

На правах рукописи



МУРАШЕВ
Борис Юрьевич

**РОЛЬ МЕДИАТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ
МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА**

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

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2015

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

Научные руководители:

Рязанцева Наталья Владимировна – доктор медицинских наук, профессор

Новицкий Вячеслав Викторович – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ

Официальные оппоненты:

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

Пинхасов Борис Борисович – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории эндокринологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины» (г. Новосибирск)

Ведущая организация:

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

Защита диссертации состоится: «___» _____ 2015 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.01 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России и на сайте <http://www.ssmu.ru>
Автореферат разослан «___» _____ 2015 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Петрова Ирина Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Согласно современным представлениям, метаболический синдром (МС) – это комплекс метаболических и гормональных изменений, тесно связанный с риском развития и тяжелого течения ряда распространенных социально-значимых заболеваний, главным образом, атеросклероза и сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа). В последние два десятилетия метаболический синдром стал едва ли не самой изучаемой формой патологии, диагностика, лечение и профилактика которой представляет важную проблему для здравоохранения большинства экономически развитых стран.

Результаты хорошо организованных масштабных эпидемиологических исследований свидетельствуют о большой распространенности метаболического синдрома, его признаки обнаруживают у каждого пятого жителя планеты [Isomaa B. et al., 2001; Henry R. 2001; Бутрова С.А. и соавт., 2004]. Нередко к их числу относят лиц активного трудоспособного возраста [Zimmet P. et al., 2003]. Поскольку это состояние является потенциально обратимым, то при своевременной диагностике и направленной коррекции можно добиться исчезновения его проявлений и, соответственно, уменьшения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2 типа - основных причин высокой смертности населения [Морозов И.А., 2003; Маколкин В.И., 2010].

Представления о метаболическом синдроме подошли в настоящее время к своеобразному кризису, связанному с «перепроизводством» непрерывно обновляющейся информации о возможных его проявлениях и отсутствием общепринятой доказанной концепции патогенеза [Зайчик А.Ш., 2007; Майданник В.Г., 2014]. Эксперты ВОЗ признают приоритетными дальнейшее исследование патогенеза метаболического синдрома и поиск ключевых факторов, консолидирующих отдельные его компоненты, спектр которых непрерывно расширяется [Доклад Комитета экспертов ВОЗ, 2010].

В последнее время в литературе широко обсуждается новая концепция об ассоциации хронического вялотекущего воспаления с инсулинорезистентностью и абдоминальным ожирением, опосредованным участием цитокинов и белков острой фазы, вырабатываемых печенью в ответ на стимуляцию цитокинами. Трактовка значимости воспаления в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний (ИБС, СД 2 типа и др.) существенно расширилась и охватывает не только локальные воспалительные реакции (эндотелий сосудов и жировая ткань), но и системное воспаление, которое, в отличие от локального, более демонстративно и доступно для исследования в условиях клиники. Прямая связь выраженности основных клинико-лабораторных проявлений метаболического синдрома, а также риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и СД 2 типа с уровнем маркеров системного воспаления убедительно показана в многочисленных исследованиях [Weisberg S.P. et al., 2003; Tan S.E. et al., 2004; Trayhurn P. et al., 2005; Шварц В., 2009; Груздева О.В., 2015]. Однако до сих пор не ясно, отражает ли хроническое воспаление наличие уже сформировавшихся нарушений или принимает непосредственное участие в

патогенезе метаболического синдрома. В качестве маркеров системного воспалительного ответа при метаболическом синдроме и ассоциированных с ним заболеваниях рассматривают такие показатели как С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, фактор некроза опухоли α (TNF- α), интерлейкин-6 (IL-6).

Абдоминальное ожирение занимает особое место в патогенезе метаболического синдрома. Согласно дефинициям Международной диабетической федерации (IDF) и Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), абдоминальное ожирение является обязательным компонентом метаболического синдрома [Бутрова С.А., 2001].

Считается, что висцеральная жировая ткань сама вовлекается в процесс воспаления, и ее клетки, находясь в метаболически активном состоянии, способны синтезировать и выделять в кровь высокоактивные вещества - адипокины, в том числе и провоспалительные цитокины, поддерживая таким образом системный воспалительный ответ. Источником провоспалительных цитокинов являются не только адипоциты, но и макрофаги, образующиеся из моноцитов, внедрившихся из крови в жировую ткань, а также лимфоциты [Nishimura S. et al., 2009]. Изучение клеточных и молекулярных основ цитокиновой регуляции системного воспалительного ответа при метаболическом синдроме является одним из актуальных вопросов современной медицины. Решение его будет иметь не только фундаментальное значение, но и способствовать повышению качества диагностики метаболического синдрома, а также откроет перспективы для разработки новых патогенетически обоснованных подходов к лечению этой патологии и расшифровке механизмов действия уже применяемых в клинической практике фармакологических препаратов [Мамедов М.Н. 2004, 2005].

Степень разработанности. Вклад воспаления жировой ткани при абдоминальном ожирении в системный воспалительный ответ при метаболическом синдроме до конца не изучен. Нуждается в уточнении, в частности, роль функциональной активности мононуклеарных лейкоцитов крови и клеток жировой ткани (адипоцитов, МСК) в поддержании воспалительного процесса.

Цель исследования. Установить роль функциональной активности мононуклеарных лейкоцитов крови и клеток висцеральной жировой ткани (адипоцитов, МСК) в патогенезе воспаления при метаболическом синдроме.

Задачи исследования:

1. Определить уровень спонтанной продукции провоспалительных (TNF- α , IFN- γ , MCP-1, IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов и активных форм кислорода мононуклеарными лейкоцитами крови и охарактеризовать их субпопуляционный состав у пациентов с метаболическим синдромом.
2. Установить роль функциональной активности клеток жировой ткани: продукции адипокинов (лептин, адипонектин, висфатин, резистин), цитокинов (TNF- α , IFN- γ , MCP-1, IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10) и активных форм кислорода в механизмах метаболического синдрома и ассоциированного с ним воспаления.

3. Определить механизм плейотропного противовоспалительного действия аторвастатина при метаболическом синдроме.

Научная новизна. Получены новые знания фундаментального характера о роли повышения спонтанной продукции цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-2, TNF- α , IFN- γ и MCP-1) и АФК мононуклеарными лейкоцитами крови, а также роли CD4+лимфоцитов в патогенезе метаболического синдрома и сопряженного с ним воспаления.

Впервые показано, что в патогенезе воспалительного процесса и усиления свободнорадикального окисления при метаболическом синдроме большое значение имеет дисбаланс адипокинов: для женщин определяющее значение имеет гиперлептинемия, а для мужчин – гипoadипонектинемия.

Установлено, что вклад висцеральной жировой ткани в системный воспалительный ответ реализуется через способность ее клеток к повышенной продукции лептина, провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-8, MCP-1) и повышение содержания АФК.

Впервые обосновано, что в основе противовоспалительного действия аторвастатина при метаболическом синдроме лежат механизмы как связанные с его основным липидкорректирующим эффектом (снижение уровня неоптерина и спонтанной продукции IL-1 β , TNF- α , MCP-1 мононуклеарными лейкоцитами крови), так и не связанные с ним (снижение уровня СРБ, адипокинов и продукции IL-6 и АФК мононуклеарными лейкоцитами крови). Впервые в эксперименте *in vitro* обнаружено непосредственное ингибирующее действие аторвастатина на продукцию IL-6 и MCP-1 мононуклеарными лейкоцитами крови (патент РФ 2503400 от 10.01.2014).

Теоретическая и практическая значимость. Полученные данные существенно расширяют имеющиеся на сегодняшний день фундаментальные представления о механизмах воспаления при метаболическом синдроме.

Результаты исследования позволили идентифицировать диагностически значимую панель маркеров воспаления при метаболическом синдроме и могут быть положены в основу патогенетически обоснованных подходов к медикаментозной коррекции воспалительного процесса у данной категории больных.

Положения, выносимые на защиту:

1. Воспалительный процесс при метаболическом синдроме характеризуется не только высоким уровнем белков острой фазы (СРБ, неоптерин, фибриноген) в крови, но и повышенной функциональной активностью мононуклеарных лейкоцитов и клеток висцеральной жировой ткани (адипоцитов, МСК), проявляющейся в спонтанной продукции провоспалительных цитокинов и АФК.

2. Противовоспалительный эффект аторвастатина характеризуется снижением концентрации в сыворотке крови показателей системного воспаления (СРБ, неоптерин, мочевая кислота) и лептина, а также снижением спонтанной продукции цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α и АФК мононуклеарными лейкоцитами крови.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов обеспечена достаточным объемом материала с использованием высокоинформативных современных методов исследования. Статистическая обработка результатов исследования выполнена с помощью соответствующих методик доказательной медицины.

Результаты проведенных исследований и основные положения работы были доложены и обсуждены на Всероссийской научно-технической конференции «Энергетика, эффективность, безопасность» (Томск, 2012, 2013, 2014), Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» совместно с Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии» (Тюмень, 2012, 2013, 2014, 2015), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Сахарный диабет, метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания: современные подходы к диагностике и лечению» (Томск, 2012), VI Всероссийском конгрессе эндокринологов (Москва, 2012), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современная эндокринология: проблемы, инновации, решения» (Томск, 2013), всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 85-летию профессора Е.Н. Дормидонтова «Актуальные вопросы медицинской науки» (Ярославль, 2013).

Исследования реализованы в рамках Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009-2013 годы» («Роль нарушений межклеточной кооперации в патогенезе воспаления жировой ткани при метаболическом синдроме» (соглашение № 8601)), а также Российским фондом фундаментальных исследований «Идентификация молекулярных маркеров воспаления при метаболическом синдроме» (договор № 13-04-01225 А).

Личный вклад автора. Набор клинического материала, проведение лабораторных методов исследования, формирование базы данных результатов исследования и их интерпретация, написание текста диссертации выполнены лично автором.

