

ОГЛЯДОВІ СТАТТІ

УДК: 616.4: 616-008.9

**Е.Ю. Биби́к, Д.В. Романенко, Н.В. Решети́ло, А.В. Хоменко,
Н.В. Шипилова, А.А. Алиева**
**РОЛЬ ОРГАНОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В МЕТАБОЛИЧЕСКОМ
СИНДРОМЕ**

Государственное учреждение «Луганский государственный медицинский университет»

Биби́к Е.Ю., Романенко Д.В., Решети́ло Н.В., Хоменко А.В., Шипилова Н.В., Алиева А.А. Роль органов иммунной системы в метаболическом синдроме // Украинський морфологічний альманах. – 2014. – Том 12, № 4. – С. 111-116.

Длительные нарушения нейрогормонального статуса и состояние хронического субклинического воспаления при метаболическом синдроме изменяют функциональные возможности иммунной системы. Лептин играет ключевую роль в соединении пищевого статуса с функцией Т-клеток, и люди, и лабораторные животные, испытывающие недостаток лептина, характеризуются нарушением иммунитета.

Ключевые слова: метаболический синдром, лептин, иммунная система.

Бібік О.Ю., Романенко Д.В., Решети́ло Н.В., Хоменко А.В., Шипілова Н.В., Алієва А.А. Роль органів імунної системи в метаболічному синдромі // Український морфологічний альманах. – 2014. – Том 12, № 4. – С. 111-116.

Тривалі порушення нейрогормонального статусу та стан хронічного субклінічного запалення при метаболічному синдромі змінюють функціональні можливості імунної системи. Лептин відіграє ключову роль у з'єднанні харчового статусу з функцією Т-клітин, і люди, і лабораторні тварини, які відчують недолік лептину, характеризуються порушенням імунітету.

Ключові слова: метаболічний синдром, лептин, імунна система.

Bibik E.Y., Romanenko D.V., Reshetilo N.V., Khomenko, A.V., Chipilova N.V., Alieva A.A. The role of the organs of the immune system in metabolic syndrome // Український морфологічний альманах. – 2014. – Том 12, № 4. – С. 111-116.

Prolonged violation neurohormonal status and condition of chronic subclinical inflammation in the metabolic syndrome change the functionality of the immune system. Leptin plays a key role in the connection between nutritional status with the function of T cells, both people and laboratory animals lacking leptin, are characterized by immunity.

Key words: metabolic syndrome, leptin, immune system.

На протяжении последних десятилетий в условиях ухудшения экологической обстановки, усиления стрессорных влияний на организм человека, увеличения распространенности иммунодефицитных состояний различного генеза существенно возрос интерес специалистов практически всех отраслей медицины к строению и функциям иммунной системы. Являясь одной из ведущих интегрирующих общерегуляторных систем организменного уровня, иммунная система находится в тесной взаимосвязи с нервной и эндокринной системами. Морфологической основой иммунной системы является лимфоидная ткань, организованная в функциональные образования. Иммунный ответ осуществляется лимфоидной системой организма, которая представлена первичными (тимус, костный мозг) и вторичными (лимфатические узлы, селезенка, кольцо Пирогова-Вальдейера) лимфоидными органами [1,2].

Одной из малоизученных до настоящего времени проблем является изучение роли морфофункциональных изменений органов иммунной системы в метаболическом синдроме. Последний представляет собой комплекс патогенетически-взаимосвязанных нарушений: чувствительности тканей к инсулину, углеводного,

липидного, пуринового обмена, абдоминального ожирения и артериальной гипертензии. Распространенность метаболического синдрома, по данным разных авторов, составляет 5-20% [3-5].

Согласно данным ВОЗ число больных с инсулинорезистентным синдромом, имеющих высокий риск развития сахарного диабета 2-го типа составляет в Европе 40—60 миллионов человек. В индустриальных странах распространённость метаболического синдрома среди лиц старше 30 лет составляет 10—20 %, в США — 34 % (44 % среди людей старше 50 лет).

