

РЕШЁННЫЕ И ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

А.В. Барсуков¹, М.С. Таланцева², Т.С. Свеклина², О.В. Чукова², С.Б. Шустов¹

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

DECIDED AND DISCUSSIVE QUESTIONS OF TARGET ORGANS DAMAGES PATHOGENESIS IN METABOLIC SYNDROME

A.V. Barsukov¹, M.S. Talantseva², E.V. Pronina², O.V. Chukova², S.B. Shustov¹

¹ The Military medical academy, Saint-Petersburg, Russia

² North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2011

Сочетанное влияние воздействия ряда факторов внешней среды, генетических, метаболических, сосудистых нарушений приводит к развитию и неуклонному прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний. Важнейшую роль в патогенезе симптомокомплекса при метаболическом синдроме играет инсулинорезистентность. Сердце и печень являются одними из главных органов-мишеней при метаболическом синдроме. Считается доказанным факт участия рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом γ (PPAR γ), в жировом и углеводном обмене, однако механизмы влияния активации данных рецепторов на миокард и гепатоциты представляются малоизученными. Пациенты с метаболическим синдромом, имеющие признаки субклинического поражения органов-мишеней в виде гипертрофии миокарда левого желудочка и жировой дистрофии печени, нуждаются в динамическом наблюдении и активных профилактических мероприятиях, способных улучшить кардиоваскулярный прогноз.

Ключевые слова: метаболический синдром, инсулинорезистентность, гипертрофия левого желудочка, неалкогольная жировая дистрофия печени, PPAR γ -рецепторы.

The combined influence of some factors of environment, genetic, metabolic, vascular disturbances leads to development and steady progressing of cardiovascular diseases. The major role in pathogenesis of symptom complex at metabolic syndrome plays insulin resistance. Heart and liver are one of the main target organs in a metabolic syndrome. There is no doubt the fact of participation of the peroxisome proliferator-activated receptors γ (PPAR γ) in fatty and carbohydrate metabolism, however the mechanism of influence of activation of these receptors on a myocardium and hepatocytes is insufficiently known. Patients with metabolic syndrome, having signs of subclinical defeat of target organs in the form of a hypertrophy of a myocardium of the left ventricle and a fatty dystrophy of a liver need dynamic supervision and the active preventive actions, capable to improve cardio-vascular prognosis.

Key words: metabolic syndrome, insulin resistance, hypertrophy of the left ventricle, non-alcoholic fatty dystrophy of a liver, PPAR γ -receptors.

Одним из приоритетных направлений современной медицины, объединяющим интересы различных специалистов (терапевтов, кардиологов, гастроэнтерологов, эндокринологов), является изучение патогенеза и клинических проявлений метаболического синдрома (МС), имеющего широкую распространенность и безусловную социальную значимость. Согласно современным представлениям, МС включает комплекс метаболических, гемодинамических нарушений, основными клиническими проявлениями которого являются абдоминальное ожирение, сахарный диабет (СД) II типа, артериальная гипертензия (АГ), стеатогепатит [1, 2].

У пациентов с МС имеет место гиперактивность симпатической нервной системы, которая способствует развитию АГ при абдоминальном ожирении, что опосредовано повышением уровня лептина, свободных жирных кислот и инсулина. Активация симпатической нервной системы вносит свой вклад в развитие инсулинорезистентности [3]. Таким образом, при МС на сердечно-сосудистую систему воздействует целый комплекс негативных факторов, что приводит к неуклонному прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний [4].

Несмотря на существенный интерес, медико-социальную важность рассматриваемой проб-

лемы, не вполне изученным является аспект значимости как отдельных компонентов кардио-метаболического синдрома, так и их сочетания, в отношении прогнозирования риска осложнений сердечно-сосудистых заболеваний и преждевременной смерти [5].

Инсулинорезистентность как основа патогенеза метаболического синдрома

До настоящего времени активно продолжается дискуссия о патогенетических особенностях МС. Неоднозначность представлений о причинности метаболических нарушений предполагает наличие множества факторов, предрасполагающих к т.н. метаболической восприимчивости (уязвимости). По мнению некоторых авторов [6], к числу таковых относятся генетические дефекты инсулярных сигнальных путей, участвующих в транспорте глюкозы в клетку, нарушения функционального состояния жировой ткани, митохондриальная дисфункция, малоподвижный образ жизни, избыточное питание, пожилой возраст, влияние различных лекарственных препаратов.

