

Атерогенно-ассоциированная гиперадренореактивность у мужчин с артериальной гипертензией

С.С. Бунова, И.П. Елисеева, В.А. Остапенко, Л.П. Фирстова, М.В. Колбина, А.В. Нелидова, П.Н. Елисеев, Л.Н. Елисеева, Н.А. Николаев

ГОУ ВПО "Омская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию", кафедра факультетской терапии. Омск, Россия

Atherogenic hyperadrenoreactivity in men with arterial hypertension

S.S. Bunova, I.P. Eliseeva, V.A. Ostapenko, L.P. Firstova, M.V. Kolbina, A.V. Nelidova, P.N. Eliseev, L.N. Eliseeva, N.A. Nikolaev

Omsk State Medical Academy, Faculty Therapy Department. Omsk, Russia

Цель. Оценить динамику изменений и взаимосвязи нейрогуморального и липидного профилей по уровням количественного определения лептина сыворотки крови, адренореактивности и липидного спектра (ЛС) у мужчин с артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. В исследовании приняли участие 60 больных АГ, из них 30 мужчин с АГ I-II степени, 1-3 групп риска и 30 мужчин с АГ в сочетании с сахарным диабетом (СД); возраст 30-60 лет. Всем пациентам определяли индекс массы тела (ИМТ), уровни лептина в сыворотке крови, общего холестерина (ОХС), липопротеинов высокой плотности, триглицеридов, липопротеинов низкой и очень низкой плотности (ЛНП, ЛОНП) и коэффициент атерогенности (КА). Для оценки активности симпатoadrenalной системы у всех пациентов исследовали уровень β -адренореактивности организма методом изменения осморезистентности эритроцитов под влиянием β -адреноблокаторов.

Результаты. У больных АГ с увеличением ИМТ изменяются показатели ЛС, что проявляется повышением уровня ОХС, ЛНП, ЛОНП и КА. Дополнительно установлено, что у пациентов с АГ без СД существует линейная зависимость между уровнем адренореактивности организма и атерогенными фракциями липопротеинов.

Заключение. У пациентов с АГ одним из механизмов формирования атеросклеротического процесса служит атерогенно-ассоциированная гиперадренореактивность.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, лептин, адренореактивность, липопротеины.

Aim. To assess the dynamics and interrelations of neuro-humoral and lipid profiles in men with arterial hypertension (AH), based on serum leptin level, adrenoreactivity and lipid profile (LP) measurement.

Material and methods. The study included 60 AH patients aged 30-60 years: 30 men with Stage I-II AH, risk 1-3, and 30 men with AH and diabetes mellitus (DM). In all participants, body mass index (BMI), serum levels of leptin, total cholesterol (TCH), high, low and very low density lipoprotein CH (HDL, LDL and VLDL-CH) were measured, with atherogenicity coefficient (AC) calculated. Sympatho-adrenal system activity was assessed by beta-adrenoreactivity evaluation (red blood cell osmo-resistance in beta-adrenoblocker test).

Results. In patients with AH and increased BMI, LP changes manifested in increased TCH, LDL-CH, VLDL-CH and AC levels. In DM-free AH individuals, adrenoreactivity directly correlated with atherogenic lipoprotein levels.

Conclusion. In AH patients, atherogenic hyperadrenoreactivity is one of the mechanisms for atherosclerosis development and progression.

Key words: Arterial hypertension, leptin, adrenoreactivity, lipoproteins.

