

УДК 615:616.37:616.39

*А. Н. Шишкин, Ю. И. Строев, Л. П. Чурилов, Е. В. Левитина, Е. В. Лукина,
Ю. А. Кононова*

КЛАССИЧЕСКИЕ И СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ. ЧАСТЬ 3. ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

Санкт-Петербургский государственный университет, Медицинский факультет

В выпусках 1 и 4 журнала «Вестник Санкт-Петербургского университета» за 2007 г. авторы опубликовали обзор классических и современных данных по критериям диагностики, эпидемиологии, этиологии и патогенеза метаболического синдрома. Данная статья продолжает тему и касается подходов к предупреждению и лечению этого распространенного заболевания.

Метаболический синдром (МС) — один из ведущих факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), нарушений углеводного обмена, патологии репродуктивной системы [1–3]. В апреле 2005 г. Международная федерация по диабету определила единые критерии постановки диагноза МС. Согласно рекомендациям Международной федерации по диабету, обязательным критерием МС является центральный тип ожирения (окружность талии > 94 см у мужчин, > 80 см у женщин — европеоидная раса) [4]. Кроме того, обязательны минимум 2 из 4 критериев: уровень триглицеридов ≥ 150 мг/дл ($\geq 1,7$ ммоль/л) или специфическое лечение дислипидемии; содержание липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) < 40 мг/дл (< 1,03 ммоль/л) у мужчин, < 50 мг/дл (< 1,29 ммоль/л) у женщин или специфическое лечение; артериальное давление (АД) > 130/85 мм рт. ст. или антигипертензивная терапия; уровень глюкозы натощак ≥ 100 мг/дл ($\geq 5,6$ ммоль/л) или ранее выявленный сахарный диабет (СД) типа 2. Таким образом, МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и артериальной гипертензии [5, 6].

Диагноз «метаболический синдром» в МКБ-10 (ВОЗ, 1998) отсутствует. Рубрицированы лишь ЭАГ (ГБ) — код I 10 и ожирение — код E 66.9. В диагнозе может быть двойная кодировка (I 10 и E 66.9), в зависимости от превалирования тот или иной код ставится на первое место. В диагностических заключениях описываются все составляющие данного симптомокомплекса. Так как повышение АД при МС является следствием абдоминального ожирения, ИР и ГИ, АД при этом состоянии носит вторичный характер и является симптоматической, за исключением случаев, когда гипертоническая болезнь возникла до появления признаков МС [7].

Существует мнение Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета, что практическим врачам следует избегать постановки диагноза «метаболический синдром», поскольку это может создавать впечатление, что МС несет в себе большую степень риска, чем его отдельные компоненты, или

© А. Н. Шишкин, Ю. И. Строев, Л. П. Чурилов и др., 2009

что он более серьезен, чем другие факторы риска, или что лежащие в его основе патофизиологические процессы вполне понятны. Указанные выше организации считают, что в особенности больные сахарным диабетом и клинически значимыми ССЗ должны быть исключены из группы МС, поскольку еще один диагноз не дает для них дополнительной информации о степени риска, не обеспечивает новых рекомендаций по лечению. На наш взгляд, диагноз МС необходим. Научная составляющая медицины всегда будет оказываться несколько впереди здравоохранительной, поэтому историзм диагнозов не отменяет научной необходимости фиксировать, что те или иные недуги, по мнению врача, представляют часть более общего заболевания. Здравоохранение экономически развитых стран только начинает разрабатывать концепции лечения МС, отвечающие современным представлениям о его природе.

Конечно, высокую распространенность ожирения и МС в популяции экономически развитых и богатых развивающихся стран нельзя объяснить, не принимая в расчет некоторые особенности современного образа жизни, весьма существенные в формировании этой патологии. По аналогии с инфекционными заболеваниями можно говорить о пандемии ожирения, выделяя в качестве пандемических факторы, способствующие его развитию. Это прежде всего малоподвижность и питание с большим количеством жирных продуктов. Увеличение частоты случаев ожирения в последнее время напрямую связано с усилением действия именно этих факторов [8, 9].

С учетом закономерностей нарастания избыточного веса можно выделить группы лиц, вероятность развития ожирения и метаболического синдрома у которых значимо превосходит среднюю:

- лица, у которых хотя бы один из родителей имеет избыточный вес;
- женщины в период беременности и в течение 2–3 лет после родов;
- спортсмены, прекратившие тренировки, лица, уволенные в запас из армии, лица, по каким-либо причинам сократившие объем физических нагрузок;
- больные, перенесшие тяжелые операции или травмы и вынужденные длительное время проводить на постельном или ограниченном двигательном режиме;
- люди, отказавшиеся от курения;
- лица с привычно большим потреблением жира;
- лица среднего и пожилого возраста.

Как видим, в группу риска по заболеванию ожирением и МС можно без особых усилий включить большинство взрослых людей. Поэтому профилактика ожирения и МС очень важна и должна быть направлена на все общество. К сожалению, до настоящего времени ни одно из государств, несмотря на высокую социальную значимость проблемы метаболического синдрома и внушительные суммы экономических потерь, связанных с этой проблемой, не создало общегосударственную программу профилактики метаболического синдрома. Чаще всего дело ограничивается врачебной профилактической работой, а та, в свою очередь, ограничивается пожеланиями вести более активный образ жизни и более рационально питаться. Вместе с тем, профилактика метаболического синдрома, как и профилактика любого другого заболевания, должна строиться на точном знании причин и механизмов его развития.

Главными целями лечения больных ожирением следует считать: снижение массы тела, нормализацию ночного дыхания, достижение хорошего метаболического контроля,

достижение оптимального уровня АД, предупреждение острых и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений [10, 11]. Основу этих лечебных мероприятий составляет интеграция изменения образа жизни и медикаментозной терапии. Правильное сочетание всех видов терапевтических воздействий, индивидуальный подход в каждом конкретном случае значительно замедляют темпы развития патологического континуума. Учитывая ведущую роль абдоминального жира в патогенезе МС, мы можем отметить, что основополагающей составляющей лечения на всех стадиях развития МС являются мероприятия, направленные на снижение и поддержание массы тела.

