с $1,2 \pm 0,42$ ммоль/л в группе практически здоровых лиц, $p < 0,05$).

Содержание ЛПНП в сыворотке крови также находилось на повышенном уровне, составляя $0,6 \pm 0,02$ ммоль/л, в то время как в группе лиц практически здоровых данный показатель равнялся, в среднем $0,4 \pm 0,05$ ммоль/л ($p < 0,05$).

Концентрация антиатерогенных ЛПВП в сыворотке крови у пациентов с МС, напротив, была заметно ниже уровня показателей группы контроля $29,7 \pm 0,84$ мг/дл и $40,0 \pm 1,52$ мг/дл, соответственно, $p < 0,01$). Коэффициент атерогенности у обследованных больных составил $3,9 \pm 0,52$.

Уровень аполипопротеина А (Апо А) был достоверно ниже в группе с метаболическим синдромом ($1,16 \pm 0,25$ г/л) по сравнению с группой здоровых ($1,37 \pm 0,20$ г/л). Напротив, уровень аполипопротеина В (Апо В) был достоверно выше в группе метаболического синдрома ($1,62 \pm 0,31$ г/л), что свидетельствует о неблагоприятном липидном профиле, связанном с повышенным сердечно-сосудистым риском. Соотношение Апо В/Апо А было достоверно выше в группе метаболического синдрома ($1,39 \pm 0,28$), против ($0,90 \pm 0,17$), что подчеркивает дисбаланс в липидном обмене.

Таблица 3.1

Показатели липидного обмена у больных метаболическим синдромом

Показатели	Больные, n=60	Практически здоровые, n=30	Р
Холестерин, ммоль/л	$6,8 \pm 0,12$	$4,5 \pm 0,82$	$< 0,01$
Триглицериды, ммоль/л	$2,4 \pm 0,05$	$1,2 \pm 0,42$	$< 0,05$
ЛПВП, Мг/дл	$29,7 \pm 0,84$	$40,0 \pm 1,52$	$< 0,01$
ЛПНП, ед.	$0,6 \pm 0,02$	$0,4 \pm 0,05$	$< 0,05$
Аполипопротеины А (г/л)	1.16 ± 0.25	1.37 ± 0.20	$< 0,05$
Аполипопротеины В (г/л)	1.62 ± 0.31	1.24 ± 0.21	$< 0,05$
Соотношение Апо-В/Апо-А	1.39 ± 0.28	0.90 ± 0.17	$< 0,05$

Таким образом, полученные данные характеризуют дислипидемические сдвиги у жителей региона при МС, которые проявляются увеличением содержания ХС (в 1,5 раза), ТГ (в 2 раза) и ЛПНП (в 1,3 раза) при относительном снижении уровня фракции ЛПВП (в 1,3 раза), снижение уровня Апо-А и повышение уровня Апо-В в сыворотке крови обследованных пациентов.

Сопоставление этих показателей с патобиохимическими нарушениями при МС у жителей стран СНГ [77] позволяет заключить, что характерной особенностью МС у жителей средней полосы Узбекистана, можно считать более высокие параметры ХС и ТГ, тогда как соотношение фракции ЛПНП и ЛПВП практически остается одинаковым.

Представлялось интересным провести оценку уровня исследованных параметров в группах пациентов МС в зависимости от показателей ИМТ. Полученные результаты показали, что если в группе лиц с избыточной массой тела уровень ХС в сыворотке крови составил в среднем $6,8 \pm 0,18$ ммоль/л, то при ожирении 1 степени - $6,9 \pm 0,24$ ммоль/л, а при ожирении 2 степени $7,0 \pm 0,02$ ммоль/л (табл.3.2). Тенденция к повышению содержания ХС в сыворотке крови в связи с показателями увеличения массы тела не была выражена в статистически значимых величинах.

При исследовании содержания ЛПНП и ЛПВП в сыворотке крови в сравниваемых группах отмечались лишь незначительные колебания при избыточной массе тела - $0,5 \pm 0,02$ ед., при ожирении 1 степени - $0,6 \pm 0,02$ ед., 2 степени - $0,5 \pm 0,05$ ед. и $30,1 \pm 1,84$ мг/дл - $30,9 \pm 1,66$ мг/дл - $29,1 \pm 1,55$ мг/дл соответственно. Содержание ТГ в сыворотке крови пациентов в указанных групп также не изменялось.

Аполипопротеины А и В, важнейшие компоненты липопротеинов, имеют отличительные особенности в разных группах. У практически здоровых лиц (n=30) уровень аполипопротеина А отмечен на уровне $1,37 \pm 0,20$ г/л, а у лиц с избыточной массой тела (n=31) он несколько ниже - $1,29 \pm 0,17$ г/л.

Таблица 3.2

Показатели липидного обмена у больных метаболическим синдромом в зависимости от ИМТ

Показатели	Практически здоровые, n=30	Больные с избыточной массой тела, n=31	Больные с ожирением 1 степени, n=18	Больные с ожирением 2 степени, n=11	P ₃₋₂	P ₄₋₂	P ₄₋₃
	1	2	3	4			
Холестерин, ммоль/л	4,5±0,82	6,8±0,18	6,9±0,24	7,0±0,02	Нд	нд	нд
Триглицериды, ммоль/л	1,2±0,42	2,4±0,08	2,4±0,07	2,3±0,11	Нд	нд	нд
ЛПВП, мг/дл	38,0± 1,52	30,1±1,84	30,9±1,66	29,1±1,55	Нд	нд	нд
ЛПНП, ед.	0,4±0,05	0,5±0,02	0,6±0,02	0,5±0,05	<0,01	нд	нд
Аполипопротеины А (г/л)	1.37±0.20	1.29±0.17	1.17±0.20	1.06±0.19	Нд	<0,05	<0,01
Аполипопротеины В (г/л)	1.24±0.21	1.31±0.15	1.51±0.30	1.71±0.15	Нд	<0,01	<0,01
Соотношение Апо-В/Апо-А	0.90±0.17	1.01±0.11	1.29±0.28	1.61±0.17	Нд	<0,01	<0,01

Однако у лиц с ожирением первой степени (n=18) уровень аполипопротеина А значительно снижается - до 1,17±0,20 г/л, а у лиц с ожирением второй степени (n=11) - еще больше - до 1,06±0,19 г/л. Уровень аполипопротеина В, наоборот, увеличивается с тяжестью ожирения, причем статистически значимые различия наблюдаются в группах с ожирением первой и второй степени. Соотношение Апо-В и Апо-А, являющееся ключевым показателем сердечно-сосудистого риска, имеет прогрессирующее увеличение с 0,90±0,17 у практически здоровых лиц до 1,61±0,17 в группе с ожирением второй степени. Полученные данные свидетельствуют о наличии взаимосвязи между ожирением, изменением уровня аполипопротеинов и повышением риска сердечно-сосудистых осложнений, что подчеркивает важность контроля этих параметров при клиническом обследовании.

Таким образом, результаты проведенных исследований указывают на то, что происходящие при МС выраженные нарушения в липидном обмене имеют место вне зависимости от степени увеличения массы тела.

Представляло интерес получить характеристики дислипидемии при МС у жителей изучаемого региона в связи с половой принадлежностью обследованных больных.

По данным, представленным в таблице 3.3 можно видеть, что уровень ХС, ТГ и ЛПВП в сыворотке крови сравниваемых групп мужчин и женщин с МС находился практически на одном уровне, среднее содержание ЛПНП у женщин было незначительно выше чем у мужчин, ($0,6 \pm 0,03$ ед. по сравнению с $0,5 \pm 0,02$ ед, $p < 0,05$)

Таблица 3.3

Показатели липидного обмена у больных с метаболическим синдромом в зависимости от половой принадлежности

Показатели	Контроль ная группа, n=30	Мужчины, n=32	Женщины, n=28	P ₂₋₁	P ₃₋₁	P ₃₋₂
	1	2	3			
Холестерин, ммоль/л	4,5±20,82	6,8 ± 0,17	6,7 ± 0,18	<0,01	<0,01	нд
Триглицериды, ммоль/л	1,2±0,42	2,4 ± 0,06	2,4 ± 0,07	<0,01	<0,01	нд
ЛПВП, мг/дл	38,0 ± 1,52	30,3±1,07	30,1 ± 1,03	<0,01	<0,01	нд
ЛПНП, ед.	0,4±0,05	0,5± 0,02	0,6 ± 0,03	нд	<0,05	<0,05
Аполипопротеины А (г/л)	1.37±0.20	1.17±0.17	1.15±0.20	<0,01	<0,01	нд
Аполипопротеины В (г/л)	1.24±0.21	1.63±0.15	1.59±0.30	<0,01	<0,01	нд
Соотношение Апо-В/Апо-А	0.90±0.17	1.39±0.11	1.38±0.28	<0,01	<0,01	нд

Примечательно, что по уровню аполипопротеинов и их соотношению между контрольной и другими группами наблюдаются существенные различия. У мужчин и женщин уровень апо-А ниже по сравнению с контрольной группой, причем р-значения указывают на статистическую значимость ($p < 0,01$). Аналогично, уровень Апо-В достоверно выше у мужчин и женщин по сравнению с контрольной группой. Соотношение Апо-В и Апо-А соответствует той же закономерности, демонстрируя выраженное повышение у мужчин и женщин при р-значениях $p < 0,01$. Анализ подгрупп не выявил значимые различия в уровнях Апо-А и Апо-В в зависимости от половой принадлежности.

Таким образом, при МС у лиц изучаемого региона существенных изменений в спектре дислипидемических сдвигов в связи с половой принадлежностью пациентов не обнаружено.

Далее был проведен анализ взаимосвязи между глубиной нарушений липидного профиля крови с продолжительностью проявлений симптоматики МС, у пациентов проведенное сопоставление изучаемых параметров с давностью изучаемого патологического состояния приведено в табл.3.4.

Как можно видеть, уровень общего ХС крови возрастая до наиболее высоких значений у пациентов, страдающих МС более 5 лет, достоверно отличаясь от сопоставляемых групп симптоматикой, проявляющейся менее 2-х или от 2-х до 5 лет ($p < 0,01$ в обоих случаях).

Ни один из других изученных показателей подобной связи с продолжительностью заболевания не проявлял, за исключением фракции ЛПНП, которая также несколько увеличивалась у пациентов с давностью МС более 5 лет.

В разрезе дня длительности заболевания, в уровне Апо-А наблюдается постепенное снижение при сравнении с контрольной группой "Более 5 лет", достигающее статистической значимости в последней ($p < 0,01$). Напротив, уровень Апо-В имеет тенденцию к увеличению с увеличением длительности заболевания, особенно у больных с длительностью выше 2 лет. Соотношение

Апо-В и Апо-А имеет аналогичную закономерность, что свидетельствует о возможных изменениях в липидном обмене с увеличением длительности заболевания.

Таблица 3.4

Показатели липидного обмена у больных метаболическим синдромом в зависимости от давности заболевания

Показатели	Практически здоровые, n=30	До 2 лет n=20	2-5 лет n=24	Более 5 лет n=16	P ₃₋₂	P ₄₋₂	P ₄₋₃
	1	2	3	4			
Холестерин, ммоль/л	4,5±0,82	6,0±0,08	6,8±0,18	7,8±0,12	<0,01	<0,01	<0,01
Триглицериды, ммоль/л	1,2±0,42	2,6±0,08	2,2±0,07	2,4±0,08	<0,01	нд	Нд
ЛПВП, мг/дл	38,0± 1,52	31,6±1,06	30,8 ±1,41	27,7±0,80	>0,5	нд	Нд
ЛПНП, ед.	0,4±0,05	0,5±0,03	0,5±0,03	0,6±0,03	нд	<0,05	<0,05
Аполипопротеины А (г/л)	1.37±0.20	1.24±0.17	1.16±0.20	1.13±0.19	нд	<0,01	нд
Аполипопротеины В (г/л)	1.24±0.21	1.45±0.15	1.53±0.32	1.78±0.15	нд	<0,01	<0.05
Отношение Апо-В/Апо-А	0.90±0.17	1.17±0.16	1.32±0.26	1.58±0.17	нд	<0,01	<0.05

Таким образом, происходящие изменения в липидном обмене углубляются с продолжительностью проявлений симптоматики МС, в основном за счет нарушений обмена ХС и ЛПНП и аполипопротеинов.

В таблице 3.5 приведены результаты оценки уровня исследованных показателей при МС в различных возрастных группах.

Анализ состояния липидного обмена в трех возрастных группах больных МС показал четкую связь между нарастанием дислипидемических сдвигов с возрастом больных. Так, если у больных от 25 до 35 лет среднее

содержание ХС в сыворотке крови составило $6,1 \pm 0,09$ ммоль/л, то в возрасте 35- 45 лет оно приближалось к $6,9 \pm 0,21$ ммоль/л, а наиболее высокий уровень регистрируется при МС в возрасте старше 45 лет $7,8 \pm 0,10$ ммоль/л

Таблица 3.5

Показатели липидного обмена у больных метаболическим синдромом в зависимости от возраста больных

Показатели	Практически здоровые, n=30	25-35 лет	36-45 лет	46-55 лет	P ₂₋₁	P ₃₋₁	P ₃₋₂
		n=27	n=16	n=17			
		1	2	3			
Холестерин, ммоль/л	4,5±0,82	6,1±0,17	6,9±0,21	7,8±0,10	<0,01	<0,01	<0,01
Триглицериды, ммоль/л	1,2±0,42	2,6±0,07	2,1±0,06	2,4±0,06	<0,01	<0,01	<0,05
ЛПВП, мг/дл	38,0± 1,52	30,8±1,40	30,2±1,92	27,6±0,69	нд	<0,05	нд
ЛПНП, ед.	0,4±0,05	0,5±0,02	0,5±0,04	0,6±0,02	нд	<0,05	<0,05
Аполипопротеины А (г/л)	1.37±0.20	1.21±0.17	1.14±0.20	1.10±0.19	нд	<0,05	нд
Аполипопротеины В (г/л)	1.24±0.21	1.45±0.15	1.53±0.32	1.78±0.15	нд	<0,05	<0.05
Соотношение Апо-В/Апо-А	0.90±0.17	1.17±0.16	1.32±0.26	1.58±0.17	нд	<0,01	<0.05

Содержания ЛПВП в сыворотке крови имело тенденцию к снижению в связи с увеличением возраста больных (от 25 до 35 лет - $30,8 \pm 1,40$ мг/дл, от 35 до 45 лет - $30,2 \pm 1,92$ мг/дл и более 45 лет - $27,6 \pm 0,69$ мг/дл), а ЛПНП, напротив, повышалось у пациентов с МС старше 45 лет ($0,6 \pm 0,02$ ед по сравнению с $0,5 \pm 0,02$, $p < 0,05$).

Для Апо-А достоверной разницы между группами "25-35 лет" и "36-45 лет" нет ($p > 0,05$), однако в группе "46-55 лет" наблюдается достоверное

снижение по сравнению с группой "25-35 лет" ($p < 0,01$). И наоборот, уровень Апо-В не имеет значимых различий между группами "25-35 лет" и "36-45 лет" ($> 0,05$), но отмечается значимое повышение в группе "46-55 лет" по сравнению с группами "25-35 лет" и "36-45 лет" ($P < 0,01$ и $P < 0,05$ соответственно). Соотношение апо-В и апо-А имеет аналогичную закономерность, причем значимые различия наблюдаются между группами "25-35 лет" и "46-55 лет", а также группами "36-45 лет" и "46-55 лет" ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно). Полученные результаты свидетельствуют о возрастных изменениях в профиле аполипотеинов, что подчеркивает важность учета возраста при оценке факторов сердечно-сосудистого риска.

Таким образом, при МС сдвиги липидного спектра углубляются с возрастом больных.

Для поиска клинико-биохимических особенностей МС проведено изучение параметров липидного обмена в связи со степенью выраженности такого важного компонента изучаемого симптомокомплекса как АГ. Как видно из представленных в таблице 3.6 данных, если уровень ХС при МС без АГ составил в среднем $6,3 \pm 0,11$ ммоль/л, то при сочетании с АГ 1 степени повышался до $7,5 \pm 0,22$, а при 2-ой – до $7,6 \pm 0,25$ ммоль/л соответственно

($p_{3-2} < 0,01$, $p_{4-2} < 0,01$).

Уровень ТГ в сыворотке крови был повышен, но не зависел от наличия и степени АГ, так при МС без АГ этот показатель был равен $2,5 \pm 0,05$ ммоль/л; при АГ 1 степени - $2,3 \pm 0,09$ ммоль/л и $2,2 \pm 0,06$ ммоль/л при АГ 2 степени. Содержание ЛПНП в сыворотке крови при МС без АГ находилось на уровне $0,5 \pm 0,02$ ед., при АГ 1 и 2 степени $0,6 \pm 0,03$ ед. $0,6 \pm 0,05$ ед. соответственно.

Наблюдалась тенденция к снижению уровня ЛПВП, зависящая от наличия и степени АГ. Среднее содержание ЛПВП в сыворотке крови при МС без АГ составило $30,9 \pm 0,99$ мг/дл, при 1 степени АГ $30,4 \pm 1,47$ мг/дл и при 2 степени АГ $27,7 \pm 1,22$ мг/дл.

