

А. Н. Шишкин, Н. В. Худякова, В. В. Смирнов, Е. А. Никитина

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ЖЕНЩИН В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ

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 ВОЗ [1]. Большой интерес в настоящее время представляют метаболические нарушения при эстрогендефицитных состояниях у женщин, а также 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. Период менопаузы является сложным этапом в жизни женщины, так как отражает непосредственный переход к старению организма и, кроме того, сопровождается множественными метаболическими нарушениями. Течение метаболических нарушений при эстрогендефицитных состояниях имеет ряд особенностей, таких как:

- увеличение массы тела в перименопаузальный период, запуская каскад патологических реакций, приводящих к формированию метаболических нарушений [2];
- усугубление и прогрессирование течения отдельных составляющих МС при их наличии до наступления менопаузы и вовлечение в патологический процесс новых органов, что способствует развитию осложнений МС [3, 4–6];
- непосредственное влияние дефицита эстрогенов на процесс взаимного отягощения течения компонентов МС, что вносит вклад в формирование «порочных кругов» [4, 7].

Наиболее значимый прирост распространенности компонентов МС у женщин наблюдается в возрасте 45–54 лет [8]. Получены данные, что высокая частота встречаемости отдельных компонентов МС в Северо-Западном регионе также высока в перименопаузальный период, как и в общей популяции: артериальная гипертензия (АГ) встречалась в 58,39%, гиперхолестеринемия — в 47%, гипергликемия — в 7,3%, при отсутствии АГ повышенная масса тела/ожирение — в 51% случаев (26,9% и 24,1% соответственно) [9]. По другим данным, ожирение в перименопаузе встречается 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

Шишкин Александр Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет; e-mail: alexshishkin@bk.ru

Худякова Наталья Валерьевна — аспирант, медицинский факультет, Санкт-Петербургский государственный университет; e-mail: uhs83@mail.ru

Смирнов Виктор Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент, СПбГПМУ; e-mail: vs@kodeks.com

Никитина Елена Алексеевна — врач ультразвуковой диагностики городской поликлиники №112; e-mail: nickitina.nic2012@yandex.ru

© А. Н. Шишкин, Н. В. Худякова, В. В. Смирнов, Е. А. Никитина, 2013

имеют индекс массы тела (ИМТ) в пределах референтных значений [10]. С началом менопаузы значительно возрастает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сахарного диабета (СД) 2 типа, а у женщин в период пери- и менопаузы, страдающих СД 2 типа, риск развития ССЗ возрастает в 3–7 раз по сравнению со здоровыми женщинами того же возраста [11]. Показано увеличение частоты встречаемости 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% [10]. У женщин в климактерическом периоде часто развивается сочетанная кардиоваскулярная патология, формирование которой начинается с первых лет менопаузы, что существенно повышает риск фатальных осложнений [12]. 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 [13].

Концепция формирования менопаузального метаболического синдрома. Вклад дефицита эстрогенов в формирование сердечно-сосудистой патологии. Концепция формирования менопаузального метаболического синдрома у женщин предложена С. Р. Spenser et al. в 1997 г. В ее основе лежит дефицит эстрогенов и, как следствие, абдоминальное перераспределение жировой ткани, возникновение нарушений липидного, углеводного обменов, патологические изменения в системе гемостаза, формирование инсулинорезистентности (ИР) [2]. По данным некоторых авторов, примерно 60–65% женщин перименопаузального периода имеют резкое увеличение массы тела [10, 11, 14–19], запускающее каскад патологических процессов в организме, приводящих к формированию МС. По другим данным при динамическом наблюдении за группой из 1000 женщин в период климактерия было выявлено отсутствие изменений массы тела у 44% пациенток, уменьшение — у 16%, увеличение — лишь у 40% [5]. Е. Т. Poelhman и А. Tchernof 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 [20]. Исследования показывают, что характер отложения жира у женщин 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 [21].

В 2009 г. 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 постановки диагноза «МС» были обновлены. Согласно новым критериям, МС может быть диагностирован при наличии любых трех из пяти нижеперечисленных признаков: гипертриглицеридемия (≥ 150 мг/дл или 1,7 ммоль/л) или нормальный уровень триглицеридов при соответствующей терапии; гипо- α -холестеринемия (< 50 мг/дл или 1,3 ммоль/л) или нормальный уровень ЛПВП при соответствующей терапии; нарушение толерантности к глюкозе или СД 2 типа по критериям ВОЗ от 1999 г.; абдоминально-висцеральное ожирение (окружность талии > 80 см у женщин, европеоидная раса); АГ (артериальное давление (АД) $> 130/85$ мм рт. ст. или гипотензивная терапия). С од-

ной стороны, критерии остались прежними, но наличие абдоминального ожирения не является облигатным признаком [22]. Данное обстоятельство ставит под сомнения обоснованность концепции С. Р. Spenser et al. о менопаузальном метаболическом синдроме и предполагает необходимость дальнейшего изучения проблемы метаболических расстройств.

Экспериментально показано, что эстрогены оказывают на сердечно-сосудистую систему как прямой эффект, влияя на эндотелий сосудов и кардиомиоциты, так и опосредованный эффект, посредством воздействия на липидный, углеводный обмены 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 [6, 23, 24]. Дефицит эстрогенов 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. 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 [17]. При гиперинсулинемии (ГИ) у женщин в менопаузе, не получающих заместительную гормональную терапию 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, что обеспечивает меньший риск образования артериальных тромбозов за счет действия эстрогенов [11]. Помимо этого, эстрогены способствуют повышению уровня липопротеидов высокой плотности (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, оказывая комплексное воздействие на сердечно-сосудистую систему, приводит к эндотелиальной дисфункции, повышению уровня АД, гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и к ремоделированию сосудистой стенки, способствует смещению равновесия в системе тромбообразование-фибринолиз, тем самым, повышает риск развития кардиоваскулярных заболеваний.

Ожирение как компонент МС. Его вклад в патогенез кардиоваскулярной патологии у женщин. Установлено, что риск развития заболеваний, ассоциированных с ожирением, в значительной степени определяется особенностями распределения жировой ткани в организме [11]. Важно также, что инсулинорезистентность встречается у 88% больных с андронидным 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 [25]. 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 [26]. В жировой ткани происходит внегонадный синтез эстрогена и эстрадиола из андростендиона и тестостерона соответственно, нарушающийся при ожирении и, особенно, при наступлении менопаузы, впоследствии приводящий к развитию гиперпластических процессов в эндометрии [11, 27, 28]. Показано, что при менопаузальном метаболическом синдроме снижается уровень глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), что способствует гиперандрогении, увеличению уровня свободного тестостерона в сыворотке крови [7, 11, 16]. У женщин низкий уровень глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), ассоциирован с общим и абдоминальным ожирением [29], с ИР, ГИ и нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) [30], высоким уровнем триглицеридов (ТГ) и низким уровнем ЛПВП [29, 31]. Уровень ГСПС наиболее полно отражает тяжесть гормональных и метаболических нарушений у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) [7], а у женщин репродуктивного возраста, по мнению S. Najam et al., (2003) также может служить предиктором количества компонентов МС [32].

