



УДК 616.4-008.9:616.1

DOI: 10.18413/2687-0940-2020-43-4-498-508

Влияние синдрома X на развитие сердечно-сосудистой патологии (обзор литературы)

М.В. Чупаха¹, О.Н. Белоусова¹, Е.А. Кочинова²

¹ Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, г. Белгород, 308015, ул. Победы, 85

² Курский государственный медицинский университет,
Россия, г. Курск, 305041, ул. К. Маркса, 3
E-mail: Chupakha@bsu.edu.ru

Аннотация. Метаболический синдром, известный также как синдром X, определяется ВОЗ как патологическое состояние, характеризующееся абдоминальным ожирением, инсулинорезистентностью, гипертензией и гиперлипидемией. Хотя есть некоторые различия в определениях, принятых другими организациями здравоохранения, различия незначительны. Благодаря успешной победе над инфекционными заболеваниями это новое неинфекционное заболевание стало основной причиной заболеваемости и смертности не только в развитом мире, но и в слаборазвитых странах. Как подчеркивается в литературе, множественные факторы, такие как ожирение, аномальный липидный профиль и инсулинорезистентность, играют ключевую роль в возникновении сердечно-сосудистых заболеваний. В этом кратком обзоре мы представляем обновленную гипотезу о том, что инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия являются основными факторами повышенного АД при метаболическом синдроме и ожирении. Ожирение – это всемирная эпидемия, тесно связанная с развитием диабета 2 типа и ССЗ. Связанное с ожирением висцеральное и эпикардиальное ожирение являются основными причинами сердечных заболеваний у этих людей. Ожирение оказывает большое влияние на изменение артериального давления, липидного профиля и факторов, связанных с системным и сосудистым воспалением, а также эндотелиальной дисфункцией.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, гипергликемия, ожирение, Метформин, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, дислипидемия.

Для цитирования: Чупаха М.В., Белоусова О.Н., Кочинова Е.А. 2020. Влияние синдрома X на развитие сердечно-сосудистой патологии. Актуальные проблемы медицины, 43 (4): 498–508. DOI: 10.18413/2687-0940-2020-43-4-498-508.

The effect of syndrome X on the development of cardiovascular pathology (review of literature)

Marina V. Chupakha¹, Oksana N. Belousova¹, Ekaterina A. Kochinova²

¹ Belgorod National Research University,
85 Pobeda St., 308015, Belgorod, Russia;

² Kursk State Medical University,
3 K. Marx St., 305041, Kursk, Russia
E-mail: Chupakha@bsu.edu.ru

Abstract. Metabolic syndrome, also known as syndrome X, is defined by WHO as a pathological condition characterized by abdominal obesity, insulin resistance, hypertension and hyperlipidemia. While there are some differences in definitions adopted by other health organizations, the differences are minor. Successfully defeating infectious diseases, this new noncommunicable disease has become a leading cause of morbidity and mortality not only in the developed world, but also in underdeveloped countries. As highlighted in the literature, multiple factors such as obesity, abnormal lipid profiles and insulin resistance play a key role in the onset of cardiovascular disease. In this brief review, we present an

updated hypothesis that insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia are major factors in elevated blood pressure in metabolic syndrome and obesity. Obesity is a worldwide epidemic closely linked to the development of type 2 diabetes and CVD. Obesity-related visceral and epicardial obesity are the main causes of heart disease in these individuals. Obesity has a major impact on changes in blood pressure, lipid profile, and factors associated with systemic and vascular inflammation, as well as endothelial dysfunction.

Keywords: insulin resistance, hyperinsulinemia, hyperglycemia, obesity, Metformin, cardiovascular diseases, arterial hypertension, dyslipidemia.

For citation: Chupakha M.V., Belousova O.N., Kochinova E.A. 2020. Influence of syndrome X on the development of cardiovascular pathology. *Challenges in Modern Medicine*, 43 (4): 498–508 (in Russian). DOI: 10.18413/2687-0940-2020-43-4-498-508.

Сердечно-сосудистые (ССЗ) заболевания продолжают оставаться основной причиной смертности и заболеваемости во всем мире. Несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении за последние 30–40 лет, распространенность сердечно-сосудистых заболеваний продолжает увеличиваться параллельно со старением населения, постоянно растущей распространенностью ожирения и связанных с ним метаболических нарушений. Повышенное артериальное давление (АД), даже если оно не достигает определенных пороговых значений, которые считаются диагностическими для гипертонии, является основным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая повреждение сосудов, инсульт, инфаркт миокарда и сердечную недостаточность [Dai et al., 2019].

Хотя причины первичной (эссенциальной) гипертонии до конца не изучены, избыточное ожирение, по-видимому, является одним из основных факторов ее развития. Полученные данные в результате исследований на множестве популяций, показывают, что 65–75 % развития первичной гипертонии может быть связано с чрезмерным набором веса и ожирением [da Silva et al., 2020]. Однако распределение жировой ткани также не маловажно для определения влияния ожирения на АД и метаболические нарушения, такие как дислипидемия, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия и сахарный диабет.

Экспериментальные и клинические исследования предоставили убедительные доказательства того, что избыток висцерального жира несет гораздо более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений по сравнению с избытком подкожного жира [Neeland et al., 2018].

Взаимосвязь метаболических нарушений, гипертонии и сердечно-сосудистых заболеваний были описаны учеными в начале 1990-х годов, а термин «метаболический синдром» был введен в 1970-х годах [Singer, 1977].

