

**САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ**

На правах рукописи

**ХУДЯКОВА**

**Наталья Валерьевна**

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ КОМПОНЕНТОВ  
МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ  
СИСТЕМУ У ЖЕНЩИН В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ**

14.01.04 – внутренние болезни

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
профессор А. Н. Шишкин

Санкт-Петербург

2014

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	6
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1. Определение и распространенность метаболического синдрома	11
1.2. Дефицит эстрогенов при метаболических нарушениях и его влияние на сердечно-сосудистую систему у женщин	14
1.3. Компоненты метаболического синдрома, их взаимодействие и влияние на сердечно-сосудистую систему у женщин	18
1.3.1. Ожирение как компонент метаболического синдрома и его влияние на сердечно-сосудистую систему	18
1.3.1.1. Вклад лептина в формирование сердечно-сосудистой патологии	23
1.3.2. Дислипидемия при метаболических нарушениях и ее влияние на сердечно-сосудистую систему	28
1.3.3. Артериальная гипертензия как компонент метаболического синдрома и ее взаимосвязь с сердечно-сосудистой патологией	30
1.3.4. Вклад нарушений углеводного обмена при метаболическом синдроме в сердечно-сосудистую заболеваемость	33
1.4. Клиническое значение дисфункции эндотелия и микроальбуминурии при метаболических нарушениях.	35
1.5. Клиническое значение метаболических нарушений в климактерии в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости	39
1.6. Заключение по обзору литературы	44
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	45
2.1. Клиническая характеристика обследованных больных	45
2.2. Методы исследования	47
2.2.1. Общеклиническое обследование	47
2.2.2. Оценка липидного обмена	48

2.2.3. Оценка углеводного обмена	49
2.2.4. Оценка гормонального статуса	50
2.2.5. Оценка основных биохимических показателей	52
2.2.6. Оценка показателей коагулограммы	53
2.2.7. Оценка эндотелийзависимой вазодилатации	53
2.2.8. Оценка маркеров эндотелиальной дисфункции	54
2.2.9. Определение толщины интима-медиа общей сонной артерии	54
2.2.10. Оценка показателей, характеризующих морфофункциональное состояние сердца	55
2.2.10.1. Эхокардиографическое исследование	55
2.2.10.1.1. Оценка типов ремоделирования миокарда	56
2.2.10.2. Суточное мониторирование электрокардиограммы	57
2.2.10.3. Суточное мониторирование артериального давления	58
2.2.11. Статистический анализ	61
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	63
3.1. Результаты сравнения возрастных показателей в группах	63
3.2. Результаты антропометрического исследования	63
3.3. Результаты сравнения качественных показателей в группах	64
3.4. Результаты исследования липидного обмена	67
3.5. Результаты исследования углеводного обмена	72
3.6. Результаты исследования основных биохимических показателей	74
3.7. Результаты исследования гормонального статуса	79
3.8. Результаты исследования показателей коагулограммы в группах	80
3.9. Оценка показателей эхокардиографического исследования	81
3.10. Оценка параметров пробы с реактивной гиперемией и маркеров дисфункции эндотелия	84
3.11. Оценка толщины интима-медиа общей сонной артерии	89
3.12. Оценка данных суточного мониторирования артериального давления	90

3.13. Оценка данных суточного мониторинга электрокардиограммы	95
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	98
ВЫВОДЫ	112
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	114
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	115

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

ИР – инсулинорезистентность

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНН – липопротеиды низкой плотности

ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности

МС – метаболический синдром

МАУ – микроальбуминурия

НТГ – нарушение толерантности к глюкозе

НГН – нарушение гликемии натощак

СД2 – сахарный диабет 2 типа

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТИМОСА – толщина интима-медиа общей сонной артерии

СРБ – С-реактивный белок

ССС – сердечно-сосудистая система

ТГ – триглицериды

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

Метаболический синдром (МС) сегодня представляет острейшую медико-социальную проблему современности и рассматривается не только как часто встречающаяся патология, но и как жизнеугрожающее состояние, поскольку сердечно-сосудистые осложнения МС являются основной причиной смерти во всем мире по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (S. Mendis et al., 2011). Актуальность проблемы кардиоваскулярной заболеваемости порождает широкомасштабные исследования и многочисленные дискуссии. Однако, единых критериев диагностики (K. G. Alberti et al., 1998, 2005, 2009; S. M. Grundy et al., 2005) и общего мнения о первопрочине метаболических нарушений в патогенезе МС (Ю. В. Зимин, 1998; Е. Н. Пивоварова и соавт., 2011; К. П. Ошакбаев и соавт., 2012; О. Д. Беяева, 2012; G. M. Reaven et al., 1996; P. J. Anderson et al., 2001) до сих пор не существует. Несмотря на большое количество противоречий в вопросах этиопатогенеза МС, вклад его компонентов в структуру сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности очевиден (В. В. Скибицкий и соавт., 2004; О. Р. Григорян и соавт., 2011; О. Ю. Шишанок, 2011; И. С. Явелов, 2012; E. L. Barrett-Connor et al., 1991; C. P. Spenser et al., 1997; S. H. Golden et al., 2002; E. S. Ford, 2004). Кроме того, большинство научных работ указывают на зависимость кардиоваскулярной патологии от количества компонентов МС (Ю. В. Жернакова, 2011, 2012). Особое внимание сегодня также уделяется гендерным особенностям при МС. Период менопаузы является сложным этапом в жизни женщины, так как отражает не только непосредственный переход к старению организма, но и сопровождается множественными метаболическими расстройствами (Е. М. Вихляева, 1998; Ю. П. Никитин, 2001; В. В. Скибицкий и соавт., 2004; Н. М. Подзолкова и соавт., 2004; Н. А. Беяков и соавт., 2005; В. П. Сметник, 2008; C. P. Spenser, 1997). У женщин в климактерическом периоде часто развивается сочетанная кардиоваскулярная патология, формирование

которой начинается с первых лет менопаузы, что существенно повышает риск фатальных осложнений (В. В. Скибицкий и соавт., 2007). В связи с этим большой интерес в настоящее время представляют метаболические нарушения при эстрогендефицитных состояниях у женщин, а также влияние отдельных компонентов МС на морфофункциональные изменения сердца. Проведенные многочисленные исследования выявляют корреляционные связи между гемодинамическими, метаболическими, гормональными факторами и состоянием сердечно-сосудистой системы (ССС) у женщин с МС (В. В. Скибицкий и соавт., 2004). Таким образом, вопросы этиопатогенеза, диагностики и тактики ведения больных с кардиологической патологией при МС в перименопаузе являются чрезвычайно актуальными в клинике внутренних болезней.

#### **Цель исследования**

Определить влияние компонентов метаболического синдрома на состояние сердечно-сосудистой системы у женщин в перименопаузе для разработки новых подходов в тактике ведения этих пациентов.

#### **Задачи исследования**

1. Изучить встречаемость компонентов МС у женщин в перименопаузе.
2. Выявить взаимосвязь ремоделирования миокарда с толщиной интима-медиа общей сонной артерии, эндотелиальной дисфункцией и ее маркерами у женщин с артериальной гипертензией (АГ) при МС в климактерии.
3. Установить связь нарушений липидного обмена с параметрами эхокардиографического исследования и толщиной интима-медиа общей сонной артерии у женщин при разнокомпонентном МС в зависимости от наличия в его составе АГ.
4. Оценить гормональный спектр (уровни инсулина, С-пептида, лептина, половых стероидов, гонадотропинов, кортизола) при разнокомпонентном МС в климактерии.

5. Изучить взаимосвязь С-реактивного белка и уровня мочевой кислоты при АГ в составе МС в перименопаузе.

6. Оценить показатели суточного мониторирования электрокардиограммы и артериального давления у женщин с разнокомпонентным МС в зависимости от наличия в его составе АГ.

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

1. У большинства женщин с МС в перименопаузе выявляется кардиоваскулярная патология. Морфофункциональные параметры сердца и сосудов ухудшаются по мере увеличения числа компонентов МС.

2. Артериальная гипертензия при метаболических нарушениях у женщин в климактерии способствует ремоделированию миокарда, нарушению эндотелийзависимой вазодилатации, увеличению значений толщины интима-медиа, нарастанию частоты нарушений ритма сердца.

3. Существуют многочисленные взаимосвязи между основными, дополнительными компонентами МС и морфофункциональными параметрами сердца и сосудов.

#### **Научная новизна работы**

Изучен вклад различных составляющих в развитие сердечно-сосудистой патологии у женщин с разнокомпонентным МС в перименопаузе. Определены особенности течения заболевания и характерные лабораторные сдвиги у данных пациентов. Впервые проведён комплексный анализ влияния отдельных компонентов МС на морфофункциональные параметры сердца и сосудов при эстрогендефицитных состояниях. У пациенток с метаболическими нарушениями и артериальной гипертензией выявлены многочисленные корреляции между показателями липидного, пуринового обменов и эхокардиографическими параметрами. У женщин с МС в перименопаузе продемонстрирована связь между сывороточной концентрацией лептина и С-пептидом, инсулином, липопротеидами низкой плотности и комплексом интима-медиа общей сонной артерии.



## **Практическая значимость работы**

Результаты настоящего исследования выявили особенности участия основных и дополнительных компонентов МС в формировании морфофункциональных нарушений сердца и сосудов у больных с метаболическими нарушениями в перименопаузе. Показано, что на состояние кардиоваскулярной системы влияет качественный и количественный состав МС. Установленные многочисленные взаимосвязи между метаболическими компонентами указывают на непосредственное и опосредованное негативное влияние на морфофункциональные параметры сердца и сосудов.

Результаты исследования указывают на необходимость ранней диагностики и лечения составляющих МС для профилактики сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. С учётом полученных данных обоснована целесообразность исследования кардиоваскулярных показателей у больных с метаболическими нарушениями в перименопаузе, в том числе на стадиях доклинических проявлений.

## **Апробация и внедрение в практику**

Результаты настоящего исследования представлялись на Всероссийской медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – Человек и его здоровье» (Санкт-Петербург, 2012; 2013 гг.), на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения» (Санкт-Петербург, 2012; 2013 гг.), на Санкт-Петербургской научно-практической конференции «Мультидисциплинарный взгляд на метаболический синдром» (Санкт-Петербург, 2012 г.), на Санкт-Петербургской научно-практической конференции «От фундаментальных наук к клинической практике» (Санкт-Петербург, 2012 г.), на Северо-Западной научной гастроэнтерологической сессии (Санкт-Петербург, 2012 г.), на 3-м съезде научного общества гастроэнтерологов России с международным участием, 17-ой Северо-

Западной научной конференции «Санкт-Петербург – фармакотерапия - 2013» и 7-го Санкт-Петербургского гепатологического конгресса (Санкт-Петербург, 2013 г.), на четырнадцатой научно-практической конференции ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России (Санкт-Петербург, 2013 г.), на научно-практической конференции «Амбулаторная медицина 21 века» (Санкт-Петербург, 2013 г.), на V Всероссийской конференции «Современные аспекты исследования качества жизни в здравоохранении» (Москва, 2013 г.).

Теоретические и практические данные, полученные в ходе проведенного исследования, внедрены в практическую деятельность в лечебных учреждениях г. Санкт-Петербурга: СПб ГБУЗ Городской больницы Святой преподобномученицы Елизаветы, СПб ГБУЗ Городской поликлинике 86 п/о 57, СПб ГБУЗ Городской поликлинике 97. Результаты исследования также используются в учебном процессе кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный университет».

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 25 печатных работ, в том числе 4 в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК РФ.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 148 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, собственных результатов, обсуждения, представленных в 4 главах, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 12 таблицами и 27 рисунками. Библиографический список литературы содержит 303 источника, из которых 77 отечественный и 226 зарубежных.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Определение и распространенность метаболического синдрома.

Метаболический синдром (МС) в настоящее время рассматривается, как сложный (составной), часто встречающийся фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сахарного диабета и гормональных нарушений (А. Н. Шишкин и соавт., 2009; Ю. В. Жернакова, 2012; R. K. Simmons et al., 2010). В разные годы экспертными комиссиями Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) (1998), Национальной Образовательной программой по холестерину (2001), Американской ассоциацией клинических эндокринологов (2002), Международной Федерацией диабета (2005), Всероссийским обществом кардиологов (2007) были предложены различные варианты критериев постановки диагноза МС. В 2009 году Международной Федерацией диабета при участии Американского национального института сердца, легких и крови, Американской ассоциации сердца, Мировой федерации сердца, Международного общества по атеросклерозу, Международного общества по изучению ожирения критерии были обновлены. Согласно новым критериям, МС может быть диагностирован при наличии любых трех из пяти нижеперечисленных признаков: гипертриглицеридемия ( $\geq 150$  мг/дл или 1,7 ммоль/л) или нормальный уровень триглицеридов (ТГ) при соответствующей терапии, гипоальфахолестеринемия ( $< 50$  мг/дл или 1,3 ммоль/л) или нормальный уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) при соответствующей терапии, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) или сахарный диабет 2 тип (СД2) по критериям ВОЗ от 1999 года, абдоминально - висцеральное ожирение (окружность талии  $> 80$  см у женщин, европеоидная раса), артериальная гипертензия (АГ) (АД  $> 130/85$  мм рт.ст. или гипотензивная терапия). С одной стороны, критерии остались прежними, но наличие абдоминального ожирения не является облигатным признаком (K. G. Alberti et al., 2009).

Все предложенные критерии диагностики МС обоснованы с позиции доказательной медицины, но, не смотря на это, на сегодняшний день являются предметом широкой дискуссии, поскольку до настоящего момента не существует единого мнения о первопричине метаболических нарушений в патогенезе МС. В настоящее время ни одна из теорий патогенеза не признана единогласно. Многими авторами поддерживается как глюкоцентрическая теория (Ю. В. Зимин, 1998; G. M. Reaven et al., 1996) так и липоцентрическая и как ее более усовершенствованная модификация – липокиновая (О. Д. Беляева, 2011; P. J. Anderson et al., 2001), но некоторые ученые относят МС к стрессиндуцированным заболеваниям (В. К. Козлов и соавт., 2010; Е. Н. Пивоварова и соавт., 2011), другие же предлагают его рассматривать с точки зрения системного хронического воспаления (К. П. Ошакбаев и соавт., 2012) и «интрацеллюлярного» Кушинга (Y. Iwasaki et al., 2008; C. A. Staab et al., 2010; M. N. Morton, 2010; B. Alfonso et al., 2013). Отсутствие единых критериев диагностики также определяет различную встречаемость МС и его составляющих (Н. А. Шостак, 2002; Е. В. Шляхто, 2007 и соавт.; О. Д. Беляева, 2011; N. P. Bindraban et al., 2008; S. N. Song et al., 2008, R. J. Barth, 2011).

Некоторыми авторами выделяется понятие «полный» МС, в состав которого входят пять основных компонентов МС и «неполный» МС, предполагающий наличие трех и четырех основных составляющих этого синдрома (А. М. Шилов и соавт., 2003). Другие же авторы считают нецелесообразным такое деление. В разные годы были предложены дополнительные критерии, сопряженные с МС, такие как микроальбуминурия (МАУ), провоспалительное и протромботическое состояния, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), гиперурикемия, синдром сонного апноэ во сне, стеатоз печени (Ю. И. Строев и соавт., 2007). Столь обширное поражение органов и систем при метаболических нарушениях определяет огромный интерес к данной проблеме врачей различных специальностей (Н. В. Иванов и соавт., 2011; E. S. Ford, 2004;

Z. Wang et al., 2012; T. Yang et al., 2012; H. A. El Azeem et al., 2013; K. Michalakis et al., 2013).

Результаты исследования INTERHEART, проведенного в 52 странах мира, показали, что МС в среднем имеет 26 % взрослого населения планеты, причем в группах от 20 до 49 лет чаще наблюдается у мужчин, от 50 до 69 - одинакова у мужчин и женщин, а в возрасте 70 лет и старше чаще встречается у женщин (Н. А. Беляков и соавт., 2005). Наиболее значимый прирост распространенности компонентов МС выявлен у мужчин в возрасте 35-44 лет, у женщин - 45-54 лет (Ю. П. Никитин и соавт., 2001). По результатам исследования, проведенного в Финляндии и Швеции МС имеет 10 % женщин без нарушений углеводного обмена, 42 % при нарушении гликемии натощак (НГН) и/или НТГ и 78 % при СД2. S. N. Song et al., (2008) также в своем исследовании подтвердил высокую частоту МС у пациентов с СД2, независимую от пола, возраста и длительности диабета. Получены данные, что высокая частота выявления отдельных компонентов МС в Северо-Западном регионе также высока в перименопаузальный период, как и в общей популяции (АГ встречалась в 58,4 %, гиперхолестеринемия – 47 %, гипергликемия – в 7,3 %, при отсутствии АГ избыточная масса тела/ожирение в 51 % случаев (26,9 % и 24,1 % соответственно) (М. Н. Копина, 2010). По другим данным ожирение в перименопаузе встречалось у 28 % женщин, со следующим соотношением: I ст. -19 %, II ст. – 6 % и III ст. – 3 %, избыточная масса тела отмечалась в 48 % случаев и лишь 24 % женщин имели индекс массы тела (ИМТ) в пределах референтных значений (О. Ю. Шишанок, 2011). С началом менопаузы значительно возрастает риск развития ССЗ и СД2 (О. Р. Григорян 2011; С. Volego et al., 2003). Кроме того, у женщин в период пери- и менопаузы, страдающих СД2, риск развития ССЗ возрастает в 3-7 раз по сравнению со здоровыми женщинами того же возраста (О. Р. Григорян 2011). P. W. Wilson et al., (1999) в своей работе показал, что при сочетании трех и более метаболических факторов, таких как АГ, ожирение, гипергликемия, гиперхолестеринемия,

гипертриглицеридемия, гипо- $\alpha$ -холестеринемия, увеличивается риск ишемической болезни сердца (ИБС) у мужчин в 2,4 раза, у женщин – в 5,9 раза. Относительный риск смерти от ИБС при СД равен 1,9 у мужчин и 3,3 - у женщин (E. L. Barrett-Connor et al., 1991). Кроме того, показано увеличение частоты выявления ССЗ в перименопаузе по мере возрастания ИМТ: ИМТ 18-24,9 – 18 %, ИМТ 25-29,9 – 24 %, ИМТ 30-34,9 – 44,4 %, ИМТ 35-39,9 – 50 %, ИМТ > 40 – 67 % (О. Ю. Шишанок, 2011). У женщин в климактерическом периоде часто развивается сочетанная кардиоваскулярная патология, формирование которой начинается с первых лет менопаузы, что существенно повышает риск фатальных осложнений (В. В. Скибицкий, 2007). По данным Фремингемского исследования, частота острых коронарных событий увеличивается в 12 раз у женщин в постменопаузе по сравнению с женщинами репродуктивного возраста. Проспективное исследование ARIC показало двукратное увеличение риска развития ишемического инсульта как у мужчин, так и у женщин с МС (S. H. Golden, 2002)

## **1.2. Дефицит эстрогенов при метаболических нарушениях и его влияние на сердечно-сосудистую систему у женщин.**

Концепция формирования менопаузального метаболического синдрома у женщин предложена С. Р. Spenser et al. в 1997 году. В ее основе лежит дефицит эстрогенов и, как следствие, абдоминальное перераспределение жировой ткани, возникновение нарушений липидного, углеводного обмена, патологические изменения в системе гемостаза, формирование инсулинорезистентности (ИР) (С. Р. Spenser et al., 1997). Примерно 60-65 % женщин перименопаузального периода имеют резкое увеличение массы тела (И. Г. Шестакова, 2001; А. Н. Шишкин и соавт., 2002, В. П. Сметник и соавт., 2003, О. Р. Григорян и соавт., 2007, 2011; О. Ю. Шишанок, 2011; А. Т. Раисова, 2012, P. Collins et al., 2007), запускающее каскад патологических процессов в организме, приводящих к формированию МС. Е. Т. Poelhman и А. Tchernof (1998) показано, что у женщин после 48 лет

снижается скорость базального метаболизма на 4-5 % за каждое десятилетие, что требует повышенного контроля за массой тела у женщин данной возрастной группы для предотвращения развития ожирения. Исследования показывают, что характер отложения жира в менопаузе не зависит от степени ожирения и возраста, а зависит только от прекращения функции яичников: в ранней постменопаузе объем жира в области бедер больше на 36 %, а объем интраабдоминального жира – на 49 % по сравнению с женщинами с сохранной функцией яичников (М. А. Репина, 2003). Подтверждена четкая взаимосвязь в постменопаузальном периоде количества висцеральной жировой ткани с уровнем триглицеридемии (М. Rendell et al., 2001, А. Hernandez-Ono et al., 2001),  $\alpha$ -холестеринемии (А. Hernandez-Ono et al., 2001), гликемией натощак (А. Hernandez-Ono et al., 2001) и чувствительностью к инсулину (М. Rendell et al., 2001., М. Brochu et al., 2000). О. Ю. Шишанок (2011) также выявила положительную корреляцию уровня холестерина и ТГ плазмы крови по отношению к ИМТ у женщин в перименопаузальном периоде. Однако, другими исследователями показано большее увеличение уровня тощакковой глюкозы, ИМТ и более выраженные изменения липидного спектра у женщин в пременопаузе с АГ в сравнении с женщинами с АГ в постменопаузе (А. Г. Мартынова и соавт., 2008).

Экспериментально показано, что эстрогены оказывают на ССС как прямой эффект, влияя на эндотелий сосудов и кардиомиоциты, так и опосредованный эффект, посредством воздействия на липидный, углеводный обмена и систему гемостаза. Перименопаузальный период, как эстроген-дефицитное состояние, способствует усугублению дисфункции эндотелия за счет нарушения синтеза оксида азота и стимуляции открытия кальциевых каналов в клеточных мембранах гладкомышечных клеток сосудов, увеличению жесткости сосудистой стенки, проявляющейся показателями меньшей податливости и большей скоростью пульсовой волны, увеличению образования коллагена в сосудистой стенке, приводящей к изменению соотношения эластин/коллаген и пролиферации гладкомышечных клеток

(В. П. Сметник, 2002; А. Н. Бритов и соавт., 2002; L. Sjoberg et al., 2005). Сегодня активно обсуждается вопрос взаимодействия гипоестрогении с миокардиальной перестройкой. Данные литературы указывают на то, что эстрогены обладают кардиопротективным действием вследствие модулирования синтеза фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) воспалительными клетками, тем самым предотвращая активацию кардиальных фибробластов, запускающих процессы ремоделирования (J. L. McLarty et al., 2013). Другие данные говорят о том, что заместительная гормонотерапия (ЗГТ) не играет важной роли в развитии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) в климактерии (S. Schwarz et al., 2010). Интересным является тот факт, что воспалительные элементы, вовлеченные в процессы перестройки сердечной мышцы такие как тучные клетки (S. Nicovani et al., 2002), макрофаги (S. Capellino et al., 2006; L. Lui et al., 2013), Т-клетки (J. Tornwall et al., 1999), имеют эстрогеновые рецепторы. Многочисленные данные также указывают о влиянии гипоестрогении на секрецию провоспалительных цитокинов (T. Suzuki et al., 2008; M. P. Corcoran et al., 2010). Кроме того, в литературе описывается воздействие половых стероидов на нуклеарный фактор каппа-В (Nf- $\kappa$ B) (J. Li et al., 2008; L. Lui et al., 2013), участвующий не только в регуляции воспалительного процесса, но и в процессах метаболизма в кардиомиоцитах. Считается, что данный транскрипционный фактор, воздействуя на ключевой фермент в функционировании цикла глюкоза/жирные кислоты пируватдегидрогеназу киназу-4, способствует гипертрофическому процессу в миокарде (X. Palomer et al., 2011).

Дефицит эстрогенов также приводит к активации ренин-ангиотензиновой системы, в результате чего повышаются активности ренина плазмы и ангиотензинпревращающего фермента, увеличиваются в крови уровни ангиотензина-2, и количество рецепторов к нему. Кроме того, описано модулирование 17-в-эстрадиолом фибробласт-опосредованной миокардиальной перестройки за счет ингибирующего эффекта данного



эстрогена на ангиотензин-2 (J. A. Stewart et al., 2006; M. Wu et al., 2009). Также обсуждается роль ангиотензина-2 в ремоделировании миокарда. Нет однозначного ответа на вопрос является ли пролиферативное воздействие пептида на кардиальные фибробласты непосредственным, вследствие триггерного влияния на митогенез, или же опосредованным, через стимуляцию синтеза ростовых факторов и цитокинов, активацию белков внеклеточного матрикса (F. Bouzeghrane et al., 2002).

Наступление менопаузы также способствует активации симпатической нервной системы. Гиперкатехоламинемия приводит к увеличению частоты сердечных сокращений и повышению сосудистого тонуса. Экспериментально доказано, что введение эстрогенов женщинам после перенесенной овариэктомии устраняет проявления симпатикотонии (О. Р. Григорян и соавт., 2007). При гиперинсулинемии у женщин в менопаузе, не получающих заместительную гормонотерапию половыми стероидами увеличивается агрегационная способность тромбоцитов: концентрации цАМФ и цГМФ в тромбоцитах снижаются, увеличивается синтез тромбоксана, повышаются концентрации прокоагулянтов, снижаются концентрации и активность антитромботических факторов. Женщины с сохраненной функцией яичников по сравнению с мужчинами имеют выше уровень проконвертина, но ниже уровень фибриногена в крови и более низкую активность тканевого активатора плазминогена и ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1), что обеспечивает меньший риск образования артериальных тромбозов за счет действия эстрогенов (О. Р. Григорян и соавт., 2011). Помимо этого эстрогены способствуют повышению уровня ЛПВП и препятствуют циркуляции и накоплению липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в артериальной стенке, сдерживают аккумуляцию липидов в макрофагах и превращение их в пенистые клетки.

Таким образом, гипоестрогения оказывает как прямое, так и опосредованное воздействие на ССС, тем самым, повышает риск развития

кардиоваскулярных осложнений и способствует снижению продолжительности жизни женщины.

### **1.3. Компоненты метаболического синдрома, их взаимодействие и влияние на сердечно-сосудистую систему у женщин.**

#### **1.3.1. Ожирение как компонент метаболического синдрома и его влияние на кардиоваскулярную систему.**

Установлено, что риск развития заболеваний, ассоциированных с ожирением, в значительной степени определяется особенностями распределения жировой ткани в организме (О. Р. Григорян и соавт., 2011). Важно также, что ИР встречается у 88 % больных с андроидным типом ожирения вне зависимости от степени ожирения, в то время как 32 % лиц с гиноидным ожирением имеют ИР, причем, в основном, при ожирении 3-4 степени (Я. В. Благодосклонная и соавт., 1998). Ожирение способствует увеличению скорости метаболизма андрогенов и повышению скорости их продукции, причем при абдоминальном ожирении скорость продукции тестостерона значительно выше, чем при гиноидном типе распределения подкожно-жировой клетчатки (Н. М. Подзолкова и соавт., 2006). Показано, что при менопаузальном метаболическом синдроме снижается уровень глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), что также способствует гиперандрогении, увеличению уровня свободного тестостерона в сыворотке крови (В. П. Сметник и соавт., 2003, Н. А. Беляков и соавт., 2005; О. Р. Григорян и соавт., 2011). У женщин низкий уровень ГСПС, ассоциирован с общим и абдоминальным ожирением (А. Tchernof et al., 1999), с ИР, гиперинсулинемией и НТГ (К. Sherif et al., 1998), высоким уровнем ТГ и низким уровнем ЛПВП (S. M. Hafner et al., 1989; А. Tchernof et al., 1999). Уровень ГСПС наиболее полно отражает тяжесть гормональных и метаболических нарушений у женщин с СПКЯ (Н. А. Беляков и соавт., 2005), а у женщин репродуктивного возраста по мнению S. Najamog et al., (2003) также может служить предиктором количества компонентов МС. Однако, не все исследования подтверждают

гиперандрогению у женщин, в частности, в перименопаузе. (О. Ю. Шишанок, 2011).

Жировую ткань на сегодняшний день рассматривают не только как основное энергетическое депо организма, но и как активный ауто-, пара-, и эндокринный орган, синтезирующий в кровоток биологически активные соединения пептидной и непептидной природы (Н. А. Беляков и соавт., 2005; Т. В. Мищенко, 2007). Абдоминальный жир метаболически активен за счет свободных жирных кислот (СЖК) и вырабатываемых им многочисленных цитокинов. Наиболее изучены лептин, ФНО- $\alpha$ , интерлейкины (ИЛ)-1,6,8, ИАП-1, резистин, трансформирующие факторы роста –  $\alpha$  и  $\beta$  (ТФР- $\alpha$ , ТФР- $\beta$ ), адипонектин, висфатин, хемерин, апелин, оментин (Ю. И. Строев и соавт., 2007, Н. А. Беляков и соавт., 2005; Н. S. Mattu et al., 2013). D. Lamers et al. (2011) выявили повышенную секрецию дипептидилдишестидазы-4 (ДДП-4) из эксплантатов жировой ткани больных ожирением и ее положительную корреляцию с объемом адипоцитов и показателями МС, в связи с чем было предложено ДДП-4 отнести также к адипоцитокинам. Необходимо отметить, что при МС липоциты секретируют ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1,6,8, приводящими к увеличению уровня С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови, сегодня рассматриваемого как независимый предиктор ССЗ в популяции (P. M. Ridker et al., 2001), последний в ассоциации с ИАП-1 и ТФР- $\beta$  способствует сдвигу гемостатических-антигемостатических механизмов. (Н. А. Беляков и соавт., 2005; L. Sjoberg, 2005). Кроме того, ИЛ-6 оказывает стимулирующее действие на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, и, как следствие этой стимуляции, развивается гиперкортизолемиа, способствующая дислипидемии, центральному ожирению и ИР (В. К. Козлов и соавт., 2010; L. Sjoberg, 2005). У женщин с СПКЯ также было выявлено повышение провоспалительного цитокина – интерлейкина 18 (Н. F. Escobar-Morreale et al., 2004). ФНО- $\alpha$  сегодня рассматривается в качестве медиатора ИР за счет его ингибирующего действия на тирозин-протеинкиназную активность рецептора инсулина и

экспрессию глюкозного переносчика GLUT-4 в мышцах и липоцитах. ФНО- $\alpha$  способствует гиперлептинемии, а у лиц с осложненным МС участвуют в формировании сердечной недостаточности. (Ю. И. Строев и соавт., 2007). Показана высокая взаимосвязь уровня ФНО- $\alpha$  с изменениями липидного гомеостаза при МС независимо от количества его компонентов, в связи с чем предложено рассматривать ФНО- $\alpha$  как ранний маркер воспалительной реакции у лиц с доклиническими проявлениями ССЗ (Н.С. Юбицкая, 2008). Проатерогенное влияние резистина обусловлено его взаимодействием с другими воспалительными маркерами (А. Kunnari et al., 2006), увеличивающими кардиоваскулярные риски и обуславливающими плохой прогноз при МС (G. D. Norata et al., 2007). Резистин, стимулируя клеточный иммунный ответ с увеличением продукции ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО- $\alpha$ , поддерживает воспалительный процесс (G. N. Milan et al., 2002; N. Silswal et al., 2005). Кроме того, резистин вызывает дисфункцию эндотелия посредством выработки адгезивных молекул (D. Kawanami et al., 2004), эндотелиальной миграции (H. Mu et al., 2006) и пролиферации гладкомышечных клеток (P. Calabro et al., 2004). Описана ассоциация резистина с ИР и дислипидемией (J. V. Silha et al., 2003; N. Sato et al., 2005). Неоднозначна роль висфатина при ССЗ. С одной стороны, описаны его кардиопротективные свойства, включающие редукцию апоптоза эндотелиальных (R. Adya et al., 2008) и гладкомышечных клеток сосудов (E. van der Veer et al., 2005) и ограничение зоны инфаркта (S. Y. Lim et al., 2008). С другой стороны, ассоциация высоких значений висфатина с увеличенными уровнями провоспалительных цитокинов (Moschen et al., 2007), эндотелиальным воспалением (A. R. Moschen, 2007) и пролиферацией (R. Adya et al., 2008), дестабилизацией атеросклеротических бляшек (T. B. Dahl et al., 2007). Также сегодня обсуждаются эффекты хемерина на кардиоваскулярную систему при метаболических нарушениях. Описана его ассоциация с основными компонентами МС (K. Vozaoglu et al., 2007). Действие хемерина осуществляется через хемокин-подобный рецептор-1,

который обнаружен в адипоцитах, макрофагах, дендритных клетках и ССС (M. Samson et al., 1998; V. Wittamer et al., 2003; B. A. Zabel et al., 2006; S. G. Roh et al., 2007; M. Takahashi et al., 2008). Описано стимулирующее действие хемерина на ангиогенез за счет активации транскрипционных путей (K. Bozaoglu et al., 2010). Однако, его роль в кардиоваскулярных событиях рассматривается неоднозначно, поскольку, несмотря на положительную корреляцию хемерина с маркерами воспаления, данный адипокин не относят к предикторам коронарного атеросклероза (M. Lehrke et al., 2009).

На сегодняшний день большое внимание уделяется изучению адипонектина, в связи с его противовоспалительным, антиатерогенным, противодиабетическим и кардиопротективным эффектами. Свои «полезные» свойства данный адипокин оказывает в основном за счет ингибирования NF- $\kappa$ B (N. S. Mattu et al., 2013), участвующего не только в процессах метаболизма в кардиомиоцитах, но и контролирующего экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла. Рецепторы к адипонектину экспрессируются также в кардиальной ткани (D. Fujioka et al., 2006). Описано, что данный адипокин супрессирует моноцитарную адгезию (N. Ouchi et al., 1999), пролиферацию и апоптоз (T. A. Hopkins et al., 2007), стимулирует ангиогенез (N. Ouchi et al., 2004) и синтез азота в эндотелиальных клетках (K. Shimada et al., 2004). Кроме того, снижает пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов (Y. Arita et al., 2002), регулирует меру миокардиального ремоделирования (N. Ouchi et al., 2006). Показано, что низкие уровни адипонектина были ассоциированы с АГ через различные механизмы, включающие активизацию ренин-ангиотензиновой и симпатической нервной систем, эндотелиальную дисфункцию и нарушение ренального натрийуреза (J. E. Hall, 2003). При МС его концентрация обратно пропорционально снижается доле абдоминального жира и концентрации половых стероидов, как у мужчин, так и у женщин. Адипонектин улучшает инсулиночувствительность, подавляет глюконеогенез, ускоряет окислительные процессы глюкозы и СЖК в мышцах. Низкие уровни

адипонектина наблюдаются при МС, СД2, дислипидемии, ИБС (Ю. И. Строев и соавт., 2007; L. Sjoberg et al., 2005). Экспериментально показаны антиатерогенные свойства адипонектина (прямая корреляция его уровня в плазме крови с ЛПВП и обратная – с коэффициентом атерогенности) (S. H. Han et al., 2009, М. М. Северова и соавт., 2011). В работе Е. С. Скудаевой (2011) показано снижение уровня адипонектина на фоне ИР у женщин как с НТГ, так и при СД2, в отличие от мужчин у которых отмечались подобные изменения только при наличии СД2. Гипоадипонектинемия у женщин с абдоминальным ожирением сегодня рассматривается как предиктор развития МС (О. Д. Беляева, 2011).

Другим кардиопротективным адипокином на сегодняшний день является апелин. Предполагается его модулирующее действие на секрецию воспалительных цитокинов, поскольку экспериментально установлено ингибирование апелином макрофагальной инфильтрации (N. J. Leeper et al., 2009). Кроме того, описаны инотропный и хронотропный эффекты данного адипокина на сердце, посредством влияния эндотелиального апелина на кардиомиоцитарный апелиновый рецептор (I. Szokodi et al., 2002; M. J. Kleinz et al., 2004, 2005). Также установлено его кардиопротективное действие при интоксикации, индуцированной изопротеренолом (Y. X. Jia et al., 2006) и при ишемическом поражении миокарда за счет сужения зоны инфаркта (J. C. Simpkin et al., 2007). Экспериментально показано, что введение апелина приводило к снижению уровней инсулина и ТГ. Предполагается, что регуляция углеводного и липидного обменов связана с влиянием данного адипокина на уровень адипонектина (K. Higuchi et al., 2007).