Публикации. По теме диссертации опубликованы 42 работы, из них 14 полнотекстовых статей в рецензируемых журналах из перечня ВАК РФ и 14 тезисов, опубликованных в сборниках материалов конференций разного уровня, получено 2 патента на изобретения.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 174 страницах машинописного текста, содержит 41 таблицу и иллюстрирована 8 рисунками. Состоит из введения, четырех глав, выводов и списка литературы, включающего 316 источников (103 на русском и 213 на английском языках).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Методология и методы исследования. Объектом настоящего исследования явились 90 пациентов с гипертонической болезнью (ГБ), диагностированной в соответствии с положениями, отраженными в национальных руководствах по кардиологии [Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г., 2007], в сочетании с метаболическим синдромом (МС), диагностированным согласно критериям ВНОК [Мычка В.Б. и соавт., 2010], в возрасте от 21 до 70 лет (средний возраст - 56 (51;63) лет). Из них 57 человек были обследованы амбулаторно, 33 пациента – в условиях стационарного лечения в отделении хирургии. Абсолютное большинство обследованных составили женщины (85,5%, n=77). Ассоциированные с метаболическим синдромом заболевания (ИБС, СД 2 типа, ГБ) диагностировали в соответствии с положениями, отраженными в национальных руководствах по кардиологии [Беленков Ю.Н., Оганова Р.Г., 2007] и эндокринологии [Дедов И.И., Мельниченко Г.А., 2009], соответственно.

При подборе пациентов обязательно учитывались такие критерии как отсутствие осложнений СД 2 типа и ИБС, а также наличие информированного согласия на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России (регистрационный № 2854 от 09.11.11 г.).

Критериями включения явились: центральный (абдоминальный) тип ожирения – окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин, а также дополнительные критерии: артериальная гипертония (АД \geq 130/85 мм рт. ст.), повышение уровня триацилглицеролов (\geq 1,7 ммоль/л), снижение уровня ХС ЛПВП ($<$ 1,0 ммоль/л у мужчин; $<$ 1,2 ммоль/л у женщин), повышение уровня ХС ЛПНП ($>$ 3,0 ммоль/л), гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак \geq 6,1 ммоль/л), нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах \geq 7,8 и \leq 11,1 ммоль/л). Наличие у пациента центрального ожирения и двух дополнительных критериев являлось основанием для диагностирования у него метаболического синдрома.

Критериями исключения явились: возраст менее 20 и старше 70 лет, наличие острых и обострений хронических воспалительных сопутствующих заболеваний, злокачественных новообразований, системных заболеваний соединительной ткани, алкоголизма, наркомании.

Группу контроля составили 24 практически здоровых донора без признаков МС, не имевших хронических заболеваний в стадии обострения и не предъявлявших жалоб соматического характера на момент обследования.

40 пациентов с ГБ были включены в 8 - недельное открытое проспективное неконтролируемое исследование. На момент первого обследования ни один из пациентов не получал гиполипидемическую терапию. Всем больным после предварительного обследования назначался аторвастатин (липримар® – Pfizer Inc., Нью-Йорк, США) в индивидуально подобранной дозе (от 20 до 40 мг в сутки), достаточной для достижения целевого уровня липидов крови,

определяемого исходя из категории общего сердечно-сосудистого риска [Российские рекомендации (V пересмотр)]. Весь объем обследования был проведен дважды, до и после 8 - недельной терапии аторвастатином.

Материалом исследования являлись цельная венозная кровь и образцы висцеральной жировой ткани. Забор венозной крови у пациентов осуществлялся из локтевой вены утром строго натощак до начала лекарственной терапии и проведения диагностических методов исследования (рентгенография, эндоскопия, УЗИ). Клиническое обследование включало расспрос и объективные методы исследования (осмотр, пальпацию, перкуссию и аускультацию).

Для оценки степени ожирения и характера распределения жировой ткани были проведены измерения следующих антропометрических параметров: масса тела, рост, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), сагиттальный абдоминальный диаметр. Затем производили расчет следующих показателей: индекс массы тела (ИМТ) ($\text{кг}/\text{м}^2$), индекс ОТ/ОБ, объем общей жировой ткани (ООЖТ, $л = 1,36 \times \text{масса тела} / \text{рост} - 42$), объем висцеральной жировой ткани (ОВЖТ, $л = 0,731 \times \text{СД} - 11,5$), объем подкожной жировой ткани (ОПЖТ, $л = \text{ООЖТ} - \text{ОВЖТ}$) [Sjostrom C.D., 1997; Бекезин В.В., 2004]. Абдоминальный тип ожирения устанавливался при значении ОТ > 80 см для женщин и > 94 см – для мужчин, при ОТ/ОБ > 0,9 и сагиттальном абдоминальном диаметре > 25 см [Маколкин В.И., 2010; Мычка В.Б., 2010].

Клиническое обследование пациентов (n=39: n=6 – пациенты группы сравнения, не имевшие признаков МС, n=33 – пациенты с МС) хирургического отделения проводилось по специально разработанному алгоритму, направленному на выявление активности воспалительного процесса в желчном пузыре и подсчет интегрального клинического показателя (патент РФ 2503400 от 10.01.2014).

Часть биохимических показателей определяли в биохимической лаборатории ОГАУЗ «Томская районная больница» (заведующая – Л.В. Бровченко). Остальные лабораторные исследования проводились на базе НОЦ Молекулярной медицины ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России (руководитель – канд. мед. наук Е.В. Шахристова).

Определение концентрации биохимических параметров (глюкозы, ТАГ, ОХС, ЛПНП, ЛПВП, мочевой кислоты, АЛТ, АСТ, КФК, СРБ) проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе закрытого типа «HORIBA ABX Pentra 400» (Франция) с использованием наборов реагентов, готовых к применению. Для определения концентрации инсулина, резистина, лептина, адипонектина, висфатина, неоптерина, гомоцистеина в сыворотке крови использовали иммуноферментный анализ. Процедуру выполнения иммуноферментного анализа проводили согласно инструкциям соответствующих наборов тест-систем («Monobind Inc. Insulin Test System» США; «Mediagnost Resistin ELISA», Германия; «Diagnostics Biochem Canada Inc. Leptin ELISA», Канада; «Assaypro Assay Max Human Adiponectin ELISA Kit», США; «RayBio Human/Mouse/Rat Visfatin Enzyme Immunoassay Kit», США; «IBL International GMBH. Neopterin ELISA», Германия; «Axis

Homocysteine EIA», Шотландия) Для диагностики инсулинорезистентности (ИР) использовали малую модель гомеостаза (Homeostasis Model Assesment – НОМА). Значения индекса НОМА-IR более 2,77 соответствует ИР.

Фибриноген определяли хронометрическим методом по Clauss на коагулометре (ООО «ТЕХНОЛОГИЯ-СТАНДАРТ», Барнаул).

Выделение мононуклеарных лейкоцитов крови* выполняли согласно методики разделения популяций клеток крови методом градиентного центрифугирования в стерильных условиях [Натвиг Дж. и соавт., 1980; Хаитов Р.М. и соавт., 1995; Тотолян А.А. и соавт., 2002].

Для получения супернатантов выделенные мононуклеарные лейкоциты ресуспендировали в полной питательной среде RPMI-1640 («Вектор-Бест», Новосибирск), стандартизировали количество клеток в суспензии до 1×10^6 /мл и культивировали в стерильных флаконах с полной культуральной средой в присутствии 1 μ M аторвастатина (липримар[®] - Pfizer Inc., Нью-Йорк, США). Клетки инкубировали в течение 24 ч при температуре 36,6 °C и 5% CO₂ без митогена [Хаитов Р.М. и соавт., 1995; Рыжикова С.Л. и соавт., 2009; Blashke S., 2009]. Для сравнения служили интактные пробы без внесения аторвастатина.

Определение субпопуляционного состава мононуклеарных лейкоцитов периферической крови путем оценки экспрессии CD-маркеров мононуклеарными лейкоцитами крови проводили методом проточной цитофлуориметрии непосредственно в день выделения (ex vivo) и после инкубации в описанных выше условиях (in vitro).

Экспрессию CD-маркеров на поверхности клеток детектировали с помощью лазерного проточного цитофлуориметра FACS Canto II («Becton Dickinson», США). Полученный результат выражали в процентах от общего числа клеток. Уровень АФК в клетке детектировали на FL-1 канале проточного цитофлуориметра FACS Canto II («Becton Dickinson», США), регистрируя флуоресценцию меченых клеток при Eemis=530 нм и рассчитывали как отношение суммарной интенсивности свечения к количеству мононуклеарных лейкоцитов. Результаты исследования выражали в условных единицах (усл.ед.). [Дамбаева С.В. и соавт., 2001].

Процедуру выделения клеток ВЖТ** осуществляли в стерильных условиях. Фрагмент ЖТ, объемом 0,4 мл, помещали в стерильные пенициллиновые флаконы, заливали 5 мл полной питательной среды DMEM («Биолот», Россия), культивировали в CO₂-инкубаторе MCO-5AC («Sanyo», Китай) при температуре 37 °C в течение 24 ч. Выделение адипоцитов проводили по методике M. Rodbell (1964), K. Yang (2008), выделение МСК – по методике G.E. Jones (1996).

Для определения концентрации цитокинов (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ , TNF- α , MCP-1) в супернатантах культур мононуклеарных лейкоцитов крови, а также адипоцитов и МСК ВЖТ использовали твердофазный иммуноферментный «сэндвичевый» метод согласно

* Исследование проведено совместно с к.м.н, докторантом кафедры патофизиологии Сиб ГМУ И.Д. Беспаловой

** Исследование проведено совместно с к.м.н, докторантом кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск) И.Д. Беспаловой и с аспирантом кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск) И.А. Осиховым

инструкциям, предлагаемым производителями тест-систем («Вектор-Бест», Россия).