Профилактика и лечение МС могут осуществляться как медикаментозными, так и немедикаментозными методами, а также их сочетанием.

Немедикаментозные методы профилактики и лечения МС должны включать диетические мероприятия и физические упражнения, результатом которых должно быть уменьшение выраженности ожирения. Снижение массы тела и, особенно, массы висцерального жира способствует коррекции метаболических нарушений, повышению чувствительности тканей к инсулину и снижению АД, значительно уменьшая и отдаляя риск осложнений [12, 13]. В профилактической работе необходимо стремиться к ограничению потребления жира настолько, насколько это возможно при сохранении удовлетворительного качества жизни. Для того чтобы уменьшить потребление жира, человек должен хотя бы примерно представлять его количество в тех или иных продуктах. Можно было бы предложить людям небольшие таблицы по его содержанию в наиболее популярных продуктах. Что касается двигательного режима, то и здесь обнаруживается, что вероятность развития метаболического синдрома обратно пропорциональна физическим нагрузкам, совершаемым человеком. Врач в своей работе должен стремиться поддержать у человека ценность физических нагрузок, вызвать желание их исполнять.

Однако и здесь предстоит еще очень большая работа, чтобы сформулировать принципы дозирования нагрузок и определения оптимальных режимов тренировок и двигательных режимов для предупреждения развития ожирения в тех или иных возрастных группах. Мероприятия, направленные на снижение массы тела, являются патогенетически обоснованными. Наиболее эффективной и физиологичной следует считать диету со сниженным содержанием жиров, в особенности насыщенных, с повышением доли сложных углеводов, обеспечивающую умеренный дефицит калорийности в 500–600 ккал. Такая диета способствует снижению массы тела, повышает чувствительность тканей к инсулину. Уменьшение гиперинсулинизма и инсулинрезистентности в ходе диетотерапии может быть обусловлено питанием с низким содержанием жиров в пище, уменьшением у пациентов как общей жировой массы, так и массы абдоминального жира, о чем свидетельствует сокращение размеров талии [14, 15].

В исследованиях по оценке метаболизма было показано, что уменьшение поступления энергии приводит к похуданию вне зависимости от процентного содержания в пище питательных макроэлементов (углеводов, жиров и белков). Тем не менее не ясно, насколько разнообразные диеты с различным по составу набором макроэлементов сопоставимы друг с другом в достижении как немедленного, так и «отсроченного» похудения. Данные, полученные в многочисленных обсервационных исследованиях, не дают четкого ответа на этот вопрос, поскольку диета использовалась в них в сочетании с физической нагрузкой и психотерапией, что не позволяет отграничить влияние диеты от других вмешательств.

Если при снижении жировой массы можно ожидать улучшения контроля таких грозных заболеваний, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, атеросклероз

и ишемическая болезнь сердца (ИБС), то лечение метаболического синдрома несомненно можно рассматривать в качестве эффективного метода лечения этих заболеваний. А поскольку метаболический синдром, согласно современным представлениям, есть причина названных заболеваний, то такое лечение можно с полным основанием называть этиотропным [16].

Во многих программах похудения применяются методы психотерапии, основанные на принципах оперантного обусловливания и логической переоценки. Использование методов психотерапии позволяет за период в 6 месяцев добиться похудения в среднем на 10 % от исходного веса. Программы, предусматривающие медленное, но стабильное снижение веса (например, на 0,5–1 кг/неделю), как правило, превосходят по эффективности программы по быстрому похуданию. В большинстве случаев прекращение использования методов психотерапии приводит к возврату к исходному весу [17]. Одной из первоочередных мер по борьбе с ожирением является немедленный отказ от курения. Однако главной преградой на пути к осуществлению этой меры служит прогрессивное увеличение веса при попытке бросить курить, что отмечалось у каждого четвертого из пяти пациентов, возобновивших курение. При этом набор веса, сопровождающий отказ от курения, оказался крайне устойчивым к диетотерапии, физической нагрузке и психотерапии. Считается, что увеличение веса на фоне прекращения курения, по всей видимости, имеет более негативные последствия для здоровья, нежели продолжение курения [18].

При недостаточной эффективности немедикаментозных методов лечения или наличии определенных показаний возникает необходимость медикаментозной или даже хирургической коррекции веса тела, но эти мероприятия должны осуществляться только на фоне продолжающихся немедикаментозных вмешательств [19]. Определяя медикаментозную тактику лечения ожирения, следует помнить о высокой степени сердечно-сосудистого риска у больных МС и учитывать влияние на него лекарственных средств [20]. Поэтому в ряде случаев необходимо к немедикаментозным методам лечения ожирения добавлять лекарственные препараты, снижающие вес. Показанием к их применению является наличие: $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$ или $\text{ИМТ} \geq 27 \text{ кг/м}^2$ в сочетании с абдоминальным ожирением, наследственной предрасположенностью к СД 2-го типа и наличием факторов риска сердечно-сосудистых осложнений (дислипидемия, АГ и СД типа 2). Для эффективного воздействия на компоненты МС необходимо обучить пациентов образу жизни, который основывается на перечисленных ниже принципах: низкокалорийное питание, физические упражнения, управление АД, отказ от курения, резкое уменьшение потребления алкоголя или полный отказ, уклонение от стрессов, отказ от злоупотребления таблетками [21].

Лекарственные средства для снижения веса подразделяются на группы препаратов центрального, периферического и комбинированного действия (гормон роста, андрогены). Большинство препаратов центрального действия, снижающих аппетит, было снято с производства из-за побочных эффектов (зачастую приводящих к гибели больных), наиболее значительным из которых являлось возникновение тяжелой легочной гипертензии. Эти эффекты возникали, как правило, вследствие системного действия данных лекарственных средств. Поэтому преимущественно должны назначаться препараты периферического действия, не обладающие системными эффектами [22, 23].