На сегодняшний день кардиопротективный адипокин - оментин изучен недостаточно. Исследования показали его ингибирующий эффект на миграцию эндотелиоцитов (B. K. Tan et al., 2010), сосудистое воспаление (H. Yamawaki et al., 2011) и ангиогенез (B. K. Tan et al., 2010) и стимулирующее влияние на эндотелийзависимую вазодилатацию (H. Yamawaki et al., 2010). Кроме того, выявлена положительная корреляция

оментина с ЛПВП, адипонектином и отрицательная с ИМТ и ИР (С. М. de Souza Batista, 2007).

### **1.3.1.1. Вклад лептина в формирование сердечно-сосудистой патологии.**

На сегодняшний день лептин является наиболее изученным адипоцитокинем (адипокином). Лептин - пептидный гормон, в большей части секретируемый адипоцитами (Н. Masuzaki, et al., 1997), имеющий циркадную зависимость (J. L. Chan et al., 2005), основное действие которого заключается в регулировании пищевого поведения (Григорян и соавт., 2011). Установлено, что рецепторы к лептину располагаются в аркуатном ядре и вентромедиальном гипоталамусе, а также имеются в периферических тканях (Н. А. Беляков и соавт., 2005). Полагают, что существует относительная резистентность гипоталамуса к центральному действию лептина. Данное предположение было названо селективной лептинорезистентностью (M. L. G. Correia et al., 2002). Действительно, экспериментальные исследования показали, что введение лептина женщинам старше 50 лет не приводит к стимуляции расходования энергии. Считается, что гиперлептинемия всегда сопровождает МС (Ю. И. Строев и соавт., 2007). Однако, экспериментально установлено, что уровень лептина в крови при МС и МС в сочетании СД2 у женщин значительно выше, чем у мужчин при аналогичной патологии (И. Н. Кондрацкая и соавт., 2009). В настоящее время считается, что лептин играет значительную роль в гомеостазе глюкозы (L. Marroqui et al., 2012) посредством центрального (R. Coppari et al., 2005; L. Huo et al., 2009; T. Fujikawa et al., 2010; J. P. German et al., 2011) и периферического воздействия (L. Verti et al., 1997; C. Perez et al., 2004). Экспериментальные исследования показали наличие рецепторов к лептину на панкреатических  $\beta$ -клетках, активация которых угнетает инсулиновую секрецию (V. Emilsson et al., 1997; T. Morioka et al., 2007). Кроме того, описано непосредственное влияние лептина на ингибирование экспрессии гена инсулина (P. C. Tsiotra et al., 2001; J. Seufert, 2004) и модулирование

синтеза гормона адипоцитокином посредством воздействия на АТФ-зависимые калиевые каналы (Т. J. Kieffer et al., 1997), глюкозо-подобный пептид-1 (Н. С. Fehmann et al., 1997). Неоднозначны данные о влиянии адипокина на массу  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. С одной стороны, описано пролиферативное воздействие (К. Tanabe et al., 1997; М. S. Islam et al., 2000), с другой стороны, апоптотическое (К. Maedler et al., 2008) посредством активации транскрипционных путей. При МС уровень лептина коррелирует не только с уровнем ИР, но и со степенью риска ССЗ (И. Н. Кондрацкая и соавт., 2009; J. Wang et al., 2001). Интересны взаимодействия лептина с симпатической нервной системой. Установлено, что между ними существует отрицательная обратная связь (N. Eikelis et al. 2004), однако, данный адипокин способен активировать симпатическую нервную систему на уровне гипоталамуса и стимулировать высвобождение норадреналина из мозгового слоя надпочечников (N. Satoh et al., 1999). Именно посредством активации симпатической нервной системы лептин оказывает прессорное действие на сосудистый тонус и регуляцию артериального давления (АД). Необходимо отметить также, что лептин способен вызывать и релаксацию периферического сосудистого русла посредством NO-зависимым и NO-независимым механизмам в отсутствие влияния симпатической нервной системы (С. Bjorbaek et al., 1997; G. Fruhbeck; 1999; К. Kimura et al., 2000) Сегодня гиперлептинемия рассматривают как независимый предиктор инфаркта миокарда у мужчин и женщин (А. М. Wallace et al., 2001). Получены данные, что гиперлептинемия индуцирует окислительный стресс (А. J. Bouloumie et al., 1999; J. Beltowski et al., 2004, 2006). На сегодняшний день в ССС описано несколько потенциальных источников активных форм кислорода: НАДФН-оксидаза, индуцибельная синтаза оксида азота, ксантин-оксидаза и митохондриальная дыхательная цепь. Механизмы, посредством которых лептин увеличивает образование активных форм кислорода, изучены недостаточно. Предполагается, что данный адипокин может стимулировать образование



активных форм кислорода посредством НАДФН-зависимого пути. Кроме того, С. Vecchione et al. (2002) выявил стимуляцию экспрессии индуцибельной синтазы оксида азота лептином, избыточная активность которой может привести к окислительному стрессу вследствие образования большого количества NO. Рецепторы к лептину были выявлены и на эндотелиоцитах, однако, его эффект на функцию эндотелия остается не до конца изученным (Е. А. Чубенко и соавт., 2010). С одной стороны, лептин способен активировать индуцибельную синтазу оксида азота, которая приводит к выработке NO в большом количестве, что, в свою очередь, оказывает повреждающее действие на эндотелий, индуцирует окислительный стресс и приводит к атерогенезу (К. М. Naseem et al., 2005), с другой стороны, в концентрациях, характерных для ожирения, лептин ослабляет NO-зависимую вазодилатацию, индуцированную ацетилхолином *in vivo* и *in vitro* (J. D. Knudson et al., 2005). У женщин с ожирением уровень данного адипокина был прямо пропорционален уровням двух маркеров повреждения эндотелия: растворимого тромбомодулина и сосудистой молекулы клеточной адгезии (Е. Porreca et al., 2004). Кроме того, описана активизация проатерогенной липопротеинлипазы в макрофагах (J. Beltowski, 2006) и индукция экспрессии СРБ в эндотелиальных клетках (P. Singh et al., 2007), вызванные гиперлептинемией, что также способствует развитию дисфункции эндотелия. Лептин оказывает пролиферирующее действие на гладкомышечные клетки сосудов посредством прямого влияния (H. Fei et al., 1997), и опосредованного за счет выработки эндотелина-1 (A. Zeidan et al., 2005) и ТФР- $\beta$  (Е. Porreca, 2004). Однако, на сегодняшний день основное проатерогенное действие лептина связывают с иницированием макрофагальной, лейкоцитарной и цитокиновой инфильтрации эндотелиальной стенки с последующей сосудистой перестройкой (H. S. Mattu et al., 2013). ТФР- $\beta$  может стимулировать рост гладкомышечных клеток и ремоделирование внеклеточного матрикса, тем самым принимая участие в росте атеросклеротических бляшек, но, с другой стороны, ТФР- $\beta$  ингибирует

местную воспалительную реакцию, стимулируя фиброз и повышая стабильность бляшки. В нестабильных бляшках наблюдается снижение активности внутриклеточной передачи сигнала, стимулированного ТФР- $\beta$  (J. Beltowski, 2006). Кроме того, активно обсуждается взаимосвязь адипокина с липидным обменом. Экспериментально показано, что лептин ускоряет печеночный клиренс ЛПВП, активируя фагоцитарный рецептор типа V1, тем самым снижает уровень ЛПВП в плазме крови. Обнаружена корреляция между уровнем лептина плазмы крови и окисленными ЛПНП у 60 здоровых женщин в постменопаузе (Е. А. Чубенко и соавт., 2010). Кроме того, при метаболических нарушениях выявлена связь адипокина с уровнями  $\alpha$ -холестерина и параоксоназой-1. Активность параоксоназы 1 и уровень ЛПВП плазмы крови у пациенток с ожирением ниже, чем у женщин с нормальной массой тела, при этом выявлена отрицательная корреляция между этим ферментом и уровнем лептина плазмы. Полагают, что гиперлептинемия может привести к дефициту параоксоназы-1 и снижению уровня ЛПВП плазмы крови у человека (С. Vecchione et al., 2002). Сниженную активность параоксоназы-1 при МС предложено рассматривать как независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (М. Hashemi et al., 2011). Однако, в других исследованиях, данных за снижение уровня фермента при метаболических нарушениях без сопутствующего СД2, а также при ожирении не получено (S. Tabur et al., 2010). Доказано действие гиперлептинемии на агрегацию тромбоцитов и ее протромботический эффект. У 44 женщин с ожирением без традиционных факторов риска ССЗ лептин плазмы коррелировал с экскрецией с мочой 11-дигидротромбоксана В2, устойчивого метаболита тромбоксана А2 и маркера тромбоцитарной активности *in vivo* (G. Davi, 2002). У женщин в пременопаузе наблюдается положительная корреляция между лептином и ИАП-1, не зависящая от количества туловищного жира и чувствительности к инсулину (R. S. Ahima et al., 2000).

Таким образом, лептин негативно влияет на метаболические составляющие, а также оказывает непосредственное и опосредованное влияние на ССС.

В отличие от жировой ткани другой локализации, висцеральная жировая ткань лучше иннервирована, имеет непосредственное сообщение с портальной системой, богата  $\beta$ -адренорецепторами (в частности  $\beta_3$  типа), что в свою очередь определяет ее низкую чувствительность к антилиполитическому действию инсулина и высокую к катехоламиновому липолитическому действию (С. А. Бутрова, 2001; Ю. И. Строев и соавт., 2007). Избыток СЖК усугубляет ИР, снижая чувствительность печени и других тканей к инсулину посредством нарушения передачи инсулинового сигнала, альтернативного субстрат окисления и пострецепторного фосфорилирования тирозина в субстратах инсулинового рецептора IRS I и IRS II. В печени сохраняется чувствительность к стимуляции инсулином и СЖК, приводящая к усилению липогенеза и, как его следствие, к гипо- $\alpha$ -холестеринемии, увеличению липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и обогащению триглицеридами других липопротеинов. Избыток СЖК также обуславливает развитие ИР на уровне печени, т. к. нарушает связывание инсулина гепатоцитами, в дальнейшем вызывая системную гиперинсулинемию, которая в свою очередь усугубляет периферическую ИР, вызванную также избытком СЖК посредством снижения захвата глюкозы в мышцах (С. А. Бутрова, 2001). Замыкает «порочный» круг стеатоз печени, приводящий к дальнейшему нарастанию уровня СЖК. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) сегодня рассматривают как один из ранних предвестников развития атеросклероза у пациентов с ИР (Г. Е. Ройтберг и соавт., 2010; Л.А. Звенигородская и соавт., 2010). При получении ранжированного ряда прогностических факторов у пациентов с НАЖБП, влияющих на степень изменения стенки каротидных артерий в убывающей по значимости последовательности получено: ЛПНП, наличие НАЖБП, индекс ИР, объем талии. По мнению Г. Е. Ройтберг и соавт. (2010)

атерогенный эффект НАЖБП связан с усилением процессов перекисного окисления липидов в гепатоцитах, приводящих через ряд последовательных стадий к увеличению синтеза высокоатерогенных ТГ и ЛПНП. Кроме того, доказано, что лептин посредством индуцирования ТФР- $\beta$ , запуская процессы тканевого фиброза, вносит непосредственный вклад в развитие фиброза печеночной (P. Patel et al., 2014) ткани. Показано, что наличие НАЖБП при МС сочетается с более значимым нарушением функции эндотелия (A. Sciascia и соавт., 2010), во многом определяющей интенсивность ремоделирования других органов-мишеней (М. М. Северова и соавт., 2011).

### **1.3.2. Дислипидемия при метаболических нарушениях и ее влияние на сердечно-сосудистую систему.**

Дислипидемия при абдоминально-висцеральном ожирении в период климактерия характеризуется повышением уровня СЖК, гипертриглицеридемией, гипо- $\alpha$ -холестеринемией, выраженным постпрандиальным подъемом липопротеидов, богатых триглицеридами, повышением ЛПНП, и уровня апопротеина-В. Дислипидемия, как один из компонентов МС у женщин в менопаузе, положительно коррелирует со степенью дефицита эстрадиола (Н. А. Беляков и соавт., 2005). «Незаняты» эстрадиолом эстрагеновые рецепторы, расположенные в эндотелии способствуют внедрению ЛПНП в сосудистую стенку, а гиперинсулинемия способствует прохождению не только ЛПНП, но и липопротеидов промежуточной плотности в стенку артерий, активизирует моноциты, способствуя захвату ими холестерина, а в дальнейшем и образованию атеросклеротических бляшек. Важным является тот факт, что ЛПНП имеют меньший размер, обладают более плотным холестериновым ядром и более активно захватываются из кровотока, таким образом, более атерогенны (R. Superko et al., 2009). Сочетание гиперинсулинемии, повышение аполипопротеина В и фракции мелких плотных частиц ЛПНП получило название атерогенной метаболической триады. Маркерами этой триады являются окружность талии более 90 см и уровень ТГ более 2,3 ммоль/л.

Атерогенная метаболическая триада, как было показано в исследовании Quebec Cardiovascular Study увеличивает риск развития ССЗ в 20 раз (B. Lamarche et al., 1995).

Также получены интересные данные о секретируемых фосфолипазах А2 и их роли в атеросклеротическом процессе. Описано их участие в таких физиологических и патофизиологических процессах, как абсорбция липидов и гомеостаз холестерина, клеточная пролиферация, миокардиальное повреждение, опухолеобразование и воспаление (A. N. Zelensky et al., 2005; M. Rodriguez-Lee et al., 2007; G. Lambeau et al., 2008; G. Camejo, 2010). Более того, шесть изоформ секретируемых фосфолипаз А2 обнаружено в атеросклеротических бляшках (A. N. Zelensky et al., 2005; G. Lambeau et al., 2008; R. S. Rosenson, 2009). Провоспалительные свойства данных ферментов и соответствующая локализация предполагает связь между активностью секретируемых фосфолипаз А2 в субэндотелиальном пространстве и развитием атеросклероза (G. Cavigiolio et al., 2014). При остром и хроническом воспалительном процессе, в частности, атеросклеротическом протеолитическое действие секретируемых фосфолипаз А2 может ускорять клиренс аполипопротеина А-1, таким образом, снижая биогенез  $\alpha$ -холестерина. В свою очередь, недостаточность ЛПВП приводит к нарушению реверсивного транспорта холестерина из нагруженных липидами макрофагов сосудистой стенки в печень (G. F. Lewis et al., 2005). Действительно, уровни аполипопротеина А-1 и  $\alpha$ -холестерина значительно снижены при состояниях сопровождающихся воспалительными изменениями (B. Ivandic, et al., 1999; G. Cavigiolio et al., 2014), к которым сегодня относятся все составляющие МС (J. M. Olefsky et al., 2010; R. S. Ahima, 2011; C. De Ciuceis et al., 2014; E. L. Schiffrin, 2010, 2012, 2013, 2014). Кроме того, необходимо также заметить, что негативное влияние на сосудистую стенку при метаболических нарушениях обусловлено не только нарушениями липидного обмена, но и агрессивным воздействием других основных и дополнительных компонентов МС (M. K. Piya et al., 2013; H. S. Mattu et al.,

2013; M. M. Elseweidy et al., 2013), усугубляющих атеросклеротический процесс.

### **1.3.3 Артериальная гипертензия как компонент метаболического синдрома и ее взаимосвязь с сердечно-сосудистой патологией.**

Данные о влиянии АГ на сердечно-сосудистые осложнения и смертность многочисленны (S. Lewington et al., 2002), более того, АГ является одним из наиболее распространенных компонентов МС (Н. А. Беляков и соавт., 2005). В связи с этим обсуждаются отличительные черты развития и течения гипертонической болезни при метаболических нарушениях. Гемодинамической особенностью АГ при МС является повышение периферического сосудистого сопротивления и развитие гипертрофии миокарда (Т. А. Нечесова и соавт., 2008). Показана также зависимость типов ремоделирования миокарда от стадий (E. Rodilla et al., 2013) и степеней (C. Cuspidi et al., 2010) АГ. Однако, данные Фремингемского исследования (M. Laurer et al., 1991; D. Levy et al., 1992) свидетельствуют о том, что увеличение массы левого желудочка при ожирении может наблюдаться независимо от уровня АД и других гемодинамических факторов. Концепция, предложенная R. S. Vassan (2003), предполагает увеличение гемодинамической преднагрузки в связи с возросшим притоком крови у лиц с ожирением, а также возросшей постнагрузкой за счет увеличенного периферического сопротивления в сочетании с повышением тонуса ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем, ИР, активизации провоспалительных и протромботических факторов, являющихся основными предикторами развития ремоделирования миокарда у больных с метаболическими нарушениями. Считается, что для лиц с ожирением наиболее характерны эксцентрический и концентрический типы ГЛЖ, усугубляющиеся по мере прогрессирования АГ, ожирения и увеличения длительности анамнеза АГ (Е. И. Митченко и соавт., 2007). Однако, несмотря на большое количество исследований, механизмы, отвечающие за развитие и прогрессирование

поражения сердца при АГ в составе метаболических нарушений на сегодняшний день изучены недостаточно. Предполагается, что ключевая роль в миокардиальном ремоделировании принадлежит кардиальным фибробластам. Функция данных клеточных структур модулируется различными факторами, такими как механическое растяжение, уровень кислорода, кроме того, изменениями метаболизма экстраклеточного матрикса, процессами клеточной пролиферации и миграции, а также высокими значениями провоспалительных цитокинов, факторов роста, вазоактивных пептидов и гормонов (К. Е. Porter et al., 2009; Е. С. Keeley et al., 2012; К. Е. Sullivan et al., 2013;). Активированные кардиальные фибробласты трансформируются в миофибробласты, синтезирующие коллаген и другие белки экстраклеточного матрикса, осаждающиеся в интерстициальном пространстве с последующим формированием фиброза (В. С. Berk et al., 2007). МС, как многокомпонентный фактор риска ССЗ предполагает многофакторное влияние на кардиальные фибробласты, таким образом, вносит свой вклад в ремоделирование миокарда.

В связи с частым выявлением АГ при метаболических нарушениях, ученые пытались найти взаимосвязь между данным компонентом и другими составляющими МС. Однако, долгое время эта связь рассматривалась неоднозначно. В частности, в литературе описаны различные механизмы формирования АГ с участием инсулина: активация симпатической нервной системы, повышение активности ренин-ангиотензиновой системы, задержка ионов натрия в организме, формирование ГЛЖ и стенок артериол при инсулинемии более 12,7 мкЕд/мл, блокада трансмембранных ионообменных механизмов и структурного состояния клеточных мембран (С. А. Feldstein et al., 2002). Т. А. Welborn et al. в 1966 году впервые обнаружили повышение уровня инсулина в крови у больных с гипертензией, по сравнению со здоровыми лицами. Т. Pollare et al. (1990) также обнаружил снижение периферической тканевой чувствительности к инсулину как у лиц с избыточной, так и с нормальной массой тела. Интересен тот факт, что у лиц

без АГ и при нормальной толерантности к глюкозе, родители которых страдают гипертонической болезнью, выявляется ИР задолго до манифестации АГ. Однако, большое количество больных без МС и с нормоинсулинемией, являлось свидетельством того, что формирование АГ возможно и без участия инсулина. Также долгое время обсуждалось связующее звено между АГ и нарушениями углеводного обмена. Одни исследователи полагали, что таким звеном является ожирение, другие – ИР (Н. А. Беляков и соавт., 2005). Несмотря на большое количество данных, полученных при изучении этого вопроса, единого мнения не было, т. к. существовали весомые противоречия. С одной стороны, согласно эпидемиологическим данным нарушения углеводного обмена существуют и при АГ без ожирения, с другой стороны, редкое развитие АГ у индейцев Пима и американцев мексиканского происхождения, имеющих ожирение и СД2, а также вазодилатирующий эффект инсулина при экзогенном введении (Н. А. Беляков и соавт., 2005; W. Kern et al., 2000). В последние годы единым звеном, объединяющим ожирение, ИР и АГ предложено рассматривать неспецифическое воспаление при котором возникает макрофагальная инфильтрация с последующей продукцией провоспалительных цитокинов и активизацией транскрипционных факторов (J. P. Bastard et al., 2006; T. J. Guzik et al., 2007; P. J. Marvar et al., 2010; J. M. Olefsky et al., 2010; C. De Ciuceis et al., 2014; E. L. Schiffrin, 2010, 2012, 2013, 2014). Однако, несмотря на то, что данная гипотеза отвечает на многие вопросы этиопатогенеза МС, единого консенсуса до сих пор не существует.

Кроме того, актуальным вопросом сегодня является взаимосвязь концентрации в крови факторов сосудистого микровоспаления при гипертонической болезни (J. S. Gil et al., 2013) и комплекса интима-медиа общей сонной артерии (А. П. Шаврин и соавт., 2011). Описаны особенности этой связи. Так, при отсутствии признаков сосудистого воспаления толщина интима-медиа общей сонной артерии (ТИМОСА) увеличивается только пропорционально уровню АД и в пределах не более 0,7 мм. Если имеется



активация воспаления в сосудах, то ТИМОСА достоверно увеличивается более 0,8 мм (А. П. Шаврин и соавт., 2011). Однако, если рассматривать АГ с позиций неспецифического воспаления, то это предполагает обязательное наличие активизации провоспалительных цитокинов. Кроме того, интересным является тот факт, что изменения сосудистой стенки, выраженность воспалительного процесса являются практически идентичными у лиц с высоким нормальным АД и у гипертоников (А. П. Шаврин и соавт., 2011). Также многочисленные данные указывают на тесную взаимосвязь такого маркера эндотелиальной дисфункции, как МАУ, и комплекса интима-медиа общей сонной артерии (А. Н. Шишкин и соавт., 2014; X. L. Kong et al., 2012). Однако, данные других исследователей не подтверждают данную связь (D. Shin et al., 2013).

#### **1.3.4. Вклад нарушений углеводного обмена при метаболическом синдроме в кардиоваскулярную заболеваемость.**

Нарушения углеводного обмена при МС в климактерии могут проявляться гиперинсулинемией при нормогликемии, НГН, НТГ, СД2 (Н. А. Беляков и соавт., 2005). Длительное время уровень гликемии поддерживается благодаря компенсаторным возможностям  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. При снижении этих возможностей повышается уровень глюкозы в крови. Гипергликемия приводит к дисфункции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, проявляющейся в снижении или отсутствии первой фазы секреции инсулина и нарушением пульсирующей секреции инсулина. Также при СД2 немаловажную роль играет снижение массы  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, увеличение количества интермедиатных форм инсулина, нарушение инсулинорецепторного взаимодействия, усугубляющие ИР (Н. А. Беляков и соавт., 2005; Н. В. Иванов и соавт., 2011). Гипергликемия при МС приводит к неферментативному гликозилированию белков. В частности, гликозилированный холестерин ЛПНП имеет больший период полураспада, дольше время пребывания в контакте со свободными радикалами, способствующими развитию «окислительного стресса».

Развитие окислительного стресса, несомненно, способствует прогрессированию атеросклероза и ухудшению течения основного заболевания при наличии ИБС в составе МС (Н. А. Беляков и соавт., 2005; О. Р. Григорян, 2011). Кроме того, повышенный уровень глюкозы в крови и конечные продукты гликозилирования способствуют процессам ускоренного атерогенеза, за счет снижения опосредованной эстрадиолом продукции оксида азота (С. Volego et al., 2003). Сахарный диабет, как системный процесс хронической гипергликемии, воздействует и на соединительную ткань, влияя на синтез факторов роста фибробластов. Экспериментальные данные подтверждают участие данных факторов в развитии воспаления в сосудистой стенке, дисфункции эндотелия, формировании атеросклеротической бляшки (Е. В. Иванникова и соавт., 2013). Считается также, что гиперинсулинемия усиливает пролиферацию фибробластов и гладкомышечных клеток сосудов, способствуя структурной перестройке миокарда и сосудистого русла, активизирует симпато-адреналовую систему, приводящую к вазоконстрикции и увеличению сердечного выброса, увеличивает синтез ТГ, холестерина, ЛПОНП в печени, повреждающих интиму артерий, активизирует ренин-ангиотензиновую систему, таким образом, увеличивает общее периферическое и почечное сосудистое сопротивление, нарушает трансмембранные йонообменные механизмы, вызывая электролитный дисбаланс, увеличивает реабсорбцию натрия и воды (Н. А. Беляков и соавт., 2005; S. J. Huot et al., 1991; A. Doria et al., 1991; S. Julius et al., 1992). Однако, в настоящее время гипертрофические процессы в миокарде в первую очередь связывают с активизацией сигнальных путей провоспалительными стимулами (А. М. Tarrell et al., 2006; М. Frias et al., 2013). Кроме того, в литературе описывается развитие инсулинорезистентности миокарда, посредством воздействия на JAK-STAT транскрипционные пути большинства цитокинов, факторов роста и некоторых гормонов (М. Frias et al., 2013). Действительно, сегодня в патогенезе кардиоваскулярных заболеваний при метаболических нарушениях

большое значение придают активизации иммунной системы, в частности, макрофагальной инфильтрации с выработкой провоспалительных цитокинов вследствие триггерного воздействия основных компонентов МС (H. S. Mattu et al., 2013). В связи с этим в последние годы большое внимание уделяется поиску связующего звена между составляющими МС. Некоторые авторы в данном качестве рассматривают именно ИР (Ю. В. Зимин, 1998; E. M. Reaven, 1996). Однако, многочисленные исследования последних лет показывают, что в основе как ИР (J. P. Bastard et al., 2006; J. M. Olefsky et al., 2010;), так и ожирения (J. P. Bastard et al., 2006; J. M. Olefsky et al., 2010; R. S. Ahima., 2011), и АГ (T. J. Guzik et al., 2007; P. J. Marvar et al., 2010; C. De Ciuceis et al., 2014; E. L. Schiffrin, 2010, 2012, 2013, 2014) лежит системное воспаление с активизацией провоспалительных цитокинов и последующем вовлечением транскрипционных путей, в частности Nf-kB, контролирующего экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла. Вышеизложенные факты не позволяют рассматривать ИР в качестве связующего звена, более того, предполагают отсутствие облигатного признака среди составляющих МС, признанных основными на сегодняшний день.

#### **1.4. Клиническое значение дисфункции эндотелия и микроальбуминурии при метаболических нарушениях.**

Дисфункция эндотелия при МС вносит неотъемлемый вклад в развитие атеросклеротических процессов. Находясь на границе между циркулирующей кровью и тканями сосудистый эндотелий является наиболее уязвимым при воздействии различных неблагоприятных факторов, находящихся в системном и тканевом кровотоке (В. В. Банин, 2000). На сегодняшний день существует две точки зрения на причину эндотелиопатии при МС. С одной точки зрения, дисфункция эндотелия рассматривается как следствие основных составляющих МС (М. В. Шестакова, 2001). С другой стороны, D. G. P. Barker et al. (1993) в своей работе показал, что к группе высокого риска по развитию МС в зрелом возрасте, относятся дети

родившиеся с массой тела менее 2,5 кг. Полагают, что это связано с недостаточной внутриутробной капилляризацией развивающихся тканей и органов с последующим снижением эндотелийзависимой релаксации сосудов и гипо- $\alpha$ -холестеринемией. Таким образом, с этой точки зрения дисфункция эндотелия рассматривается не как следствие, а как причина развития ИР, дислипидемии, гипергликемии, АГ. Так в работе Белоцерковцевой и соавт. (2010) показано, что у женщин с МС в перименопаузе по мере увеличения ИМТ росло число циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов, однако, их число также было повышено и у женщин без МС. На сегодняшний день проведенных исследований недостаточно для утверждения первичности или вторичности эндотелиальной дисфункции в генезе метаболических нарушений.

Установлено, что за счет процессов перекисного окисления и активации протеинкиназы С, повышающей проницаемость клеточных мембран для белков, угнетается эндотелийзависимая вазодилатация сосудов, являющаяся проявлением эндотелиальной дисфункции, по мере нарастания которой, ослабевает вазодилатация (В. А. Алмазов и соавт., 2001, С. Г. Касаткина и соавт., 2011; Т. Temelkova-Kurktschiev et al., 2000; S. McFarlane et al., 2001; Р. С. Deedwania, 2003). Дисфункция эндотелия приводит к повышению проницаемости сосудистой стенки, проявляющейся МАУ, развитием отеков и миграцией липопротеинов под интиму сосуда, повышению адгезивности клеток крови, ремоделированию сосудов за счет миграции и пролиферации гладкомышечных клеток (Н. А. Беляков и соавт., 2005; А. П. Шаврин и соавт., 2011; D. P. Naidoo, 2002). Недостаточное действие эндотелиального оксида азота способствует развитию АГ, повышению ОПСС, патологическому ответу на вазодилатирующие стимулы, а АГ в свою очередь замыкает порочный круг нарушением архитектоники эндотелиальных клеток, повышением проницаемости сосудистой стенки, ее ремоделированием, усугубляя процессы атерогенеза. Кроме того, описано развитие лептин-индуцированной дисфункции эндотелия вследствие прямого

повреждающего действия лептина на сосудистую стенку (H. S. Mattu et al., 2013), опосредованного через активацию провоспалительных цитокинов (C. Keller et al., 2008), а также за счет симпатикотонии (J. Wang et al., 2013). Эндотелиальная дисфункция по мнению некоторых исследователей является наиболее вероятной причиной развития АГ у женщин в менопаузе (P. August et al., 1999.; T. Caulin-Glaser, 2000). СПКЯ вне зависимости от массы тела положительно коррелирует с развитием эндотелиальной дисфункции посредством увеличения уровня эндотелина-1 (E. Diamanti-Kandaraskis et al., 2001). Также существует мнение, что активность гамма-глутамилтранспептидазы, являющейся маркером НАЖБП, отражает усиление свободнорадикального окисления, в частности окислительного повреждения эндотелия (Y. Chang et al., 2008).

Известно, что вследствие гипергликемии и дисфункции эндотелия, происходит сдвиг гемостатических-антигемостатических механизмов. Повышаются уровни фактора Виллебранта, ингибитора активатора тканевого плазминогена, фактора 7, фибриногена, комплексов тромбин-антитромбин, нарушение функции тромбоцитов приводящие к тромбофилиям (С. Г. Касаткина и соавт., 2011). Экспериментально показана необходимость определения функции эндотелия у пациентов с МС для выявления наивысшего риска сердечно-сосудистых катастроф (А. Н Шишкин и соавт., 2008; М. Л. Лындина, 2010; Т. Suzuki et al., 2008). Однако, существует мнение, что на начальных этапах МС микрососудистая дисфункция с наличием вазоконстрикции в основном связана с нарушением функции гладкомышечных клеток сосудов и не зависит от эндотелия, воспалительного статуса, периваскулярной жировой ткани, наличия ИР (С. Aouqi et al., 2014). Обсуждается взаимосвязь дисфункции эндотелия и МАУ. Одни авторы выявили, что в отсутствии клинически доказанного атеросклероза нарушение функции эндотелия коррелирует с МАУ (P. Clausen et al., 2001), другие же отрицают взаимосвязь данных показателей у пациентов не имеющих СД2 (G. F. Diercks et al., 2002). Отечественные исследователи также подтверждают

наличие корреляционных связей при метаболических нарушениях между уровнем МАУ, сосудистым сопротивлением и упруго-эластическими свойствами сосудов (М. Л. Лындина, 2010). Установлено, что наличие МС двукратно увеличивает вероятность выявления МАУ (А. К. Singh et al., 2013). Исследование S. K. Jassal et al. (2008) показало, что у женщин МАУ в сочетании с МС является более мощным предиктором риска смерти от ССЗ, чем каждый из факторов по отдельности, в связи с чем необходим более ранний скрининг МАУ у пациенток старше 40 лет для предотвращения кардиоваскулярных катастроф. Многочисленные работы выявляют сильную группирующую связь альбуминурии с компонентами МС и СРБ, провоспалительными цитокинами (Ю. И. Пчелин и соавт., 2011; М. Nakamura et al., 2004; J. Gupta et al., 2012; М. Elseweidy et al., 2013). В связи с чем, М. Nakamura et al. (2004) было предложено рассматривать МАУ как маркер хронического вялотекущего воспаления. Некоторые работы показывают, что при АГ МАУ может отражать функцию эндотелия (А. Н. Шишкин, 2008; G. L. Bakris, 2001). Признание ВОЗ и Американской Ассоциацией эндокринологов МАУ неотъемлемой составляющей МС подтвердило вклад данного фактора в структуру сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности (К. G. Alberti et al., 1998; М. Scott et al., 2002). Выявлена тесная связь между частотой обнаружения МАУ и курением, индексом массы тела, плазменными концентрациями холестерина и уровнем АД (Д. В. Преображенский и соавт., 2000; А. Н. Шишкин и соавт., 2008). Исследования показывают, что существует наследственная предрасположенность к повышенной экскреции альбуминов с мочой (В. Grunfeld et al., 1990; J. Fauvel et al., 1991). P. Valensi et al. (1992) обнаружили высокую частоту МАУ у лиц с ожирением, особенно среди тех, в семейном анамнезе которых имелись указания на АГ. У лиц без сахарного диабета J. Woo et al. (1992) отметил связь альбуминурии с уровнем АД и сывороточными уровнями инсулина натощак. В связи с вышеперечисленными данными предполагается, что существует семейная

предрасположенность к развитию МАУ, которая, возможно, сочетается с предрасположенностью к метаболическим нарушениям (Д. В. Преображенский и соавт., 2000).

### **1.5. Клиническое значение метаболических нарушений в климактерии в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости.**

Проведенные многочисленные исследования выявляют корреляционные связи между гемодинамическими, метаболическими, гормональными факторами и состоянием ССС у женщин с МС (В. В. Скибицкий, 2004; Н. З. Жилгельдина, 2004.). У женщин чаще чем у мужчин выявляются сочетания факторов риска ССЗ, распространенность которых увеличивается с возрастом, что, несомненно, связано с гормональными особенностями, в частности, с наступлением менопаузы. В период пре- и перименопаузы значительно чаще выявляется гипергликемия и гиперхолестеринемия, с дальнейшим ростом распространенности в период постменопаузы, а избыточная масса тела и ожирение способствуют более ранней (на 10 лет) манифестации нарушений липидного и углеводного обменов. Наличие избыточной массы тела и ожирения также влияет на значимое увеличение распространенности АГ, в том числе изолированной систолической гипертензии, в возрастных группах, соответствующих у женщин пери- и постменопаузе, оказывает влияние на более раннее появление данной патологии, т. к. при нормальной массе тела развитие АГ происходит на десятилетие позже (И. В. Прозорова, 2010). У женщин с АГ без МС независимо от состояния репродуктивной системы в возрасте 45-54 и 55-64 лет достоверных различий в распространенности различных вариантов ремоделирования сердца не выявлялось. В то время как при АГ в сочетании с абдоминальным ожирением достоверно чаще встречался наиболее неблагоприятный вариант ремоделирования сердца – концентрическая гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) (И. В. Прозорова, 2010). Также выявлены различия в структуре кардиоваскулярной патологии в зависимости от климакса различного генеза. Так в своей работе В. В. Скибицкий и соавт.