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 [7, 33]. Абдоминальный жир метаболически активен за счет свободных жирных кислот (СЖК) и вырабатываемых им «адипоцитокинов», таких как лептин, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкины-1, 6, 8 (ИЛ-1, 6, 8), ингибитор активатора плазминогена I типа (ИАП-I), протеин-стимулятор ацилирования, ангиотензин II (АГ II), резистин, адипсин, белок, родственник протеину agouti, трансформирующий фактор роста- β (ТФР- β), адипофилин, адипонектин, перилипид [7, 34]. D. Lamers et al. выявили повышенную секрецию дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) из эксплантатов жировой ткани больных ожирением и ее положительную корреляцию с объемом адипоцитов и показателями МС, в связи с чем было предложено ДПП-4 отнести также к адипоцитокинам [35]. Необходимо отметить, что при МС липоциты секретируют ФНО- α , ИЛ-1, 6, 8, приводящие к увеличению уровня С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови, сегодня рассматриваемого как независимого предиктора сердечно-сосудистой заболеваемости в популяции [36], последний совместно с ИАП-I и ТФР- β способствует сдвигу гемостатических-антигемостатических механизмов [6, 7]. 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 [6, 18]. У женщин с СПКЯ также было выявлено повышение провоспалительного цитокина — ИЛ-18 [37]. Усиленная выработка в адипоцитах ангиотензиногена и АГ II приводят к АГ и сердечно-сосудистым осложнениям МС. ФНО- α (кахексин) 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- α способствует гиперлептинемии, а у лиц с ослож-

ненным МС участвует в формировании сердечной недостаточности. Показана высокая взаимосвязь уровня ФНО- α с изменениями липидного гомеостаза при МС независимо от количества его компонентов, в связи с чем предложено рассматривать ФНО- α как ранний маркер воспалительной реакции у лиц с доклиническими проявлениями ССЗ [38].

На сегодняшний день «защитником организма» от развития МС рассматривается противовоспалительный, секретируемый адипоцитами, цитокин — адипонектин. При МС его концентрация снижается обратно пропорционально 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, СД 2 типа, дислипидемии и ишемической болезни сердца [6, 34]. Экспериментально показаны антиатерогенные свойства адипонектина (прямая корреляция его уровня в плазме крови с ЛПВП и обратная — с коэффициентом атерогенности) [39, 40]. В работе Е. С. Скудаевой (2011) показано снижение уровня адипонектина на фоне ИР у женщин как с НТГ, так и при СД 2 типа, в отличие от мужчин, у которых отмечались подобные изменения только при наличии СД 2 типа [41]. Гипоадипонектинемия у женщин с абдоминальным ожирением сегодня рассматривается как предиктор развития МС [42].

Вклад лептина в формирование сердечно-сосудистой патологии у женщин. На сегодняшний день лептин является наиболее изученным адипоцитокином. Лептин — пептидный гормон, в большей части секретируемый адипоцитами [43], имеющий циркадную зависимость [44], основное действие которого заключается в регулировании пищевого поведения. Установлено, что рецепторы к лептину располагаются в аркуатном ядре и вентромедиальном гипоталамусе, а также имеются в периферических тканях. Полагают, что существует относительная резистентность гипоталамуса к центральному действию лептина. Данное предположение было названо *селективной лептинорезистентностью* [45]. S. Loffler и соавт. (2001) получили доказательства синтеза лептина в яичниках [46]. L. Hardie et al. (1997) в своей работе выявил, что для реализации своего периферического действия на уровне яичников лептину необходим определенный уровень лютеинизирующего гормона [47]. Показано, что у женщин уровень лептина зависит от фаз менструального цикла: в лютеиновую фазу его уровень в 1,5 раза выше, чем в фолликулиновую, и уровень лептина в течение цикла коррелирует с концентрацией прогестерона в плазме [48]. Предполагается, что с возрастом образуется «дефект» в действии лептина и его секреторной функции. Экспериментальные исследования показали, что введение лептина женщинам старше 50 лет не приводит к стимуляции расходования энергии. Концентрации лептина в крови меняются в различные возрастные периоды (высокие концентрации наблюдаются до наступления менархе с последующим снижением и повторным нарастанием с периода половой зрелости и вплоть до менопаузы) [26]. Существует мнение, что при МС некоторые эффекты лептина усилены, другие невозможны за счет генетических дефектов. Larsson и соавт. (1996) высказали предположение о том, что лептин сигнализирует о чувствительности к инсулину, передавая сигнал от адипоцитов к β -клеткам поджелудочной железы для дальнейшей стимуляции инсулина [49]. Гиперлептинемия всегда сопровождает МС. Однако экспериментально установлено, что уровень лептина в крови при МС и МС в сочетании с СД

2 типа у женщин значительно выше, чем у мужчин при аналогичной патологии [50]. Полагают, что лептин за счет ингибирования экспрессии инсулиновой матричной рибонуклеиновой кислоты и секреции инсулина может вносить свой вклад в развитие ИР [51]. Однако К. К. Hintz (2003) в своих экспериментах на крысах не выявил ИР при ожирении, вызванном диетой, сопровождающемся эндотелиальной дисфункцией [52]. В настоящее время считается, что кратковременная гиперинсулинемия не влияет на уровень лептина, в то время как хроническая ГИ поддерживает гиперлептинемия [53]. Обладая свойствами факторов роста, опосредованно через соматотропный гормон (СТГ) или напрямую, лептин усиливает процессы ангиогенеза, вызывает пролиферацию β -клеток поджелудочной железы через фосфорилирование митоген-активированной протеинкиназы и пролиферацию клеток гемопоэза. При МС уровень лептина коррелирует со степенью риска ССЗ, уровнем ИР и тесно связан с количеством абдоминального жира [50, 54]. Характерное для перименопаузального периода накопление количества абдоминального жира может приводить к увеличению уровня лептина, в то время как эстрогендефицитные состояния способствуют снижению его уровня [6]. Интересны взаимодействия лептина с симпатической нервной системой. Установлено, что между ними существует отрицательная обратная связь [55], однако лептин способен активировать симпатическую нервную систему на уровне гипоталамуса и стимулировать высвобождение норадреналина из мозгового слоя надпочечников. Через активацию симпатической нервной системы лептин может оказывать прессорное действие на сосудистый тонус и регуляцию АД. Однако лептин может вызывать и релаксацию периферического сосудистого русла через NO-зависимые и NO-независимые механизмы в отсутствие влияния симпатической нервной системы [56, 57]. Сегодня гиперлептинемия рассматривают как независимый предиктор инфаркта миокарда у мужчин и женщин [58, 59].