Длительные нарушения нейрогормонального статуса и состояние хронического субклинического воспаления при метаболическом синдроме изменяют функциональные возможности иммунной системы [6-8].

Метаболический синдром является состоянием высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, распространенность метаболического синдрома растет с каждым годом, принимая характер эпидемии, и встречается в среднем у каждого пятого взрослого человека среди населения развитых стран. Это обусловлено пренебрежением здоровым образом жизни, употреблением пищи, богатой легкоусвояемыми углеводами, переизбытком, постоянными стрессами,

малоподвижным образом жизни. Эффективная борьба с осложнениями метаболического синдрома – атеросклерозом, ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом 2го типа – возможна только при условии глубокого понимания основ патогенеза данного состояния и разработки патогенетических подходов к лекарственной терапии, хотя в настоящая шее время говорить об успехах в этой области преждевременно [9].

Основные клинические критерии, на основании которых можно предположить наличие метаболического синдрома - это нарушение углеводного обмена разной степени (от нарушенной толерантности к глюкозе до сахарного диабета типа 2, нарушение транспорта глюкозы в ткани при проведении эугликемического гиперинсулинового клэмп-теста у лиц с уровнем глюкозы в крови натощак ниже 6,1 ммоль/л. В случае преобладания изменений углеводного обмена, отсутствии достаточного эффекта от немедикаментозных мероприятий и высокой степени риска развития СД II типа или АС показано присоединение препаратов, влияющих на чувствительность тканей к инсулину и углеводный обмен периферического действия, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, дислипидемия - повышение уровня триглицеридов, холестерина ЛПНП и снижение холестерина ЛПВП, висцеральное ожирение, артериальная гипертензия, микроальбуминурия, гиперурикемия, нарушения гемостаза [8-10].

Выделение метаболического синдрома, не осложненного сахарного диабета типа 2, имеет важное клиническое и прогностическое значение. При адекватной патогенетической терапии метаболического синдрома такого течения возможны обратное развитие патологических процессов и предотвращение прогрессирования метаболического синдрома и его исход [11,12].

По Н. Arnesen (1992) под метаболическим синдромом понимают сочетание по крайней мере двух из пяти нарушений:

- 1) резистентность к инсулину со сниженной толерантностью к углеводам и гиперинсулинемией;
- 2) дислипидемия с гипертриглицеридемией и сниженным уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности;
- 3) склонность к тромбообразованию и повышение в плазме крови уровня ингибитора активатора плазминогена;
- 4) артериальная гипертензия на фоне повышенной активности симпатической нервной системы;
- 5) генерализованное ожирение с повышенной секрецией свободных жирных кислот в портальную вену [8].

Считалось, что метаболический синдром – болезнь людей среднего возраста и, преимущественно, женщин. Однако проведенное под эгидой Американской ассоциации диабета обследование свидетельствует о том, что данный синдром демонстрирует устойчивый рост среди подростков и

молодёжи. Так по данным учёных из Вашингтонского университета в период с 1994 по 2000 год частота встречаемости метаболического синдрома среди подростков возросла с 4,2 до 6,4 %. В общенациональных масштабах количество подростков и молодых людей, страдающих синдромом X, оценивается более чем в 2 миллиона [9-12].

Метаболический синдром – одна из наиболее актуальных проблем современной медицины, связанная с ведением нездорового образа жизни. Понятие «здоровый образ жизни» включает рациональное питание, поддержание нормальной массы тела, регулярную и соответствующую возрасту физическую активность, разумное употребление алкоголя и отказ от табакокурения [13-15].

Основными этиологическими факторами метаболического синдрома являются генетическая предрасположенность, избыточное потребление жиров и гиподинамия [16-18].