Инсулинорезистентность играет важнейшую роль в патогенезе симптомокомплекса при МС. Термин «инсулинорезистентность» предполагает дефект взаимоотношений генетических факторов (изменение рецепторных и пострецепторных механизмов передачи сигнала инсулина) и факторов внешней среды (гиподинамия, избыточное питание, излишнее употребление алкоголя и др.), результатом чего является отсутствие подавления гликогенолиза и глюконеогенеза в печени, стимуляции поглощения и утилизации глюкозы в жировой и мышечной тканях. Следствием данных процессов выступает компенсаторная гиперинсулинемия, которая, в свою очередь, приводит к блокаде инсулиновых рецепторов с последующим замедлением процессов липолиза, депонированием экзогенных жиров и углеводов в жировой ткани.

В соответствии с современными представлениями инсулинорезистентность/гиперинсулинемия, наблюдаемые при абдоминальном/висцеральном ожирении, СД II типа, дислипидемии, АГ, могут выступать в качестве факторов патогенеза указанных заболеваний [7]. Инсулинорезистентность ассоциируется с изменением биологического ответа органов-мишеней на инсулин. Кроме того, при МС повышен риск развития бессимптомных сердечно-сосудистых заболеваний, включая субклинический атеро-

склероз (в частности – утолщение интимы-медии сонных артерий), ремоделирование и дисфункцию миокарда левого желудочка с развитием его гипертрофии.

Инсулинорезистентность и сердце

К субклиническим повреждениям сердца при МС относят формирование гипертрофии левого желудочка и диастолической дисфункции миокарда левого желудочка, а также дилатацию левого предсердия. По данным крупных эпидемиологических исследований, гипертрофия левого желудочка служит независимым фактором риска возникновения инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности, желудочковых нарушений ритма, внезапной смерти и способствует увеличению сердечно-сосудистой смертности у больных с АГ более, чем в 2 раза [8]. В развитии гипертрофии левого желудочка имеет значение ряд факторов: фоновых (возраст, пол, рост, масса тела, генетическая предрасположенность), гемодинамических (уровень АД, объем циркулирующей крови, сосудистое сопротивление) и нейрогуморальных (ренин-ангиотензин-альдостероновая система, симпатическая нервная система, инсулин, цитокины). Компоненты МС (в частности – абдоминальное ожирение, СД типа II и дислипидемия) также ассоциируются со структурно-функциональными изменениями миокарда и сосудов. Известно, что индекс массы тела (ИМТ) служит независимым предиктором развития гипертрофии левого желудочка, особенно у мужчин, что было продемонстрировано в крупных популяционных исследованиях [9].

В зависимости от величины массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и относительной толщины его стенки (ОТС) различают четыре геометрических типа левого желудочка: нормальная геометрия левого желудочка (нормальная ММЛЖ и ОТС); концентрическое ремоделирование левого желудочка (нормальная ММЛЖ и увеличенная ОТС); концентрическая гипертрофия левого желудочка (увеличенная ММЛЖ и увеличенная ОТС); эксцентрическая гипертрофия левого желудочка (увеличенная ММЛЖ и нормальная ОТС). Целесообразность выделения геометрических типов левого желудочка объясняется их различным прогностическим значением. Механизмы развития гипертрофии левого желудочка, обусловленные инсулинорезистентностью, реализуются через прямые эффекты инсулина и инсулиноподобные факторы роста в отношении кардиомио-

цитов и миокардиальных фибробластов, а также через активацию симпато-адреналовой системы.