Получены данные, что гиперлептинемия может индуцировать окислительный стресс [60, 61]. В сердечно-сосудистой системе на сегодняшний день известно несколько потенциальных источников активных форм кислорода: НАДФН-оксидаза, индуцибельная синтаза оксида азота, ксантин-оксидаза и митохондриальная дыхательная цепь. Малоизвестно, посредством какого механизма лептин увеличивает образование активных форм кислорода. Существует предположение, что лептин стимулирует образование активных форм кислорода через эндотелин и НАДФН-зависимый путь. Активность индуцибельной синтазы оксида азота может привести к окислительному стрессу за счет образования большого количества NO, а экспрессия индуцибельной синтазы оксида азота стимулируется лептином [62]. Экспериментально показано, что лептин снижает уровень ЛПВП в плазме крови, ускоряя их печеночный клиренс. Обнаружена корреляция между уровнем лептина плазмы крови и окисленными ЛПНП здоровых женщин в постменопаузе. Наряду с лептином выявлена также корреляция уровня окисленных ЛПНП с общим холестерином и растворимым тромбомодулином [63].

Сегодня активно обсуждается роль параоксоназы-1 при метаболических нарушениях. Параоксоназа-1 синтезируется в гепатоцитах и секретируется в кровь, циркулируя в дальнейшем в комплексе с ЛПВП. Показано, что параоксоназа-1 оказывает антиатеросклеротическое действие, предотвращая окислительную модификацию липопротеинов плазмы крови, гидролизуя гомоцистеин-тиолактон [64]. Активность параоксоназы-1 снижена у пациентов практически со всеми факторами

сердечно-сосудистого риска, включая гиперлипидемию, ожирение, сахарный диабет и курение [65]. Активность параоксоназы-1 и уровень ЛПВП плазмы крови у пациентов 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 [62]. Предложено рассматривать сниженную параоксоназную и арилэстеразную активность сыворотки при МС как независимый фактор риска ССЗ [66]. Однако в других исследованиях данных за снижение уровней параоксоназы и арилэстеразы при МС без сопутствующего СД 2 типа и при ожирении не получено [67]. Доказано действие гиперлептинемии на агрегацию тромбоцитов, а также ее протромботический эффект. У женщин с ожирением без традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний лептин плазмы коррелировал с экскрецией с мочой 11-дигидротромбоксана В2, устойчивого метаболита тромбоксана А2 и маркера тромбоцитарной активности *in vivo* [68]. У женщин в пременопаузе наблюдается положительная корреляция между лептином и ИАП-I, не зависящая от количества туловищного жира и чувствительности к инсулину [69].

Рецепторы к лептину были выявлены на эндотелиоцитах, однако эффект лептина на функцию эндотелия остается не до конца изученным. 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 [70], с другой стороны, в концентрациях, характерных для ожирения, лептин ослабляет NO-зависимую вазодилатацию, индуцированную ацетилхолином *in vivo* и *in vitro* [71]. У женщин с ожирением уровень лептина был прямо пропорционален уровням двух маркеров повреждения эндотелия: растворимого тромбомодулина и сосудистой молекулы клеточной адгезии [72].

Лептин также оказывает свое действие и на гладкомышечные клетки сосудов. Доказано как его пролиферирующее действие, посредством прямого влияния на гипертрофию гладкомышечных клеток [73], так и опосредованное — стимулирующее ремоделирование сосудов, посредством выработки эндотелина-1 — потенциального митогена для клеток сосудов [74]. ТФР- β может быть еще одним медиатором проатерогенного эффекта лептина. Лептин стимулирует синтез ТФР- β эндотелиальными клетками, и его уровень в плазме крови коррелирует с концентрацией ТФР- β у пациентов с артериальной гипертензией [72]. ТФР- β может стимулировать рост гладкомышечных клеток и выработку внеклеточного матрикса, тем самым принимая участие в росте атеросклеротических бляшек, но, с другой стороны, ТФР- β ингибирует местную воспалительную реакцию, стимулируя фиброз и повышая стабильность бляшки. В нестабильных бляшках наблюдается снижение активности внутриклеточной передачи сигнала, стимулированного ТФР- β [61].

В отличие от жировой ткани другой локализации, висцеральная жировая ткань лучше иннервирована, имеет непосредственное сообщение с портальной системой, богата β -адренорецепторами (в частности, β_3 типа), что, в свою очередь, определяет ее низкую чувствительность к антилиполитическому действию инсулина и высокую к катехоламиновому липолитическому действию [34, 75]. Избыток СЖК усугубляет инсулинорезистентность, снижая чувствительность печени и других тканей к ин-

сулину 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- α -холестеринемии, увеличению липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и обогащению триглицеридами других липопротеинов. Избыток СЖК также обуславливает развитие ИР на уровне печени, так как нарушает связывание инсулина гепатоцитами, в дальнейшем вызывая системную ГИ, которая, в свою очередь, усугубляет периферическую ИР, вызванную также избытком СЖК посредством снижения захвата глюкозы в мышцах [75]. Замыкает «порочный» круг стеатоз печени, приводящий к дальнейшему нарастанию уровня СЖК.

В настоящее время выдвинуто предположение, что при МС неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и хроническая болезнь почек (ХБП) имеют единые механизмы развития и прогрессирования [40]. Доказано, что лептин посредством индуцирования ТФР- β , запуская процессы тканевого фиброза, вносит непосредственный вклад в развитие фиброза печеночной [76] и почечной [77] тканей. Показано, что наличие НАЖБП при МС сочетается с более значимым нарушением функции эндотелия [78], во многом определяющей интенсивность ремоделирования других органов-мишеней [40]. НАЖБП также встречается часто как у женщин с СД 2 типа, но без МС, так и у женщин с МС, но без СД 2 типа [79]. НАЖБП сегодня рассматривают как один из ранних предвестников развития атеросклероза у пациентов с ИР [80, 81]. 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. Предполагается, что атерогенный эффект НАЖБП связан с усилением процессов перекисного окисления липидов в гепатоцитах, приводящих через ряд последовательных стадий к увеличению синтеза высокоатерогенных ТГ и ЛПНП [80].