Ведущая роль в патогенезе метаболического синдрома принадлежит инсулинорезистентности, вызванной ею компенсаторной гиперинсулинемии, которая: снижает чувствительность инсулиновых рецепторов, вследствие чего глюкоза и жиры, поступающие с пищей, депонируются жировой тканью; подавляет распад жиров, что способствует прогрессированию висцерального ожирения; истощает секреторный аппарат бета-клеток поджелудочной железы, что приводит к нарушению толерантности к глюкозе, а впоследствии и к сахарному диабету типа 2. При висцеральном ожирении адипоциты висцеральной жировой ткани секретируют свободные жирные кислоты непосредственно в воротную вену печени, что в сочетании с повышением уровня глюкозы в крови приводит к увеличению синтеза в печени триглицеридов, апо В, ЛПОНП, ЛПНП. Снижается также содержание ЛПВП [19-21].

В условиях инсулинорезистентности развивается дисфункция эндотелия сосудов. При этом повышается секреция вазоконстрикторов (эндотелина, тромбоксана) и снижается секреция вазодилаторов (оксида азота и простаглицлина), что способствует развитию артериальной гипертензии. Гиперинсулинемия, воздействуя на гипоталамические ядра, повышает активацию симпатической нервной системы и снижает активность парасимпатической, что приводит к увеличению сердечного выброса, ЧСС, снижает вариабельность сердечного ритма. Это способствует повышению общего периферического сосудистого сопротивления [21,22].

Инсулин, связываясь со специфическими рецепторами в области гипоталамических ядер, вызывает повышенную секрецию кортикотропин-рилизинг гормона, который запускает каскад эндокринных нарушений в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе, приводя к повышенной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Гиперинсулинемия вызывает задержку натрия почками и развитие гиперволемии.

Инсулин как митогенный фактор усиливает пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, сужая их просвет, что еще более повышает общее периферическое сосудистое сопротивление.

Адиipoциты висцеральной жировой ткани при ожирении в избытке синтезируют ряд гормонально-активных веществ: лептин, свободные жирные кислоты, ФНО- α , инсулиноподобный фактор роста, ингибитор активатора плазминогена (ИАП-1), ангиотензиноген, ангиотензин II, интерлейкины, простагландины, эстрогены [22].

При инсулинорезистентности снижается активность фибринолитической системы за счет повышенного содержания в крови ИАП-1, который усиленно вырабатывается в эндотелии, адипоцитах, печени, клетках мышечной ткани и высвобождается из тромбоцитов. Это создает предрасположенность к тромбозу и способствует ремоделированию сосудов, образованию атеросклеротических бляшек. Гипергликемия, гиперинсулинемия, артериальная гипертензия, нарушения фибринолиза создают условия для раннего развития атеросклероза [23-25].

Инсулинорезистентность типа В обусловлена наличием антител, блокирующих инсулиновые рецепторы. Клиническая картина проявляется артралгией, алопецией, увеличением слюнных желез, протеннурией и наличием антител к ДНК и клеточным ядрам. Этот тип инсулинорезистентности чаще встречается у пожилых женщин с иммунной патологией [26].

Метаболический синдром генетически детерминирован, его развитию способствуют избыточное, калорийное питание, гиподинамия, некоторые заболевания или приём препаратов-антагонистов инсулина. У женщин частота возрастает в менопаузе. Среди лиц с превышением идеальной массы тела на 40 % утилизация глюкозы снижается на 30—40 % [27,28].

Ожирение – независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний с высокой смертностью. Выделяют два его типа: андройдный и гиноидный. Андройдный проявляется неравномерным распределением жира с избыточным отложением в верхней половине туловища, на животе и увеличения количества висцерального (внутреннего) жира. На конечностях и ягодицах жира мало. Такое ожирение называют абдоминальным [29].

Андройдный тип ожирения – главный фактор риска развития артериальной гипертензии, атеросклероза и сахарного диабета второго типа. При висцеральном (внутреннем) ожирении в кровоток через систему воротной вены поступает избыточное количество свободных жирных кислот (увеличение в 20—30 раз по сравнению с нормой). В результате печень подвергается мощному и постоянному воздействию свободных жирных кислот, что приводит к ряду метаболических нарушений (гипергликемия, увеличение липопротеинов низкой плотности, обогащённых триглицеридами, инсулинорези-

стентность, гиперинсулинемия). Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия способствуют развитию артериальной гипертензии [30].