Актуальность проблемы

Артериальная гипертензия (АГ) вносит значительный вклад в структуру инвалидизации и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [2,6]. По данным исследований последних лет АГ встречается у 39 % мужчин [3]. Общемировая тенденция свидетельствует о постоянном увеличении количества пациентов, у которых АГ сочетается с повышенной массой тела (МТ) или ожирением (Ож) [8,11,17]. Не вызывает сомнения, что Ож, и особенно абдоминальное (висцеральный тип), ассоциируется с высоким риском развития АГ и сахарного диабета (СД) [15,16]. Несмотря на имеющиеся достижения в понимании патогенетических механизмов формирования АГ и Ож, мировой опыт свидетельствует о несвоевременной диагностике СД и атеросклероза при сочетании АГ и Ож [5]. Отмечено, что у 50 % пациентов с повышенным артериальным давлением (АД) имеет место нарушение углеводного обмена; у ~ 60–80 % больных СД типа 2 (СД-2) диагностируют АГ [14]. Сочетание АГ + СД повышает риск развития микро- и макрососудистых нарушений и, соответственно, предопределяет высокую частоту ранних инвалидизации и смертности, в первую очередь от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [14].

В современных исследованиях большое значение в патогенезе АГ и Ож придают лептину, доказанно играющему негативную роль в формировании и течении такого сочетания заболеваний [8,23]. Одновременно у значительной части больных изменяется содержание в крови инсулина, ведущее к формированию инсулинорезистентности (ИР) и СД [1,13]. В многочисленных работах [11, 18–20,22,27] сообщается о том, что Ож у человека сопровождается активацией симпатической нервной системы (СНС). У лиц, страдающих Ож, общий уровень выделения норадреналина, характеризующего общую активность СНС, обычно нормальный [19,20,24]. При этом обнаружено, что выделение норадреналина в ткани почки, определяющего активность СНС в органе, повышено примерно в 2 раза, тогда как активность СНС в ткани сердца снижена [20,22,27]. Возможно, гиперсимпатикотония в ткани почек представляет собой патофизиологический механизм, ведущий к развитию АГ, связанной с Ож; т. е. АГ носит нейрогенный характер. Даже если отсутствует повышение АД, Ож у человека сопровождается активацией СНС [18,22]. Гиперсимпатикотония в ткани почек и низкая в ткани сердца у лиц с избыточной МТ связана с различными эффектами центральной нервной системы: увеличением интенсивности нервных импульсов по симпатическим нервам в ткани почек и снижением интенсивности нервных импульсов в ткани сердца. Обсуждается несколько возможных механизмов гиперсимпатикотонии при Ож. Предполагают, что увеличение активности

СНС обусловлено ИР. Показано, что у человека повышение концентрации инсулина в крови стимулирует передачу нервных импульсов по симпатическим нервам [6]. Другой возможный активатор СНС в ткани почек – гиперлептинемия, сопровождающая Ож. Известно, что применение лептина в экспериментах на животных увеличивает активность СНС в ткани почек [19]. Однако обсуждаемые механизмы не затрагивают возможной взаимосвязи активности СНС и изменений ЛС крови у данной категории пациентов. Изучение этих связей поможет врачу на этапе ранней диагностики такого грозного осложнения, как атеросклероз.

Цель исследования – оценить динамику и взаимосвязи нейрогуморального и липидного профилей по уровням количественного определения лептина сыворотки крови, адренореактивности и ЛС у мужчин с АГ.

Материал и методы

В исследование методом рандомизации были включены 60 мужчин, больных АГ, выбранных из генеральной совокупности – выборки пациентов, соответствовавших критериям включения и госпитализированных в городской клинический кардиологический диспансер г. Омска в 2005–2006 гг. в общем количестве 2027 человек. Из 60 пациентов 30 с АГ I–II степеней (ст.), 1–3 групп риска и 30 мужчин с АГ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа (СД-2), (АГ+СД) в возрасте 30–60 лет. Диагноз АГ был поставлен на предшествующих этапах амбулаторного и стационарного обследований согласно критериям Всемирной организации здравоохранения и рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов, с обязательным исключением симптоматических АГ. Из исследования исключались пациенты, страдающие ишемической болезнью сердца и имеющие атеросклеротическое поражение сосудов, а также больные, принимающие гиполипидемические препараты, β -адреноблокаторы (β -АБ) и симпатолитики.

Средний возраст пациентов с АГ составил $47,7 \pm 7,4$ года, длительность заболевания – $8,9 \pm 6,1$ года. В группе больных АГ + СД-2 средний возраст составил $52,6 \pm 4,8$ года, длительность заболевания – $11,1 \pm 9,4$ года.

