

ВЛИЯНИЕ МАРКЕРОВ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ НА РАЗВИТИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

© Белоусова О.Н., Чупаха М.В.

Белгородский государственный национальный исследовательский университет (НИУ «БелГУ»)
Россия, 308015, Белгородская область, г. Белгород, ул. Победы, 85

Метаболический синдром в настоящее время остается одной из актуальных проблем медицины, так как он вносит свой решающий вклад в развитие сердечно-сосудистых заболеваний и церебральных осложнений. Другая немаловажная проблема современной медицины – артериальная гипертензия, которая является одним из составных критериев метаболического синдрома, механизм развития которой обусловлен нарушением в работе ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, симпатoadреналовой системы, повышенным содержанием провоспалительных цитокинов, а также дисбалансе в системе адипокинов. Жировая ткань сейчас выступает не просто как структура, обеспечивающая наш организм только энергией, а сейчас она выступает органом эндокринной системы, продуцирующей большое количество метаболически активных веществ. Установлено, что у больных с метаболическим синдромом повышены уровни провоспалительных цитокинов: моноцитарного хемотаксического белка-1, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли- α . Считается, что эти цитокины синтезируются макрофагами жировой ткани и участвуют в патогенезе метаболического синдрома. Окислительный стресс может вызвать формирование инсулинорезистентности адипоцитов. Патогенез окислительного стресса адипоцитов при метаболическом синдроме до сих пор остается загадкой. Эти знания были бы очень полезны при разработке новых подходов к терапии метаболического синдрома. Учитывая значительное воздействие хемокинов при метаболическом синдроме на развитие системного воспаления, инсулинорезистентности и артериальной гипертензии, перед учеными стоит важная задача не только описать действия отдельных хемокинов при гипертонии, но и охарактеризовать, как воздействие на один хемокин модулирует экспрессию и/или функцию других хемокинов и их родственных рецепторов.

Ключевые слова: ожирение; артериальная гипертензия; инсулинорезистентность; системное воспаление; адипокины; цитокины; Метформин.

Белоусова Оксана Николаевна – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры госпитальной терапии медицинского института, НИУ «БелГУ», г. Белгород; главный врач, Поликлиника НИУ «БелГУ», г. Белгород. ORCID iD: 0000-0001-6862-0829. E-mail: belousova_on@bsu.edu.ru (автор, ответственный за переписку)

Чупаха Марина Владимировна – аспирант кафедры госпитальной терапии медицинского института, НИУ «БелГУ», г. Белгород; врач общей практики, Поликлиника НИУ «БелГУ», г. Белгород. ORCID iD: 0000-0003-1577-9259. E-mail: Chupakha@bsu.edu.ru

На протяжении многих лет и в настоящее время сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной летальных исходов во всем мире. Одним из самых распространенных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний является ожирение, которое приводит к многочисленным метаболическим и гемодинамическим расстройствам. Учеными установлено, что активность висцерального жира принимает участие в развитии многих патологических процессов, таких как атеросклероз, инсулинорезистентность, дисфункция эндотелия, а также эндокринных и сердечно-сосудистых заболеваниях. Частое сочетание висцерального ожирения, нарушений углеводного, липидного обмена и артериальной гипертензии, а также наличие тесной патогенетической связи между ними послужило основанием для выделения этих нарушений в самостоятельный симптомокомплекс под названием метаболический синдром (МС). Под метаболическим синдром подразумевают взаимосвязь ме-

таболических и клинических нарушений, являющихся мощными факторами риска развития сердечно-сосудистых, эндокринных и церебральных заболеваний, в основе которых лежит хроническое воспаление, инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия. В свою очередь, изучение патофизиологической роли адипокинов в развитие сердечно-сосудистой, эндокринной и церебральной патологии поможет своевременно выработать тактику ведения и лечения таких пациентов с целью ранней профилактики сердечно-сосудистых катастроф [1, 4].

ПАНДЕМИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

В настоящее время критериями метаболического синдрома, согласно российским рекомендациям, являются – абдоминальное ожирение (окружность талии >90 см для мужчин, и >80 см для женщин) в сочетании как минимум с двумя

из следующих критериев: дислипидемия (повышение ТГ >1,7 ммоль/л, снижение ЛПВП <1,03 ммоль/л у мужчин и <1,29 у женщин); повышение артериального давления >130/85 мм рт. ст.; повышение глюкозы венозной крови натощак >5,6 ммоль/л; выявленный ранее СД 2 типа или нарушение толерантности к глюкозе [1].