В 1988 году Джеральд Ривен предположил, что резистентность к инсулину была ключевым фактором, лежащим в основе группы метаболических нарушений, которые включали нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), гиперинсулинемию, высокие уровни триглицеридов, липопротеинов очень низкой и низкой плотности, низкие уровни липопротеинов высокой плотности и гипертонию. Также Джеральд Ривен ввел термин «синдром X» [Reaven, 1994], чтобы подчеркнуть неизвестные особенности этой группы расстройств.

Норман Каплан добавил центральное ожирение как ключевой фактор сердечно-сосудистых заболеваний и назвал этот кластер расстройств «смертельным квартетом», состоящим из висцерального ожирения, инсулинорезистентности, гипертриглицеридемии и гипертонии [Kaplan, 1989].

Другие исследователи использовали термин «синдром инсулинорезистентности», чтобы подчеркнуть то, что, по их мнению, является первичным инициатором этих кардиометаболических нарушений.

Эксперты ВОЗ охарактеризовали метаболический синдром как «пандемию XXI века». Наличие МС в 3–6 раз повышает риск развития как СД 2 типа, так и АГ. МС ассоции-



руется с субклиническим поражением жизненно важных органов. Это проявляется в снижении фильтрационной функции почек, микроальбуминурии, повышении жесткости артерий, гипертрофии миокарда левого желудочка, диастолической дисфункции ЛЖ, увеличении размеров полости ЛЖ, утолщении стенки сонной артерии. Причем многие из этих нарушений проявляются независимо от наличия АГ. Одним из серьезных проявлений МС является неалкогольная жировая болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит.

Практически все эти изменения являются обратимыми. Ведущие российские и зарубежные ученые, занимающиеся проблемой МС, склонны рассматривать его как предстadium атеросклероза и СД типа 2. Таким образом, в основе выделения МС лежит принцип первичной профилактики нарушений гликемии, атеросклероза и его последствий.

Согласно глобальному исследованию ожирения в 195 странах, проведенному в 2015 году, 604 миллиона взрослых и 108 миллионов детей страдали ожирением. С 1980 года распространенность ожирения удвоилась в 73 странах и возросла в большинстве других. Еще большее беспокойство вызывало то, что темпы роста были еще выше при детском ожирении [Westergren et al., 2016]. Согласно этому исследованию, ожирение больше не является болезнью изобилия. Наибольший рост распространенности ожирения у молодых мужчин (25–29 лет) произошел в странах с низким социально-экономическим индексом. За последние три десятилетия распространенность заболевания возросла с 1,1 % в 1980 году до 3,85 % в 2015 году [Saklayen, 2018].

Ожирение и, в частности, чрезмерное распределение висцерального жира сопровождается несколькими изменениями на гормональном, воспалительном и эндотелиальном уровнях. Эти изменения вызывают стимуляцию нескольких других механизмов, которые способствуют развитию гипертонии и, с другой стороны, увеличивают сердечно-сосудистые заболевания.

Однако ожирение не всегда является синонимом МС. Существуют так называемые метаболически здоровые люди с ожирением (метаболически не осложненное ожирение), которые имеют высокий уровень чувствительности к инсулину и не имеют гипертонии, гиперлипидемии и других особенностей МС. Эпидемиологические исследования показывают, что метаболически здоровые люди с ожирением могут составлять значительный процент населения с ожирением [Saklayen, 2018].

Почти 70 % взрослых американцев имеют избыточный вес или страдают ожирением. Связь между увеличением массы тела и гипертонией хорошо известна.

Ожирение, гипертония из-за метаболических, эндокринных и системных гемодинамических изменений вызывает структурную сосудистую и сердечную адаптацию, которая вызывает концентрическую, эксцентрическую гипертрофию левого желудочка и электрофизиологические изменения, которые могут увеличивать риск застойной сердечной недостаточности и внезапной сердечной смерти в результате аритмий.

Жировая ткань вырабатывает большое количество провоспалительных цитокинов, которые могут быть ответственны за резистентность к инсулину, липолиз и печеночную продукцию протромботических факторов. Таким образом, хроническое воспалительное состояние, вызванное ожирением, через аномальную продукцию адипокинов приводит к эндотелиальной дисфункции и протромботическому состоянию.

Ожирение является одним из основных факторов воспаления и оксидантного стресса, которые являются основными причинами диабета и инсулинорезистентности. В частности, жировая ткань выделяет биоактивные молекулы, такие как воспалительный гормон ангиотензин II, образующийся в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС) из ее предшественника ангиотензиногена. Накопленные данные свидетельствуют о том, что РААС может служить связью между ожирением и инсулинорезистентностью.

Дисрегуляция РААС при ожирении также происходит и в других тканях, включая те, которые участвуют в регуляции глюкозы и гомеостаза всего организма, а также чувствительности к инсулину, таких как мышцы, печень, поджелудочная железа и сердце.

Открытие эндокринных и иммунных свойств адипоцитов обеспечило дальнейшее патогенетическое понимание развития МС. Было показано, что адипокины, высвобождаемые из висцеральной жировой ткани, тесно связаны с МС и ССЗ. Лептин – это адипокин, который контролирует энергетический гомеостаз, опосредованный гипоталамусом, и, как известно, стимулирует иммунные клетки. Ожирение повышает уровень лептина, и более высокий уровень лептина напрямую коррелируется с повышенным сердечно-сосудистым риском. Адипонектин является противовоспалительным и антиатерогенным адипокином, и его действие противоположно действию лептина. Адипонектин обладает антиатерогенными свойствами и снижает как сосудистую реактивность, так и пролиферацию гладких мышц, а также улучшает стабильность атеросклеротических бляшек. Адипонектин считается защитным фактором от развития диабета, гипертонии и острого инфаркта миокарда. Увеличение массы жировой ткани коррелирует со снижением уровня адипонектина и повышением уровня лептина, что в конечном итоге повышает риск ССЗ [Бабенко и др., 2019].