(2007) показали, что как естественная, так и хирургическая менопауза способствуют морфофункциональным изменениям сердца. Однако, при естественной менопаузе чаще встречается концентрический вариант ГЛЖ, что повышает риск развития хронической сердечной недостаточности (Е. В. Шляхто, 2003), а при хирургической – эксцентрический, способствующий развитию нарушений ритма сердца (J. N. Cohn, 1995). Также выявлено, что распространенность диастолической дисфункции левого желудочка у женщин с АГ без МС достоверно чаще встречается у женщин в постменопаузе в сравнении с женщинами с сохраненной менструальной функцией в период пре- и перименопаузы (33,3 % и 12,5, соответственно). При сочетании АГ и абдоминального ожирения у женщин с сохраненной менструальной функцией в эти же периоды диастолическая дисфункция левого желудочка встречается в 4,4 раза чаще по сравнению с женщинами с АГ без абдоминального ожирения, а у женщин в постменопаузе при наличии абдоминального ожирения – чаще в 1,9 раз (И. В. Прозорова, 2010). Примерно у 90 % женщин в ближайшие пять лет после наступления менопаузы появляется гипертоническая болезнь, а также ее сочетание с другой кардиологической патологией (нарушения ритма сердца, ишемическая болезнь сердца) (В. В. Скибицкий и соавт., 2007). Ряд исследователей отрицает влияние состояния репродуктивной функции у женщин на распространенность основных факторов риска ССЗ, полагая, что повышение их встречаемости с возрастом является следствием старения (P. L. Torng et al.). Интересен тот факт, что при естественной менопаузе в структуре нарушений ритма сердца преобладала фибрилляция предсердий, при хирургической – суправентрикулярная экстрасистолия (В. В. Скибицкий и соавт., 2004, 2007). Однако, ряд авторов, отмечает, что при МС существует самостоятельная патология сердца, не опосредованная ИБС или АГ. При этом у данных пациентов часто регистрируются всевозможные электрокардиографические аномалии, такие как расстройства реполяризации, изменение рефрактерности миокарда предсердий, дисфункция синусового



узла (И. Е. Сапожникова и соавт., 2001; Б. Г. Инскедеров и соавт., 2006; N. Nakanishi et al., 2005). Считается, что МС связан с повышением электрической нестабильности миокарда предсердий и желудочков, проявляющейся более высокой частотой наджелудочковых и желудочковых аритмий, в т. ч. высоких градаций, повышением тонуса симпатической нервной системы, возрастанием негомогенности процессов реполяризации (М. Л. Провоторов и соавт., 2009; Х. Х. Шугушев и соавт., 2011). Данные нарушения являются одним из факторов риска внезапной сердечно-сосудистой смерти (И. С. Явелов, 2012). Показано, что более высокие значения скорректированного интервала QT как у мужчин, так и у женщин ассоциированы с метаболическими нарушениями, а также, что его величина возрастает по мере увеличения числа компонентов МС. И. Е. Сапожниковой и соавт. (2001) также отмечена зависимость между количеством составляющих МС и выраженностью гетерогенности процессов реполяризации миокарда. Х. Х. Шугушев (2011) в своей работе выявил гендерные различия у пациентов с МС и АГ при анализе нарушений ритма сердца и его вариабельности: у женщин при данной патологии частота наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии была ниже, а показатели, характеризующие общую вариабельность и активность парасимпатического звена регуляции - выше по сравнению с мужчинами с аналогичным сочетанием заболеваний.

Известно, что снижение податливости и увеличение жесткости артериальной системы является одним из независимых факторов риска развития ССЗ и их осложнений. С. Б. Назаров и соавт. (2002) предложил рассматривать эндотелиальную дисфункцию как фактор развития ранней ИБС у женщин, а наличие МС как причину ускорения процессов патологического состояния эндотелия. Некоторые исследования показывают наличие эндотелиальной дисфункции во все периоды климактерия у женщин с менопаузальным метаболическим синдромом (Л. Э. Атаханова и соавт., 2011). Выявлено, что по мере угасания функции яичников нарастает

эндотелиальная дисфункция. Так в своей работе С. Н. Толстов (2012) выявил большие нарушения эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии при пробе с реактивной гиперемией, а также более высокие значения толщины комплекса интима-медиа у женщин в ранней постменопаузе по сравнению с женщинами в пременопаузе. В своем исследовании W. Gong et al. (2009) показали зависимость выраженности дисфункции эндотелия в зависимости от вида нарушения углеводного обмена при МС. Так при СД2 нарушения эндотелиальной функции более выражены, чем при НТГ, НГН, а также при сочетании этих двух состояний, а в случае наличия и НГН, и НТГ более выражены чем только при НГН. В. Э. Олейников и соавт. (2006) отмечает большее уменьшение податливости артерий у пациентов как с «полным», так и «не полным» МС, по сравнению с пациентами с АГ без метаболических нарушений. Также выявлена прямая корреляционная связь между концентрацией мочевой кислоты и содержанием эндотелиальных клеток в сыворотке крови больных подагрой с МС (А. А. Ал-Нувайрах и соавт., 2011).

Противоречивы данные в отношении связи уровня АГ и нарушения структуры суточного профиля АД и числа одновременно встречающихся компонентов МС. Рядом исследователей установлено, что с увеличением числа компонентов МС происходит достоверное изменение суточного профиля АД – повышаются средние значения АД во все периоды суток, возрастает нагрузка давлением и вариабельность АД, происходит перестройка суточного ритма на прогностически неблагоприятные non-dipper и non-reaker (Г. И. Иевлева и соавт., 2009; Ю. В. Жернакова 2012). В обзоре К. Eguchi (2011) указано, что уровень глюкозы и выраженность абдоминального ожирения являются основными показателями при МС, определяющими статус non-dipper. Однако, С. Cuspidi et al., (2005) не выявил связи между количеством компонентов МС с уровнем АД и перестройкой структуры суточного профиля АД. В исследовании А. М. McNeill et al. (2005) продемонстрировано увеличение вероятности развития ССЗ и СД2 через 5

лет с 2,5 % и 1,1 % у лиц с минимальным количеством компонентов до 14,9 % и 17,9 % случаев у больных с четырьмя и более составляющими МС соответственно. The Second National Health and Nutrition Examination Survey свидетельствуют, что увеличение числа компонентов МС напрямую связано с ростом смертности от ССЗ (E. S. Ford, 2004). В работе Ю.В. Жернаковой и соавт. (2011, 2012) показано достоверное увеличение числа пораженных органов-мишеней (сердце, почки, сосуды) и достоверно более высокие значения индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), МАУ и толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии по мере увеличения количества компонентов МС. Показано, что во всех возрастных группах ГЛЖ отмечалась чаще среди женщин, чем среди мужчин, но в старшей возрастной группе (старше 50 лет) эти различия нивелируются, а увеличение комплекса толщина интима-медиа, наоборот, чаще регистрировалось у мужчин, чем у женщин, но также в группе старше 50 лет гендерных различий не выявлялось. При минимальном количестве компонентов (абдоминальное ожирение, АГ и один дополнительный компонент) у женщин с МС до 40 лет поражение сердца встречается в 60 %, в возрасте от 40 до 50 лет ГЛЖ регистрируется в 68 %, а старше 50 лет – в 80 % случаев. У женщин с абдоминальным ожирением, АГ и двумя-тремя дополнительными компонентами до 40 лет поражение сердца отмечалось в 70 %, в возрасте от 40-50 лет в 81 %, а старше 50 лет – в 88 % случаев. Среди женщин с максимальным количеством компонентов МС от 40 лет и старше ГЛЖ регистрировалась в 100 % случаев. Данные многочисленных исследований показывают, что с наличием роста массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) увеличивается сердечно-сосудистая смертность (Н. А. Джаиани, 2005; D. Levy et al., 1990). Проведенные исследования показывают значимость метаболических нарушений в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости, в том числе большинство из них указывают на зависимость кардиоваскулярной патологии от количества компонентов МС. Однако, до настоящего времени исследований в области

морфофункциональных изменений сердца при метаболических нарушениях, соответствующим новым обновленным критериям МС, с акцентом на возрастные периоды ни у мужчин, ни у женщин не проводилось.

### **1.6. Заключение по обзору литературы**

МС сегодня представляет острейшую медико-социальную проблему современности и рассматривается не только как часто встречающаяся патология, но и как жизнеугрожающее состояние, поскольку сердечно-сосудистые осложнения МС, занимают первое место по смертности в индустриально-развитых странах по данным ВОЗ. Критерии диагностики МС на сегодняшний день являются предметом широкой дискуссии, поскольку до настоящего момента не существует единого мнения о первопричине метаболических нарушений в патогенезе МС. В настоящее время ни одна из теорий патогенеза не признана единогласно. Обращает на себя внимание также тот факт, что большинство научных работ в области изучения метаболических нарушений проведено по разным критериям в зависимости от приверженности исследователя к той или иной теории патогенеза МС. На сегодняшний день абдоминальное ожирение более не является облигатным признаком МС, и исследований по обновленным критериям крайне мало. Большой интерес сегодня представляют и гендерные особенности, в частности эстрогендефицитные состояния у женщин, при метаболических нарушениях, а также непосредственный вклад каждого отдельного компонента в формирование сердечно-сосудистой патологии и непосредственное влияние составляющих МС друг на друга, поскольку данные вопросы на сегодняшний день изучены недостаточно. На сегодняшний день существует много публикаций, посвященных проблемам метаболических расстройств в климактерии, но большинство из них представлено анализом зарубежных исследований, которые были выполнены в группах женщин разной этнической принадлежности, с различным социальным статусом, образованием и условиями жизни, что не дает возможности экстраполировать эти данные на российских женщин.

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1. Клиническая характеристика обследованных больных**

Объектом исследования явились пациентки с МС, находящиеся на стационарном лечении в отделении кардиологии СПб ГУЗ Железнодорожной больницы, амбулаторном лечении СПб ГБУЗ Городской поликлиники №86 п/о57 на базе Калининского эндокринного центра, Городской поликлиники №87. Проба с реактивной гиперемией проводилась в отделении функциональной диагностики на базе СПб ГБУЗ Городской поликлиники №112 п/о 41. Определение сывороточных уровней лептина, С-пептида, инсулина проводилось на базе лаборатории ООО «Врач +» (г. Санкт-Петербург).

Обследована 171 женщина с МС в возрасте от 47 до 53 лет (средний возраст обследованных  $50,2 \pm 0,8$ ), в том числе 128 пациенток с МС, имеющих в составе АГ (основная группа) и 43 пациентки с МС без повышения уровня АД (группа сравнения). Основная группа включала больных с «полным» (пятикомпонентным) (68 человек) и «неполным» (трех- и четырехкомпонентным) МС (60 человек).

Критериями включения в группу исследования являлись:

1. наличие МС диагностированного по критериям, предложенным в 2009 году Международной Федерацией диабета при участии Американского национального института сердца, легких и крови, Американской ассоциации сердца, Мировой федерации сердца, Международного общества по атеросклерозу, Международного общества по изучению ожирения, согласно которым МС может быть диагностирован при наличии любых трех из пяти нижеперечисленных признаков:

- гипертриглицеридемия ( $\geq 150$  мг/дл или  $1,7$  ммоль/л) или нормальный уровень ТГ при соответствующей терапии;

- гипоальфахолестеринемия ( $< 50$  мг/дл или  $1,3$  ммоль/л) или нормальный уровень ЛПВП при соответствующей терапии;

- НТГ или сахарный диабет 2 тип по критериям ВОЗ от 1999 года;

- абдоминально - висцеральное ожирение (окружность талии > 80 см у женщин, европеоидная раса);

- АГ (АД > 130/85 мм рт.ст. или гипотензивная терапия).

2. наличие перименопаузального периода, который был диагностирован согласно следующим критериям:

- срок с момента последних менструаций не более 12 месяцев;

- наличие  $\geq 2$  проявлений климактерического синдрома при регулярном менструальном цикле.

Критериями исключения являлись тяжелые соматические заболевания – почечная, печеночная, сердечная, дыхательная недостаточность, указания в анамнезе на наличие инсульта, инфаркта, онкологических заболеваний, субкомпенсированное и декомпенсированное течения СД2 по критериям ВОЗ, пациентки с ранее диагностированными макрососудистыми осложнениями СД2, нарушения функции щитовидной железы, первичная семейная гиперхолестеринемия, симптоматические артериальные гипертензии, курение, злоупотребление алкоголем.

Пациенткам было проведено углубленное общеклиническое исследование, включавшее антропометрическое обследование, клинические анализы крови и мочи, биохимическое и гормональное исследование крови, коагулограмма, оценен уровень суточной альбуминурии; инструментальные методы исследования – измерение АД по методу Короткова, эхокардиография, суточное мониторирование электрокардиограммы и артериального давления, проба с реактивной гиперемией, определение толщины интима-медиа общей сонной артерии, маркеров дисфункции эндотелия.

Больные с МС были разделены на основную группу и группу сравнения в зависимости от наличия АГ. Диагностика АГ осуществлялась на основании анамнестических данных, измерения АД по методу Короткова, суточного мониторирования артериального давления, наличия поражения органов мишеней. 128 пациенток основной группы были разделены на 2 в

зависимости от количественного состава МС, т. е. больные с полным (пятикомпонентным) (68 человек) и женщины с неполным (трех- и четырехкомпонентным) МС и АГ (60 человек). Группу сравнения составили 43 женщины с МС без АГ.

Возраст больных варьировал в пределах от 47 до 53 лет. Средний возраст составил  $50,2 \pm 0,8$  лет.

## **2.2. Методы исследования**

### **2.2.1. Общеклиническое обследование**

Подробно изучались жалобы больных, анамнез заболевания, наследственный анамнез. Уделялось внимание образу жизни пациенток – соблюдению диеты, особенностям питания, физической активности, наличию вредных привычек. Особое внимание обращали на порядок и давность возникновения различных компонентов МС, отягощенную наследственность по ожирению, АГ, СД2, сердечно-сосудистым заболеваниям и их осложнениям.

Оценивались данные полученные при антропометрии, определялись ОТ, ОБ, соотношения ОТ/ОБ, масса тела, рост, ИМТ.

ОТ, ОБ определялись с помощью сантиметровой ленты.

ИМТ вычислялся как отношение массы тела в кг к квадрату величины роста в  $m^2$ . Определение степени ожирения по ИМТ осуществлялось в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (1997), представленной в табл. 1

Таблица 1

Классификация ожирения по ИМТ (ВОЗ, 1997)

Типы массы тела	ИМТ ( $kg/m^2$ )	Риск сопутствующих заболеваний
Дефицит массы тела	$<18,5$	Низкий (повышен риск других заболеваний)
Нормальная масса тела	18,5-24,9	Обычный

Избыточная масса тела (предожирение)	25,0-29,9	Повышенный
Ожирение I степени	30,0-34,9	Высокий
Ожирение II степени	35,0-39,9	Очень высокий
Ожирение III степени	40 и более	Чрезвычайно высокий

### 2.2.2. Оценка липидного обмена

Определялся уровень общего холестерина, ТГ, ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП в сыворотке крови, а также рассчитывался коэффициент атерогенности. Исследование проводилось ферментативными методами с использованием диалкилиловых эфиров для определения липопротеидов сыворотки крови человека на биохимическом анализаторе «Интегра +» фирмы «Roche» (Швейцария). Референтные значения представлены в табл. 2.

Таблица 2

#### Показатели липидограммы

Показатели	Референтный интервал
Общий холестерин (ммоль/л)	3,5-5,2
ТГ (ммоль/л)	0,57-1,6
ЛПВП (ммоль/л)	Более 1,3
ЛПНП (ммоль/л)	2,59-3,32
ЛПОНП (ммоль/л)	0,3-1,0
Коэффициент атерогенности	До 4,0



### 2.2.3. Оценка углеводного обмена

Всем пациенткам без ранее диагностированных нарушений углеводного обмена выполнялся пероральный тест на толерантность к глюкозе (ОГТТ). Содержание глюкозы при проведении ОГТТ определялось в капиллярной крови глюкозооксидазным методом. Тест проводился на фоне обычного питания без ограничения приема углеводов. Интерпритация результатов проводилась согласно критериям ВОЗ от 1999 года, представленной в табл. 3.

Таблица 3

Диагностические критерии сахарного диабета и других нарушений углеводного обмена (ВОЗ, 1999)

Концентрация глюкозы, ммоль/л (мг/%)		
	Цельная кровь	Плазма
	Капиллярная	Венозная
Норма		
Натощак	3,3-5,5	4,0-6,1
через 2 ч. после ОГТТ	< 7,8	< 7,8
Сахарный диабет		
Натощак	≥ 6,1	≥ 7,0
через 2 ч. после ОГТТ или постпрандиальная гликемия или случайное определение гликемии в любое время дня вне зависимости от времени приема пищи	≥ 11,1	≥ 11,1
Нарушенная толерантность к глюкозе		
Натощак	< 6,1	< 7,0
через 2 ч. после ОГТТ	7,8-11,1	7,8-11,1

Нарушенная гликемия натощак		
Натощак	$\geq 5,6$	$\geq 6,1$
	$< 6,1$	$< 7,0$
Через 2 ч. после ОГТТ	$< 7,8$	$< 7,8$

У пациентов с сахарным диабетом в анамнезе помимо систематического контроля тощаковой и постпрандиальной гликемии с помощью биохимического анализатора «Интегра 400 +» фирмы Roche (Швейцария) глюкозооксидазным методом, для оценки степени компенсации сахарного диабета определялся гликированный гемоглобин (HbA1c). Данное исследование выполнялось на биохимическом анализаторе с использованием реактивов фирмы «Biomerika» (США). Компенсированное течение СД2 диагностировалось при уровне HbA1c < 7,0.

#### **2.2.4. Оценка гормонального статуса**

При отсутствии у пациенток менструаций уровни половых стероидов (эстрогены, прогестерон, тестостерон) и гонадотропинов (ФСГ, ЛГ) определялись однократно, а при сохраненном менструальном цикле определялись на 3-5 и 21 дни цикла. Исследования проводили стандартизованными методами прямого конкурентного иммунохемилюминесцентного анализа при использовании автоматического анализатора «ACS-180» («Bayer», США). Референтные интервалы половых стероидов и гонадотропинов представлены в табл. 4.

Таблица 4

Показатель, единицы измерения	Референтный интервал
ЛГ, мЕд/л	ФФ 2,6-12,0; ЛФ 0,8-15,5
ФСГ, мЕд/л	ФФ 2,0-11,6; ЛФ 1,4-9,6
Эстрадиол, пмоль/л	ФФ 97,5-592; ЛФ 120-738
Прогестерон, нмоль/л	ФФ 0,4-5,4; ЛФ 3,3-71,2
Тестостерон, нмоль/л	0,29-1,67

Также определяли значения кортизола (171-536 нмоль/л) с помощью радиоиммунологического анализа с использованием наборов реагентов фирмы «Sea Ire Sorin bio international» (Франция) и лептина (1,1-27,6 нг/мл) методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы DRG (США)

Исследования уровней С-пептида и инсулина в крови проводились с помощью иммунохемилюминисцентного анализатора «Интегра» фирмы «Roche» (Швейцария). Референтные интервалы данных показателей представлены в табл. 5.

Для определения ИР использован расчетный метод оценки гомеостатического индекса ИР (НОМА-IR).  $\text{НОМА-IR} = (\text{Инсулин натощак мкЕд/мл} \times \text{глюкоза натощак ммоль/л}) / 22,5$ ). Референтный интервал представлен в табл. 5.

Таблица 5

Показатель, единицы измерения	Референтный интервал
С-пептид, Пмоль/л	298-1324
Инсулин, МкЕд/л	3-25
НОМА-IR	< 2,7

### 2.2.5. Оценка основных биохимических показателей

Основными биохимическими показателями, определяемыми у пациенток являлись: билирубин общий, АЛТ, АСТ, ГГТП, мочевиная кислота, креатинин, мочевиная, СРБ. Исследование проводилось с помощью иммунохемилюминисцентного анализатора «Интегра» фирмы «Roche» (Швейцария).

Референтные интервалы данных показателей представлены в табл. 6.

Таблица 6

Показатель, единицы измерения	Референтный интервал
Билирубин общий, Мкмоль/л	8,5-20,5
АЛТ, Ед/л	< 38
АСТ, Ед/л	< 41
ГГТП, Ед/л	< 38
Мочевая кислота, Мкмоль/л	140-340
Креатинин, Мкмоль/л	44-88
Мочевина, Ммоль/л	3,5-8,3
СРБ, мг/л	< 5

### 2.2.6. Оценка показателей коагулограммы

Показатели гемостаза (АЧТВ, протромбиновое время, тромбиновое время, МНО, фибриноген) оценивались с помощью коагулометра "Diamed-Cd-2" (Швейцария). Референтные значения приведены в табл. 7.

Таблица 7

Показатель, единицы измерения	Референтный интервал
АЧТВ, сек	25-39
Протромбиновое время, сек	9,9-13,9
Тромбиновое время, сек	16-21
МНО	0,8-1,15
Фибриноген, г/л	2,0-4,0

### 2.2.7. Оценка эндотелийзависимой вазодилатации (проба с реактивной гиперемией).

Проба с реактивной гиперемией (РГ) проводилась по методике D. S. Celermajer (1992) в модификации О. В. Ивановой (1997). Плечевую артерию (ПА) лоцировали в продольном сечении на 2-5 см выше локтевого сгиба, изображение синхронизировали с зубцом R ЭКГ. Диаметр артерии измеряли в В-режиме от ближней до дальней границы кровь - стенка сосуда, что соответствует линии интима-медиа стенки артерии. После измерения диаметра ПА в покое проводили пробу с РГ. На плечо, выше места визуализации, накладывали манжету сфигноманометра и создавали в ней давление, на 50 мм рт. ст. превышающее систолическое АД. Оклюзия артерии длилась 1,5 минуты. Через 30-60 секунд после декомпрессии манжеты, что соответствует пику РГ, измерение диаметра ПА повторяли. Измерение ПА осуществлялось на ультразвуковой системе Vingmed CFM800

(Sonotron, Норвегия), в режиме двумерного ультразвукового сканирования, датчиком с частотой 7,5 МГц. По результатам измерений рассчитывали процент расширения ПА в ответ на РГ. Признаком эндотелиальной дисфункции считали расширение ПА менее 10 %.

#### **2.2.8. Оценка маркеров эндотелиальной дисфункции**

Еще одним методом косвенной оценки состояния эндотелия является исследование содержания в крови факторов, повреждающих эндотелий, уровень которых коррелирует с эндотелиальной дисфункцией. К такому фактору относится уровень суточной экскреции альбумина с мочой.

Суточная МАУ определялась турбодиметрическим методом на иммунохемилюминисцентном анализаторе «IMMULITE» (США). Нормой считали значения менее 30 мг/сут.

#### **2.2.9. Определение толщины интима-медиа общей сонной артерии**

Комплекс интима-медиа общей сонной артерии определялась по стандартному протоколу, включающему измерения на трех уровнях сосудистого русла и билатерально: в проксимальной, медиальной и дистальной точках на протяжении 1 см от бифуркации по задней стенке общей сонной артерии (как наиболее отдаленной от датчика). Толщина комплекса интима-медиа (ТИМОСА) определяется как расстояние между первой и второй эхогенной линией лоцируемого сосуда согласно методике Pignoli и Salonen. Первая линия представляет собой границу между стенкой сосуда и его просветом (*tunica intima*), а вторая – прослойку коллагена по краю адвентиции (*tunica adventicia*). В дальнейшем рассчитывалась средняя ТИМОСА. Использовался датчик высокого разрешения (7,5 МГц).

За повышение толщины ТИМОСА принимали значения более 0,8 и менее 1,3 мм. Локальные утолщения более 1,3 считались свидетельством присутствия атеросклеротической бляшки.

## **2.2.10. Оценка показателей, характеризующих морфофункциональное состояние сердца.**

### **2.2.10.1 Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ)**

ЭхоКГ проводилось на аппарате Phillips (Нидерланды) в М, В, D режимах. При проведении исследования пациент находился в горизонтальном положении на спине с приподнятым изголовьем или на левом боку. Для лучшей визуализации сосудистого пучка из супрастернального доступа под плечи пациента подкладывался валик, а голова запрокидывалась назад. Исследование выполнялось при свободном дыхании пациента либо при неглубоком выдохе. Для улучшения контакта датчика с телом пациента использовался специальный гель. Для изучения пространственной ориентации и количественных измерений структур сердца, а также для исследования глобальной и локальной сократимости левого желудочка в режиме двухмерной ЭхоКГ и доплер-ЭхоКГ использовали левый парастернальный и апикальный доступы. М-модальное исследование проводили также из левого парастернального доступа. Супрастернальным доступом исследовали крупные сосуды.

Из каждой стандартной позиции датчика осуществляли ультразвуковое сканирование сердца в нескольких направлениях: по длинной и короткой оси органа. Вначале регистрировали двухмерные ЭхоКГ, проводя соответствующие измерения и выбирая (при необходимости) оптимальное направление ультразвукового сканирования в М-модальном режиме. После регистрации одномерной ЭхоКГ переходили к исследованию структур сердца в следующей стандартной позиции. Исследование заканчивали записью нескольких доплер-эхокардиограмм из парастернального, апикального или других доступов. При исследовании применялись ультразвуковые датчики с частотой 2,5 и 3,5 МГц.

Оцениваемые параметры и их референтные значения представлены в табл. 8.

Таблица 8

Показатели, единицы измерения	Референтный интервал
КДРЛЖ, см	До 5,3
КДОЛЖ, см <sup>3</sup>	До 104
КСРЛЖ, см	До 3,7
КСОЛЖ, см <sup>3</sup>	До 49
МЖП, см	До 0,9
ЗСЛЖ, см	До 0,9
ФВ, %	Не менее 55
УО, мл	44-100
ДА, см	До 3,7
ДЛА, см	2,1
ПЖ, см	До 3
ЛП	
ММЛЖ, г	До 225
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	До 110
ОТС	< 0,42

#### 2.2.10.1.1. Оценка типов ремоделирования миокарда.

Типы ремоделирования миокарда определялись по формулам, предложенным А. Ganau et al. в 1992 году. Основные показатели, используемые в данных формулах ИММЛЖ и относительная толщина стенок (ОТС). Показатели, характерные для нормальной геометрии левого желудочка, а также для концентрической и эксцентрической гипертрофии и концентрического ремоделирования представлены в табл. 9.



Таблица 9.

Тип ремоделирования миокарда	ИММЛЖ	ОТС
Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ	$\geq 110 \text{ г/м}^2$	$< 0,42$
Концентрическая гипертрофия ЛЖ	$\geq 110 \text{ г/м}^2$	$> 0,42$
Концентрическое ремоделирование ЛЖ	$\leq 110 \text{ г/м}^2$	$> 0,42$
Нормальная геометрия ЛЖ	$\leq 110 \text{ г/м}^2$	$< 0,42$

### 2.2.10.2. Суточное мониторирование электрокардиограммы (СМЭКГ).

СМЭКГ проводилось с помощью комбинированного монитора ЭКГ и АД «Кардиотехника 04 АД-3 (М)» (Россия).

Исследование проводилось в течение 24 часов. Запись ЭКГ осуществлялась при помощи специального портативного аппарата – рекордера (регистратора), который пациент носил с собой (на ремне через плечо). Запись проводилась по 3 каналам. Для осуществления контакта с телом пациента использовались одноразовые клейкие электроды в местах стандартных отведений. Предварительно для более качественной записи поверхность кожи обезжиривалась и скарифицировалась. Во время исследования пациент вел свой обычный образ жизни, отмечая в специальном дневнике время и обстоятельства возникновения неприятных симптомов со стороны сердца, прием лекарств и смену видов физической активности. Во время исследования в течение дня выполнялось 3 физические нагрузки в виде подъема на 8 этаж. Анализ полученной записи осуществлялся на дешифраторах.

При оценке СМЭКГ оценивались динамика частоты сердечных сокращений (ЧСС), ритмы и нарушения ритма сердца, ишемические изменения, лестничные пробы.

Референтные значения возрастной динамики среднесуточных показателей ЧСС, нижних и верхних лимитов ЧСС (уд/мин) при

Холтеровском мониторинге лиц 40-59 лет по данным К. Umetani, М. Brodsky и Ph. Stein представлены в табл. 10.

Таблица 10

Возраст (лет)	ЧСС (уд/мин)		
	средняя	5 %	95 %
40-49	78	54	102
50-59	76	53	100

Оценка циркадной изменчивости ЧСС заключалась в расчете циркадного индекса (ЦИ), как отношения средней дневной к средней ночной ЧСС.

В зависимости от ЦИ определялся циркадный профиль ЧСС:

1. Нормальный циркадный профиль ЧСС - ЦИ 1,24-1,44; среднее - 1,32;
2. Ригидный циркадный профиль ЧСС, признаки “вегетативной денервации” - ЦИ < 1,2;
3. Усиленный циркадный профиль или усиление чувствительности ритма сердца к симпатическим влияниям - ЦИ > 1,45

При оценке ритма сердца нормой считался синусовый ритм. При наличии нарушений ритма сердца в пределах нормальных значений рассматривали редкие одиночные суправентрикулярные экстрасистолы до 30 в час и редкие одиночные мономорфные желудочковые экстрасистолы до 30 в час, отсутствие нарушений функций синусового и атриовентрикулярных узлов. При оценке ишемии миокарда нормой считали ее отсутствие.

### **2.2.10.3. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД).**

СМАД проводилось с помощью комбинированного монитора ЭКГ и АД «Кардиотехника 04 АД-3 (М)» (Россия).

В аппарате «Кардиотехника 04 АД-3 (М)» используется осциллометрический метод измерения артериального давления. Аппарат автоматически нагнетает воздух в манжету встроенным компрессором до

давления на 20–30 мм.рт.ст. выше систолического АД и затем медленно, ступенчато снижает давление ниже диастолического. Артериальные пульсовые волны передаются через манжету и регистрируются емкостным или пьезоэлектрическим датчиком давления.

Монитор помещался в футляр и закреплялся на пациенте с использованием двух лент: одна проходила через плечо, другая находилась на талии. Для предотвращения неприятных ощущений, связанных с длительностью измерений (потение, натирание и т.п.), допускалось наложение манжеты поверх тонкой сорочки, футболки с рукавом. Манжета закреплялась таким образом, чтобы штуцер трубки или метка “arteria” находились примерно над ПА. Выходная трубка была направлена вверх, чтобы пациент смог надеть, при необходимости, поверх манжеты другую одежду. После установки монитора, пациенту объяснялись правила поведения в момент измерения, и было продемонстрировано одно измерение. О начале измерения пациент узнавал по сдавливанию плеча вследствие нарастания давления в манжете. В этот момент рекомендовалось пациенту опустить руку с манжетой вдоль туловища, максимально расслабить мышцы руки, не шевелить пальцами. Если пациент сидел или лежал, рекомендовалось оставить руку в том положении, в котором она находилась (желательно, чтобы манжета находилась на уровне сердца). Монитор аппарата оснащен кнопкой “внеочередное измерение”, которую рекомендовали пациенту нажать при возникновении приступа головной боли, боли в области сердца, головокружении и т.д. В этот момент происходило внеочередное измерение АД и ЧСС с записью в память и индикацией результатов на дисплей для принятия, если необходимо, неотложных мер.

При проведении СМАД пациенту рекомендовалось находиться в своем обычном ритме жизни, а при интенсивной физической, эмоциональной или умственной нагрузке делать соответствующую запись в дневнике. Измерение АД осуществлялось в течение 24 часов.

При рассмотрении суточного профиля артериального давления (СПАД) оценивались средние значения, суточный ритм и вариабельность АД, а также показатели нагрузки давлением. Средние значения систолического и диастолического АД представлены в табл. 11.

Таблица 11

Средние величины САД/ДАД (E.O'Brien и J.Staessen, 1998)

	Нормальные показатели	Предположительно повышенные	Несомненно повышенные
День/бодрствование	< 135/85	$\geq$ 135/85	$\geq$ 140/90
Ночь/сон	< 120/70	$\geq$ 120/70	$\geq$ 125/75
сутки	< 130/80	$\geq$ 130/80	$\geq$ 135/85

При оценке показателей нагрузки давлением ориентировались на значения индекса времени (ИВ), предложенные специалистами США (T. Pickering, 1996) и Канады (M. Myers, 1996) (табл. 12):

Таблица 12

Значения индекса времени нагрузки давлением

	Предположительно нормальный	Нормальный	Предположительно повышенный
День	< 15	$\geq$ 15	$\geq$ 30
Ночь	< 15	$\geq$ 15	$\geq$ 30
Сутки	< 15	$\geq$ 15	$\geq$ 30

Суточный ритм АД рассматривали на основании данных о степени ночного снижения АД (CHСАД):

1. Нормальная (оптимальная) степень ночного снижения АД (“dipper”) - 10 % <CHСАД <20 %
2. Недостаточная степень ночного снижения АД (“nondipper”) – 0 <CHСАД <10 %

3. Повышенная степень ночного снижения АД (“overdipper”) – СНСАД > 20 %

4. Устойчивое повышение ночного АД (“nightpeaker”) – СНСАД < 0.

В качестве временных нормативов вариабельности рассматривались критические значения:

для САД - 15/15 мм рт.ст. (день/ночь),

для ДАД - 14/12 мм рт.ст. (день/ночь).

Пациенты относились к группе повышенной вариабельности при превышении хотя бы одного из четырех критических значений.

Дополнительно для исключения тяжелой соматической патологии, симптоматических гипертензий, нарушения функции щитовидной железы пациенткам проводились: рентгенологическое исследование органов грудной полости, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства, исследование уровней кортизола, электролитов, тиреотропного гормона, Т4 свободного. По показаниям также выполнялись: стресс-ЭхоКГ, велоэргометрия, исследовался уровень пролактина, консультации специалистов.

### **2.2.11. Статистический анализ**

При проведении статистической обработки полученных данных использовались методы параметрической и непараметрической статистики. Методы описательной статистики включали в себя оценку среднего арифметического и стандартной ошибки среднего значения для признаков, имеющих непрерывное распределение, а также частоты встречаемости – для признаков с дискретными значениями.

Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли t-критерий Стьюдента. Анализ зависимости между признаками осуществлялся путём вычисления коэффициента корреляции Спирмена (rs). Выраженность корреляционных связей оценивали по величине коэффициента корреляции: сильная – при

значениях более 0,7, умеренная – от 0,3 до 0,7, слабая – менее 0,3. Направленность связей оценивалась по знаку коэффициента корреляции.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ прикладного статистического анализа IBM SPSS Statistics 20.0 и программы Microsoft Excel 14.0.

Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

### 3.1. Результаты сравнения возрастных показателей в группах.

В группах обследованных женщин выявлены достоверные различия по возрастному показателю. Женщины с МС без АГ были моложе по сравнению с пациентками с полным МС и неполным МС с АГ:  $48,32 \text{ лет} \pm 1,00$  и  $51,79 \pm 0,60$  ( $p < 0,01$ ) и  $50,57 \pm 0,70$  ( $p < 0,05$ ) соответственно, что отражает вклад такого немодифицированного фактора риска как возраст в развитие АГ.

### 3.2. Результаты антропометрического исследования.

При проведении антропометрического исследования оценивались окружность талии (ОТ, см), окружность бедер (ОБ, см) и их соотношение (ОТ/ОБ), ИМТ (табл. 1).

Таблица №1

Антропометрические показатели у пациенток с МС в группах

Показатель	Основная группа («Полный» МС)  (n=68)	Основная группа (“Неполный” МС с АГ)  (n=60)	Группа сравнения  (n=43)
ОТ, см	$112,09 \pm 2,50^{**}$	$97,45 \pm 2,00$	$98,52 \pm 1,80$
ОБ, см	$119,57 \pm 3,10^*$	$110,06 \pm 1,70$	$110,38 \pm 2,40$
ОТ/ОБ	$0,93 \pm 0,01^*$	$0,88 \pm 0,01$	$0,89 \pm 0,01$
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	$35,90 \pm 0,90^{**}$	$31,91 \pm 0,70$	$31,97 \pm 0,80$

Примечание.

\*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$

Из представленной таблицы видно, что данные по вышеперечисленным параметрам значительно превышают референтный интервал и, кроме того, у пациенток с МС без АГ ОТ, ОБ, ИМТ имеют достоверно меньшие значения по сравнению с пациентками с пятикомпонентным МС. При оценке антропометрических данных (ОТ, ОБ, ОТ/ОБ) и ИМТ у пациенток с

неполным МС вне зависимости от наличия в его составе АГ достоверных различий получено не было.

### 3.3. Результаты сравнения качественных показателей в группах

Среди качественных характеристик нами была рассмотрена частота выявления основных компонентов МС, соотношение полного (пятикомпонентного) и неполного (трех- и четырехкомпонентного) МС у женщин в перименопаузе с АГ и без, а также выявлены наиболее часто встречающиеся комбинации составляющих МС.