Вклад дислипидемии в развитие метаболических нарушений и ее влияние на ССС. Дислипидемия при абдоминально-висцеральном ожирении в период менопаузы характеризуется повышением уровня СЖК, гипертриглицеридемией, гипо- α -холестеринемией, выраженным постпрандиальным подъемом липопротеидов, богатых ТГ, повышением ЛПНП и уровня апопротеина-В. Дислипидемия как один из компонентов МС у женщин в менопаузе положительно коррелирует со степенью дефицита эстрадиола [7]. «Незанятые» эстрадиолом эстрагеновые рецепторы, расположенные в эндотелии, способствуют внедрению ЛПНП в сосудистую стенку, а ГИ способствует прохождению не только ЛПНП, но и липопротеидов промежуточной плотности (ЛППП) в стенку артерий, активирует 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 [82]. Сочетание гиперинсулинемии, повышения аполипопротеина В и фракции мелких плотных частиц ЛПНП получило название атерогенной метаболической триады. Маркерами этой триады являются окружность талии более 90 см и уровень триглицеридов более 2,3 ммоль/л. Атерогенная метаболическая

триада, как было показано в исследовании Quebec Cardiovascular Study, увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в 20 раз [83].

Подтверждена четкая взаимосвязь в постменопаузальном периоде количества висцеральной жировой ткани с уровнем триглицеридемии [84, 85], α -холестеринемии [85], гликемией натощак [85] и чувствительностью к инсулину [84, 86]. Также показано, что метаболические нарушения в ранний постменопаузальный период сопряжены с более атерогенным характером дислипидемии и более высокими показателями ГИ и ИР по сравнению с метаболическими нарушениями у пациенток в перименопаузе [87]. Выявлена положительная корреляция уровня холестерина и ТГ плазмы крови по отношению к ИМТ у женщин в перименопаузальном периоде [10]. При оценке липидного обмена у женщин в перименопаузе с МС выявлен более выраженный атерогенный характер дислипидемии в сравнении с пациентками без метаболических нарушений [88].

Вклад нарушений углеводного обмена в развитие МС и его влияние на сердечно-сосудистую систему. Вероятность развития СД 2 типа у женщин старше 45 лет в два раза выше, чем у мужчин того же возраста [89]. Проявления нарушений углеводного обмена при менопаузальном МС могут наблюдаться в виде ГИ при нормогликемии, нарушения гликемии натощак (НГН), НТГ, СД 2 типа. ГИ натощак, рассматриваемая как ранний маркер ИР, — изолированный фактор развития ИБС. Риск заболеваемости ИБС у женщин с СД 2 типа выше, чем у мужчин. Относительный риск смерти от ИБС при СД равен 1,9 у мужчин и 3,3 — у женщин [90]. P. W. Wilson et al. (1999) показал, что при сочетании трех и более метаболических факторов, таких как АГ, ожирение, гипергликемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипо- α -холестеринемия, увеличивается риск ИБС у мужчин в 2,4 раза, у женщин — в 5,9 раза [91]. Экспериментально показано, что в перименопаузе пациентки с МС имеют более высокие уровни инсулина, С-пептида, значения индекса НОМА по сравнению с женщинами без метаболических нарушений [92]. В свою очередь, нарушения углеводного обмена в составе МС в перименопаузальном периоде способствуют более атерогенному характеру дислипидемии [93].

На сегодняшний день изучение роли половых стероидов, влияющих на чувствительность к инсулину, представляет значительный интерес в связи с выявленным половым деморфизмом. Так, P. Marin et al. [94] в своей работе показал, что назначение тестостерона тучным мужчинам приводит к улучшению чувствительности к инсулину, а I. F. Godsland et al. (1992) выявил декомпенсацию толерантности к глюкозе у женщин, получающих «андрогенные» прогестины, и лиц, принимающих синтетические анаболические стероиды [95]. С. К. Buffington et al. (1991) высказал мнение, что тестостерон у женщин способствует ухудшению чувствительности к инсулину, в то время как дигидроэпиандростерон (ДЭА) — улучшает ее [96]. Однако исследования R. S. Rittmaster et al. (1993) опровергают инсулинсенситизирующее действие ДЭА у женщин [97]. Есть мнение, что низкий уровень ДЭА-сульфат коррелирует с частотой всех составляющих компонентов МС [98].

Считается, что гиперинсулинемия усиливает пролиферацию фибробластов и гладкомышечных клеток сосудов, способствуя ремоделированию миокарда и гипертрофии стенок артерий, активизирует симпато-адреналовую систему, приводящую к вазоконстрикции и увеличению сердечного выброса, увеличивает синтез ТГ, холестерина, ЛПОНП в печени, повреждающих интиму артерий, активизирует ре-

нин-ангиотензиновую систему, таким образом, увеличивает общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) и почечное сосудистое сопротивление, нарушает трансмембранные йонообменные механизмы, вызывая электролитный дисбаланс, увеличивает реабсорбцию натрия и воды [99–101]. Соответственно, все вышеперечисленное способствует развитию АГ, а в дальнейшем осложняется ИБС [7]. АГ в сочетании с абдоминальным ожирением и ИР способствует усугублению течения АГ и выраженности атерогенности гиперлипидемии [102].

Уровень гликемии поддерживается в зависимости от компенсаторных возможностей β -клеток поджелудочной железы. При снижении этих возможностей повышается уровень глюкозы в крови. Гипергликемия приводит к дисфункции β -клеток поджелудочной железы, проявляющейся в снижении или отсутствии первой фазы секреции инсулина и нарушением пульсирующей секреции инсулина. Также при СД 2 типа немаловажную роль играет снижение массы β -клеток поджелудочной железы, увеличение количества интермедиатных форм инсулина, нарушение инсулинрецепторного взаимодействия, усугубляющие ИР. 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 развития атеросклероза и ухудшению течения основного заболевания при наличии ИБС в составе МС [7, 11]. Гипергликемия и конечные продукты гликозилирования способствуют процессам ускоренного атерогенеза, поскольку приводят к снижению опосредованной эстрадиолом продукции оксида азота и увеличивают оксидативный стресс [89].