Как показал доктор Kalle Suoula и коллеги (Университет Тампере, Финляндия), метаболический синдром достоверно коррелирует с повышенной жёсткостью артериальной стенки, которая диагностировалась путём определения скорости пульсовой волны (СПВ). По данным регрессионного анализа, артериальное давление, возраст, окружность талии, уровень глюкозы натощак независимо предсказывали увеличение артериальной жёсткости у лиц среднего и старшего возраста. Таким образом, в данное исследование впервые продемонстрировало, что метаболический синдром достоверно ассоциируется с увеличением скорости пульсовой волны СПВ [31,32].

Через 10—20 лет после начала метаболического синдрома развивается и прогрессирует атеросклероз – в дальнейшем возможны осложнения: инфаркт и инсульт [33].

Критериями метаболического синдрома являются абдоминальное ожирение, т.е. ожирение, при котором жировая ткань откладывается преимущественно в области живота. Определить абдоминальное ожирение очень просто, достаточно измерить объём талии на уровне середины расстояния между краями реберных дуг и подвздошных костей. Для европейской нации показателями абдоминального ожирения являются объём талии у мужчин более 94 см, у женщин – более 80 см. Следует помнить, что ожирение может быть не только следствием переизбытка и неправильного образа жизни, но и симптомом серьёзного генетического или эндокринного заболевания. Поэтому при сочетании ожирения и таких симптомов как отеки, сухость кожи, запоры, боли в костях, стрии на коже, изменения цвета кожи, нарушение зрения, существует необходимость дальнейшего исследования эндокринологических нарушений с целью исключения вторичных форм ожирения [34-38].

Лептин играет ключевую роль в соединении пищевого статуса с функцией Т-клеток, и люди, и лабораторные животные, испытывающие недостаток лептина, характеризуются нарушением иммунитета. Сниженный уровень лептина может отвечать, по крайней мере частично, за иммуносупрессию, связанную с голоданием, поскольку назначение лептина полностью нормализует иммунный статус мышей в течение 48 часов. В связи с этим необходимы дополнительные исследования для определения влияния ожирения на функцию иммунной системы в организме [39].

Лептин известен как гормон, регулирующий метаболизм жиров, но он имеет дополнительные функции, например, как иммуномодулятор, его действие провоспалительное и протромботическое. Лептин – гормон, продуцируемый только адипоцитами висцеральной жировой ткани. В норме он регулирует чувство насыще-

ния. Однако при метаболическом синдроме, несмотря на повышенное его содержание в крови, утрачивается чувствительность гипоталамических центров к нему и развивается относительная лептинорезистентность. Лептин оказывает подобное инсулину влияние на симпатическую нервную систему и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему [40].

Однако наибольший интерес нейробиологов вызывает активность данного вещества на уровне структур центральной нервной системы особенно его выраженное ингибирующее влияние на механизмы регуляции аппетита, количество принимаемой пищи и вес тела [41].

В рамках данной регуляторной системы лептин выполняет роль циркулирующего в системном кровотоке химического сигнала насыщения. Дополнительно было выявлено непосредственное участие лептина в регуляции расхода энергии и термогенезе [42-48].