Таблица 3.6

Особенности липидного спектра крови при МС в зависимости

от наличия АГ

Показатели	Практически здоровые, n=30	МС без АГ, n=36	МС и АГ 1 ст., n=13	МС и АГ 2 ст., n=11	P ₃₋₂	P ₄₋₂	P ₄₋₃
	1	2	3	4			
Холестерин, ммоль/л	4,5±0,82	6,3 ±0,11	7,5 ± 0,22	7,6±0,25	<0,01	<0,01	нд
Триглицериды, ммоль/л	1,2±0,42	2,5±0,05	2,3±0,09	2,2±0,06	нд	<0,05	нд
ЛПВП, мг/дл	38,0±1,52	30,9±0,9	30,4±1,47	27,7±1,2	нд	<0,01	нд
ЛПНП, ед.	0,4±0,05	0,5±0,02	0,6±0,03	0,6± 0,05	<0,05	<0,05	нд
Аполипопротеины А (г/л)	1.37±0.20	1.25±0.17	1.15±0.20	1.12±0.19	нд	<0,01	нд
Аполипопротеины В (г/л)	1.24±0.21	1.44±0.15	1.53±0.32	1.76±0.15	нд	<0,01	<0.05
Соотношение Апо-В/Апо-А	0.90±0.17	1.16±0.16	1.31±0.26	1.57±0.17	нд	<0,01	<0.05

У лиц с метаболическим синдромом получены данные, свидетельствующие о значительной корреляции между уровнем аполипопротеинов и выраженностью гипертонической болезни. Уровень апо-А значительно снижается по мере прогрессирования гипертонической болезни, особенно в группах с 1 и 2 стадиями АГ, что потенциально повышает сердечно-сосудистый риск. Напротив, уровень апо-В повышается с увеличением тяжести гипертонии, достигая статистической значимости в группе гипертонии 2-й стадии. Соотношение апо-В и апо-А имеет аналогичную тенденцию, что свидетельствует о взаимосвязи между измененными аполипопротеиновыми профилями и сочетанным воздействием метаболического синдрома и гипертонии. Полученные результаты подчеркивают необходимость комплексной оценки липидного обмена и сердечно-сосудистого риска, что открывает путь к целенаправленному вмешательству у лиц с метаболическим синдромом и гипертонией.

Таким образом, анализируя вышесказанное можно сделать вывод о том, что по мере увеличения степени АГ параллельно углубляются нарушения липидного спектра крови.

Поскольку большое значение в развитии МС имеет наследственная предрасположенность, проведен анализ показателей липидного обмена в зависимости от наличия у родственников 1-ой и 2-ой линии родства АГ, СД 2 типа и одновременно АГ и СД 2 типа.

Так при наследственной отягощенности по АГ и одновременно по АГ и СД уровень ХС в сыворотке крови выше по сравнению с отягощенностью по СД и составляют $6,9 \pm 0,82$ и $6,9 \pm 0,32$ ммоль/л, по сравнению с $6,3 \pm 0,29$ ммоль/л. Уровень ТГ в сыворотке крови был равен $2,4 \pm 0,05$ и $2,4 \pm 0,06$ ммоль/л при ФР по АГ и одновременно по АГ и СД, тогда как по СД - $2,3 \pm 0,08$ ммоль/л.

Таблица 3.7

Показатели липидного обмена в зависимости от наследственной отягощённости по факторам риска МС

Показатели	Практически здоровые, n=30	Отягощенность по АГ и СД, n=10	Отягощенность по АГ, n=35	Отягощенность по СД, n=10	P ₃₋₂	P ₄₋₂	P ₄₋₃
	1	2	3	4			
ХС, ммоль/л	$4,5 \pm 0,82$	$6,9 \pm 0,32$	$6,9 \pm 0,16$	$6,3 \pm 0,29$	нд	<0,05	<0,05
ТГ, ммоль/л	$1,2 \pm 0,42$	$2,4 \pm 0,13$	$2,4 \pm 0,06$	$2,3 \pm 0,08$	нд	Нд	нд
ЛПВП, мг/дл	$40,0 \pm 1,5$	$31,2 \pm 2,4$	$29,2 \pm 0,7$	$33,8 \pm 1,91$	нд	Нд	<0,01
ЛПНП, Ед.	$0,4 \pm 0,05$	$0,6 \pm 0,05$	$0,6 \pm 0,02$	$0,5 \pm 0,05$	нд	Нд	нд
Аполипопротеины А (г/л)	1.37 ± 0.20	1.19 ± 0.19	1.16 ± 0.21	1.13 ± 0.17	нд	Нд	нд
Аполипопротеины В (г/л)	1.24 ± 0.21	1.55 ± 0.26	1.68 ± 0.22	1.63 ± 0.17	нд	Нд	нд
Соотношение Апо-В/Апо-А	0.90 ± 0.17	1.30 ± 0.24	1.45 ± 0.23	1.44 ± 0.14	<0.05	Нд	нд

Результаты проведенных исследований липидного спектра крови показали, что у больных с МС факторы наличия наследственной отягощенности по СД и АГ на глубину выявленных нарушений не оказывают существенного влияния (табл.3.7).

Таким образом, в результате исследований установлено, что у жителей данного региона страдающих МС отмечается увеличение содержания в сыворотке крови ХС, ТГ и ЛПНП, при достоверном снижении ЛПВП. При наследственной отягощенности по АГ и сочетании АГ и СД наблюдались более высокие данные липидного спектра крови. Кроме того, обнаружено, что выявленные нарушения связаны с показателями ИМТ, со степенью АГ, возраста обследованных пациентов и давности заболевания.

Особенности углеводного обмена у лиц с метаболическим синдромом, проживающих в средней полосе Узбекистана

Одним из ведущих признаков МС и факторов риска преждевременного развития атеросклероза является дислипидемия [22]. Наряду с этим рассматривается вопрос о том, что дислипидемия может служить как последствием, а также одним из причин возникновения ИР в результате понижения инсулинзависимого транспорта глюкозы [8; 13]. Следовательно, ИР в сочетании с другими метаболическими нарушениями имеет высокий атерогенный потенциал, а комбинация метаболических факторов в замкнутом круге приводит к взаимному усилению тяжести каждого из компонентов МС [15; 17].

Для оценки состояния углеводного обмена было проведено исследование толерантности к глюкозе у пациентов с МС.

Как можно видеть по данным, представленным в таблице 3.8 у обследованных пациентов показатели концентрации глюкозы в крови натощак составил в среднем, $5,9 \pm 0,03$ ммоль/л, тогда как в группе здоровых лиц они находились на уровне $5,2 \pm 0,05$ ммоль/л ($p < 0,05$). У больных с МС среднее содержание глюкозы в крови через 2 часа после сахарной нагрузки составило в среднем $8,6 \pm 0,2$ ммоль/л, тогда как в группе здоровых лиц находилось на уровне $7,3 \pm 0,3$ ммоль/л ($p < 0,01$).

Таблица 3.8

Показатели углеводного обмена у больных МС

Показатели	Больные, (n=60)	Практически здоровые, (n=30)	p
ТТГ натощак, ммоль/л	5,8 ± 0,05	5,4 ± 0,05	<0,05
ТТГ через 2 часа, моль/л	8,8 ± 0,12	7,3 ± 0,33	<0,01

Эти показатели свидетельствуют о том, что у больных с МС увеличивается концентрация глюкозы в плазме крови и спустя 2 часа с момента сахарной нагрузки по сравнению с глюкозой крови натощак в 1,5 раза, тогда как в группе практически здоровых лиц разница в 1,3 раза.

Интересным представлялось изучить взаимосвязь ИМТ и отражающим ИР показатели у пациентов с МС.

Таблица 3.9

Изменение показателей ТТГ у больных в зависимости от ИМТ

Показатель	Практически здоровые, (n=30)	Больные с избыточной массой тела, n=31	Больные с ожирением I степени, n=18	Больные с ожирением II степени, n=11	P ₃₋₂	P ₄₋₂	P ₄₋₃
	1	2	3	4			
ТТГ натощак, ммоль/л	5,4 ± 0,05	5,5 ± 0,02	5,9 ± 0,06	6,3 ± 0,06	<0,05	<0,01	<0,01
ТТГ через 2 часа, ммоль/л	7,3 ± 0,33	8,1 ± 0,09	9,2 ± 0,13	9,9 ± 0,26	<0,01	<0,01	<0,05

По данным приведенным в таблице 3.9, можно видеть, что показатели ТТГ натощак у пациентов с лишним весом (ИМТ 25-29,9 кг/м²) находятся на уровне 5,5 ± 0,02 ммоль/л, а через 2 часа после сахарной нагрузки 8,1 ± 0,09 ммоль/л., то есть увеличивается в 1,5 раза. При ожирении I степени (ИМТ 30-34,9 кг/м²) показатель концентрации глюкозы крови через 2 часа после сахарной нагрузки увеличивается в 1,6 раз и равен 5,9 ± 0,06 ммоль/л и 9,2 ±

0,13 ммоль/л соответственно. ТТГ натощак при 2 степени ожирения (ИМТ 35-39,9 кг/м²) составил $-6,3 \pm 0,06$ ммоль/л, а через 2 часа после сахарной нагрузки увеличился в 1,6 раза и находился на уровне $9,9 \pm 0,26$ ммоль/л.

Анализируя вышесказанное, можно сделать вывод о том, что по мере увеличения ИМТ параллельно происходит увеличение содержания глюкозы крови как натощак, так и спустя 2 часа с момента сахарной нагрузки.

Далее проведен анализ углеводного обмена в зависимости от возраста больных.

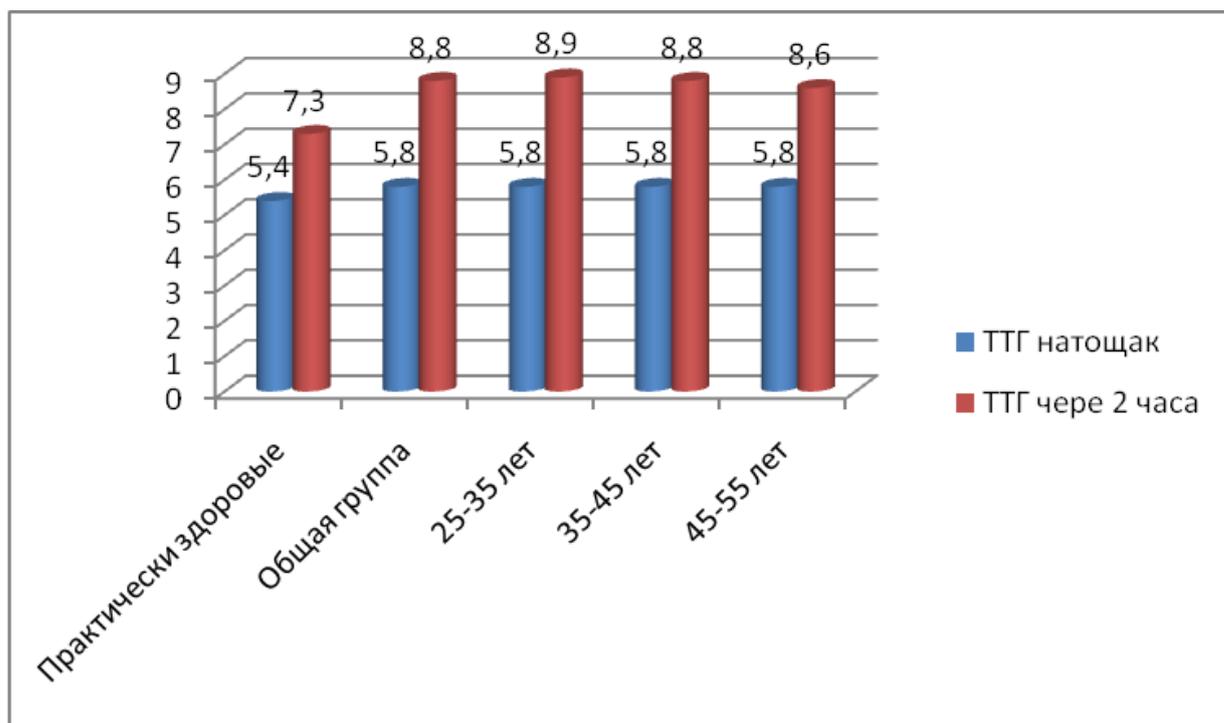


Рис.3.1 Показатели ТТГ в зависимости от возраста больных

На рисунке 3.1 можно видеть, что показатель ТТГ натощак во всех возрастных группах находился на одном уровне, а через 2 часа после сахарной нагрузки отмечалась тенденция к снижению глюкозы крови с возрастом. Так, у пациентов в возрасте 25-35 лет содержание глюкозы крови составляло $8,9 \pm 0,19$ ммоль/л, от 35 до 45 лет - $8,8 \pm 0,23$ ммоль/л и $8,6 \pm 0,21$ ммоль/л в возрасте от 45 до 55 лет.

Проведенные исследования выявили повышение показателей ТТГ в этих группах больных по сравнению группой практически здоровых лиц, но в группах между собой не были выявлены в статистически значимых величинах.

Также представлялось интересным изучить показатель, отражающий ИР и у пациентов в связи с длительностью заболевания.

Результаты обследования больных МС в связи с давностью заболевания представлены на рисунке 3.2. Можно видеть, что показатель концентрации глюкозы крови натощак во всех группах находился практически на одном уровне. Через 2 часа после сахарной нагрузки содержание глюкозы крови находилось на уровне $9,1 \pm 0,23$ ммоль/л в группе больных с давностью заболевания до 2 лет, у больных МС от 2 до 5 лет – $8,7 \pm 0,16$ ммоль/л, более 5 лет – $8,5 \pm 0,23$ ммоль/л. Прослеживается тенденция к снижению этого показателя у больных в связи с давностью заболевания.

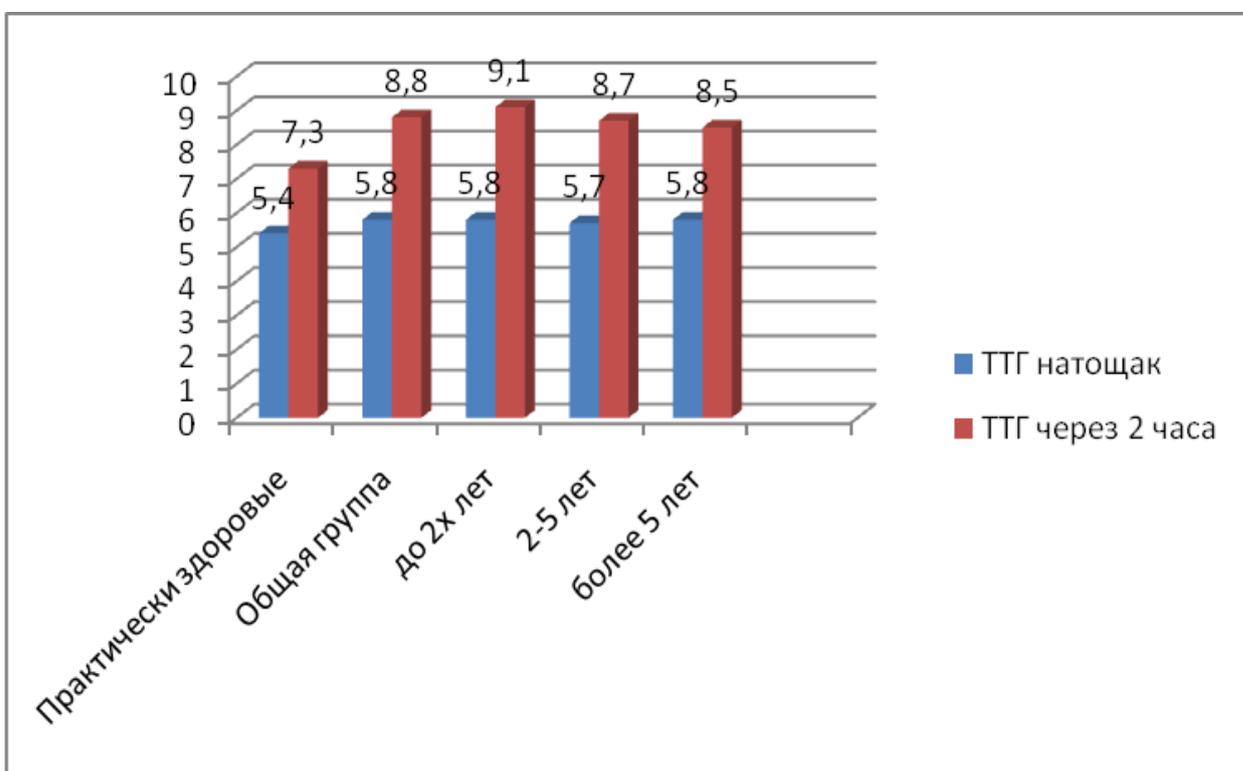


Рис.3.2 Показатели ТТГ в зависимости от давности заболевания

Таким образом, видно, что данные ТТГ в зависимости от давности заболевания достоверно не отличались в группах между собой ($p > 0,5$), хотя во всех группах по сравнению с группой контроля, данные ТТГ были статистически достоверны.