Метаболический синдром широко распространен как в развитых, так и в развивающихся странах. Например, в США этот синдром встречается у 33% взрослого населения. В Германии метаболический синдром встречается у 19,4% женщин и 30,2% мужчин. В России заболеваемость метаболическим синдромом у мужчин составляет 23%, а у женщин 32,4% [7, 12, 13].

Во всех эпидемиологических исследованиях распространенность метаболического синдрома увеличивается с возрастом. Это неудивительно, поскольку есть много общего в биохимических изменениях процесса старения и метаболического синдрома.

Патогенез МС интенсивно изучается уже почти 30 лет. Однако механизмы этих метаболических нарушений остаются загадкой во многих отношениях. Клинических исследований патогенеза развития данного заболевания у пациентов с ожирением немного.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МЕТАВОСПАЛЕНИЯ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

В течение последних трех десятилетий, в то время как распространенность метаболического синдрома увеличилась, наше понимание развития болезни также расширилось. Понимание важности иммунитета в метаболической регуляции лежит в основе быстро развивающейся отрасли медицины – иммунометаболизма [17].

Основную массу жировой ткани составляют белые адипоциты. В свою очередь, адипоциты белой жировой ткани выполняют функции эндокринных клеток, продуцируя большое количество биологически активных молекул, именуемых адипокинами. Наряду с хорошо известным противовоспалительным адипокином – адипонектином, в жировой ткани вырабатываются и провоспалительные адипокины, такие как фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), ИЛ-6, ИЛ-8, моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1) и другие цитокины, играющие важную роль в поддержании метаболического гомеостаза, а дисбаланс их образования приводит к развитию ожирения и ряда других патологических состояний.

При ожирении адипоциты высвобождают большое количество хемотаксических факторов,

такие как моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), ИЛ-6, СРБ и др., которые модулируют воспалительную реакцию в жировой ткани.

Но стоит отметить тот немаловажный факт, что не вся жировая ткань в нашем организме имеет одинаково выраженную метаболическую активность. Наибольший вклад в развитии метаболических нарушений и системного хронического воспаления вносит ожирение, локализованное именно висцерально. Нейроэндокринная функция висцерального жира играет главную роль в развитии инсулинорезистентности, оксидантного стресса, формировании дисфункции эндотелия, атеросклероза и, соответственно, сосудистых нарушений. При висцеральном ожирении жировая ткань подвергается патологическому ремоделированию. Нарушение адипогенеза приводит к формированию гипертрофического ожирения.

Гипертрофированные адипоциты вырабатывают большое количество провоспалительных цитокинов, включая ФНО- α , ИЛ-6, MCP-1, С-реактивный белок и др. Гипертрофия адипоцитов в сочетании со снижением васкуляризации жировой ткани, как следствие несовершенного ангиогенеза, способствует развитию выраженной гипоксии. Гипоксия является пусковым моментом в гибели адипоцитов путем ишемического некроза и апоптоза. Впоследствии это приводит к инфильтрации жировой ткани провоспалительными макрофагами (M1). Изменение макрофагов в сторону преобладания провоспалительного фенотипа в конечном итоге нарушает проведение сигналов инсулина, что соответствует инсулинорезистентности при метаболическом синдроме [4, 16, 20].

MCP-1 инициирует миграцию моноцитов в подкожно-жировую клетчатку и способствует их дифференцировке в макрофаги. Затем макрофаги дополнительно секретируют большое количество ФНО- α , увеличивая липолиз и уменьшая стимулируемый инсулином переносчик глюкозы (GLUT4), что приводит к гипергликемии, а также увеличивают биосинтез триглицеридов, что приводит к повышению их в системном кровотоке. Это событие может привести к эктопическому отложению липидов, в том числе токсичных видов жирных кислот (диацилглицерина, керамида) во многих органах и тканях, таких как поджелудочная железа, почки, кровеносные сосуды, печень, скелетные мышцы и сердце [22].