Обращает на себя внимание высокая встречаемость всех компонентов МС у женщин с метаболическими нарушениями в перименопаузе, однако, преобладающими составляющими являлись ожирение/избыточная масса тела и дислипидемия, выявленные в 95,3 % (163 человека) и 94,7 % случаев (162 человек) соответственно. АГ и нарушения обмена углеводов обнаружены в 85,4 % (146 человек) и 74,85 % случаев (128 человек) соответственно (рис. 1).

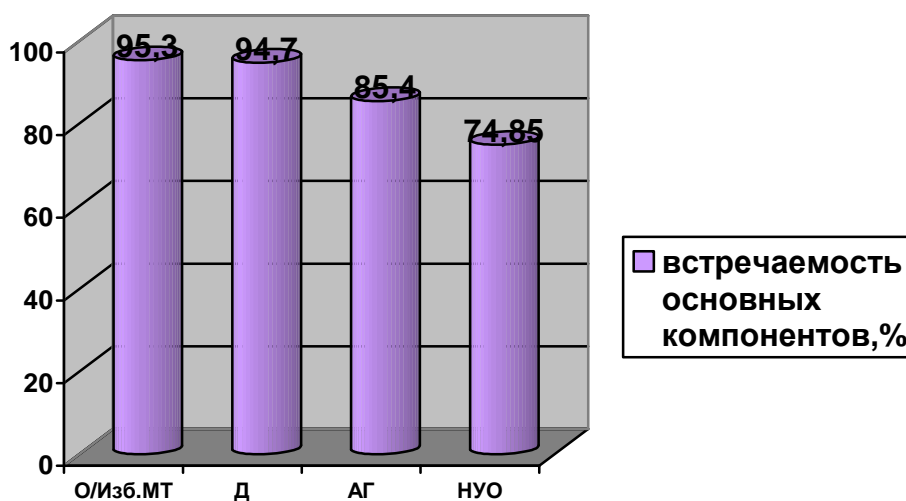


Рис. 1 Встречаемость основных компонентов МС у женщин с метаболическими нарушениями в перименопаузе, %.

Примечание. О – ожирение, Д – дислипидемия, АГ – артериальная гипертензия, НУО – нарушения углеводного обмена

В связи с обновлением критериев постановки диагноза «МС», предложенном в 2009 году мы оценили встречаемость случаев МС у больных с нормальной массой тела. Из 171 обследованной женщины с



метаболическими нарушениями в перименопаузе ИМТ в пределах референтных значений и объем талии до 80 см наблюдался всего у 8 пациенток (4,7 % случаев).

При наличии АГ полнокомпонентный вариант МС встречался в 39,8 % случаев (68 человек), неполнокомпонентный в 35,0 % (60 человек) случаев. «Неполный» МС у женщин в перименопаузе с метаболическими нарушениями без АГ выявлялся в 25,2 % случаев (43 человека) (рис.2).

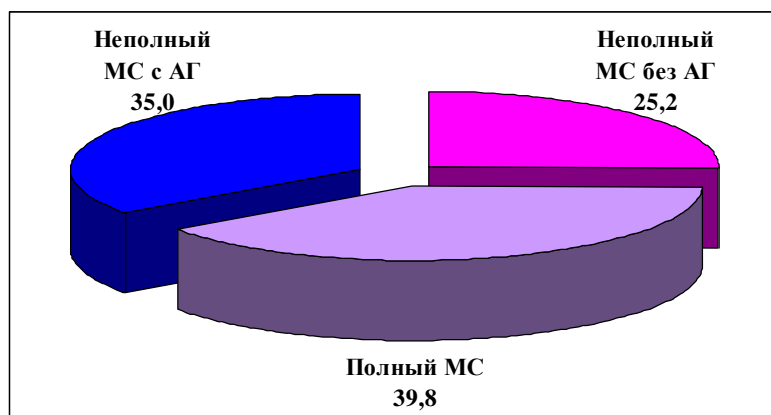


Рис. 2 Частота выявления «полного» и «неполного» МС с АГ и без, %

Кроме того, определена наиболее часто встречающаяся комбинация составляющих «неполного» МС – АГ + дислипидемия + ожирение/избыточная масса тела (рис. 3).

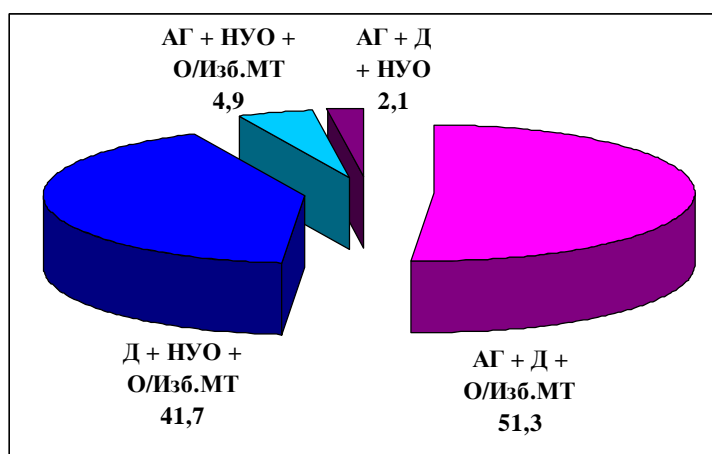


Рис. 3 Процентное соотношение комбинаций составляющих «неполного» МС

Примечание. Д - дислипидемия, АГ - артериальная гипертензия, О – ожирение, Изб МТ – избыточная масса тела, НУО – нарушение углеводного обмена.

При рассмотрении встречаемости избыточной массы тела и различных степеней ожирения было получено, что частота выявления ожирения II и III степени ниже у женщин в группе с МС без АГ по сравнению с пациентками с полным МС: 16,3 % случаев против 27,9 % ( $p < 0,05$ ) и 12,6 % против 25,0 % ( $p < 0,05$ ) соответственно (рис.4). Напротив, избыточная масса тела и наименьшая степень ожирения встречалась чаще у женщин с МС без АГ по сравнению с пациентками основной группы с пятикомпонентным МС: 27,9 % случаев против 16,2 % ( $p < 0,05$ ) и 43,2 % против 30,9 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. При анализе аналогичных данных в группе женщин с неполным МС вне зависимости от наличия в его составе АГ достоверных различий не получено (рис.4).

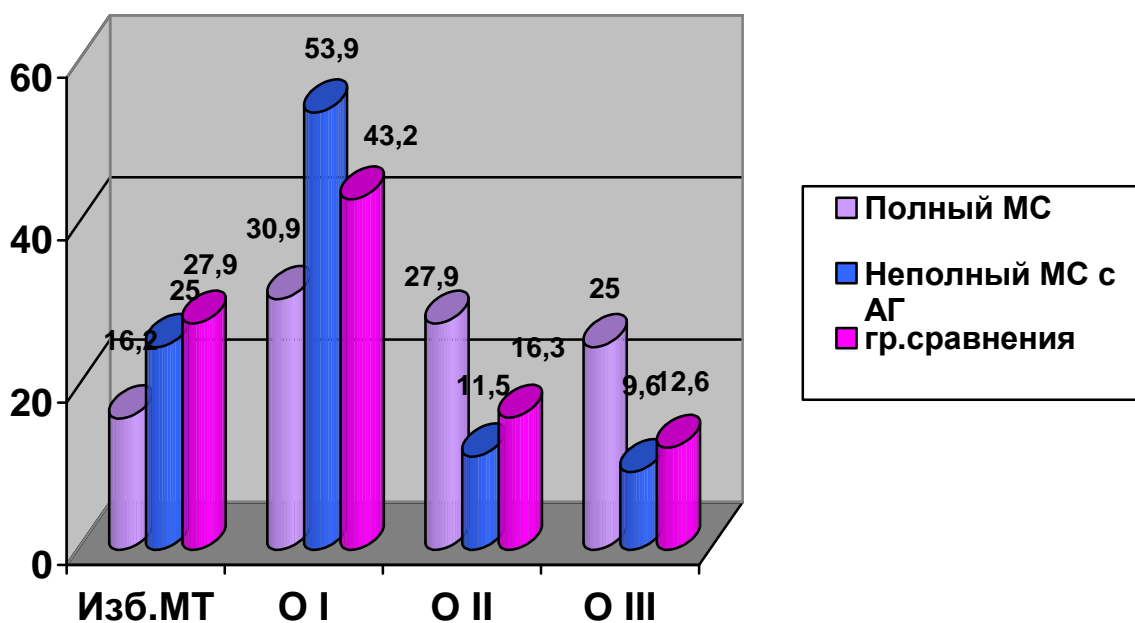


Рис. 4 Частота выявления избыточной массы тела и различных степеней ожирения в группах, %

На рис. 5 представлены данные о частоте выявления нарушений обмена углеводов в группах. В группе сравнения и у пациенток с полным МС изначально предполагается наличие нарушений обмена углеводов, однако, НТГ и СД2 выявлялись чаще в последней: 18,6 против 25,0 %

( $p < 0,05$ ) и 16,3 % случаев против 50,0 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. В группе пациенток с неполным МС и АГ нарушения обмена углеводов отмечались у 17 женщин (28,3 % случаев). При анализе видов нарушений углеводного обмена в группе сравнения и женщин с неполным МС в составе с АГ достоверных различий получено не было.

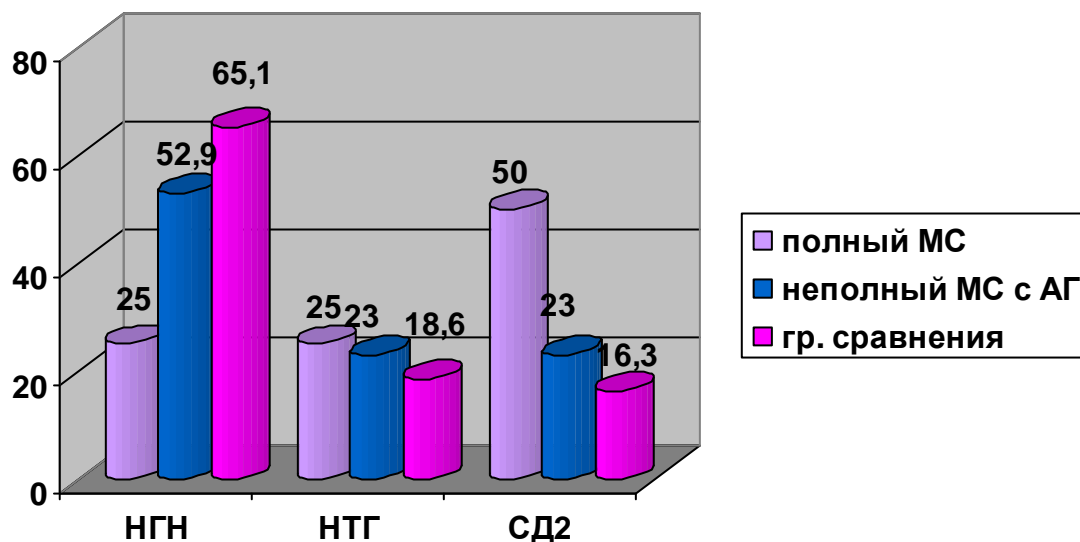


Рис. 5 Частота выявления нарушений обмена углеводов в группах, %

Таким образом, у женщин с метаболическими нарушениями в перименопаузе установлена высокая частота выявления пятикомпонентного и «неполного» МС в составе с АГ и без. Определена наиболее часто встречающаяся комбинация составляющих «неполного» МС – АГ + дислипидемия + ожирение/избыточная масса тела. Установлено, что «полный» МС ассоциирован с более выраженными нарушениями обмена углеводов и максимальными степенями ожирения.

### 3.4. Результаты исследования липидного обмена

Нарушения липидного обмена являются одним наиболее часто встречающихся составляющих МС как по нашим данным, так и по данным мировой литературы. У обследованных нами женщин данный компонент отсутствовал всего у 5,3 % пациенток (9 человек). Из представленных

данных следует, что у женщин в перименопаузе с МС вне зависимости от наличия АГ такие показатели как общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП имеют значения вне референтных (табл. 2).

Таблица 2

Данные показателей липидограммы в группах

Показатель	Основная группа («Полный» МС) (n=68)	Основная группа («Неполный» МС с АГ)(n=60)	Группа сравнения (n=43)
Общий холестерин, ммоль/л	6,54±0,20**	6,16±0,20**	5,53±0,20
ТГ, ммоль/л	2,33±0,20**	2,04±0,10**	1,62±0,10
ЛПВП, ммоль/л	1,24±0,04	1,27±0,05	1,28±0,04
ЛПНП, ммоль/л	4,13±0,10**	3,84±0,20*	3,42±0,20
ЛПОНП, ммоль/л	1,05±0,10*	0,92±0,11*	0,72±0,11
Коэффициент атерогенности	4,10±0,20*	3,59±0,20	3,36±0,20

Примечание. \* P<0,05; \*\* P<0,01

У больных с МС и АГ атерогенность плазмы, проявляющаяся повышением уровней общего холестерина, ТГ, ЛПНП, ЛПОНП была достоверно выше, чем в группе сравнения. Коэффициент атерогенности был достоверно ниже у женщин с МС без АГ по сравнению с пациентками с полным МС: 3,36±0,20 ммоль/л и 4,10±0,20 ммоль/л (p<0,05). Статистически значимых различий между группами по уровню ЛПВП получено не было.

Таким образом, наличие АГ в составе МС ассоциировано с более выраженной атерогенностью плазмы крови.

Кроме того, у женщин с метаболическими нарушениями в перименопаузе выявлены положительные корреляции между уровнем общего холестерина и ИММЛЖ, ЛПНП и ТИМОСА (рис. 6): в основной

группе rs 0,6 и 0,6 в группе сравнения rs 0,6 и 0,6 соответственно. У пациенток с пятикомпонентным МС и с «неполным» МС в составе с АГ уровень холестеринами положительно коррелировал также с ТИМОСА (rs 0,6).

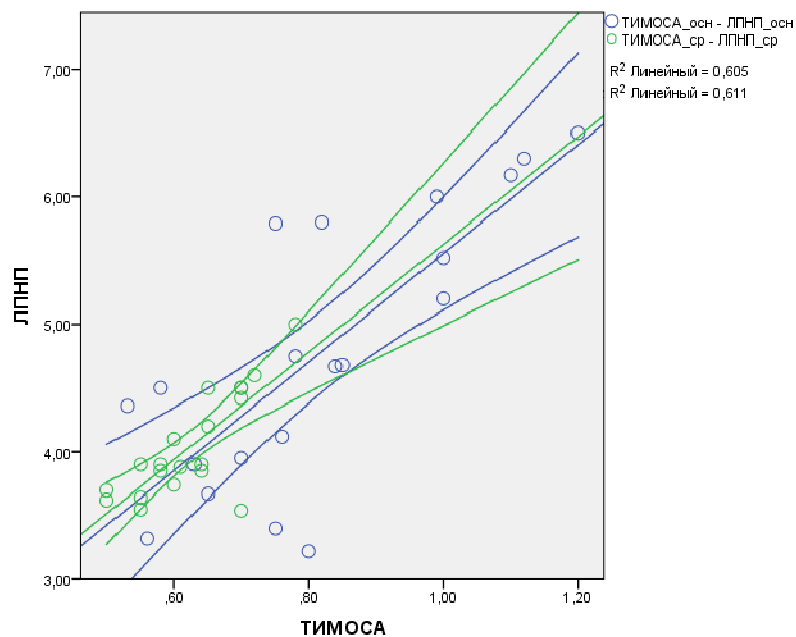


Рис. 6 Корреляционная связь между ЛПНП и толщиной интима-медиа общей сонной артерии

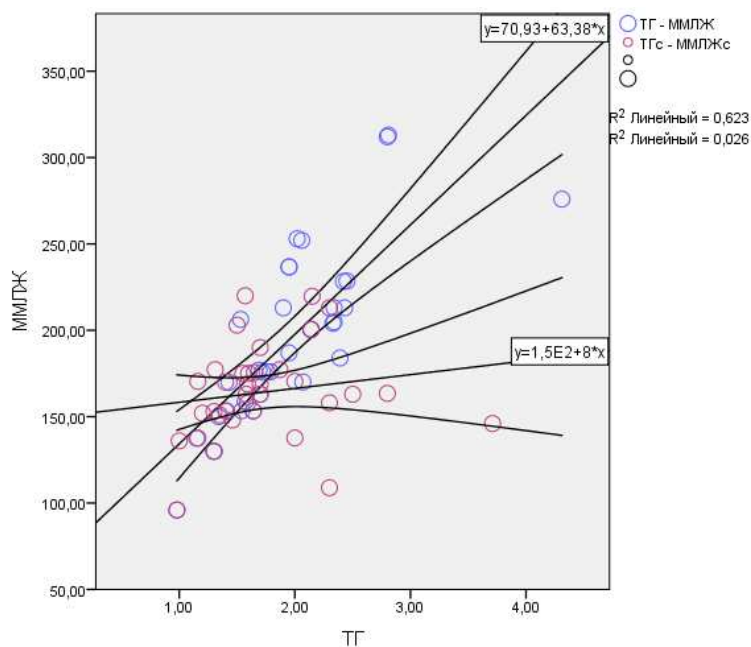


Рис. 7 Корреляционная связь между триглицеридами плазмы крови и массой миокарда левого желудочка в группах

Кроме того, у женщин с МС и АГ выявлены симбатные зависимости между ТГ сыворотки плазмы и ММЛЖ ( $r_s 0,6$ ) (рис. 7), ЛПОНП и ИММЛЖ ( $r_s 0,6$ ) (рис. 8).

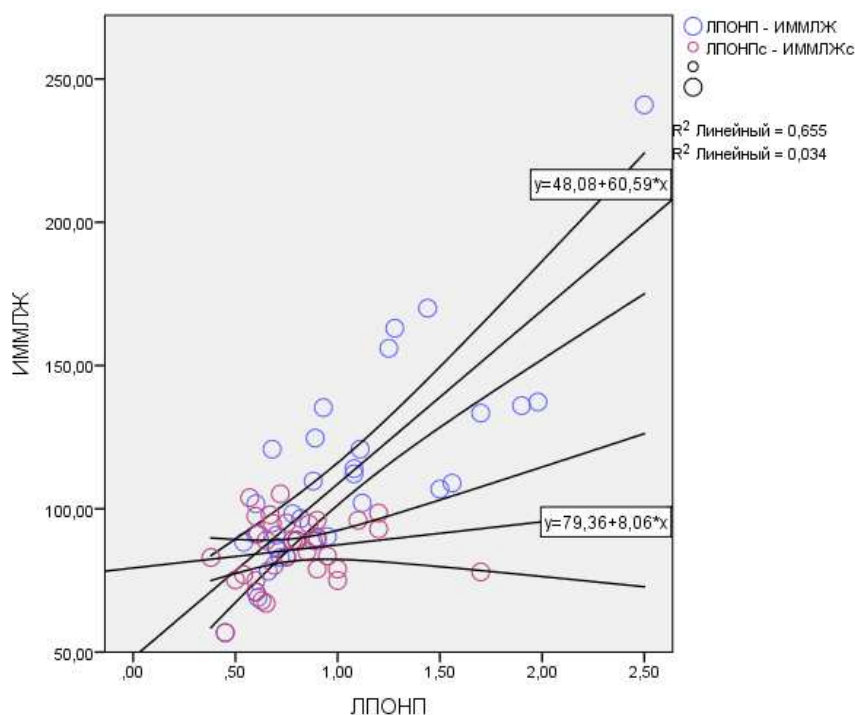


Рис. 8 Корреляционная связь между ЛПОНП плазмы крови и ИММЛЖ в группах

Таким образом, показатели липидограммы в нашем исследовании довольно тесно коррелировали со структурно-функциональными параметрами ССС, что свидетельствует о важной роли дислипидемии в формировании сердечно-сосудистой патологии при метаболических нарушениях в климактерии.

При анализе значений лептина в группах выявлены статистически значимые различия. В группе женщин с МС без АГ уровень данного адипокина был достоверно ниже по сравнению с пациентками с пятикомпонентным МС:  $28,38 \pm 4,20$  нг/мл и  $44,15 \pm 7,10$  нг/мл ( $p < 0,05$ ). Достоверных различий между группой сравнения и пациентками с неполным МС и АГ по уровню лептина получено не было (рис. 9).

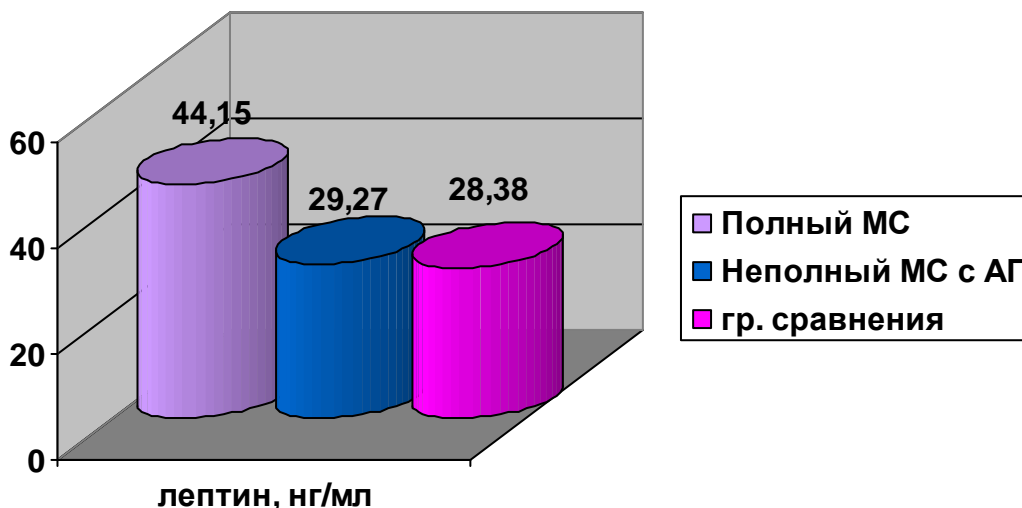


Рис. 9 Уровни лептина в группах, нг/мл

Кроме того, у женщин с метаболическими нарушениями в перименопаузе выявлены положительные корреляции между уровнем лептина и инсулина, С-пептида: в основной группе  $r_s$  0,8 и 0,5, в группе сравнения  $r_s$  0,8 и 0,6 соответственно (рис. 10, 11). У пациенток с пятикомпонентным МС и неполным МС в составе с АГ уровень лептинемии положительно коррелировал также с массой миокарда левого желудочка ( $r_s$  0,5).

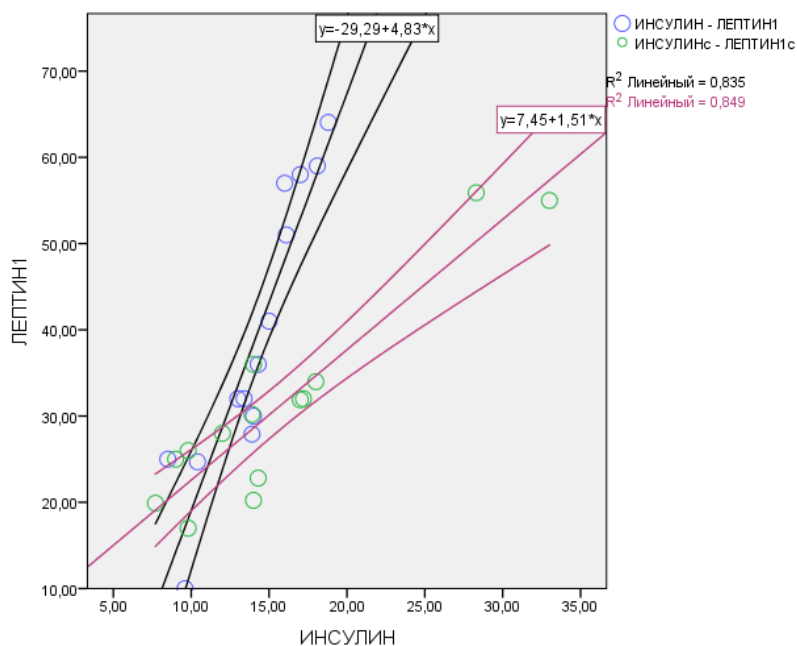


Рис. 10 Корреляционная связь между лептином и инсулином в группах

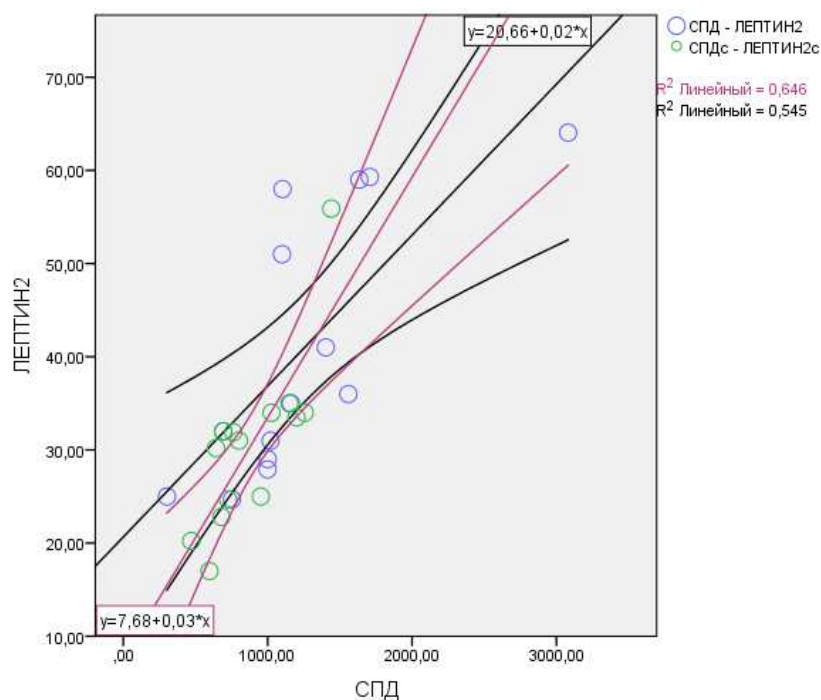


Рис. 11 Корреляционная связь между лептином и С-пептидом в группах

Таким образом, у женщин в перименопаузе более высокий уровень лептина был связан с пятикомпонентным МС. Кроме того, тесная связь лептина и показателей углеводного обмена отражает отягощающее действие данных составляющих МС на течение друг друга.

### 3.5. Результаты исследования углеводного обмена.

Среди обследованных пациенток, как уже было сказано выше, изменения углеводного обмена встречались в 74,85 % случаев в виде: НГН, НТГ и СД2. Эти данные представлены на рис. 4. У пациенток в перименопаузе с МС вышеперечисленных нарушений углеводного обмена не выявлялось лишь в 25,15 % случаев (43 человека). Всем больным исследовали уровень гликированного гемоглобина, но данные не приведены так, как в исследование включались женщины исключительно с компенсированным течением СД2, поэтому достоверных различий по данному показателю не было. Кроме того, у пациенток исследовали уровень С-пептида, инсулина натощак и индекс ИР. Данные представлены в табл. 3.



Данные показателей обмена углеводов в группах

Показатель	Основная группа («Полный» МС) (n=68)	Основная группа («Неполный» МС с АГ) (n=60)	Группа сравнения (n=43)
С-пептид, пмоль/л	1361,47±148,00**	821,27±128,40	812,39±122,60
Инсулин, мкмоль/л	22,23±1,80*	16,54±5,90	16,48±2,10
Индекс НОМА	4,55±0,30	3,86±0,50	3,77±0,50

Примечание.

\*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$

Несмотря на то, что все пациентки с МС без АГ имели те или иные нарушения углеводного обмена, уровень С-пептида и инсулина у них был достоверно ниже по сравнению с женщинами с полным МС: 812,39±122,60 пмоль/л против 1361,47±148,0 пмоль/л ( $p < 0,01$ ); 16,48±2,1 мкмоль/л против 22,23±1,80 мкмоль/л ( $p < 0,05$ ) соответственно. Индекс ИР в группе женщин с МС без АГ также был несколько ниже, но достоверных различий по данному показателю получено не было. При сопоставлении результатов в группе с неполным МС и АГ с данными пациенток группы сравнения статистически значимых различий не получено.

Как уже было сказано выше, выявлена положительная корреляция между уровнями лептина, инсулина и С-пептида плазмы крови в обеих группах.

Таким образом, пятикомпонентный МС у женщин в климактерии был ассоциирован с большими уровнями инсулинемии и инсулинорезистентности. Наличие тесных взаимосвязей между обменом углеводов и липидов отражает отягощающее действие данных составляющих МС на течение друг друга.

### 3.6. Результаты исследования основных биохимических показателей.

Из основных биохимических показателей, исследуемых у пациенток с МС в перименапаузе в первую очередь мы обратили внимание на такой показатель как уровень мочевой кислоты. По нашим данным гиперурикемия при МС в климактерии выявляется как у женщин с АГ так и в ее отсутствии. Получены достоверные различия по уровню мочевой кислоты между группой сравнения и пациентками с пятикомпонентным МС:  $317,62 \pm 15,20$  мкмоль/л и  $359,56 \pm 16,20$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ) соответственно. Однако, при оценке данного показателя у женщин с МС в сочетании с АГ и в ее отсутствии достоверной значимости выявлено не было (рис.12). Кроме того, обращает на себя внимание тот факт, что частота выявления гиперурикемии во всех сравниваемых группах была примерно одинаковой: у пациенток с полным МС уровень мочевой кислоты превышающий референтные значения выявлялся в 61,8 % случаев (42 человека), у женщин с МС с АГ в 60 % случаев (36 человек), в группе сравнения в 58,1 % случаев (25 человек).

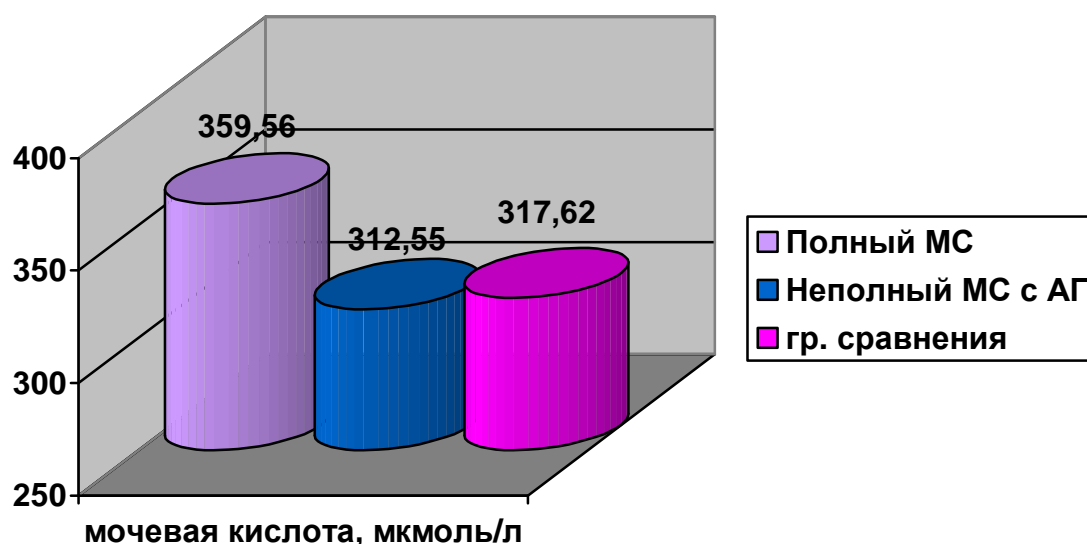


Рис. 12 Уровень мочевой кислоты в группах, мкмоль/л.

Кроме того, определена положительная корреляция между уровнем мочевой кислоты и индексом массы миокарда левого желудочка в основной группе ( $r_s 0,6$ ).

Таким образом, полученные данные отражают влияние гиперурикемии на структурные показатели сердца. Более высокие показатели мочевой кислоты ассоциированы с пятикомпонентным МС.

Из других биохимических данных обращают на себя внимание показатели, отражающие состояние гепатобилиарного тракта. Из исследованных нами параметров достоверной значимостью обладали уровни АЛТ, АСТ. Несмотря на то, что уровень ГГТП в группе женщин с МС без АГ был ниже по сравнению с пациентками основной группы, достоверность по данному показателю получилась недостаточная. Уровни ферментов в крови у пациенток всех групп представлены в табл. 4.

Таблица 4.

Сравнительная оценка содержания ферментов в группах

Показатель	Основная группа («Полный» МС) (n=68)	Основная группа («Неполный» МС с АГ) (n=60)	Группа сравнения (n=43)
АЛТ, Е/л	35,11±4,00**	28,07±2,70*	20,5±1,90
АСТ, Е/л	29,47±3,00**	25,18±1,60**	18,64±0,80
ГГТП, Е/л	43,54±6,70	31,16±5,50	28,98±6,40

Примечание. \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$

Кроме того, нами была оценена встречаемость поражения гепатобилиарного тракта у всех пациенток. Обращает на себя внимание высокий процент выявления данной патологии при метаболических нарушениях у женщин в перименопаузе. НАЖБП (жировой гепатоз, стеатогепатит) у пациенток с МС без АГ выявлялась реже по сравнению с женщинами с МС в составе с АГ и с пятикомпонентным МС: 60 % случаев (26 человек) против 83,7 % (50 человек) ( $p < 0,05$ ) и 91,2 % (62 человека)

( $p < 0,05$ ) соответственно. Кроме того, по мере увеличения компонентов МС, а также у пациенток с МС и АГ отмечается смещение соотношения жировой гепатоз/стеатогепатит в сторону последнего. При анализе данных женщин с пятикомпонентным МС и пациенток с МС как в составе с АГ, так и в ее отсутствии частота выявления стеатогепатита по сравнению со стеатозом печени была достоверно выше у первых: 38,7 % (24 человека) против 18,0 % (9 человек) ( $p < 0,05$ ), 15,4 % (4 человека) ( $p < 0,05$ ). Данные представлены на рис. 13. Что же касается ЖКБ, то ее частота выявления у женщин с метаболическими нарушениями также была довольно высокой. ЖКБ (хронические калькулезный и некалькулезный холецистит) у пациенток с МС в составе с АГ и без выявлялась реже по сравнению с женщинами с пятикомпонентным МС: 86,6 % (52 человека) и 86,05 % (37 человек) против 100,0 % (68 человек) ( $p < 0,05$ ) соответственно. Кроме того, по мере увеличения компонентов, а также у пациенток с метаболическими нарушениями и АГ отмечается смещение соотношения некалькулезный холецистит/калькулезный холецистит в сторону последнего. У больных с пятикомпонентным МС и МС в составе с АГ и без частота выявления калькулезного холецистита составила: 42,7 % (29 человек), 19,3 % (10 человек), 24,3 % (9 человек) соответственно. Данные представлены на рис. 13.

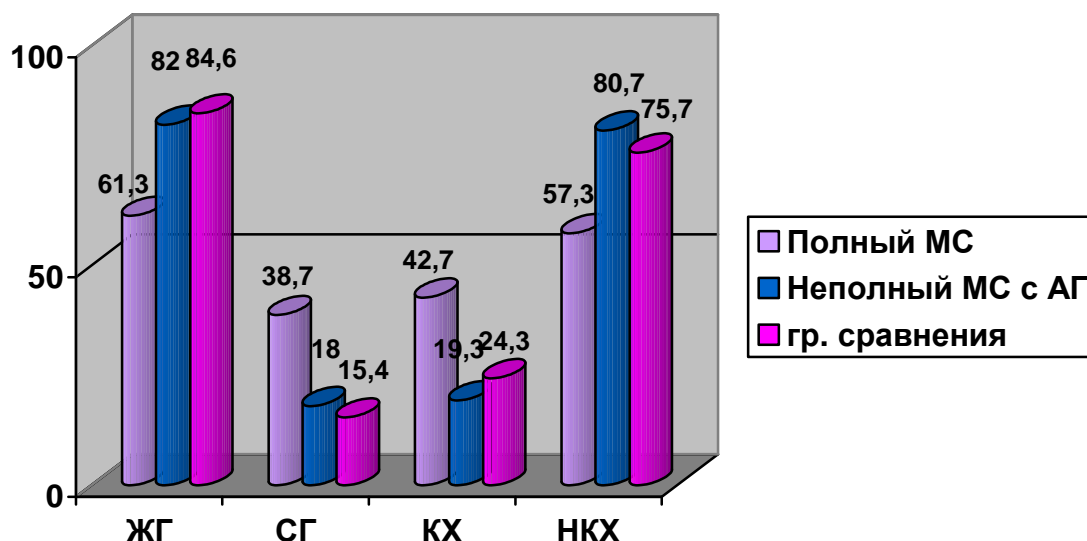


Рис. 13 Частота выявления жирового гепатоза, стеатогепатита, калькулезного и некалькулезного холециститов.  
 Примечание. ЖГ – жировой гепатоз, СГ – стеатогепатит, КХ - калькулезный холецистит, НКХ – некалькулезный холецистит

В группе женщин с неполным МС без АГ и в ее составе чаще наблюдалось отсутствие патологии гепатобилиарной системы по сравнению с пациентками с пятикомпонентным МС. Так, НАЖБП не выявлялась в 40 % случаев (17 человек) и 16,3 % (10 человек), 8,8 % (6 человек) соответственно; ЖКБ не выявлялась в 13,95 % случаев (6 человек) и 13,4 % случаев (8 человек), 0 % случаев (0 человек) соответственно.