Повышенные уровни ЛПНП, курение, повышенное артериальное давление и диабет 1 и 2 типа являются хорошо известными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, однако инсулинорезистентность, гиперинсулинемия и гипергликемия также могут приводить к неблагоприятным сердечно-сосудистым событиям и прогнозировать их.

Многочисленные исследования, касающиеся как экспериментальных моделей на животных, так и эпидемиологических клинических данных, показывают, что мочевиная кислота в сыворотке крови может вызывать или, по крайней мере, усугублять гипертонию и заболевания почек [Ротарь и др., 2019].

Повышенный почечный кровоток в сочетании со сниженным сопротивлением почечных сосудов вызывает почечную гиперперфузию и гиперфльтрацию. Такие изменения приводят к гломеруломегалии, очаговому сегментарному гломерулосклерозу, тубулоинтерстициальному воспалению и фиброзу, который характерен для поражения почек у пациентов с ожирением и гипертонией [Чесникова и др., 2016].

Мочевая кислота индуцирует гипертензию с помощью различных механизмов, включая и последующий клеточный оксидантный стресс. Хотя высокий уровень мочевой кислоты в сыворотке крови часто ассоциируется с метаболическим синдромом, гиперурикемия не входит в число диагностических критериев, которые были предложены на международном уровне для определения этого патологического состояния.

Однако прооксидантное действие гиперурикемии может индуцировать воспаление и эндотелиальную дисфункцию, снижая доступность NO, тем самым способствуя развитию гипертонии, метаболического синдрома и сердечно-сосудистых и почечных заболеваний.

Согласно атласу диабета IDF [Ogurtsova et al., 2017], глобальная распространенность диабета составляет 8,8 % (415 млн) по состоянию на 2015 год и, как ожидается, увеличится до 10,4 % (642 млн) к 2040 году. Наибольшая распространенность диабета отмечена в североамериканском и Карибском регионах (11,5 %). Более половины всех людей с диабетом живут в Юго-Восточной Азии и западной части Тихого океана.

Распространенность заболевания все еще относительно низка в африканском регионе. Но в ближайшие 25 лет одни из самых высоких темпов роста диабета, как ожидается, будут наблюдаться в странах Африки к югу от Сахары и на Ближнем Востоке/в Северной Африке (141 и 104 % соответственно) [Saklayen, 2018].

Поскольку МС встречается примерно в три раза чаще, чем диабет, глобальная распространенность может быть оценена примерно в одну четверть мирового населения.

Другими словами, в настоящее время более миллиарда человек в мире страдают метаболическим синдромом.

Важную роль в развитии ожирения играет инсулинорезистентность. Инсулин является ключевым гормоном, который функционирует как регулятор клеточного метаболизма во многих тканях человеческого организма. Некоторые из основных метаболических эф-



фектов инсулина заключаются в стимулировании поглощения глюкозы скелетными мышцами и адипоцитами, стимулировании синтеза гликогена в скелетных мышцах, подавлении выработки глюкозы печенью и ингибировании липолиза в адипоцитах [Ormazabal et al., 2018]. Инсулинорезистентность определяется как снижение тканевого ответа на стимуляцию инсулином, при этом инсулинорезистентность характеризуется дефектами поглощения и окисления глюкозы, снижением синтеза гликогена и, в меньшей степени, способностью подавлять окисление липидов.

Инсулинорезистентность может вызвать дисбаланс в метаболизме глюкозы, что приводит к хронической гипергликемии, которая, в свою очередь, вызывает окислительный стресс и вызывает воспалительную реакцию, приводящую к повреждению клеток. Инсулинорезистентность также может изменять системный липидный обмен, что затем приводит к развитию дислипидемии [Чернина и др., 2019]. Резистентность к инсулину вызывает дисфункцию эндотелиальных клеток, снижая выработку оксида азота эндотелиальными клетками и увеличивая высвобождение прокоагулянтных факторов, приводящих к агрегации тромбоцитов.

Более 30 лет назад исследователи наблюдали, что люди с высокой концентрацией инсулина в плазме и инсулинорезистентностью часто имели более высокое АД по сравнению с людьми с нормальным уровнем инсулина [Kaplan, 1989; Ferrannini et al., 1990; Reaven, 1994]. Например, было обнаружено, что, несмотря на схожий индекс массы тела (ИМТ) и подкожный жир, люди с ожирением, чувствительные к инсулину, демонстрировали более низкие систолическое и диастолическое АД, более высокие уровни ЛПВП и более низкие триглицериды, чем их инсулинорезистентные люди с ожирением. Однако у людей с ожирением, чувствительных к инсулину, также было меньше висцерального жира по сравнению с инсулинорезистентными людьми с ожирением [Chen et al, 2015]. Многие люди с гипертонией и нормальным ИМТ могут иметь висцеральное ожирение, которое может способствовать повышению АД, а также резистентности к инсулину. Поэтому, несмотря на то, что в нескольких популяционных исследованиях сообщалось о связи между концентрацией инсулина в плазме, инсулинорезистентностью, АД и риском развития гипертонии, ожирение (особенно когда оно связано с избыточным висцеральным жиром) часто является ведущим фактором.