Стратегия воздействия на метаболические процессы может быть направлена на абсорбционные механизмы, оказывающие влияние на процессы пищеварения и усвоения питательных веществ. Подобный механизм лежит в основе действия ксеникала (орлистата) — лекарственного препарата, действующего не системно, а только в пределах

желудочно-кишечного тракта. Ксеникал тормозит всасывание жиров пищи в желудочно-кишечном тракте вследствие ингибирования желудочно-кишечных липаз — ключевых ферментов, участвующих в гидролизе триглицеридов пищи, высвобождении жирных кислот и моноглицеридов. Это приводит к тому, что ~ 30 % триглицеридов пищи не переваривается и не всасывается, что позволяет создать дополнительный дефицит калорий по сравнению с применением только гипокалорийной диеты. Уменьшение массы тела всего на 7 % от исходной может улучшить репродуктивную функцию женщин с ожирением и репродуктивными нарушениями. Основным побочным эффектом препарата является стеаторея. При длительном использовании может возникнуть недостаточность жирорастворимых витаминов.

Одним из проявлений МС является гипергликемия натощак и/или нарушение толерантности к углеводам (латентный, скрытый сахарный диабет). Результаты крупных международных исследований DECODE и UKPDS убедительно доказали важную роль гипергликемии, особенно постприандиальной, в развитии ССЗ и преждевременной смертности у больных с НТГ [24–27]. С другой стороны, адекватный контроль гликемии существенно снижал у этих больных сердечно-сосудистый риск [28]. В случае доминирования нарушений углеводного обмена в виде нарушения толерантности к углеводам или гипергликемии натощак, отсутствия достаточного эффекта от немедикаментозных мероприятий и высокой степени риска развития СД или атеросклероза показано присоединение препаратов, влияющих на углеводный обмен (бигуаниды, тиазолидиндионы, ингибиторы альфа-глюкозидаз). Для лечения МС и его постоянного спутника — нарушения углеводного обмена из лекарственных препаратов предпочтительны метформин, акарбоза, орлистат и сибутрамин [29]. По заключению Британского проспективного исследования диабета (UKPDS, 1998), препараты группы метформина являются единственными снижающими уровень смертности, связанной с наличием СД, числом приступов стенокардии, острых нарушений мозгового кровообращения [30, 31]. Если при этом не удастся достичь целевых показателей коррекции углеводного обмена, применяют комбинацию данных препаратов с производными сульфонилмочевины (например глибомет — сочетание глибенкламида с метформином), глинидами или даже инсулином.

Особо следует остановиться на меридии (сибутрамин), самом востребованном в настоящее время препарате среди тучных женщин. Сибутрамин — селективный ингибитор обратного захвата нейромедиаторов — серотонина и норадреналина. У всех больных, страдающих тучностью, в той или иной степени выражены различные гипоталамические нарушения пищевого поведения, что затрудняет соблюдение ими диетических рекомендаций и снижает эффективность проводимого лечения. Поэтому назначение тучным пациентам препаратов, способствующих нормализации пищевого поведения и выработке правильных пищевых стереотипов, является вполне обоснованным.

В последнее время вошел в практику лечения ожирения комбинированный препарат сибутрамина — редуксин (Промо-Мед, Россия), содержащий 10 мг сибутрамина и 15 мг микрокристаллической целлюлозы. Микрокристаллическая целлюлоза способствует пролонгированию чувства насыщения вследствие заполнения объема желудка разбухшими волокнами целлюлозы, является энтеросорбентом, обладает сорбционными свойствами и неспецифическим дезинтоксикационным действием, помогая организму лучше адаптироваться к новому режиму питания. По данным С. А. Бутровой с соавт. [32], потеря массы тела у лиц с МС на фоне 12-недельного лечения редуксином происходила преимущественно за счет жировой ткани. При этом улучшались показатели липидного

и углеводного обмена. Недавно арсенал противодиабетических средств пополнился новым оригинальным препаратом фирмы Merck Sharp & Dohme — ситаглиптином (Янувия), который предназначен для лечения СД 2-го типа. Это — высокоселективный ингибитор фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). Ситаглиптин показан как дополнение к диете и физическим нагрузкам для улучшения контроля над гликемией при СД 2-го типа. Рекомендуемая доза препарата составляет 100 мг 1 раз в сутки в качестве монотерапии или в комбинации с метформином либо агонистом PPAR γ (например тиазолидиндионом) и может приниматься независимо от приема пищи [33]. Фирма Merck Sharp & Dohme производит также комбинированный препарат — Янумет (Janumet), состоящий из 50 мг ситаглиптина и 1000 мг метформина гидрохлорида.

Гипотензивная терапия при МС с достижением целевого уровня АД менее 140/90 мм рт. ст., а при наличии СД типа 2 — менее 130/80 мм рт. ст., является патогенетической. Большое число исследований с использованием широкого спектра антигипертензивных средств продемонстрировало, что эффективный контроль АД значительно снижает сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [33]. Более того, строгий контроль АД у пациентов с диабетом дает даже большее снижение макрососудистых осложнений, чем контроль глюкозы крови [34].

В настоящее время применяется 7 основных групп антигипертензивных препаратов с доказанной эффективностью:

- диуретики;
- бета-адреноблокаторы;
- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ);
- антагонисты кальция;
- альфа-адреноблокаторы;
- антагонисты рецепторов ангиотензина II;
- антагонисты имидазолиновых рецепторов.

При выборе гипотензивных препаратов для лечения АГ при МС необходимо учитывать не только патогенетические механизмы и особенности клинического течения, но и их влияние на углеводный и липидный обмен. «Идеальным» средством был бы препарат, сочетающий высокую антигипертензивную эффективность, хорошую переносимость и положительное влияние на метаболизм липидов и углеводов. К сожалению, диуретики и β -адреноблокаторы в больших дозах могут усиливать ИР и атерогенную дислипидемию. В исследованиях ABCD, UKPDS, CAPPP, FASET было показано, что ингибиторы АПФ обладают выраженными гипотензивным, нефро-и кардиопротективным эффектами при СД типа 2 [35]. Однако их высокая эффективность ограничивается побочными эффектами, такими как кашель и ангионевротический отек [36, 37].