Таким образом, метаболические нарушения у женщин в перименопаузе ассоциированы с частым выявлением патологии гепатобилиарного тракта. При этом при полнокомпонентном варианте МС НАЖБП часто выявляется в стадии стеатогепатита, а ЖКБ в виде хронического калькулезного холецистита.

При оценке уровней СРБ во всех группах выявлено превышение данного показателя выше референтных значений (табл.5). Достоверные различия определяются только в группе женщин с пятикомпонентным МС и группе сравнения:  $13,9 \pm 2,2$  мг/мл и  $7,24 \pm 2,2$  мг/мл ( $p < 0,05$ ).

Уровни С-реактивного белка в группах, мг/мл

Показатель	Основная группа («Полный» МС) (n=68)	Основная группа («Неполный» МС с АГ) (n=60)	Группа сравнения (n=43)
СРБ, мг/мл	13,90±2,20*	10,04±1,70	7,24±2,20

Примечание. \* P<0,05; \*\* P<0,01

Однако, из вышепредставленных данных видно, что у женщин с АГ при неполном МС уровень СРБ был также выше по сравнению с пациентками с метаболическими нарушениями без АГ, несмотря на недостаточную достоверность. Кроме того, нами была оценена встречаемость повышенного уровня СРБ в группах (рис. 14). У женщин с метаболическими нарушениями в составе с АГ определялась достоверно более высокая частота выявления превышения данного показателя выше референтных значений по сравнению с пациентками с МС без АГ.

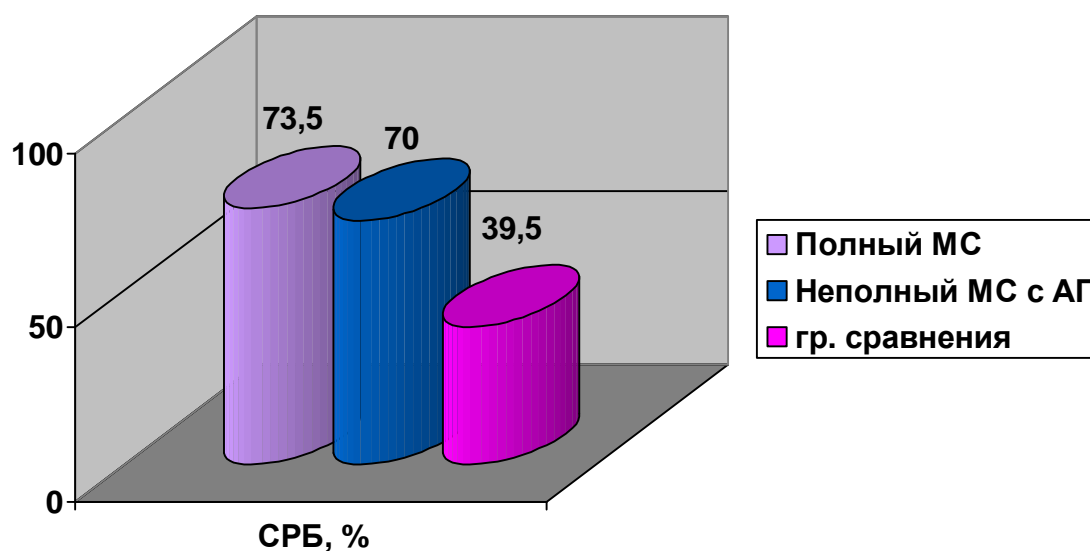


Рис. 14 Частота повышения уровня С-реактивного белка в крови в группах, %

Полученные данные свидетельствуют о том, что выявление повышенного уровня СРБ у женщин в перименопаузе было связано с наличием АГ в составе МС.

### 3.7. Результаты исследования гормонального статуса.

У всех пациенток был исследован уровень половых стероидов и гонадотропинов. Уровни ФСГ и ЛГ были достоверно ниже у пациенток с МС без АГ по сравнению с женщинами с МС в составе с АГ и пятикомпонентным МС. Уровень эстрадиола был выше в группе сравнения, однако, достоверность по данному показателю недостаточная. Уровни тестостерона и прогестерона достоверно не отличались. Данные представлены в табл. №6.

Таблица 6

Уровни половых стероидов и гонадотропинов в группах

Показатель	Основная группа («Полный» МС)  (n=68)	Основная группа («Неполный» МС с АГ)  (n=60)	Группа сравнения  (n=43)
ФСГ, мМЕ/л	40,09±4,70**	28,50±4,30*	18,16±3,90
ЛГ, мМЕ/л	21,73±2,50**	15,30±2,20*	9,36±2,20
Эстрадиол, пг/мл	32,78±6,80	38,78±9,60	54,75±16,20
Тестостерон общий, нмоль/л	2,92±0,50	2,28±0,40	2,22±0,50
Прогестерон, нмоль/л	1,13±0,30	1,32±0,30	1,28±0,20

Примечание. \* P<0,05; \*\* P<0,01

Таким образом, МС в перименопаузе протекает на фоне высоких уровней гонадотропинов, отражающих недостаточную функцию периферических половых желез.

Из других гормональных исследований нами был оценен уровень кортизола в группах. Несмотря на то, что уровень данного гормона во всех группах не выходил за пределы референтного значения, у пациенток с МС без АГ он был достоверно ниже по сравнению с женщинами с неполным МС в составе с АГ и пятикомпонентным МС:  $331,85 \pm 28,30$  нмоль/л и  $447,88 \pm 31,60$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ),  $454,81 \pm 43,70$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ) (рис. 15).

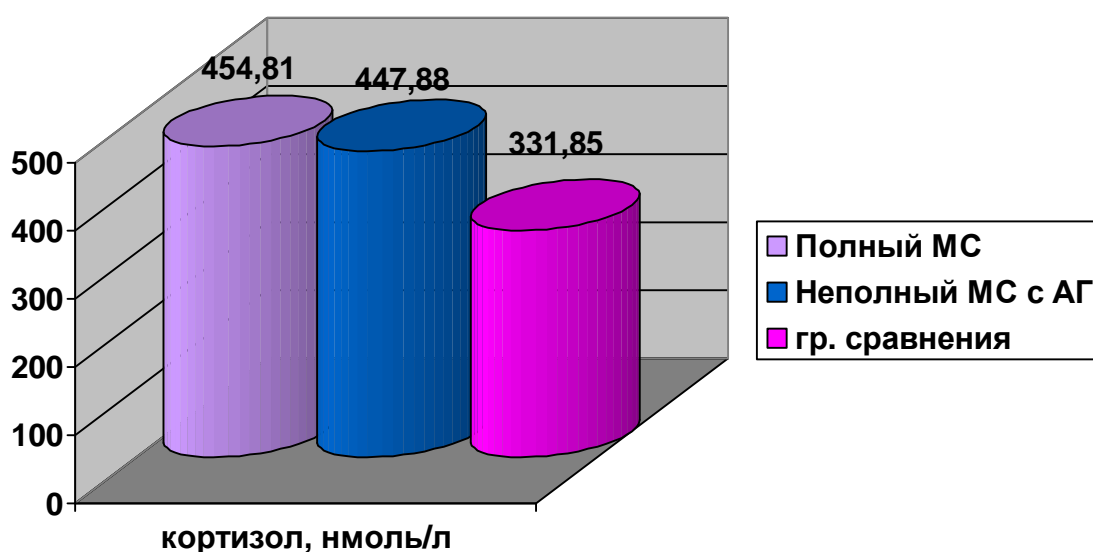


Рис. 15 Уровень кортизола в группах, нмоль/л

Таким образом, полученные данные говорят об участии кортизола в формировании АГ у женщин с метаболическими нарушениями в климактерии.

### **3.8. Результаты исследования показателей коагулограммы в группах.**

Все показатели коагулограммы в группах не выходили за пределы референтных значений, но уровни фибриногена, протромбина, протромбиновое время были несколько ниже у женщин с метаболическими нарушениями без АГ по сравнению с пациентками основной группы, однако,



достоверной значимости не достигали. Данные коагулограммы представлены в табл. 7.

Таблица 7

Показатели коагулограммы в группах

Показатель	Основная группа («Полный» МС)  (n=68)	Основная группа («Неполный» МС с АГ)  (n=60)	Группа сравнения  (n=43)
Фибриноген, г/л	3,52±0,20	3,50±0,20	3,44±0,20
Протромбин по Квику, %	102,20±2,00	100,62±2,30	100,61±2,60
МНО	0,98±0,05	0,98±0,05	0,96±0,04
Протромбиновое время, сек	12,57±0,40	12,60±0,40	12,15±0,5
АЧТВ, сек	28,68±0,80	28,44±0,90	28,94±0,50

Примечание. \* P<0,05; \*\* P<0,01

### 3.9. Оценка показателей эхокардиографического исследования.

В первую очередь мы обратили внимание на эхокардиографические показатели, отражающие состояние левых отделов сердца у женщин с метаболическими нарушениями в климактерии. Выявлены достоверные различия в группах по таким показателям как ММЛЖ, ИММЛЖ, относительная толщина стенки (ОТС), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), размер задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ). Данные представлены в табл. 8.

Таблица №8

Показатели, единицы измерения	I группа («Полный» МС) (n=68)	II группа («Неполный» МС с АГ) (n=60)	Группа сравнения (n=43)
КДРЛЖ, мм	49,80±0,30	47,87±1,10	47,50±0,84
КДОЛЖ, мл	93,92±5,50	89,82±7,00	86,00±6,11
КСРЛЖ, мм	30,14±0,80	28,70±1,00	28,50±0,93
КСОЛЖ, мл	32,64±2,50	28,45±2,30	28,00±1,52
ТМЖП, мм	11,05±0,30**	10,80±0,20**	9,70±0,29
ЗСЛЖ, мм	10,53±0,20**	10,36±0,20**	9,45±0,25
ФВ, %	67,69±1,20	67,74±1,00	69,33±1,52
УО, мл	73,32±7,40	71,00±9,00	73,00±6,90
ФУ, %	39,81±1,30	39,56±1,40	42,50±2,10
ММЛЖ, г	219,70±14,3**	201,00±12,7*	166,50±6,30
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	115,50±6,00**	107,90±5,70*	92,00±2,80
ОТС	0,44±0,01*	0,44±0,01*	0,40±0,01

Примечание. \* P<0,05; \*\* P<0,01

Также проводилось определение вида ремоделирования миокарда по формулам A. Genau et al. (1992). Полученные данные показывают, что ремоделирование миокарда может встречаться у пациенток с метаболическими нарушениями в климактерии и без наличия АГ. ГЛЖ в группе сравнения встречалась у 9 пациенток (20,9 % случаев). У женщин с неполным МС в составе с АГ ремоделирование миокарда выявлялось у 42 женщин (70,0 % случаев), а с пятикомпонентным МС у 58 пациенток (85,3 % случаев). Результаты исследования представлены на рис. 16.

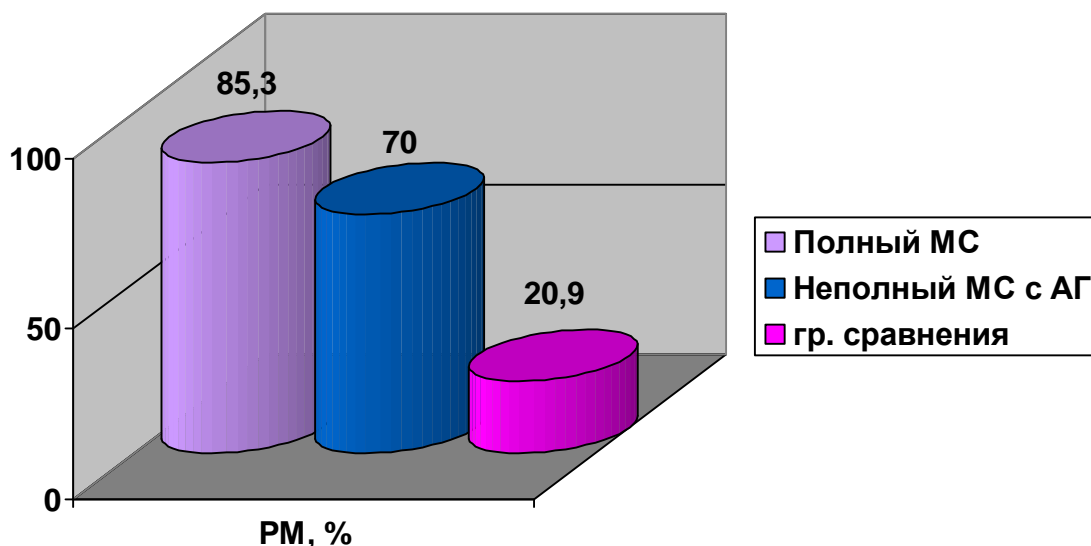


Рис. 16 Частота выявления ремоделирования миокарда в группах, %  
 Примечание. PM – ремоделирование миокарда

Кроме того, в группе с полным МС ГЛЖ встречалась в виде концентрической гипертрофии (КГ) в 55,2 % случаев, эксцентрической гипертрофии (ЭГ) в 12,05 % случаев и концентрического ремоделирования (КР) в 32,75 % случаев. В группе с неполным МС и АГ ремоделирование миокарда выявлялось в виде КГ 47,6 % случаев, ЭГ в 4,8 % случаев и КР в 47,6 % случаев. В группе сравнения ГЛЖ встречалась в виде КР в 100,0 % случаев (рис. 17).

По данным ЭхоКГ лишь у 10 женщин с пятикомпонентным МС (14,7 % случаев), у 18 пациенток с неполным МС с АГ (30 % случаев), у 34 больных с метаболическими нарушениями и нормальным уровнем артериального давления (79,1 % случаев) не отмечалось признаков ремоделирования миокарда.

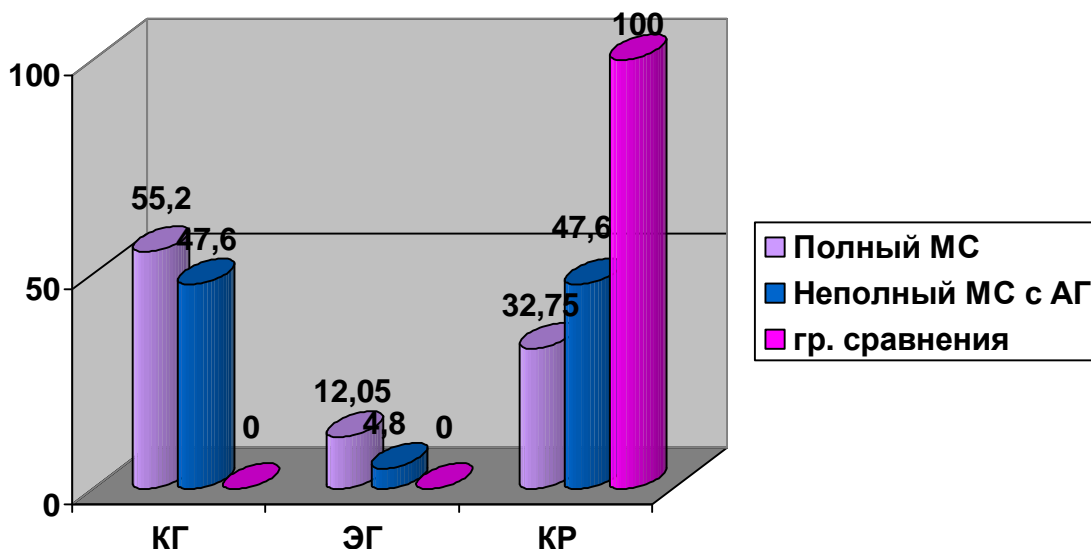


Рис. 17 Виды ремоделирования в группах, %

Примечание. КГ – концентрическая гипертрофия, ЭГ – эксцентрическая гипертрофия, КР – концентрическое ремоделирование

Данные, полученные в нашем исследовании показывают высокую встречаемость ГЛЖ у пациенток с метаболическими нарушениями в перименопаузе, а также, зависимость между наличием АГ в составе МС и частотой выявления и видом РМ у этих больных. Обнаруженные корреляционные связи между структурными показателями сердца и липидным, углеводным, пуриновым обменами отражают непосредственную роль нарушений данных составляющих МС в формировании миокардиального ремоделирования.

### 3.10. Оценка параметров пробы с реактивной гиперемией и маркеров дисфункции эндотелия.

На сегодняшний день эндотелиальная дисфункция некоторыми исследователями рассматривается как наиболее вероятная причина развития АГ у женщин в менопаузе. Однако, к настоящему времени проведенных исследований недостаточно для утверждения первичности или вторичности эндотелиальной дисфункции в генезе метаболических нарушений. 56 женщинам с МС в перименопаузе была проведена проба с реактивной

гиперемией, отражающая эндотелийзависимую вазодилатацию. Действительно, дисфункция эндотелия выявлялась в том или ином проценте у всех пациенток вне зависимости от наличия АГ, что может говорить о ее первопричине в генезе АГ, однако, отсутствие нарушенной функции эндотелия у пациенток с пятикомпонентным МС не способствует подтверждению данного предположения. Несомненным является все же тот факт, что нарушение эндотелийзависимой вазодилатации выявлялось реже у женщин с МС без АГ по сравнению с пациентками с неполным МС в составе с АГ и с пятикомпонентным МС: 17,65 % случаев (3 человека) и 70 % случаев (14 человек) ( $p < 0,05$ ), 79 % случаев (15 человек) ( $p < 0,05$ ) соответственно. Данные представлены на рис. 18.

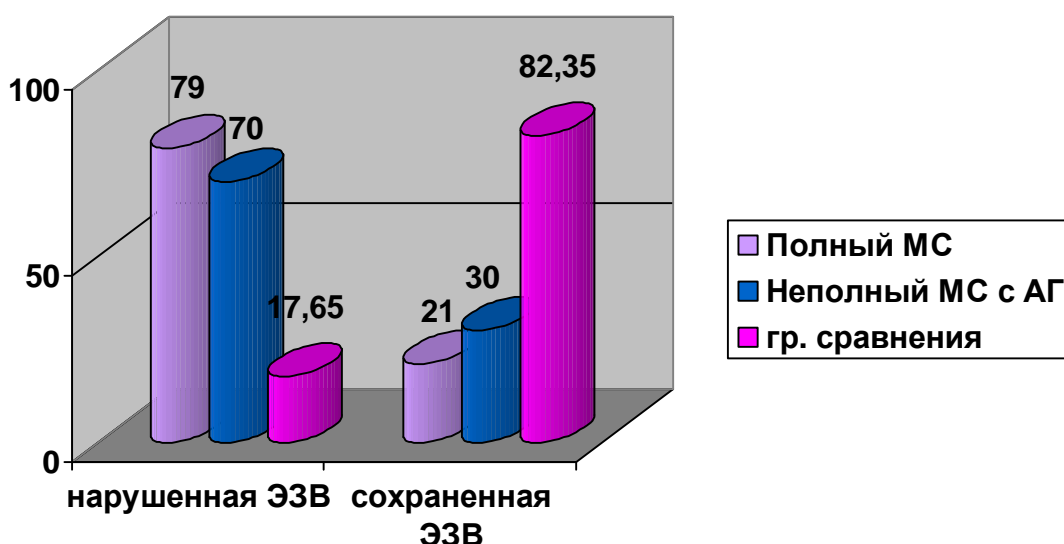


Рис. 18 Частота выявления женщин с нарушенной и сохраненной эндотелийзависимой вазодилатацией в группах, %

Примечание. ЭЗВ – эндотелийзависимая вазодилатация

У больных с наличием многокомпонентного (полного) МС, а также у пациенток с МС и АГ отмечалось смещение соотношения недостаточная вазодилатация/патологическая вазоконстрикция в сторону последней. При анализе данных женщин с пятикомпонентным МС и пациенток с МС в

составе с АГ и без частота выявления патологической вазоконстрикции составила: 73,3 % (11 человек), 42,85 % (6 человек), 33,3 % (1 человек) соответственно. Данные представлены на рис. 19.

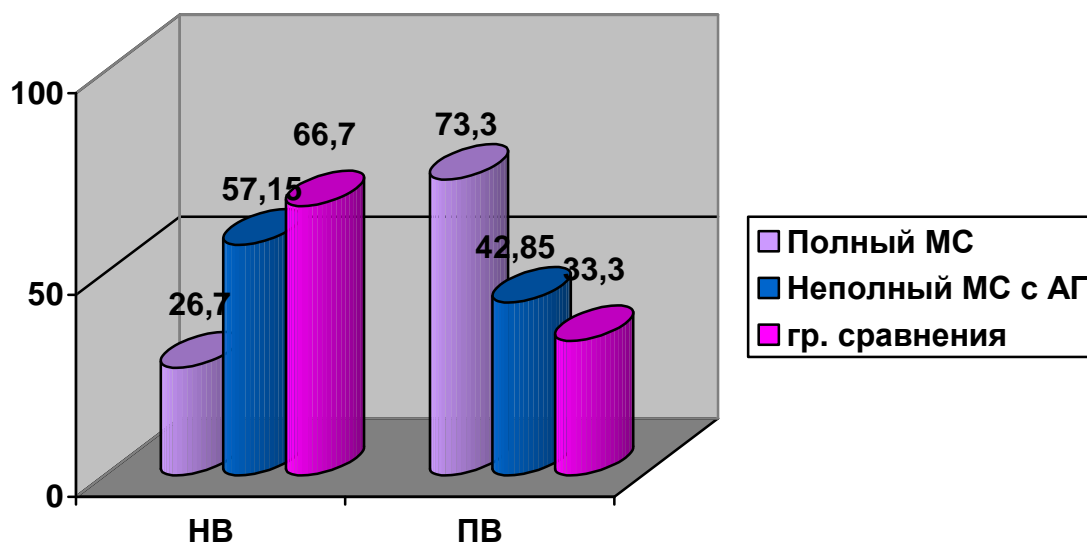


Рис. 19 Частота выявления женщин с нарушенной вазодилатацией и патологической вазоконстрикцией в группах, %

Примечание. НВ – недостаточная вазодилатация, ПВ – патологическая вазоконстрикция

При анализе диаметра ПА после пробы выявлен достоверно больший ее размер у женщин с МС без АГ по сравнению с пациентками с пятикомпонентным МС:  $0,44 \pm 0,02$  см и  $0,36 \pm 0,01$  см ( $p < 0,05$ ). У женщин с неполным МС и АГ по сравнению с пациентками с МС без АГ диаметр ПА после пробы был несколько меньше, однако, достоверность получилась недостаточная. Диаметр ПА до пробы в группах достоверно не отличался. Данные представлены в табл. 9.

## Диаметр плечевой артерии до и после пробы с реактивной гиперемией

Показатель	Основная группа («Полный» МС)  (n=19)	Основная группа («Неполный» МС с АГ) (n=20)	Группа сравнения  (n=17)
Диаметр ПА до пробы, см	0,38±0,02	0,39±0,02	0,37±0,02
Диаметр ПА после пробы, см	0,36±0,01*	0,39±0,01	0,44±0,02

Примечание. ПА – плечевая артерия. P<0,05; \*\* P<0,01

Таким образом, АГ при МС ассоциирована с эндотелиальной дисфункцией.

Из маркеров эндотелиальной дисфункции нами был исследован уровень суточной микроальбуминурии. Данный показатель оценивался у 56 женщин. Суточная экскреция альбумина с мочой была несколько выше в группе с пятикомпонентным МС по сравнению с женщинами с неполным МС как с наличием АГ, так и без, однако, достоверной значимости не имела (табл. 10).

## Уровни МАУ в группах, мг/сут

Показатель	Основная группа («Полный» МС) (n=19)	Основная группа («Неполный» МС с АГ) (n=20)	Группа сравнения (n=17)
МАУ, мг/сут	35,88±4,10	29,67±10,10	28,41±6,70

Примечание:

\* P<0,05; \*\* P<0,01

Также была оценена частота выявления суточной МАУ в группах. Полученные данные показали, что у женщин с полным МС превышение по данному показателю выявлялось чаще по сравнению с женщинами с неполным МС в составе с АГ и без: 52,6 % случаев (10 человек), 35,0 % случаев (7 человек) (p<0,05) и 35,3 % случаев (6 человек) (p<0,05) соответственно. Данные представлены на рис. 20.

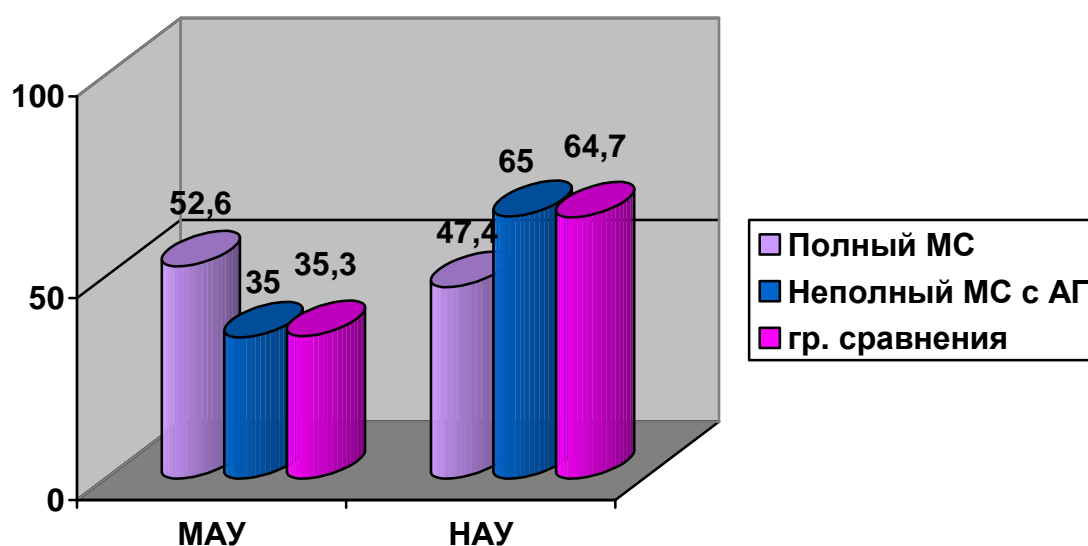


Рис. 20 Частота выявления микроальбуминурии в группах, %

Примечание. МАУ – микроальбуминурия, НАУ – нормаальбуминурия



Кроме того, обращает на себя внимание связь эндотелиальной дисфункции и суточной экскреции альбумина с мочой. Анализ данных 40 обследованных женщин показал, что нарушение эндотелийзависимой вазодилатации выявлялось чаще у больных с МС и МАУ по сравнению с пациентками с метаболическими нарушениями и нормоальбуминурией: 76,5 % случаев (26 человек) и 42,4 % случаев (14 человек) соответственно ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, дисфункция эндотелия при метаболических нарушениях в перименопаузе ассоциирована с МАУ.

### 3.11 Оценка толщины интима медиа общей сонной артерии.

У пациенток с МС без АГ ТИМ ОСА была достоверно меньше по сравнению с женщинами с пятикомпонентным МС:  $0,63 \pm 0,01$  мм и  $0,83 \pm 0,01$  мм. У пациенток с неполным МС и АГ данный показатель также был несколько выше по сравнению с женщинами с МС без АГ, однако, достоверность получилась недостаточная. Данные представлены на рис. 21.

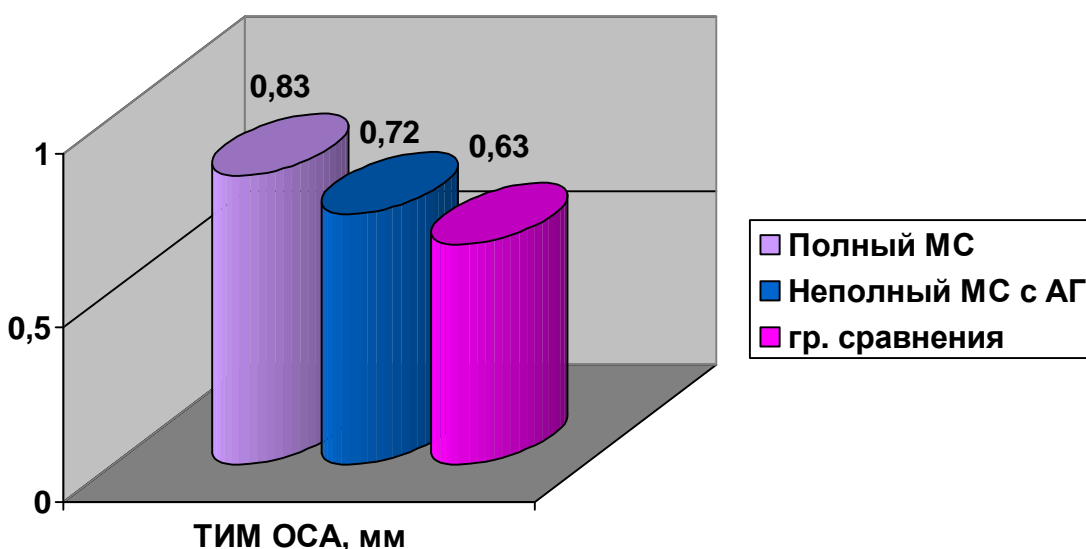


Рис. 21 Толщина интима медиа общей сонной артерии в группах, мм

Примечание. ТИМ ОСА – толщина интима-медиа общей сонной артерии

Кроме того, обращает на себя внимание тот факт, что при увеличении ТИМ ОСА увеличивается вероятность ГЛЖ и эндотелиальной дисфункции. Из 56 обследованных женщин 20 человек (35,7 % случаев) имели ТИМ ОСА  $\geq 0,85$  мм, которая была ассоциирована в 95,0 % (19 человек) с выявлением патологической реакции при проведении пробы с реактивной гиперемией, а также с ремоделированием левого желудочка преимущественно по типу концентрической гипертрофии в 94,7 % случаев (18 человек).

Таким образом, более высокие показатели ТИМ ОСА ассоциированы с дисфункцией эндотелия и концентрической ГЛЖ.

### **3.12. Оценка данных суточного мониторирования артериального давления.**

Обращает на себя внимание тот факт, что у ряда обследованных пациенток, длительно имеющих метаболические нарушения, категорически отрицающих наличие АГ в анамнезе, диагноз «Гипертоническая болезнь» зачастую оставался недиагностирован и требовал дополнительных методов исследования. По нашим данным при МС в перименопаузе в 41,9 % случаев (18 больных из 61) АГ остается невыявленной, что предполагает более тщательное обследование этой категории больных.

При рассмотрении суточного профиля артериального давления (СПАД) оценивались средние значения, суточный ритм и вариабельность АД, а также показатели нагрузки давлением. Средние величины АД в группе женщин с МС без АГ несомненно были достоверно ниже по сравнению с пациентками с неполным МС в составе с АГ и пятикомпонентным МС. Данные представлены в табл. 11.

Показатели суточного мониторирования артериального давления в группах,  
мм.рт.ст.

Показатель	Основная группа (Полный МС) (n=34)	Основная группа (Неполный МС с АГ) (n=20)	Группа сравнения (n=43)
Ср. САД день, мм.рт.ст.	168,78±7,80**	156,70±7,20**	123,40±3,30
Ср. ДАД день, мм.рт.ст.	99,20±5,80**	92,20±4,10**	77,00±2,00
Ср. САД ночь, мм.рт.ст.	143,20±3,50**	137,70±2,30**	109,10±1,60
Ср. ДАД ночь, мм.рт.ст.	93,50±5,50**	85,70±4,50**	63,10±1,80

Примечание. Ср. САД – среднее систолическое артериальное давление,  
Ср.ДАД – среднее диастолическое артериальное давление

\* P<0,05; \*\* P<0,01

У женщин с АГ линейный регрессионный анализ показал множественные влияния основных компонентов МС (лептина, инсулина, С-пептида, показателей липидограммы) на САД и ДАД. На основе этих данных проводилась множественная регрессия, но в связи с высокой мультиколлинеарностью вышеперечисленных составляющих ее результат подвергается сомнению.

Суточный ритм рассматривали у 54 женщин основной группы на основании данных о степени ночного снижения артериального давления. У женщин с пятикомпонентным МС, а также с неполным МС в составе с АГ преобладал суточный ритм АД nondipper - 51,85 % случаев (28 человек),

несколько реже выявлялись *nighpeaker* в 37,05 % случаев (20 человек) и *overdipper* в 11,1 % случаев (6 человек). Данные представлены на рисунке 22.

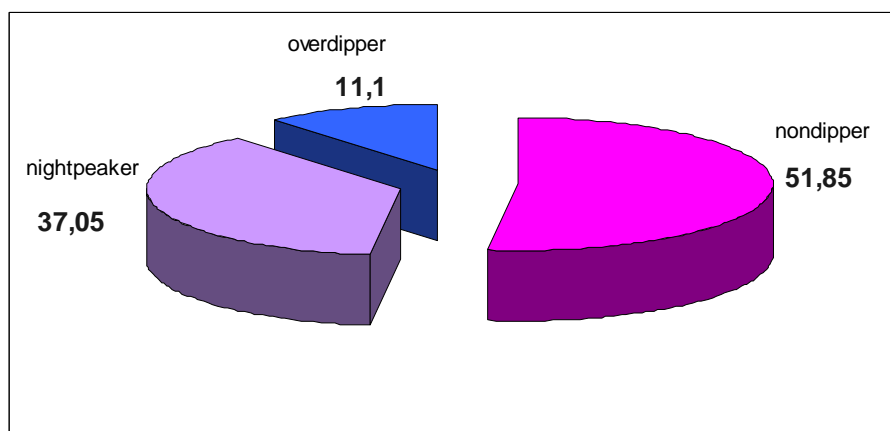


Рис. 22 Виды суточного ритма АД в основной группе, %

При оценке variability суточного ритма АД у женщин с неполным МС в составе с АГ, а также с пятикомпонентным МС выявлено повышение данного показателя по систолическому АД в 14,8 % случаев (8 человек), по диастолическому АД в 7,4 % случаев (4 человека) (рис. 23, 24).