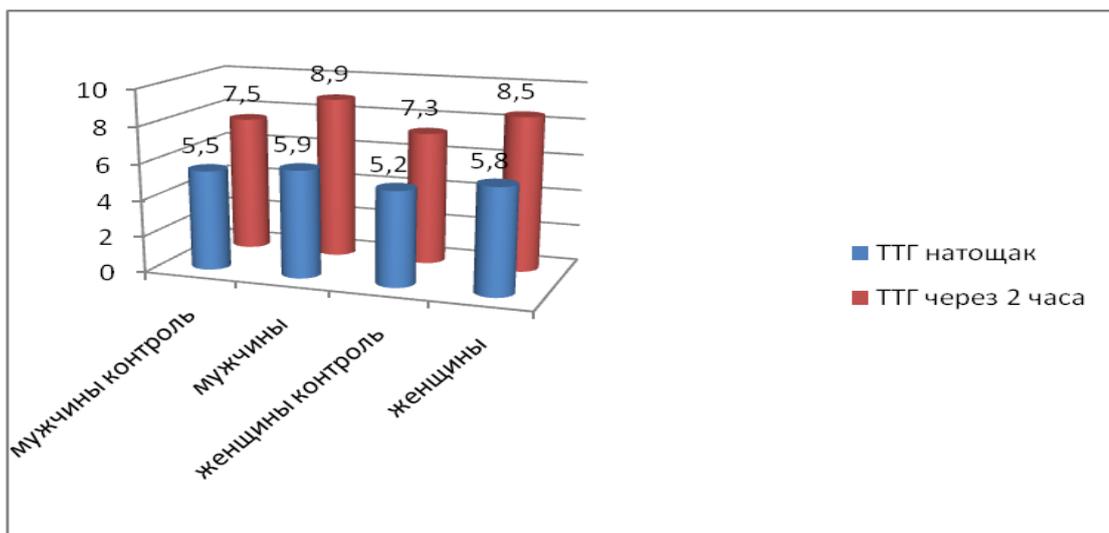


Рис.3.3 Показатели ТТГ у мужчин и женщин

Далее провели анализ состояния углеводного обмена в зависимости от половой принадлежности. Так, уровень глюкозы крови натощак у мужчин составил $5,9 \pm 0,06$ ммоль/л, а у женщин $5,8 \pm 0,07$ ммоль/л, тогда как в группе контроля этот показатель находится на уровне $5,5 \pm 0,06$ ммоль/л и $5,2 \pm 0,07$ соответственно ($p < 0,05$). Среднее содержание глюкозы крови через 2 часа после сахарной нагрузки увеличиваются в 1,5 раз у мужчин и в 1,4 раза у женщин по сравнению с группой контроля, и составляет $8,9 \pm 0,15$ ммоль/л и $8,5 \pm 0,18$ ммоль/л соответственно ($p < 0,01$) (рис 3.2).

Таким образом, нарушение толерантности к глюкозе у обследованных пациентов МС не зависит от половой принадлежности больных.

Далее проведена оценка показателя ТТГ в группах больных МС без АГ и в сочетании с АГ.

Таблица 3.10

Изменение показателей ТТГ у больных в зависимости от АГ

Показатель	Практически и здоровые, (n=30)	МС без АГ, N=35	АГ 1 ст, n=16	АГ 2 ст, n=9	P ₃₋₂	P ₄₋₂	P ₄₋₃
	1	2	3	4			
ТТГ натощак, ммоль/л	$5,2 \pm 0,05$	$5,8 \pm 0,05$	$5,6 \pm 0,03$	$6,1 \pm 0,10$	<0,01	<0,05	>0,5
ТТГ через 2 часа, ммоль/л	$7,3 \pm 0,33$	$8,8 \pm 0,15$	$8,0 \pm 0,13$	$9,4 \pm 0,27$	<0,05	Нд	<0,01

Так, уровень глюкозы в крови натощак при МС без АГ составил $5,8 \pm 0,05$ ммоль/л, а через 2 часа после сахарной нагрузки - $8,8 \pm 0,15$ ммоль/л. При 1-ой степени АГ содержание глюкозы крови натощак находилось на уровне $5,6 \pm 0,03$ ммоль/л, а через 2 часа - $8,0 \pm 0,13$ ммоль/л. При 2-ой степени АГ – $6,1 \pm 0,10$ ммоль/л натощак и $9,4 \pm 0,27$ ммоль/л через 2 часа после сахарной нагрузки, то есть, во всех группах показатель ТТГ через 2 часа после сахарной нагрузки повышается в 1,5 раза (табл 3.10).

Таким образом, при исследовании показателей ТТГ различия между группами МС без АГ и при сочетании с АГ были достоверны, причем самый высокий показатель содержания глюкозы в крови натощак и через 2 часа после нагрузки был у больных с АГ 2 степени.

Было интересным изучить показатели углеводного обмена от наличия у больных наследственной предрасположенности.

Таблица 3.11

Показатели ТТГ в зависимости от наследственной отягощённости по факторам риска МС

Показатель	Практически здоровые, (n=30)	Отягощенность по АГ и СД, n=10	Отягощенность по АГ, n=35	Отягощенность по СД, n=13	P ₃₋₂	P ₄₋₂	P ₄₋₃
	1	2	3	4			
ТТГ натощак, моль/л	$5,2 \pm 0,05$	$6,0 \pm 0,13$	$5,8 \pm 0,06$	$6,1 \pm 0,06$	нд	нд	<0,01
ТТГ через 2 часа, моль/л	$7,3 \pm 0,33$	$9,9 \pm 0,19$	$8,5 \pm 0,13$	$9,5 \pm 0,07$	<0,01	<0,01	<0,01

Так, у больных с отягощенной наследственностью сочетания АГ и СД уровень глюкозы крови натощак находился на уровне $6,0 \pm 0,13$ ммоль/л, а через 2 часа после сахарной нагрузки увеличивается в 1,6 раз и составляет $9,9 \pm 0,19$ ммоль/л, тогда как у больных с отягощенностью по АГ эти показатели были равны $5,8 \pm 0,06$ ммоль/л и $8,5 \pm 0,13$ ммоль/л соответственно. У

пациентов с наследственной отягощенностью по СД концентрация глюкозы крови натощак равна $6,1 \pm 0,06$ ммоль/л, а через 2 часа $9,5 \pm 0,07$ ммоль/л. Таким образом, мы видим, что уровень глюкозы в крови натощак и после сахарной нагрузки повышен во всех группах больных МС, но наибольшее увеличение этих показателей у пациентов с отягощенностью по СД и при сочетании АГ и СД.

Заключение по главе

Таким образом, можно сделать вывод, что при МС у больных концентрация глюкозы в крови натощак увеличивается в 1,1 раза, а через 2 часа после нагрузки в 1,2 раза относительно здоровых лиц, что свидетельствует об ИР этих больных. Также установлено, что с увеличением степени ожирения происходит нарастание содержания глюкозы крови как натощак, так и спустя 2 часа с момента сахарной нагрузки, установлена зависимость показателя ТТГ от наличия и степени АГ, так самое высокое значение этого показателя наблюдалось у больных с АГ 2 степени. В зависимости от наследственной отягощенности также установлена взаимосвязь, так более высокие данные были при отягощенности по СД и при сочетании АГ с СД, чем только при отягощенности по АГ.

В проведенном исследовании у больных МС наследственная отягощенность по СД составила 16,2%, по АГ – 58,3%, по СД с АГ-16,2%, то есть 96,7% имели генетическую предрасположенность к МС.

Также, при МС повышаются все показатели липидного спектра крови и показатели ТТГ по сравнению с группой контроля и между группами, разделенными по различным критериям.

ОСОБЕННОСТИ ПРОДУКЦИИ ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫХ ЦИТОКИНОВ И АДИПОЦИТОКИНА – ЛЕПТИНА ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Имеется большое расхождение между сообщениями о метаболической иммуносупрессии и сообщениями об активации иммунной функции, когда речь идет о том, как липидный обмен влияет на иммунологический ответ организма. Мы смогли сформировать представление о метаболической иммуносупрессии [13], основываясь на ослаблении иммунитета на фоне гиперлипидемии и возможности его восстановления при управлении липидным балансом [12]. Почти 30 лет люди пытаются разобраться в этом вопросе, но им это не удается. Роль провоспалительных цитокинов в патогенезе МС является областью повышенного исследовательского интереса в связи с их признанным влиянием на увеличение экспрессии адгезивных молекул, стимуляцию прокоагулянтной активности эндотелия и нарушение липидного обмена. В данной главе обобщены результаты исследований продукции иммунорегуляторных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-17в связи с клиническими и биохимическими аспектами МС.

Исследование параметров содержания ИЛ-6 в сыворотке крови у пациентов с метаболическим синдромом

Согласно результатам анализа содержания в сыворотке крови уровня ИЛ-6 обнаружено, что у больных с МС значительно повышены эти показатели по сравнению с контрольной группой. Так уровень ИЛ-6 у обследуемых лиц составил в среднем, $4,8 \pm 0,28$ пг/мл, тогда как в контрольной группе $1,6 \pm 0,25$ пг/мл ($p < 0,01$).

Интересно было проанализировать концентрацию ИЛ 6 в сыворотке крови в соотношении с ИМТ.

При сравнительном анализе больных с МС с избыточной массой тела было обнаружено, что средняя концентрация ИЛ 6 в сыворотке крови в 2 раза превышала нормативные значения и составляла $3,1 \pm 0,21$ пг/мл ($p < 0,01$). У

пациентов с ожирением I степени содержание уровня ИЛ-6 в крови страдающих МС существенно увеличилось и составляло $5,9 \pm 0,11$ пг/мл, что превышало в 3,7 раза по сравнению с показателями здоровых лиц ($p < 0,001$) и практически в 2 раза чем у лиц с избыточной массой тела ($p < 0,001$).

В крови больных с ожирением II степени содержание уровня ИЛ-6 был в 5 раз выше нормативных значений и составлял $8,1 \pm 0,37$ пг/мл (табл. 4.1).

Таблица 4.1

Изменение показателя ИЛ-6 в связи с показателями ИМТ

Показатель	Содержание ИЛ-6 (пг/мл)	t	P
Практически здоровые, n=30	$1,6 \pm 0,25$	4,594	$P < 0,01$
Общая группа, n=60	$4,8 \pm 0,28$	8,525	$P_{2-1} < 0,01$
Избыток массы тела, n=31	$3,1 \pm 0,21$	11,752	$P_{4-3} < 0,001$
Ожирение 1 степени, n=18	$5,9 \pm 0,11$	5,699	$P_{5-4} < 0,01$
Ожирение 2 степени, n=11	$8,1 \pm 0,37$	11,811	$P_{5-3} < 0,001$

Таким образом, при МС по мере увеличения ИМТ, достоверно повышается уровень ИЛ-6 в сыворотке крови.

Далее провели оценку показателей содержания ИЛ-6 в сыворотке крови в зависимости от пола и возраста больных (рис 4.1).

Как видно на рисунке, содержание ИЛ-6 в сыворотке крови у мужчин в возрасте от 25 до 35 лет составляет $4,8 \pm 0,68$ пг/мл, а у женщин того же возраста на 0,4 выше, чем у мужчин и составляет $5,2 \pm 0,76$ пг/мл. В возрасте от 35 до 45 лет среднее содержание в сыворотке крови ИЛ-6 у мужчин на 2, 1 больше, чем у женщин и составляет $5,6 \pm 0,64$ пг/мл по сравнению с $3,5 \pm 0,72$

пг/ мл соответственно. В возрасте от 45 до 55 лет этот показатель у мужчин составляет $4,9 \pm 0,59$ пг/мл, а у женщин $4,6 \pm 0,59$ пг/ мл, то есть наибольшее различие показателя ИЛ-6 наблюдается в возрастной категории от 35 до 45 лет.

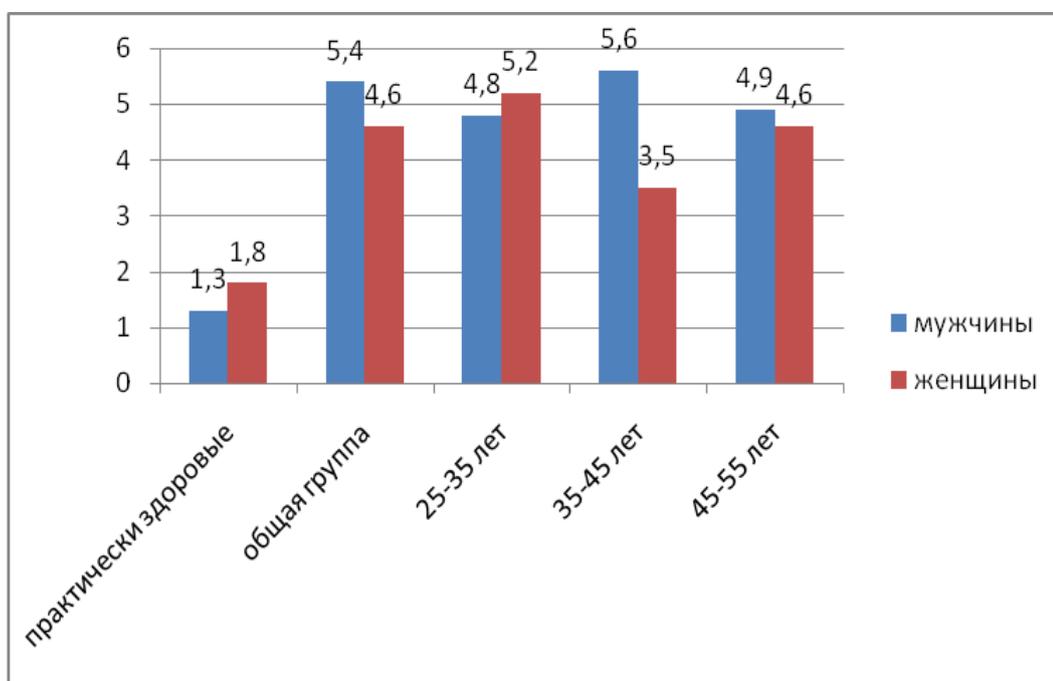


Рис. 4.1 Изменение уровня ИЛ-6 в зависимости от пола и возраста больных

Следовательно, повышение концентрации ИЛ 6 в сыворотке крови у пациентов с МС не зависит от их пола и возраста.

Далее мы исследовали концентрацию ИЛ 6 в крови в соответствии с АГ и наследственной отягощенности по ФР МС.

Согласно данным, приведенным в таблице 4.2, у больных с МС при отсутствии АГ уровень ИЛ-6 в 3,1 раза выше, чем у здоровых лиц ($p < 0,001$.) и составляет $4,9 \pm 0,36$ пг/мл, подобные различия были выявлены у пациентов с МС в комбинации с АГ. Таким образом, уровень ИЛ 6 в сыворотке крови при МС с АГ I степени было равно $3,0 \pm 0,21$ пг/мл, при АГ II степени - $6,9 \pm 0,45$ пг/мл. Надо отметить, что при сравнении показателей уровня ИЛ-6 в сыворотке крови у пациентов с МС без АГ и с АГ 1 степени и АГ 2 степени выявлены достоверные различия, как с контрольной группой, так и между собой.

Как видно из представленных в таблице данных, уровень ИЛ-6 у больных с отягощенной наследственностью по АГ составил $4,6 \pm 0,35$ пг/мл, а у больных с отягощенной наследственностью по СД составляет $4,4 \pm 0,62$ пг/мл. Наиболее высокое содержание ИЛ-6 было зарегистрировано у больных МС с наследственной отягощенностью по АГ в сочетании с СД и находилось на уровне $6,3 \pm 0,49$ пг/мл.

Таблица 4.2

Изменение показателя ИЛ-6 в зависимости от АГ и наследственной отягощенности по ФР МС

Показатель	Содержание ИЛ-6 (пг/мл)	t	P
Практически здоровые, n=30	$1,6 \pm 0,25$	4,835	$P < 0,01$
Общая группа, n=60	$4,8 \pm 0,28$	8,521	$P_{2-1} < 0,01$
МС без АГ, n=31	$4,9 \pm 0,36$	4,613	$P_{4-3} < 0,01$
МС и АГ 1 степени, n=18	$3,0 \pm 0,20$	7,919	$P_{5-4} < 0,01$
МС и АГ 2 степени, n=11	$6,9 \pm 0,45$	3,470	$P_{5-3} < 0,01$
Отягощенность по АГ, n=35	$4,6 \pm 0,35$	0,280	$P_{7-6} > 0,5$
Отягощенность по СД, n=10	$4,4 \pm 0,62$	2,404	$P_{8-7} < 0,05$
Отягощенность по АГ с СД, n=10	$6,3 \pm 0,49$	2,823	$P_{8-6} < 0,05$

Представлялось интересным провести оценку уровня исследуемого цитокина ИЛ-6 с продолжительностью проявлений симптоматики МС в зависимости от половой принадлежности (рис.4.2).

Так, наиболее высокий уровень ИЛ-6 в сыворотке крови зарегистрирован у мужчин с длительностью заболевания от 2 до 5 лет и составил $5,7 \pm 0,56$ пг/мл, а у женщин с давностью проявлений симптоматики

МС до 2 лет и находился на уровне $5,7 \pm 1,03$ пг/мл. При длительности заболевания от 5 и более лет содержание ИЛ-6 в сыворотке крови у мужчин и женщин находилось практически на одинаковом уровне и составило $4,4 \pm 0,74$ пг/мл и $4,3 \pm 0,78$ пг/мл.