Клинические исследования показали, что около 50 % пациентов с гипертонической болезнью имеют сопутствующую гиперинсулинемию или гипергликемию, в то время как не менее 80 % пациентов с диабетом 2 типа имеют сопутствующую гипертензию.

Атеросклероз и метаболические нарушения, связанные с резистентностью к инсулину, метаболическим синдромом и сахарным диабетом, – все это имеет связь с основными воспалительными процессами. С-реактивный белок, маркер воспаления, оказался сильным независимым предиктором сосудистых событий. Он увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний при всех уровнях холестерина липопротеинов низкой плотности и шкале риска по шкале Фрамингема, а также усугубляет тяжесть течения метаболического синдрома. Разработка простого, стабильного, неинвазивного теста для измерения высокочувствительного СРБ предоставила клинический инструмент, который может сыграть важную роль в идентификации и оценке людей, у которых может развиваться сердечно-сосудистое или метаболическое заболевание.

Общенациональные данные США показали, что пациенты с метаболическим синдромом имели значительно повышенный уровень СРБ в плазме крови по сравнению с пациентами без метаболического синдрома. А также другие многочисленные зарубежные исследования в настоящее время подтвердили, что уровень СРБ в плазме крови повышен у пациентов с метаболическим синдромом.

Связь между функцией эндотелия и метаболизмом инсулина очень важна. Это связано с тем, что связь между инсулинорезистентностью и нарушениями эндотелиальной передачи сигналов способствует воспалению, нарушая баланс между эндотелиальными

вазодилаторными и вазоконстрикторными механизмами и увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний [Осипова и др., 2016]. Исследование, проведенное у пациентов без диабета с подозрением на дефекты миокарда, показало, что инсулинорезистентность, измеренная с помощью НОМА-IR, сильно коррелирует с эндотелиальной дисфункцией и прогностической ценностью [Westergren et al., 2016].

Метаанализ 2012 года 65 исследований, в которых участвовало 516 325 участников, показал, что инсулинорезистентность, оцениваемая с помощью индекса НОМА, является хорошим предиктором сердечно-сосудистых заболеваний [Gast et al., 2012].

Целостность функционального эндотелия – фундаментальный элемент здоровья сосудов. NO считается наиболее мощным эндогенным вазодилатором в организме, а снижение биодоступности NO является признаком эндотелиальной дисфункции.

Эндотелиальная дисфункция способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний, включая гипертензию, атеросклероз и ишемическую болезнь сердца, которые также вызваны резистентностью к инсулину [Ormazabal et al., 2018].

Повышенный риск ССЗ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа известен уже много лет [Dinesh Shah et al., 2015]. Пациенты с диабетом имеют повышенную заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых изменений, что снижает их ожидаемую продолжительность жизни примерно на 5–15 лет. Кроме того, было показано, что частота сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с диабетом 2 типа в 2–8 раз выше, чем у лиц без диабета, и это заболевание является причиной большинства смертей.

Чтобы подтвердить последнее, эпидемиологические и патофизиологические исследования показывают, что гипергликемия может быть в значительной степени причиной ССЗ. Сообщается, что глюкоза в крови является независимым предиктором атеросклероза, а уровень глюкозы в крови более 5 ммоль/л (90 мг/дл) может привести к атеросклерозу сонной артерии [Cicccone et al., 2016]. Данные долгосрочного наблюдения за пациентами с диабетом 1 и 2 типа позволяют предположить, что гипергликемия является фактором риска заболеваний, связанных с диабетом, и сердечно-сосудистых заболеваний, более того, увеличение на 1 единицу общего гликозилированного гемоглобина или HbA1C может увеличить риск сердечно-сосудистых заболеваний на 18 %. Даже при отсутствии явного диабета нарушение гомеостаза глюкозы может влиять на автономную функцию сердца, что приводит к высокому риску сердечных заболеваний [Meyer et al., 2016].

Пагубное влияние гипергликемии на кардиомиоциты можно объяснить феноменом, называемым гипергликемической памятью, который известен как длительное сохранение гипергликемического стресса даже после нормализации уровня глюкозы в крови [Белусова и др., 2019].

Колебания уровня глюкозы и гипергликемия вызывают воспалительные реакции через митохондриальную дисфункцию и стресс эндоплазматического ретикулаума [Белусова и др., 2017].

Гипергликемия также может увеличивать экспрессию провоспалительных и прокоагулянтных факторов, способствуя адгезии лейкоцитов к эндотелиальным клеткам.

Он также вызывает апоптоз и нарушает высвобождение NO, что приводит к дисфункции эндотелия. По этой причине воспаление приводит к инсулинорезистентности и дисфункции β -клеток, что еще больше усугубляет гипергликемию, которая способствует сохранению этого нарушения.

В связи с вышеизложенным, остро возникает проблема борьбы с инсулинорезистентностью. Так, препаратом первой линии является Метформин, пероральное противодиабетическое средство, который назначают данной группе пациентов.

Постоянно ведутся новые исследования по влиянию Метформина на разные органы и системы. Недавно были получены новые данные, которые свидетельствуют о том, что Метформин снижает накопление триглицеридов в гепатоцитах при НАЖБП и предотвращает онкогенез печени. Интересно, что исследования также показали, что Метформин



уменьшает объем висцерального жира, подавляет ремоделирование внеклеточного матрикса белой жировой ткани и подавляет воспаление, вызванное ожирением [Zhou et al., 2018].