Статистическую обработку результатов проводили путем создания электронной базы данных с использованием пакета программ «Microsoft Office Access 2007» и последующей обработкой «STATISTICA 10.0» (StatSoft, Inc., USA). Качественные признаки представлены в виде n, % (число больных с данным признаком, процент от их количества в группе соответственно), количественные данные - в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD) при условии нормального распределения данных и в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей [Me (LQ; UQ)] – при отсутствии нормального распределения переменных. Проверку нормальности распределения проводили методом Шапиро-Уилка. При сравнении средних групповых независимых количественных признаков применяли непараметрический тест Манна-Уитни. Статистическую значимость различий между зависимыми переменными оценивали с помощью W-теста Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для оценки статистической взаимосвязи между двумя показателями вычисляли коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С целью оценки степени выраженности метаболических нарушений у пациентов с метаболическим синдромом (МС) и ассоциированных с ним заболеваниями был проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей у пациентов с МС и здоровых доноров (табл. 1).

Таблица 1

Клинико-лабораторные показатели, гормональные различия и концентрация маркеров системного воспаления в крови у пациентов с метаболическим синдромом (МС) и здоровых доноров [Me (LQ; UQ)]

Показатель	Здоровые доноры (n=24)	Пациенты с МС (n=90)
Масса тела (кг)	59,1 (55,0; 73,0)	89,00 (80,75; 104,00)*
ИМТ (кг/м ²)	22,48 (21,23; 24,42)	34,17 (30,11; 38,23)*
ОТ (см)	72,0 (68,0; 87,5)	106,0 (94,5; 113,0)*
ОБ (см)	95,5 (91,5; 100,0)	116,0 (109,5; 124,0)*
ОТ/ОБ	0,80 (0,72; 0,82)	0,89 (0,85; 0,94)*
СД (см)	19,0 (17,5; 20,0)	27,5 (25,0; 31,0)*
ООЖТ (л)	7,61 (3,17; 9,13)	32,71 (25,25; 44,70)*
ОПЖТ (л)	2,39 (1,29; 3,12)	24,30 (17,97; 33,54)*
ОВЖТ (л)	4,85 (1,14; 7,27)	8,60 (6,78; 11,16)*
САД (мм рт. ст.)	120 (110; 120)	140 (130; 145)*
ДАД (мм рт. ст.)	80 (80; 80)	90 (80; 90)*
Глюкоза (ммоль/л)	4,98 (4,66; 5,78)	5,41 (5,00; 6,00)*
АЛТ (ед/л)	19 (13; 23)	23 (16; 31)*
АСТ (ед/л)	18 (17; 26)	20 (17; 26)
МК (ммоль/л)	214 (162; 255)	274,5 (228; 358)*

Продолжение таблицы 1

Показатель	Здоровые доноры (n=24)	Пациенты с МС (n=90)
Лактат (ммоль/л)	2,86 (2,53; 3,00)	2,82 (2,16; 3,62)
ОХС (ммоль/л)	4,24 (3,66; 4,85)	5,63 (4,85; 6,26)*
ТАГ (ммоль/л)	0,81 (0,60; 0,96)	1,54 (1,11; 2,07)*
ЛПНП (ммоль/л)	2,56 (2,23; 2,80)	3,91 (3,20; 4,57)*
ЛПВП (ммоль/л)	1,36 (1,25; 1,70)	1,31 (1,14; 1,61)
НЭЖТ (ммоль/л)	0,62 (0,41; 0,76)	0,75 (0,42; 0,96)
Инсулин (мкМЕД/мл)	9,43 (6,98; 11,67)	15,99 (11,56; 21,35)*
НОМА-IR	2,03 (1,48; 2,69)	4,07 (2,72; 5,13)*
Лептин (нг/мл)	16,59 (8,41; 22,5)	45,90 (25,39; 80,99)*
Адипонектин (нг/мл)	27,79 (23,32; 34,05)	22,21 (16,74; 28,55)*
Висфатин (нг/мл)	28,17 (20,73; 28,47)	28,24 (21,38; 28,62)
Резистин (нг/мл)	4,35 (3,46; 5,63)	5,19 (3,63; 6,83)
вч-СРБ (мг/л)	0,12 (0,00; 1,51)	2,19 (0,48; 7,05)*
Гомоцистеин (мкмоль/л)	13,64 (12,60; 14,67)	14,03 (12,08; 16,54)
Фибриноген (г/л)	2,80 (2,22; 3,40)	3,5 (3,0; 4,0)*
Неоптерин (нмоль/л)	3,20 (2,38; 5,42)	5,10 (3,59; 7,98)*

Примечание: здесь и далее (*) - групповые различия статистически значимы ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей у пациентов с МС и здоровых доноров позволил обнаружить статистически значимые различия по антропометрическим параметрам, характеризующим степень АО (масса тела, ИМТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ, СД, ООЖТ, ОПЖТ, ОВЖТ), выраженность нарушений углеводного (глюкоза, инсулин, индекс НОМА), липидного (ТАГ, ОХС, ЛПНП) и пуринового (МК) обменов. Из таблицы видно также, что концентрация лептина в сыворотке крови у пациентов с МС оказалась достоверно выше, чем у здоровых лиц, а концентрация адипонектина, напротив, была ниже, чем у здоровых доноров, что не противоречит данным литературы [Gannagé-Yared M.H. et al., 2006], при этом концентрация абсолютного большинства исследованных нами маркеров воспаления в сыворотке крови у пациентов с МС статистически значимо превышала соответствующие показатели у здоровых лиц.

Проведенный корреляционный анализ установил, что концентрация всех определявшихся белков острой фазы имела статистически значимые взаимосвязи с клинико-лабораторными признаками метаболического синдрома, но наиболее сильные определялись между уровнем СРБ и неоптерина с антропометрическими параметрами, характеризующими абдоминальное ожирение. Эти данные подтверждают точку зрения о существенной роли воспалительного процесса в патогенезе ожирения [Юренко А.В., 2008; Monteiro R., Azevedo I., 2010].

Аналогичный анализ был проведен для определения взаимосвязей гормональной активности жировой ткани с компонентами МС и маркерами

системного воспаления. Оказалось, что наибольшее количество положительных сильных взаимосвязей с клинико-лабораторными признаками МС имеет уровень лептина в сыворотке крови. Эти результаты соответствуют данным литературы, в которых продемонстрирована роль гиперлептинемии в патогенезе МС и ассоциированных с ним заболеваний [Beltowski J., 2006; Драпкина, О.М. и др., 2011]. Обращала на себя внимание также установленная положительная взаимосвязь уровня лептина с концентрацией всех определявшихся белков острой фазы.

Выявленная по итогам исследования отрицательная взаимосвязь уровня адипонектина с рядом компонентов МС, включая концентрацию СРБ, может свидетельствовать, наш взгляд, об антиатерогенном и противовоспалительном действии этого адипокина [Ouchi N., Walsh K., 2007].

Для установления роли цитокинсекретирующей способности мононуклеарных лейкоцитов крови в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний был проведен сравнительный анализ спонтанной продукции цитокинов этими клетками у пациентов с МС и у здоровых доноров (табл. 2).

Таблица 2

Концентрация цитокинов в супернатантах мононуклеарных лейкоцитов крови у пациентов с МС и здоровых доноров [Ме (LQ; UQ)]

Показатели	Здоровые доноры (n=20)	Пациенты с МС (n=46)	p
IL-1 β (пг/мл)	61,73 (27,43;153,00)	136,4 (108,1;207,4)*	0,0042
IL-2 (пг/мл)	0 (0;0,27)	0,267 (0;1,733)*	0,0339
IL-4 (пг/мл)	3,06 (1,11;4,73)	1,71 (0,89;3,53)	0,2636
IL-6 (пг/мл)	56,68 (19,63;110,50)	340,55 (284,60;368,50)*	0,0000
IL-8 (пг/мл)	249,1 (223,9;277,1)	262,1 (247,6;284,0)	0,1108
IL-10 (пг/мл)	32,33 (21,00;37,33)	34,33 (11,35;88,30)	0,9892
IFN- γ (пг/мл)	6,40 (0,80;10,40)	9,07 (4,27;14,67)*	0,0250
TNF- α (пг/мл)	10,90 (4,21;25,07)	56,28 (18,66;87,05)*	0,0001
MCP-1 (пг/мл)	547,4 (248,0;1200,0)	1667,0 (905,4;2161,0)*	0,0024

Из табличных данных следует, что концентрации провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α , IFN- γ и MCP-1 в супернатантах мононуклеарных лейкоцитов у пациентов с МС достоверно превышали соответствующие значения у здоровых доноров, что может свидетельствовать в пользу вялотекущего воспаления.

Для установления взаимосвязи между уровнем спонтанной продукции цитокинов мононуклеарными лейкоцитами крови и клинико-лабораторными признаками МС, включая маркеры воспаления, проводился корреляционный анализ, результаты которого дали основания утверждать, что все определявшиеся цитокины оказались взаимосвязаны с признаками МС, при этом некоторые из них (IL-1 β , IL-6, TNF- α , и MCP-1) имели положительную взаимосвязь с маркерами системного воспаления.

Обращала на себя внимание также статистически значимая взаимосвязь уровня спонтанной продукции TNF- α и MCP-1 и концентрации лептина в сыворотке крови, что может характеризовать провоспалительные свойства этого адипокина [Li J. et al., 2006].

Поскольку иммунная система избирательно вовлекает в реакцию иммунного ответа иммунокомпетентные клетки, которые, в свою очередь, экспрессируют рецепторы к определенным антигенам, нами была проведена оценка презентации CD-маркеров мононуклеарными лейкоцитами крови (CD4+, CD8+ лимфоциты и CD36+ моноциты) у пациентов с МС (табл. 3). Обнаружено, что удельный вес CD4+ лимфоцитов (*ex vivo*, *in vitro*) у пациентов с МС оказался статистически значимо выше, чем у здоровых лиц, однако медианы этого показателя у обследованных сравниваемых групп наблюдения не превышали нормальные значения [Хаитов Р.М., 2006]. Для оценки функциональной активности мононуклеарных лейкоцитов определяли уровень спонтанной продукции АФК моноцитами и лимфоцитами крови. Исходя из представленных в таблице данных, уровень продукции АФК лимфоцитами и моноцитами (*in vitro*) у пациентов с МС оказался статистически значимо выше, чем у здоровых доноров. Обращал на себя внимание и тот факт, что уровень спонтанной продукции АФК моноцитами значительно превышал уровень спонтанной продукции АФК лимфоцитами.