Таким образом, макрофаги, находящиеся в жировой ткани, играют важную роль в энергетическом обмене. Провоспалительные макрофаги (M1) способствуют развитию системного хронического воспаления, гипергликемии, инсули-

норезистентности, печеночного стеатоза, в то время как противовоспалительные макрофаги (M2) реализуют обратный эффект. Также активированные макрофаги (M1) в жировой ткани ингибируют экспрессию адипоцитами белка термогенина (UCP1) в бурых адипоцитах [19].

Было проведено много клинических исследований, показавших, что такие цитокины как ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8 играют немалую роль в развитие системного воспаления при атеросклерозе, ишемической болезни сердца, а также сахарного диабета 2 типа. Также были проведены некоторые клинические испытания отдельных гипотензивных препаратов по их влиянию на уровни лептина, ФНО- α , ИЛ-6. Однако мало информации по влиянию и взаимосвязи других цитокинов (MCP-1, VEGF и др.) с развитием гипертонической болезни на фоне метаболического синдрома. Также нет убедительных данных по раннему выявлению маркеров субклинического воспаления и влиянию их на развитие гипертонической болезни, сахарного диабета 2 типа у пациентов с избыточной массой тела еще на уровне доклинических проявлений.

РОЛЬ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ В РАЗВИТИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

При метаболическом синдроме висцеральное ожирение вносит немаловажную роль в развитие хронического метаболического воспаления, которое играет ведущее значение в формировании инсулинорезистентности. При таком длительно существующем процессе инсулинорезистентность вызывает компенсаторное увеличение β -клеток поджелудочной железы с развитием гиперинсулинемии. При дополнительном развитии других патогенетических процессов происходит нарушение этой компенсаторной реакции, что в дальнейшем приводит к развитию сахарного диабета 2 типа. Механизмы, задействованные в процессах компенсаторного увеличения β -клеток поджелудочной железы и прогрессирующего снижения их функциональной активности, на сегодняшний день изучены недостаточно. В качестве потенциальных триггеров, ассоциированных с ожирением, приводящих к нарушениям функции β -клеток, рассматривается целый ряд факторов, таких как глюкоксичность, стресс эндоплазматического ретикулума, окислительный стресс и др. Общим знаменателем этих механизмов является инициация и усиление воспалительных процессов при метаболическом синдроме и других сопутствующих патологиях [14, 25].

Инсулинорезистентность определяется как экспериментальное или клиническое состояние,

при котором инсулин оказывает биологический эффект ниже ожидаемого. Этот феномен обусловлен выраженным дефектом в стимулируемом инсулином поглощении глюкозы, в частности, в синтезе гликогена и, в меньшей степени, в окислении глюкозы. Эффекты инсулинорезистентности в различных тканях зависят как от физиологической, так и от метаболической функции тканей. Благодаря высокой метаболической потребности соответствующих органов инсулинорезистентность оказывает значительное влияние на скелетные мышцы, адипоциты и печеночную ткань, которые являются основными мишенями внутриклеточного транспорта глюкозы, а также углеводного и липидного обмена. На долю скелетных мышц и адипоцитов приходится около 70% и 10% стимулированного инсулином поглощения глюкозы через рецепторы GLUT 4. Инсулинорезистентность вызывает нарушение синтеза гликогена и катаболизма белков в скелетных мышцах и ингибирует активность липопротеинлипазы в адипоцитах, что приводит к увеличению высвобождения свободных жирных кислот и воспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, ФНО- α (TNF α), MCP-1, лептина и др. «Так, гиперпродукция TNF α приводит к снижению чувствительности к действию инсулина, и как следствие, изменению метаболизма глюкозы в жировой, мышечной, тканях и печени. Также установлено, что при наличии ожирения и инсулинорезистентности TNF α , синтезируемый в жировой и мышечной ткани, обнаруживается в больших количествах и обладает возможностью проявлять пара- и аутокринные свойства» [10]. Кроме того, на печень приходится 30% инсулиностимулированной утилизации глюкозы, а инсулинорезистентность приводит к нарушению выработки глюкозы и метаболизма жирных кислот в печени, что приводит к увеличению содержания триглицеридов и повышенной секреции ЛПОНП в печени [22].

ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА НА РАЗВИТИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Хотелось бы также отметить, что метаболический синдром вносит и большой вклад в развитие эндотелиальной дисфункции, определяя формирование целого перечня сердечно-сосудистых осложнений и формируя прогноз для каждого пациента.