По данным зарубежных исследований показано, что Метформин ингибирует вызванный АТФ оксидантный стресс и сосудистую дисфункцию. Такие доказательства были получены в данных *in vivo*, при которых у мышей с гипертензией, получавших метформин, наблюдалось снижение артериального давления и улучшение функции сосудистой реактивности. Эти результаты позволяют предположить, что Метформин является важным лекарством, которое играет решающую роль в купировании сосудистых осложнений при гипертензии [Chen et al., 2019].

Хорошо известно, что артериальная гипертензия связана с дисфункцией эндотелия сосудов. Интересно, что лечение Метформином значительно снижает САД. Эти данные согласуются с двумя исследованиями с крысами, получавшими Метформин, которые показали значительное снижение САД [Hamidi Shishavan et al., 2017]. Другое метааналитическое исследование показало, что Метформин может эффективно снижать САД у пациентов без диабета [Zhou et al., 2017]. Результаты продемонстрировали осуществимость и преимущества Метформина помимо его гликемических свойств на моделях мышей без диабета.

Клинические исследования влияния Метформина на артериальное давление (АД) показали результаты от снижения АД до неизменных цифр давления. Сообщалось также, что Метформин снижает АД у крыс со спонтанной гипертензией. Положительный эффект Метформина на АД у недиабетических гипертоников до конца еще неясен. Таким образом, молекулярные механизмы, которые определяют влияние Метформина на реакцию кровеносных сосудов в отношении снижения артериального давления, остаются не охарактеризованными.

Выводы

Метаболический синдром и ожирение – главный фактор риска множественных хронических заболеваний, включая сердечно-сосудистые заболевания. Было предложено множество гипотез, объясняющих, как избыточное ожирение увеличивает активность СНС, нечеткую функцию почек и повышает АД. Одна из гипотез, получившая распространение более 30 лет назад, заключается в том, что гиперинсулинемия и инсулинорезистентность являются основными причинами гипертензии у людей с ожирением и метаболическим синдромом. Эта гипотеза в основном подтверждается эпидемиологическими исследованиями, показывающими положительную корреляцию между концентрацией инсулина в плазме, инсулинорезистентностью и АД, а также исследованиями на грызунах.

Ожирение является одной из основных причин терапевтических неудач, и ряд исследований продемонстрировали, что тучным пациентам требуется больше антигипертензивных препаратов, чем худым гипертоникам того же пола и возраста.

Инсулин, по сути, обеспечивает комплексный набор сигналов, позволяющих найти баланс между потребностью в питательных веществах и их доступностью. Нарушение питания способствует гиперлипидемии и инсулинорезистентности, вызывая гипергликемию. Это состояние изменяет клеточный метаболизм и внутриклеточную передачу сигналов, что негативно влияет на клетки.

Гиперинсулинемия и инсулинорезистентность являются основными участниками и других нарушений, возникающих при метаболическом синдроме (например, дислипидемии), и могут повышать риск сердечно-сосудистых заболеваний, а также инициирование гипертензии при ожирении и метаболическом синдроме.

Гиперинсулинемия однозначно способствует прогрессирующему повреждению сосудов и почек, которое в долгосрочной перспективе может усугубить гипертензию и привести к дальнейшему повреждению всех органов и систем. Точные механизмы, с помощью которых

метаболический синдром способствует гипертонии и прогрессирующему поражению органа-мишени, полностью не изучены и остаются важной областью для исследований.

Необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять точный механизм между резистентностью к инсулину и ее прогрессированием до развития гипертонии, с упором на разработку новых комбинаций лекарственных препаратов, так как методы лечения, направленные на снижение инсулинорезистентности, могут способствовать уменьшению сердечно-сосудистых заболеваний.

Активация различных проатерогенных путей при МС достигает кульминации в конечном общем пути воспаления, который в конечном итоге приводит к клиническим проявлениям МС. Системный оксидантный стресс, вызванный ожирением и инсулинорезистентностью, приводит к повышенной активации нисходящих сигнальных каскадов, которые вызывают атерогенез и фиброз тканей.

Патогенетические механизмы МС сложны и до конца не выяснены. Вопрос о том, представляют ли отдельные компоненты МС самостоятельные патологии или являются проявления общего механизма, все еще остается дискуссионным.