В последнее время внимание клиницистов и исследователей привлекает относительно новый класс антигипертензивных препаратов — антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА). Создание АРА позволило преодолеть некоторые недостатки ингибиторов АПФ. Как и ингибиторы АПФ, АРА блокируют РААС, но по более специфичному механизму. АРА угнетают связывание ангиотензина II с рецепторами 1-го типа ангиотензина II (AT $_1$ -рецепторов) независимо от пути образования ангиотензина II. Такое воздействие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему позволяет достигнуть наиболее специфичной и поэтому полной ее блокады [38, 39].

Яркими представителями АРА являются ирбесартан и телмисартан [40, 41]. При приеме внутрь они быстро и полностью абсорбируются из желудочно-кишечного тракта; скорость всасывания не зависит от приема пищи. Для них характерно постепенное начало действия и, как следствие, отсутствие эффекта первой дозы, который часто наблюдается при использовании других гипотензивных средств. После однократного приема максимальный эффект развивается через 3–6 ч. Гипотензивное действие сохраняется на протяжении 24 ч, поэтому однократное применение этих препаратов обеспечивает 24-часовой контроль АД. Максимальный эффект при постоянном применении достигается через 4–6 недель без развития толерантности. Ирбесартан назначается в дозировке 150–300 мг 1 раз в сутки независимо от приема пищи.

В российской многоцентровой программе МИНОТАВР с участием 619 больных с МС и АГ индапамид-ретард (арифон-ретард) проявил себя как препарат, способный не только эффективно снижать уровень АД, но и позитивно влиять на показатели углеводного, липидного и пуринового обмена [42]. Выявленные в ходе программы МИНОТАВР дополнительные позитивные метаболические эффекты индапамида-ретард при лечении больных с МС наряду с его антигипертензивной эффективностью и известным из литературных источников выраженным кардио- и нефропротективным действием делают его препаратом выбора из группы мочегонных для лечения больных с ожирением и нарушениями углеводного, липидного и пуринового обмена. Эффективная концентрация индапамида-ретард 1,5 мг сохраняется 24 ч и обеспечивает стойкий антигипертензивный эффект на протяжении суток при приеме одной таблетки в день.

Из группы препаратов центрального действия в настоящее время широко применяются недавно созданные агонисты 11-имидазолиновых рецепторов (АИР), которые не вызывают синдрома отмены и других многочисленных побочных эффектов своих предшественников, таких как клофелин, метилдопа. Больным с метаболическими нарушениями эта группа препаратов показана в связи со свойством последних улучшать чувствительность тканей к инсулину и углеводный обмен. Кроме того, они обладают выраженным кардиопротективным действием, способностью уменьшать гипертрофию левого желудочка, уступающую только ИАПФ [43]. Существуют препараты, производные моксонидина (физиотенз, цинт) и производные рилменидина (альбарел).

Агонисты имидазолиновых рецепторов являются новым эффективным классом антигипертензивных веществ, применение которых не сопровождается развитием толерантности и синдрома отмены. Положительное влияние на метаболические процессы, кардио- и нефропротективные эффекты, отсутствие влияния на бронхиальную проводимость позволяют рекомендовать их как препараты «первого ряда» у больных с артериальной гипертензией I–II стадии, в том числе у людей пожилого возраста и с сопутствующей патологией, в первую очередь пациентам с нарушением толерантности к глюкозе и с СД.

Дискуссия о том, какие эффекты антигипертензивных препаратов в лечении пациента высокого сердечно-сосудистого риска являются более важными — гемодинамические или плейотропные, далека от разрешения. Выявление новых механизмов действия у антигипертензивных средств, ассоциированных с позитивными влияниями на обменные процессы, представляется весьма востребованным, учитывая пандемический характер распространенности метаболических нарушений в современной популяции.

Дислипидемия является одним из основных признаков МС и факторов риска раннего развития атеросклероза. Она может быть как следствием, так и одной из причин развития ИР по причине снижения инсулинзависимого транспорта глюкозы. Назначение гиполи-

пидемической терапии пациентам с МС необходимо делать индивидуально, с учетом не только уровней ХС и ТГ, но и наличия или отсутствия ИБС или других основных ее факторов риска. У пациентов с ИР предпочтительнее использовать все возможности для первичной профилактики атеросклероза, поскольку, базируясь только на принципах вторичной профилактики, когда уже существует ИБС, невозможно добиться большого успеха в увеличении выживаемости таких больных.

Как высокий уровень триглицеридов, так и низкий уровень ЛПВП связаны с высоким риском коронарной болезни сердца [44]. Помимо модификации образа жизни у пациентов с атерогенной дислипидемией применяется медикаментозная терапия. Статины снижают аполипопротеин [3]-содержащие липопротеиды и ЛПНП, а также повышают ЛПВП. Лечение статинами назначают с небольших доз, постепенно титруя дозу до достижения целевых уровней показателей липидного обмена. Статины переносятся хорошо, однако могут вызывать диспептические расстройства в виде запоров, метеоризма, болей в животе. В 0,5–1,5 % случаев отмечается повышение печеночных ферментов в крови. Превышение уровня верхней границы нормы в 3 раза хотя бы одного из печеночных ферментов является основанием для прекращения лечения. Несколько клинических исследований подтвердили эффективность терапии статинами [45, 46]. Фибраты улучшают все компоненты атерогенной дислипидемии и снижают риск коронарной болезни сердца [47]. Результаты многочисленных исследований показали, что применение фибратов снижает содержание общего холестерина на 20–25 %, ТГ на 40–50 % и повышает ХС ЛПВП на 10–15 % [48]. Необходимо иметь в виду, что совместное использование статинов и фибратов повышает риск миопатии. Препараты никотиновой кислоты эффективны в повышении ЛПВП, однако в высоких дозировках они могут повышать уровень глюкозы крови. Поэтому их назначение при данной патологии нежелательно.