Таблица 3

Субпопуляционный состав мононуклеарных лейкоцитов крови и продукция мононуклеарными лейкоцитами крови АФК у пациентов с метаболическим синдромом и здоровых доноров [Me (LQ; UQ)]

Показатели	Здоровые доноры (n=15)	Пациенты с МС (n=76)	p
CD4+ лимфоциты, % (<i>ex vivo</i>)	38,1 (37,5;44,6)	48,8 (39,4;55,3)*	0,025
CD4+ лимфоциты, % (<i>in vitro</i>)	42,4 (34,6;45,7)	47,4 (41,0;57,2)*	0,015
CD8+ лимфоциты, % (<i>ex vivo</i>)	36,2 (25,4;38,2)	32,9 (30,0;38,6)	0,964
CD8+ лимфоциты, % (<i>in vitro</i>)	40,2(30,0;42,9)	37,4 (31,6;43,6)	0,602
CD36+моноциты, % (<i>ex vivo</i>)	99,9 (99,5;100,0)	100,0 (99,8;100,0)	0,372
CD36+моноциты, % (<i>in vitro</i>)	98,6 (98,3;99,3)	97,4 (92,5;98,9)	0,316
Уровень АФК, усл. ед. (<i>ex vivo</i>)			
- лимфоциты	0,178 (0,130;0,297)	0,213 (0,136;0,546)	0,429
- моноциты	0,867 (0,555;1,098)	0,817 (0,531;2,047)	0,769
Уровень АФК, усл. ед. (<i>in vitro</i>)			
- лимфоциты	0,115 (0,093;0,136)	0,189 (0,125;0,321)*	0,001
- моноциты	0,723 (0,491;0,989)	1,317 (0,819;2,588)*	0,000

Для определения участия в патогенезе МС перечисленных выше популяций мононуклеарных лейкоцитов был проведен корреляционный анализ, результаты которого показали, что удельный вес CD4+ лимфоцитов (*ex vivo*; *in vitro*) имел прямую взаимосвязь с большим числом компонентов МС (степенью АО, уровнем АД, выраженностью нарушений углеводного и липидного

обменов), что согласуется с данными других исследователей [Phillips A.C., 2010].

Результаты корреляционного анализа взаимосвязей между уровнем спонтанной продукции АФК мононуклеарными лейкоцитами крови и клинико-метаболическими проявлениями МС позволили установить, что уровень спонтанной продукции АФК мононуклеарными лейкоцитами крови (*in vitro*) имел положительные корреляционные взаимосвязи с большинством клинико-лабораторных симптомов МС. Кроме того, были выявлены сильные положительные корреляционные взаимосвязи между уровнем спонтанной продукции АФК мононуклеарными лейкоцитами крови (*ex vivo*) и концентрацией инсулина в сыворотке крови и индексом НОМА-IR.

Обращала на себя внимание также положительная корреляция между уровнем спонтанной продукции АФК мононуклеарными лейкоцитами и концентрацией лептина, что характеризует этот гормон жировой ткани как индуктор окислительного стресса [Клебанова Е.М. и др., 2010]. Поступление в кровь АФК способствует выработке и выделению провоспалительных цитокинов и медиаторов воспаления [Кулинский В.И., 1999].

Корреляционный анализ позволил установить также взаимосвязь уровня спонтанной продукции АФК мононуклеарными лейкоцитами крови (*in vitro*) с уровнем спонтанной продукции цитокинов IL-2 и MCP-1 (коэффициент корреляции составил $r=0,297$ и $r=0,336$, соответственно; $p<0,05$). Были обнаружены также положительные корреляционные взаимосвязи между уровнем спонтанной продукции АФК моноцитами (*in vitro*) и провоспалительного цитокина TNF- α ($r=0,348$), MCP-1 ($r=0,435$), IL-2 ($r=0,359$) и с IL-6 ($r=0,328$); $p<0,05$.

Известно, что существуют особенности гормональной активности жировой ткани у мужчин и женщин [Беляева О.Д. и др., 2009]. Логично было предположить, что это может повлиять на характер взаимосвязей между гормональной активностью жировой ткани и выраженностью проявлений МС. В условиях наших исследований гиперлептинемия была обнаружена и у мужчин, и у женщин с метаболическим синдромом. Однако у женщин уровень лептина и адипонектина в сыворотке крови оказался значительно выше, чем у мужчин, что можно связать, на наш взгляд, с гендерными особенностями распределения жировой ткани и влиянием половых гормонов [Беляева О.Д. и соавт., 2009]. Существенных различий концентрации других адипокинов у пациентов сравниваемых групп наблюдения не обнаруживалось.

Результаты корреляционного анализа показателей, характеризующих гормональную активность жировой ткани и клинико-лабораторных признаков МС, включая концентрацию маркеров воспаления в сыворотке крови у пациентов с МС, разделенных по полу, показали наличие у мужчин положительных корреляционных взаимосвязей уровня лептина и отрицательных взаимосвязей концентрации адипонектина в сыворотке крови с большим количеством клинико-лабораторных признаков МС и уровнем маркеров системного воспаления; у женщин обращали на себя внимание положительные взаимосвязи концентрации лептина в сыворотке крови с

большей частью клинико-лабораторных признаков МС и всеми изученными маркерами системного воспаления, при этом практически отсутствовали взаимосвязи указанных показателей с уровнем адипонектина в сыворотке крови.

При сравнительном анализе корреляционных матриц, характеризующих взаимосвязи гормональной активности жировой ткани, презентации CD-маркеров и уровня спонтанной продукции АФК мононуклеарными лейкоцитами крови у мужчин и женщин, обращал на себя внимание тот факт, что у мужчин с МС уровень концентрации адипонектина имел отрицательную корреляционную взаимосвязь с уровнем спонтанной продукции АФК моноцитами ($r=-0,636$), у женщин с МС отмечались положительные корреляционные взаимосвязи между концентрацией лептина, удельным весом CD4+ лимфоцитов (*ex vivo*) ($r=0,365$) и уровнем спонтанной продукции АФК лимфоцитами ($r=0,603$) и моноцитами ($r=0,524$); а также была установлена взаимосвязь концентрации висфатина с удельным весом CD4+ лимфоцитов (*ex vivo*) ($r=0,445$) и CD36+моноцитов ($r=0,388$). Тот факт, что у женщин не было выявлено корреляций между CD4+лимфоцитами, CD36+моноцитами с уровнем адипонектина, можно объяснить, на наш взгляд, изначально высоким уровнем этого адипокина в сыворотке крови.

Для определения гендерных особенностей участия адипокинов в патогенезе воспаления при МС был проведен анализ корреляционных взаимосвязей между концентрацией адипокинов в сыворотке крови и содержанием цитокинов в супернатантах мононуклеарных лейкоцитов крови у пациентов, разделенных по полу. Полученные данные позволяют утверждать, что из всех цитокинов только концентрация TNF- α и MCP-1 имела взаимосвязь с дисбалансом адипокинов у пациентов обеих сравниваемых групп. При этом у мужчин уровень спонтанной продукции этих цитокинов был связан с гипoadипонектиемией, а у женщин – с гиперлептинемией.

Обнаруженные нами гендерные особенности взаимосвязи гормональной активности жировой ткани и маркеров воспаления могут быть приняты во внимание при разработке патогенетических подходов к коррекции воспалительного процесса при метаболическом синдроме.

Таким образом, воспалительный процесс при МС характеризуется не только повышенным уровнем маркеров системного воспаления в крови, но и их взаимосвязью с показателями нарушенного метаболизма и дисбалансом адипокинов.

Одним из приемов, позволяющих охарактеризовать провоспалительные свойства жировой ткани, является оценка спонтанной продукции цитокинов клетками жировой ткани. С этой целью нами был проведен сравнительный анализ концентрации цитокинов в супернатантах биоптатов ЖТ и выделенных ее клеточных популяций (адипоцитов и МСК) у больных с МС (пациенты, оперированные по поводу ЖКБ с МС) и пациентов группы сравнения (пациенты, оперированные по поводу ЖКБ без признаков МС) (табл. 4).

Таблица 4

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

Показатели	Больные без МС	Больные МС	p
IL-1β (пг/мл)			
Биоптат ЖТ	9,84 (1,72;15,48)	32,77 (17,26;136,30)	<0,05
Адипоциты	0,10 (0;0,30)	0,18 (0,06;0,49)	>0,05
МСК	0,12 (0,04;0,30)	0,14 (0;0,54)	>0,05
IL-2 (пг/мл)			
Биоптат ЖТ	0 (0;0,4)	0 (0;0,13)	>0,05
Адипоциты	0 (0;0)	0 (0;0)	>0,05
МСК	0 (0;0)	0 (0;0)	>0,05
IL-4 (пг/мл)			
Биоптат ЖТ	2,74 (2,15;3,29)	4,62 (3,45;5,55)	>0,05
Адипоциты	2,36 (2,15;2,38)	3,77 (3,25;6,56)	>0,05
МСК	1,93 (1,63;2,36)	3,83 (3,27;5,01)	>0,05
IL-6 (пг/мл)			
Биоптат ЖТ	329,7 (284,3;343,9)	313,0 (284,6;329,7)	>0,05
Адипоциты	0 (0;0)	0 (0;0,26)	>0,05
МСК	0,82 (0;6,29)	0,36 (0;5,39)	>0,05
IL-8 (пг/мл)			
Биоптат ЖТ	212,5 (30,6;249,1)	281,5 (240,6;313,4)	<0,05
Адипоциты	2,13 (0,01;4,92)	5,42 (0,91;9,66)	>0,05
МСК	2,92 (0,43;8,63)	5,20 (2,38;8,26)	>0,05
IL-10 (пг/мл)			
Биоптат ЖТ	28,33 (22,33;50,88)	25,00 (8,75;40,67)	>0,05
Адипоциты	—	—	—
МСК	—	—	—
IFN-γ (пг/мл)			
Биоптат ЖТ	7,74 (5,83;8,20)	6,39 (2,93;8,31)	>0,05
Адипоциты	6,32 (4,34;6,97)	5,16 (4,27;8,31)	>0,05
МСК	6,20 (4,86;6,79)	5,45 (3,60;6,63)	>0,05
TNF-α (пг/мл)			
Биоптат ЖТ	17,47 (14,36;46,61)	17,67 (9,67;42,95)	>0,05
Адипоциты	0 (0;1,25)	0,57 (0;8,64)	>0,05
МСК	0 (0;1,21)	3,75 (0,96;10,61)	<0,05
MCP-1 (пг/мл)			
Биоптат ЖТ	98,8 (65,9;2110,5)	1322,5 (108,4;2693,5)	<0,05
Адипоциты	5,00 (0;5,54)	2,02 (0;5,00)	>0,05
МСК	5,11 (0;5,75)	5,00 (0;8,03)	>0,05