Благодаря большому количеству исследований в клинической медицине и физиологии человека, в настоящее время становится понятным, что эндотелий сосудов является сложным и многофункциональным органом, который

выполняет иммунную, вазоконстрикторную и вазодилаторную функции. Он синтезирует большое количество биологически активных веществ, тем самым принимая активное участие в регуляции функции сосудов и поддерживая системный сосудистый гомеостаз [2, 3]. При патологических состояниях, таких как метаболический синдром, функция эндотелия нарушается с формированием эндотелиальной дисфункции (ЭД), которая характеризуется дисбалансом продукции вазодилаторов и вазоконстрикторов [2, 3, 6]. Сосудистый эндотелий является связующим фактором в возникновении и прогрессировании атеросклеротического поражения сосудов и важным фактором в развитии большого количества заболеваний как сердечно-сосудистых, так и церебральных. Поэтому в настоящее время является актуальным поиск новых, более специфичных маркеров эндотелиальной дисфункции. Таким образом, своевременное выявление факторов эндотелиальной дисфункции позволит начать соответствующую патогенетическую терапию у пациентов еще на субклиническом проявлении заболевания [10].

Установлено, что нарушенное взаимодействие между адипоцитами и эндотелиальными клетками играет ключевую роль в патогенезе ожирения и последующих метаболических нарушений. Связь адипоцитов и эндотелиальных клеток в основном происходит через сосудистые эндотелиальные факторы роста (VEGFs) и их рецепторы (VEGFR1, VEGFR2 и VEGFR3), поэтому роль этих факторов в метаболических нарушениях в последние годы находится в центре внимания зарубежных ученых. Выяснение связи между VEGFs и параметрами метаболического синдрома обладает как терапевтическим, так и профилактическим потенциалом и, как таковое, требует систематического анализа имеющихся данных [26].

Как количественные, так и качественные данные исследований показывают, что VEGF сверхэкспрессируется при наличии метаболического синдрома, особенно этот эффект выражен в случае гипертриглицеридемии. Также интересен тот факт, что гипоксия является одним из самых сильных стимулов для экспрессии VEGF [26].

В провоспалительной среде с избытком жирных кислот и/или глюкозы, как у пациентов с ожирением и инсулинорезистентностью, свойства этих белков, имеют жизненно важное значение, так как компенсаторно улучшают кровоснабжение, повышая доступность инсулина для органов-мишеней, тем самым улучшая чувствительность тканей к инсулину и инсулин-индуцированное усиление кровотока, облегча-

ющее усвоение глюкозы в органах-мишенях [23].

Способность суперсемейства VEGF увеличивать перфузию и, следовательно, улучшать доставку инсулина в жировые ткани может иметь решающее значение для диагностики и лечения инсулинорезистентности. Кроме того, эти белки могут играть определенную роль в предотвращении липотоксичности и улучшении передачи сигналов инсулина за счет регуляции поглощения жирных кислот [27].

Однако систематическая оценка результатов, касающихся метаболической роли VEGF и других медиаторов воспаления в развитии и прогрессировании инсулинорезистентности при метаболическом синдроме, не проводилась, несмотря на их клиническую значимость.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ КАК КОМПОНЕНТ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Артериальная гипертония занимает первое место по вкладу в смертность от болезней системы кровообращения и является ведущим фактором риска развития других сердечно-сосудистых заболеваний, где метаболические нарушения ускоряют прогрессирование заболевания, а наличие метаболического синдрома в совокупности с наследственной отягощенностью определяют возможность увеличения различных осложнений от данных заболеваний [5].