Артериальная гипертензия как компонент МС и ее вклад в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний. АГ является наиболее распространенным компонентом МС. Сегодня ее взаимосвязь с другими составляющими МС рассматривается 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 йонообменных механизмов и структурного состояния клеточных мембран [103]. Т.А. Welborn et al. в 1966 году впервые обнаружили повышение уровня инсулина в крови у больных с гипертензией, по сравнению со здоровыми лицами [104]. Т. Pollare et al. (1990) также обнаружил снижение периферической тканевой чувствительности к инсулину у лиц как с избыточной, так и с нормальной массой тела [105]. Интересен тот факт, что у лиц без АГ и при нормальной толерантности к глюкозе, родители которых страдают ГБ, выявляется ИР задолго до манифестации АГ. Однако большое количество больных без МС и с нормоинсулинемией является свидетельством того, что формирование АГ возможно и без участия инсулина. Также обсуждается связующее звено между АГ и нарушениями углеводного обмена. Одни исследователи полагают, что таким звеном является ожирение, другие — ИР. Несмотря на большое количество данных, полученных при изучении этого вопроса, единого мнения нет, так как существуют 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 СД 2 типа, а также вазодилатирующий эффект инсулина при экзогенном введении [106]. Сегодня считается, что вазодилатирующий эффект инсулина нивелируется по причине эндотелиальной дисфункции. Гемодинамической особенностью АГ при МС является повышение периферического сосудистого сопротивления и развитие гипертрофии миокарда. Однако данные Фремингемского исследования [107, 108] свидетельствуют о том, что увеличение массы левого желудочка при ожирении может наблюдаться независимо от уровня АД и других гемодинамических факторов. Согласно принятой в настоящее время 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 симпатoadренальной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ИР, активацией провоспалительных и протромботических факторов являются основными предикторами развития ГЛЖ у данного контингента больных [109]. Для лиц с ожирением наиболее характерны эксцентрический и концентрический типы ГЛЖ, усугубляющиеся по мере прогрессирования АГ, ожирения и увеличения длительности анамнеза АГ. Экспериментально показано, что наличие метаболических нарушений у женщин с АГ в перименопаузе способствует увеличению степени ремоделирования миокарда [110].

Дисфункция эндотелия и микроальбуминурия при метаболических нарушениях и ее вклад в структуру ССЗ. Дисфункция эндотелия при МС вносит непосредственный 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 [111]. На сегодняшний день существует две точки зрения на причину эндотелиопатии при МС. С одной точки зрения, дисфункция эндотелия рассматривается как следствие основных составляющих МС [112]. С другой стороны, 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 [113]. Полагают, что это связано с недостаточной внутриутробной капилляризацией развивающихся тканей и органов. 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 с некоторым превышением референтного интервала было повышено и у женщин без МС [114]. 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 C, повышающей проницаемость клеточных мембран для белков, угнетается эндотелийзависимая вазодилатация сосудов, являющаяся проявлением эндотелиальной дисфункции, по мере нарастания которой ослабевает вазодилатация [115–119]. Дисфункция эндотелия приводит к повышению проницаемости сосудистой стенки, проявляющейся микроальбуминурией, развитием отеков и миграцией

липопротеинов под интиму сосуда, повышению адгезивности клеток крови, ремоделированию сосудов за счет миграции и пролиферации гладкомышечных клеток. Недостаточное действие эндотелиального оксида азота способствует развитию артериальной гипертензии, 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. Эндотелиальная дисфункция, по мнению некоторых исследователей, является наиболее вероятной причиной развития АГ у женщин в менопаузе [120]. СПКЯ, вне зависимости от массы тела, положительно коррелирует с развитием эндотелиальной дисфункции посредством увеличения уровня эндотелина-1 [121]. Также существует мнение, что активность гамма-глутамилтранспептидазы, являющейся маркером НАЖБП, отражает усиление свободнорадикального окисления, в частности, окислительного повреждения эндотелия [122].

Известно, что как следствие гипергликемии и дисфункции эндотелия происходит сдвиг гемостатических-антигемостатических механизмов. Повышение уровней фактора Виллебранта, ингибитора активатора тканевого плазминогена, фактора 7, фибриногена, комплексов тромбин-антитромбин, нарушение функции тромбоцитов приводят к тромбофилиям [116]. Экспериментально показана необходимость определения функции эндотелия у пациентов с МС для выявления наивысшего риска сердечно-сосудистых катастроф [123–125]. Обсуждается взаимосвязь дисфункции эндотелия и микроальбуминурии (МАУ). Одни авторы выявили, что в отсутствие клинически доказанного атеросклероза нарушение функции эндотелия коррелирует с МАУ [126], другие же отрицают взаимосвязь данных показателей у пациентов, не имеющих СД [127]. Отечественные исследователи также подтверждают наличие корреляционных связей между уровнем МАУ, сосудистым сопротивлением и упруго-эластическими свойствами сосудов [124]. 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 [128]. В своей работе M. Nakamura et al. (2004) выявил высокую распространенность микро- и макроальбуминурии у женщин (26,9% и 13,5% соответственно), а также сильную группирующую связь альбуминурии с компонентами МС и СРБ. В связи с чем было предложено рассматривать МАУ как маркер хронического вялотекущего воспаления [129]. Некоторые работы показывают, что при АГ МАУ может отражать функцию эндотелия [130]. Подтверждением вклада МАУ в структуру сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности явилось включение данного фактора в составляющие МС ВОЗ в 1999 г. Выявлена тесная связь между частотой обнаружения микроальбуминурии и курением, индексом массы тела, плазменными концентрациями холестерина и уровнем АД [130, 131]. A. Mimran et al. (1993) выявил зависимость МАУ от массы тела у лиц, страдающих АГ, не получающих гипотензивную терапию [132]. Исследования показывают, что существует наследственная предрасположенность к повышенной экскреции альбуминов с мочой [133, 134]. P. Valensi et al. (1992) обнаружили высокую частоту микроальбуминурии у лиц с ожирением, особенно среди тех, в семейном анамнезе которых имелись указания на АГ [135]. У лиц без сахарного диабета

J. Woo et al. (1992) отметил связь альбуминурии с уровнем АД и сывороточными уровнями инсулина натощак [136]. В связи с вышеперечисленными данными предполагается, что существует семейная предрасположенность к развитию микроальбуминурии, которая, возможно, сочетается с предрасположенностью к метаболическим нарушениям [131].

Таким образом, у женщин при метаболических нарушениях формирование сердечно-сосудистой патологии связано с комплексным воздействием составляющих МС, а также с эстрогенным статусом пациенток. Хотя между компонентами и существуют тесные взаимосвязи, роль каждого из них в настоящее время рассматривается неоднозначно. В частности, на сегодняшний день наибольший интерес представляют механизмы влияния составляющих МС друг на друга, а также непосредственный вклад каждого отдельного компонента в формирование сердечно-сосудистой патологии. Несмотря на огромное количество данных, полученных при изучении МС, критерии его диагностики на сегодняшний день являются предметом широкой дискуссии, поскольку до настоящего момента не существует единого мнения о первопрочине метаболических нарушений в патогенезе МС. В настоящее время разрабатываются наиболее оптимальные критерии постановки диагноза «Метаболический синдром», накапливается информация об этиопатогенезе и клинко-патогенетических взаимосвязях компонентов МС.