Как показали результаты проведенного исследования, жировая ткань, изолированные МСК и адипоциты способны секретировать практически все определявшиеся нами цитокины как у пациентов с метаболическим синдромом, так и в группе сравнения (пациенты, оперированные по поводу ЖКБ без признаков МС). Существенные различия в проведенном нами исследовании были обнаружены только по ряду цитокинов. Так, концентрация провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-8 и MCP-1 в супернатантах биоптатов ЖТ у больных с МС оказалась статистически значимо выше, чем у пациентов

из группы сравнения ($p < 0,05$). Обращал на себя внимание также более высокий уровень спонтанной продукции TNF- α МСК жировой ткани у пациентов с МС.

Для установления взаимосвязи провоспалительного статуса жировой ткани с проявлениями МС нами был проведен корреляционный анализ, который показал, что наибольшее число положительных взаимосвязей с компонентами МС и маркерами воспаления имеют провоспалительные цитокины IL-1 β , IL-8 и MCP-1. Этот факт может быть свидетельством участия этих цитокинов в патогенезе метаболического синдрома и связанного с ним воспалительного процесса.

Большое число отрицательных взаимосвязей спонтанной продукции IL-6 клетками жировой ткани с компонентами МС, включая концентрацию белков острой фазы в крови, может свидетельствовать о противовоспалительном эффекте этого адипокина в жировой ткани.

Для того, чтобы оценить функциональную активность МСК и адипоцитов определяли уровень спонтанной продукции АФК в клетках висцеральной жировой ткани (МСК и адипоцитах) (табл. 5), при этом установили, что выделенные нами клеточные популяции жировой ткани (адипоциты и МСК) у обследованных лиц обладают способностью к спонтанной продукции АФК. Оказалось также, что у больных с МС величина этого показателя статистически значимо превышала таковую у пациентов из группы сравнения, что подтверждает роль окислительного стресса в патогенезе воспаления жировой ткани при метаболическом синдроме.

Таблица 5

Особенности спонтанной продукции активных форм кислорода в клетках жировой ткани у больных с метаболическим синдромом и его отсутствием [Me (LQ; UQ)]

АФК (усл. ед.)	Больные без МС (n=6)	Больные с МС (n=16)	p
МСК	0,33 (0,09;0,55)	0,50 (0,22;1,06)	<0,05
Адипоциты	0,06 (0,06;0,25)	0,32 (0,13;0,49)	<0,05

В результате проведенного корреляционного анализа нами были обнаружены сильные положительные корреляции большинства определявшихся в настоящем исследовании компонентов МС и уровня продукции АФК в адипоцитах, а также максимально сильная взаимосвязь этого показателя с концентрацией СРБ в крови. Сильные обратные связи с уровнем спонтанной продукции АФК и МСК и адипоцитов с уровнем адипонектина характеризуют его антиоксидантные и противовоспалительные свойства [Onat A. et al., 2008; Hui X. et al., 2012; Heng Lin et al., 2013].

Таким образом, провоспалительный статус жировой ткани у пациентов с МС характеризуется не только ее метаболической и гормональной активностью, но и повышенной способностью к продукции провоспалительных цитокинов и статистически значимо более высоким содержанием АФК в клетках.

Факт значительной роли воспаления в патогенезе МС и ассоциированных с ним патологических процессов, установленный нами на предыдущем этапе исследования, подчеркивает актуальность поиска эффективной медикаментозной терапии, направленной на коррекцию воспалительного процесса. Одной из групп препаратов, показанных пациентам с МС для коррекции дислипидемии и обладающих противовоспалительной активностью, являются статины. Для установления механизма их противовоспалительного действия, который до конца не изучен, и установления критериев эффективности противовоспалительной терапии, нами было проведено 8-недельное проспективное открытое неконтролируемое исследование.

В таблице 6 представлены данные, позволяющие утверждать, что по значительной динамике показателей, характеризующих липидный обмен (ОХС, ТАГ, ЛПНП и НЭЖК), можно судить об эффективности проведенного лечения. Свидетельством его безопасности явилось отсутствие значительного повышения концентрации КФК, АСТ и глюкозы в сыворотке крови. Уровень АЛТ, хотя и достоверно превышал таковой до начала лечения, тем не менее, не выходил за пределы его колебаний у здоровых лиц ($p < 0,05$). Наряду с основным липидкорректирующим действием аторвастатина, обращали на себя внимание его дополнительные положительные метаболические эффекты: снижение концентрации лактата, МК, инсулина и незначительное снижение индекса НОМА-IR. Снижение уровня вч-СРБ и неоптерина в крови свидетельствует о противовоспалительном действии препарата. Что касается зарегистрированного нами в результате лечения уменьшения концентрации лептина, адипонектина и висфатина, то объяснения этому факту требуют специального изучения.

Таблица 6

Динамика уровня лабораторных показателей, спонтанной продукции цитокинов и субпопуляционного состава мононуклеарных лейкоцитов крови и продукции ими активных форм кислорода (АФК) у больных с метаболическим синдромом (* – $p < 0,05$) на фоне 8-недельного лечения аторвастатином [Me (LQ; UQ)]

Показатели	До лечения (n=39)	После лечения (n=39)
Глюкоза (ммоль/л)	5,41 (4,79;6,85)	5,63 (5,28;6,34)
ОХС (ммоль/л)	5,74 (5,00;6,26)	4,40 (3,80;5,42)*
ТАГ (ммоль/л)	1,73 (1,17;2,09)	1,33 (0,99;2,02)*
ЛПНП (ммоль/л)	3,83 (3,31;4,84)	2,54 (2,07;3,43)*
ЛПВП (ммоль/л)	1,32 (1,18;1,61)	1,37 (1,25;1,52)
НЭЖК (ммоль/л)	0,63 (0,32;0,89)	0,43 (0,27;0,59)*
МК (ммоль/л)	283,5 (224,5;366,5)	270,5 (228,5;345,0)*
Лактат (ммоль/л)	3,41 (2,69;4,10)	2,77 (2,44;3,7)*
АЛТ (ед/л)	21,5 (16,0;31,0)	29,0 (21,0;36,0)*
АСТ (ед/л)	20,5 (17,5;26,0)	21,0 (20,0;26,0)
КФК (ед/л)	99,5 (72,5;116,5)	99,0 (71,0;131,0)
вч-СРБ (мг/л)	2,35 (0,45;7,05)	1,38 (0,31;4,18)*

Продолжение таблицы 6

Показатели	До лечения (n=39)	После лечения (n=39)
Фибриноген (г/л)	3,40 (2,94;3,81)	3,37 (3,00;3,90)
Неоптерин (нмоль/л)	3,82 (2,82;6,97)	3,4 (2,86;4,84)*
Лептин (нг/мл)	44,38 (16,60;82,92)	38,47 (22,19;68,05)*
Гомоцистеин (мкмоль/л)	13,83 (12,33;15,51)	14,18 (11,40;15,53)
Адипонектин (нг/мл)	25,28 (19,07;33,46)	20,76 (14,38;25,89)*
Резистин (нг/мл)	4,58 (3,78;5,66)	4,58 (3,91;6,28)
Висфатин (нг/мл)	28,24 (21,62;28,75)	20,68 (19,62;27,93)*
Инсулин (мкМЕД/мл)	19,06 (12,40;24,06)	14,9 (12,04;21,77)*
НОМА-IR	4,72 (3,03;7,48)	4,03 (3,15;5,83)
IL-1 β , пг/мл	129,4 (97,5;186,2)	69,54 (44,78;129,80)*
IL-2, пг/мл	0,80 (0;1,99)	0,40 (0;1,33)
IL-4, пг/мл	1,41 (0,59;2,79)	1,78 (1,11;3,13)
IL-6, пг/мл	350,2 (290,6;370,1)	329,7 (135,4;352,6)*
IL-8, пг/мл	262,1 (240,2;298,6)	257,9 (240,6;277,2)
IL-10, пг/мл	34,33 (7,59;128,10)	51,17 (25,33;76,02)
IFN- γ , пг/мл	10,67 (6,93;14,93)	8,80 (1,60;13,33)
TNF- α , пг/мл	59,46 (20,49;119,50)	32,69 (15,91;54,46)*
MCP-1, пг/мл	1963,0 (989,5;2231,0)	1708,0 (657,8;2132,0)
CD4+ лимф., % (ex vivo)	55,50 (51,35;58,90)	52,40 (41,90;58,80)*
CD4+лимф., % (in vitro)	48,55 (41,50;52,10)	45,20 (40,10;51,60)*
CD8+лимф., % (ex vivo)	30,75 (28,90;34,70)	38,95 (32,25;44,70)*
CD8+лимф., % (in vitro)	30,25 (25,70;34,10)	31,80 (27,90;36,20)*
CD36+мон., % (ex vivo)	100,0 (99,9;100,0)	97,40 (89,05;99,25)
CD36+мон., % (in vitro)	100,0 (99,8;100,0)	98,20 (97,05;99,00)
Уровень АФК (усл. ед.) (ex vivo)		
- лимфоциты	0,487 (0,183;1,579)	0,151 (0,139;0,218)*
- моноциты	2,047 (0,817;2,630)	0,556 (0,447;0,821)*
Уровень АФК (усл. ед.) (in vitro)		
- лимфоциты	0,269 (0,141;0,456)	0,081 (0,061;0,135)*
- моноциты	1,412 (1,192;3,372)	0,737 (0,516;0,963)*

Анализ данных, представленных в таблице 6, свидетельствует о том, что в результате 8-недельной терапии аторвастатином уменьшилась спонтанная продукция провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и TNF- α . Отмечалось также статистически значимое снижение удельного веса CD4+ и повышение количества CD8+ лимфоцитов крови (ex vivo, in vitro), что можно объяснить иммуномодулирующим действием статинов [Palinski W., Tsimikas S., 2002; Gullu S. et al., 2005]. Зарегистрированное нами статистически значимое снижение уровня АФК в лимфоцитах и моноцитах крови (ex vivo, in vitro) у

больных этой группы может свидетельствовать об антиоксидантном эффекте препарата.