Артериальная гипертония также является одной из составляющих метаболического синдрома наряду с ожирением, инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией и дислипидемией. В настоящее время активно исследуются как российскими, так и зарубежными учеными и достаточно изучены показатели, определяющие нарушения вазодилатации сосудистой стенки, однако мало работ по определению участия молекул внеклеточного матрикса и ангиогенеза у пациентов с АГ на фоне метаболического синдрома. Существуют некоторые данные, в которых отмечено увеличение продукции цитокинов у многих больных с артериальной гипертонией. Стоит отметить тот факт, что фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) является одним из важных показателей нарушения функции эндотелия. В свою очередь, метаболический синдром вносит неоспоримый вклад и становится предиктором в развитии эндотелиальной дисфункции у больных с артериальной гипертонией, где повышенная продукция цитокинов и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) говорит об их взаимосвязи в патогенезе артериальной гипертонии. Эндотелиальная дисфункция, вызванная различными патогене-

тическими механизмами при артериальной гипертензии на фоне метаболического синдрома, ведет к развитию компенсаторных реакций, которые нарушают гомеостатические функции эндотелия, увеличивая его адгезивные свойства по отношению к лейкоцитам и тромбоцитам, а также повышая проницаемость и усиливая ангиогенез [5].

В одном зарубежном исследовании изучалась взаимосвязь артериальной гипертензии у пациентов с гипергликемией. По сравнению со здоровыми людьми концентрация фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) была значительно выше у пациентов с гипергликемией и артериальной гипертензией. Аналогично, артериальная гипертензия была тесно связана с повышением концентрации фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) даже по сравнению с пациентами с гипергликемией и нормальным артериальным давлением [26].

Еще одним важным компонентом метаболического синдрома является гипергликемия. В развитии гипергликемии при метаболическом синдроме участвуют многочисленные патогенетические процессы, которые возникают в результате деструкции β -клеток в поджелудочной железе, приводящей к дефициту инсулина, или в результате аномалий, вызывающих инсулинорезистентность в тканях-мишенях. Было показано, что аномальные воспалительные реакции играют важную роль в патогенезе и прогрессировании гипергликемии и инсулинорезистентности. Например, провоспалительные цитокины, включая ИЛ-6, ФНО- α , МСР-1, повышают инсулинорезистентность и ассоциируются с повышенным риском развития сахарного диабета 2 типа [15]. «Научные исследования последних лет показали, что важное значение в развитии СД2 играют цитокины, которые способствуют развитию инсулинорезистентности, причем одним из ключевых медиаторов ее развития являются факторы некроза опухоли» [9]. Также немаловажную роль в развитии инсулинорезистентности и СД 2 типа вносит лимфотоксин альфа ($Lt\alpha$), который также относится к группе факторов некроза опухоли и участвует в регуляции иммунного ответа. « $Lt\alpha$ является хемоаттрактантом для нейтрофилов, стимулирует в них образование пероксид-ионов, усиливает фагоцитоз и адгезию к эндотелию, стимулирует активность фибробластов, а также провоцирует выработку стресс-гормонов, влияет на метаболизм глюкозы» [11]. Таким образом, терапевтические методы лечения с противовоспалительными свойствами были бы полезны для пациентов с гипергликемией и инсулинорезистентностью у пациентов с метаболическим синдромом [18].

В настоящее время документально подтверждено, что окислительный стресс индуцирует инсулинорезистентность адипоцитов и увеличивает секрецию лептина, МСР-1, ИЛ-6 и ФНО- α адипоцитами [21]. Установлено, что окислительный стресс индуцирует снижение продукции адипонектина адипоцитами. Было также показано, что ожирение само по себе может вызывать окислительный стресс, который вызывает изменение внутриклеточной сигнализации в адипоцитах, что, по-видимому, и приводит к формированию инсулинорезистентности адипоцитов [8, 24].

Таким образом, в настоящее время проблема хронического системного воспаления при метаболическом синдроме, атеросклерозе и других сердечно-сосудистых заболеваниях является весьма актуальной. Давно стал ясен тот факт, что жировая ткань является нейроэндокринным органом и вырабатывает большое количество активных веществ, в том числе и различных воспалительных факторов. Многочисленные исследования показали, что увеличение жировой ткани, особенно висцеральной, связано с высоким сердечно-сосудистым риском. Это опосредовано хроническим воспалением, характеризующимся чрезмерной инфильтрацией иммунными клетками, продуцирующими большое количество адипокинов и воспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8, МСР-1 и др.), которые могут быть обнаружены системно в качестве биомаркеров хронического системного воспаления при метаболическом синдроме. Также хотелось бы отметить тот факт, что в ходе некоторых зарубежных исследований было выявлено повышение медиаторов воспаления, таких как ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, СРБ, фибриноген, уровень повышения которых был взаимосвязан с диагностированной степенью ожирения.