Литература

1. Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control / eds S. Mendis, P. Puska, B. Norrving. Geneva: World Health Organization, 2011. P. 164.
2. Spenser C. P., Godsland I. F., Stevenson C. Is there a menopause metabolic syndrome? // *Gynecol. Endocrinol.* 1997. N 11. P. 341–345.
3. Подзолкова Н. М., Подзолков В. И., Дмитриева Е. В., Никитина Т. И. Формирование метаболического синдрома после гистерэктомии и возможность его профилактики // *Гинекология*. 2004. Т. 6, № 4. С. 167–169.
4. Сметник В. П., Ильина Л. М. Артериальная гипертензия в пери- и постменопаузе: половые особенности и роль дефицита эстрогенов (обзор литературы) // *Consilium Medicum*. 2008. Vol. 9, N 6. P. 89–93.
5. Климактерический синдром. Руководство по эндокринной гинекологии / под ред. Е. М. Вихляевой. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 1998. С. 603–650.
6. Sjoberg L., Kaaja R., Tuomilehto J. Эпидемиология артериальной гипертензии в период менопаузы // *Обзоры клинической кардиологии*. 2005, ноябрь, № 3. С. 5–16.
7. 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.
8. 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.
9. Копина М. Н. Характеристика распространенности основных составляющих метаболического синдрома в Северо-Западном регионе у женщин в перименопаузе // *Вестн. Новгородского гос. ун-та*. 2010. № 59. С. 53–56.
10. Шишанок О. Ю. Патофизиологические особенности углеводного, липидного обменов и функции эндотелия у женщин в перименопаузе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. 28 с.
11. Григорян О. Р., Андреева Е. Н., Дедов И. И. Менопаузальный синдром у женщин с нарушениями углеводного обмена: научно-практическое руководство (второе издание, дополненное). М., 2011. 75 с.
12. 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.

13. 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.
14. Шестакова И. Г. Влияние заместительной гормонотерапии препаратом Фемостон на массу тела и углеводный обмен у женщин в перименопаузе // *Проблемы репродукции*. 2001. Т. 7, № 2. С. 46–48.
15. Шишкин А. Н., Воловникова В. А. Артериальная гипертензия и метаболические нарушения в постменопаузальном периоде // *Терапевтический архив*. 2002. № 10. С. 59–62.
16. Сметник В. П., Шестакова И. Г. Современные представления о менопаузальном метаболическом синдроме // *Consilium medicum*. 2003. Т. 5, № 9. С. 543–545.
17. Григорян О. Р., Андреева Е. Н. Менопаузальный синдром у женщин с нарушениями углеводного обмена. Взгляд эндокринолога-гинеколога // *Трудный пациент*. 2007. № 9. С. 29–34.
18. Раисова А. Т. Метаболический синдром в постменопаузе // *Вестник КРСУ*. 2012. Т. 12, № 2. С. 149–151.
19. Collins P., Rosano G. et al. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в перименопаузе: консенсус европейских кардиологов и гинекологов // *Climacteric*. 2007. № 10. С. 508–526.
20. Poehlman E. T., Tchernof A. Transversing the menopause changes in energy expenditure and body composition // *Coronary Artery Dis*. 1998. Vol. 9. P. 799–803.
21. Ренина М. А. Менопаузальный метаболический синдром и ожирение // *Журнал акушерства и Женских болезней*. 2003. Т. 3, вып. 3. С. 75–84.
22. Alberti K. G. et al. Harmonizing the metabolic syndrome // *Circulation*. 2009. Vol. 120, N 16. P. 1640–1645.
23. Сметник В. П. Защитное влияние эстрогенов на сердечно-сосудистую систему // *Consilium medicum*. Экстравыпуск. 2002. С. 3–6.
24. Бритов А. Н., Быстрова М. М. Заместительная гормональная терапия в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца // *Consilium medicum*. Экстравыпуск. 2002. С. 7–10.
25. 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.
26. Подзолкова Н. М., Кузнецова И. В., Глазкова О. Л. Ожирение и репродуктивная функция женщины: учеб. пособие. М., 2006. 28 с.
27. Чернышова А. Л., Коломиец Л. А., Бочкарева Н. В., Осадчикова О. Н. Метаболический синдром, взаимосвязь с процессами канцерогенеза эндометрия // *Онкол. Ж*. 2008. № 5. С. 68–74.
28. 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.
29. Tchernof A., Toth M. J. et al. 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.
30. Sherif K., Kushner H. et al. Sex hormone-binding globulin and insulin-resistance in African-American women // *Metabolism*. 1998. Vol. 47. P. 70–74.
31. Haffner S. M., Katz S. M. et al. Association of decreased sex hormone-binding globulin and cardiovascular risk factors // *Arteriosclerosis*. 1989. Vol. 9. P. 136–143.
32. Hajamor S., Depres J. P. et al. Relationship between sex hormone-binding globulin levels and features of the metabolic syndrome // *Metabolism*. 2003. Vol. 52, N 6. P. 724–730.
33. Мищенко Т. В., Звенигородская Л. А., Варванина Г. Г. и соавт. Роль гормонов и типов пищевого поведения в развитии метаболического синдрома // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010. № 7. С. 12–19.
34. Строев Ю. И., Цой М. В., Чурилов Л. П., Шишкин А. Н. Классические и современные представления о метаболическом синдроме. Ч. 2: Патогенез // *Вестн. С.-Петерб. ун-та. Сер. 11*. 2007. Вып. 4. С. 3–14.
35. Lamers D., Famulla S. et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a novel adipokine potentially linking obesity to the metabolic syndrome // *Diabetes*. 2011. Vol. 60, N 7. P. 1917–1925.
36. 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.
37. Escobar-Morreale H. F. et al. 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, N 2. P. 806–811.