Результаты проведенного нами исследования концентрации цитокинов в супернатантах, полученных после инкубации мононуклеарных лейкоцитов крови у больных с метаболическим синдромом в течение суток с концентрацией в среде 1 μ M аторвастатина, представлены в таблице 7.

Таблица 7

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

Показатели	Исходный уровень продукции	После добавления аторвастатина	p
IL-1 β (пг/мл)	129,4 (62,9;206,0)	112,5 (64,0;161,9)	0,071
IL-4 (пг/мл)	1,93 (1,11;3,81)	3,25 (1,52;5,12)	0,875
IL-6 (пг/мл)	295,8 (85,2;357,2)	112,6 (14,9;254,7)	0,034
IL-8 (пг/мл)	258,1 (237,7;284,0)	256,2 (240,6;290,5)	0,388
IFN- γ (пг/мл)	8,00 (2,40;12,27)	2,40 (0,54;9,87)	0,533
TNF- α (пг/мл)	28,58 (11,36;77,64)	20,29 (10,06;98,65)	0,753
MCP-1 (пг/мл)	1263,0 (464,8;2045,0)	411,1 (151;913,5)	0,002
Уровень АФК, (усл. ед.)			
– лимфоциты	0,190 (0,144;0,296)	0,201(0,120;0,292)	0,555
– моноциты	1,203 (0,784;1,515)	0,985 (0,748;1,311)	0,376

Выявленные в ходе настоящего исследования статистически значимое снижение концентрации в супернатантах цитокинов IL-6, MCP-1 и тенденция к снижению уровня IL-1 β могут свидетельствовать о непосредственном ингибирующем влиянии аторвастатина на продукцию этих цитокинов. Отсутствие динамики изменения уровня продукции АФК мононуклеарными лейкоцитами крови при значительном снижении этого показателя на фоне лечения позволяет считать, что влияние статинов на продукцию АФК этими клетками является опосредованным.

Как показали результаты проведенного корреляционного анализа, снижение продукции некоторых цитокинов (IL-1 β , TNF- α , MCP-1) и уровня неоптерина и МК в сыворотке крови взаимосвязаны в той или иной степени с основным липидснижающим эффектом аторвастатина.

Таким образом, 8-недельная терапия аторвастатином приводила не только к существенному снижению уровня липидных фракций, но и способствовала снижению уровня белков острой фазы, концентрации некоторых адипокинов, уменьшению спонтанной продукции провоспалительных цитокинов и АФК мононуклеарными лейкоцитами крови.

Основные результаты диссертационного исследования схематически представлены на рисунке 1.

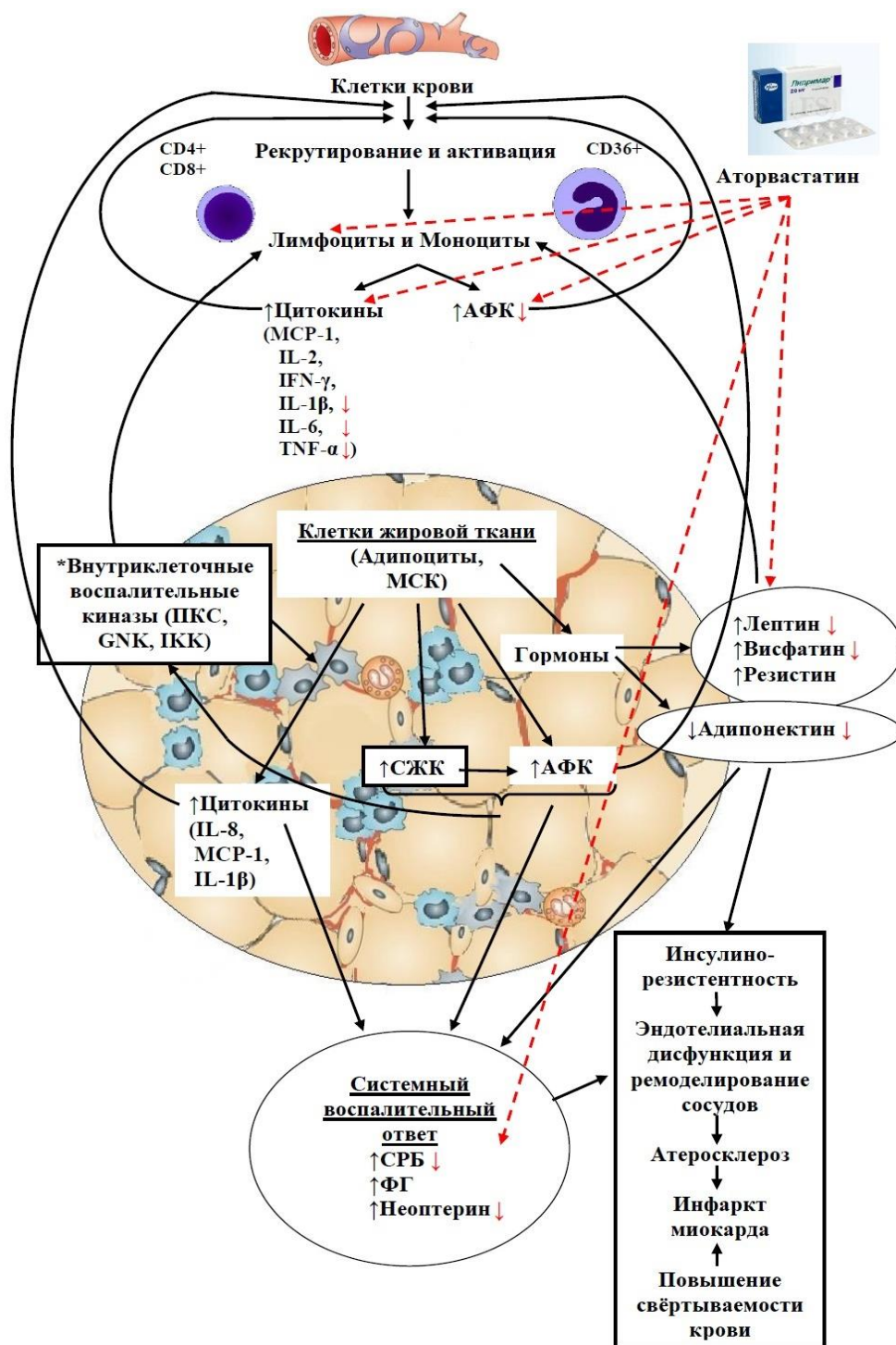


Рисунок 1. Патогенез системного воспалительного ответа при МС и противовоспалительные эффекты аторвастатина

Примечание: В прямоугольных рамках – данные литературы [Ковалева О.Н. и соавт., 2009; Itoch M. et al., 2011; Леженко Г.А. и соавт., 2012; Шварц В.Я., 2012; Olszanecka-Glinianowicz M. et al., 2012; Иванов В.В. и соавт., 2013], * – активация, красные стрелки (↓) – снижение концентрации под влиянием лечения, АФК – активные формы кислорода, СЖК – свободные жирные кислоты, ФГ – фибриноген, МСК – мезенхимальные стромальные клетки, ПКС - протеинкиназа С, IL – interleukin, IFN-γ – interferon-γ, TNF-α – tumor necrosis factor-α, MCP-1 – Monocyte Chemoattractant Protein 1, СРБ – С-реактивный белок, JNK – c-Jun N-terminal kinase, IKK – Inhibitor of kappa B kinase.