Ведутся многочисленные исследования в направлении изучения возможного влияния тиреоидных дисфункций на развитие МС и его составляющих [49]. Тиреоидные дисфункции часто ассоциированы с минимальными изменениями в массе тела и массе жировой ткани, а у многих больных с ожирением имеются симптомы, которые позволяют подозревать у них наличие гипотиреоза — нарушение менструального цикла, бесплодие, сухость кожи и др. [50]. В то же время у больных с субклиническим гипотиреозом прием Т4 в течение 6 месяцев в дозах, нормализующих уровень тиреотропного гормона, не влиял на массу тела больных [51]; это свидетельствует о том, что субклинический гипотиреоз не является существенной причиной прибавки массы тела. Однако при лечении больных с ожирением, имеющих патологию щитовидной железы, диетой низкой энергетической ценности и препаратами тиреоидных гормонов наблюдали снижение массы тела на 14–35 кг и улучшение показателей липидного обмена; авторы указывают на необходимость изучения функции щитовидной железы у больных с центральным ожирением [52]. Уже есть данные о положительной динамике этих изменений на фоне заместительной терапии левотироксином.

У пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и СД 2-го типа наблюдаемая инсулинорезистентность, как правило, ассоциирована с гиперинсулинемией. Поиск лекарств, направленных на преодоление инсулинорезистентности, активно продолжается. В последнее десятилетие наиболее широко применяемыми в этих целях препаратами стали тиазолидиндионы (глитазоны). Примечательно, что уже после введения в клиническую практику тиазолидиндионов как эффективных средств лечения СД 2-го типа стало ясно, что механизм действия препаратов этой группы основан на активации PPAR γ -рецепторов, которые, как оказалось, имеют прямое отношение к проблеме инсулинорезистентности

и гомеостаза глюкозы [53]. Основным механизмом действия глитазонов состоит в способности стимулировать PPAR γ -рецепторы и тем самым восстанавливать гомеостаз глюкозы. Тиазолидиндионы, в частности, розиглитазон [54, 55], резко уменьшают продукцию адипоцитами лептина — белка, действующего через рецепторы гипоталамуса и контролирующего массу тела путем модуляции приема пищи и расхода энергии. Тиазолидиндионы благоприятно воздействуют на дисфункцию эндотелия — ключевой фактор развития атеросклероза. Антагонист PPAR γ -рецепторов GW9662 ослабил вазодилатирующий и гиполипидемический эффекты телмисартана, что позволило не только подтвердить наличие плейотропных свойств у телмисартана, но и уточнить степень причастности PPAR γ -рецепторов к эндотелиальной дисфункции и динамике атерогенеза [56, 57]. Многочисленными исследованиями показано, что в атеросклеротическом поражении сосудов важнейшую роль играют такие компоненты, как дисфункция эндотелия, макрофаги, нагруженные окисленными липопротеидами, и гладкомышечные элементы меди, пролиферирующие и мигрирующие в очаг липидоза и воспаления сосудистой стенки. PPAR γ -рецепторы экспрессированы во всех этих элементах: клетках эндотелия, гладкой мускулатуры сосудов и макрофагах. Дисфункция эндотелия рассматривается как нарушение баланса между синтезом провоспалительных цитокинов, индуцируемых ангиотензином II, и производством оксида азота (NO). Установлено, что PPAR γ -агонисты препятствуют развитию дисфункции эндотелия, тормозя экспрессию рецептора 1 типа ангиотензина II. Стимуляция PPAR γ -рецепторов снижает экспрессию эндотелием молекул адгезии, угнетает транскрипцию гена тромбоксансинтазы, рецептора тромбоксана, тромбоцит-зависимого и базального факторов роста фибробластов. Все это указывает на антиатерогенный эффект активации PPAR γ -рецепторов [58, 59].

Другими многообещающими средствами, восстанавливающими чувствительность клеток-мишеней к инсулину, могут оказаться фитостильбены из кожуры винограда, оливок и арахиса, в частности — резвератрол, уже зарекомендовавший себя при лечении сердечно-сосудистых и раковых заболеваний как антипролиферативный агент и липофильный антиоксидант. Оказалось, что резвератрол в клетках инсулиномы способен ингибировать АТФ-зависимые калиевые каналы, кальциевые каналы L- и T-типов, а также глюкозозависимые и связанные с клеточным набуханием хлоридные каналы. Это уменьшает секрецию инсулина, его аутокринный эффект и снижает уровень инсулинемии [60].

Учитывая все вышеописанное, можно предложить следующую схему ведения и лечения больных с МС. Выбор тактики ведения больных с МС должен быть индивидуальным в зависимости от степени ожирения, наличия или отсутствия АГ и других проявлений МС. У больных с АГ необходимо оценить степень сердечно-сосудистого риска, которая будет служить основанием для выбора тактики лечения. Согласно рекомендациям ВНОК (2004 г.) по профилактике, диагностике и лечению АГ для оценки сердечно-сосудистого риска следует определить степень АГ и наличие факторов риска, ассоциированных клинических состояний и поражения органов-мишеней. Пациентам с МС, страдающим АГ I–II степени с умеренным сердечно-сосудистым риском и ИМТ, не превышающим 27 кг/м² (мужчинам в возрасте менее 55 лет и женщинам моложе 65 лет, не курящим, без отягощенного анамнеза, без поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний, с абдоминальным ожирением и признаками нарушения углеводного либо липидного обмена), в течение 3 месяцев на усмотрение лечащего врача можно ограничиться применением только немедикаментозного лечения ожирения без гипотензивной терапии. Если за это время значение АД достигнет целевого уровня, то рекомендуется продолжить немедикаментозные мероприятия.

При неэффективности немедикаментозного лечения через 3 месяца необходимо присоединение антигипертензивной терапии. Начинать можно с монотерапии. Преимуществом пользуются ингибиторы АПФ. При ИМТ ≥ 30 кг/м² показано медикаментозное лечение ожирения на фоне немедикаментозных мероприятий. Если через 3 месяца не будет достигнут целевой уровень АД, также показано присоединение антигипертензивной терапии. При неэффективности гипотензивной монотерапии нужно переходить на комбинированную терапию, используя рациональные комбинации. Если медикаментозные мероприятия не приведут к достижению целевых уровней показателей углеводного и липидного обмена, необходимо назначение гипополипидемической терапии и препаратов, способствующих снижению постпрандиальной глюкозы или ее уровня натощак, в зависимости от типа нарушения углеводного обмена у пациента.