Накопление жиров в подкожной и абдоминальной области сопровождается изменением экспрессии генов, которые кодируют белки, регулирующие энергетический обмен. К таким белкам относятся некоторые гормоны, рецепторы и переносчики гормональных сигналов. Веществами, снижающими потребление пищи и препятствующими ожирению, являются кокаин- и амфетамин-регулируемый транскрипт (CART) [49], лептин, холецистокинин, панкреатический пептид (PP), ресниччатый нейротропный фактор (CNTF), глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1), пептид YY, нейромедин S и др. [50], а стимуляторами аппетита - грелин, нейропептид Y (НП-Y), белок, родственные белку Агути (БРБА), орексины, галаниноподобный пептид, рецептор эндогенных каннабиноидов, рецептор, активируемый пролифератором пероксисом γ (PPAR γ) и др. [51]. Мутации и нарушения экспрессии генов белков первой группы индуцируют ожирение. Лептин относится к группе гормонов подкожной жировой клетчатки и регулирует многие физиологические функции. Он связывается в нейронах гипоталамуса и других тканях с рецептором лептина (LEPR), который по химической структуре и механизмам функционирования относится к группе рецепторов гормона роста (ГР), пролактина, эритропоэтина и многих цитокинов и активирует экспрессию различных генов, и в том числе гена проопиомеланокортина (РОМС). В механизмах экспрессии ГТОи других генов, а также в функционировании кодируемых ими белков будет обнаружено много общего с молекулярными механизмами действия лептина и проводников его гормональных сигналов на жировой обмен и другие физиологические функции [52].

Известна роль комплемента как фактора, индуцирующего вазоконстрикцию и повышенную проницаемость сосудов. Исследования по оценке уровня иммуноглобулинов у пациентов с ожирением и МС дают противоречивые результаты [53-56].

Известно, что инфекционная заболеваемость после родоразрешения была значительно выше у женщин с ожирением (39 %) по сравнению с женщинами с избытком массы тела (11,4 %) и с нормальной массой тела (5,7 %). Симулированное производство интерферона- γ , IL-6, IL-1 повышено у пациентов с ожирением по сравнению с пациентами с нормальной массой тела, т. е. ожирение – важный фактор риска для послеоперационных инфекций. У пациентов с ожирением низкий уровень ЛПВП увеличивал риск послеоперационных инфекций после хирургических вмешательств [57-59].

Спонтанная и IL-2-индуцированная активность натуральных киллеров (НК) у пациентов с нормальной массой тела и неосложненным ожирением не отличается, но положительно коррелирует с количеством в рационе углеводов и жиров [60-61].

Дети, страдающие ожирением, имеют пониженную сопротивляемость к инфекционным заболеваниям; последние протекают у них атипично, часто принимают вялое и затяжное течение с осложнениями. Трактовка особенностей иммунной системы у детей, страдающих ожирением, осложняется в связи со значительными гормональными и метаболическими сдвигами при данной патологии. Известно, что метаболиты липидного обмена, липопротеиды обладают иммунодепрессивным действием. Избыток СЖК приводит к снижению функции Т-лимфоцитов [62].

При длительном течении МС патологические изменения иммунного ответа могут нарастать и у части больных возможна манифестация хронических инфекционных или аутоиммунных заболеваний. Можно предположить, что длительное течение синдрома ИР, генетические особенности индивидуума, экологическая обстановка и другие обстоятельства могут влиять на темпы и особенности развития иммунодефицитного состояния у пациентов с МС. Не исключено, что иммунный статус пациентов с МС в сочетании с нарушениями углеводного обмена в виде НТГ и больных с МС и СД 2 имеет разные особенности, однако вопрос требует дополнительных исследований [63].

Выводы: На основании вышесказанного, следует предположить, что метаболический синдром является состоянием высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а так же нарушений в нейрогормональном статусе и состоянии хронического субклинического воспаления при метаболическом синдроме изменяют функциональные возможности иммунной системы. При устойчивой и длительной нормализации липидного обмена, гормонального дисбаланса, других метаболических нарушений, нормализации массы тела и особенно количества висцеральной жировой ткани у больных с МС можно ожидать улучшения иммунного статуса. Для подтверждения этой гипотезы потребуются дальнейшие исследования, что