Список литературы

1. Бабенко А.Ю., Матвеев Г.А., Алексеенко Т.И., Деревницкий И.В., Кокина М.А., Шляхто Е.В. 2019. Взаимосвязи компонентов метаболического синдрома с уровнем гормонов, вовлеченных в регуляцию метаболизма жировой ткани. Артериальная гипертензия. 25 (6): 639–652. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-6-639-652.
2. Белоусова О.Н., Королева М.В., Ильницкий А.Н., Кудашкина Е.В., Коршун Е.И., Шарова А.А., Куксова Т.В. 2019. Комплексная когнитивная реабилитация пожилых пациентов с метаболическим синдромом. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 4: 151–167.
3. Белоусова О.Н., Сатардинова Э.Е., Шамараева И.В., Паранович А.А., Гурко Г.И. 2017. Плейотропные эффекты метаболической терапии. Современные проблемы науки и образования: электрон. науч. журн. 6. Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27061>.
4. Осипова О.А., Нагибина А.И., Комисов А.А., Петрова Г.Д. 2016. Патоморфологические механизмы регуляции образования миокардиального фиброза у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца. Журнал сердечная недостаточность. 17 - 5 (98): 357–364.
5. Ротарь О.П., Колесова Е.П., Могучая Е.В., Бояринова М.А., Хромова Н.В., Алиева А.С., Васильева Е.Ю., Беляева О.Д., Баженова Е.А., Баранова Е.И., Черепанова Н.А., Дупляков Д.В., Либис Р.А., Басырова И.Р., Лопина Е.А., Душина А.Г., Солнцев В.Н., Костарева А.А., Конради А.О., Шляхто Е.В. 2019. Генетические маркеры метаболического синдрома в российской популяции (по материалам исследования ЭССЕ-РФ). Артериальная гипертензия. 25 (5): 467–477. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-467-477.
6. Чернина В.Ю., Морозов С.П., Низовцова Л.А., Блохин И.А., Ситдииков Д.И., Гомболевский В.А. 2019. Роль количественной оценки висцеральной жировой ткани сердца как предиктора развития сердечно-сосудистых событий. Вестник рентгенологии и радиологии. 100 (6): 387–94.
7. Чесникова А.И., Батюшин М.М., Терентьев В.П. 2016. Артериальная гипертензия и коморбидность: современное состояние проблемы. Артериальная гипертензия. 22 (5): 432–440. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-5-432-440.
8. Chen C., Kassan A., Castañeda D., Gabani M., Choi S.K., Kassan M. 2019. Metformin prevents vascular damage in hypertension through the AMPK/ER stress pathway. Hypertens. Res. 42 (7): 960-969. doi: 10.1038/s41440-019-0212-z. Epub Jan 21. PMID: 30664704; PMCID: PMC6571038.
9. Chen D.L., Liess C., Poljak A., Xu A., Zhang J., Thoma C., Trenell M., Milner B., Jenkins A.B., Chisholm D.J., Samocha-Bonet D., Greenfield J.R. 2015. Phenotypic characterization of insulin-resistant and insulin-sensitive obesity. J. Clin. Endocrinol. Metab., 100: 4082–4091.
10. Ciccone M.M., Cortese F., Gesualdo M., Donvito I., Carbonara S., De Pergola G. 2016. A glycemic threshold of 90 mg/dl promotes early signs of atherosclerosis in apparently healthy overweight/obese subjects. Endocr. Metab. Immune. Disord. Drug. Targets. 16 (4): 288–295. doi: 10.2174/1871530317666161205124955.



11. Da Silva A.A., do Carmo J.M., Li X., Wang Z., Mouton A.J., Hall J.E. 2020. Role of Hyperinsulinemia and Insulin Resistance in Hypertension: Metabolic Syndrome Revisited. *Can. J. Cardiol.* 36 (5): 671–682. doi: 10.1016/j.cjca.2020.02.066. Epub 2020 Feb 12. PMID: 32389340; PMCID: PMC7219403.
12. Dai S., Huang B., Zou Y., Liu Y. 2019. Associations of dipping and non-dipping hypertension with cardiovascular diseases in patients with dyslipidemia *Arch. Med. Sci.*, 15: 337–342.
13. Dinesh Shah A., Langenberg C., Rapsomaniki E., Denaxas S., Pujades-Rodriguez M., Gale C.P., Deanfield J., Smeeth L., Timmis A., Hemingway H. 2015. Type 2 diabetes and incidence of a wide range of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet.* 385 (1): 86. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60401-9.
14. Ferrannini E., Haffner S.M., Stern M.P. 1990. Essential hypertension: an insulin-resistant state *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 15 (5): 18–25.
15. Gast K.B., Tjeerdema N., Stijnen T., Smit J.W., Dekkers O.M. 2012. Insulin resistance and risk of incident cardiovascular events in adults without diabetes: meta-analysis. *PLoS ONE.* 7 (12): 52036. doi: 10.1371/journal.pone.0052036.
16. Hamidi Shishavan M., Henning R.H., van Buiten A., Goris M., Deelman L.E., Buikema H. 2017. Metformin improves endothelial function and reduces blood pressure in diabetic spontaneously hypertensive rats independent from glycemia control: comparison to vildagliptin. *Sci Rep.* 7: 10975.
17. Kaplan N.M. 1989. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension *Arch. Intern. Med.*, 149: 1514–1520.
18. Meyer M.L., Gotman N.M., Soliman E.Z., Whitsel E.A., Arens R., Cai J., Daviglius M.L., Denes P., Gonzalez H.M., Moreiras J. 2016. Association of glucose homeostasis measures with heart rate variability among Hispanic/Latino adults without diabetes: the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL) *Cardiovasc Diabetol.* 15: 45. doi: 10.1186/s12933-016-0364-y.
19. Neeland I.J., Poirier P., Despres J.P. 2018. Cardiovascular and metabolic heterogeneity of obesity: clinical challenges and implications for management *Circulation*, 137: 1391–1406.
20. Ogurtsova K., Fernandes J.D., Huang Y. 2017. IDF Diabetes Atlas: global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes research and clinical practice.* 128: 40–50. doi: 10.1016/j.diabres.2017.03.024.
21. Ormazabal V., Nair S., Elfeky O., Aguayo C., Salomon C., Zuñiga F.A. 2018. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol.* 31; 17 (1): 122. doi: 10.1186/s12933-018-0762-4. PMID: 30170598; PMCID: PMC6119242.
22. Reaven G.M. 1994. Syndrome X: 6 years later. *J. Intern. Med. Suppl.*, 736: 13–22.
23. Saklayen M.G. 2018. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 20 (2): 12. doi: 10.1007/s11906-018-0812-z. PMID: 29480368; PMCID: PMC5866840.
24. Singer P. 1977. Diagnosis of primary hyperlipoproteinemias. *Gesamte. Inn. Med.*, 32: 129–133.
25. Westergren H.U., Svedlund S., Momo R.A., Blomster J.I., Wahlander K., Rehnstrom E., Greasley P.J., Fritsche-Danielson R., Oscarsson J., Gan L.M. 2016. Insulin resistance, endothelial function, angiogenic factors and clinical outcome in non-diabetic patients with chest pain without myocardial perfusion defects. *Cardiovasc. Diabetol.* 15: 36. doi: 10.1186/s12933-016-0353-1.
26. Zhou J., Massey S., Story D., Li L. 2018. Metformin: An Old Drug with New Applications. *Int. J. Mol. Sci.* 19 (10): 2863. doi: 10.3390/ijms19102863. PMID: 30241400; PMCID: PMC6213209.
27. Zhou L., Liu H., Wen X., Peng Y., Tian Y., Zhao L. 2017. Effects of metformin on blood pressure in nondiabetic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Hypertens.* 35: 18–26.