ВЫВОДЫ

1. В патогенезе воспаления при метаболическом синдроме значимую роль играет повышение функциональной активности мононуклеарных лейкоцитов крови, о чем свидетельствует повышение спонтанной продукции цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-2, TNF- α , IFN- γ и MCP-1) и АФК.
2. Воспалительный процесс при метаболическом синдроме характеризуется умеренным повышением количества CD4+ лимфоцитов, взаимосвязанным с метаболическими, гормональными нарушениями и уровнем белков острой фазы в крови.
3. В патогенезе воспалительного процесса и активации свободнорадикального окисления при метаболическом синдроме большое значение имеет дисбаланс адипокинов: для женщин определяющее значение имеет гиперлептинемия, а для мужчин – гипoadипонектинемия.
4. Висцеральная жировая ткань при метаболическом синдроме характеризуется повышенной продукцией ряда провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-8, MCP-1) и АФК, ассоциированных с увеличением концентрации в крови показателей системного воспаления (СРБ, фибриноген, неоптерин).
5. В основе противовоспалительного эффекта аторвастатина лежат механизмы как связанные с его липидкорректирующим действием (снижение уровня неоптерина и спонтанной продукции IL-1 β , TNF- α , MCP-1 мононуклеарными лейкоцитами крови), так и не связанные с ним (снижение уровня СРБ, адипокинов и продукции IL-6 и АФК мононуклеарными лейкоцитами крови).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Роль CD4-позитивных лимфоцитов в патогенезе метаболического синдрома / И.Д. Беспалова, Н.В. Рязанцева, В.В. Калюжин, Б.Ю. Мурашев, И.А. Осихов, Ю.А. Медянцеv // Кардиология на перекрестке наук: сб. материалов III междунар. конгр. / Филиал ФГБУ «НИИ Кардиологии» «Тюменский кардиологический центр». - Тюмень, 2012. – С. 34-35.
2. Взаимосвязь антропометрических показателей и метаболических нарушений у пациентов с абдоминальным ожирением / И.Д. Беспалова, Б.Ю. Мурашев, И.А. Осихов, В.В. Калюжин, Н.В. Рязанцева, Ю.А. Медянцеv // VI Всероссийский конгресс эндокринологов: сб. материалов. - Москва, 2012. – С. 266.
3. Качество жизни больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом / И.Д. Беспалова, Ю.А. Медянцеv, В.В. Калюжин, Б.Ю. Мурашев, И.А. Осихов // **Артериальная гипертензия.** – 2012. – Т. 18, № 4. – С. 304-309. ИФ РИНЦ 0,633.
4. Взаимосвязь качества жизни больных ишемической болезнью сердца с компонентами метаболического синдрома и маркерами системного воспаления / И.Д. Беспалова, Ю.А. Медянцеv, В.В. Калюжин, Н.В. Рязанцева, Б.Ю. Мурашев, И.А. Осихов, Д.С. Афанасьева // Сахарный диабет, метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания. Современные подходы к диагностике и лечению: сб. материалов Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Томск, 2012. – С. 28-29.
5. Уровень мочевой кислоты у больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с метаболическим синдромом / И.Д. Беспалова, Ю.А. Медянцеv, В.В. Калюжин, Н.В. Рязанцева, Б.Ю. Мурашев, И.А. Осихов, Д.С. Афанасьева // Сахарный диабет, метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания. Современные подходы к

- диагностике и лечению: сб. материалов Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Томск, 2012. – С. 30-31.
6. Клинико-метаболические параллели при абдоминальном ожирении / И.Д. Беспалова, Б.Ю. Мурашев, И.А. Осихов, В.В. Калюжин, Н.В. Рязанцева, Ю.А. Медянцева, Д.С. Афанасьева, С.Ю. Иванова // Сахарный диабет, метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания. Современные подходы к диагностике и лечению: сб. материалов Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Томск, 2012. – С. 32-33.
 7. Распространенность компонентов метаболического синдрома у больных сахарным диабетом 2-го типа / И.Д. Беспалова, Л.Р. Яфясова, В.В. Калюжин, Н.В. Рязанцева, Б.Ю. Мурашев, И.А. Осихов, Д.С. Афанасьева // Сахарный диабет, метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания. Современные подходы к диагностике и лечению: сб. материалов Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Томск, 2012. – С. 34-35.
 8. Пищевое поведение и качество жизни пациентов с метаболическим синдромом / И.Д. Беспалова, Ю.А. Медянцева, В.В. Калюжин, Н.В. Рязанцева, И.А. Осихов, Б.Ю. Мурашев, Д.С. Афанасьева // Энергетика: Эффективность, надежность, безопасность: сб. материалов XVIII Всерос. науч.-тех. конф. / ТПУ. – Томск, 2012. – С. 410-413.
 9. Влияние компонентов метаболического синдрома на качество жизни больных гипертонической болезнью / И.Д. Беспалова, Ю.А. Медянцева, В.В. Калюжин, Н.В. Рязанцева, И.А. Осихов, Б.Ю. Мурашев, Д.С. Афанасьева // Энергетика: Эффективность, надежность, безопасность: сб. материалов XVIII Всерос. науч.-тех. конф. / ТПУ. – Томск, 2012. – С. 416-419.
 10. Воспалительный процесс в патогенезе метаболического синдрома / Б.Ю. Мурашев, И.Д. Беспалова, Н.В. Рязанцева, В.В. Новицкий, В.В. Калюжин, Ю.А. Медянцева, И.А. Осихов, Д.С. Афанасьева // Энергетика: Эффективность, надежность, безопасность: сб. материалов XVIII Всерос. науч.-тех. конф. / ТПУ. – Томск, 2012. – С. 431-433.
 11. Роль воспаления жировой ткани в патогенезе абдоминального ожирения / И.А. Осихов, И.Д. Беспалова, Б.Ю. Мурашев, Д.С. Афанасьева // Энергетика: Эффективность, надежность, безопасность: сб. материалов XVIII Всерос. науч.-тех. конф. / ТПУ. – Томск, 2012. – С. 433-435.
 12. Системное воспаление в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний / И.Д. Беспалова, Н.В. Рязанцева, В.В. Калюжин, Д.С. Афанасьева, Б.Ю. Мурашев, И.А. Осихов // **Сибирский медицинский журнал (Иркутск)**. – 2013. – Т. 117, № 2. – С. 5-9. ИФ РИНЦ 0,183.
 13. Особенности морфологии висцеральной жировой ткани при ожирении / Д.С. Афанасьева, И.А. Осихов, Б.Ю. Мурашев // Актуальные вопросы медицинской науки: сб. науч. раб. Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 85-летию проф. Е.Н. Дормидонтова. / ЯГМА. – Ярославль, 2013. – С. 110.
 14. Морфологические особенности висцеральной жировой ткани при абдоминальном ожирении / И.Д. Беспалова, Н.В. Рязанцева, В.В. Калюжин, Д.С. Афанасьева, И.А. Осихов, А.Н. Дзюман, Б.Ю. Мурашев, И.Ю. Клиновицкий, Ю.А. Медянцева // Кардиология на перекрестке наук: сб. науч. раб. / Филиал ФГБУ «НИИ Кардиологии» «Тюменский кардиологический центр». - Тюмень, 2013. – С. 47.
 15. Влияние 8-недельной терапии аторвастатином на качество жизни больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом / И.Д. Беспалова, В.В. Калюжин, Н.В. Рязанцева, Ю.А. Медянцева, Б.Ю. Мурашев, И.А. Осихов // **Артериальная гипертензия**. – 2013. – Т. 19, № 2. – С. 125-131. ИФ РИНЦ 0,633.
 16. Клиническое значение гиперлептинемии при гипертонической болезни с метаболическим синдромом / И.Д. Беспалова, В.В. Калюжин, Н.В. Рязанцева, Ю.А. Медянцева, Б.Ю. Мурашев, И.А. Осихов // Энергетика: Эффективность, надежность, безопасность: сб. материалов XIX Всерос. науч.-тех. конф. / ТПУ. – Томск, 2013 – Т. I. – С. 314-317.

17. Роль системного воспаления в механизмах метаболического синдрома и снижении качества жизни больных гипертонической болезнью / И.Д. Беспалова, В.В. Калюжин, Н.В. Рязанцева, Ю.А. Медянцеv, Б.Ю. Мурашев, И.А. Осихов // Энергетика: Эффективность, надежность, безопасность: сб. материалов XIX Всерос. науч.-тех. конф. / ТПУ. - Томск, 2013 – Т. I. – С. 318-321.
18. Противовоспалительный эффект статинов при метаболическом синдроме / И.Д. Беспалова, В.В. Калюжин, Н.В. Рязанцева, Ю.А. Медянцеv, Б.Ю. Мурашев, И.А. Осихов // Энергетика: Эффективность, надежность, безопасность: сб. материалов XIX Всерос. науч.-тех. конф. / ТПУ. – Томск, 2013 – Т. I. – С. 321-324.
19. Роль цитокинов в патогенезе воспаления при метаболическом синдроме / Б.Ю. Мурашев, И.Д. Беспалова, Н.В. Рязанцева, В.В. Новицкий, В.В. Калюжин, Ю.А. Медянцеv, И.А. Осихов // Энергетика: Эффективность, надежность, безопасность: сб. материалов XIX Всерос. науч.-тех. конф. / ТПУ. Томск, 2013 – Т. I. – С. 347-349.
20. Особенности гормонального статуса в патогенезе воспаления жировой ткани при метаболическом синдроме / И.А. Осихов, И.Д. Беспалова, Б.Ю. Мурашев, Н.В. Рязанцева, В.В. Новицкий // Энергетика: Эффективность, надежность, безопасность: сб. материалов XIX Всерос. науч.-тех. конф. / ТПУ. – Томск, 2013 – Т. I. – С. 357-359.
21. Влияние гиперлептинемии на качество жизни больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом / И.Д. Беспалова, В.В. Калюжин, Н.В. Рязанцева, Ю.А. Медянцеv, И.А. Осихов, Б.Ю. Мурашев // **Артериальная гипертензия.** – 2013. – Т. 19, № 5. – С. 428-434. ИФ РИНЦ 0,633.
22. Протромботический статус у пациентов с метаболическим синдромом: связь с воспалением / В.В. Калюжин, О.Ф. Сибирева, И.Д. Беспалова, Е.В. Калюжина, Л.М. Ткалич, Т.А. Милованова, И.А. Осихов, Б.Ю. Мурашев // **Терапевтический архив.** – 2013 – № 10. – С. 29-33. ИФ РИНЦ 0,764.
23. Качество жизни больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом: взаимосвязь с маркерами системного воспаления / И.Д. Беспалова, В.А. Бычков, В.В. Калюжин, Н.В. Рязанцева, Ю.А. Медянцеv, И.А. Осихов, Б.Ю. Мурашев // **Бюллетень сибирской медицины.** – 2013 – Т. 12, № 6. – С. 5-11. ИФ РИНЦ 0,340.
24. Нарушения межклеточных взаимодействий в патогенезе воспаления жировой ткани при метаболическом синдроме / И.А. Осихов, И.Д. Беспалова, В.А. Бычков, Н.В. Рязанцева, В.В. Калюжин, Д.С. Афанасьева, Б.Ю. Мурашев // **Бюллетень сибирской медицины.** – 2013. – Т. 12, № 6 – С. 144-153. ИФ РИНЦ 0,340.
25. Особенности спонтанной продукции цитокинов мононуклеарными лейкоцитами крови при метаболическом синдроме / И.Д. Беспалова, Н.В. Рязанцева, В.В. Калюжин, Б.Ю. Мурашев, И.А. Осихов, Ю.А. Медянцеv, Д.С. Афанасьева // **Цитокины и воспаление.** – 2013. – Т. 12, № 4 – С. 50-55. ИФ РИНЦ 0,381.
26. Плейотропные эффекты аторвастатина и динамика показателей качества жизни пациентов с гипертонической болезнью, ассоциированной с метаболическим синдромом / И.Д. Беспалова, В.В. Калюжин, Н.В. Рязанцева, Ю.А. Медянцеv, И.А. Осихов, Б.Ю. Мурашев // **Клиническая медицина.** – 2013. – Т. 91, № 12 – С. 46-50. ИФ РИНЦ 0,573.
27. Экспрессия CD-маркеров мононуклеарными лейкоцитами крови при метаболическом синдроме / И.Д. Беспалова, Н.В. Рязанцева, Б.Ю. Мурашев, В.В. Калюжин, Ю.А. Медянцеv, И.А. Осихов // Кардиология на перекрестке наук: сб. материалов V Междунар. конгр. совм. с IX Междунар. симп. / Филиал ФГБУ «НИИ Кардиологии» «Тюменский кардиологический центр». - Тюмень, 2014. – С. 37.
28. Динамика продукции цитокинов мононуклеарами крови на фоне терапии статинами при метаболическом синдроме / И.Д. Беспалова, Н.В. Рязанцева, В.В. Калюжин, Б.Ю. Мурашев, Ю.А. Медянцеv, И.А. Осихов // Кардиология на перекрестке наук: сб. материалов V Междунар. конгр. совм. с IX Междунар. симп. / Филиал ФГБУ «НИИ Кардиологии» «Тюменский кардиологический центр». - Тюмень, 2014. – С. 38.