представляется весьма актуальным вследствие широкого распространения синдрома инсулинорезистентности и клинической значимости заболеваний, объединенных рамками метаболического синдрома и влиянии иммунной системы на данную патологию.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Ковешников В.Г. Функциональная морфология органов иммунной системы / В.Г. Ковешников, Е.Ю. Бирик. - Луганск: «Виртуальная реальность», -2007. - 172с.
2. Чазова И.Е. Метаболический синдром: подходы к лечению / И.Е. Чазова, В.Б. Мычка // *Consilium Provisorum*. -2003. - № 8. С. 2-3.
3. Беляков Н.А. Метаболический синдром у женщин / Н.А. Беляков, Г.Б. Сенцова, С.Ю. Чубриева и др. // СПб., -2005 - С. 35-37.
4. Ford E.S. et al. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey / E.S Ford, W.H. Giles, W. H. Dietz // *JAMA*. - 2002-. Vol. 287. P. 356-359.
5. Задионченко В.С. Метаболический синдром: лечение ожирения и нарушений углеводного обмена / В.С. Задионченко, Т.В. Адашева, О.Ю. Демичева и др. // *Справочник поликлинического врача*. - М., -2005. - Т. 5. С. 3-7.
6. Kahn R. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association the European Association for the Study of Diabetes / R. Kahn, J. Buse, M. Stern // *Diabetes Care*. - 2005. Vol. 28. P. 2289-2304.
7. Никитин Ю.П. Распространенность компонентов метаболического синдрома в неорганизованной городской популяции (эпидемиологическое исследование) / Ю.П. Никитин, Г.Р. Казека, Г.И. Симонова // *Кардиология*. -2001. - № 9. С. 37-40.
8. Котовская Ю.В. Метаболический синдром: прогностическое значение и современные подходы к комплексной терапии / Ю.В. Котовская. - Сердце. -2005. - Т. 4-5, № 23. - С. 236-242.
9. Ройтберг Г.Е. Метаболический синдром / Под ред. чл.корр. РАМН - М.: МЕД прессинформ, -2007. - 224 с.
10. Львова Л.В. Вплив ожиріння на показники клітинної ланки імунітету хворих з хронічним некалькульозним холециститом / Л.В. Львова // *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології*. -2007. -Вип. 3-4 (78-79). - С. 89-95.
11. Ольховский Д.В. Гиперурикемия и метаболический синдром у больных хронической сердечной недостаточностью / Д.В. Ольховский // *Медицина сегодня и завтра*. - № 3. -2007. - С. 82-86.
12. Мамедов М. Н. Школа по диагностике и лечению гиперлипидемий (Пособие для врачей) / М. Н. Мамедов. - Изд. Пфайзер, 2007. - 317 с.
13. Мамедов М.Н. Руководство по диагностике и лечению метаболического синдрома / М. Н. Мамедов. — М.: Мультипринт. — 2005.
14. Сучасне уявлення про метаболічний синдром / Білецький С.В., Казанцева Т.В., Сидорчук Л.П. [и др.] // *Клін. та експерим. патол.* - 2003. - Т.2, №2. - С.43-47.
15. Дедова И.И.. Ожирение / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. - М., -2004.
16. Бутрова С.А. Висцеральное ожирение – ключевое звено мета-болического синдрома / С.А. Бутрова, Ф.Х. Дзогоева // *М.*, -2004. - № 1. С. 10-16.