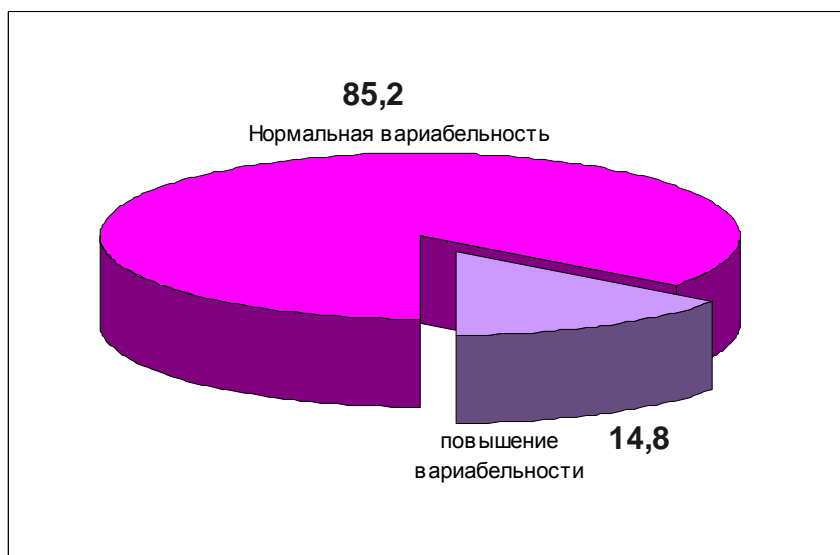


Рис. 23 Частота выявления variability систолического артериального давления в основной группе, %

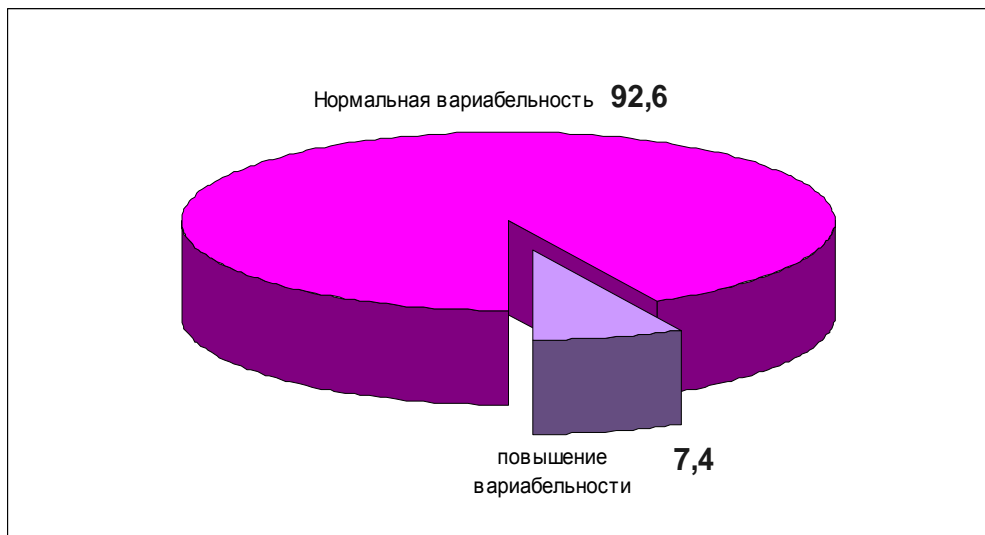


Рис. 24 Частота выявления вариабельности диастолического артериального давления в основной группе, %

При оценке индекса нагрузки систолическим давлением выявлена патология по данному показателю в 100 % случаев (54 человека). В дневные часы показатели превышающие 25 % времени от общей длительности мониторинга выявлялись в 33,3 % случаев (18 человек), более 50 % - 44,4 % случаев (24 человека), отклонений от референтных значений не было в 22,3 % случаев (12 человек). В ночные часы показатели превышающие 25 % времени от общей длительности мониторинга выявлялись в 22,2 % случаев (12 человек), более 50 % - 77,8 % случаев (42 человека), отклонений от референтных значений не было в 0 % случаев (0 человек). При оценке индекса нагрузки диастолическим давлением выявлена патология по данному показателю в 88,9 % случаев (48 человек). В дневные часы показатели превышающие 25 % времени от общей длительности мониторинга выявлялись в 27,8 % случаев (15 человек), более 50 % - 55,5 % случаев (30 человек), отклонений от референтных значений не было в 16,7 % случаев (3 человека). В ночные часы показатели превышающие 25 % времени от общей длительности мониторинга выявлялись в 22,2 % случаев (12 человек), более 50 % - 44,4 % случаев (24 человека), отклонений

от референтных значений не было в 33,4 % случаев (18 человек). Данные представлены на рис. 25.

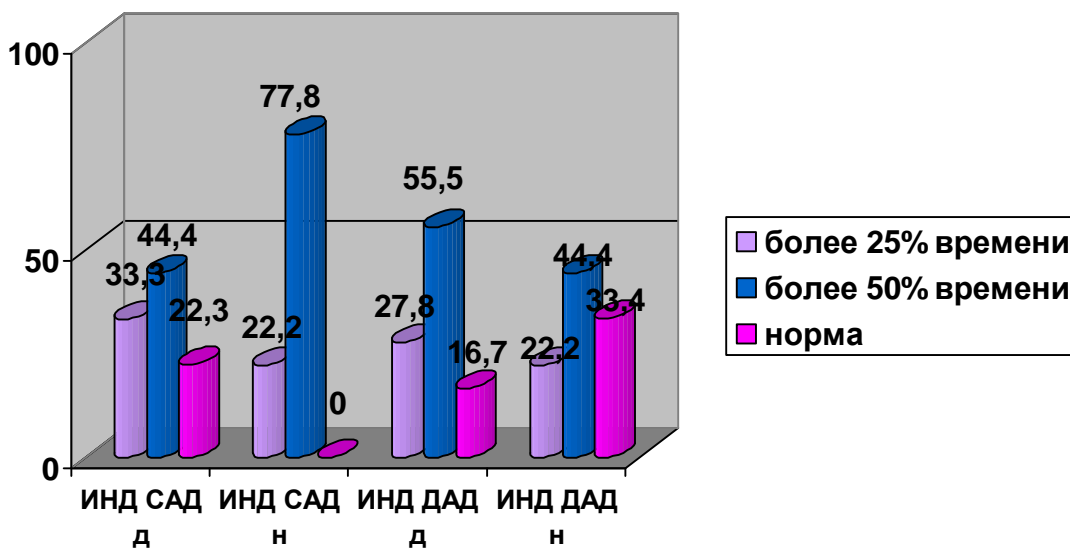


Рис. 25 Частота выявления индекса нагрузки давлением в основной группе, %

Примечание. ИНД САД д – индекс нагрузки систолическим артериальным давлением днем, ИНД САД н – индекс нагрузки систолическим артериальным давлением ночью, ИНД ДАД д – индекс нагрузки диастолическим артериальным давлением днем, ИНД ДАД н – индекс нагрузки диастолическим артериальным давлением ночью.

Таким образом, преобладающими суточными ритмами АД у женщин с МС и АГ в климактерии являются nondipper (51,85 % случаев) и nightpeaker (37,05 % случаев). АГ у женщин при МС в перименопаузе связана с наивысшими временными показателями индексов нагрузки САД и ДАД.

### 3.13 Оценка данных суточного мониторирования электрокардиограммы.

При оценке Холтеровского мониторирования оценивались динамика ЧСС, ритмы и нарушения ритма сердца, ишемические изменения.

Динамика ЧСС рассматривалась по уровню средней ЧСС днем и ночью (табл. 12). Достоверных различий по данным показателям получено не было.

Таблица 12

Средняя ЧСС днем и ночью в группах, уд/мин

Показатель	Основная группа («Полный» МС) (n=68)	Основная группа («Неполный» МС с АГ) (n=60)	Группа сравнения (n=43)
Ср. ЧСС день	85,36±3,10	77,65±2,10	81,11±3,20
Ср. ЧСС ночь	68,57±2,10	61,00±1,50	62,67±3,40

Примечание:

\* P<0,05; \*\* P<0,01

Обращает на себя внимание частое выявление суправентрикулярных и желудочковых нарушений ритма сердца у женщин с метаболическими нарушениями в перименопаузе. Однако, у женщин с МС без АГ наджелудочковые и желудочковые нарушения ритма сердца выявлялись несколько реже по сравнению с женщинами с МС в составе с АГ и пятикомпонентным МС: 23,25 % случаев (10 человек) и 40 % случаев (24 человека) (p<0,05), 45,6 % случаев (31 человек) (p<0,05); 11,6 % случаев (5 человек) и 16,7 % (10 человек) (p<0,05), 20,6 % (14 человек) (p<0,05) соответственно. Данные представлены на рис. 26. Суправентрикулярные нарушения ритма были представлены в основном одиночной и парной наджелудочковой экстрасистолией (более 30 в час) и единичными случаями наджелудочковой тахикардии (пароксизмальная форма), однако

статистически значимых различий в группах по данным параметрам получено не было. Желудочковые нарушения ритма у всех обследованных женщин были представлены экстрасистолами низких градаций по М. Ryan. Статистически значимых различий в группах по классам желудочковых аритмий также получено не было.

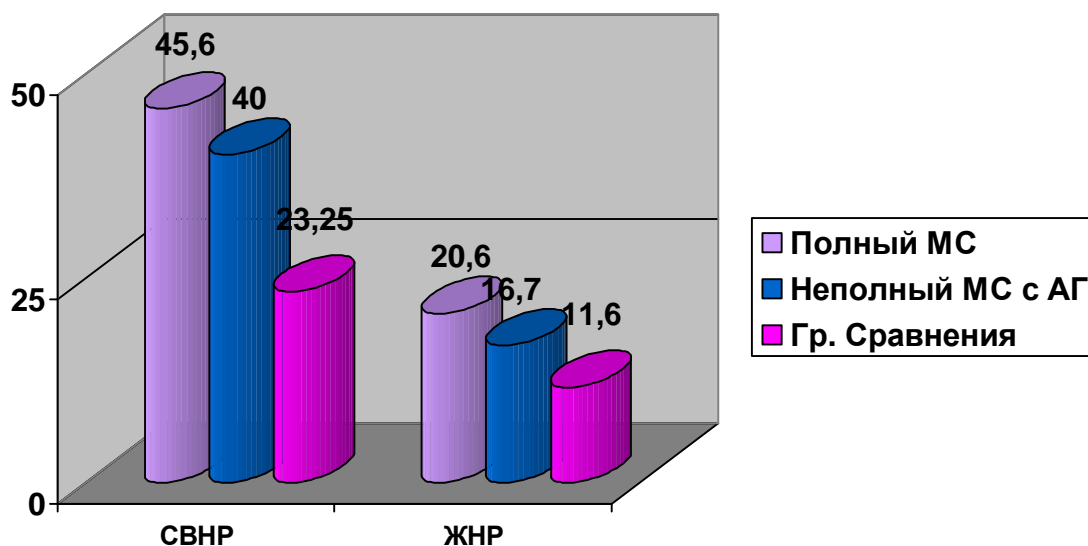


Рис. 26 Частота выявления суправентрикулярных и желудочковых нарушений ритма сердца в группах, %

Примечание. СВНП – суправентрикулярные нарушения ритма сердца, ЖНП – желудочковые нарушения ритма сердца.

У единичных пациенток с МС в перименопаузе при оценке функции синусового и атриовентрикулярного узлов выявлялись отклонения. Однако, достоверных различий в группах по встречаемости удлинения интервала QT и AV-блокад получено не было. Данные представлены на рис. 27.



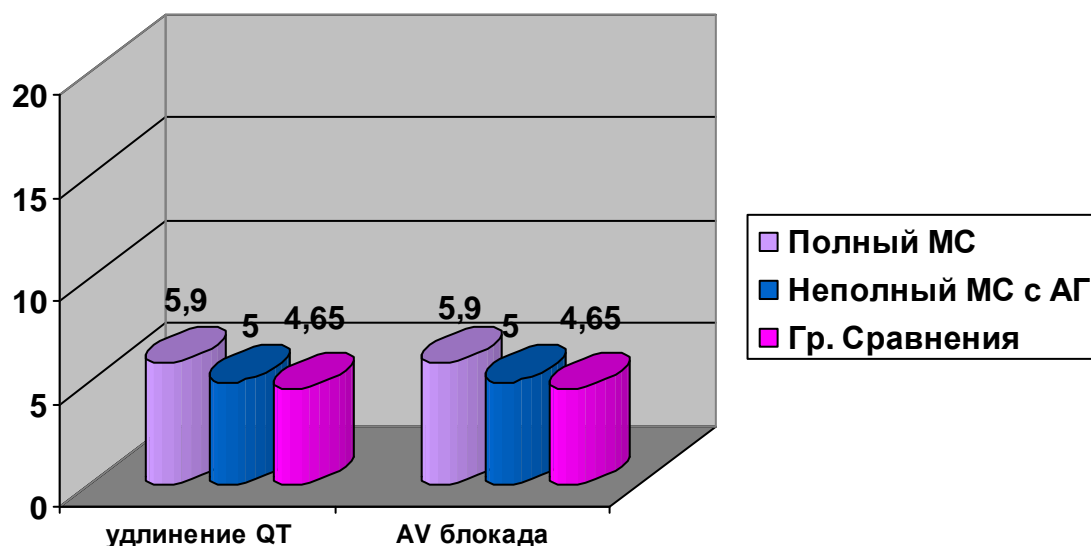


Рис. 27 Частота выявления удлинения интервала QT и AV-блокад в группах, %

Наши данные показывают, что наличие АГ при метаболических нарушениях ассоциировано с более частым выявлением нарушений ритма сердца.

Оценка ишемических изменений при проведении Холтеровского мониторирования не представлена, поскольку пациентки с данными отклонениями в группу исследования не включались.

#### **ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.**

В ходе полученного исследования нами были оценены различные клинические аспекты МС у женщин в перименопаузе. С учетом имеющихся литературных данных о высокой распространенности (М. Н. Копина, 2010) и неблагоприятном прогностическом значении метаболических нарушений у пациенток в перименопаузе (S. H. Golden et al., 2002; В. В. Скибицкий и соавт., 2007; О. Р. Григорян и соавт., 2011; О. Ю. Шишанок, 2011) нами был подробно рассмотрен вклад основных компонентов МС в структуру кардиоваскулярной патологии. Наибольший интерес для нас представляли изучение клинических особенностей метаболических нарушений в перименопаузе у женщин без АГ, в связи с редким выявлением пациенток с такими составляющими МС, и оценка непосредственного влияния АГ на морфофункциональные показатели ССС. Кроме того, диагноз «МС» у всех обследованных женщин нами был установлен согласно последним критериям обновления от 2009 года (K. G. Alberti et al., 2009), что предполагает установление новой частоты выявления метаболических компонентов при данной патологии.

Для решения поставленных задач нами была отобрана 171 женщина с МС в климактерии без сопутствующей патологии, оказывающей влияние на кардиоваскулярные показатели. 128 пациенток с АГ были разделены на две клинические группы на основании полнокомпонентного и неполнокомпонентного состава МС. Для составления контрольной группы были подобраны 43 женщины с метаболическими нарушениями в перименопаузе без АГ.

При сравнении основных клинических характеристик групп пациенток с АГ и с нормальным уровнем АД нами было выявлено, что женщины без АГ были моложе по сравнению с больными с МС в сочетании с АГ. При этом все обследованные пациентки находились в климактерическом периоде. Данное наблюдение свидетельствует о влиянии такого немодифицированного фактора риска, как возраст, на выявление АГ у

женщин с МС в перименопаузе. В большинстве случаев диагноз «АГ» у обследованных женщин был установлен в климактерии. Однако, у ряда обследованных пациенток диагноз «Гипертоническая болезнь» зачастую оставался недиагностированным (41,9 % случаев), что требовало дополнительных методов обследования женщин с МС в перименопаузе для профилактики сердечно-сосудистых осложнений, являющихся первостепенной проблемой сегодняшнего дня по данным ВОЗ (S. Lewington et al., 2002; E. S. Ford, 2004). При рассмотрении компонентов МС у женщин с метаболическими нарушениями в перименопаузе обращала на себя внимание высокая частота выявления таких его составляющих, как АГ встречающаяся в 85,4 % случаев, нарушения обмена углеводов – в 74,85 %, однако, преобладают ожирение/избыточная масса тела и дислипидемия (95,3 % 94,7 % случаев), что согласуется с литературными данными (О. Д. Беяева, 2012). У женщин с метаболическими расстройствами установлена высокая встречаемость АГ при МС в климактерии, как при полнокомпонентном, так и при неполном его составе, что может быть объяснено дефицитом эстрогенов (В. П. Сметник, 2002; А. Н. Бритов и соавт., 2002; С. Р. Spenser et al., 1997; L. Sjoberg et al., 2005), ИР (И. В. Прозорова, 2010; S. J. Huot et al., 1991; A. Doria et al., 1991; S. Julius et al., 1992), цитокиновым дисбалансом (И. Н. Кондрацкая и соавт., 2009; J. Wang et al., 2001; E. Porreca et al., 2004; K. M. Naseem et al., 2005; H. S. Mattu et al., 2013) у пациенток с данной патологией.

В связи с данными многочисленных исследований о влиянии МС на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность (И. Е. Сапожникова и соавт., 2001; В. В. Скибицкий и соавт., 2007; М. Л. Провоторов и соавт., 2009; И. В. Прозорова, 2010; Х. Х. Шугушев и соавт., 2011; И. С. Явелов, 2012; E. S. Ford, 2004), мы рассмотрели влияние основных компонентов МС на структурно-функциональные показатели ССС.

Одним из основных факторов риска поражения ССС на сегодняшний день является дислипидемия (В. Lamarche et al., 1995; R. Superko et al., 2009;

R. S. Rosenson et al, 2009; G. Cavigiolio et al., 2014), в связи с чем особый интерес для нас представляло изучение липидного обмена у женщин с МС в перименопаузе. Полученные данные указывают на взаимосвязь уровня атерогенности плазмы крови и АГ при МС в климактерии. У пациенток с метаболическими нарушениями и АГ выявлялись достоверно более высокие уровни общего холестерина, ТГ, ЛПНП, ЛПОНП по сравнению с больными с МС и нормальными цифрами артериального давления. Наиболее выраженные отклонения от референтных значений наблюдались у женщин с полным МС, что можно объяснить помимо более выраженной ИР и дисбалансом цитокинов, наличием высокой частоты выявления сопутствующей патологии гепатобилиарного тракта у данной группы пациенток.

Нами был проведен корреляционный анализ, направленный на выявление взаимосвязей между показателями липидограммы и структурно-функциональными параметрами кардиоваскулярной системы. В основной группе выявлены положительные коэффициенты корреляции средней силы между уровнями общего холестерина и ИММЛЖ (0,6), ТИМОСА (0,6); ТГ и ММЛЖ (0,6); ЛПНП и ТИМОСА (0,6); ЛПОНП и ИММЛЖ (0,6). В группе сравнения выявлены лишь симбатные зависимости между уровнем холестеринемии и ИММЛЖ (0,6); ЛПНП и ТИМ ОСА (0,6). Полученные данные свидетельствуют о том, что нарушения липидного спектра являются значимым патогенетическим фактором в формировании патологии ССС при метаболических нарушениях в климактерии.

Другой, изученный нами, показатель обмена липидов, одновременно являющийся представителем адипоцитокинового ряда был лептин. Известно, что при гиперлептинемии высокая вероятность инфаркта миокарда и инсульта встречается не только при метаболических расстройствах (S. H. Golden, 2002), но и без них (J. Sierra-Jonson et al, 2007). Это вызывает особый интерес в определении роли данного гормона в структурно-функциональных отклонениях кардиоваскулярной системы. Согласно нашим

данным, уровень данного гормона был повышен во всех группах, что, вероятно, связано с избыточным количеством жировой ткани при метаболических нарушениях, а также с наличием «лептинорезистентности» (И. Н. Кондрацкая и соавт., 2009; А. Н. Шишкин и соавт., 2013; J. Wang, 2001; M. L. G. Correia et al., 2002). Однако, уровни лептина у женщин с неполным МС с АГ и в группе сравнения статистически значимых различий не имели, данное обстоятельство, вероятно, может быть связано с тем, что в данных группах ИМТ достоверно не отличался, и, кроме того, пациентки были сопоставимы по количеству компонентов МС. При сравнении больных с неполным МС без АГ с женщинами с полнокомпонентным составом МС выявлены достоверные различия по уровням данного гормона, что отражает взаимосвязь лептина с количеством жировой ткани и числом составляющих МС. Кроме того пациентки с полным МС были достоверно старше в отличие от группы сравнения, что предполагает выше уровень лептинорезистентности у первых. У женщин основной группы выявлена симбатная связь между уровнем лептина и ММЛЖ ( $r_s 0,5$ ). Также нами была отмечена положительная корреляционная связь в обеих группах между уровнями лептина и инсулина (сильная), С-пептида (средней силы): в основной 0,8 и 0,6, в группе сравнения 0,8 и 0,5 соответственно, что показывает влияние данного адипоцитокина на показатели углеводного обмена и косвенно отражает отягощающее взаимное воздействие.

Негативное влияние гиперлептинемии на сердечноvascularную систему, в первую очередь, вероятно, определяется его провоспалительными свойствами (H. S. Mattu et al., 2013), запускающими процессы сосудистого воспаления и атерогенеза, которые в свою очередь способствуют развитию эндотелиальной дисфункции, АГ, и как следствие гипертрофии и пролиферации гладкомышечных клеток сердца и сосудов. Кроме того, инсулинорезистентные состояния, усугубляющиеся гиперлептинемией, на сегодняшний день также рассматриваются в контексте системного воспалительного синдрома (J. P. Bastard et al., 2006; J. M. Olefsky et al., 2010;

A. E. Rigamonti et al., 2013), что определяет неотъемлемый вклад повышенного уровня лептина в крови в формирование патогенетических механизмов при патологии ССС.

Другим из основных факторов риска поражения ССС сегодня рассматривают нарушения обмена углеводов (И. В. Прозорова, 2010; Е. В. Иванникова и соавт., 2013; E. L. Barrett-Connor et al., 1991; P. W. Wilson, 1999), в связи с чем мы изучили отклонения при данном обмене у женщин при МС в климактерии. Кроме того, оценили частоту выявления патологии в обмене углеводов. Встречаемость более выраженных нарушений обмена углеводов отмечалась при полнокомпонентном варианте МС, что, вероятно, можно объяснить нарастанием ИР, вследствие усиления негативного воздействия продуктов цитокинового ряда (J. P. Bastard et al., 2006; J. M. Olefsky et al., 2010; A. E. Rigamonti et al., 2013). Полученные нами данные указывают на взаимосвязь между нарушениями углеводного обмена и количеством компонентов МС в климактерии. У пациенток с полным МС выявлялись достоверно более высокие уровни инсулина, С-пептида по сравнению с больными с МС без признаков АГ:  $22,23 \pm 1,80$  мкмоль/л и  $16,48 \pm 2,10$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ );  $1361,47 \pm 148,00$  и  $812,39 \pm 122,60$  пмоль/л ( $p < 0,01$ ) соответственно. Несмотря на то, что уровень инсулина, полученный в нашем исследовании, не выходил за пределы референтного интервала, что, вероятно, частично связано с его пульсовой секрецией, и коротким временем полураспада в крови, требующим неоднократных измерений уровня данного гормона в плазме крови, индекс НОМА имел значения, отражающие наличие ИР. Полученные данные отражают участие вышеперечисленных показателей в формировании сердечно-сосудистой патологии, что согласуется с данными литературы (Н.А. Беляков и соавт., 2005; О. Р. Григорян, 2011; Е. В. Иванникова и соавт., 2013; S. J. Huot et al., 1991; A. Doria et al., 1991; S. Julius et al., 1992; C. Volego et al., 2003; M. Frias et al., 2013). Вклад нарушений углеводного обмена при метаболических нарушениях в сердечно-сосудистую заболеваемость, вероятнее всего, определяется системным воспалительным

синдромом, за счет опосредованного действия продуктов цитокинового ряда, а также активизацией симпатической нервной системы и системы ренин-ангиотензин-альдостерон с последующей гипертрофией и пролиферацией гладкомышечных клеток сердца и сосудов (N. Eikelis et al., 2004; H. S. Mattu et al., 2013; J. M. Olefsky et al., 2013; J. Wang et al., 2013).

Из основных биохимических показателей, исследуемых у пациенток с МС в перименопаузе мы, в первую очередь, обратили внимание на такой показатель как уровень мочевой кислоты. Сегодня гиперурикемия рассматривается как дополнительный компонент МС, в связи с чем определение уровня мочевой кислоты при метаболических нарушениях является необходимым. Причины возникновения нарушения пуринового обмена при метаболических нарушениях до сих пор остаются не до конца изученными, а также на сегодняшний день не установлена роль гиперурикемии в патогенезе МС (Ю. И. Строев и соавт., 2007.). Однако, в некоторых литературных источниках есть сведения о связи мочевой кислоты с воспалительными маркерами, выявляемыми при метаболических нарушениях. Так, T. Eleftheriadis et al., (2013) описал влияние гиперурикемии на секрецию провоспалительного цитокина ИЛ-1 $\beta$  макрофагами, посредством активизации каспазы-1. Также показано развитие дисфункции эндотелия вследствие стимуляции гиперурикемией экспрессии СРБ в эндотелиальных клетках (D. H. Kang et al., 2005; L. G. Du et al., 2013). Кроме того, многочисленные данные указывают на взаимосвязь между уровнем мочевой кислоты и развитием артериальной гипертензии (А. С. Донсков и соавт., 1998, 1999). Однако, АГ у пациентов с МС развивается также при норморурикемии. Полученные нами данные показали примерно одинаковую встречаемость гиперурикемии во всех группах. Нами выявлена прямая зависимость выраженности гиперурикемии от числа компонентов при метаболических нарушениях. Кроме того, установленная положительная корреляция между уровнем урикемии и ИММЛЖ (0,6), отражает

непосредственный вклад производного пуринового обмена в ремоделирование миокарда при наличии АГ в составе МС.

Из других биохимических показателей, обладающих статистической значимостью, были уровни ферментов, отражающих функцию гепатобилиарного тракта. Так, у пациенток с МС и АГ отмечались достоверно более высокие уровни АЛТ и АСТ по сравнению с женщинами с метаболическими нарушениями и нормальным уровнем АД. Кроме того, по нашим данным частота выявления патологии гепатобилиарного тракта была высокой во всех группах, однако, доминировала у женщин именно с полнокомпонентным составом МС, а также в этой группе пациенток наблюдались более выраженные стадии поражения НАЖБП, хронического холецистита по сравнению с женщинами с метаболическими нарушениями без АГ. Данное обстоятельство, вероятно, связано с большим ИМТ, количественным и качественным составом, а также выраженностью изменений компонентов МС. Не вызывает сомнений, что различия, полученные по уровням ферментов (АЛТ, АСТ, ГГТП) непосредственно связаны со стадиями поражения гепатобилиарной системы, в частности, с частотой их выявления в сравниваемых группах. Многочисленные данные литературы также указывают о влиянии неалкогольной жировой болезни печени на выявляемость кардиологической патологии (Г. Е. Ройтберг и соавт., 2010; В. Г. Радченко и соавт., 2010)

Более высокие значения СРБ были ассоциированы с пятикомпонентным МС. Достоверных различий в группах пациенток с неполным МС вне зависимости от наличия в его составе АГ получено не было. У женщин с МС и АГ вне зависимости от количественного состава встречаемость повышенного СРБ была значительно выше по сравнению с больными с метаболическими нарушениями без АГ, что показывает вклад данного показателя, отражающего наличие воспалительной реакции, в формирование АГ. Данные литературы также указывают на ассоциацию компонентов МС с повышенными уровнями СРБ (M. Charipour et al., 2013).



Нами также были оценены значения ЛГ и ФСГ, эстрадиола, прогестерона, тестостерона, отражающие функцию системы гипофиз-гонады у женщин. Уровень гонадотропинов у женщин с МС и АГ был выше по сравнению с пациентками с МС без АГ, что указывает на меньший функциональный резерв яичников у лиц основной группы. По уровням половых стероидов статистическая значимость получилась недостаточная, однако, у женщин с пятикомпонентным МС уровень эстрадиола был ниже по сравнению с женщинами с неполным МС вне зависимости от наличия в его составе АГ. Полученные данные отражают участие угасающей функции яичников в формировании АГ при метаболических нарушениях в климактерии, а также указывают на зависимость функционального резерва половых гонад и количественного состава МС. Полученные результаты согласуются с данными литературы (Н. М. Подзолкова и соавт., 2006; В. В. Скибицкий и соавт., 2007; J. M. Kotchen et al., 2003; L. Sjoberg et al., 2005).

Определяемый нами у всех пациенток уровень кортизола не выходил за рамки референтных значений, что согласуется с данными литературы (С. А. Staab et al., 2010). Однако, у женщин с МС и АГ он был достоверно выше по сравнению с больными с метаболическими нарушениями и нормальным уровнем артериального давления, что указывает на вовлечение производного коры надпочечников в формирование АГ при МС в климактерии. Вклад кортизолемии в структурно-функциональную перестройку кардиоваскулярной системы можно объяснить не только непосредственным влиянием производного коры надпочечников, но также опосредованным воздействием через хемокины (M. S. Cooper et al., 2009; C. Edwards, 2012).

При изучении показателей коагулограммы в группах достоверность различий получилась недостаточная, что, возможно, было связано в недостаточным количеством обследованных пациенток. Однако, в

литературе описан вклад компонентов МС в формирование гиперкоагуляции (R. S. Ahima et al., 2000; G. Davi, 2002; E. Porreca et al., 2004).

Оценивая данные эхокардиографического исследования, наиболее показательными были такие параметры как ММЛЖ, ИММЛЖ, относительная толщина стенок, толщина задней стенки и межжелудочковой перегородки по которым впоследствии определяли наличие и вид ремоделирования миокарда у женщин с метаболическими нарушениями в перименопаузе. Кроме того, вышеперечисленные показатели были достоверно выше у женщин с АГ в составе МС по сравнению с пациентками с МС без АГ. Известно, что АГ вносит непосредственный вклад в формирование ГЛЖ (А. О. Конради, 2003; Е. И. Митченко и соавт., 2007; А. Genau et al., 1992; С. Cuspidi et al., 2010; Е. С. Keeley et al., 2012; Е. Rodilla et al., 2013), однако данные Фремингемского исследования свидетельствуют о том, что увеличение массы левого желудочка при ожирении может наблюдаться независимо от уровня АД и других гемодинамических факторов. Согласно принятой концепции, предложенной R. S. Vassan (2003), увеличение гемодинамической преднагрузки за счет возросшего притока крови у лиц с ожирением, а также возросшая постнагрузка за счет увеличенного периферического сопротивления в сочетании с повышением тонуса симпатoadреналовой системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ИР, активацией провоспалительных и протромботических факторов, являются основными предикторами развития ГЛЖ у данного контингента больных. Действительно, наши данные показали, что ремоделирование миокарда при МС у женщин встречалось вне зависимости от наличия в его составе АГ. Однако, у пациенток с нормальным уровнем артериального давления миокардиальная перестройка встречалась достоверно более редко. Кроме того, увеличение числа компонентов, а также наличие АГ в составе МС определяло наиболее неблагоприятный тип ремоделирования миокарда – концентрическую гипертрофию ЛЖ. На сегодняшний день основными факторами, запускающими процессы

ремоделирования при метаболических нарушениях рассматриваются активация автономной нервной системы и системы ренин-ангиотензин-альдостерон, воздействие ИР и цитокинов (Т. А. Нечесова и соавт., 2008; F. Bouzeghrane et al., 2002; J. A. Stewart et al., 2006; A. M. Terrell et al., 2006; B. C. Berk et al., 2007; M. Wu et al., 2009; M. K. E. Porter et al., 2009; E. C. Keeley et al., 2012; K. E. Sullivan et al., 2013; H. S. Mattu et al., 2013; M. A. Frias et al., 2013). Особенности структурной перестройки ЛЖ при МС, вероятно, объясняются влиянием различных факторов на миокард ЛЖ. Описано влияние типов гемодинамики на структурную перестройку миокарда ЛЖ. Показана также зависимость типов ремоделирования миокарда от стадий (E. Rodilla et al., 2013,) и степеней (C. Cuspidi et al., 2010) артериальной гипертензии. Существует предположение, что основные геометрические типы ремоделирования левого желудочка связаны с условиями, в которых они формируются (Т. А. Нечесова и соавт., 2008; C. Cuspidi et al., 2010), однако, эти вопросы до сих пор остаются открытыми для обсуждения. Кроме того, выявленные корреляционные связи между структурными показателями сердца и липидным, углеводным, пуриновым обменами отражают непосредственную роль нарушений данных составляющих МС в формировании миокардиального ремоделирования.

Данные полученные при исследовании пробы с реактивной гиперемией не позволяют утвердиться в первичности или вторичности эндотелиальной дисфункции в генезе метаболических нарушений, в связи с тем, что при проведении исследования у обследованных женщин выявлялась как патологическая реакция, так и адекватная эндотелийзависимая вазодилатация. Однако, при МС и АГ дисфункция эндотелия определялась достоверно чаще по сравнению с женщинами с метаболическими нарушениями с нормальным уровнем АД. Вероятно, наличие эндотелиальной дисфункции при МС в климактерии можно объяснить, прежде всего, адипоцито-хемокиновым воздействием на сосудистую стенку (H. S. Mattu et al., 2013) и вследствие ее повреждения усиленным действием других

метаболических составляющих (М. В. Шестакова, 2001; Л. Д. Белоцерковцева и соавт., 2010; М. Л. Лындина, 2010; Е. В. Иванникова и соавт., 2013; T. Caulin-Glaser, 2000; E. Diamanti-Kandaraskis et al., 2001; D. H. Kang et al., 2005; T. Suzuki et al., 2008; L. G. Du et al., 2013; J. S. Gil et al., 2013). Кроме того, обращает на себя внимание смещение соотношения недостаточная вазодилатация/патологическая вазоконстрикция в сторону последней у женщин основной группы по сравнению с пациентками с МС без АГ, что отражает меньшие вазодилатационные способности плечевой артерии вследствие более выраженных нарушений функции эндотелия у больных с АГ в составе МС. Полученные результаты согласуются с данными других исследователей (С. Н. Толстов, 2012).

Оценивая маркеры эндотелиальной дисфункции, статистически значимых различий по уровню МАУ получено не было, однако, частота выявления повышенной экскреции суточной альбуминурии в группе с полным МС была достоверно выше по сравнению с женщинами с неполным МС вне зависимости от наличия в его составе АГ. Данное обстоятельство, вероятно, связано с количественным и качественным составом МС, а также выраженностью его проявлений. Кроме того, данные нашего исследования показали, что нарушения эндотелийзависимой вазодилатации чаще выявлялись у женщин с МС и МАУ по сравнению с пациентками с метаболическими нарушениями и нормоальбуминурией. Таким образом, при МС в перименопаузе дисфункция эндотелия ассоциирована с повышенным уровнем экскреции суточной альбуминурии. Полученные результаты согласуются с данными других исследователей (Ю. В. Жернакова и соавт., 2011, 2012).

Оценка комплекса интима-медиа общей сонной артерии была интересной, так как с данным параметром ассоциирован риск сердечно-сосудистых катастроф (M. L. Bots et al., 1997; O. Wiklund et al., 2002; J. M. Dijk et al. 2006). Кроме того, в разных источниках представлены различные нормы ТИМОСА, в связи с чем данное обстоятельство требует

уточнения для лучшего прогнозирования риска сердечно-сосудистых событий, являющихся первостепенной проблемой сегодняшнего дня. По нашим данным у 20 обследованных женщин (35,7 % случаев) ТИМОСА была  $\geq 0,85$  мм, которая ассоциировалась в 95,0 % (19 человек) с выявлением патологической реакции при проведении пробы с реактивной гиперемией, а также с ремоделированием левого желудочка преимущественно по типу концентрической гипертрофии в 94,7 % случаев (18 человек). Таким образом, результаты нашего исследования отражают ассоциацию дисфункции эндотелия и концентрической ГЛЖ с более высокими показателями ТИМОСА. Полученные данные согласуются с данными других исследователей (Ю. В. Жернакова и соавт., 2011, 2012). При метаболических нарушениях на комплекс интима-медиа общей сонной артерии воздействует много компонентов. Не исключено, что первостепенное влияние оказывает нарушение баланса цитокинов (А. П. Шаврин и соавт., 2011; Н. S. Mattu et al., 2013) и как его следствие более агрессивное воздействие на поврежденную внутреннюю оболочку сосуда факторов атерогенности.

У 54 женщин с метаболическими нарушениями в климактерии при анализе данных суточного мониторирования АД нами оценивались средние значения, в основной группе дополнительно рассматривался суточный ритм и показатели нагрузки давлением. Без сомнений у больных основной группы средние значения АД во все периоды суток были достоверно выше по сравнению с пациентками с МС без АГ. Оценка суточного ритма у женщин с МС и АГ выявила преобладание прогностически неблагоприятных видов ритма *non-dipper* – 51,85 % случаев (28 человек) и *nightpeaker* – 37,05 % случаев (20 человек). Полученные результаты согласуются с данными литературы (Г. И. Иевлева и соавт., 2009; Ю. В. Жернакова, 2012). У женщин основной группы при оценке показателей нагрузки систолическим давлением выявлена патология по данному показателю в 100 % случаев, диастолическим давлением в 88,9 % случаев. Кроме того, обращало на себя внимание преобладание наивысших индексов нагрузки как систолическим,

так и диастолическим давлением во все периоды суток. Данные литературы также указывают на возрастание нагрузки давлением при анализе суточного профиля АД у больных с метаболическими нарушениями (Г. И. Иевлева и соавт., 2009; Ю. В. Жернакова, 2012).