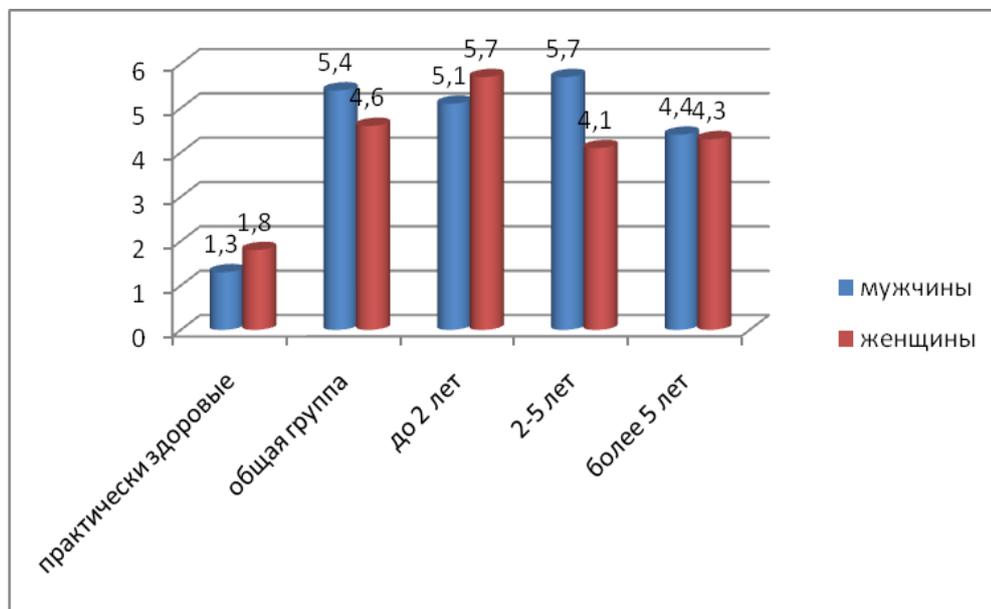


Рис.4.2 Содержание ИЛ-6 в крови в зависимости от длительности заболевания и половой принадлежности больных МС

Таким образом, в зависимости от давности заболевания и половой принадлежности больных МС, были выявлены изменения содержания ИЛ-6 в сыворотке крови, хотя данные статистически недостоверны. Далее проведен анализ продукции ИЛ-6 в зависимости от половой принадлежности больных МС и содержания глюкозы крови натощак.

Таблица 4.3

Особенности продукции ИЛ-6 в зависимости от содержания глюкозы натощак и половой принадлежности больных МС

Показатель	ТТГ натощак до 5,9 ммоль/ л	ТТГ натощак более 6,0 ммоль/ л	р
Мужчины	$4,3 \pm 0,45$	$7,2 \pm 0,35$	<0,001
женщины	$3,5 \pm 0,28$	$7,3 \pm 0,59$	<0,001

По данным представленным в таблице 4.3, можно видеть, что среднее содержание ИЛ-6 в сыворотке крови у мужчин, при уровне глюкозы крови натощак до 5,9 ммоль/л было равно $4,3 \pm 0,45$ пг/ мл, при уровне глюкозы крови натощак более 6,0 ммоль/л - $7,2 \pm 0,35$ пг/мл ($p < 0,01$). У женщин этот показатель находился на уровне $3,5 \pm 0,28$ пг/мл и $7,3 \pm 0,59$ пг/мл соответственно. И хотя при уровне глюкозы крови натощак до 5,9 ммоль/ л среднее содержание ИЛ-6 у мужчин в 1,2 раза было больше, чем у женщин, данные статистически недостоверны между собой.

Таким образом, установлено, что при уровне глюкозы крови натощак более 6,0 ммоль/ л по сравнению с содержанием глюкозы крови до 5,9 ммоль/ л, среднее содержание ИЛ-6 в сыворотке крови увеличивается в 1,7 раз у мужчин и 2 раза у женщин, то есть с увеличением содержания глюкозы крови, резко повышается продукция ИЛ-6

Далее был проведен корреляционный анализ взаимосвязи уровня глюкозы крови натощак и через 2 часа после сахарной нагрузки и спонтанной продукцией цитокина ИЛ-6 (табл.4.4).

Таблица 4.4

Корреляционная характеристика зависимости показателей ИЛ-6 и ТТГ натощак и после сахарной нагрузки

Группы больных	Корреляция показателей	
	ИЛ-6 – ТТГ натощак	ИЛ-6 – ТТГ после нагрузки
Общая группа (n=60)	0,69	0,62
Р	<0,01	<0,01
избыточная масса тела (n=60)	0,50	0,65
Р	<0,05	<0,01
Ожирение 1 ст. (n=60)	0,69	0,49
Р	<0,01	<0,02
Ожирение 2 ст. (n=60)	0,65	0,35
Р	<0,01	<0,05

Высокий уровень в крови цитокина ИЛ-6 способствует увеличению количества глюкозы в крови натощак и через 2 часа после сахарной нагрузки.

У пациентов с МС в общей группе уровень в сыворотке крови ИЛ-6 имел тесную положительную связь с содержанием глюкозы в крови натощак ($r=0,69$; $P < 0,01$), и через 2 часа после сахарной нагрузки ($r=0,61$; $P < 0,01$), также аналогичная сопряженность данных показателей отмечается у лиц с избытком массы тела ($r=0,50$; $P < 0,05$) и ($r=0,65$; $P < 0,01$). Выявлена средней степени положительная связь при ожирении 1 и 2 степени между содержанием ИЛ-6 и ТТГ после сахарной нагрузки ($r=0,49$; $P < 0,05$), и ($r=0,35$; $P < 0,05$) соответственно.

У пациентов с ожирением 1 и 2 степени уровень ИЛ-6 имел высокую положительную связь с содержанием глюкозы в крови натощак ($r=0,69$; $P < 0,01$), и ($r=0,65$; $P < 0,01$), и содержанием глюкозы крови через 2 часа после нагрузки у пациентов с избыточной массой тела ($r=0,65$; $P < 0,01$).

Таким образом, проведенные исследования доказывают то, что при МС содержание исследованного цитокина повышено у всех обследованных пациентов и связано с ИМТ. Так, наиболее значительно увеличивается уровень ИЛ-6 у больных с ожирением 2 степени, почти в 2 раза превышая показатели больных с более низкой массой тела, также этот показатель был на более высоком уровне у больных с ожирением 2 степени.

Характеристика содержания ИЛ-17 в сыворотке крови у больных с метаболическим синдромом

В результате анализа уровня ИЛ-17 в сыворотке крови обнаружено, что у больных с метаболическим синдромом значительно повышены эти показатели по сравнению с контрольной группой. Так содержание ИЛ-17 в сыворотке крови составило $3,2 \pm 0,18$ пг/мл по сравнению с $0,5 \pm 0,22$ пг/мл в контроле ($p < 0,001$) (табл.4.5).

В таблице 4.5 показаны данные взаимосвязи ИМТ больных МС и уровнем ИЛ-17.

При обследовании пациентов с МС, имеющих избыточную массу тела, было выявлено, что среднее содержание ИЛ-17 в сыворотке крови почти в 6 раз превысило нормативные показатели и составило $3,1 \pm 0,21$ пг/мл ($p < 0,001$).

При ожирении 1 степени уровень ИЛ-17 в сыворотке крови у пациентов с МС составил $3,3 \pm 0,20$ пг/мл и $3,5 \pm 0,56$ пг/мл при ожирении 2 степени, то есть с увеличением массы тела, отмечалась тенденция к повышению уровня ИЛ-17 в сыворотке крови.

Таким образом, при МС отмечалась тенденция к повышению уровня ИЛ-17 в сыворотке крови в связи с увеличением массы тела больных.

Далее провели оценку показателей содержания ИЛ-17 в сыворотке крови в зависимости от пола и возраста больных (рис 4.3).

Таблица 4.5

Изменение показателя ИЛ-17 в связи с показателями ИМТ

Показатель	Содержание ИЛ-17 (пг/мл)	t	P
Практически здоровые, n=30	$0,5 \pm 0,22$	8,548	$P < 0,001$
Общая группа, n=60	$3,2 \pm 0,18$	0,361	P_{3-2} нд
Избыток массы тела, n=31	$3,1 \pm 0,21$	0,673	P_{4-3} нд
Ожирение 1 степени, n=18	$3,3 \pm 0,20$	0	P_{5-4} нд
Ожирение 2 степени, n=11	$3,5 \pm 0,62$	0,305	P_{5-3} нд

Как видно на рисунке, содержание ИЛ-17 в сыворотке крови у мужчин в возрасте от 25 до 35 лет составляет $2,8 \pm 0,25$ пг/мл, а у женщин того же возраста на 0,5 единиц выше, чем у мужчин и составляет $3,3 \pm 0,31$ пг/мл.

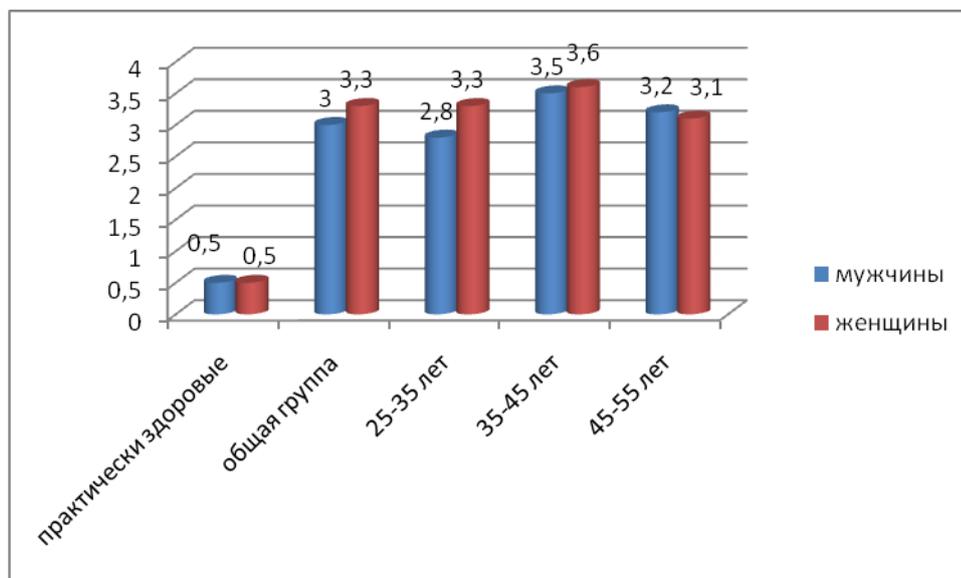


Рис.4.3 Изменение уровня ИЛ-17 в зависимости от пола и возраста больных

В возрасте от 35 до 45 лет среднее содержание в сыворотке крови ИЛ-17 у мужчин и у женщин находится практически на одинаковом уровне и составляет $3,5 \pm 0,58$ пг/мл и $3,6 \pm 0,93$ пг/мл соответственно. В возрасте от 45 до 55 лет этот показатель у мужчин составляет $3,2 \pm 0,19$ пг/мл, а у женщин $3,1 \pm 0,60$ пг/мл, то есть наибольшее значение содержания ИЛ-17 в сыворотке крови у мужчин и женщин наблюдается в возрастной категории от 35 до 45 лет. Следовательно, повышение концентрации ИЛ 17 в сыворотке крови у пациентов с МС не зависит от их пола и возраста.

Далее мы исследовали концентрацию ИЛ 17 в крови в соответствии с АГ и наследственной отягощенности по ФР МС.

Согласно данным, приведенным в таблице 4.6, у больных с МС при отсутствии АГ уровень ИЛ-17 в 5,8 раза выше, чем у здоровых лиц ($p < 0,001$) и составляет $2,9 \pm 0,14$ пг/мл, подобные различия были выявлены у пациентов с МС в комбинации с АГ. Таким образом, уровень ИЛ 17 в сыворотке крови при МС с АГ 1 степени было равно $3,5 \pm 0,41$ пг/мл, при АГ 2 степени - $3,7 \pm 0,54$ пг/мл. Надо отметить, что при сравнении показателей уровня ИЛ-17 в сыворотке крови у пациентов с МС без АГ и с АГ I степени и АГ II степени отмечалась тенденция к повышению данного цитокина с наличием АГ, но различия статистически недостоверны.

Таблица 4.6

Изменение показателя ИЛ-17 в зависимости от АГ и наследственной отягощенности по ФР МС

Показатель	Содержание ИЛ-17 (пг/мл)	t	P
Практически здоровые, n=30	0,5 ± 0,22	9,498	P ₂₋₁ <0,001
Общая группа, n=60	3,2 ± 0,18	1,315	P ₃₋₁ нд
МС без АГ, n=31	2,9 ± 0,14	1,384	P ₄₋₃ нд
МС и АГ 1 степени, n=18	3,5 ± 0,41	0,294	P ₅₋₄ нд
МС и АГ 2 степени, n=11	3,7 ± 0,54	0,958	P ₅₋₃ нд
Отягощенность по АГ, n=35	3,5 ± 0,23	2,880	P ₇₋₆ <0,05
Отягощенность по СД, n=10	2,5 ± 0,26	0,995	P ₈₋₇ нд
Отягощенность по АГ с СД, n=10	3,2 ± 0,32	1,025	P ₈₋₆ нд

Как видно из представленных в таблице данных, уровень ИЛ-17 у больных с отягощенной наследственностью по АГ составил $3,5 \pm 0,23$ пг/мл, а у больных с отягощенной наследственностью по СД составляет $2,5 \pm 0,26$ пг/мл. У больных МС с наследственной отягощенностью по АГ в сочетании с СД содержание ИЛ-17 в сыворотке крови находилось на уровне $3,2 \pm 0,32$ пг/мл.

Таким образом, при МС повышение уровня ИЛ-17 в сыворотке крови связано с наличием АГ, так как при АГ 2 и при наследственной предрасположенности по АГ показатели содержания ИЛ-17 в сыворотке крови были наиболее высокими.

Представлялось интересным провести оценку уровня исследуемого цитокина ИЛ-17 с продолжительностью проявлений симптоматики МС в зависимости от половой принадлежности (рис.4.4).

Так, при длительности заболевания до 2 лет уровень ИЛ-17 в сыворотке крови составил $2,7 \pm 0,22$ пг/мл у мужчин и $3,0 \pm 0,40$ пг/мл у женщин. При

давности проявлений симптоматики МС 2-5 лет и более 5 лет содержание ИЛ-17 составляло $3,6 \pm 0,45$ пг/мл и $3,6 \pm 0,28$ пг/мл у мужчин, и соответственно $3,2 \pm 0,54$ пг/мл и $3,2 \pm 0,15$ пг/мл у женщин. То есть, с увеличением длительности заболевания отмечалась незначительная тенденция к повышению данного цитокина в сыворотке крови.

Таким образом, в зависимости от давности заболевания и половой принадлежности больных МС, были выявлены статистически недостоверные изменения содержания ИЛ-17 в сыворотке крови.

Далее представлялось интересным изучить особенности продукции ИЛ-17 в зависимости от половой принадлежности больных МС и содержания глюкозы крови натощак.

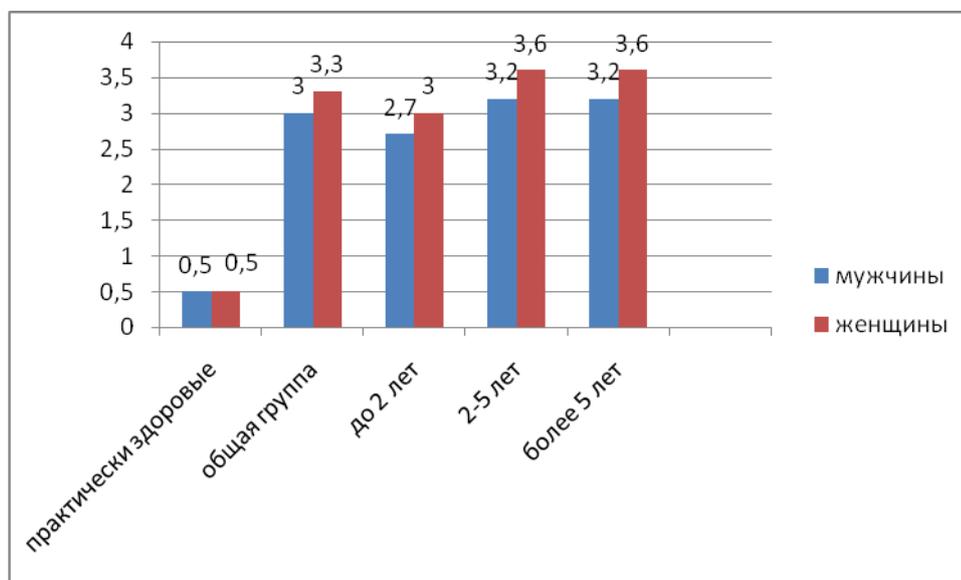


Рис.4.4 Содержание ИЛ-17 в крови в зависимости от длительности заболевания и половой принадлежности больных МС

По данным представленным в таблице 4.7, можно видеть, что среднее содержание ИЛ-17 в сыворотке крови у мужчин, при уровне глюкозы крови натощак до $5,9$ ммоль/л было равно $2,9 \pm 0,19$ пг/мл, при уровне глюкозы крови натощак более $6,0$ ммоль/л - $3,1 \pm 0,56$ пг/мл ($p < 0,01$). У женщин этот показатель находился на уровне $3,3 \pm 0,30$ пг/мл и $3,4 \pm 0,34$ пг/мл соответственно. И хотя при уровне глюкозы крови натощак до $5,9$ ммоль/л среднее содержание ИЛ-17 у женщин было больше, чем у мужчин, данные статистически недостоверны между собой.