Как было установлено в выполненном нами ранее исследовании, пациенты с эссенциальной АГ с выраженной (42 пациента) и умеренной гипертрофией левого желудочка (32 человека) характеризовались неодинаковой степенью инсулинорезистентности [13]. При сопоставимости среднего возраста участников исследования ($56,3 \pm 3,4$ и $57,6 \pm 4,2$ лет, $p > 0,05$), величины ИМТ ($28,5 \pm 2,97$ и $26,2 \pm 1,90$ кг/м², $p > 0,05$), показателей натощаковой гликемии ($6,1 \pm 0,29$ и $5,3 \pm 0,28$ ммоль/л, $p > 0,05$), больные с выраженной гипертрофией левого желудочка (индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) – $213 \pm 15,41$ г/м²) по сравнению с лицами с умеренной гипертрофией левого желудочка (ИММЛЖ – $146 \pm 12,0$ г/м²), характеризовались достоверно большими значениями индекса НОМА-IR ($3,58 \pm 0,32$ и $1,82 \pm 0,19$ ед; $p < 0,01$).

Другими авторами [10] также была выявлена зависимость уровня инсулинемии натощак и выраженности ГЛЖ. В исследованиях было показано, что инсулинорезистентность представляет собой один из независимых факторов развития гипертрофии миокарда [11]. Sundstrum J. et al. [2000] установили связь гиперинсулинемии с концентрическим характером ремоделирования миокарда. Полученные нами данные в этом контексте существенны, поскольку именно пациенты, имевшие максимальный уровень секреции инсулина, характеризовались наибольшей массой концентрически измененного миокарда левого желудочка. При этом количество больных с нарушениями углеводного обмена (СД II типа, нарушенная толерантность к глюкозе) было сопоставимо среди пациентов с выраженной и умеренной гипертрофией левого желудочка [13]. Таким образом, у пациентов с МС доминирует прогностически неблагоприятный тип геометрии – концентрическая гипертрофия левого желудочка.

Инсулинорезистентность, ожирение и печень

В условиях инсулинорезистентности и абдоминального ожирения печень также выступает в роли органа-мишени: развитие неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) наблюдается практически в 100% случаев. Наиболее частым проявлением НАЖБП является стеатоз печени, однако, по данным многих авторов, почти в половине случаев диагностируется неалкогольный стеатогепатит [14].

В качестве современной модели патогенеза НАЖБП предложена теория «двух ударов» – первым ударом служит развитие жировой дистрофии, вторым – стеатогепатита. При ожирении, особенно висцеральном, увеличивается поступление в печень свободных жирных кислот и развивается стеатоз печени, что рассматривается как «первый удар». Как известно, адипоциты висцеральной жировой ткани имеют более интенсивное капиллярное кровоснабжение, значительную иннервацию и непосредственное сообщение с системой воротной вены. Метаболическая активность адипоцитов определяется высокой чувствительностью к липолитическому действию катехоламинов и низкой чувствительностью к антилиполитическому действию инсулина, продукцией ряда веществ, принимающих непосредственное участие в липидном и других видах обменов (адипонектин, резистин, лептин, эстрогены, ангиотензиноген и др.). Висцеральная жировая ткань принимает активное участие в липогенезе, липолизе опосредованно через нейрогенные гормональные сигналы (β 3-адренергические рецепторы), сигналы циркулирующих гормонов, важнейшим из которых является инсулин. Именно при абдоминальном ожирении наблюдается избыточное поступление свободных жирных кислот через порталный тракт, почти в 30 раз превышающее их содержание при отсутствии ожирения. В итоге количество жирных кислот в цитоплазме гепатоцитов резко возрастает, формируется жировая дистрофия гепатоцитов. Одновременно или последовательно развивается окислительный стресс – «второй удар» с активацией перекисного окисления липидов, формированием воспалительной реакции и развитием стеатогепатита [15].

Впервые термин неалкогольный стеатогепатит применили Ludwig и соавт. В 1980 г. авторы опубликовали данные исследования биоптатов печени с типичной морфологической картиной алкогольного гепатита у больных, не злоупотреблявших алкоголем. Клинические проявления неалкогольного стеатогепатита неспецифичны, очень часто гепатит протекает субклинически. Однако примерно в половине случаев неалкогольного стеатогепатита развиваются прогрессирующие фибротические изменения и у каждого шестого – цирроз печени [16]. В настоящее время не выявлены какие-либо клинические, лабораторные и гистологические предикторы прогрессирования поражения печени при неалкогольном стеатогепатите [17].