29. Цитокинпродуцирующая способность мононуклеарных лейкоцитов крови при метаболическом синдроме / Б.Ю. Мурашев, И.Д. Беспалова, Н.В. Рязанцева, В.В. Новицкий, В.В. Калюжин, Ю.А. Медянец, И.А. Осихов // Кардиология на перекрестке наук: сб. материалов V Междунар. конгр. совм. с IX Междунар. симп. / Филиал ФГБУ «НИИ Кардиологии» «Тюменский кардиологический центр». - Тюмень, 2014. – С. 145.
30. Особенности гормональной активности жировой ткани при метаболическом синдроме / И.А. Осихов, И.Д. Беспалова, Н.В. Рязанцева, В.В. Новицкий, Б.Ю. Мурашев // Кардиология на перекрестке наук: сб. материалов V Междунар. конгр. совм. с IX Междунар. симп. / Филиал ФГБУ «НИИ Кардиологии» «Тюменский кардиологический центр». - Тюмень, 2014. – С. 160.
31. Субпопуляции и метаболическая активность мононуклеаров крови при метаболическом синдроме / И.Д. Беспалова, Н.В. Рязанцева, В.В. Калюжин, Б.Ю. Мурашев, И.А. Осихов, Ю.А. Медянец, Д.С. Афанасьева // **Медицинская иммунология.** – 2014. – Т. 16, № 4 – С. 345-352. ИФ РИНЦ 0,355.
32. Клинико-морфологические параллели при абдоминальном ожирении / И.Д. Беспалова, Н.В. Рязанцева, В.В. Калюжин, А.Н. Дзюман, И.А. Осихов, Ю.А. Медянец, И.Ю. Клиновицкий, Б.Ю. Мурашев, Д.С. Афанасьева, В.А. Бычков // **Бюллетень СО РАМН.** – 2014. – Т. 34, № 4 – С. 51-58. ИФ РИНЦ 0,381.
33. Влияние 8-недельной терапии аторвастатином на уровень спонтанной продукции цитокинов мононуклеарными лейкоцитами крови при метаболическом синдроме / И.Д. Беспалова, Н.В. Рязанцева, В.В. Калюжин, Б.Ю. Мурашев, И.А. Осихов, Ю.А. Медянец, Д.С. Афанасьева // **Медицинская иммунология.** – 2014. – Т. 16, № 5 – С. 481-486. ИФ РИНЦ 0,355.
34. Влияние аторвастатина на провоспалительный статус (in vivo и in vitro) больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом / И.Д. Беспалова, Н.В. Рязанцева, В.В. Калюжин, Б.Ю. Мурашев, И.А. Осихов, Ю.А. Медянец // **Кардиология.** – 2014. – Т. 54, № 8 – С. 37 – 43. ИФ РИНЦ 0,939.
35. Роль гиперлептинемии в патогенезе системного воспаления при метаболическом синдроме / И.Д. Беспалова, Н.В. Рязанцева, В.В. Калюжин, Ю.А. Медянец, Б.Ю. Мурашев, И.А. Осихов // Энергетика: Эффективность, надежность, безопасность: сб. материалов XX Всерос. науч.-тех. конф. / ТПУ. – Томск, «Изд-во ТПУ», 2014. – Т. 2 – С. 202-206.
36. Антиоксидантный эффект аторвастатина при метаболическом синдроме / И.Д. Беспалова, Н.В. Рязанцева, В.В. Калюжин, Ю.А. Медянец, Б.Ю. Мурашев, И.А. Осихов // Энергетика: Эффективность, надежность, безопасность: сб. материалов XX Всерос. науч.-тех. конф. / ТПУ. – Томск, «Изд-во ТПУ», 2014. – Т. 2 – С. 206-211.
37. Гиперлептинемия в патогенезе воспаления жировой ткани при метаболическом синдроме / И.А. Осихов, И.Д. Беспалова, Н.В. Рязанцева, В.В. Новицкий, Б.Ю. Мурашев // Энергетика: Эффективность, надежность, безопасность: сб. материалов XX Всерос. науч.-тех. конф. / ТПУ. – Томск, «Изд-во ТПУ», 2014. – Т. 2 – С. 219-222.
38. Гендерные особенности взаимосвязи гормональной активности жировой ткани и провоспалительного статуса при гипертонической болезни с метаболическим синдромом / И.Д. Беспалова, Н.В. Рязанцева, В.В. Калюжин, И.А. Осихов, Б.Ю. Мурашев, Ю.А. Медянец, В.А. Рудницкий // **Бюллетень сибирской медицины.** – 2014. – Т. 13, № 5 – С. 12-19. ИФ РИНЦ 0,340.
39. Динамика продукции активных форм кислорода мононуклеарными лейкоцитами крови на фоне терапии аторвастатином при метаболическом синдроме. / И.Д. Беспалова, В.В. Калюжин, Ю.А. Медянец, Б.Ю. Мурашев, И.А. Осихов // Кардиология на перекрестке наук: сб. материалов VI Междунар. конгр. совм. с X Междунар. симп. / Филиал «НИИ Кардиологии» «Тюменский кардиологический центр». - Тюмень, 2015. – С. 37.

40. Взаимосвязь гиперлептинемии и факторов воспаления при метаболическом синдроме. / И.Д. Беспалова, В.В. Калюжин, Ю.А. Медянцеv, Б.Ю. Мурашев, И.А. Осихов // Кардиология на перекрестке наук: сб. материалов VI Междунар. конгр. совм. с X Междунар. симп. / Филиал «НИИ Кардиологии» «Тюменский кардиологический центр». - Тюмень, 2015. – С. 38.
41. **Способ клинической оценки активности воспаления при хроническом калькулезном холецистите: пат. 2503400 Рос. Федерация:** МПК А61В 5/00 (2006.01) / И.Д. Беспалова, Н.В. Рязанцева, В.В. Калюжин, Ю.А. Медянцеv, И.Ю. Клиновицкий, И.А. Осихов, Б.Ю. Мурашев. – № 2012134935/14; заявл. 15.08.2012; опубл. 10.01.2014 Бюл. № 1. – 10 с.
42. **Способ оценки активности воспаления жировой ткани при абдоминальном ожирении: пат. 2561039 Рос. Федерация:** МПК G01N 33/53 (2006.01) / И.Д. Беспалова, Н.В. Рязанцева, В.В. Калюжин, Ю.А. Медянцеv, И.Ю. Клиновицкий, И.А. Осихов, Б.Ю. Мурашев, А.Н. Дзюман. – № 2014101277/15; заявл. 16.01.2014; опубл. 20.08.2015 Бюл. № 23. – 11 с.

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление	МС – метаболический синдром
АЛТ – аланинаминотрансфераза	МСК – мезенхимальные стромальные клетки
АО – абдоминальное ожирение	НЭЖК – неэстерифицированные жирные кислоты
АСТ – аспаратаминотрансфераза	ОБ – окружность бедер
АФК – активные формы кислорода	ОВЖТ – объем висцеральной жировой ткани
ВЖТ – висцеральная жировая ткань	ОГТТ – оральнй глюкозотолерантнй тест
ВНОК – Всероссийское научное общество кардиологов	ОЖТ – общий объем жировой ткани
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения	ОТ – окружность талии
вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок	ОХС – общий холестерол
ДАД – диастолическое артериальное давление	САД – систолическое артериальное давление
ЖКБ – желчнокаменная болезнь	СД – сагиттальный диаметр
ЖТ – жировая ткань	ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ИМТ – индекс массы тела	ТАГ – триацилглицеролы
ИФА – иммуноферментный анализ	IL – interleukin
ЛПВП – липопротеины высокой плотности	IFN- γ – interferon- γ
ЛПНП – липопротеины низкой плотности	MCP-1 – Monocyte Chemoattractant Protein 1
ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности	p – статистическая значимость межгрупповых различий
ЛППП – липопротеины промежуточной плотности	TNF- α – tumor necrosis factor- α
МК – мочевак кислота	