Клиническое обследование пациентов проходило в условиях специализированного стационара – отделения АГ городского клинического кардиологического диспансера г. Омска. Помимо общеклинического обследования, всем пациентам выполняли мониторинг АД, измеряли рост, МТ, рассчитывали индекс (ИМТ), определяли уровни лептина, общего холестерина (ОХС), липопротеинов высокой плотности (ЛВП), триглицеридов (ТГ), липопротеинов низкой плотности (ЛНП), липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП); коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле: $КА = ОХС - ХС\ ЛВП / ХС\ ЛВП$. Для оценки активности симпатoadrenalной системы (САС) всем пациентам определяли уровень β -адренореактивности организма методом изменения осморезистентности эритроцитов под влиянием β -адреноблокаторов (β -АБ) [4].

Биохимический метод оценки адренореактивности организма по величине β -адренорецепции мембран эритро-

Таблица 1

Данные	Характеристика больных (М±s)	
	I группа – пациенты с АГ (n=30)	II группа – пациенты с АГ + СД-2 (n=30)
Возраст, лет	47,7 ± 7,4	52,6±4,8
Длительность заболевания, лет	8,9 ± 6,1	11,1±9,4
ИМТ, кг/м ²	30,3 ± 3,6	32,5±3,7
Стаж зарегистрированного СД легкой степени тяжести, лет	-	3,7±0,6

роцитов (β-АРМ) основан на изменении функционального состояния β-АРМ в ответ на воздействие адреноактивного вещества. Показатель β-АРМ зависит от количества активных адренорецепторов на мембране эритроцитов. Таким образом, показатель адренореактивности клеток можно экстраполировать на функциональные системы организма в целом. Суть метода заключается в количественной оценке степени ингибирования гипоосмотического гемолиза в присутствии β-АБ. В контрольной пробе эритроциты в гипоосмотической среде частично гемолизуются, степень гемолиза измеряется колориметрическим способом. В опытной пробирке, содержащей в гипоосмотической среде β-АБ, эритроциты гемолизуются в меньшей степени вследствие связывания адреноблокатора клеточными рецепторами. Поэтому после осаждения центрифугированием негемолизированных клеток надосадочный слой в опытной пробирке окрашен слабее, чем в контрольной. Нижней границей физиологической нормы β-АРМ следует считать 2 усл.ед., верхней – 20 усл.ед. [4].

Полученные результаты обрабатывали с помощью методов: описательной статистики, графического анализа и непараметрических методов статистического анализа данных. Для выявления значимых различий в двух несвязанных группах использовали критерий Манна-Уитни. Для исследования связи двух количественных признаков применяли метод корреляционного анализа Спирмена и линейный регрессионный анализ. Статистически значимыми принимали данные при $p < 0,05$. Полученные результаты представлены в виде $M \pm s$, где M – среднее значение, s – среднее квадратическое отклонение.

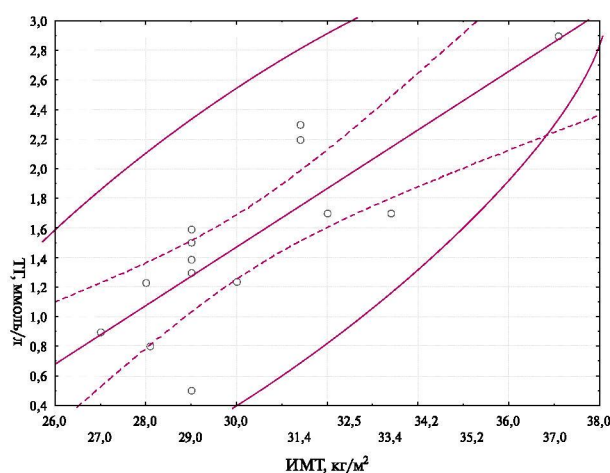
Результаты

Участники исследования были разделены на 2 группы: I группу (n=30) составили пациенты с АГ, во II группу (n=30) вошли больные АГ + СД-2 легкой ст. тяжести. Характеристика по группам представлена в таблице 1.