References

1. Babenko A.Ju., Matveev G.A., Alekseenko T.I., Derevickij I.V., Kokina M.A., Shljahto E.V. 2019. Vzaimosvjazi komponentov metabolicheskogo sindroma s urovnem gormonov, vovlechennyh v reguljaciju metabolizma zhirovoj tkani [The relationship of the components of the metabolic syndrome with the level of hormones involved in the regulation of the metabolism of adipose tissue]. *Arterial'naja gipertenzija.* 25 (6): 639–652. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-6-639-652 (in Russian).
2. Belousova O.N., Koroleva M.V., Il'nickij A.N., Kudashkina E.V., Korshun E.I., Sharova A.A., Kuksova T.V. 2019. Kompleksnaja kognitivnaja rehabilitacija pozhilyh pacientov s metabolicheskim sindromom [Complex cognitive rehabilitation elderly patients with metabolic syndrome]. *Sovremennye problemy zdavoohranenija i medicinskoj statistiki.* 4: 151–167 (in Russian).

3. Belousova O.N., Satardinova Je.E., Shamaraeva I.V., Paranovich A.A., Gurko G.I. 2017. Pleiotropnye jeffekty metabolicheskoy terapii [Pleiotropic effects of metabolic therapy. Modern problems of science and education: electron]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya: jelektron. nauch. zhurn.* 6. Rezhim dostupa: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27061> (in Russian).
4. Osipova O.A., Nagibina A.I., Komisov A.A., Petrova G.D. 2016. Patomorfologicheskie mehanizmy reguljacji obrazovaniya miokardial'nogo fibroza u bol'nyh hronicheskoy serdechnoj nedostatochnost'ju na fone ishemicheskoy bolezni serdca [Pathomorphological mechanisms of regulation of the formation of myocardial fibrosis in patients with chronic heart failure on the background of ischemic heart disease]. *Zhurnal serdechnaja nedostatochnost'*. 17 - 5 (98): 357–364 (in Russian).
5. Rotar' O.P., Kolesova E.P., Moguchaja E.V., Bojarinova M.A., Hromova N.V., Alieva A.S., Vasil'eva E.Ju., Beljaeva O.D., Bazhenova E.A., Baranova E.I., Cherepanova N.A., Dupljakov D.V., Libis R.A., Basyrova I.R., Lopina E.A., Dushina A.G., Solncev V.N., Kostareva A.A., Konradi A.O., Shljahto E.V. 2019. Geneticheskie markery metabolicheskogo sindroma v rossijskoj populjácii [Genetic markers of metabolic syndrome in the Russian population] (po materialam issledovanija JeSSE-RF). *Arterial'naja gipertenzija*. 25 (5): 467–477. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-467-477 (in Russian).
6. Chernina V.Ju., Morozov S.P., Nizovcova L.A., Blohin I.A., Sitdikov D.I., Gombolevskij V.A. 2019. Rol' kolichestvennoj ocenki visceral'noj zhirovoj tkani serdca kak prediktora razvitiya serdechno-sosudistyh sobytij [The role of quantitative assessment of the visceral adipose tissue of the heart as a predictor of the development of cardiovascular events. *Bulletin of radiology and radiology*]. *Vestnik rentgenologii i radiologii*. 100 (6): 387–94 (in Russian).
7. Chesnikova A.I., Batjushin M.M., Terent'ev V.P. 2016. Arterial'naja gipertenzija i komorbidnost': sovremennoe sostojanie problem [Arterial hypertension and comorbidity: current state of the problem]. *Arterial'naja gipertenzija*. 22 (5): 432–440. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-5-432-440 (in Russian).
8. Chen C., Kassan A., Castañeda D., Gabani M., Choi S.K., Kassan M. 2019. Metformin prevents vascular damage in hypertension through the AMPK/ER stress pathway. *Hypertens. Res.* 42 (7): 960-969. doi: 10.1038/s41440-019-0212-z. Epub Jan 21. PMID: 30664704; PMCID: PMC6571038.
9. Chen D.L., Liess C., Poljak A., Xu A., Zhang J., Thoma C., Trenell M., Milner B., Jenkins A.B., Chisholm D.J., Samocho-Bonet D., Greenfield J.R. 2015. Phenotypic characterization of insulin-resistant and insulin-sensitive obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 100: 4082–4091.
10. Ciccone M.M., Cortese F., Gesualdo M., Donvito I., Carbonara S., De Pergola G. 2016. A glycemic threshold of 90 mg/dl promotes early signs of atherosclerosis in apparently healthy overweight/obese subjects. *Endocr. Metab. Immune. Disord. Drug. Targets*. 16 (4): 288–295. doi: 10.2174/1871530317666161205124955.
11. Da Silva A.A., do Carmo J.M., Li X., Wang Z., Mouton A.J., Hall J.E. 2020. Role of Hyperinsulinemia and Insulin Resistance in Hypertension: Metabolic Syndrome Revisited. *Can. J. Cardiol.* 36 (5): 671–682. doi: 10.1016/j.cjca.2020.02.066. Epub 2020 Feb 12. PMID: 32389340; PMCID: PMC7219403.
12. Dai S., Huang B., Zou Y., Liu Y. 2019. Associations of dipping and non-dipping hypertension with cardiovascular diseases in patients with dyslipidemia *Arch. Med. Sci.*, 15: 337–342.
13. Dinesh Shah A., Langenberg C., Rapsomaniki E., Denaxas S., Pujades-Rodriguez M., Gale C.P., Deanfield J., Smeeth L., Timmis A., Hemingway H. 2015. Type 2 diabetes and incidence of a wide range of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet*. 385 (1): 86. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60401-9.
14. Ferrannini E., Haffner S.M., Stern M.P. 1990. Essential hypertension: an insulin-resistant state *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 15 (5): 18–25.
15. Gast K.B., Tjeerdema N., Stijnen T., Smit J.W., Dekkers O.M. 2012. Insulin resistance and risk of incident cardiovascular events in adults without diabetes: meta-analysis. *PLoS ONE*. 7 (12): 52036. doi: 10.1371/journal.pone.0052036.
16. Hamidi Shishavan M., Henning R.H., van Buiten A., Goris M., Deelman L.E., Buikema H. 2017. Metformin improves endothelial function and reduces blood pressure in diabetic spontaneously hypertensive rats independent from glycemia control: comparison to vildagliptin. *Sci Rep*. 7: 10975.
17. Kaplan N.M. 1989. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension *Arch. Intern. Med.*, 149: 1514–1520.
18. Meyer M.L., Gotman N.M., Soliman E.Z., Whitsel E.A., Arens R., Cai J., Daviglius M.L., Denes P., Gonzalez H.M., Moreiras J. 2016. Association of glucose homeostasis measures with heart rate