38. Юбицкая Н.С., Веремчук Л.В., Антонюк М.В. К вопросу о роли фактора некроза опухоли в формировании метаболического синдрома // Материалы 10-го юбилейного научно-образовательного форума «Кардиология». 2008. С. 120–121.
39. 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, N 2. P. 126–140.
40. Северова М.М., Сагинова Е.А., Галлямов М.Г. и др. Взаимосвязь плазменной концентрации лептина и адипонектина с поражением почек у больных метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени // 2011. № 1. С. 30–34.
41. Скудаева Е.С., Пашенцева А.В., Вербовой А.Ф. Уровни резистина, адипонектина и инсулин-резистентности у пациентов с разной степенью нарушений углеводного обмена // *Ожирение и метаболизм*. 2011. № 3. С. 57–60.
42. Беляева О.Д. Метаболический синдром у больных абдоминальным ожирением: клинические и молекулярно-генетические аспекты: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2011. 35 с.
43. Masuraki H. et al. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans // *Nat. Med*. 1997. Vol. 3. P. 1029–1033.
44. 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.
45. Correia M. L. G. et al. The concept of selective leptin resistance: evidence from Agouti yellow obese mice // *Pathophysiology Diabetes*. 2002. Vol. 51, N 2. P. 439–442.
46. Loffler S. et al. Evidence of leptin expression in normal and polycystic human ovaries // *Mol. Hum. Reprod*. 2001. Vol. 7. P. 1143–1149.
47. Hardie L. et al. Circulating leptin in women: a longitudinal study in menstrual cycle and during pregnancy // *Clin. Endocrinol*. 1997. Vol. 47. P. 101–106.
48. Сундукова Е.Л., Миняйлова Н.Н., Ровда Ю.И. Влияние лептина на клинико-метаболические процессы организма, развитие ожирения и синдрома инсулинорезистентности // *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2008. Т. 32, № 1. С. 17–22.
49. Larsson H., Elmstahl S., Ahren B. Plasma leptin levels correlate to islet function independently of body fat postmenopausal women // *Diabetes*. 1996. Vol. 45. P. 1580–1584.
50. Кондрацкая И.Н., Зак К.П., Маньковский Б.Н. и др. Уровень циркулирующего лептина в крови у больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа // *Украинский кардиологический журнал*. 2009. № 2. С. 30–33.
51. Pallet A. L. et al. Advancing age and insulin resistance: role of plasma tumor necrosis factor- α // *Amer. J. Physiol*. 1998. Vol. 275. P. 294–299.
52. Hintz K. K., Aberle N. S., Ren J. Insulin resistance induces hyperleptinemia, cardiac contractile dysfunction but not cardiac leptin resistance in ventricular myocytes // *Int. J. Obesity* 2003. Vol. 27. P. 1196–1203.
53. Ookuma M., Ookuma K., York D. Effects of leptin on insulin secretion from isolated rat pancreatic islets // *Diabetes*. 1998. Vol. 47. P. 219–223.
54. Wang J., Obici S., Morgan K. et al. Overfeeding rapidly induces leptin and insulin resistance // *Diabetes*. 2001. Vol. 50. P. 2786–2791.
55. 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.
56. 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.
57. Fruhbeck G. Pivotal role of nitric oxide in the control of blood pressure after leptin administration // *Diabetes*. 1999. Vol. 48. P. 903–908.
58. 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.
59. Чубенко Е.А., Беляева О.Д., Баранова О.А., Беркович О.А. Значение лептина в формировании метаболического синдрома (обзор) // *Проблемы женского здоровья*. 2010. Т. 5, № 1. С. 45–60.
60. Bouloumie A., Marumo T., Lafontan M. et al. Leptin induces oxidative stress in human endothelial cells // *FASEB J*. 1999. Vol. 13. P. 1231–1238.
61. Beltowski J. Leptin and atherosclerosis // *Atherosclerosis*. 2006. 189. P. 47–60.
62. 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.
63. 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. 175–80.

64. Ng C. J., Shih D. M., Hama S. Y. et al. The paraoxonase gene family and atherosclerosis // *Free Radic. Biol. Med.* 2005. Vol. 38. P.153–163.
65. 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.435–47.
66. Hashemi M., Kordi-Tamandani D. M. et al. Serum paraoxonase and arylesterase activities in metabolic syndrome in Zahedan, southeast Iran // *Eur. J. Endocrinol.* 2011. Vol. 164, N 2. P.219–222.
67. Tabur S., Torun A. N. 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, N 3. P.535–541.
68. Davi G., Guagnano M. T., Ciabattini G. et al. Platelet activation in obese women: role of inflammation and oxidant stress // *JAMA.* 2002. Vol. 288. P.2008–2014.
69. Ahima R. S., Flier J. S. Leptin // *Ann. Rev. Physiol.* 2000. Vol. 62. P.413–417.
70. Naseem K. M. The role of nitric oxide in cardiovascular diseases // *Mol. Aspects Med.* 2005. Vol. 26. P.33–65.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. Бутрова С. А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // *Русский медицинский журнал.* 2001. № 2. С. 56–60.
76. Ikejima K., Okumura K., Lang T. et al. The role of leptin in progression of non-alcoholic fatty liver disease // *Hepatology.* 2005. Vol. 33, N 2. P.151–154.
77. Wolf G., Ziyadeh F. N. Leptin and renal fibrosis // *Contrib. Nephrol.* 2006. Vol. 151. P.175–183.
78. Sciacqua A., Perticone M., Miceli S. et al. Endothelial dysfunction and nonalcoholic liver steatosis in hypertensive patients // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2010. Mar 11 [Epub ahead of print].
79. Боянов М., Бакалов Д. и соавт. Неалкогольная жировая болезнь печени у женщин с диабетом тип 2 или с метаболическим синдромом, но без диабета // *Эндокринология.* 2010. Т. 15, № 2. С. 108–116.
80. 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.
81. Звенигородская Л. А., Конев Ю. В., Ефремов Л. И. Эволюция представлений о метаболическом синдроме // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2010. № 7. С. 3–6.
82. Superko R. et al. A rapid microfluidics assay for high density lipoprotein (HDL) cholesterol and HDL subclass distribution // *Chinese J. Pathophysiology.* June, 2006. Vol. 22, N 13 (Supplement). P. 8.
83. 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. N 75. P.1189–1195.
84. 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.
85. 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. J. Obes. Relat. Metab. Dis.* 2001. Vol. 26. P.33–39.
86. 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.
87. Худякова Н. В., Шишкин А. Н., Смирнов В. В., Темная Н. В. Дислипидемия и инсулинорезистентность при метаболических нарушениях у женщин в ранней постменопаузе // *Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения: Тр. VII-й Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участ.* 2012. Т. 7, ч. I. С. 473–474.
88. Худякова Н. В., Шишкин А. Н., Смирнов В. В. Дислипидемия и метаболический синдром в перименопаузе // *Мультидисциплинарный взгляд на метаболический синдром: сб. тезисов науч.-практ.*

конф., 27–28 сентября 2012 года, Санкт-Петербург. СПб.: ФГБУ «Президентская библиотека имени Б.Н. Ельцина», 2012. С. 96–97.

89. *Bolego C., Poli A. et al.* Cardiovascular risk in diabetic women // *Curr. Atheroscler. ReP.* 2003. Vol. 5. P. 79–81.

90. *Barrett-Connor E. L., Cohn B. et al.* Why is diabetes mellitus a stronger risk for fatal ischemic heart disease in women than in man? // *JAMA.* 1991. Vol. 265. P. 627–631.

91. *Wilson P. W., Kannel W. B. et al.* Clustering of metabolic factors and coronary heart disease // *Arch. Intern. Med.* 1999. Vol. 159. P. 1104–1109.

92. Худякова Н. В., Шишкин А. Н., Смирнов В. В. Инсулинорезистентность как компонент метаболического синдрома в перименопаузе // Мультидисциплинарный взгляд на метаболический синдром: сб. тезисов науч.-практ. конф. СПб.: ФГБУ «Президентская библиотека имени Б.Н. Ельцина», 2012. С. 94–95.