Результаты проведенных исследований представлены в таблице 2.

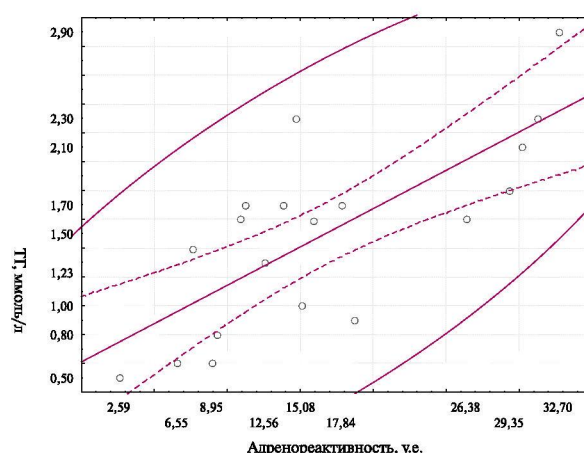
Сопоставление результатов исследования дало возможность проверить гипотезу, относятся ли полученные данные к одной генеральной совокупности или из разных с равными медианами. С этой целью сравнивали 2 независимые группы методом Манна-Уитни. В результате статистического анализа показано, что статистически значимые различия в 2 независимых группах выявлены по уровням лептина ($z = -2,79$; $p = 0,005239$), ЛВП ($z = 4,16$; $p = 0,000031$), ЛОНП ($z = -3,22$; $p = 0,001278$), ТГ ($z = -2,49$; $p = 0,012584$). По содержанию ОХС и ЛНП статистически значимые различия отсутствовали.

При корреляционном анализе Спирмена между уровнем лептина, адренореактивности и показателями ЛС в I группе установлена связь адренореактивности и ЛОНП ($r_s = 0,7$; $p = 0,037770$), адренореактивности и ТГ ($r_s = 0,7$; $p = 0,004588$), ИМТ и ЛОНП ($r_s = 0,8$; $p = 0,000097$) и ИМТ и ТГ ($r_s = 0,8$; $p = 0,000353$).



Примечание: ИМТ/ТГ: $r^2 = 0,7$; $r = 0,8$, $p = 0,0003$; $y = -4,469 + 0,198 \cdot x$.

Рис. 1 Линейный регрессионный анализ взаимосвязи увеличения ИМТ и ТГ сыворотки крови у мужчин I группы больных АГ.



Примечание: адренореактивность / ТГ: $r^2 = 0,6$; $r = 0,7$; $p = 0,0002$; $y = 0,611 + 0,053 \cdot x$.

Рис. 2 Линейный регрессионный анализ взаимосвязи уровня адренореактивности организма и ТГ сыворотки крови у мужчин I группы больных АГ.

Таблица 2

Показатели нейрогуморального профиля и ЛС у больных АГ в двух группах (М±s)

Данные	1 группа — пациенты с АГ (n=30)	2 группа — пациенты с АГ + СД-2 (n=30)
Лептин, ng/ml	16,9±15,3	15,1±12,5
Адренореактивность, у.е.	20,9±11,2	20,7±9,3
ОХС, ммоль/л	6,2±1,6	6,1±1,1
ЛВП, ммоль/л	1,1±0,1	0,9±0,1
ЛНП, ммоль/л	4,9±1,8	4,9±0,9
ЛОНП, ммоль/л	0,7±0,5	1,03±0,4
ТГ, ммоль/л	1,5±0,6	2,3±0,9
КА	4,7±1,8	5,6±1,6