Многочисленные научные изыскания последних лет установили, что моментом «запуска» МС у женщин может являться период беременности [61]. Компоненты МС при беременности имеют свои отличительные черты. АГ при беременности тесно взаимосвязана с инсулинорезистентностью, однако до сих пор окончательно не определено, при каком виде АГ инсулинорезистентность наиболее выражена [62]. Было показано, что инсулинорезистентность наиболее выражена у женщин с гестационной АГ, а в группах пациенток с гестозом и физиологически протекающей беременностью результаты были схожими. В других исследованиях было установлено, что инсулинорезистентность максимально выражена при преэклампсии [63]. Компоненты МС играют важную роль в развитии осложнений беременности, которые, в свою очередь, вероятно, оказывают воздействие на дальнейший прогноз ССЗ как у матери, так и у ребенка. Накоплены данные, позволяющие предполагать, что женщины, которые имеют в анамнезе осложнения беременности (преэклампсию, гестационный диабет, АГ и др.), являются группой риска развития в дальнейшем кардиоваскулярной патологии и СД, т. е. беременность может рассматриваться как стресс-тест, предсказывающий здоровье женщины в последующей жизни [64, 65]. Для лечения МС у беременных преимуществом должны пользоваться лекарственные средства, по крайней мере, нейтрально действующие на обменные процессы, еще лучше, если они будут обладать свойствами снижать ИР и улучшать показатели углеводного и липидного обмена. Недопустимо применение препаратов с заведомо известным негативным влиянием на ИР и метаболические процессы. Еще одним из важных условий антигипертензивной терапии является достижение целевых уровней АД — менее 140/90 мм рт. ст. (и для больных СД — менее 130/80 мм рт. ст.), так как именно при условии достижения этих уровней наблюдается наименьшее число сердечно-сосудистых осложнений [66–68].

В связи с обнаруженной ключевой ролью нарушений липокиновой регуляции при МС [69] на очереди внедрение методов его цитокинотерапии. Первые шаги, сделанные в этом направлении, обнадеживают.

Принципиально новым и перспективным направлением явилось изучение эндогенной каннабиноидной системы — ее структуры, рецепторов, экзогенных и эндогенных лигандов. Эндогенные каннабиноиды (например анандамин) — важные регуляторы стресса и поведения. В результате их изучения был получен римонабант — первый антагонист каннабиноидных рецепторов I типа, который получил в 2006 г. одобрение Европейского медицинского агентства для использования в качестве фармакотерапии ожирения и профилактики сердечно-сосудистой патологии [70]. Контроль аппетита под влиянием каннабиноидов обеспечивается двойным механизмом: активацией мезолимбической системы,

ответственной за эмоциональное состояние, и взаимодействием с гипоталамическими структурами, регулирующими баланс энергии. Как у животных, так и у человека под влиянием каннабиноидов повышается мотивация к приему особенно вкусной (сладкой либо жирной) пищи. Поэтому эндоканнабиноидная система играет важнейшую роль в патогенезе ожирения. Блокада эндоканнабиноидной системы под влиянием римонабанта сопровождается подавлением положительного подкрепления эмоций при приеме вкусной еды, а также при использовании наркотических веществ, в том числе алкоголя и никотина [71]. В ходе клинических исследований была доказана эффективность римонабанта не только при МС, но и при никотиновой зависимости: римонабант облегчает отказ от курения без рикошетной прибавки массы тела.

Модификация сердечно-сосудистых и почечных факторов риска представляет собой основную цель в комплексном лечении пациента с МС. Основу этих лечебных мероприятий составляет интеграция изменения образа жизни и медикаментозной терапии. Правильное сочетание всех видов терапевтических воздействий, индивидуальный подход в каждом конкретном случае значительно замедляют темпы развития патологического континуума. Можно сказать, что здравоохранение экономически развитых стран только начинает разрабатывать концепции лечения МС, отвечающие современным представлениям о природе этого заболевания. Первые шаги, сделанные в данном направлении, обнадеживают. Однако мы в самом начале пути. Видимо, будущее за программами, направленными на профилактику МС в обществе, за серьезными алгоритмами диагностики и лечения заболевания, за новыми, патогенетически обоснованными методами лечения. Полноценная реализация всех перечисленных выше терапевтических подходов может существенно повлиять на качество жизни больных и предотвратить возникновение опасных для жизни пациента осложнений.

Литература

1. Алмазов В. А., Благосклонная Я. В., Шляхто Е. В., Красильникова Е. И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. СПб., 1999. 202 с.
2. Segal P, Zimmer P. The 1st International Congress on Prediabetes and the Metabolic Syndrome // Diabet. Voice. 2005. Vol. 50. N 2. P. 45–47.
3. Чазова И. Е., Мычка В. Б. Метаболический синдром. М., 2004. С. 60–70.
4. International Diabetes Federation // Promoting diabetes care, prevention and a cure world-wide. Backgrounder 1. The IDP consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. P. 1–7 [7 screens. 2005. June 2]. Available from: www.idf.org
5. Мамедов М. Н. Руководство по диагностике и лечению метаболического синдрома. М., 2004. С. 6–12.
6. Строев Ю. И., Цой М. В., Чурилов Л. П., Шишкин А. Н. Классические и современные представления о метаболическом синдроме. Ч. 1. Критерии, эпидемиология, этиология // Вестн. С.-Петерб. ун-та. Сер. 11. 2007. Вып. 1. С. 3–15.
7. Mamedov M., Suslonova N., Lisenkova I. e. a. Metabolic syndrome prevalence in Russia: Preliminary results of a cross-sectional population study // Diabet. and Vasc. Dis. Res. 2007. Vol. 4. N 1. P. 46–47.
8. Шилов А. М., Чубаров М. В., Мельник М. В., Рыбкина Т. Е. Артериальная гипертензия и метаболический синдром X // Рус. мед. журн. 2003. Т. 11. № 21.
9. Константинов В. О., Сайфулина Я. Р. Метаболический синдром — болезнь или случайный набор риск-факторов // Артер. гипертенз. 2007. Т. 13. № 3. С. 195–198.
10. Беляков Н. А., Мазуров В. И. Ожирение. СПб., 2003.
11. Задонченко В. С., Адашева Т. В., Демичева О. Ю. и др. Метаболический синдром и ожирение: Артериальная гипертензия при метаболическом синдроме: патогенез, основы терапии // Cons. Med. 2004. № 9. С. 45–52.
12. Гинзбург М. М., Козуница Г. С., Котельников Г. П. Ожирение как болезнь образа жизни: Современные аспекты профилактики и лечения. Самара, 1997. 48 с.