Таблица 4.7

**Особенности продукции ИЛ-17 в зависимости от содержания глюкозы
натошак и половой принадлежности больных МС**

Показатель	ТТГ натошак до 5,9 ммоль/ л	ТТГ натошак более 6,0 ммоль/ л	Р
Мужчины	2,9 ± 0,19	3,1 ± 0,56	Нд
женщины	3,3 ± 0,30	3,4 ± 0,34	Нд

Таким образом, установлено, что при уровне глюкозы крови натошак более 6,0 ммоль/ л по сравнению с содержанием глюкозы крови до 5,9 ммоль/ л, среднее содержание ИЛ-17 остается практически на одинаковом уровне, то есть продукция ИЛ-17 не зависит от содержания глюкозы крови.

Для того чтобы определить взаимосвязь между уровнем глюкозы в крови натошак и спустя 2 часа с момента сахарной нагрузки и спонтанной продукцией цитокина ИЛ-17 был проведен корреляционный анализ (табл.4.8).

Таблица 4.8

**Корреляционная характеристика зависимости показателей ИЛ-17
и ТТГ натошак и после сахарной нагрузки**

Группы больных	Корреляция показателей	
	ИЛ-17 – ТТГ натошак	ИЛ-17– ТТГ после нагрузки
Общая группа (n=60)	0,60	0,52
Р	<0,01	<0,02
избыточная масса тела (n=60)	-0,28	-0,30
Р	>0,05	<0,05
Ожирение 1 ст. (n=60)	-0,44	-0,34
Р	<0,05	<0,05
Ожирение 2 ст. (n=60)	0,09	0,12
Р	<0,05	<0,05

Корреляционный анализ взаимосвязи уровня ИЛ-17 и ТТГ натощак и через 2 часа после нагрузки показал, что при ожирении 2 степени, уровень ИЛ-17 имел слабую корреляционную связь с содержанием глюкозы в крови натощак и через 2 часа после нагрузки ($r=0,09$; $P < 0,05$) и ($r=0,12$; $P < 0,05$). У пациентов с избыточной массой тела и ожирением 1 степени уровень ИЛ-17 имел отрицательную корреляционную связь с содержанием глюкозы в крови натощак ($r=-0,44$; $P < 0,05$) и ($r=-0,28$; $P < 0,01$) и через 2 часа после нагрузки.

Таким образом, проведенные исследования доказывают то, что при МС содержание исследованных цитокинов повышено у всех обследованных пациентов, наиболее значительно увеличивается уровень ИЛ-17 у больных с ожирением 1 степени, почти в 2 раза превышая показатели больных с более низкой массой тела.

При МС имеет место повышение цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-17 в сыворотке крови, связанного в большей степени с ИМТ и содержанием глюкозы в крови натощак и через 2 часа после сахарной нагрузки.

Так повышение уровня ИЛ-6 и ИЛ-17 в сыворотке крови наблюдается и при АГ, причем при 2 степени АГ эти показатели выше, нежели при АГ 1 степени и МС без АГ.

В зависимости от наследственной отягощенности уровень ИЛ-6 в сыворотке крови выше при ФР в сочетании СД и АГ, среднее содержание ИЛ-17 же выше в группе больных с наследственной отягощенности по АГ.

При анализе корреляционной взаимосвязи уровней цитокинов ИЛ-6 и ТТГ выявлена положительная корреляция. Взаимосвязь же ТТГ и ИЛ-17 имела отрицательную связь.

Характеристика содержания лептина в сыворотке крови у больных с метаболическим синдромом

Согласно результатам анализа содержания в сыворотке крови уровня лептина обнаружено, что у больных с МС значительно повышены эти показатели по сравнению с контрольной группой.

Как видно из таблицы 4.9 уровень лептина в зависимости от пола различается, и в группе практически здоровых лиц он составил у женщин 7.2 ± 0.8 нг/мл, а у мужчин 6.7 ± 0.7 нг/мл. У пациентов с метаболическим синдромом этот показатель в 3-4 раза превышал показатель и составил 26.3 ± 3.2 нг/мл у женщин и у мужчин 18.3 ± 3.2 нг/мл.

Согласно данным, приведенным в таблице, содержание лептина в сыворотке крови в группе контроля в возрасте от 25 до 35 лет составляет 5.7 ± 0.8 нг/мл, а у больных с МС же возраста в 4 раза выше, и составляет 23.1 ± 6.1 нг/мл. В возрасте от 35 до 45 лет среднее содержание в сыворотке крови лептина у практически здоровых, в 4 раза ниже, чем у больных и составляет $6,2 \pm 0.8$ нг/мл по сравнению с 25.5 ± 6.1 нг/мл соответственно. В возрасте от 45 до 55 лет этот показатель у больных составляет 28.5 ± 6.1 нг/мл, а в группе контроля 6.9 ± 0.8 нг/мл, то есть наибольшее различие показателя лептина наблюдается в возрастной категории от 35 до 45 лет.

Исследуя уровень лептина в сыворотке крови в зависимости от длительности заболевания, также отмечается тенденция к его повышению. Так, более высокий уровень лептина был зарегистрирован у больных с длительностью заболевания более 5 лет 27.0 ± 6.1 нг/мл, при длительности заболевания от 2-5 лет этот показатель был на уровне 24.0 ± 6.1 нг/мл и 21.8 ± 4.6 нг/мл при длительности менее 2 х лет

Интересно было проанализировать концентрацию лептина в сыворотке крови в соотношении с ИМТ.

При сравнительном анализе больных с МС с избыточной массой тела было обнаружено, что средняя концентрация лептина в сыворотке крови в 3 раза превышала нормативные значения и составляла $15,8 \pm 4.6$ нг/мл ($p < 0,01$).

У пациентов с ожирением I степени содержание уровня ИЛ-6 в крови страдающих МС существенно увеличилось и составляло 21.0 ± 6.1 нг/мл, что превышало в 3,7 раза по сравнению с показателями здоровых лиц ($p < 0,001$) и практически в 1,3 раза чем у лиц с избыточной массой тела ($p < 0,001$).

В крови больных с ожирением II степени содержание уровня ИЛ-6 был в 4,5 раз выше нормативных значений и составлял 27.0 ± 6.1 нг/мл (табл. 29).

Таблица 4.9

Характеристика уровня лептина в зависимости от демографическим и клинических данных пациентов с метаболическим синдромом

Группа больных	Контрольная группа, n=30	Уровень лептина (нг/мл), n=60	P-значение
Мужчины N=32	6.7 ± 0.7	18.3 ± 3.2	< 0.001
Женщины N=28	7.2 ± 0.8	26.3 ± 3.2	< 0.001
25-35 лет n=27	5.7 ± 0.8	23.1 ± 6.1	< 0.001
36-45 лет n=16	6.2 ± 0.8	25.5 ± 6.1	< 0.001
46-55 лет n=17	6.9 ± 0.8	28.5 ± 6.1	< 0.001
Длительность заболевания <2 лет n=20	5.9 ± 0.8	21.8 ± 4.6	< 0.001
Длительность заболевания 2-5 лет n=24	6.3 ± 0.8	24.0 ± 6.1	< 0.001
Длительность заболевания >5 лет n=16	6.5 ± 0.8	27.0 ± 6.1	< 0.001
Избыточный вес N=31	5.6 ± 0.8	15.8 ± 4.6	< 0.001
Ожирение 1 степени N=18	6.1 ± 0.8	21.0 ± 6.1	< 0.001
Ожирение 2 степени N=11	6.3 ± 0.8	27.0 ± 6.1	< 0.001

Представленные данные в таблице характеризуют уровень лептина в различных группах, давая представление о его изменении в зависимости от пола, возраста, длительности заболевания и массы тела. В контрольной группе (n=30) уровень лептина сравнительно ниже, чем в различных подгруппах. Как у мужчин, так и у женщин наблюдаются значительные различия в уровне лептина, причем у женщин он выше, чем у мужчин. Полученные данные также подчеркивают возрастные тенденции: повышение уровня лептина наблюдается в старших возрастных группах. Кроме того, продолжительность болезни и масса тела также демонстрируют значимую связь с уровнем лептина, причем более высокие уровни отмечаются у лиц с более длительной продолжительностью болезни и более высокой степенью ожирения. Статистическую значимость этих результатов подчеркивают устойчивые р-значения $<0,001$ во всех сравнениях. В целом полученные данные свидетельствуют о том, что уровень лептина существенно зависит от пола, возраста, длительности заболевания и массы тела, что подчеркивает многофакторный характер регуляции лептина.

Заключение по главе

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод о том, что при МС происходят выраженные нарушения иммунного статуса, проявляющиеся значительным повышением содержания ИЛ-6 и ИЛ-17 и лептина в сыворотке крови.

Выявленная взаимосвязь глубины дисбаланса цитокинового звена иммунитета с клинико-биохимическими характеристиками МС свидетельствует об их патогенетической значимости в развитии изучаемого заболевания.

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТОЙ У БОЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Согласно современным взглядам на лечение МС, в качестве "первой линии обороны" прежде всего используются нефармакологические методы лечения. Они включают низкокалорийную, гиполипидемическую диету, учитывающую отклонения в липидном спектре крови, с помощью которой можно снизить массу тела.

Фармакотерапия - "вторая линия обороны" при МС - в основном назначается с целью минимизации риска ССЗ и его осложнений. В доступной литературе мы практически не встретили источников, в которых бы освещались вопросы иммунокоррекции нарушенных звеньев иммунитета при МС. В то же время, использующиеся в последнее время в отечественной фармакотерапии иммуномодуляторы, в частности урсодезоксихолевая кислота, представляются перспективными в плане восстановления клинико-функциональных показателей и параметров иммунной реактивности организма. В связи с этим была исследована эффективность применения урсодезоксихолевой кислоты для коррекции иммунного статуса у больных МС.

В данном исследовании урсодезоксихолевой кислоты применяли внутрь вечером после еды – 500 мг – 2 раза в день, в течение 2-х месяцев.

Вторая группа в качестве сравнительной терапии принимала метформин (внутри по 500 мг 1 раз в сутки), в течение 2-х месяцев.

После проведенного лечения у всех пациентов отмечались следующие клинические изменения. Так, на фоне проводимой терапии урсодезоксихолевой кислоты ИМТ больных снизился на 7 % (с $29,8 \pm 0,65$ кг/м² до $27,9 \pm 0,59$ кг/м² ($p < 0,05$)), а на фоне терапии метформином 18 % (с $30,5 \pm 0,79$ кг/м² до $25,0 \pm 0,53$ кг/м² ($p < 0,01$)).

При изучении показателей АД в 2-х группах, после лечения выявлены следующие результаты (рис 5.1). Так, в 1-ой группе на фоне лечения

урсодезоксихолевой кислотой уровень САД до лечения был в среднем $135,2 \pm 2,84$ мм.рт.ст., после лечения $134,3 \pm 2,35$ мм.рт.ст., а ДАД $-77,7 \pm 1,33$ мм.рт.ст. и $75,6 \pm 2,31$ мм.рт.ст. соответственно. Во 2-ой группе, принимавших сиофор эти показатели САД были равны в среднем до лечения $137,6 \pm 4,49$ мм.рт.ст. после лечения $126,8 \pm 1,09$ мм.рт.ст., показатели ДАД находились на уровне $70,5 \pm 0,52$ мм.рт.ст. до лечения и после лечения $-67,9 \pm 1,17$ мм.рт.ст.

Таким образом, достоверного снижения на уровень АД урсодезоксихолевая кислота не оказывал, тогда, как после приема метформина отмечалось снижение уровня АД, статистически достоверное (рис.5.1).

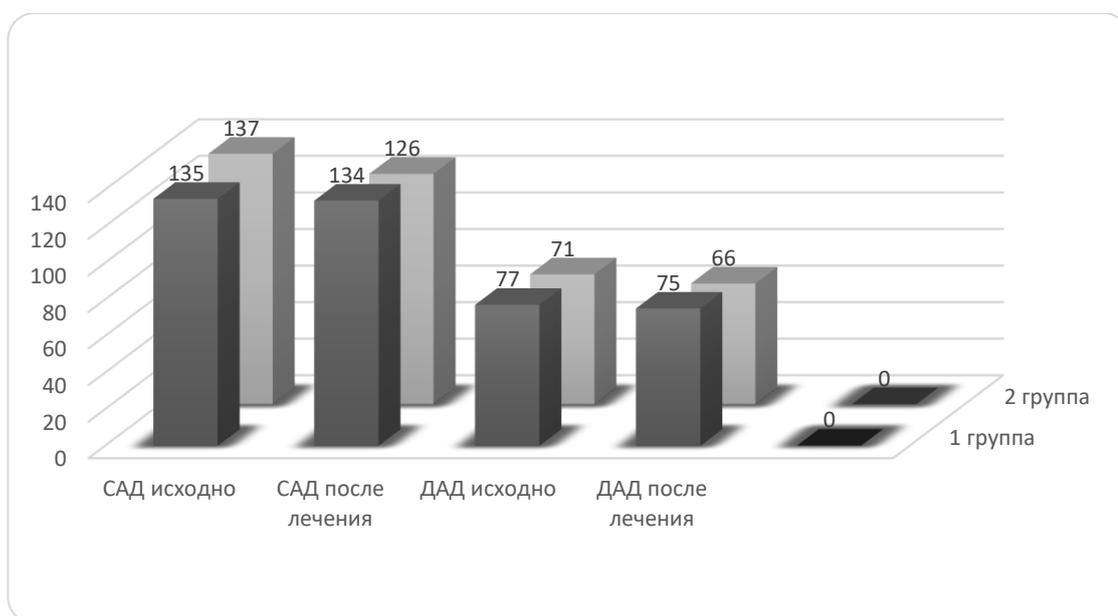


Рис.5.1 Показатели АД до и после лечения в 2-х группах

Для сравнительной оценки влияния терапии этих препаратов на биохимические показатели больных МС, наряду с клиническим наблюдением проводили повторные оценки параметров углеводного, липидного обмена и иммунологических показателей.

Анализируя результаты биохимических исследований можно видеть, что в группе больных на фоне проводимой терапии препаратом урсодезоксихолевой кислоты снизились показатели липидного спектра крови: уровень холестерина от $6,7 \pm 0,15$ ммоль/л до $5,7 \pm 0,12$ ммоль/л ($p < 0,01$), триглицеридов с $2,4 \pm 0,06$ ммоль/л до $1,8 \pm 0,03$ ммоль/л ($p < 0,01$), ЛПНП с $0,6 \pm 0,02$ ед до $0,5 \pm 0,02$ ед ($p < 0,01$), а также повышение уровня ЛПВП с $30,9$

$\pm 0,93$ мг/дл до $36,0 \pm 0,52$ мг/дл ($p < 0,01$) (таб.5.1). Также наблюдались значимое снижение уровня аполипопротеина А и В до нормальных значений.

Таблица 5.1

**Динамика показателей липидного обмена на фоне терапии
урсодезоксихолевой кислоты**

Показатель	До лечения	После лечения	%	P
Холестерин, ммоль/л	$6,7 \pm 0,15$	$5,7 \pm 0,12$	-13,6	$<0,01$
Триглицериды, ммоль/л	$2,4 \pm 0,06$	$1,8 \pm 0,03$	-16,7	$<0,01$
ЛПВП, мг/дл	$30,9 \pm 0,93$	$35,6 \pm 0,52$	15	$<0,01$
ЛПНП, ед	$0,6 \pm 0,02$	$0,5 \pm 0,02$	-10,7	$<0,01$
Аполипопротеины А (г/л)	1.16 ± 0.25	1.27 ± 0.22	9.5%	$<0,01$
Аполипопротеины В (г/л)	1.62 ± 0.31	1.31 ± 0.24	19.3%	$<0,01$
Отношение Апо-В/Апо-А	1.39 ± 0.28	1.03 ± 0.28	-25.8%	$<0,01$

Таблица 5.2

**Динамика показателей ТТГ на фоне терапии урсодезоксихолевой
кислотой**

Показатель	До лечения	После лечения	%	p
ТТГ натощак, ммоль/л	$5,8 \pm 0,06$	$5,6 \pm 0,04$	-3,4	$<0,05$
ТТГ через 2 часа, ммоль/л	$8,9 \pm 0,16$	$7,9 \pm 0,04$	-10	$<0,01$

При анализе ТТГ натощак и после сахарной нагрузки отмечалось достоверное снижение этих показателей с $5,8 \pm 0,06$ ммоль/л до $5,6 \pm$

0,04ммоль/л ($p<0,05$) и с $8,9 \pm 0,16$ ммоль/л до $8,0 \pm 0,04$ ммоль/л ($p<0,02$) (табл.5.2).

Таким образом, анализируя вышеизложенное, можно сделать вывод о том, что урсодезоксихолевая кислота улучшает показатели липидного и углеводного спектра крови.

В группе больных, принимавших метформин произошло снижение концентрации триглицеридов на 28,5 %, холестерина на 18 % и ЛПНП на 20 %, Апо В на 17,7% и повышение уровня ЛПВП на 24,5 %, Апо А на 8,5%. (табл.5.3).

Таблица 5.3

Динамика показателей липидного обмена на фоне терапии метформином

Показатель	До лечения	После лечения	%	P
Холестерин, ммоль/л	$6,9 \pm 0,22$	$5,4 \pm 0,14$	-18	$<0,01$
Триглицериды, ммоль/л	$2,4 \pm 0,06$	$1,6 \pm 0,04$	-28,5	$<0,05$
ЛПВП, мг/дл	$28,9 \pm 1,03$	$37,1 \pm 0,75$	24,5	$<0,01$
ЛПНП,ед	$0,5 \pm 0,02$	$0,4 \pm 0,03$	-20	$<0,05$
Аполипопротеины А (г/л)	1.18 ± 0.25	1.28 ± 0.22	8.5%	$<0,01$
Аполипопротеины В (г/л)	1.58 ± 0.31	1.30 ± 0.24	-17.7%	$<0,01$
Соотношение Апо-В/Апо-А	1.34 ± 0.28	1.02 ± 0.28	-25.8%	$<0,01$

По данным представленным в таблице 5.4 видно, что произошло достоверное снижение уровня ТТГ крови натощак на 5,2 % с $5,8 \pm 0,08$ ммоль/л до $5,5 \pm 0,03$ ммоль/л ($p<0,01$) и через 2 часа после нагрузки на 9,3 % с $8,6 \pm 0,17$ ммоль/л до $7,8 \pm 0,05$ ммоль/л ($p<0,01$).