Таким образом, наличие абдоминального типа ожирения – неотъемлемый элемент патогенеза НАЖБП. В исследовании Dionysos study было обнаружено, что 46% больных с абдоминальным ожирением характеризуются стеатозом печени, подтвержденным гистологическими данными [18]. Являясь своеобразным маркером развития НАЖБП, абдоминальное ожирение может рассматриваться как фактор, способствующий печеночной манифестации МС. Не исключено, что в скором времени к критериям МС могут быть отнесены как НАЖБП, так и неалкогольный стеатогепатит.

Печени принадлежит ведущая роль в нарушении липидного обмена при МС, поскольку основные процессы атерогенеза осуществляются на уровне гепатоцита. Кроме того, в метаболическом континууме, печень рассматривается с позиции гликогенеза, а также как орган-мишень инсулинорезистентности [19].

Инсулинорезистентность/гиперинсулинемия признаны ведущими звеньями патогенеза не только МС, но и НАЖБП [20]. Тесные патогенетические взаимосвязи МС и НАЖБП, в основе которых лежит инсулинорезистентность/гиперинсулинемия, могут являться взаимоотягчающими факторами, влияющими на течение атеросклероз-ассоциированных заболеваний. На сегодняшний день накоплено достаточно оснований, позволяющих выделить НАЖБП как независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [19].

Множественные патогенетические параллели между МС и патологией печени обуславливают частую встречаемость НАЖБП при висцеральном ожирении и АГ в сочетании с разнообразными нарушениями липидного, углеводного обменов.

Поскольку инсулинорезистентность является патогенетической основой развития НАЖБП, это определяет факт интенсификации каскада реакций, способствующих усилению синтеза атерогенных фракций липопротеинов при патологии печени.

Рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом

В настоящее время накапливаются научные данные о роли рецепторов активируемых пролифератором пероксисом (PPAR) в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и МС. Предполагается, что рецепторы семейства PPAR могут быть непосредственными участниками патогенеза атеросклероз-ассоциированных заболеваний [21].

Не вызывает сомнения факт участия рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом γ (PPAR γ), в жировом и углеводном обменах, однако механизм их влияния на состояние гепатоцитов остаётся малоизученным. Проллифераторы пероксисом относятся к суперсемейству ядерных рецепторов факторов транскрипции [22]. Способность данных рецепторов влиять на экспрессию большого числа ряда пероксисомных, митохондриальных, микросомальных, цитолитических ферментов как *in vivo*, так и *in vitro* позволяет оценить их весомый вклад в процессы регуляции энергетического гомеостаза человеческого организма [23].

Рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом делят на α , β/δ , γ субтипы. Активация PPAR-рецепторов осуществляется посредством связывания с «лигандами» малой молекулярной массы (ретиноид-Х-рецептором), с последующей стимуляцией пролиферации внутриядерных пероксисом. Данный каскад изменений сопряжен с активацией транскрипции генов, контролирующих жировой и углеводный метаболизм.

Распространенность PPAR γ -рецепторов достаточно велика в жировой ткани, миокарде, печени, клетках сосудистого русла, эндотелии сосудов, при этом отмечается превалирование PPAR γ 2 в жировой ткани и макрофагах [23]. Учитывая роль PPAR γ -рецепторов в адипогенезе и углеводном обмене, позиционируемую через их способность регулировать дифференцировку адипоцитов, резервирование триглицеридов, стимуляцию активности белка-переносчика глюкозы (GLUT-4), можно предположить взаимосвязь состояния данных рецепторов и каскада факторов, формирующих метаболический синдром. Кроме того, значимость патологических изменений гепатоцитов при развитии метаболических нарушений в рамках изучаемого синдрома позволяет рассматривать наличие взаимосвязи активности PPAR γ -рецепторов и прогрессирования изменений в печени.

Имеются указания на возможность формирования инсулинорезистентности вследствие высокопенетрантных мутаций гена PPAR γ -рецепторов. Известно также, что воздействие на экспрессию ко-активаторов PPAR γ -рецепторов 1 α (PGC1 α) может привести к развитию инсулинорезистентности, являющейся наиболее важным патогенетическим звеном формирования МС. Следовательно, с этой точки зрения метаболический синдром может быть описан как синдром резистентности к агонистам PPAR γ -рецепторов [24].