93. Худякова Н. В., Шишкин А. Н., Смирнов В. В., Темная Н. В. Дислипидемия при метаболическом синдроме в сочетании с нарушениями углеводного обмена у женщин в перименопаузе // Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения: Тр. VII-й Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участ. 2012. Т. 7, ч. I. С. 472–473.

94. *Marin P., Krotkiewski M., Bjorntorp P.* Androgen treatment of middle-aged, obese men: Effects on metabolism, muscle and adipose tissue // *Eur. J. Med.* 1992. Vol. 6. P. 329–336.

95. *Godsland I. F., Walton C., Felton C. et al.* Insulin resistance? Secretion, and metabolism in users of oral contraceptives // *J. Endocrinol. Metab.* 1992. Vol. 74. P. 64–70.

96. *Buffington C. K., Givens J. R. et al.* Opposing actions of dehydroepiandrosterone and testosterone on insulin sensitivity // *Diabetes.* 1991. Vol. 40. P. 693–700.

97. *Rittmaster R. S., Deshwal N. et al.* The role of adrenal hyperandrogenism, insulin resistance, and obesity in the pathogenesis of polycystic ovarian syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993. Vol. 76. P. 1295–1300.

98. Маркова И. Б., Кичигин В. А. Роль дегидроэпиандростерона сульфата в развитии метаболического синдрома // Вестн. Чуваш. ун-та. 2011. № 3. С. 370–376.

99. *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.

100. *Huot S. J., Aronson P. S.* Na⁺-H⁺-exchanger and its role in essential hypertension and diabetes mellitus // *Diabetes Care.* 1991. Vol. 14. P. 521–535.

101. *Doria A., Fioretto P., Avogaro A. et al.* Insulin resistance associated with sodium-lithium counter-transport in essential hypertension // *Am. J. Physiol.* 1991. Vol. 261. P. 684–691.

102. 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.

103. *Feldstein C. A., Acopian M. et al.* Insuline resistance and hypertension in postmenopausal women // *J. Hum. Hypertens.* 2002. Vol. 16. Suppl. 1. P. S145–S150.

104. *Welborn T. A., Breckenridge A. et al.* Serum insulin in essential hypertension and peripheral vascular disease // *Lancet.* 1966. Vol. 1. P. 1336.

105. *Pollare T., Lithell H. et al.* Insuline resistance is a characteristic feature of primary hypertension independent of obesity // *Metabolism.* 1990. Vol. 39, N 2. P. 167–174.

106. *Kern W., Fittje A. 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.

107. *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.

108. *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.

109. *Vasan R. S.* Cardiac function and obesity // *Heart.* 2003. Vol. 89. P. 1127–1129.

110. Худякова Н. В., Шишкин А. Н., Смирнов В. В., Темная Н. В. Артериальная гипертензия и ремоделирование миокарда при метаболическом синдроме у женщин // Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения: Тр. VII-й Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участ. 2012. Т. 7, ч. I. С. 474–475.

111. Банин В. В. Механизмы обмена внутренней среды. М.: РГМУ, 2000. 378 с.

112. Шестакова М. В. Дисфункция эндотелия — причина или следствие метаболического синдрома? // Русский медицинский журнал. 2001. Т. 9, № 2. С. 88–90.

113. *Barker D. G. P., Hales S. N., Fall C. H. D. et al.* Type 2 (non-insulindepend) diabetes mellitus, hypertension hyperlipidemia (syndrome X): relation to redused fetal growth // *Diabetologia*. 1993. Vol. 36. P. 62–67.
114. *Белоцерковцева Л. Д., Коваленко Л. В. и соавт.* Дисфункция эндотелия как предиктор развития метаболического синдрома у женщин в периоде перименопаузы // *Вестник новых медицинских технологий*. 2010. Т. 17, № 1. С. 91–93.
115. *Алмазов В. А., Ситникова М. Ю., Иванов С. Г. и др.* Карведилол в лечении больных хронической сердечной недостаточностью: клинические и метаболические эффекты // *Сердечная недостаточность*. 2001. Т. 2. С. 68–70.
116. *Касаткина С. Г., Касаткин С. Н.* Значение дисфункции эндотелия у больных сахарным диабетом 2 типа (обзор) // *Фундаментальные исследования*. 2011. № 7. С. 248–252.
117. *Temelkova-Kurktschiev T., Koehler C., Henkel E.* Glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbAlc level // *Diabetes Care*. 2000. Vol. 23. P. 1830–1834.
118. *McFarlane S., Banerji M.* Insulin resistance and cardiovascular disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 86, N 22. P. 713–718.
119. *Deedwania P. C.* Diabetes and vascular disease: common links in the emerging epidemic of coronary artery disease // *Am. J. Cardiol.* 2003. Vol. 91, N 1. P. 68–71.
120. *August P., Oparil S.* Hypertension in Women // *J. Clin. End. Met.* 1999. Vol. 84, N 6. P. 1862–1866.
121. *Diamanti-Kandaraskis E. et al.* Increased endothelin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin therapy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 86, N 10. P. 4666–4673.
122. *Chang Y., Ryu S., Sung E. et al.* Nonalkoholic fatty liver disease predicts chronic kidney disease in nonhypertensive and nondiabetic Korean men // *Metabolism*. 2008. Vol. 57, N 4. P. 569–576.
123. *Шишкин А. Н., Лындина М. Л.* Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия // *Артериальная гипертензия*. 2008. Т. 14, № 4. С. 315–319.
124. *Лындина М. Л.* Клинические особенности эндотелиальной дисфункции у больных с метаболическим синдромом: дис. ... канд. мед. наук. 2010. 98 с.
125. *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.
126. *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, N 14. P. 1869–1874.
127. *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, N 1. P. 121–126.
128. *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.
129. *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, N 10. P. 919–925.
130. *Шишкин А. Н.* Дисфункция эндотелия и микроальбуминурия. Клиническое значение и терапевтические подходы. Передовые медицинские технологии практическому здравоохранению // *Материалы научно-практической конференции, посвященной 50-летию юбилею ГБ № 20*. 2008. С. 193–199.
131. *Преображенский Д. В., Маренич А. В., Романова Н. Е. и др.* Микроальбуминурия: диагностическое, клиническое и прогностическое значение (часть первая) // *Российский кардиологический журнал*. 2000. № 3. С. 56–59.
132. *Mimran A., Ribstein J.* Microalbuminuria in essential hypertension // *Clin. Exper. Hypertension*. 1993. Vol. 15, N 6. P. 1061–1067.
133. *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.
134. *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.
135. *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.
136. *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.

Статья поступила в редакцию 21 мая 2013 г.