Таблица 5.4

Динамика показателей ТТГ на фоне терапии метформином

Показатель	До лечения	После лечения	%	P
ТТГ натощак, ммоль/л	5,8 ± 0,08	5,5 ± 0,03	- 5,2	<0,01
ТТГ через 2 часа, ммоль/л	8,6 ± 0,14	7,8 ± 0,04	-9,3	<0,01

Помимо этого, у всех больных с предшествующей НТГ показатели перорального теста на толерантность к глюкозе после терапии нормализовались.

Эти изменения указывают на то, что применение метформина приводит к снижению инсулинорезистентности и при этом подтверждают его косвенное положительное влияние на липидный обмен. Значительное снижение уровня показателя триглицеридов во 2-й группе, который в большей степени взаимосвязан со степенью прогрессирования атеросклероза, чем содержание холестерина и ЛПВП, свидетельствует о профилактическом эффекте метформина в плане возникновения сердечно-сосудистых осложнений.

Таблица 5.5

**Содержание ИЛ-6 и лептина в сыворотке крови больных
метаболическим синдромом до и после лечения урсодезоксихолевой
кислотой**

Показатель	Контрольная группа, n=30	До лечения, n=40	После лечения, n=40	%	P ₂₋₁	P ₃₋₁	P ₃₋₂
ИЛ-6 пг/мл	1,55 ± 0,25	4,9 ± 0,36	3,6 ± 0,37	-26,5	<0,001	<0,01	<0,01
Лептин (нг/мл)	5.77±1,39	26.87±8,9	16.21±4.2	-39.7	<0,001	<0,001	<0,001

Анализ результатов исследования иммунокорригирующего эффекта урсодезоксихолевой кислоты показали следующие изменения. По данным представленным в таблице 5.5 можно видеть, что на фоне применения урсодезоксихолевой кислоты у больных отмечается понижение уровня

продукции ИЛ-6 примерно на 26% (с $4,9 \pm 0,36$ пг/мл до $3,6 \pm 0,37$ пг/мл, $p < 0,01$). При этом, уровень лептина значительно снизился на 39.7% с $26.87 \pm 8,9$ нг/мл до 16.21 ± 4.2 нг/мл после лечения.

После лечения сиофором, у обследованных больных (табл.5.6) тенденций к снижению уровня ИЛ-6 в сыворотке крови не было обнаружено (с $4,9 \pm 0,43$ пг/мл и $4,8 \pm 0,34$ пг/мл, соответственно $p > 0,5$). Уровень лептина же снизился на 8,7 %

Таблица 5.6

Содержание ИЛ-6 и лептина в сыворотке крови больных метаболическим синдромом до и после лечения метформином

Показатель	Контрольная группа, n=30	До лечения, n=40	После лечения, n=40	%	P ₂₋₁	P ₃₋₁	P ₃₋₂
ИЛ-6 пг/мл	$1,55 \pm 0,25$	$4,9 \pm 0,43$	$4,8 \pm 0,34$	2	<0,001	<0,001	>0,5
Лептин (нг/мл)	$5.77 \pm 1,39$	$27,56 \pm 8,9$	$25,170 \pm 4.2$	-8,7	<0,001	<0,001	<0,01

На фоне комбинированного лечения – диетотерапия в сочетании с метформином – отмечалось статистически значимое снижение массы тела, ИМТ, ОТ, и массы жировой ткани, что сопровождалось уменьшением уровней лептина.

При изучении показателей содержания в сыворотке крови ИЛ-17 до и после лечения, в обеих группах мы наблюдали следующие изменения.

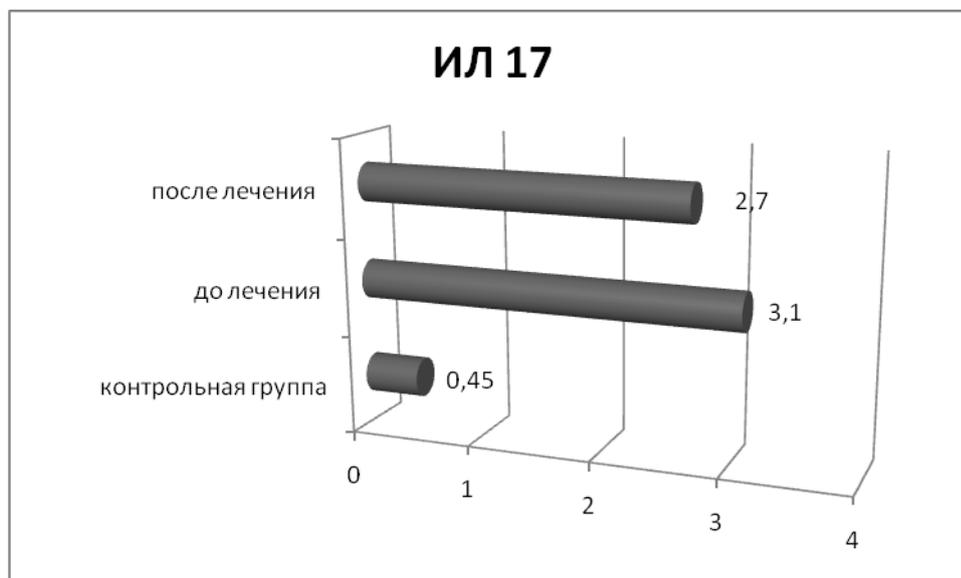


Рис. 5.2 Содержание ИЛ-17 в сыворотке крови больных метаболическим синдромом до и после лечения урсодезоксихолевой кислотой

Как видно из рис. 5.2 уровень ИЛ-17 в сыворотке крови после лечения урсодезоксихолевой кислотой снизился на 13% . До лечения содержание ИЛ-17 находилось на уровне $3,1 \pm 0,20$ пг/мл, после лечения - $2,7 \pm 0,05$ пг/мл ($p < 0,05$).

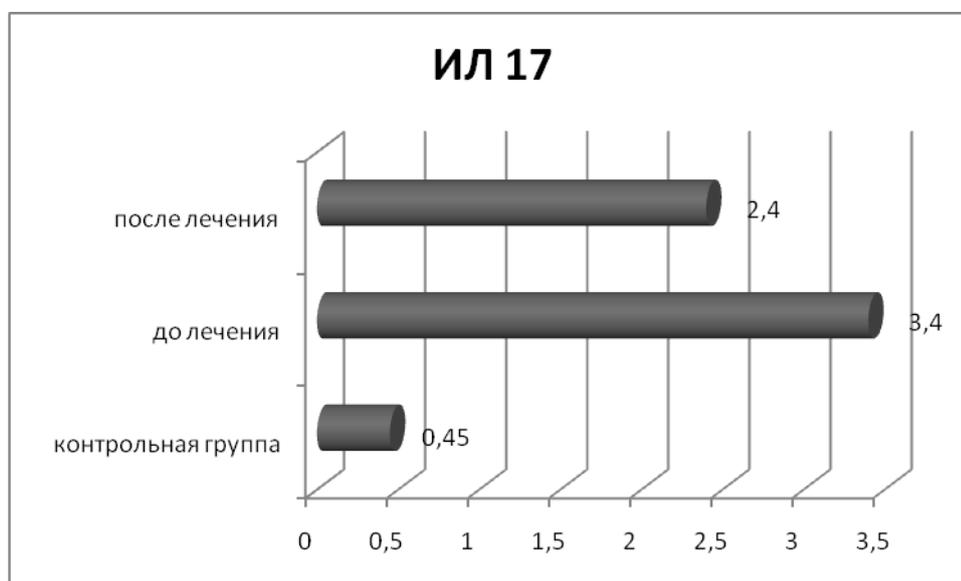


Рис. 5.3 Содержание ИЛ-17 в сыворотке крови больных метаболическим синдромом до и после лечения метформином

При изучении показателей содержания в сыворотке крови ИЛ-17 до и после лечения метформином, отмечалась тенденция к снижению. Так уровень

ИЛ-17 в сыворотке крови снизился на 29% с $3,4 \pm 0,29$ пг/мл до $2,4 \pm 0,19$ пг/мл ($p < 0,01$) (рис.5.3).

Заключение по главе

Анализ полученных данных, позволяет сделать вывод о том, что урсодезоксихолиевая кислота оказывает корректирующее действие на показатели цитокинового статуса организма на фоне нормализующего эффекта на липидный и углеводный спектр сыворотки крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследователи проявляют все больший интерес к этому симптомокомплексу в связи с ростом частоты метаболического синдрома в современной популяции.

Среди лиц старше 30 лет в странах СНГ распространенность метаболического синдрома равна 10%-30%, а количество лиц, входящих в группу риска, постоянно растет [15].

На сегодняшний день все компоненты метаболического синдрома представляют собой установленные факторы риска возникновения сердечно-сосудистых патологий и диабета 2 типа, а их комбинация существенно ускоряет появление и развитие атеросклеротических процессов, являющихся, по оценкам ВОЗ, ведущей причиной смертности и инвалидности в промышленно развитых странах.

Метаболический синдром - это совокупность состояний, включающих абдоминальное ожирение, нарушения гемостаза, микроальбуминурию, гиперинсулинемию, артериальную гипертензию, дислипидемию и гиперурикемию. В качестве механизма, связывающего эти два состояния, выступает инсулинорезистентность - снижение эффективности влияния инсулина как на уровне рецепторов, клеток-мишеней, так и на уровне внутриклеточных связей, а именно снижение восприимчивости инсулинзависимых тканей к действию инсулина. Этот синдром определяется недостаточностью ответов биологических клеток и тканей на действие инсулина при оптимальном уровне в крови.

Изучение генетических элементов, способствующих развитию инсулинорезистентности, пролило свет на ее сложный характер. Факторы, способствующие развитию и прогрессированию инсулинорезистентности и связанных с ней метаболических нарушений, включают молекулярные дефекты сигнальных белков инсулина, мутации в генах, кодирующих субстрат рецептора инсулина (SIR-1), гормон-чувствительную липазу, р3-адренорецепторы, фактор некроза опухоли-а, белок расщепления (iCP-1),

абдоминальную жировую ткань, нейрогормональные нарушения, связанные с ожирением в абдоминальной области, и повышенную активность симпатической нервной системы [19, 24; 26; 64; 71].

Несмотря на то, что считается, что инсулинорезистентность играет значительную роль в прогрессировании рассеянного склероза, исследователи пока не пришли к выводу о первопричине метаболических нарушений. Развитие ожирения, тканевой инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии другие исследователи связывают с наследственной предрасположенностью к инсулинорезистентности и ожирению, а также с недостаточной физической нагрузкой и избыточным питанием [8, 13, 17, 65, 70, 79].

Сахарный диабет II типа, ишемическая болезнь сердца и другие симптомы атеросклероза могут возникать на фоне метаболических, гемодинамических и органических нарушений, которые могут быть ускорены гиперинсулинемией - патогенным процессом. С одной стороны, гиперинсулинемия - это адаптивная реакция, которую организм использует для преодоления инсулинорезистентности и обеспечения нормального поступления глюкозы в клетки. Это было доказано как в различных экспериментах, так и в клинических исследованиях. Сначала гиперинсулинемия снижает восприимчивость, а затем ингибирует инсулиновые рецепторы, что приводит к отложению глюкозы и липидов из пищи в жировой ткани. В результате происходит накопление глюкозы и липидов, поступающих с пищей.

Это способствует еще большему развитию инсулинорезистентности. Гиперинсулинемия, с другой стороны, препятствует расщеплению жира, что приводит к развитию ожирения. Возникает замкнутый круг. В результате постоянной гиперинсулинемии происходит истощение секреторного аппарата бета-клеток поджелудочной железы, вследствие чего снижается толерантность к глюкозе [13; 17; 29].

Следовательно, ожирение и инсулинорезистентность оказывают содействие формированию нарушений липидного баланса, которые вместе с гипергликемией и гипертензией способствуют более раннему и быстрому возникновению атеросклероза у пациентов с МС [22; 49].

Ожирение – одно из самых распространенных в мире хронических заболеваний. В патогенезе развития АО ведущая роль принадлежит генетически детерминированной предрасположенности, пищевому поведению и регуляции пищевого поведения на уровне ЦНС.

В мире насчитывается около 1,7 млрд. человек с избыточной массой тела или ожирением; Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) назвала это явление "пандемией" [76]. За последнее десятилетие распространенность ожирения выросла на 75% [9; 19]. По данным Института питания РАМН [74], 30% трудоспособного городского и 25% трудоспособного сельского населения России имеют избыточную массу тела или ожирение. Индекс массы тела (ИМТ) во многих эпидемиологических исследованиях связывают с увеличением проблем со здоровьем и смертности [77]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что иммунное воспаление является ключевым фактором возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. К иммунологическим показателям сердечно-сосудистого риска относятся IL-1, ИЛ-6 и TNF-, которые связаны с высоким риском развития сердечных патологий [5, 24]. Жировая ткань играет ключевую роль в этиологии ожирения благодаря своему эндо-, аутокринному и паракринному действию.

Повышение уровня провоспалительных цитокинов в плазме крови связано с гиперплазией и/или гипертрофией жировой ткани [25, 27]. Исследования экспрессии генов показали, что практически вся продукция TNF- в жировой ткани приходится на макрофаги, в то время как зрелые адипоциты вырабатывают больше лептина, а ИЛ-6 образуется с одинаковой частотой [32]. Гиперинсулинемия, инсулинорезистентность и высокое систолическое артериальное давление коррелируют с уровнем TNF-, а TNF- стимулирует ли-полизу в адипоцитах. До недавнего времени одним из наиболее

известных и широко изученных воспалительных цитокинов был ИЛ - 6. После воспаления, травмы, гипоксии, воздействия бактериального эндотоксина активированные моноциты и макрофаги, и в меньшей степени фибробласты и эндотелиальные клетки, вырабатывают его. В последнее десятилетие внимание исследователей было сосредоточено на ИЛ-6 и его функции в регуляции метаболизма. Воспаление жировой ткани при ожирении в последнее время привлекает внимание исследователей, изучающих его патогенетические пути. ИЛ-6 оказался в центре внимания исследователей. Помимо академического любопытства, этот компонент цитокиновой активности имеет и клиническое значение в связи с распространенностью метаболических заболеваний, включая ожирение, рассеянный склероз, диабет 2-го типа и атеросклероз. Метаболический синдром и сахарный диабет 2 типа связаны с увеличением выработки и концентрации ИЛ 6 в крови и жировой ткани у людей с ожирением. У многих людей с избыточным весом наблюдается воспалительный процесс в жировой ткани, который связан с увеличением выработки ИЛ 6. Выработке этого химического вещества способствуют как адипоциты, так и макрофаги, проникающие в жировую ткань. Увеличение количества адипоцитов, которое может вызвать повышение уровня ИЛ 6, является отличительной чертой воспалительных заболеваний. Сообщается, что гипертрофированные жировые клетки выделяют более высокую концентрацию этого цитокина по сравнению с нормальными жировыми клетками. У здорового человека уровень ИЛ-6 в плазме крови значительно ниже 10 пг/мл. Повышенный уровень ИЛ-6 в крови достигает 100 пг/мл при ожирении, МС и СД-2. Инсулинорезистентность, измеряемая степенью поглощения глюкозы в ответ на действие инсулина, характеризуется повышенным уровнем ИЛ-6 при ряде заболеваний. Более точным показателем увеличения жировой ткани, чем только выраженность ИР, является повышение уровня ИЛ-6 в крови. Снижение как выработки ИЛ 6, так и его уровня в крови сопровождает развитие ожирения, что затрудняет сброс лишних килограммов. Ранее считалось, что ИЛ 6 оказывает такое же влияние

на метаболические заболевания, как и TNF-, в результате чего развивается инсулинорезистентность и, как следствие, проблемы с углеводным и жировым обменом. Однако двойная роль ИЛ-6 в конечном итоге зависит от типа клеток/органов и, возможно, от концентрации в тканях. ИЛ-6 стимулирует выработку и активность липопротеиновой липазы и усиливает окисление жиров в жировых клетках, что способствует липолитическому эффекту. Повышенное высвобождение глюкозы, ускоренное разрушение гликогена через активированную гликогенфосфорилазу и ингибирование синтеза гликогена в клетках печени - все это эффекты ИЛ-6. Таким образом, ИЛ-6 способствует секреции глюкозы и липидов печенью и жировой тканью. Вероятно, в этом виновато прямое влияние цитокина на внутриклеточные ферменты и снижение чувствительности к инсулину. ИЛ-6 способствует развитию инсулинорезистентности в печени и жировых клетках, но повышает эффективность инсулина в скелетных мышцах.

Сбор анамнестических данных у обследованных больных МС показал, что 35 больных имели наследственную предрасположенность к АГ (58,3 %), 10 больных – к СД (16,7 %) и у 10 (16,7 %) наследственность была отягощена по СД и по АГ.