17. Мкртумян А.М. Особенности течения и лечения нарушений углеводного обмена при метаболическом синдроме / А.М. Мкртумян // *Сердце*. - 2005. - Т. 4-5, № 23. С. 273-276.
18. Rask E. Tissue-specific dysregulation of cortisol metabolism in human obesity / E. Rask, T. Olson, S. Soderberg // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2001. - Vol. 86. - P. 1418-1421.
19. Reynolds R.M. Human insulin resistance: the role of gluco-corticoids / R.M. Reynolds, B.R. Walker // *Diab. Obes. Metab.* - 2003. - Vol. 5. - P. 5-12.
20. Rosmond R. Stress-related cortisol secretion in men: relationships with abdominal obesity and endocrine, metabolic and haemo-dynamic abnormalities / R. Rosmond, M. Dallman, P. Bjorntorp // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 1998. - Vol. 83. - P. 1853-1859.
21. Boden G. Role of fatty acid in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM / G. Boden // *Diabetes*. - 1997. - Vol. 46. - P. 3-10.
22. Гинзбург М.М. Синдром инсулинорезистентности / М.М. Гинзбург, Г.С. Козушица // *Проблема эндокринологии*. - 1997. - № 1. - С. 40-43.
23. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению / С.А. Бутрова // *Рус. мед. журн.* - 2000. - № 9. - С. 56-60.
24. Hodge A.M. Leptin and other components of the metabolic syndrome in mauritius-a factor analysis / A.M. Hodge, E.J. Boyko, M. Courten et al. // *J. Obes. Relat. Metab. Disord.* - 2001. - Vol. 25. P. 126-131.
25. Unger R.H. Diseases of liporegulation: new perspective on obesity and related disorders / R. H. Unger, L. Orci // *FASEB J.* - 2001. - Vol. 15. - P. 312-321.
26. Plasma concentration TNF α and its soluble receptors in obese subjects / H. Hauner, M. Bender, B. Haastert et al. // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* - 1998. - Vol. 22. - P. 1239-1243.
27. Гошій О.В. Лептінемія та інсулінемія у хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням / О.В. Гошій // *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*. - 2009. - № 1. - С. 31-35.
28. Сучасне уявлення про метаболічний синдром / С.В. Білецький, Т.В. Казанцева, Л.П. Сидорчук, та ін. // *Клін. та експерим. патол.* - 2003. - Т.2, № 2. - С.43-47.
29. Білецький С.В. Вплив інсулінорезистентності та ожиріння на перебіг гіпертонічної хвороби / С.В. Білецький, Т.В. Ігнатюк // *Клін. та експерим. патол.* - 2006. - Т.4, № 4. - С. 37-39.
30. Чайка В.К. До питання про підвищення ефективності діагностики пізніх (некласичних) форм адреногенітального синдрому у жінок з ожирінням / В.К. Чайка, Ю.П. Богослав // *ПАГ*. - 2008. - № 6. - С. 96-98.
31. Богослав Ю.П. Клинико - морфологические особенности ожирения у женщин различного возраста / Ю.П. Богослав // *Торсуевські читання. Зб. наук. - практ. статей*. - Донецьк, 2006. - С. 22-26.
32. Богослав Ю.П. Структура ожирения у женщин