Поэтому, исходя из выше, сказанного становится очевидным тот факт, что при клиническом обследовании пациента с метаболическим синдромом и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями использование только рутинных методов исследования (уровень общего холестерина, ЛПНП и т.п.) у таких пациентов является малоинформативным и не всегда дает объективную оценку степени риска развития сердечно-сосудистой, эндокринной, церебральной и другой патологии.

Это свидетельствует о возникшей необходимости в дальнейшем изучении соответствующих изменений в клинических исследованиях у пациентов с артериальной гипертензией на фоне метаболического синдрома. Поэтому возникла необходимость поиска каких-либо специфических биомаркеров, которые помогли бы врачам в диагностике сердечно-сосудистых и

эндокринных осложнений еще на доклиническом этапе.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Каплунова В.Ю., Зекцер В.Ю., Виноградова Н.Н., Ильгисонис И.С., Шакарьянц Г.А., Кожевникова М.В. и др. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(5):757–764 [Belenkov Yu.N., Privalova E.V., Kaplunova V.Yu., Zektser V.Yu., Vinogradova N.N., Ilgisonis I.S., Shakar'yants G.A., Kozhevnikova M.V. et al. Metabolic syndrome: history of development, main diagnostic criteria. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(5):757–764 (in Russ.)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-757-764
2. Васина Л.В., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2017;16(1):4–15 [Vasina L.V., Petrishchev N.N., Vlasov T.D. Markers of endothelial dysfunction. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2017;16(1):4–15 (in Russ.)].
3. Воробьева Е.Н., Воробьев Р.И., Шарлаева Е.А., Фомичева М.Л., Соколова Г.Г., Казызаева А.С., Батанина И.А. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях: факторы риска, методы диагностики и коррекции. *Acta Biologica Sibirica*. 2016;2(1):21–40 [Vorobieva E.N., Vorobiev R.I., Sharlaeva E.A., Fomicheva M.L., Sokolova G.G., Kazyaeva A.S., Batanina I.A. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: risk factors, methods of diagnosis and correction. *Acta Biologica Sibirica*. 2016;2(1):21–40 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro201711741107-111
4. Дзугкоев С.Г., Дзугкоева Ф.С., Можаяева И.В., Маргиева О.И. Адипокины, ожирение и метаболические нарушения. *Современные проблемы науки и образования*. 2020;(6):201 [Dzugkoev S.G., Dzugkoeva F.S., Mozhaeva I.V., Margieva O.I. Adipokines, obesity and metabolic disorders. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2020;(6):201 (in Russ.)]. DOI: 10.17513/spno.30321
5. Исламгалева З.М., Хусаинова Л.Н., Мингазетдинова Л.Н., Муталова Э.Г. Оценка эндотелиальной дисфункции и ангиогенеза у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;(5):123 [Islamgaleeva Z.M., Khusainova L.N., Mingazetdinova L.N., Mutalova E.G. Evaluation of endothelial dysfunction and angiogenesis in patients with arterial hypertension with metabolic syndrome. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015;(5):123 (in Russ.)].
6. Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. *Казанский медицинский журнал*. 2015;96(4):659–665 [Melnikova Y.S., Makarova T.P. Endothelial dysfunction as a central link in the pathogenesis of chronic diseases. *Kazan Medical Journal*. 2015;96(4):659–665 (in Russ.)]. DOI: 10.17750/KMJ2015-659
7. Митрофанов И.М., Селятицкая В.Г., Николаев Ю.А., Лутов Ю.В. Распространенность метаболического синдрома в организованной популяции. *Клиническая медицина*. 2012;90(11):47–50 [Mitrofanov I.M., Seliatitskaia V.G., Nikolaev Yu.A., Lutov Yu.V. The prevalence of metabolic syndrome in an organized population. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2012;90(11):47–50 (in Russ.)]
8. Романцова Т.И., Сыч Ю.П. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(4):3–17 [Romantsova T.I., Sych Yu.P. Immunometabolism and meta-inflammation in obesity. *Obesity and Metabolism*. 2019;16(4):3–17 (in Russ.)]. DOI: 10.14341/omet12218
9. Сиротина С.С., Белоусова О.Н., Чурносков М.И. Роль наследственной отягощенности в характере ассоциаций генов цитокинов с формированием сахарного диабета 2-го типа. *Национальная ассоциация ученых*. 2015;2-8(7):75–78 [Sirotnina S.S., Belousova O.N., Churnosov M.I. Role of family history of associations in cytokine genes with the formation of type 2 diabetes. *Natsional'naya assotsiatsiya uchenykh*. 2015;2-8(7):75–78 (in Russ.)].
10. Степанова Т.В., Иванов А.Н., Попыхова Э.Б., Лагутина Д.Д. Молекулярные маркеры эндотелиальной дисфункции. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;(1):37 [Stepanova T.V., Ivanov A.N., Popykhova E.B., Lagutina D.D. Molecular markers of endothelial dysfunction. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2019;(1):37 (in Russ.)].
11. Чурносков М.И., Белоусова О.Н., Сиротина С.С. Изучение ассоциаций полиморфных маркеров генов факторов некроза опухоли и их рецепторов rs1800629 TNF α , rs909253 Lta, rs767455 TNFR1, rs1061624 TNFR2 с формированием сахарного диабета 2 типа. *Сахарный диабет*. 2017;20(3):166–171 [Churnosov M.I., Belousova O.N., Sirotnina S.S. Study of the associations between polymorphic markers rs1800629 TNF α , rs909253 Lta, rs767455 TNFR1, rs1061624 TNFR2 and the development of type 2 diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2017;20(3):166–171 (in Russ.)]. DOI: 10.14341/2072-0351-5845
12. Aguilar M., Bhuket T., Torres S., Liu B., Wong R.J. Prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2003–2012. *JAMA*. 2015;313(19):1973–1974. DOI: 10.1001/jama.2015.4260
13. Block A., Schipf S., Van der Auwera S., Hanne mann A., Nauck M., John U., Völzke H., Freyberger H.J. et al. Sex- and age-specific associations between major depressive disorder and metabolic syndrome in two general population samples in Germany. *Nord J Psychiatry*. 2016;70(8):611–620. DOI: 10.1080/08039488.2016.1191535