Таким образом, наследственная отягощенность по МС выявлена у 96,7%, что согласуется с литературными данными [4; 5; 7].

По результатам нашего исследования, у подавляющего большинства (65%) перед развитием АГ сначала развилось ожирение. Только 8% пациентов отметили АГ как начальный симптом, за которым последовало ожирение. 72% исследуемых пациентов с нарушениями углеводного обмена сообщили о более раннем начале ожирения, за которым во времени последовало развитие заболевания углеводного обмена и возникновение АГ.

Следовательно, у подавляющего большинства лиц, участвовавших в исследовании, сначала развилось ожирение, затем нарушения метаболизма глюкозы и, в конечном итоге, АГ. Такая хронология возникновения компонентов МС, по всей видимости, соответствует "типичному"

прогрессированию МС и совпадает с результатами других исследователей [33; 38]. Кроме того, такой порядок развития компонентов МС позволяет предположить, что ожирение является основной причиной инсулинорезистентности [8; 13; 15]. Так, у обследованных больных концентрация глюкозы крови натощак увеличена в 1,1 раза, а через 2 часа после нагрузки в 1,4 раза относительно здоровых. При этом зависимость показателя ТТГ от возраста, давности заболевания и половой принадлежности не было выявлено. А по мере увеличения ИМТ нарастало содержание показателей ТТГ.

Из-за низкой концентрации инсулиновых рецепторов в абдоминальной жировой ткани увеличивается выработка жирных кислот, повышается ТГ в сыворотке крови. Действительно, у больных МС достоверно увеличиваются показатели липидного спектра крови в зависимости от возраста, давности заболевания, степени АГ и ИМТ.

Анализ данных в зависимости от степени ожирения выявил увеличение ХС, ТГ, ЛПНП по мере роста массы тела, и снижение ЛПВП без зависимости от степени ожирения.

Результаты, полученные нами, соответствуют данными литературы [33; 49] о воздействии отдельных метаболических факторов риска и их комбинации в рамках МС на развитие риска ИБС и ее последствий.

Исследование углеводного баланса у пациентов с МС продемонстрировало, что по мере роста избыточной массы тела, параллельно наблюдалось увеличение параметров этих показателей. Полученные результаты вполне соответствуют с данным других авторов о негативном воздействии ожирения на показатели липидного и углеводного обмена [12; 13; 19].

Было обнаружено, что абдоминальная жировая ткань играет важную роль в формировании инсулинорезистентности и ассоциированных с ней метаболических нарушений [13; 54]. В связи с этим мы сочли целесообразным

исследовать уровни провоспалительных цитокинов ИЛ 6 и ИЛ 17 и адипоцитокина лептин.

Роль ИЛ-6 при МС и связанных с ним осложнений мало изучена, но мы провели исследование содержания ИЛ-6 в зависимости от клинических проявлений заболевания. Так, у больных МС уровень ИЛ-6 в сыворотке крови в 3 раза выше, относительно группы здоровых, причем этот показатель регистрировался у мужчин почти в 1,2 раза выше, чем у женщин. Обнаружено, что по мере роста ИМТ наблюдалось нарастание содержания ИЛ-6 в сыворотке крови.

Повышение уровня АД сопровождается увеличением содержания ИЛ-6 в сыворотке крови, причем, чем выше степень АГ, тем выше уровень ИЛ-6 в сыворотке крови.

Таким образом, наши исследования показали тесную связь между секрецией ИЛ-6 и клиническими проявлениями МС.

Проведенный нами корреляционный анализ взаимосвязей между уровнем ИЛ-6 в сыворотке крови и содержанием глюкозы в крови натощак и через 2 часа после сахарной нагрузки выявил положительную связь, указывающую на тесную связь иммунной системы и степенью инсулинорезистентности.

Изучение другого цитокина ИЛ-17 у больных МС выявил его рост в 6 раз относительно контрольных данных, также была выявлена тенденция к увеличению ИЛ-17 в сыворотке крови в зависимости от увеличения показателей ИМТ и степени АГ.

Полученные данные свидетельствуют о том, что ИЛ-17 возможно также может быть отнесен к адипоцитокинам.

Изучение адипоцитокина – лептин, свидетельствуют о том, что уровень лептина существенно зависит от пола, возраста, длительности заболевания и массы тела, что подчеркивает многофакторный характер регуляции лептина.

Эти результаты подтверждают теорию о том, что секретируемые адипоцитами провоспалительные цитокины и адипоцитокин – лептин,

обладают многочисленными действиями, способствующими подавлению чувствительности к инсулину наряду с лептином и резистином. ИЛ-6 влияет на несколько этапов, опосредующих действие инсулина, включая транспорт глюкозы, синтез лептина, сигнализацию инсулинового рецептора и модификацию липидного обмена [27; 28; 71].

Таким образом, полученные результаты показывают, что при МС наблюдается избыточное содержание цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-17, их продолжительный интенсивный синтез ведет к негативным метаболическим процессам, поддержанию ИР, и как бы замыкает порочный круг, результатом которого является развитие и ускорение заболеваний. Задачей врача при лечении МС является разрыв этого порочного круга с помощью иммунокорректирующих препаратов, включающих в комплексную терапию.

При этом лечение МС является комплексным и подразумевает смену образа жизни, борьбу с ожирением, нарушением углеводного обмена, дислипидемией и АГ. Мероприятия, направленные на уменьшение ИМТ являются первостепенной и сложной задачей лечения МС, так как известно, что при ожирении у больных МС наблюдается недостаточность эндорфинов, которая влияет на пищевое поведение, приводит к эндокринным заболеваниям и обострению всех хронических заболеваний. Поэтому в качестве метода лечения был выбран урсодезоксихолевая кислота, обладающий противовоспалительным и иммуномодулирующим действиями, а также имеющим в своем составе эндорфины.

По результатам исследования было установлено, что на фоне терапии урсодезоксихолевой кислоты наблюдалось существенное снижение показателей холестерина на 13,6%, ТГ на 16,7% и незначительно ЛПНП на 10,7%, повышение уровня ЛПВП на 15%. Уровень показателей углеводного обмена также снизилась: ТТГ натощак на 3,4% и ТТГ через 2 часа после сахарной нагрузки на 10%.

В нашем исследовании под влиянием терапии урсодезоксихолевой кислоты было обнаружено снижение содержания ИЛ-6 и ИЛ-17 в сыворотке

крови на 26,5 % и 13 % соответственно. Учитывая важную роль адипоцитокинов ИЛ-6 и ИЛ-17 в воспалении, в развитии иммунодефицитного состояния, полученные улучшения липидного и углеводного обмена, по видимому произошли за счет их снижения, особенно выраженное снижение наблюдалось в содержании ИЛ-6 в сыворотке крови.

Согласно полученным результатам, препарат урсодезоксихолевая кислота оказывает хорошее регулирующее воздействие на первичные звенья МС, в частности, на инсулинорезистентность, дислипидемию и метаболическую иммуносупрессию, что позволяет рассматривать его применение в качестве потенциального варианта лечения пациентов с МС.

С позиции патогенетики важно проанализировать эффект метформина на параметры липидного обмена, поскольку наблюдалось существенное снижение уровня холестерина на 18%, ТГ на 28,5% и ЛПНП на 20%, в то время как уровень ЛПВП повысился на 24,5%.

Под влиянием метформина через 8 недель произошло снижение показателей ГТГ натощак на 5,2 % и через 2 часа после сахарной нагрузки на 9,3 %, что соответствует исследованиям о положительном воздействии бигуанидов на гликемический профиль и восприимчивость тканей к инсулину.

Полученные нами результаты также подтверждают мнение о том, что бигуаниды оказывают благоприятное влияние на иммунную систему. Это подтверждается тем, что на фоне терапии отмечалась тенденция к снижению концентрации в сыворотке крови ИЛ-6 на 2 %, а также снижение уровня ИЛ-17 в сыворотке крови на 29 %. Противовоспалительное действие метформина происходит за счет угнетения факторов транскрипции, причем решающую роль в этом эффекте отводят ингибированию активности зависимой АТФ от протеинкиназы [33; 49].

Необходимо отметить, что показатели липидного и углеводного обмена при применении метформина снизились почти в 1,5 и 2 раза больше, чем при применении урсодезоксихолевой кислоты, но цитокиновые показатели при применении урсодезоксихолевой кислотой снизились больше.

Таким образом, следует заключить, что подход к лечению МС должен быть комплексным. Больные с метаболическими нарушениями требуют длительной, планомерной, дифференцированной и патогенетической коррекции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бадритдинова М. Н., Рауфов А. А., Язмурадов Ф. А. Связь болевого приступа у больных ишемической болезнью сердца при наличии отдельных компонентов метаболического синдрома // Биология и интегративная медицина. 2017. № 6. С. 23–36.
2. Балуква Е. В., Успенский Ю. П. Неалкогольная жировая бо-лезнь печени и метаболический синдром // Поликлиника. 2014. (S1). С. 45–48.
3. Беленков Ю. [и др.]. Метаболиче-ский синдром: история развития, основные критерии диагностики // Рацио-нальная фармакотерапия в кардиологии. 2018. № 5 (14). С. 757–764.
4. Василенко М. А. Роль тканеспецифической продукции адипокинов и провоспалительных молекул в развитии инсулинорезистентности при ожирении / М. А. Василенко, Калининград: Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, 2016.
5. Журавлева Л. В., Ильченко И. А. The Influence Of Fixed Combi-nation Of Ramipril And Hydrochlorothiazide On The Daily Profile Of Blood Pressure And The Regression Of Myocardial Hypertrophy In Hypertensive Pa-tients With Metabolic Disorders // Практикуючий лікар. 2014. № 3 (3). С. 39–44.
6. Жураева Х. И. [и др.]. Взаимосвязь инфаркта миокарда с метаболическим синдромом // Биология и интегративная медицина. 2019. № 4 (32). С. 66–77.
7. Жураева Х. И., Турсунова Д. Э. Встречаемость компонентов метаболического синдрома в практике экстренной медицинской помощи // Биология и интегративная медицина. 2019. № 3 (31). С. 43–50.
8. Исмаилова Ф. Ш. Метаболик синдром ва юрак қон томир касалликлари хавф омилларининг ўзаро боғлиқлиги // Биология и интегративная медицина. 2021. № 5 (52). С. 74–82.
9. Ишанкулова Д. [и др.]. Воздействие комбинированной антигипертензивной терапии на показатели липидного и углеводного обменов

у больных с метаболическим синдромом и артериальной гипертонией // Журнал проблемы биологии и медицины. 2017. № 4 (97). С. 42–43.

10. Кобыляк Н. М., Кириенко Д. В. Лабораторная диагностика отдельных компонентов метаболического синдрома // Международный эндокринологический журнал. 2015. (1 (65)). С. 61–72.

11. Колопкова Т. А. [и др.]. Метаболический синдром x пандемия XXI века // Саратовский науч-но-медицинский журнал. 2008. № 3 (4). С. 130–134.

12. Кравчук Е. Н., Галагудза М. М. Экспериментальные модели метаболического синдрома // Артериальная гипертензия. 2014. № 5 (20). С. 377–383.

13. Курбанова З. Р. Изучение клинико-функциональных изменений органа зрения при метаболическом синдроме и их лечение // Re-health journal. 2020. № 3–2 (7). С. 126–128.

14. Левкович М. А. [и др.]. Новые иммунологические аспекты инсулинорезистентности при ожирении у девочек-подростков (аналитический обзор // Репродуктив-ное здоровье детей и подростков. 2015. (1 (60)). С. 58–66.

15. Лубяко Е. А. Метаболический синдром: Современный взгляд // Вестник Угроведения. 2014. № 16 (1). С. 154–158.

16. Мельник А. А. Метаболический синдром и рискхронической болезни почек // Почки. 2017. № 2 (6). С. 80–90.

17. Мкртумян А. М. Метаболический синдром: конфликт провоспалительных цитокинов // Эффективная фармакотерапия. 2012. (46). С. 12–15.

18. Москалёв А. В., Сбойчаков В. Б., Рудой А. С. Общая иммуно-логия с основами клинической иммунологии / А. В. Москалёв, В. Б. Сбойчаков, А. С. Рудой, М: Гэотар, 2015.

19. Нарольский Н. В., Захарова А. Н. Влияние и эффекты миокинов при ожирении и сахарном диабете 2022.С. 443–449.

20. Ойноткинова О. Ш. [и др.]. Оценка влияния нездорового питания на микробиоту кишечника, мито-хондриальную функцию и формирование

полиорганного метаболического синдрома, пути коррекции // Ожирение и метаболизм. 2023. № 3 (19). С. 280–291.

21. Олейник М. А. [и др.]. Вплив метаболічних порушень на виразність рентгенологічних змін та спосіб їх прогнозування у хворих на остеоартроз та цукровий діабет 2 типу // 2016.

22. Орлова Г. М., Небесных А. Л. Метаболический синдром в Прибайкалье: Этнические особенности дислипидемии // Атеросклероз и Дислипидемии. 2015. (2). С. 30–34.

23. Осихов И. А. [и др.]. Нарушения межклеточных взаимодействий в патогенезе воспаления жировой ткани при метаболическом синдроме // Бюллетень сибирской медицины. 2013. № 6 (12). С. 144–153.

24. Павлова З. Ш., Голодников И. И. Ожирение= воспаление. Патогенез. Чем это грозит мужчинам? // Медицинский вестник юга России. 2020. № 4 (11). С. 6–23.

25. Петунина Н. А., Кузина И. А., Недосугова Л. В. Современные данные об эффективности гликлазида и молекулярные механизмы действия препарата // Сахарный диабет. 2020. № 4 (23). С. 361–371.

26. Раджабова Г. Х., Бадритдинова М. Н., Джумаев К. Ш. Метаболический синдром: методы профилактики и лечения // Биология и интегративная медицина. 2020. № 5 (45). С. 28–42.

27. Ражабова Г., Джумаев К. Метаболический синдром как фактор риска сердечно-сосудистых и хронического заболевания почек // Журнал вестник врача. 2020. № 3 (1). С. 152–154.

28. Сайдалиев Р. С., Кодирова Ш. А., Назарова М. Х. Усовершенствование Антигипертензивной Терапии У Больных С Метаболическим Синдромом 2022.

29. Самсонова Н. Г., Звенигородская Л. А. Поджелудочная железа и метаболический синдром // Экспериментальная и Клиническая Гастроэнтерология. 2011. (11). С. 68–72.

30. Серов В. Н. Метаболический синдром (нейрообменно-эндокринный синдром) // *Medica Mente. Лечим с Умом*. 2015. (1). С. 16–19.
31. Симоненко В. Б., Горюцкий В. Н., Дулин П. А. Роль инсулинорезистентности в патогенезе артериальной гипертензии // *Клиническая медицина*. 2014. № 9 (92). С. 27–33.
32. Соколов Е. И. [и др.]. Патогенез гипоксии миокарда у больных с метаболическим синдромом // *Кардиология*. 2009. № 10 (49). С. 35–40.
33. Соснова Е. А. Метаболический синдром. Архив Акушерства и Гинекологии Им // *ВФ Снегирева*. 2016. № 4 (3). С. 172–180.
34. Стельмах В. В. [и др.]. Патогенетическая терапия метаболического синдрома на стадии органических поражений // *Клиническая медицина*. 2012. № 6 (90). С. 61–65.
35. Турсунова Д. Э. Методы коррекции дислипидемии у больных с метаболическим синдромом // *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*. 2022. № 6 (3). С. 745–750.
36. Узбекова Н. Р., Хужамбердиев М. А., Абдуллаева Д. Х. Роль секреторной активности жировой ткани в метаболических изменениях у пациентов с метаболическим синдромом // *Журнал теоретической и клинической медицины*. 2014. № 4. С. 33–38.
37. Умарова М. Инсомния ва метаболик синдромнинг ўзаро коморбидлиги муаммонинг долзарблиги // *Интернаука*. 2021. № 20–7. С. 29–30.
38. Учамприна В. А., Романцова Т. И., Калашникова М. Ф. Метаболический синдром: аргументы «за» и «против» // *Ожирение и метаболизм*. 2012. (2). С. 17–27.
39. Федорова т, Бычкова е Методика лечебной гимнастики при ишемическом инсульте в сочетании с метаболическим синдромом у муж-чин 2020.С. 103–110.
40. Хужамбердиев М. А. [и др.]. Метаболик синдром ва стабил стенокардия фс ii аникланган беморларда липидларнинг пероксид

оксидланиш жараёни ва липидлар алмашинуви бузилишини баҳолаш // Евразийский кардиологический журнал. 2019. № S1. С. 188–189.

41. Чубенко Е. А. [и др.]. Лептин и метаболический синдром. Российский Физиологический Журнал Им // ИМ Сеченова. 2010. № 10 (96). С. 945–965.

42. Чукаева И. И. [и др.]. Изучение факторов воспаления у больных с метаболическим синдромом // Лечебное дело. 2010. (4). С. 50–56.

43. Ali M. H. N., Messiha B. A. S., Abdel-Latif H. A. T. Protective effect of ursodeoxycholic acid, resveratrol, and N-acetylcysteine on nonalcoholic fatty liver disease in rats // Pharmaceutical biology. 2016. № 7 (54). С. 1198–1208.

44. Alshehri A. M. Metabolic syndrome and cardiovascular risk // Journal of Family and Community Medicine. 2010. № 2 (17). С. 73–78.

45. Alva M. L. [и др.]. The impact of diabetes-related complications on healthcare costs: new results from the UKPDS // Diabetic medicine. 2015. Т. 32. № 4. С. 459–466.