Предполагается, что угнетение PPAR γ -рецепторов при высококалорийном питании, избыточном потреблении жира ассоциировано с накоплением липидов не в адипоцитах, а в висцеральных паренхиматозных органах, в частности, в печени и поперечно-полосатых мышцах. Усиление адипогенеза в печени приводит к инсулинорезистентности, формированию стеатоза. Учитывая генез изменений, связанных с блокадой PPAR γ -рецепторов, вполне логичной представляется возможность их непосредственного вовлечения в развитие характерных патологических изменений в печени в рамках МС в присутствии воспалительных стимулов. Таким образом, PPAR γ -рецепторы выступают в роли основных факторов регуляции адипогенеза. Присутствие PPAR γ -рецепторов определено в клетках сосудистого русла, включая гладкомышечные клетки и макрофаги [Robinson E]. В активированных макрофагах экспрессия PPAR γ -рецепторов приводит к уменьшению продукции провоспалительных цитокинов и металлопротеиназ, что, возможно, оказывает антиатерогенное действие. Доказано, что PPAR γ -рецепторы также экспрессируются в сердце взрослого человека, где могут регулировать метаболические процессы, важные для клеточного выживания и индукции роста. Активация данных рецепторов в кардиомиоцитах крыс, например, показала снижение экспрессии ФНО- α на уровне транскрипции посредством частичного антагонизма активности NF- κ B. Физиологическая роль PPAR γ -рецепторов в миокарде до конца не ясна, однако в экспериментальной модели на крысах агонисты PPAR γ -рецепторов способствовали уменьшению зоны инфаркта миокарда [25]. Поскольку рецепторы семейства PPAR значимо экспрессированы в миокарде и играют важную роль в его метаболизме, актуальное дальнейшее изучение возможности использования данных рецепторов в качестве маркеров поражения и терапевтических мишеней при сердечно-сосудистых заболеваниях, метаболическом синдроме.

Выводы

Метаболический синдром с лежащей в его основе инсулинорезистентностью/гиперинсулинемией, ассоциирован с ранним и ускоренным субклиническим поражением органов-мишеней, в частности, с концентрической гипертрофией левого желудочка и неалкогольной жировой болезнью печени. Генетически детерминированная и/или приобретенная функциональная недоста-

точность рецепторов активации пролиферации пероксисом гамма представляет собой важный элемент патогенеза инсулинорезистентности и рассматривается как потенциальный объект для терапевтических воздействий. Вопросы, касающиеся участия этих ядерных рецепторов в реализации субклинического поражения органов-мишеней у пациентов с метаболическим синдромом остаются до настоящего времени не вполне решенными.

Литература

1. Alberti K.G. et al. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A consensus Statement from the International Diabetes Federation / K.G. Alberti [et al.] // *Diabet Med.* – 2006. – № 23. – P. 469–480.
2. Кобалава, Ж.Д. Метаболический синдром: принципы лечения / Ж.Д. Кобалава, В.В. Толкачева // *РМЖ.* – 2005. – № 13 (70). – P. 451–458.
3. Ernsberger, P. Contribution of sympathetic nervous system overactivity to cardiovascular and metabolic disease / P. Ernsberger, R.J. Koletsky, J.E. Friedman // *Rev Contemp Pharmac other.* – 1998. – № 9. – P. 411–428.
4. Bonora, E. Carotid atherosclerosis and coronary heart disease in the metabolic syndrome: Prospective data from the Bruneck study / E. Bonora, S. Kiechl, J. Willeit [et al.] // *Diabetes Care.* – 2003. – № 26. – P. 1251–1257.
5. Franks, P.W. Metabolic syndrome and early death: getting to the heart of the problem / P.W. Franks, T. Olsson // *Hypertension.* – 2007. – № 49. – P. 10–12.
6. Grundy, S.M. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association / S.M. Grundy [et al.] // *National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. Circulation.* – 2005. – № 112. – P. 2735–2752.
7. Sowers, J.R. Insulin resistance and hypertension. / J.R. Sowers [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2004. – № 286. – H1597–1602.
8. Mancia, G. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage and prognosis / G. Mancia [et al.] // *Hypertension.* – 2007. – № 49. – P. 40–47.
9. Schirmer, H. Prevalence of left ventricular hypertrophy in general population. The Tosmo Study / H. Schirmer, P. Lund, K. Rassmussen // *Eur Heart J.* – 1999. – Vol. 20. – P. 429–438.
10. Конради, А.О. Структурно-функциональные параметры миокарда у больных гипер-

тонической болезнью в зависимости от массы тела, типа ожирения и состояния углеводного обмена / А.О. Конради, А.В. Жукова, Т.А. Винник [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2002. – Т. 8, № 2. – С. 12–16.