13. Мычка В. Б., Мамырбаева К. М., Масенко В. П. и др. Возможности первичной профилактики цереброваскулярных осложнений у больных с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией // Кардиол. вестн. 2006. Т. I (XII). С. 29–32.
14. Bolton-Smith C., Woodward M. Dietary composition and fat to sugar ratios in relation to obesity // Int. J. Obes. 1994. № 18. P. 820–828.
15. Окружность талии и кардиометаболический риск: Консенсус группы организаций «Здоровье Америки» // Артер. гипертенз. 2007. Т. 13. № 3. С. 189–194.
16. Бутрова С. А. Метаболический синдром и роль абдоминального ожирения в его развитии (вопросы патогенеза, проявления, современные подходы к лечению) // Ожирение: Метаболический синдром. Сахарный диабет 2 типа / Под ред. И. И. Дедова. М., 2000. С. 38–43.
17. Овчинников А. Г. Ожирение и сердечно-сосудистая система // Сердце. 2005. Т. 4. № 5 (23). С. 243–253.
18. Eckel R. H., Grundy S. M., Zimmet P. Z. The metabolic syndrome // Lancet. 2005. Vol. 365. P. 1415–1428.
19. Грунди М. С. Медикаментозная терапия метаболического синдрома: минимизация развивающегося процесса полипрагмазии // Обзоры клинич. кардиол. 2007. № 11. С. 2–25.
20. Isomaa B., Almgren P., Tuomi T. e. a. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome // Diabet. Care. 2001. Vol. 24. N 4. P. 683–689.
21. Laaksonen D. E., Lindstrom J., Lakka T. A. e. a. Physical activity in the prevention of type 2 diabetes: the Finnish diabetes prevention study // Diabetes. 2005. Vol. 54. P. 158–165.
22. Grundy S. M., Hansen B., Smith S. C. e. a. Clinical Management of Metabolic Syndrome // Circulation. 2004. Vol. 109. P. 551–556.
23. Atkinson R. L., Blank R. C., Loper J. F. e. a. Combined drug treatment of obesity // Obes. Res. 1995. Vol. 3. Suppl. 4. P. 497–500.
24. Благосклонная Я. В., Шляхто Е. В., Красильникова Е. И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром // Рус. мед. журн. 2001. Т. 9. № 2.
25. Kahn R., Buse J., Ferrannini E., Stern M. The metabolic syndrome: time for critical appraisal. Joint statement of ADA and EASD // Diabetologia. 2005. Vol. 48. P. 1684–1699.
26. Мамедов М. Н., Перова Н. В., Метельская В. А., Оганов Р. Г. Связь абдоминального типа ожирения и синдрома инсулинорезистентности у больных артериальной гипертензией // Кардиология. 1999. № 9. С. 18–22.
27. Старкова Н. Т. и др. Метаболический синдром инсулинорезистентности: основная концепция и следствие: Обзор // Терапевт. архив. 2004. № 10. С. 54–58.
28. Надь Ю. Г. Механизмы гиперинсулинемии при сахарном диабете // Актуальные проблемы современной эндокринологии: Матер. IV всерос. конгр. эндокринологов. СПб., 2001. С. 142.
29. Bailey C. J., Turner R. C. Metformin // New Engl. J. Med. 1996. Vol. 340. P. 334–379.
30. Knowler W. C., Barrett-Connor E., Fowler S. E. e. a. Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // Idid. 2002. Vol. 346. P. 393–403.
31. Bailey C. J., Day C. Avandamet: combined metformin-rosiglitazone treatment for insulin resistance in type 2 diabetes // Int. J. Clin. Prac. 2004. Vol. 58. P. 867–876.
32. Бутрова С. А., Берковская М. А., Комишлова К. А. Опыт применения препарата редуксин (сibu-трамин) у больных с метаболическим синдромом // Ожирение и метаболизм. 2007. № 4.
33. Анциферов М. Б., Дорофеева Л. Г. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ситаглиптин) — новый класс препаратов для лечения больных сахарным диабетом типа 2 // Фарматека. 2007. № 11 (145). С. 20–23.
34. Gress T. W., Nieto F. J., Shahar E. e. a. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus // New Engl. J. Med. 2000. Vol. 13. P. 905–912.
35. Беленков Ю. Н., Чазова И. Е., Мычка В. Б. Многоцентровое рандомизированное открытое исследование по изучению эффективности изменения образа жизни и терапии ингибитором АПФ (квинаприлом) у больных ожирением и артериальной гипертензией (ЭКО) // Артер. гипертенз. 2003. Т. 11. № 6. С. 196–199.
36. Воловникова В. А., Шишкин А. Н. Эффективность применения диротона (лизиноприла) у женщин с артериальной гипертензией в перименопаузальном периоде // Гедеон Рихтер в СНГ. 2001. С. 37–40.
37. Dahlof B., Sever P. S., Poulter N. R. e. a. For the ASCOT Investigators Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required vs atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the ASCOT-BPLA: a multicenter randomised controlled trial // Lancet. 2005. Vol. 366. P. 895–906.