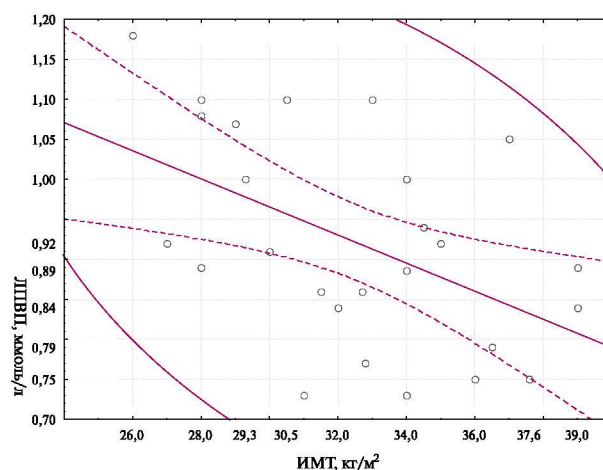
Полученные результаты подтверждены в ходе построения линейных регрессионных уравнений: адренореактивность / ЛОНП: $r^2=0,6$; $r=0,8$, $p=0,0269$; $y=0,122+0,0346 \cdot x$; адренореактивность / ТГ: $r^2=0,6$; $r=0,7$, $p=0,0002$; $y=0,611+0,053 \cdot x$; ИМТ / ЛОНП: $r^2=0,5$; $r=0,7$, $p=0,0066$; $y=-2,923+0,117 \cdot x$; ИМТ / ТГ: $r^2=0,7$; $r=0,8$, $p=0,0003$; $y=-4,469+0,198 \cdot x$.

Во II группе (АГ + СД-2) в процессе аналогичного статистического анализа получены иные результаты: ИМТ и ЛВП ($r_s=-0,5$; $p=0,016012$), лептин и ЛОНП ($r_s=-0,4$; $p=0,048883$). Однако в ходе регрессионного анализа были подтверждены данные только по связи ИМТ и ЛВП. Уравнение регрессии имеет следующий вид: ИМТ / ЛВП: $r^2=0,3$; $r=-0,5$, $p=0,0102$; $y=1,492-0,018 \cdot x$ (рисунки 1–3).

Обсуждение

Полученные данные продемонстрировали, что у мужчин, больных АГ, с увеличением МТ формируются изменения показателей ЛС, проявляющиеся повышением уровней ОХС, ЛНП, ЛОНП и КА, в то время как содержание в крови ЛВП и ТГ остается в пределах нормальных значений. Уровни лептина сыворотки крови и адренореактивности организма соответствуют данным, полученным в обеих группах, и несколько превышают нормальные значения. Выявленные изменения объективно свидетельствуют о негативном влиянии избыточной МТ и Ож на гомеостаз организма. Рост уровня атерогенных фракций ЛС крови, таких как ЛНП, ЛОНП у больных АГ в сочетании с избыточной МТ и Ож является повышенным фактором риска (ФР) развития атеросклероза. В группе больных АГ прослеживается сильная взаимосвязь между уровнями ЛОНП и адренореактивности организма ($r=0,8$; $p=0,0269$), а также ТГ и адренореактивности ($r=0,7$; $p=0,0002$). Одновременно, аналогичной взаимосвязи липидного обмена и содержания лептина не выявлено. Полученные данные показывают, что у мужчин с АГ гиперсимпатикотония, сопровождающаяся увеличением содержания ЛОНП и ТГ, и возможно является начальным этапом формирования атеросклеротического процесса. Активация СНС, поддерживая высокий тонус сосудов, способствует развитию дисфункции эндотелия, которая, в свою очередь, вносит дополнительный вклад

в развитие атеросклероза наряду с параллельно повышенными уровнями атерогенных фракций липопротеинов. Объяснить обнаруженный феномен возможно с позиций нормальной физиологии организма. Доказано, что мембраны адипоцитов содержат адренорецепторы двух типов, а взаимодействие адреналина с этими рецепторами вызывает изменение концентрации циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Суммарное действие адреналина на рецепторы адипоцитов приводит к активации липолиза. Установлено, что липолитическое действие адреналина связано с его воздействием на β_3 -адренорецепторы, расположенные в висцеральной жировой ткани [26]. Данный факт подтверждает плацебо-контролируемое исследование, где определялось возможное модулирующее влияние адренергической активности на уровень липопротеинов плазмы крови у пациентов с АГ. В группе пациентов, принимавших блокаторы СНС, было отмечено статистически значимое снижение уровней ОХС, ЛНП и ЛОНП [7]. У ветеранов Вьетнамской войны с хроническими посттравматическими стрессовыми расстройствами наблюдали повышение содержания ОХС, ЛНП, ТГ и снижение ЛВП. Высказано предположение, что эти нарушения свя-



Примечание: ИМТ/ЛВП: $r^2=0,3$; $r=-0,5$; $p=0,0102$; $y=1,492-0,018 \cdot x$.