11. *Watanabe, K.* Effect of insulin resistance on left ventricular hypertrophy and dysfunction in essential hypertension / K. Watanabe, M. Sekiya, T. Tsuruoka, J. Funada, H. Kameoka // J Hypertens. – 1999. – Vol. 17. – P.1153–1160.

12. *Sundstrum, J.* Left ventricular concentric remodeling rather than left ventricular hypertrophy related to insulin resistance syndrome in the elderly / J. Sundstrum, L. Lind, N. Nystrum [et al.] // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P. 2595–2600.

13. *Barsukov, A.* Concentric and excentric left ventricle hypertrophy in essential hypertension: Echocardiographic data / A. Barsukov [et al.] // J. Hypertens. – 2008. – Vol. 26 (suppl. 1). – P. S414.

14. *Драпкина, О.М.* Справочник поликлинического врача / О.М. Драпкина. – 2008. – № 3. – С. 77–80.

15. *Корнеева, О.Н.* Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома / О.Н. Корнеева [и др.] // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2005. – № 4. – Р. 24–27.

16. *Климов, А.Н.* Липиды, липопротеиды и атеросклероз / А.Н. Климов, Н.П. Никульчева. – СПб.: Питер Пресс, 1995. – 304 с.

17. *Драпкина, О.М.* Неалкогольный стеатогепатит. Рациональная гепатопротекция / О.М. Драпкина // Медицинский вестник. – 2006. – № 42. – С. 14–15.

18. *Bedogni, G.* Incidence and natural course of fatty liver in the general population: the Dionysos

study / G. Bedogni, L. Miglioli, F. Masutti [et al.] // Hepatology. – 2007/ – № 46 (5). – P. 1387–1391.

19. *Tarquini, R.*, Nonalcoholic fatty liver disease: a new challenge for cardiologists / R. Tarquini, C. Lazzeri, M. Boddi // G Ital Cardiol (Rome). – 2010. – № 11 (9). – P. 660–669.

20. *Abdelmalek, M.F.* Nonalcoholic fatty liver disease as a complication of insulin resistance / M.F. Abdelmalek, A.M. Diehl // Med Clin North Am. – 2007. – № 91. – P. 1125–1149.

21. *Asai, T.* Combined therapy with PPARα agonist and l-carnitine rescues lipotoxic cardiomyopathy due to systemic carnitine deficiency / T. Asai, K. Okumura, R. Takahashi [et al.] // Cardiovascular Res. – 2006. – № 70. – P. 566–577.

22. *Robinson, E.* Significance of peroxisome proliferator-activated receptors in the cardiovascular system in health and disease / E. Robinson, D. Grieve // Pharmacol Ther. – 2009. – № 122. – P. 246–263.

23. *Desvergne, B.* Be Fit or Be Sick: Peroxisome Proliferator-Activated Receptors Are Down the Road / B. Desvergne, L. Michalik, W. Wahli // Molecular Endocrinol. – 2004. – № 18 (6). – P. 1321–1332.

24. *Барсуков, А.В.* Кардиометаболический синдром: насколько важна в реальной клинической практике активация PPARγ-рецепторов? / А.В. Барсуков // Артериальная гипертензия. – 2008. – Т. 14, №1. – С.116–124.

25. *Dewald, O.* Downregulation of peroxisome proliferator-activated receptor-α gene expression in a mouse model of ischemic cardiomyopathy is dependent on reactive oxygen species and prevents lipotoxicity / O. Dewald, S. Sharma, J. Adroque [et al.] // Circulation. – 2005. – № 112. – P. 407–415.

М.С. Таланцева

e-mail: selmarina07@rambler.ru