38. *Philipp T., Glazer R., Wernsing M. e. a.* Dual calcium channel and angiotensin II receptor blockade is superior to amlodipine or valsartan alone for optimal hypertension control // *J. Clin. Hypertens.* (Greenwich). 2007. Vol. 9. Suppl. A. P. 83.
39. *Lindholm L. H., Persson M., Alanpovic P. e. a.* Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results in the antihypertensive treatment and lipid profile in the North of therapeutic implication: Ther Adv Sweden efficacy evaluation (ALPINE-study) // *J. Hypertens.* 2003. Vol. 21. P. 37–47.
40. *Hong S. J., Shim W. J., Choi J. I. e. a.* Comparison of effects of telmisartan and valsartan on late lumen loss and inflammatory markers after sirolimus-eluting stent implantation in hypertensive patients // *Amer. J. Cardiol.* 2007. Vol. 100. P. 1625–1629.
41. *Мычка В. Б., Мамырбаева К. М., Масенко В. П. и др.* Возможности антигипертензивной терапии ирбесартаном в коррекции инсулинорезистентности и нарушений мозгового кровотока у больных с метаболическим синдромом // *Cons. Med.* 2006. Vol. 8. N 11. P. 25–30.
42. *Мычка В. Б., Чазова И. Е.* Российская доказательная медицина — программа МИНОТАВР: преимущества ретардной формы индапамида при лечении метаболического синдрома // *Ibid.* N 5. P. 46–50.
43. *Котовская Ю. В.* Метаболический синдром: прогностическое значение и современные подходы к комплексной терапии // *Сердце.* 2005. Т. 4. № 5 (23). С. 236–242.
44. *Волкова К. Г.* Артериальная гипертензия как фактор, усиливающий развитие атеросклероза // *Труды XIV всес. съезда терапевтов. М., 1958. С. 45–49.*
45. Executive summary of the 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) // *JAMA.* 2001. Vol. 285. N 19. P. 2486–2497.
46. *Чазова И. Е., Мычка В. Б., Мамырбаева К. М. и др.* Новый представитель класса статинов — крестор: возможность в лечении больных с метаболическим синдромом // *Системн. гипертенз.* 2006. Т. 7. № 1. С. 31–35.
47. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators: Effect of fenofibrate on progression of coronary artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study; a randomized study // *Lancet.* 2000. Vol. 356. P. 905–910.
48. *Tenenbaum A., Motro M., Fisman E. Z. e. a.* Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Ligand Bezafibrate for Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus in Patients With Coronary Artery Disease // *Circulation.* 2004. Vol. 109. P. 2197–2202.
49. *Krotkiewski M.* Thyroid hormones and treatment of obesity // *Int. J. Obesity.* 2000. Vol. 24. Suppl. 2. P. S116–S119.
50. *Sheikh M. e. a.* Energy balance in subclinical hypothyroidism: no predisposition to obesity // *Ibid.* 1999. Vol. 23. Suppl. 5. P. 82.
51. *Gasparian E. e. a.* Thyroid function in patients with central obesity // *Ibid.* P. 147.
52. *Pucci E., Chiovato L., Pinchera A.* Thyroid and lipid metabolism // *Ibid.* 2000. Vol. 24. Suppl. 2. P. S109–S112.
53. *Hsueh W. A., Bruemmer D.* Peroxisome proliferator-activated receptor: implications for cardiovascular disease // *Hypertension.* 2004. Vol. 43. P. 297–305.
54. *Psaty B. M., Furberg C. D.* Rosiglitazone and cardiovascular risk // *New Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356. N 24. P. 2522–2524.
55. *Raskin P., Rendell M., Riddle M. C. e. a.* A randomized trial of rosiglitazone therapy in patients with inadequately controlled insulin-treated type 2 diabetes // *Diabet. Care.* 2001. Vol. 24. P. 1226–1232.
56. *Robinson J. G.* Should we use PPAR agonists to reduce cardiovascular risk? // *PPAR Res.* 2008. P. 891.
57. *Safaridis P. A., Bakris G. L.* Review: Insulin and endothelin: an interplay contributing to hypertension development? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92. P. 379–385.
58. *Ikejima H. e. a.* Effects of telmisartan, a unique angiotensin receptor blocker with selective peroxisome proliferator-activated receptor-gamma-modulating activity, on nitric oxide bioavailability and atherosclerotic change // *J. Hypertens.* 2008. Vol. 26. N 5. P. 964–972.
59. *Барсуков А. В.* Кардиометаболический синдром: насколько важна в реальной клинической практике активация PPAR γ -рецепторов? // *Артер. гипертенз.* 2008. Т. 14. № 2. С. 116–124.
60. *Ritter M.* Phytostilbebe actions on insulin secretion // Abstract book: Int. Conf. Multifacetal Aspects of Aging and Aging Diseases. 2008. October 29–31. Beijing, China, 2008. P. 115–116.
61. *Seely E. W.* Hypertension in pregnancy: a potential window into long-term cardiovascular risk in women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. Vol. 84. P. 1858–1861.

62. Bowes S. B. *e. a.* Measurements of glucose metabolism and insulin secretion during norman pregnancy and pregnancy complicated by gestational diabetes // *Diabetologia*. 1996. Vol. 39. P. 976–983.
63. Laivuori H., Tikkanen M. J., Ylikorkala O. Hyperinsulinemia 17 years after pre-eclamptic first pregnancy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996. Vol. 81. P. 2908–2911.
64. Kuhl C. Insulin secretion and insulin resistance in pregnancy and GDM: implications for diagnosis and management // *Diabetes*. 1991. Vol. 40. Suppl. 2. P. 18–24.
65. Шишкин А. Н., Воловникова В. А. Артериальная гипертензия и метаболические нарушения в постменопаузальном периоде // *Терапевтич. архив*. 2002. № 10. С. 59–63.
66. Franks P. W., Olsson T. Metabolic syndrome and early death: getting to the heart of the problem // *Hypertension*. 2007. Vol. 49. P. 10–12.
67. Grundy S. M. *e. a.* Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/ National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement // *Circulation*. 2005. Vol. 112. P. 2735–2752.
68. Чазова И. Е., Мычка В. Б. Метаболический синдром и артериальная гипертензия // *Артер. гипертенз.* 2002. № 8. С. 7–10.
69. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П., Строев Ю. И. Понятие о метаболическом синдроме // *Патохимия: Эндокринно-метаболические нарушения* / Ред. А. Ш. Зайчик, Л. П. Чурилов. СПб., 2007. С. 703–724.
70. Романцова Т. И., Дедов И. И., Кузнецов И. С. Эндоканнабиноидная система: структура и потенциальные возможности в регуляции массы тела // *Ожирение и метаболизм*. 2006. № 4.
71. Maldonado R. Study of cannabinoid dependence in animals // *Pharmacol. Ther.* 2002. N 95. P. 153–164.

Статья принята к печати 18 февраля 2009 г.