Рис. 3 Линейный регрессионный анализ взаимосвязи увеличения ИМТ и снижение ЛВП сыворотки крови у мужчин II группы больных АГ + СД-2.

заны с активацией норадренергической системы [12]. Доказано, что гиперсимпатикотония участвует в инициации и прогрессировании атеросклеротического процесса [9,21,25]. Экспериментальные исследования на обезьянах и кроликах свидетельствуют о том, что адреналин и норадреналин вызывают атеросклероз даже при нормальном уровне АД и ОХС сыворотки крови [21,25]. С этими данными согласуется мнение, что центрально действующие симпатолитические средства способны вызывать обратное развитие атеросклероза, вызванного избыточной активацией СНС [25]. Атерогенные эффекты катехоламинов объясняются тем, что они повышают АД, а также неблагоприятно влияют на метаболизм глюкозы и липидов. Они способны повышать липолиз в адипоцитах, что вызывает избыточное поступление свободных жирных кислот в кровь. Катехоламины могут также подавлять липопротеинлипазу и, соответственно, повышать концентрацию ЛОНП на фоне снижения ЛВП [10].

Приведенные физиологические эффекты, подтверждают выдвинутую гипотезу, что у больных АГ увеличение содержания ЛОНП и ТГ идет параллельно с повышением активности СНС, что является дополнительным ФР формирования атеросклероза.

Во II группе мужчин с АГ + СД-2 получены аналогичные результаты по повышению уровней ОХС, ЛНП, ЛОНП, КА и дополнительно обнаружено повышение концентрации ТГ в сыворотке крови, что является отличительной чертой характеризующей липидный профиль этой группы больных. Очевидно, что у больных АГ + СД-2 на фоне гиперинсулинемии (ГИ) формируется более выраженное нарушение липидного обмена, что является пуско-

вым механизмом развития атеросклероза за счет повышения не только ЛНП и ЛОНП, но и значительного роста уровня ТГ. Доказательством данного факта являются исследования, которые показали, что увеличение содержания атерогенных фракций липопротеинов связано с ГИ и объясняется физиологическими эффектами инсулина, который, повышая гидролиз цАМФ, ингибирует липолиз и повышает липогенез [24,28].

Дополнительно у пациентов II группы обнаружена линейная зависимость содержания ЛВП от ИМТ, которая наглядно подтверждена уравнением линейной регрессии — ИМТ / ЛВП: $r^2=0,3$; $r=-0,5$, $p=0,0102$; $y=1,492 - 0,018 \cdot x$). Влияние роста МТ на ЛВП обнаруживает не только тот факт, что у больных АГ + СД-2 в процессе увеличения МТ идет процесс параллельного снижения содержания ЛВП, но и указывает на дополнительный негативный вклад увеличения МТ в процесс формирования атеросклероза.

Выводы

Увеличение МТ у мужчин с АГ сопровождается увеличением КА за счет повышения уровней ОХС, ЛНП и ЛОНП. У мужчин с АГ + СД-2 риск формирования атеросклероза значительно выше, в отличие от больных без СД, т. к. дополнительным неблагоприятным фактором у них является развитие выраженной гипертриглицеридемии.

У мужчин с АГ одним из механизмов формирования атеросклеротического процесса служит рост адренореактивности организма, связанный с параллельным повышением атерогенных фракций липопротеинов или атерогенно-ассоциированная гипердренореактивность.