14. Böni-Schnetzler M., Meier D.T. Islet inflammation in type 2 diabetes. *Semin Immunopathol.* 2019;41(4): 501–513. DOI: 10.1007/s00281-019-00745-4
15. Chen W., Liu X., Ye S. Effects of metformin on blood and urine pro-inflammatory mediators in patients with type 2 diabetes. *J Inflamm (Lond).* 2016;(13):34. DOI: 10.1186/s12950-016-0142-3
16. Crewe C., An Y.A., Scherer P.E. The ominous triad of adipose tissue dysfunction: inflammation, fibrosis, and impaired angiogenesis. *J Clin Invest.* 2017;127(1):74–82. DOI: 10.1172/JCI88883
17. Guzik T.J., Skiba D.S., Touyz R.M., Harrison D.G. The role of infiltrating immune cells in dysfunctional adipose tissue. *Cardiovasc Res.* 2017;113(9):1009–1023. DOI: 10.1093/cvr/cvx108
18. Janikiewicz J., Hanzelka K., Kozinski K., Kolczynska K., Dobrzyn A. Islet β -cell failure in type 2 diabetes--Within the network of toxic lipids. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;460(3):491–496. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.03.153
19. Jing Y., Wu F., Li D., Yang L., Li Q., Li R. Metformin improves obesity-associated inflammation by altering macrophages polarization. *Mol Cell Endocrinol.* 2018;(461):256–264. DOI: 10.1016/j.mce.2017.09.025
20. Liu R., Nikolajczyk B.S. Tissue Immune Cells Fuel Obesity-Associated Inflammation in Adipose Tissue and Beyond. *Front Immunol.* 2019;(10):1587. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01587
21. Maslov L.N., Naryzhnaya N.V., Boshchenko A.A., Popov S.V., Ivanov V.V., Oeltgen P.R. Is oxidative stress of adipocytes a cause or a consequence of the metabolic syndrome? *J Clin Transl Endocrinol.* 2018;(15):1–5. DOI: 10.1016/j.jcte.2018.11.001
22. Ormazabal V., Nair S., Elfeky O., Aguayo C., Salomon C., Zuñiga F.A. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):122. DOI: 10.1186/s12933-018-0762-4
23. Rafii S., Carmeliet P. VEGF-B Improves Metabolic Health through Vascular Pruning of Fat. *Cell Metab.* 2016;23(4):571–573. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.03.012
24. Rudemiller N.P., Crowley S.D. The role of chemokines in hypertension and consequent target organ damage. *Pharmacol Res.* 2017;119:404–411. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.02.026
25. Ying W., Lee Y.S., Dong Y., Seidman J.S., Yang M., Isaac R., Seo J.B., Yang B.H. et al. Expansion of Islet-Resident Macrophages Leads to Inflammation Affecting β Cell Proliferation and Function in Obesity. *Cell Metab.* 2019;29(2):457–474.e5. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.12.003
26. Zafar M.I., Mills K., Ye X., Blakely B., Min J., Kong W., Zhang N., Gou L. et al. Association between the expression of vascular endothelial growth factors and metabolic syndrome or its components: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr.* 2018;(10):62. DOI: 10.1186/s13098-018-0363-0
27. Zafar M.I., Zheng J., Kong W., Ye X., Gou L., Regmi A., Chen L.L. The role of vascular endothelial growth factor-B in metabolic homeostasis: current evidence. *Biosci Rep.* 2017;37(4):BSR20171089. DOI: 10.1042/BSR20171089