variability among Hispanic/Latino adults without diabetes: the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL) *Cardiovasc Diabetol.* 15: 45. doi: 10.1186/s12933-016-0364-y.

19. Neeland I.J., Poirier P., Despres J.P. 2018. Cardiovascular and metabolic heterogeneity of obesity: clinical challenges and implications for management *Circulation*, 137: 1391–1406.

20. Ogurtsova K., Fernandes J.D., Huang Y. 2017. IDF Diabetes Atlas: global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes research and clinical practice.* 128: 40–50. doi: 10.1016/j.diabres.2017.03.024.

21. Ormazabal V., Nair S., Elfeky O., Aguayo C., Salomon C., Zuñiga F.A. 2018. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol.* 31; 17 (1): 122. doi: 10.1186/s12933-018-0762-4. PMID: 30170598; PMCID: PMC6119242.

22. Reaven G.M. 1994. Syndrome X: 6 years later. *J. Intern. Med. Suppl.*, 736: 13–22.

23. Saklayen M.G. 2018. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 20 (2): 12. doi: 10.1007/s11906-018-0812-z. PMID: 29480368; PMCID: PMC5866840.

24. Singer P. 1977. Diagnosis of primary hyperlipoproteinemias. *Gesamte. Inn. Med.*, 32: 129–133.

25. Westergren H.U., Svedlund S., Momo R.A., Blomster J.I., Wahlander K., Rehnstrom E., Greasley P.J., Fritsche-Danielson R., Oscarsson J., Gan L.M. 2016. Insulin resistance, endothelial function, angiogenic factors and clinical outcome in non-diabetic patients with chest pain without myocardial perfusion defects. *Cardiovasc. Diabetol.* 15: 36. doi: 10.1186/s12933-016-0353-1.

26. Zhou J., Massey S., Story D., Li L. 2018. Metformin: An Old Drug with New Applications. *Int. J. Mol. Sci.* 19 (10): 2863. doi: 10.3390/ijms19102863. PMID: 30241400; PMCID: PMC6213209.

27. Zhou L., Liu H., Wen X., Peng Y., Tian Y., Zhao L. 2017. Effects of metformin on blood pressure in nondiabetic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Hypertens.* 35: 18–26.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Чупаха Марина Владимировна, аспирант кафедры госпитальной терапии терапии медицинского института НИУ «БелГУ», врач общей практики Поликлиники терапии медицинского института НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия

Белоусова Оксана Николаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии медицинского института НИУ «БелГУ», главный врач поликлиники терапии НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия

Кочинова Екатерина Александровна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней № 1 Курского государственного медицинского университета, г. Курск, Россия

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Marina V. Chupakha, postgraduate Student, Department of Hospital Therapy, Medical Institute, Belgorod National Research University, General Practitioner, Polyclinic, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

Oksana N. Belousova, doctor of Medicine, Professor of the Department of Hospital Therapy, Medical Institute, Belgorod National Research University, Chief Physician of the Polyclinic, Belgorod National Research University, Belgorod, Russia

Ekaterina A. Kochinova, candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Internal Diseases No. 1, Kursk State Medical University, Kursk, Russia