Литература

1. Балаболкин М.И., Дедов И.И. Генетические аспекты сахарного диабета. Сахарный диабет 2000; 1: 2–10.
2. Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: возможности практического здравоохранения. Кардиоваск тер профил 2002; 1: 5–9.
3. Оганов Р.Г. Эпидемиология артериальной гипертензии в России и возможности профилактики. Тер архив 1999; 69(8): 66–9.
4. Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. Москва: Изд-во “Медицина” 2003; 160 с.
5. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. Москва: Изд-во “Медиа Медика” 2004; 163 с.
6. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. и др. Роль систолического и диастолического артериального давления для прогноза смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваск тер профил 2002; 1: 10–5.
7. Weidmann P, Schohn DC, Riesen W, et al. Association between sympathetic activity and the atherogenic serum cholesterol fraction. J Molec Med 1990; 68(5): 269–76.
8. Bjorntorp P. Obesity. Lancet 1997; 350(9075): 423–6.
9. Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, et al. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 2904–10.
10. Borchard U. The Role of the Sympathetic Nervous System in Cardiovascular Disease. J Clin Basic Cardiol 2001; 4: 175–7.
11. Eikelis N, Lambert G, Wiesner G, et al. Extra-adipocyte leptin release in human obesity and its relation to sympathoadrenal function. Am J Physiol Endocrinol Metab 2004; 286(5): 744–52.
12. Kagan BL, Leskin G, Haas B, et al. Elevated lipid levels in vietnam veterans with chronic posttraumatic stress disorder. Biol Psych 1999; 45(3): 374–7.
13. Felber JP. Insulin and blood pressure in the obesity. Diabetologia 1995; 38(10): 1220–8.
14. Haffner M, Lehto S, Ronnemaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998; 339(4): 229–34.
15. Kannel WB, Cupples LA, Ramaswami R, et al. Regional obesity and risk of cardiovascular disease; the Framingham study. J Clin Epidemiol 1991; 44(2): 183–90.
16. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. Nature 2000; 404: 635–43.
17. Kuczmarski RJ, Flegal KM, Campbell SM, et al. Increasing prevalence of overweight among US adults. The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991. JAMA 1994; 272(3): 205–11.

18. Mark AL, Correia M, Morgan DA, et al. State-of-the-art-lecture: Obesity-induced hypertension: new concepts from the emerging biology of obesity. *Hypertension* 1999; 33: 537–41.
19. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Cooley RL, et al. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 98: 772–6.
20. Purdham DM, Zou MX, Rajapurohitam V, et al. Rat heart is a site of leptin production and action. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287: 2877–84.
21. Kaplan JR, Pettersson K, Manuck SB, et al. Role of sympathoadrenal medullary activation in the initiation and progression of atherosclerosis. *Circulation* 1991; 84(Suppl 6): 123–32.
22. Rumanir MS, Vaz M, Jennings GL, et al. Neural mechanisms in human obesity-related hypertension. *J Hypertens* 1999; 17(8): 1125–33.
23. Sharma AM. Adipose tissue: a mediator of cardiovascular risk. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26(Suppl 4): 5–7.
24. Sonnenberg GE, Krakower GR, Kissebah AH. A novel pathway to the manifestations of metabolic syndrome. *Obes Res* 2004; 12(2): 180–6.
25. Pauletto P, Scannapieco G, Pessina AC. Sympathetic drive and vascular damage in hypertension and atherosclerosis. *Hypertension* 1991; 17(Suppl 4): III 75–81.
26. Tentolouris N, Liatis S, Katsilambros N. Sympathetic system activity in obesity and metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1083: 129–52.
27. Trayhurn P, Duncan JS, Hoggart N, et al. Regulation of leptin production: a dominant role for the sympathetic nervous system? *Proc Nutr Soc* 1998; 57(3): 413–9.
28. Vanhala MJ, Kumpusalo EA, Pitkajarvi TK, et al. Metabolic syndrome in a middle-aged Finnish population. *J Cardiovasc Risk* 1997; 4(4): 291–5.

Поступила 04/08–2008