Поступила в редакцию 16.02.2021

Подписана в печать 23.10.2021

Для цитирования: Белоусова О.Н., Чупаха М.В. Влияние маркеров субклинического воспаления на развитие сердечно-сосудистой патологии у больных с метаболическим синдромом. *Человек и его здоровье.* 2021;24(2):1–11. DOI: 10.21626/vestnik/2021-2/01

IMPACT OF SUBCLINICAL INFLAMMATORY MARKERS ON THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR PATHOLOGY IN PATIENTS WITH THE METABOLIC SYNDROME

© Belousova O.N., Chupakha M.V.

Belgorod National Research University (NRU "BSU")

85, Pobeda St, Belgorod, Belgorod region, 308015, Russian Federation

Metabolic syndrome currently remains one of the most pressing problems in medicine, since it makes its decisive contribution to the development of cardiovascular diseases and cerebral complications. Another important problem of modern medicine is arterial hypertension, which is one of the constituent criteria of metabolic syndrome, whose mechanism of development is due to a disruption in the work of the renin-angiotensin-aldosterone system, the sympathoadrenal system, an increased content of pro-inflammatory cytokines, as well as an imbalance in the adipokine system. Adipose tissue now acts not just as a structure that provides our body with energy only, but now it acts as an organ of the endocrine system, producing a large number of metabolically active substances. Patients with metabolic syndrome have been found to have elevated levels of proinflammatory cytokines were increased: monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α). These cytokines are thought to be synthesised by adipose tissue macrophages and are involved in the pathogenesis of the metabolic syndrome. Oxidative stress can induce insulin resistance in adipocytes. The pathogenesis of oxidative stress in adipocytes in MS is still a mystery. This knowledge would be very useful in developing new approaches to MS therapy. Given the significant effect of chemokines in MS on the development of systemic inflammation, insulin resistance, and arterial hypertension, scientists have an important task not only to describe

the actions of individual chemokines in hypertension, but also to characterize how the effect on one chemokine modulates the expression and/or function of other chemokines and their related receptors.

Keywords: obesity; arterial hypertension; insulin resistance; systemic inflammation; adipokines; cytokines; Metformin.

Belousova Oksana N. – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Hospital Therapy of the Medical Institute, NRU "BSU", Belgorod, Russian Federation; Chief Physician, Polyclinic of the NRU "BSU", Belgorod, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-6862-0829. E-mail: belousova_on@bsu.edu.ru (correspondence author)

Chupakha Marina V. – Post-Graduate Student of the Department of Hospital Therapy of the Medical Institute, NRU "BSU", Belgorod, Russian Federation; General Practitioner, Polyclinic of the NRU "BSU", Belgorod, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-1577-9259. E-mail: Chupakha@bsu.edu.ru

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

Received 16.02.2021

Accepted 23.10.2021

For citation: Belousova O.N., Chupakha M.V. Impact of subclinical inflammatory markers on the development of cardiovascular pathology in patients with the metabolic syndrome. *Humans and their Health. 2021;24(2):1–11*. DOI: 10.21626/vestnik/2021-2/01