У женщин с АГ линейный регрессионный анализ показал множественные влияния основных компонентов МС (лептина, инсулина, С-пептида, показателей липидограммы) на систолическое и диастолическое АД. На основе этих данных проводилась множественная регрессия, но в связи с высокой мультиколлинеарностью вышеперечисленных составляющих ее результат подвергается сомнению.

При оценке данных СМЭКГ отмечено частое выявление аритмий при метаболических нарушениях в перименопаузе. Результаты нашего исследования показали более частую встречаемость суправентрикулярных и желудочковых нарушений ритма сердца у пациенток с метаболическими нарушениями в составе с АГ, по сравнению с женщинами с неполным МС и нормальным уровнем АД, что отражает важность такого компонента, как АГ, в формировании аритмий. Считается, что МС связан с повышением электрической нестабильности миокарда предсердий и желудочков, проявляющейся более высокой частотой наджелудочковых и желудочковых аритмий, в т. ч. высоких градаций, повышением тонуса симпатической нервной системы, возрастанием негомогенности процессов реполяризации (М. Л. Провоторов и соавт., 2009; Х. Х. Шугушев и соавт, 2011). Однако, достоверных различий в группах по видам нарушений ритма получено не было, что, вероятно, связано с определенной выборкой пациенток, соответствующей критериям включения/исключения.

Оценивая функцию проводящей системы сердца, достоверных различий в группах получено не было, хотя у единичных больных с метаболическими нарушениями и АГ выявлялись нарушения проводимости. Полученные результаты, вероятно, связаны с определенной выборкой пациенток, соответствующей критериям включения/исключения. Однако,

некоторые данные литературы указывают на патологию проводящей системы сердца при МС (И. Е. Сапожникова и соавт., 2001).

Подводя итог вышесказанному, мы считаем необходимым подчеркнуть, что АГ при МС в климактерии является актуальной медицинской проблемой, междисциплинарный характер которой требует объединения врачей различных специальностей (терапевтов, эндокринологов, кардиологов, гастроэнтерологов).

В нашем исследовании показано, что АГ при метаболических нарушениях в перименопаузе зачастую остается недиагностированной, что требует более тщательного обследования данной категории больных. Многочисленные данные литературы, а также данные нашего исследования указывают на тесную связь компонентов МС с кардиоваскулярной патологией, являющейся первостепенной проблемой сегодняшнего дня. Также было установлено отягощающее влияние составляющих МС на течение друг друга, способствующее формированию «порочных кругов». Полученные данные диктуют необходимость более раннего выявления и диагностики метаболических нарушений в климактерии для проведения профилактики кардиоваскулярных осложнений на начальных этапах формирования МС. Повышение осведомленности врачей различных специальностей о клиническом значении АГ и других компонентов МС, а также совершенствование тактики ведения женщин при данной патологии, по нашему мнению, является одним из наиболее значимых направлений развития медицинской помощи при метаболических нарушениях в климактерии.

## ВЫВОДЫ.

1. МС в перименопаузе в большинстве случаев носит «полный» (многокомпонентный) характер с высокой встречаемостью всех его составляющих: ожирение/избыточная масса тела обнаружены в 95,3 % случаев, дислипидемия - в 94,7 %, АГ - в 85,4 %, нарушения обмена углеводов – в 74,85 % случаев. Определена наиболее часто встречающаяся комбинация составляющих «неполного» МС – АГ + дислипидемия + ожирение/избыточная масса тела.

2. АГ у женщин с МС ассоциирована с ремоделированием миокарда преимущественно по типу концентрической гипертрофии левого желудочка. Данный вид ремоделирования связан с большими значениями ТИМОСА, наличием дисфункции эндотелия и МАУ.

3. МС в составе с АГ сопровождается более выраженной атерогенностью плазмы крови. У этих пациентов выявлены положительные корреляции между уровнем триглицеридов плазмы крови и ММЛЖ (rs 0,6), ЛПОНП и ИММЛЖ (rs 0,6), ЛПНП и ТИМОСА (rs 0,6).

4. Более высокие уровни инсулинорезистентности, гонадотропинов, кортизолемии и лептинемии наблюдались при пятикомпонентном МС. У женщин с метаболическими нарушениями в перименопаузе выявлены положительные корреляции между уровнем лептина и инсулина, С-пептида: в основной группе rs 0,8 и 0,5, в группе сравнения rs 0,8 и 0,6 соответственно. У женщин с АГ в составе МС выявлена положительная корреляция между уровнем лептина и ММЛЖ (0,5)

5. Более высокие показатели СРБ и МК ассоциированы с пятикомпонентным МС. Достоверных различий по данным показателям в группах пациенток с неполным МС вне зависимости от наличия в его составе АГ получено не было. Выявлена положительная корреляционная связь между уровнем МК и ИММЛЖ rs 0,6. Встречаемость повышенного уровня СРБ связана с наличием АГ в составе МС в климактерии.



6. Наличие АГ в составе МС ассоциировано с более частым выявлением нарушений сердечного ритма. Преобладающим суточным ритмом АД в этой группе пациентов является nondipper (51,85 % случаев). Реже выявляются nighraker в 37,05 % случаев и overdipper в 11,1 %. АГ у женщин при МС в перименопаузе связана с наивысшими временными показателями индексов нагрузки САД и ДАД.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. В связи с высоким риском развития кардиоваскулярных осложнений всем женщинам с метаболическими нарушениями в перименопаузе необходима своевременная диагностика патологии сердца и сосудов.

2. Для оценки состояния сердечно-сосудистой системы у женщин с МС в климактерии необходимо комплексное исследование, включающее эхокардиографию, суточное мониторирование электрокардиограммы и артериального давления, определение толщины интима-медиа общей сонной артерии, выявление дисфункции эндотелия и ее маркеров.

3. Всем женщинам в перименопаузе при МС необходимо раннее назначение соответствующей медикаментозной терапии, прежде всего направленной на коррекцию артериальной гипертензии.

## Список литературы:

1. Алмазов В. А., Ситникова М. Ю., Иванов С. Г. и соавт. Карведилол в лечении больных хронической сердечной недостаточностью: Клинические и метаболические эффекты // Сердечная недостаточность. - 2001. - Т. 2. - С. 68-70.
2. Ал-Нувайрах А. А., Тыренков В. В., Качнов В. А., Кольцов А. В. Исследование функции эндотелия у больных с подагрой в сочетании с метаболическим синдромом // Регионар. Кровообр. и микроциркуляция. 2011. - Т. 10, № 1. - С. 53-58.
3. Атаханова Л. Э., Талипова Ю. Ш., Тулабаева Г. М. и соавт. Дисфункция эндотелия у женщин с менопаузальным метаболическим синдромом // Тезисы республиканской научно-практической конференции «Метаболический синдром: патогенез, диагностика и лечение». Ташкент. 2011. 1-2 декабря. 219 с. – С. 126-127.
4. Банин В. В. Механизмы обмена внутренней среды. М.: РГМУ, 2000. – 378 с.
5. Беляков Н. А., Сеидова Г. Б., Чубриева С. Ю., Глухова Н. В. Метаболический синдром у женщин (патофизиология и клиника). - СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2005. - 440 с.
6. Белоцерковцева Л. Д., Коваленко Л. В. Корнеева Е. В., Шишанок О. Ю. Дисфункция эндотелия как предиктор развития метаболического синдрома у женщин в периоде перименопаузы // Вестник новых медицинских технологий. - 2010. - Т. 17, № 1. - С. 91-93.
7. Беляева О. Д. Метаболический синдром у больных абдоминальным ожирением: клинические и молекулярно-генетические аспекты: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб, 2011. - 35 с.
8. Благосклонная Я. В., Красильникова Е. И., Бабенко А. Ю. Ожирение и его потенциальная роль в развитии метаболического синдрома // Новые Санкт-Петербургские ведомости. - 1998. - Т. 4, № 6. - С. 43-48.

9. Бритов А. Н., Быстрова М. М. Заместительная гормональная терапия в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца // *Consilium medicum*. Экстравыпуск. - 2002. - С. 7-10.
10. Бутрова С. А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // *Русский медицинский журнал*. - 2001. - № 2. – С. 56-60.
11. Григорян О. Р., Андреева Е. Н. Менопаузальный синдром у женщин с нарушениями углеводного обмена. Взгляд эндокринолога-гинеколога // *Журнал «трудный пациент»*. - 2007. - № 9. - С. 29-34.
12. Григорян О. Р., Андреева Е. Н., Дедов И. И. Менопаузальный синдром у женщин с нарушениями углеводного обмена: Научно-практическое руководство (второе издание, дополненное). - М.: ООО «Новелла» - 2011. - 75 с.
13. Григорян О. Р., Макарова И. И., Андреева Е. Н. Патогенетические аспекты развития гиперпластических процессов эндометрия у женщин с метаболическим синдромом в период менопаузы // *Проблемы репродукции*. - 2009. - № 15 (2). - С. 62-66.
14. Джаиани Н.А. Кардиопротективные и нефропротективные эффекты ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента // *РМЖ*. – 2005. - Т. 13 № 27. - С. 1858-1862.
15. Донсков А. С., Балкаров И. М., Дадина З. М. и соавт. Уратное поражение почек и метаболические сдвиги у пациентов с артериальной гипертонией // *Тер. архив*. – 1999. - № 6. - С. 53–56.
16. Донсков А. С., Дадина З. М., Голубь Г. В. И соавт. Нарушения пуринового обмена у больных артериальной гипертонией // *Кардиология*. – 1998. - № 10. – С. 41–47.
17. Жернакова Ю. В. Клиническая характеристика различных вариантов течения метаболического синдрома и возможности влияния антигипертензивной терапии на уровень артериального давления,

состояние углеводного и липидного обменов и выраженность ожирения у больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М, 2012. - 48 с.

18. Жернакова Ю. В., Чазова И. Е. Влияние числа одновременно встречающихся компонентов метаболического синдрома на тяжесть артериальной гипертонии, распространенность и выраженность поражения органов-мишеней у больных // Системные гипертензии. - 2011. - № 3. - С. 47-51.
19. Жилгельдина Н. З. Функциональные и метаболические нарушения у женщин в перименопаузе и их коррекция: дис. ... канд. мед. наук. – М, 2004. - 113 с.
20. Захарова Ю. В. Структурно-функциональные изменения сердца и эффективность антигипертензивной терапии при сочетании артериальной гипертензии и абдоминального ожирения у женщин в перименопаузе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Великий Новгород, 2008. - 20 с.
21. Звенигородская Л. А., Конев Ю. В., Ефремов Л. И. Эволюция представлений о метаболическом синдроме // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2010. - № 7. - С. 3-6.
22. Зимин Ю. В. Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома инсулинорезистентности или метаболического синдрома Х // Кардиология. - 1998. - № 6. - С. 71-81.
23. Иевлева Г. И., Тесля Е. Ф., Биктимирова Д. М. и соавт. Показатели суточного артериального давления у больных с метаболическим синдромом. // Клиническая медицина. - 2009. - № 6. – С. 15–19.
24. Иванникова Е. В., Мелкозёров К. В., Калашников В. Ю. и соавт. Изучение роли факторов роста фибробластов (bFGF, TGFβ1), маркеров воспаления (IL-6, TNF-α, CRP) и конечных продуктов гликирования (AGE, RAGE) у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. - 2013. – №. 3. – С. 64–70.

- 25.**Иванов Н. В., Сильницкий П. А., Ворохобина Н. В. Нарушения репродуктивной функции у мужчин с метаболическим синдромом // Балтийский журнал современной эндокринологии. – 2011. – № 2 – С. 98–105.
- 26.**Иванов Н. В., Ворохобина Н. В. Практический алгоритм и тактика ведения больных сахарным диабетом 2 типа в амбулаторной практике врача эндокринолога, диабетолога и терапевта // Балтийский журнал современной эндокринологии. – 2011. – № 2. – С. 91–97.
- 27.**Искендеров Б. Г., Лохина Т. В., Шibaева Т. М. и соавт. Динамика электрофизиологических показателей сердца у больных артериальной гипертонией в зависимости от суточного профиля артериального давления, геометрии левого желудочка и метаболических нарушений // Тер. Арх. – 2006. – № 78(9). – С. 12–16.
- 28.**Касаткина С. Г., Касаткин С. Н. Значение дисфункции эндотелия у больных сахарным диабетом 2 типа // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 7. – С. 248–252.
- 29.**Козлов В. К., Ярилов В. С. Введение в системную медицину: общие вопросы и методология, аспекты диагностики, профилактики и лечения. Руководство для врачей. – СПб.: ГМА им. И. И. Мечникова, 2010. – 550 с.
- 30.**Кондрацкая И. Н., Зак К. П., Маньковский Б. Н., и соавт. Уровень циркулирующего лептина в крови у больных с Метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа. // Украинский кардиологический журнал. – 2009. № 2. - С. 30-33.
- 31.**Конради О. А. Ремоделирование сердца и крупных сосудов при гипертонической болезни : дис. ... канд. мед. наук. – С-Пб, 2003. – 330 с.
- 32.**Копина М. Н. Характеристика распространенности основных составляющих метаболического синдрома в северо-западном регионе у женщин в перименопаузе // Вестник Новгородского Государственного университета. – 2010. – № 59. – С. 53–56.

- 33.**Лындина М. Л. Клинические особенности эндотелиальной дисфункции у больных с метаболическим синдромом: дис. ... канд. мед. наук. – С-Пб, 2010. – 124 с.
- 34.**Мартынова А. Г., Скворцов Ю. И. Метаболические и психологические предикторы возникновения артериальной гипертензии в период пременопаузы // Материалы 10-го юбилейного научно-образовательного форума Кардиология. – 2008. – С. 61-62.
- 35.**Митченко Е. И., Романов В. Ю., Каспрук Г. Б., Беляева Т.В. Гипертрофия миокарда левого желудочка у пациентов с метаболическим синдромом и ее регресс под действием квинаприла // Украинский кардиологический журнал. – 2007. – № 3. – С. 64–69.
- 36.**Мищенко Т. В., Звенигородская Л. П., Варванина Г. Г., Мареева Д. В. Роль гормонов и типов пищевого поведения в развитии метаболического синдрома. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2007. – № 7. – С. 12–19.
- 37.**Назаров С. Б, Томилова И. К., Бобков В. А., Полятыкина Т. С. и соавт. Роль эндотелиальной дисфункции и метаболического синдрома в патогенезе ранней ишемической болезни сердца у женщин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2002. – № 1. – С. 47–52.
- 38.**Нечесова Т. А., Коробко И. Ю., Кузнецова Н. И. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки // Медицинские Новости. – 2008. – № 11. – С. 7–13.
- 39.**Никитин Ю. П., Казек Г. Р., Симонов Г. И. Распространенность компонентов метаболического синдрома Х в неорганизованной городской популяции: эпидемиологическое исследование // Кардиология. – 2001. – № 9 – С. 37–40.
- 40.**Олейников В. Э., Матросова И. Б., Томашевская Ю. А., Герасимова А. С. Влияние ингибитора АПФ спираприла на структурно-функциональные свойства сосудистой стенки при метаболическом синдроме и

эссенциальной гипертонии // Российский кардиологический журнал. – 2006. – № 2 (58). – С. 17-27.

- 41.** Ошакбаев К. П., Пономарев И. О., Жанаева Г. Н. и соавт. Роль латентных вирусных и бактериальных инфекций в развитии метаболического синдрома и преждевременного старения. Обзорная статья // Терапевтический вестник. – 2012. – № 1. – С. 27–29.
- 42.** Пивоварова Е. Н., Душкин М. И., Перепечаева М. Л. и соавт. Все признаки метаболического синдрома у гипертензивной линии крыс НИСАГ ассоциируются с повышенной активностью факторов транскрипции PPAR, LXR, PXR и CAR в печени // Биомедицинская химия. – 2011. – Т. 57, Вып. 4. – С. 435–445.
- 43.** Подзолкова Н. М., Кузнецова И. В., Глазкова О. Л. Ожирение и репродуктивная функция женщины. Учебное пособие. – М., 2006. – 28 с.
- 44.** Преображенский Д.В., Маренич А.В., Романова А. В. и соавт. Микроальбуминурия: диагностическое, клиническое и прогностическое значение (часть первая) // Российский кардиологический журнал 2000.- № 3.- С. 56-59.
- 45.** Провоторов М. Л., Глуховский М. Л. Нарушение ритма и проводимости у пациентов с начальными стадиями метаболического синдрома // Клиническая медицина. – 2009. – № 7. – С. 26–28.
- 46.** Прозорова И. В. Особенности распространенности артериальной гипертензии, метаболических нарушений и их сочетания у лиц разного пола и возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Великий Новгород. – 2010. – 24 с.
- 47.** Пчелин И. Ю., Шишкин А. Н., Лаптева О. А. Роль системного и локального воспаления в развитии диабетической нефропатии. // Нефрология – 2011 – № 15 (4). – С. 21–26.
- 48.** Радченко В. Г., Хорошина Л. П., Болдуева С. А. и соавт. Стеатоз печени, липидный спектр и уровень мочевого кислоты у людей старших



- возрастных групп с ишемической болезнью сердца. // Клиническая геронтология. – 2010. – № 11. – С. 28–32.
- 49.** Раисова А. Т. Метаболический синдром в постменопаузе // Вестник КРСУ. – 2012. – Т. 12, № 2. – С. 149–151.
- 50.** Репина М. А. Менопаузальный метаболический синдром и ожирение // Журнал акушерства и женских болезней. – 2003. – Т. 3, Вып. 3. – С. 75–84.
- 51.** Ройтберг Г. Е., Шархун О. О., Платонова О. Е., Ушакова Т. И. Неалкогольная жировая болезнь печени как фактор риска атеросклероза // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 7. – С. 20–24.
- 52.** Сапожникова И. Е., Тарловская Е. И., Тарловский А. К., Соболев А. А. Дисперсия интервала QT и JT у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с метаболическими нарушениями в рамках метаболического синдрома // Вестник аритмол. – 2001. – Т. 24. – С. 22–26.
- 53.** Северова М. М., Сагинова Е. А., Галлямов М. Г. и соавт. Взаимосвязь плазменной концентрации лептина и адипонектина с поражением почек у больных метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени. // Терапевтический архив. – 2011. – № 1. – С. 30–34.
- 54.** Скибицкий В. В., Медведева Ю. Н., Шадрухина Е. Л., Скибицкая С. В. Факторы риска и структура кардиоваскулярной патологии у женщин в климаксе различного генеза // Проблемы женского здоровья. – 2007. – Т. 2, №3. – С. 20–28.
- 55.** Скибицкий В. В., Шухардина Е. Л., Медведева Ю. Н., Кармазина В. В. Взаимосвязь ремоделирования левого желудочка с гемодинамическими и метаболическими факторами у женщин с артериальной гипертензией в ранней постменопаузе // Южно-Российский медицинский журнал. – 2004. – №3. – С. 16–19.
- 56.** Скудаева Е. С., Пашенцева А. В., Вербовой А. Ф. Уровни резистина, адипонектина и инсулинрезистентности у пациентов с разной степенью

- нарушений углеводного обмена // Ожирение и метаболизм. – 2011. – № 3. – С. 57–60.
- 57.**Сметник В. П. Защитное влияние эстрогенов на сердечно-сосудистую систему // Consilium medicum. Экстравыпуск. – 2002. – С. 3–6.
- 58.**Сметник В. П., Шестакова И. Г. Современные представления о менопаузальном метаболическом синдроме // Consilium medicum. 2003. – Т. 5, № 9 – С. 543 – 546.
- 59.**Строев Ю. И., Цой М. В., Чурилов Л. П., Шишкин А. Н. Классические и современные представления о метаболическом синдроме. Часть 2. Патогенез. // Вестник СПбГУ. – 2007. – Серия 11, Вып. 4. – С. 3–14.
- 60.**Толстов С. Н., Мычка В. Б., Салов И. А. и соавт. Кардиальные взаимоотношения у женщин переходного менопаузального периода // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 16-29.
- 61.**Чубенко Е. А., Беляева О. Д., Беркович О. А., Баранова Е. И. Значение лептина в формировании метаболического синдрома // Проблемы женского здоровья. – 2010. – Т. 5, № 1. – С. 45–60.
- 62.**Шаврин А. П., Ховаева Я. Б., Головской Б. В. Взаимосвязь толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, сосудистого микровоспаления и уровня артериального давления: научное издание // Артериальная гипертензия. – 2011. – № 3. – С. 229–235.
- 63.**Шестакова М. В. Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома? // Русский медицинский журнал. – 2001. – Т. 9, № 2. – С. 88–90.
- 64.**Шилов А. М., Чубаров М. В., Мельник М. В., Рыбкина Т. Е. Артериальная гипертензия и метаболический синдром X // Русский медицинский журнал. – 2003. – № 21. – С. 1145–1149.
- 65.**Шляхто Е. В., Белоусов Ю. Б., Кириченко А. А. Артериальная гипертония у женщин в постменопаузе // Кардиология. – 2003 – № 4. – С. 88–95.

- 66.** Шляхто Е. В., Конради О. А. Эпидемиология метаболического синдрома в различных регионах. Зависимость от используемых критериев и прогностическое значение // Артериальная гипертензия. – 2007. – Т. 13, № 2. – С. 95–112.
- 67.** Шишанок О. Ю. Патологические особенности углеводного, липидного обменов и функции эндотелия у женщин в перименопаузе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. – 2011. – 28 с.
- 68.** Шишкин А. Н. Дисфункция эндотелия и микроальбуминурия. Клиническое значение и терапевтические подходы. Передовые медицинские технологии практическому здравоохранению. // Материалы научно-практической конференции, посвященной 50-летию ГБ. – 2008. – № 20. – С. 193–199.
- 69.** Шишкин А. Н., Воловникова В. А. Артериальная гипертензия и метаболические нарушения в постменопаузальном периоде // Терапевтический архив. – 2002. – № 10. – С. 59–62.
- 70.** Шишкин А.Н., Лындина М.Л. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия // Артериальная гипертензия. – 2008. – Т. 14, № 4. – С. 315–319.
- 71.** Шишкин А. Н., Строев Ю. И., Чурилов Л. П. и соавт. Классические и современные представления о метаболическом синдроме. Часть 3. Лечение и профилактика // Вестник СПбГУ. – 2009. – Серия 11, Вып. 3. – С. 24–37.
- 72.** Шишкин А. Н., Худякова Н. В., Темная Н. В., Смирнов В. В. Влияние ожирения на ремоделирование миокарда у женщин в перименопаузе // Вестн. СПбГУ. - 2013. - Серия 11, Вып. 4. - С. 13–22.
- 73.** Шишкин А. Н., Худякова Н. В., Темная Н. В. Микроальбуминурия при метаболических нарушениях у женщин в перименопаузе // Нефрология. - 2014. – Т. 18. – № 1. – С. 62-65.

74. Шостак Н. А., Аничков Д. А. К вопросу о диагностических критериях метаболического синдрома // Рос. Мед. Журнал. – 2002. – № 27. – С. 1255–1257.
75. Шугушев Х. Х., Василенко В. М., Балаева Т. Б. Нарушения ритма сердца и электрокардиографические показатели у больных с артериальной гипертонией и метаболическим синдромом // Рос. Кардиол. Журнал. – 2011. – № 1. (87). – С. 40–44.
76. Юбицкая Н. С., Веремчук Л. В., Антонюк М. В. К вопросу о роли некроза опухоли в формировании метаболического синдрома // Материалы 10-го юбилейного научно-образовательного форума Кардиология. – 2008. – 138 с., С. 120–121.
77. Явелов И. С. Внезапная сердечная смерть при метаболическом синдроме // Трудный пациент. – 2012. – № 10. (6). – С. 34–39.
78. Aduya R., Tan B. K., Punn A., et al. Visfatin induces human endothelial VEGF and MMP-2/9 production via MAPK and PI3K/Akt signalling pathways: novel insights into visfatin-induced angiogenesis // Cardiovascular Research. – 2008. – Vol. 78. – P. 356–365.
79. Ahima R. S., Flier J. S. Leptin // Ann Rev Physiol. – 2000. – Vol. 62. – P. 413–417.
80. Ahima R. S. Metabolic basis of obesity / editor R. S. Ahima. – New York.: «Springer Science+Business Media, LLC», 2011. – P. 392.
81. Alberti K. G., Zimmet P. Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation // Diabet Med. – 1998. – Vol. 15 – P. 539–553.
82. Alberti K. G., Eckel R. H., Grundy S. M. et al. Harmonizing the metabolic syndrome // Circulation. – 2009. – Vol. 120 (16). – P. 1640–1645.
83. Alfonso B., Araki T., Zumoff B. Is there visceral adipose tissue (VAT) intracellular hypercortisolism in human obesity? // Horm. Metab. Res. – 2013. – Vol. 45(5) – P. 329–331.

- 84.**Anderson P. J., Crithley J. A., Chan J. C. et al. Factor analysis of the metabolic syndrome: obesity vs insulin resistance as the central abnormality // *Int. J. Obes. Metab. Disord.* – 2001. – Vol. 25 (12). – P. 1782–1788.
- 85.**Aoqui C., Chmielewski S., Scherer E. et al. Microvascular dysfunction in the course of metabolic syndrome induced by high-fat diet // *Cardiovascular Diabetology.* – 2014. – Vol. 13: 31.
- 86.**Arita Y., Kihara S., Ouchi N. et al. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105. – P. 2893–2898.
- 87.**August P., Oparil S. Hypertension in Women // *J. Clin. End. Met.* – 1999 – Vol. 84 (6) – P. 1862–1866.
- 88.**Bandraban N. P., van Valkengoed I. G. M., G. Mairuhu et al. A new tool, a better tool? Prevalence and performance of the international diabetes federation and the national cholesterol education program criteria for metabolic syndrome in different ethnic groups // *Eur. J. Epidemiol.* – 2008. – Vol. 23 (1). – P. 37–44.
- 89.**Bakris G. L. Microalbuminuria: what is it? // *Clin Hypertens.* – 2001. – Vol. 3. – P. 99–102.
- 90.**Barker D. G. P., Hales S. N., Fall C. H. D. et al. Type 2 (non-insulindependent) diabetes mellitus, hypertension hyperlipidemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth // *Diabetologia.* – 1993. – Vol. 36. – P. 62–67.
- 91.**Barth R. J. Insulin resistance, obesity and the metabolic syndrome // *South Dakota medicine.* – 2011. Spec № 22 – 7.
- 92.**Barrett-Connor E. L., Cohn B., Edelstein S. L. Why is diabetes mellitus a stronger risk for fatal ischemic heart disease in women than in man? // *JAMA.* – 1991. – Vol. 265. – P. 627–631.
- 93.**Bastard J. P., Maachi M., Lagathu C. et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance // *Eur. Cytokine Netw.* – 2006. – Vol. 17 (1). – P. 4–12.

- 94.** Beltowski J. Leptin and atherosclerosis // *Atherosclerosis*. – 2006 – Vol. 189. – P. 47–60.
- 95.** Beltowski J., Wojcicka G., Marciniak A. et al. Oxidative stress, nitric oxide production, and renal sodium handling in leptin-induced hypertension // *Life Sci*. – 2004 – Vol. 74. – P. 2987–3000.
- 96.** Berk B. C., Fujiwara K., Lehoux S. ECM remodeling in hypertensive heart disease // *J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 117. – P. 568–575.
- 97.** Berti L., Kellerer M., Capp E., Haring H. U. Leptin stimulates glucose transport and glycogen synthesis in C2C12 myotubes: evidence for a P13-kinase mediated effect // *Diabetologia*. – 1997. – Vol. 40. – P. 606–609.
- 98.** Bjorbaek C., Uotani S., da Silva B., et al. Divergent signaling capacities of the long and short isoforms of the leptin receptor // *J. Biol. Chem.* – 1997. – Vol. 272 – P. 32686–32695.
- 99.** Bolego C., Poli A., Paoletti R. Cardiovascular risk in diabetic women // *Curr. Atheroscler. ReP.* – 2003. – Vol. 5. – P. 79–81.
- 100.** Bots M. L., Hoes A. W., Koudstaal P. J. et al. Common carotid intima–media thickness and risk of stroke and myocardial infarction. The Rotterdam Study // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96. – P. 1432–1437.
- 101.** Bouloumie A., Marumo T., Lafontan M., et al. Leptin induces oxidative stress in human endothelial cells // *FASEB J.* – 1999. – Vol. 13. – P. 1231–1238.
- 102.** Bouzeghrane F., Gaetan T. Is angiotensin II a proliferative factor of cardiac fibroblasts? // *Cardiovascular Research*. – 2002. – Vol. 53. - P. 304–312.
- 103.** Bozaoglu K., Bolton K., McMillan J. et al. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome // *Endocrinology*. – 2007. – Vol. 148. – P. 4687–4694.
- 104.** Bozaoglu K., Curran J. E., Stocker C. J. et al. Chemerin, a novel adipokine in the regulation of angiogenesis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 95. – P. 2476–2485.

- 105.** Brochu M., Starling R. D., Tohernof A. et al. Visceral adipose tissue is an independent correlate of glucose disposal in older obese postmenopausal women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 85. – P. 2378–2384.
- 106.** Calabro P., Samudio I., Willerson J. T., Yeh E. T. Resistin promotes smooth muscle cell proliferation through activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and phosphatidylinositol 3-kinase pathways // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 3335–3340.
- 107.** Camejo G. Lysophospholipids: Effectors mediating the contribution of dyslipidemia to calcification associated with atherosclerosis // *Atherosclerosis.* – 2010. – Vol. 211. – P. 36–37.
- 108.** Capellino S. Montagna P. Villaggio B. et al. Role of estrogens in inflammatory response: expression of estrogen receptors in peritoneal fluid macrophages from endometriosis // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2006. – Vol. 1069. – P. 263–267.
- 109.** Caulin-Glaser T. Primary Prevention of Hypertension in Women // *J. Clin. Hypertens.* – 2000. – Vol. 2(3). – P. 204–214.
- 110.** Cavigioli G., Jayaraman S. Proteolysis of Apolipoprotein A-I by Secretory Phospholipase A2. A new Link between inflammation and atherosclerosis // *J. Biol. Chem.* – 2014. – Feb 12. [Epub ahead of print].
- 111.** Chan J. L., Bullen J., Stoyneva V., et al. Recombinant methionyl human leptin administration to achieve high physiologic or pharmacologic leptin levels does not alter circulating inflammatory marker levels in humans with leptin sufficiency or excess // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90. – P. 1618–1624.
- 112.** Chang Y., Ryu S., Sung E. et al. Nonalcoholic fatty liver disease predicts chronic kidney disease in nonhypertensive and nondiabetic korean men // *Metabolism.* – 2008. – Vol. 57(4). – P. 569–576.
- 113.** Gharipour M., Ramezani M. A., Sadeghi M. et al. Sex based levels of C-reactive protein and white blood cell count in subjects with metabolic

- syndrome: Isfahan Healthy Heart Program // *J. Res. Med. Sci.* - 2013. – Vol. 18 (6). – P. 467-472.
- 114.** Clausen P, Jensen J. S., Jensen G. et al. Elevated urinary albumin excretion is associated with impaired arterial dilatory capacity in clinically healthy subjects // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103 (14). – P. 1869-1874.
- 115.** Cohn J. N., Johnson G. R., Shabetai R., et al. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure // *Circulation.* – 1995. – Vol. 91 (10). – P. 2619–2626.
- 116.** Collins P., Rosano G., Casey C. et al. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в перименопаузе: консенсус европейских кардиологов и гинекологов // *Climacteric.* – 2007. – № 10. – С. 508–526.
- 117.** Cooper M. S., Stewart P. M. 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and its role in the hypothalamus-pituitary-adrenal axis, metabolic syndrome, and inflammation // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94 (12). – P. 4645–4654.
- 118.** Coppari R., Ichinose M., Lee C. E. et al. The hypothalamic arcuate nucleus: a key site for mediating leptin's effects on glucose homeostasis and locomotor activity // *Cell Metabolism.* – 2005. – Vol. 1. – P. 63–72.
- 119.** Corcoran M. P., Meydani M., Lichtenstein A. H. et al. – Sex hormone modulation of proinflammatory cytokine and C-reactive protein expression in macrophages from older men and postmenopausal women // *J. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 206 – P. 217–224.
- 120.** Correia M. L. G., Haynes W. G., Rahmouni K., et al. The concept of selective leptin resistance: evidence from Agouti yellow obese mice // *Pathophysiology Diabetes.* – 2002. – Vol. 51 (2). – P.439–442.
- 121.** Cuspidi C., Giudici V., Negri F. et al. Left ventricular geometry, ambulatory blood pressure and extra-cardiac organ damage in untreated essential hypertension // *Blood Press Monit.* – 2010. – Vol.15 (3). – P. 124–131.



- 122.** Cuspidi C., Meani S., Valerio C. et al. Metabolic syndrome score and ambulatory blood pressure in untreated essential hypertension // *Blood Pressure Monitoring*. – 2005. – Vol. 10 (4). – P. 175–180.
- 123.** Dahl T. B., Yndestad A., Skjelland M. et al. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115. – P. 972–980.
- 124.** Davi G., Guagnano M. T., Ciabattoni G., et al. Platelet activation in obese women: role of inflammation and oxidant stress // *JAMA*. – 2002. – Vol. 288. – P. 2008–2014.
- 125.** De Ciuceis C., Rossini C., La Boria E., et al. Immune Mechanisms in Hypertension // *High Blood Press. Cardiovasc. Prev.* – 2014. – Jan 21. [Epub ahead of print].
- 126.** De Souza Batista C. M., Yang R. Z., Lee M. J. et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity // *Diabetes*. – 2007. – Vol. 56. – P. 1655–1661.
- 127.** Deakin S. P., James R. W. Genetic and environmental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-1 // *Clin. Sci.* – 2004. – Vol. 107. – P. 435–447.
- 128.** Deedwania P. C. Diabetes and vascular disease: common links in the emerging epidemic of coronary artery disease // *Am. J. Cardiol.* – 2003. – Vol. 91 (1). – P. 68–71.
- 129.** Diamanti-Kandaraskis E. Spina G., Kouli C., Migdalis I. Increased endothelin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin therapy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86 (10). – P. 4666–4673.
- 130.** Diercks G. F., Stroes E. S., van Boven A. J. et al. Urinary albumin excretion is related to cardiovascular risk indicators, not to flow-mediated vasodilation. In apparently healthy subjects // *Atherosclerosis*. – 2002. – Vol. 163 (1). – P. 121–126.

131. Dijk J. M., van der Graat G., Bots M. L. et al. Carotid intima–media thickness and the risk of new vascular events in patients with manifest atherosclerotic disease: the SMART study // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 24. – P. 1971–1978.
132. Doria A., Fioretto P., Avogaro A. et al. Insulin resistance associated with sodium-lithium countertransport in essential hypertension // *Am. J. Physiol.* – 1991. – Vol. 261. – P. 684–691.
133. Du L. J., Zhou J. G., Ren X. J. et al. Oxidative mechanism of uric acid induced CRP expression in human umbilical vein endothelial cells *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2013. – Vol. 44(5). – P. 717–721, 726.
134. Edwards C. Sixty years hench-corticosteroids and chronic inflammatory disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 97 (5). – P. 1443–1451.
135. Eguchi K. Ambulatory blood pressure monitoring in diabetes and obesity // *Int. J. Hypertens.* – 2011:954757.
136. Eikelis N., Lambert G., Wiesner G. et al. Extraadipocyte leptin release in human obesity and its relation to sympathoadrenal function // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 286. – P. 744–752.
137. El Azeem H. A., Khalek el-S. A., El-Akabawy H. et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease and the incidence of cardiovascular and renal events // *J. Saudi Heart Assoc.* – 2013. – Vol. 25 (4). – P. 239–246.
138. Eleftheriadis T., Pissas G., Karioti A. et al. Uric acid induces caspase-1 activation, IL-1 $\beta$  secretion and P2X7 receptor dependent proliferation in primary human lymphocytes // *Hippokratia.* – 2013. – Vol. 17 (2). – P. 141–145.
139. Elseweidy M. M., Elswefy S. E., Younis N. N. et al. Pyridoxamine, an inhibitor of protein glycation, in relation to microalbuminuria and proinflammatory cytokines in experimental diabetic nephropathy // *Exp. Biol. Med. (Maywood).* – 2013. – Vol. 238 (8). – P. 881–888.
140. Emilsson V., Liu Y. L., Cawthorne M. A., et al. Expression of the functional leptin receptor mRNA in pancreatic islets and direct inhibitory action of leptin on insulin secretion // *Diabetes.* – 1997. – Vol. 46. P. 313–316.