46. Annunziato F. [и др.]. Type 17 T helper cells—origins, features and possible roles in rheumatic disease // Nature Reviews Rheumatology. 2009. № 6 (5). С. 325–331.

47. Baetge C. [и др.]. Efficacy of a randomized trial examining commercial weight loss programs and exercise on metabolic syndrome in overweight and obese women // Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism. 2017. № 2 (42). С. 216–227.

48. Basinska K. [и др.]. The production and distribution of ИЛ 6 and TNF- α in subcutaneous adipose tissue and their correlation with serum concentrations in Welsh ponies with equine metabolic syndrome // Journal of Veterinary Science. 2015. № 1 (16). С. 113–120.

49. Brocker C. [и др.]. Evolutionary divergence and functions of the human interleukin (IL) gene family // Human genomics. 2010. № 1 (5). С. 1–26.

50. Cahova M. [и др.]. The opposite effects of high-sucrose and high-fat diet on fatty acid oxidation and very low density lipoprotein secretion in rat model of metabolic syndrome // *Journal of nutrition and metabolism*. 2012.

51. Carmo Martins M., Faleiro L. L., Fonseca A. Relationship between leptin and body mass and metabolic syndrome in an adult population // *Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)*. 2012. № 11 (31). С. 711–719.

52. Carreau A. M. [и др.]. Bariatric surgery rapidly decreases cardiac dietary fatty acid partitioning and hepatic insulin resistance through increased intra-abdominal adipose tissue storage and reduced spillover in type 2 diabetes // *Diabetes*. 2020. № 4 (69). С. 567–577.

53. Conde J. [и др.]. Adipocytes and macrophages: two engines powering inflammation in obesity and its complications // *Obes Metabolism*. 2010. (6). С. 5–9.

54. Correia M. L. G., Rahmouni K. Role of leptin in the cardiovascular and endocrine complications of metabolic syndrome // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2006. № 6 (8). С. 603–610.

55. Cullen T. [и др.]. Interleukin-6 and associated cytokine responses to an acute bout of high-intensity interval exercise: the effect of exercise intensity and volume // *Applied physiology, nutrition, and metabolism*. 2016. № 8 (41). С. 803–808.

56. Devi S. A., Jyothi B. Dyslipidemia in metabolic syndrome: An overview of lipoprotein-related disorders // *Int. J. of Cardiology and Lipidology Research*. 2017. № 1 (4). С. 6–15.

57. Fernández-Veledo S. [и др.]. Hyperinsulinemia induces insulin resistance on glucose and lipid metabolism in a human adipocytic cell line: paracrine interaction with myocytes // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008. № 7 (93). С. 2866–2876.

58. Frank N. Equine metabolic syndrome // *Veterinary Clinics: Equine Practice*. 2011. № 1 (27). С. 73–92.

59. Franks P. W. [и др.]. Leptin Predicts a Worsening of the Features of the Metabolic Syndrome Independently of Obesity // *Obesity Research*. 2005. № 8 (13). С. 1476–1484.
60. Freeman A. M., Pennings N. *Insulin resistance* StatPearls Publishing, 2022.
61. George M. M., Bhangoo A. Human immune deficiency virus (HIV) infection and the hypothalamic pituitary adrenal axis // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2013. (14). С. 105–112.
62. Gluvic Z. [и др.]. Link between metabolic syndrome and insulin resistance // *Current vascular pharmacology*. 2017. № 1 (15). С. 30–39.
63. Gordon Smith A. Impaired glucose tolerance and metabolic syndrome in idiopathic neuropathy // *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2012. № s2 (17). С. 15–21.
64. Grundy S. M. Pre-Diabetes, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk // *Journal of the American College of Cardiology*. 2012. № 7 (59). С. 635–643.
65. Grundy S. M. Metabolic syndrome update // *Trends in cardiovascular medicine*. 2016. № 4 (26). С. 364–373.
66. Halpern A. [и др.]. Metabolic syndrome, dyslipidemia, hypertension and type 2 diabetes in youth: From diagnosis to treatment // *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2010. № 1 (2). С. 55.
67. Hartigh L. J. [и др.]. Fatty acids from very low-density lipoprotein lipolysis products induce lipid droplet accumulation in human monocytes // *The Journal of Immunology*. 2010. № 7 (184). С. 3927-3936,.
68. Hemmingsson E. A new model of the role of psychological and emotional distress in promoting obesity: conceptual review with implications for treatment and prevention // *Obesity Reviews*. 2014. № 9 (15). С. 769–779.
69. Heo N. Y. [и др.]. Efficacy and Safety of Biphenyl Dimethyl Dicarboxylate and Ur-sodeoxycholic Acid Combination in Chronic Hepatitis Related to Metabolic Syndrome Components // *The Korean Journal of Gastroenterology*. 2021. № 4 (77). С. 179–189.

70. Hiriart M. [и др.]. // 2015.
71. Hoffman M. [и др.]. Leu-kocytes and coronary heart disease // *Atherosclerosis*. 2004. № 1 (172). С. 1–6.
72. Husain N. E. [и др.]. Diabetes, metabolic syndrome and dyslipidemia in people living with HIV in Africa: Re-emerging challenges not to be forgotten // *HIV/AIDS - Research and Palliative Care*. 2017. (9). С. 193–202.
73. Inceu A. I. [и др.]. Gut Mole-cules in Cardiometabolic Diseases: The Mechanisms behind the Story // *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. № 4 (24). С. 3385.
74. Ishihara K., Hirano T. ИЛ 6 in autoimmune disease and chronic inflammatory proliferative disease // *Cytokine & growth factor reviews*. 2002. № 4–5 (13). С. 357–368.
75. Jager J. [и др.]. Long-term effects of metformin on endothelial function in type 2 diabetes: a randomized controlled trial // *Journal of internal medicine*. 2014. № 1 (275). С. 59–70.
76. Juman S. [и др.]. Caffeic acid phenethyl ester suppresses the production of pro-inflammatory cytokines in hypertrophic adipocytes through lipopolysaccharide-stimulated macrophages // *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2012. № 11 (35). С. 1941–1946.
77. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome // *Cardiology research and practice*. 2014.
78. Kendall C. W. C. [и др.]. Acute effects of pistachio consumption on glucose and insulin, satiety hormones and endothelial function in the metabolic syndrome // *European Journal of Clinical Nutrition*. 2014. № 3 (68). С. 370–375.
79. Knudsen J. G. [и др.]. Skeletal muscle ИЛ 6 regulates muscle substrate utilization and adipose tissue metabolism during recovery from an acute bout of exercise // *PLoS One*. 2017. № 12 (12). С. 0189301.
80. Lagathu C. [и др.]. Chronic interleukin-6 (ИЛ 6) treatment increased ИЛ 6 secretion and induced insulin resistance in adipocyte: prevention by rosiglita-zone

// Biochemical and biophysical research communications. 2003. № 2 (311). С. 372–379.

81. Leyking S., Fliser D. Insulin resistance in CKD // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2014. № 4 (9). С. 638–640.

82. López-Jaramillo P. [и др.]. The role of leptin/adiponectin ratio in metabolic syndrome and diabetes // Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation. 2014. № 1 (18). С. 37–45.

83. Marín Echeverri C. Evaluation of the effects of the Colombian blueberry (Vaccinium meridionale Swartz) on markers of high-density lipoprotein (HDL) function, inflammation and oxidative stress in women with metabolic syndrome // 2019.

84. Marrocco A., Ortiz L. A. Role of metabolic reprogramming in pro-inflammatory cytokine secretion from LPS or silica-activated macrophages // Frontiers in Immunology. 2022. (13). С. 6418.

85. Matsubara T. [и др.]. PGRN is a key adipokine mediating high fat diet-induced insulin resistance and obesity through ИЛ 6 in adipose tissue // Cell metabolism. 2012. № 1 (15). С. 38–50.

86. Matsuda M., Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity: Implications for metabolic syndrome, diabetes, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, and cancer // Obesity Research & Clinical Practice. 2013. № 5 (7). С. 330–341.

87. McCracken E., Monaghan M., Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome // Clinics in dermatology. 2018. № 1 (36). С. 14–20.

88. Mead J. R., Irvine S. A., Ramji D. P. Lipoprotein lipase: structure, function, regulation, and role in disease // Journal of molecular medicine. 2002. (80). С. 753–769.

89. Meigs J. B. [и др.]. The meta-bolic syndrome (insulin resistance syndrome or syndrome X // 2015.

90. Mohamed S. Functional foods against metabolic syndrome (obesity, diabetes, hypertension and dyslipidemia) and cardiovascular disease // Trends in Food Science & Technology. 2014. № 2 (35). С. 114–128.

91. Moran L. J. [и др.]. Impaired glu-cose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis // Human Reproduction Update. 2010. № 4 (16). С. 347–363.

92. Morisset A. S. [и др.]. Circulating IL-6 concentrations and abdominal adipocyte isoproterenol-stimulated lipolysis in women // Obesity. 2008. № 7 (16). С. 1487–1492.

93. Mueller M. [и др.]. Ursodeoxycholic acid: Effects on hepatic unfolded pro-tein response, apoptosis and oxidative stress in morbidly obese patients // Liver International. 2018. № 3 (38). С. 523–531.

94. Muñoz M., Coveñas R. Involvement of substance P and the NK-1 receptor in human pathology // Amino acids. 2014. (46). С. 1727–1750.

95. Nagahama K. [и др.]. Hyperuricemia predicts future metabolic syndrome: a 4-year follow-up study of a large screened cohort in Okinawa, Japan // Hypertension Research. 2014. № 3 (37). С. 232–238.

96. Nieman D. C. [и др.]. Post-exercise skeletal muscle glycogen related to plasma cytokines and muscle ИЛ 6 protein content, but not muscle cytokine mRNA expression // Frontiers in nutrition. 2015. (2). С. 27.

97. Okpala I. C. [и др.]. Metabolic syndrome and dyslipidemia among Nigerians with lichen planus: A cross-sectional study // Indian Journal of Dermatology. 2019. № 4 (64). С. 303.

98. Olivieri O. [и др.]. Apolipoprotein C-III, metabolic syndrome, and risk of coronary artery disease // Journal of Lipid Research. 2003. № 12 (44). С. 2374–2381.

99. Pal S. [и др.]. The effect of a fibre supplement compared to a healthy diet on body composition, lipids, glu-cose, insulin and other metabolic syndrome risk factors in overweight and obese individuals // British Journal of Nutrition. 2011. № 1 (105). С. 90–100.

100. Patel S. B. [и др.]. Leptin: Linking obesity, the metabolic syndrome, and cardiovascular disease // *Current Hypertension Reports*. 2008. № 2 (10). С. 131–137.
101. Pedersen B. K., Febbraio M. Muscle-derived interleukin-6—a possible link between skeletal muscle, adipose tissue, liver, and brain // *Brain, behavior, and immunity*. 2005. № 5 (19). С. 371–376.
102. Petersen M. C., Shulman G. I. Mechanisms of insulin action and insulin resistance // *Physiological reviews*. 2018. № 4 (98). С. 2133–2223.
103. Pramono L. A., Harbuwono D. S. Managing hypertriglyceridemia in daily practice // *Acta Med Indones*. 2015. № 3 (47). С. 265–71.
104. Purdy J. Chronic physical illness: a psychophysiological approach for chronic physical illness // *The Yale journal of biology and medicine*. 2013. № 1 (86). С. 15.
105. Putnam K. [и др.]. The renin-angiotensin system: A target of and contributor to dyslipidemias, altered glucose homeostasis, and hypertension of the metabolic syndrome // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2012. № 6 (302). С. 1219–1230.
106. Qu D. [и др.]. IL-6 in diabetes and cardiovascular complications // *British journal of pharmacology*. 2014. № 15 (171). С. 3595–3603.
107. Reaven G. M. Why Syndrome X? From Harold Himsworth to the insulin resistance syndrome // *Cell metabolism*. 2005. № 1 (1). С. 9–14.
108. Richard C. [и др.]. Effect of the Mediterranean diet with and without weight loss on markers of inflammation in men with metabolic syndrome // *Obesity*. 2013. № 1 (21). С. 51–57.
109. Robbins G. R., Wen H., Ting J. P. Y. Inflammasomes and metabolic disorders: old genes in modern diseases // *Molecular cell*. 2014. № 2 (54). С. 297–308.
110. Robinet P., Smith J. D. Role of Autophagy in Atherogenesis 2015. С. 203–211.

111. Rose-John S. Interleukin-6 family cytokines // Cold Spring Harbor perspectives in biology. 2018. № 2 (10). С. 028415.
112. Rosique-Esteban N. [и др.]. Dietary magnesium and cardiovascular disease: a review with emphasis in epidemiological studies // Nutrients. 2018. № 2 (10). С. 168.
113. Samson S. L., Garber A. J. Metabolic syndrome // Endocrinology and Metabolism Clinics. 2014. № 1 (43). С. 1–23.
114. Savinova O. V. [и др.]. Reduced apolipoprotein glycosylation in patients with the metabolic syndrome // PloS One. 2014. № 8 (9). С. 104833.
115. Schneider J. G. [и др.]. Elevated plasma endothelin-1 levels in diabetes mellitus // American journal of hypertension. 2002. № 11 (15). С. 967–972.
116. Sierra-Johnson J. [и др.]. Comparison of apolipoprotein-B/apolipoprotein-AI in subjects with versus without the metabolic syndrome // The American Journal of Cardiology. 2006. № 10 (98). С. 1369–1373.
117. Sima A., Iordan A., Stancu C. Apolipoprotein E polymorphism – a risk factor for metabolic syndrome // Clinical Chemical Laboratory Medicine. 2007. № 9 (45).
118. Sniderman A. D., Faraj M. Apolipoprotein B, apolipoprotein AI, insulin resistance and the metabolic syndrome // Current Opinion in Lipidology. 2007. № 6 (18). С. 633–637.
119. Srikanth S., Deedwania P. Management of dyslipidemia in patients with hypertension, diabetes, and metabolic syndrome // Current Hypertension Reports. 2016. (18). С. 1–10.
120. Srikanthan K. [и др.]. Systematic review of metabolic syndrome biomarkers: a panel for early detection, management, and risk stratification in the West Virginian population // International journal of medical sciences. 2016. № 1 (13). С. 25.
121. Stanley T. L. [и др.]. TNF- α antagonism with etanercept decreases glucose and increases the proportion of high molecular weight adiponectin in obese

subjects with features of the metabolic syndrome // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011. № 1 (96). С. 146–150.

122. Strasser B., Siebert U., Schobersberger W. Resistance training in the treatment of the metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of the effect of resistance training on metabolic clustering in patients with abnormal glucose metabolism // *Sports Medicine*. 2010. (40). С. 397–415.

123. Su X., Kong Y., Peng D. New insights into apolipoprotein A5 in controlling lipoprotein metabolism in obesity and the metabolic syndrome patients // *Lipids in Health and Disease*. 2018. № 1 (17). С. 174.

124. Trauner M. [и др.]. Potential of nor-ursodeoxycholic acid in cholestatic and metabolic disorders // *Digestive Diseases*. 2015. № 3 (33). С. 433–439.

125. Troisi G. [и др.]. The treatment with ursodeoxycholic acid in elderly patients affected by NAFLD and metabolic syndrome: a case-control study // *La Clinica terapeutica*. 2013. № 3 (164). С. 203–207.

126. Ulloque-Badaracco J. R. [и др.]. Association of apolipoproteins and lipoprotein(a) with metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis // *Lipids in Health and Disease*. 2023. № 1 (22). С. 98.

127. Vang S. [и др.]. The unexpected uses of urso- and tauroursodeoxycholic acid in the treatment of non-liver diseases // *Global advances in health and medicine*. 2014. № 3 (3). С. 58–69.

128. Vargas E., Joy N. V., Sepulveda M. A. C. *Biochemistry, insulin metabolic effects* StatPearls Publishing, 2021.

129. Wallenfeldt K. [и др.]. Apolipoprotein B/Apolipoprotein A-I in Relation to the Metabolic Syndrome and Change in Carotid Artery Intima-Media Thickness During 3 Years in Middle-Aged Men // *Stroke*. 2004. № 10 (35). С. 2248–2252.

130. Weisberg S. P. [и др.]. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue // *The Journal of clinical investigation*. 2003. № 12 (112). С. 1796–1808.

131. Weiss R., Bremer A. A., Lustig R. H. What is metabolic syndrome, and why are children getting it? // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2013. № 1 (1281). С. 123–140.

132. Yaribeygi H. [и др.]. Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms // *Journal of cellular physiology*. 2019. № 6 (234). С. 8152–8161.

133. Yates T. [и др.]. Association between change in daily ambulatory activity and cardiovascular events in people with impaired glucose tolerance (NAVIGATOR trial): a cohort analysis // *The Lancet*. 2014. № 9922 (383). С. 1059–1066.

134. Ye J. Mechanisms of insulin resistance in obesity // *Frontiers of medicine*. 2013. (7). С. 14–24.

135. Yun J. E. [и др.]. Serum leptin is associated with metabolic syndrome in obese and nonobese Korean populations // *Metabolism*. 2010. № 3 (59). С. 424–429.

136. Zimmet P. [и др.]. Etiology of the Metabolic Syndrome: Potential Role of Insulin Resistance, Leptin Resistance, and Other Players // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1999. № 1 (892). С. 25–44.

137. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases // *International journal of molecular sciences*. 2014. № 7 (15). С. 11324–11349.