141. Escobar-Morreale H. F., Botella-Carretero J. I., Villuendas G. Serum interleukin-18 concentrations are increased in the polycystic ovary syndrome: relationship to insulin resistance and to obesity // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89 (2). – P. 806–811.
142. Fauvel J. P., Haji-Aissa A., Laville M. et al. Microalbuminuria in normotensive with genetic risk of hypertension // *Nephron.* – 1991. – Vol. 57. – P. 375–376.
143. Fehm H. C., Bode H. P., Ebert T., et al. A Interaction of GLP-I and leptin at rat pancreatic B-cells: effects on insulin secretion and signal transduction // *Hormone and Metabolic Research.* – 1997. – Vol. 29. P. 572–576.
144. Fei H., Okano H. J., Li C. et al. Anatomic localization of alternatively spliced leptin receptors (Ob-R) in mouse brain and other tissues // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1997. – Vol. 94. – P. 7001–7005.
145. Feldstein C. A., Acopian M., Renaud A. et al. Insuline resistance and hypertension in postmenopausal women // *J. Hum. Hypertens.* – 2002. – Vol. 16, Suppl. 1. – P. 145–150.
146. Ford E. S. The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all-causes: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey II Mortality Study // *Atherosclerosis.* – 2004. – Vol. 173. – P. 309–314.
147. Frias M. A., Montessuit C. JAK-STAT signaling and myocardial glucose metabolism // *Landes Bioscience.* – 2013. – Vol. 2(4) – P. 26458.
148. Fruhbeck G. Pivotal role of nitric oxide in the control of blood pressure after leptin administration // *Diabetes.* – 1999. – Vol. 48. – P. 903–908.
149. Fujikawa T., Chuang J. C., Sakata I. et al. Leptin therapy improves insulin-deficient type 1 diabetes by CNS-dependent mechanisms in mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2010. – Vol. 107 (40). – P. 17391-17396.
150. Fujioka D., Kawabata K., Saito Y. et al. Role of adiponectin receptors in endothelin-induced cellular hypertrophy in cultured cardiomyocytes and their expression in infarcted heart // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2006. – Vol. 290 – P. 2409–2416.

- 151.** Ganau A. Devereux R. B., Roman M. J. et al. Pattern left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 1992. – Vol. 19. – P. 1550–1558.
- 152.** German J. P., Thaler J. P., Wisse B. E. et al. Leptin activates a novel CNS mechanism for insulin-independent normalization of severe diabetic hyperglycemia // *Endocrinology.* – 2011. – Vol. 152. P. 394–404.
- 153.** Gil J. S., Drager L. F., Guerra-Riccio G. M. et al. The impact of metabolic syndrome on metabolic, proinflammatory and prothrombotic markers according to the presence of high blood pressure criterion // *Clinics.* – 2013. – Vol. 68 (12). – P. 1495–1501.
- 154.** Golden S. H., Folsom A. R., Coresh J. et al. Risk factor groupings related to insulin resistance and their synergistic effects on subclinical atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // *Diabetes.* – 2002. – Vol. 51. – P. 3069–3076.
- 155.** Gong W., Yang Z., Ye W. et al. Dysglycemia and cardiovascular disease in patients with metabolic syndrome // *J. Int. Med. Res.* - 2009. – Vol. 37 (5). - P. 1486-1492.
- 156.** Grunfeld B., Perelstein E., Simolo B. et al. Renal function reserve and microalbuminuria in offsprings of hypertensive patients // *Hypertension.* – 1990. – Vol. 15. – P. 257–261.
- 157.** Gupta J., Mitra N., Kanetsky P. A. et al. Association between albuminuria, kidney function, and inflammatory biomarker profile in CKD in CRIC // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2012. – Vol. 7. – P. 1938–1946.
- 158.** Guzik T. J., Hoch N. E., Brown K. A. et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II–induced hypertension and vascular dysfunction // *The journal of experimental medicine.* – 2007. – Vol. 204 (10). – P. 2449–2460.
- 159.** Haffner S. M., Katz S. M. Stern M. P., Dunn J.F. Association of decreased sex hormone-binding globulin and cardiovascular risk factors // *Arteriosclerosis.* – 1989. – Vol. 9 – P. 136–143.

- 160.** Hajamor S., Despres J. P., Couillard C. et al. Relationship between sex hormone-binding globulin levels and features of the metabolic syndrome // *Metabolism*. - 2003. Vol. 52 (6). - P. 724-730.
- 161.** Hall J. E. The kidney, hypertension, and obesity // *Hypertension*. – 2003. Vol. 41. – P. 625–633.
- 162.** Han S. H., Sakuma I., Shin E. K. et al. Antiatherosclerotic and anti-insulin resistance effects of adiponectin: basic and clinical studies // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2009. – Vol. 52 (2). – P. 126–140.
- 163.** Hashemi M., Kordi-Tamandani D. M. Sharifi N. et al. Serum paraoxonase and arylesterase activities in metabolic syndrome in Zahedan, southeast Iran // *Eur. J. Endocrinol.* – 2011. – Vol. 164 (2). – P. 219–222.
- 164.** Hernandez-Ono A., Monter-Carreola G., Zamora-Gonzales J. et al. Association of visceral fat with coronary risk factors in population-based sample of postmenopausal women // *Int. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2001. – Vol. 26. – P. 33–39.
- 165.** Higuchi K., Masaki T., Gotoh K. et al. Apelin, an APJ receptor ligand, regulates body adiposity and favors the messenger ribonucleic acid expression of uncoupling proteins in mice // *Endocrinology*. – 2007. – Vol. 148. P. 2690–2697.
- 166.** Hopkins T. A., Ouchi N., Shibata R., Walsh K. Adiponectin actions in the cardiovascular system // *Cardiovascular Research*. – 2007. – Vol. 74. – P. 11–18.
- 167.** Huo L., Gamber K., Greeley S. et al. Leptin-dependent control of glucose balance and locomotor activity by POMC neurons // *Cell Metabolism*. – 2009. – Vol. 9. – P. 537–547.
- 168.** Huot S. J., Aronson P. S.  $\text{Na}^+\text{-H}^+$ -exchanger and its role in essential hypertension and diabetes mellitus // *Diabetes Care*. – 1991. – Vol. 14. – P. 521–535.
- 169.** Islam M. S., Sjöholm A., Emilsson V. Fetal pancreatic islets express functional leptin receptors and leptin stimulates proliferation of fetal islet cells

// International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders. – 2000. – Vol. 24. – P. 1246–1253.

- 170.** Ivandic B., Castellani L. W., Wang X. P. et al. Role of group II secretory phospholipase A(2) in atherosclerosis. Increased atherogenesis and altered lipoproteins in transgenic mice expressing group IIa phospholipase A(2) // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1999. – Vol. 19. – P. 1284–1290.
- 171.** Iwasaki Y., Takayasu S., Nishiyama M., et al. Is the metabolic syndrome an intracellular Cushing state? Effects of multiple humoral factors on the transcriptional activity of the hepatic glucocorticoid-activating enzyme (11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1) gene // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 285 (1-2). – P. 10–18.
- 172.** Jassal S. K., Langenberg C., von Muhlen D. et al. Usefulness of microalbuminuria versus the metabolic syndrome as a predictor of cardiovascular disease in women and men > 40 years of age (from the Rancho Bernardo Study) // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 101. – P. 1275–1280.
- 173.** Jia Y. X., Pan C. S., Zhang J., et al. Apelin protects myocardial injury induced by isoproterenol in rats // *Regulatory Peptides.* – 2006. Vol. 133. – P. 147–154.
- 174.** Julius S., Gudbrandsson T., Jamerson K. et al. The interconnection between sympathetic microcirculation and insulin resistance in hypertension // *Blood Pressure.* – 1992. – Vol. 1. – P. 9-19.
- 175.** Kang Duk-Hee, Park Sung-Kwang, Lee In-Kyu, Johnson R. J. Uric Acid–induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2005. – Vol. 16. – P. 3553–3562.
- 176.** Kawanami D., Maemura K., Takeda N. et al. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine–endothelial cell interactions // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2004. – Vol. 314. – P. 415–419.

- 177.** Keeley E. C., Mehra B., Janardhanan R. et al. Elevated circulating fibrocyte levels in patients with hypertensive heart disease // *Hypertens.* – 2012. – Vol. 30 (9). – P. 1856–1861.
- 178.** Keller C., Katz R., Cushman M. et al. Association of kidney function with inflammatory and procoagulant markers in a diverse cohort: A cross-sectional analysis from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) // *BMC Nephrology.* – 2008. Vol. 9. Special section p1.
- 179.** Kern W. Fittje A., Fohr W. et al. Increase in systolic blood pressure and catecholamine level during hyperinsulinemia in placebo-controlled euglycemic clamp in healthy subject // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2000. – Vol. 108. – P. 498–505.
- 180.** Kimura K., Tsuda K., Baba A., et al. Involvement of nitric oxide in endothelium dependent arterial relaxation by leptin // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2000. – Vol. 273. – P. 745–749.
- 181.** Kieffer T. J., Heller R. S., Leech C. A. et al. Leptin suppression of insulin secretion by the activation of ATP-sensitive KC channels in pancreatic b-cells // *Diabetes.* – 1997. – Vol. 46. – P. 1087–1093.
- 182.** Kleinz M. J., Davenport A. P. Immunocytochemical localization of the endogenous vasoactive peptide apelin to human vascular and endocardial endothelial cells // *Regulatory Peptides.* – 2004. – Vol. 118. – P. 119–125.
- 183.** Kleinz M. J., Davenport A. P. Emerging roles of apelin in biology and medicine // *Pharmacology and Therapeutics.* – 2005. – Vol. 107. – P. 198–211.
- 184.** Knudson J. D., Dincer U. D., Zhang C., et al. Leptin receptors are expressed in coronary arteries, and hyperleptinemia causes significant coronary endothelial dysfunction // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2005. – Vol. 289. – P. 48–56.
- 185.** Kong X. L., Jia X. Y., Wei Y. et al. Association between microalbuminuria and subclinical atherosclerosis evaluated by carotid artery intima-media in elderly patients with normal renal function // *BMC Nephrology.* – 2012. – Vol. 13:37.

- 186.** Kotchen J. M., Kotchen T. A. Impact of female hormones on blood pressure: review of potential mechanisms and clinical studies // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2003. – Vol. 5. – P. 505–512.
- 187.** Kunnari A., Ukkola O., Paivansalo M., Kesaniemi Y. A. High plasma resistin level is associated with enhanced highly sensitive C-reactive protein and leukocytes // *J. of Clin. Endocrin. and Metab.* – 2006. – Vol. 91. – P. 2755–2760.
- 188.** Lamarche B., Despres J. P., Moorjani M., et al. Prevalence of dyslipidemic phenotypes in ischemic heart disease (prospective results from the Quebec Cardiovascular Study) // *Am. J. Cardiol.* – 1995. – Vol. 75. – P. 1189–1195.
- 189.** Lambeau, G., Gelb, M. H. Biochemistry and physiology of mammalian secreted phospholipases A(2) // *Annu. Rev. Biochem.* – 2008. – Vol. 77. – P. 495–520.
- 190.** Lamers D., Famulla S. et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a novel adipokine potentially linking obesity to the metabolic syndrome // *Diabetes.* – 2011. – Vol. 60 (7). – P. 1917–1925.
- 191.** Laurer M., Anderson K., Kannel W., Levy D. The impact of obesity on left ventricle mass and geometry: the Framingham Heart Study // *JAMA.* – 1991. – Vol. 266. – P. 231–236.
- 192.** Leeper N. J., Tedesco M. M., Kojima Y. et al. Apelin prevents aortic aneurysm formation by inhibiting macrophage inflammation // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2009. Vol. 296. – P. 1329–1335.
- 193.** Lehrke M., Becker A., Greif M. et al. Chemerin is associated with markers of inflammation and components of the metabolic syndrome but does not predict coronary atherosclerosis // *European J. of Endocrinol.* – 2009. – Vol. 161. – P. 339–344.
- 194.** Levy D., Murabito J. M., Anderson K. M. Echocardiographic left ventricular hypertrophy – clinical characteristics – the Framingham Heart Study // *Clin. Exp. Hypertension.* – 1992. – Vol. 14. – P. 85–97.



- 195.** Levy D., Garrison R.J., Savage D.D. et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham heart study. // *N. Engl. J. Med.* 1990. - Vol. 322. - P. 1561-1566.
- 196.** Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies // *Lancet.* – 2002. – Vol. 360. – P. 1903–1913.
- 197.** Lewis G. F., Rader D. J. New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport // *Circ. Res.* – 2005. – Vol. 96. – P. 1221–1232
- 198.** Li J., Wu M., Que L. et al. Steroids. 17 beta-estradiol attenuates cardiac dysfunction and decreases NF-kappaB binding activity in mechanically stretched rat hearts // *Steroids.* – 2008. – Vol. 73 (7). – P. 720–726.
- 199.** Lim S. Y., Davidson S. M., Paramanathan A. J. et al. The novel adipocytokine visfatin exerts direct cardioprotective effects // *J. of Cellular and Molecular Medicine.* – 2008. – Vol. 12. – P. 1395–1403.
- 200.** Liu L., Wang Z. Estrogen attenuates lipopolysaccharide-induced nitric oxide production in macrophages partially via the nongenomic pathway // *Cell Immunol.* – 2013. – Vol. 286 (1-2). – P. 53–58.
- 201.** Liu L., Zhao Y., Xie K. et al. Estrogen-Induced Nongenomic Calcium Signaling Inhibits Lipopolysaccharide-Stimulated Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  Production in Macrophages // *PLoS ONE.* – 2013. – Vol. 8 (12). – P. 83072.
- 202.** Maedler K., Schulthess F. T., Bielman C. et al. Glucose and leptin induce apoptosis in human  $\beta$ -cells and impair glucose-stimulated insulin secretion through activation of c-Jun N-terminal kinases // *FASEB Journal.* – 2008. – Vol. 22. – P. 1905–1913.
- 203.** Marvar P. J., Thabet S. R., Guzik T. J., et al. Central and peripheral mechanisms of T-lymphocyte activation and vascular inflammation produced by angiotensin II-induced hypertension // *Circ. Res.* – 2010. – Vol. 107. – P. 263–270.

- 204.** Masuraki H., Ogawa Y., Sagawa N. et al. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans // *Nat. Med.* – 1997. – Vol. 3. – P. 1029–1033.
- 205.** Marroqui L., Gonzalez A., Neco P. et al. Role of leptin in the pancreatic b-cell: effects and signaling pathways // *J. of Mol. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 49. – P. 9–17.
- 206.** Mattu H. S., Randeve H. S. Role of adipokines in cardiovascular disease // *J. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 216. – P 17–36.
- 207.** McFarlane S., Banerji M. Insulin resistance and cardiovascular disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86 (22). – P. 713–718.
- 208.** McLarty J. L., Jianping Li., Levick S. P., Janicki J. S. Estrogen modulates the influence of cardiac inflammatory cells on function of cardiac fibroblasts // *J. of Inflammation Research.* – 2013. – Vol. 6. – P. 99–108.
- 209.** McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ et al. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study // *Diabetes Care.* – 2005 – Vol. 28. P. 385–390.
- 210.** Michalakis K., Mintziori G., Kaprara A. et al. The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis // *Metabolism.* – 2013. – Vol. 62 (4). – P. 457–478.
- 211.** Milan G., Granzotto M., Scarda A. et al. Resistin and adiponectin expression in visceral fat of obese rats: effect of weight loss // *Obesity Research.* – 2002. – Vol. 10. – P. 1095–1103.
- 212.** Morioka T., Asilmaz E., Hu J. et al. Disruption of leptin receptor expression in the pancreas directly affects b cell growth and function in mice // *J. of Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 117. – P. 2860–2868.
- 213.** Morton N. M. Obesity and corticosteroids: 11beta-hydroxysteroid type 1 as a cause and therapeutic target in metabolic disease // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 316. – P. 154–164.

- 214.** Moschen A. R., Kaser A., Enrich B. et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties // *J. of Immunol.* – 2007. – Vol. 178. – P. 1748–1758.
- 215.** Mu H., Ohashi R., Yan S. et al. Adipokine resistin promotes in vitro angiogenesis of human endothelial cells // *Cardiovascular Research.* – 2006. – Vol. 70. – P. 146–157.
- 216.** Naidoo D. P. The link between microalbuminuria, endothelial dysfunction and cardiovascular disease in diabetes // *Cardiovasc. J. S. Afr.* – 2002. – Vol. 13 (4). – P. 194–199.
- 217.** Nakamura M., Onoda T., Itai K. et al. Association between serum C-reactive protein levels and microalbuminuria: a population-based cross-sectional study in northern Iwate, Japan // *Intern. Med.* – 2004. – Vol. 43 (10). – P. 919–925.
- 218.** Nakanishi N., Kshiwakura Y. Nishina K. et al. Metabolic syndrome and risk of isolated ST-T abnormalities and type 2 diabetes in Japanese male office workers // *Industr. Hlth.* – 2005. – Vol. 43. – P. 269–276.
- 219.** Naseem K. M. The role of nitric oxide in cardiovascular diseases // *Mol. Aspects Med.* – 2005. – Vol. 26. – P. 33–65.
- 220.** Nicovani S., Rudolph M. I. Estrogen receptors in mast cells from arterial walls // *Biocell.* – 2002. – Vol. 26. – P. 15–24.
- 221.** Norata G. D., Ongari M., Garlaschelli K. et al. Plasma resistin levels correlate with determinants of the metabolic syndrome // *Eur. J. Endocrinol.* – 2007. – Vol. 156. P. 279–284.
- 222.** Olefsky J. M., Glass C. K. Macrophages, inflammation, and insulin resistance // *Annu. Rev. Physiol.* – 2010. – Vol. 72. – P. 219–246.
- 223.** Ouchi N., Kihara S., Arita Y. et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin // *Circulation.* – 1999. – Vol. 100. – P. 2473–2476.
- 224.** Ouchi N., Kobayashi H., Kihara S. et al. Adiponectin stimulates angiogenesis by promoting crosstalk between AMP-activated protein kinase and Akt

- signaling in endothelial cells // *J. Biol. Chem.* – 2004. – Vol. 279. – P. 1304–1309.
- 225.** Ouchi N., Shibata R., Walsh K. Cardioprotection by adiponectin // *Trends in Cardiovascular Medicine.* – 2006. – Vol. 16. – P. 141–146.
- 226.** Palomer X., Alvarez-Guardia D., Davidson M. M. et al. The interplay between NF-kappaB and E2F1 coordinately regulates inflammation and metabolism in human cardiac cells // *PLoS ONE.* – 2011. – Vol. 6 (5). – P. 19724.
- 227.** Patel P., Khan N., Rani M., et al. The Expression of HIV-1 Vpu in Monocytes Causes Increased Secretion of TGF- $\beta$  that Activates Profibrogenic Genes in Hepatic Stellate Cells // *PLoS One.* - 2014. - Vol. 9 (2). - P. 88934.
- 228.** Perez C., Fernandez-Galaz C., Fernandez-Agullo T. et al. Leptin impairs insulin signaling in rat adipocytes // *Diabetes.* – 2004. – Vol. 53. – P. 347–353.
- 229.** Piya M. K., McTernan P.G., Kumar S. Adipokine inflammation and insulin resistance: the role of glucose, lipids and endotoxin // *J. of endocrinology.* – 2013. – Vol. 216. – P. 1-15.
- 230.** Poelhman E. T., Tchernof A. Transversing the menopause changes in energy expenditure and body composition // *Coronary Artery. Dis.* – 1998. – Vol. 9. – P. 799–803.
- 231.** Pollare T., Lithell H., Berne C. Insuline resistance is a characteristic feature of primary hypertension independent of obesity // *Metabolism.* – 1990. – Vol. 39 (2). – P. 167–174.
- 232.** Porreca E., Di Febbo C., Fusco L., et al. Soluble thrombomodulin and vascular adhesion molecule-1 are associated to leptin plasma levels in obese women // *Atherosclerosis.* – 2004. – Vol. 172. – P. 175–180.
- 233.** Porter K. E., Turner N. A. Cardiac fibroblasts: at the heart of myocardial remodeling // *Pharmacol. Ther.* – 2009. – Vol. 123 (2). – P. 255–278.
- 234.** Reaven G. M., Lithell H., Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities: the role of insulin resistance and the symphatho-adrenal system // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 334. – P. 374–381.

- 235.** Rendell M., Hulthén U. L., Tornquist C. et al. Relationship between abdominal fat compartments and glucose and lipid metabolism in early postmenopausal women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86. – P. 744–749.
- 236.** Rigamonti A. E., Agosti F., De Col A. et al. Severely obese adolescents and adults exhibit a different association of circulating levels of adipokines and leukocyte expression of the related receptors with insulin resistance // *Int. J. Endocrinol.* – 2013: 565967.
- 237.** Ridker P. M. High sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 1813–1818.
- 238.** Rodilla E., Costa J. A., Martín J. et al. Impact of abdominal obesity and ambulatory blood pressure in the diagnosis of left ventricular hypertrophy in never treated hypertensives // *Med. Clin. (Barc).* – 2013. – [Epub ahead of print].
- 239.** Rodriguez-Lee M., Bondjers G., Camejo, G. Fatty acid-induced atherogenic changes in extracellular matrix proteoglycans // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2007. – Vol. 18. – P. 546–553.
- 240.** Roh S. G., Song S. H., Choi K. C. et al. Chemerin – a new adipokine that modulates adipogenesis via its own receptor // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.* – 2007. – Vol. 362. – P. 1013–1018.
- 241.** Rosenson R. S., Gelb M. H. Secretory phospholipase A2: a multifaceted family of proatherogenic enzymes // *Curr. Cardiol. Rep.* – 2009. – Vol. 11. – P. 445–451.
- 242.** Samson M., Edinger A. L., Stordeur P. et al. ChemR23, a putative chemoattractant receptor, is expressed in monocyte-derived dendritic cells and macrophages and is a coreceptor for SIV and some primary HIV-1 strains // *Eur. J. Immunology.* – 1998. – Vol. 28. – P. 1689–1700.

- 243.** Sato N., Kobayashi K., Inoguchi T. et al. Adenovirus-mediated high expression of resistin causes dyslipidemia in mice // *Endocrinology*. – 2005. – Vol. 146. – P. 273–279.
- 244.** Satoh N., Ogawa Y, Katsuura G et al. Sympathetic activation of leptin via the ventromedial hypothalamus: leptin-induced increase in catecholamine secretion // *Diabetes*. - 1999. - P. 1787-1793.
- 245.** Schiffrin E. L. T lymphocytes: a role in hypertension // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*. – 2010. – Vol. 19 (2). – P. 181–186.
- 246.** Schiffrin E. L. Immune modulation of resistance artery remodeling // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol*. – 2012. – Vol. 110 (1). – P. 70–72.
- 247.** Schiffrin E. L. The immune system: role in hypertension // *Can. J. Cardiol*. – 2013. – Vol. 29 (5). – P. 543–548.
- 248.** Schiffrin E. L. Immune mechanisms in hypertension and vascular injury // *Clin. Sci. (Lond)*. – 2014. – Vol. 126 (4). – P. 267–274.
- 249.** Schwarz S., Obst A., Schwahn C. et al. Menopausal hormone therapy does not play a major role in left ventricular hypertrophy // *Maturitas*. – 2010. – Vol. 66 (2). – P. 212–218.
- 250.** Sciacqua A., Perticone M., Miceli S. et al. Endothelial dysfunction and nonalcoholic liver steatosis in hypertensive patients // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis*. – 2011. – Vol. 21(7). – P. 485-491.
- 251.** Scott M, Grundy MD, Becker D et al. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. - 2002. Vol. – 106 – P. 3143-3421.
- 252.** Seufert J. Leptin effects on pancreatic b-cell gene expression and function // *Diabetes*. – 2004. – Vol. 53 (1). – P. 152–158.

- 253.** Sherif K., Kushner H., Falkner B. E. Sex hormone-binding globulin and insulin-resistance in African-American women // *Metabolism*. – 1998. – Vol. 47. – P. 70–74.
- 254.** Shimada K., Miyazaki T., Daida H. Adiponectin and atherosclerotic disease // *Clinica Chimica Acta*. – 2004. – Vol. 344. P. 1–12.
- 255.** Shin D., Seung K. B., Yoon H. E. et al. Microalbuminuria is independantly associated with arterial stiffness and vascular inflammation bat not with carotid intima-media thickness in patients with newly diagnosed type 2 diabetes or essential hypertension // *J. Korean Med. Sci.* – 2013. – Vol. 28. – P. 252–260.
- 256.** Sjoberg L., Kaaja R., Tuomilehto J. Эпидемиология артериальной гипертонии в период менопаузы // *Обзоры клинической кардиологии*. – 2005. – № 3. – С. 5–16.
- 257.** Sierra-Jonson J. Romero-Corral A., Lopez-Jimenez F. et al. Relation of increaced leptin concentrations to hhistory of myocardial infarction and stroke in the Unated States population // *Am. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 100. – P. 234–239.
- 258.** Silha J. V., Krsek M., Skrha J. V. et al. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance // *Eur. J. Endocrinol.* – 2003. – Vol. 149. – P. 331–335.
- 259.** Silswal N., Singh A. K., Aruna B. et al. Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF-a and IL-12 in macrophages by NF-kappaB-dependent pathway // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.* – 2005. – Vol. 334. – P. 1092–1101.
- 260.** Simmons R. K., Alberti K. G. M. M., Gale E. A. M. et al. Metabolic syndrome: useLful consept or clinical tool? Report of a WHO expert consultation // *Diabetologia*. – 2010. – Vol. 53 (4). – P. 600–605.
- 261.** Simpkin J. C., Yellon D. M., Davidson S. M. et al. Apelin-13 and apelin-36 exhibit direct cardioprotective activity against ischemia-reperfusion injury // *Basic Res. in Cardiol.* – 2007. – Vol. 102. – P. 518–528.

- 262.** Singh A. K., Kari J. A. Metabolic syndrome and chronic kidney disease // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2013. – Vol. 22 (2). – P. 198–203.
- 263.** Singh P., Hoffmann M., Wolk R. et al. K. Leptin induces C-reactive protein expression in vascular endothelial cells // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* – 2007. – Vol. 27. – P. 302–307.
- 264.** Song S. N., Hardisty C. A. Diagnosing metabolic syndrome in type 2 diabetes: Does it matter? // *J. Med.* – 2008. – Vol. 101 (6). – P. 487–491.
- 265.** Spenser C. P, Godsland I. F., Stevenson C. Is there a menopause metabolic syndrome? // *Gynecol. Endocrinol.* – 1997. – Vol. 11. – P. 341–345.
- 266.** Staab C. A., Maser E. 11beta-Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 is an important regulator at the interface of obesity and inflammation // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2010. – Vol. 119 (1-2). – P. 56–72.
- 267.** Stewart J. A. Jr, Cashatt D. O., Borck A. C. et al. 17beta-estradiol modulation of angiotensin II-stimulated response in cardiac fibroblasts // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2006. – Vol. 41 (1) – P. 97–107.
- 268.** Sullivan K. E., Black L. D. The role of cardiac fibroblasts in extracellular matrix-mediated signaling during normal and pathological cardiac development // *J. Biomech. Eng.* – 2013. – Vol. 135 (7). – P. 71001.
- 269.** Superko R. Advanced Lipoprotein Testing and Subfractionation Are Clinically Useful // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119. – P. 2383-2395.
- 270.** Suzuki T., Hirata K., Elkind M. S. V. et al. Metabolic syndrome, endothelial dysfunction, and risk of cardiovascular events: the northern Manhattan study (NOMAS) // *Am. Heart. J.* – 2008. – Vol. 156. – P. 405–410.
- 271.** Suzuki T., Yu H. P., Hsieh Y. C. et al. Mitogen activated protein kinase (MAPK) mediates non-genomic pathway of estrogen on T cell cytokine production following trauma-hemorrhage // *Cytokine.* – 2008. – Vol. 42. – P. 32–38.
- 272.** Suzuki T., Yu H. P., Hsieh Y. C. et al. Estrogen-mediated activation of non-genomic pathway improves macrophages cytokine production following trauma-hemorrhage // *J. Cell. Physiol.* – 2008. – Vol. 214 (3). – P. 662–672.



- 273.** Szokodi I., Tavi P., Foldes G. et al. Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility // *Circulation Research*. – 2002. – Vol. 91. – P. 434–440.
- 274.** Tsiotra P. C., Tsigos C., Raptis S. A. TNFalpha and leptin inhibit basal and glucose-stimulated insulin secretion and gene transcription in the HIT-T15 pancreatic cells // *Int. J. Obesity and Related Metabol. Dis.* – 2001. – Vol. 25. – P. 1018–1026.
- 275.** Tabur S., Torun A. N., Sabuncu T. et al. Non diabetic metabolic syndrome and obesity do not affect serum paraoxonase and arylesterase activities but do affect oxidative stress and inflammation // *Eur. J. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 16 (3). – P. 535–541.
- 276.** Takahashi M., Takahashi Y., Takahashi K. et al. Chemerin enhances insulin signaling and potentiates insulin-stimulated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes // *FEBS Letters*. – 2008. – Vol. 582. – P. 573–578.
- 277.** Tan B. K., Adya R., Farhatullah S., et al. Metformin treatment may increase omentin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome // *Diabetes*. – 2010. – Vol. 59. – P. 3023–3031.
- 278.** Tanabe K., Okuya S., Tanizawa Y. et al. Leptin induces proliferation of pancreatic b cell line MIN6 through activation of mitogen-activated protein kinase // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.* – 1997. – Vol. 241. – P. 765–768.
- 279.** Tchernof A., Toth. M. J., Poehlman E. T. Sex hormone-binding globulin levels in middle-aged premenopausal women: Association with visceral obesity and metabolic profile // *Diabetes Care*. – 1999. – Vol. 22. – P. 1875–1881.
- 280.** Temelkova-Kurktschiev T., Koehler C., Henkel E. Glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA1c level // *Diabetes Care*. – 2000. – Vol. 23. – P. 1830–1834.
- 281.** Terrell A. M., Crisostomo P. R., Wairiuko G. M. et al. Jak/STAT/SOCS signaling circuits and associated cytokine-mediated inflammation and hypertrophy in the heart // *Shock*. – 2006. – Vol. 26 (3). – P. 226–234.

- 282.** Torng P. L., Su T. C., Sung F. C. et al. Effects of menopause on intraindividual changes in serum lipids, blood pressure, and body weight-the Chin-Shan Community Cardiovascular Cohort study. // *Atherosclerosis*. - 2002. - Vol. 161 (2). - P. 409-415.
- 283.** Tornwall J., Carey A. B., Fox R. I., Fox H. S. Estrogen in autoimmunity: expression of estrogen receptors in thymic and autoimmune T cells // *J. Gend. Specif. Med.* - 1999. - Vol. 2. - P. 33-40.
- 284.** Valensi P., Busy M., Combes M. E., Atali J. R. Microalbuminuria and hypertension in obese patients // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* - 1992. - Vol. 85. - P. 1193-1195.
- 285.** Van der Veer E., Nong Z., O'Neil C., et al. Pre-B-cell colony-enhancing factor regulates NADC-dependent protein deacetylase activity and promotes vascular smooth muscle cell maturation // *Circulation Research*. - 2005. - Vol. 97. - P. 25-34.
- 286.** Vasan R. S. Cardiac function and obesity // *Heart*. - 2003. - Vol. 89. - P. 1127-1129.
- 287.** Vecchione C., Maffei A., Colella S., et al. Leptin effect on endothelial nitric oxide is mediated through Akt-endothelial nitric oxide synthase phosphorylation pathway // *Diabetes*. - 2002. - Vol. 51. - P. 168-173.
- 288.** Wallace A. M., McMahon A. D., Packard C. J., et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS) // *Circulation*. - 2001. - Vol. 104. - P. 3052-3056.
- 289.** Wang J., Obici S., Morgan K., et al. Overfeeding rapidly induces leptin and insulin resistance // *Diabetes*. - 2001. - Vol. 50. - P. 2786-2791.
- 290.** Wang J., Wang H., Luo W. et al. Leptin-Induced Endothelial Dysfunction Is Mediated by Sympathetic Nervous System Activity // *J. Am. Heart Assoc.* - 2013. - Vol. 2. - P. 299.
- 291.** Wang. Z., Wang F. F., Zhu X. J. et al. Metabolic syndrome and microalbuminuria accompanied with hyperglycemia in community subjects // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. - 2012. - Vol. 92 (36). - P. 2526-2529.

- 292.** Welborn T. A., Breckenridge A., Rubinstein A. H. et al. Serum insulin in essential hypertension and peripheral vascular disease // *Lancet*. – 1966. – Vol. 1. – P. 1336.
- 293.** Wiklund O., Hulthe J., Wikstrand J. et al. Effect of controlled release / extended release metoprolol on carotid intima–media thickness in patients with hypercholesterolemia: a 3–year randomized study // *Stroke*. – 2002. – Vol. 33. – P. 572–577.
- 294.** Wilson P. W., Kannell W. B., Silbershatz H., D'Agostino R.B. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease // *Arch. Intern. Med.* 1999. – Vol. 159. – P. 1104–1109.
- 295.** Wittamer V., Franssen J. D., Vulcano M. et al. Specific recruitment of antigen-presenting cells by chemerin, a novel processed ligand from human inflammatory fluids // *J. of Experimental Medicine*. – 2003. – Vol. 198. P. 977–985.
- 296.** Woo J., Cockram C. S., Swammathan R. et al. Microalbuminuria and other cardiovascular risk factors in nondiabetic subjects // *Int. J. Cardiol.* – 1992. – Vol. 37. – P. 345–350.
- 297.** Wu M., Han M., Li J. et al. 17beta-estradiol inhibits angiotensin II-induced cardiac myofibroblast differentiation // *Eur. J. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 616 (1-3). – P. 155–159.
- 298.** Yamawaki H., Kuramoto J., Kameshima S. et al. Omentin, a novel adipocytokine inhibits TNF-induced vascular inflammation in human endothelial cells // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.* – 2011. – Vol. 408. – P. 339–343.
- 299.** Yamawaki H., Tsubaki N., Mukohda M. et al. Omentin, a novel adipokine, induces vasodilation in rat isolated blood vessels // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.* – 2010. – Vol. 393. – P. 668–672.
- 300.** Yang T., Chu C. H., Hsu C. H. et al. Impact of metabolic syndrome on the incidence of chronic kidney disease: a Chinese cohort study // *Nephrology (Carlton)*. – 2012. – Vol. 17 (6). – P. 532–538.

- 301.** Zabel B. A., Zuniga L., Ohyama T. et al. Chemoattractants, extracellular proteases, and the integrated host defense response // *Experimental Hematology*. – 2006. – Vol. 34. – P. 1021–1032.
- 302.** Zeidan A., Purdham D. M., Rajapurohitam V., et al. Leptin induces vascular smooth muscle cell hypertrophy through angiotensin II – and endothelin-1 dependent mechanisms and mediates stretch-induced hypertrophy // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2005. – Vol. 315. – P. 1075–1084.
- 303.** Zelensky A. N., Gready J. E. The C-type lectin-like domain superfamily // *FEBS J.* – 2005. – Vol. 272. – P. 6179–6217.