- различного возраста / Ю.П. Богослав // Укр. журнал дерматол., венерол., косметол. – 2008. - С. 68-70.
33. Богослав Ю.П. Некоторые особенности репродуктивного здоровья у девочек и девушек с ожирением / Ю.П. Богослав, А.В. Чайка // Мед. соц. пробл. семьи, - Т. 10, № 3,4.- 2005. - С. 57-61.
34. Богослав Ю.П. – Клинико - анамнестические особенности женщин с нарушениями репродуктивного здоровья на фоне ожирения / Ю.П. Богослав // Здоровье женщины. – 2008. - № 2 (3). – С.150-154.
35. Богослав Ю.П. особенности контрацептивного анамнеза у женщин с ожирением / Ю.П.Богослав // Мед. соц. пробл. семьи. – 2009. – Т.14, № 3. – С. 242-245.
36. Богослав Ю.П. Некоторые особенности гормонального профиля у девочек с ожирением / Ю.П. Богослав // Здоровье женщины. - 2008.- № 1 (33).- С. 133-135.
37. Богослав Ю.П. Особливості гормонального профілю жінок пізнього репродуктивного віку з різними типами ожиріння / Ю.П. Богослав // ПАГ. – 2008.- № 3. – С. 101-103.
38. Богослав Ю.П. Особенности иммунологической реактивности женщин с нейроэндокринным ожирением / Ю.П. Богослав // Здоровье женщины. - 2008. - № 4 (36) - С. 202-204.
39. Чайка В.К. Динаміка деяких показників імунологічної реактивності жінок з нейроендокринним ожирінням на тлі лікування / В.К. Чайка, Ю.П. Богослав // Мед. соц. пробл. сім'ї, Т. 14, 2009. – С. 64-69.
40. Friedman J.M. Leptin and the regulation of body weight in mammals / J.M. Friedman, J.L. Halaas // Nature. -1998.-Vol. 395. - P. 763–770.
41. Blum W.F. Leptin: the voice of the adipose tissue / W.F. Blum // Horm. Res. -1997.-V. 48. Suppl. 4. P. 2–8.
42. Berthoud H.R. A new role for leptin as a direct satiety signal from the stomach / H.R. Berthoud // Am. J. Physiol. -2005.- V. 288. - P. 796–797.
43. Schwartz M.W. Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus / M.W. Schwartz // J. Clin. Invest. -1996.-V. 98. - P. 1101–1106.
44. Schwartz M.W. Specificity of leptin action on elevated blood glucose levels and hypothalamic neuropeptide Y gene expression in ob/ob mice / M.W. Schwartz // Diabetes. -1996.- V. 45. P. 531–535.
45. Гошций Е.В. Взаимосвязь избыточной массы тела, гиперинсулинемии и нарушение чувствительности тканей к инсулину у больных артериальной гипертензией / Е.В. Гошций // “Фундаментальна та клінічна ендокринологія: проблеми, забутки, перспективи”. - Харків, 2009. – С. 48-49.
46. Rajala M. W. The adipocyte – at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis / M.W. Rajala , P.E. Scherer // Endocrinology. - 2003. - Vol. 144. - P. 3765–3773.
47. Акмаев И.Г. Нейроиммуноэндокринные аспекты патогенеза сахарного диабета / И.Г. Акмаев // Сахарный диабет. - 2005. - № 3. - С. 8–12.
48. A role for preadipocytes as macro-phage-like cells / B. Cousin, O. Munoz , M. Andre et al. // FASEB J. - 1999. - Vol. 13. - P. 305–312.
49. Preadipocyte conversion to macro-phage. Evidence of plasticity / G. Charriere , B. Cousin , E. Arnaud et al. // J.Biol. Chem. - 2003. - Vol. 278. - P. 9850–9855.
50. Панков Ю.А. «Переплетение» молекулярных механизмов действия различных гормонов и их роль в патогенезе ожирения, инсулинорезистентности и сахарного диабета / Ю.А. Панков, М.К. Чехранова, С.К. Карпова // Вестник РАМН. - 2008. - С. 28-36.
51. Панков Ю.А. Лептин — новый гормон в эндокринологии / Ю.А. Панков // Успехи физиол. наук. -2003.- № 34. - С. 3—20.
52. Montegue C.T. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans / .T. Montegue // Nature -1997.- P. 903-908.
53. Farooqi I.S. Beneficial effects of leptin on obesity, T cells hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency / I.S Farooqi., G. Matarese, G.M. Lord // Clin. Invest. -2002.- P. 1093-1103.
54. Papanicolaou D. Interleukin-6: the endocrine cytokine / D. Papanicolaou // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2000. - Vol. 85. - P. 1331–1333.
55. Chandron M. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? / M.Chandron , S.A. Phillips , T. Ciaraidi et al. // Diabetes Care. - 2003. - Vol. 26. P. 2442–2450.
56. Unger R. H. Lipotoxic Diseases / R. H. Unger // An. Rev. Med. - 2002. - Vol. 53. - P. 319–336.
57. Metabolic Syndrome / P. Dandona, A. Aljada, A. Chaudhuri et al. // Circulation. - 2005. - Vol. 111. - P. 1448–1454.
58. Rana J. S. Chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and risk of type 2 diabetes in women / J. S. Rana // Diabetes Care. - 2004. - Vol. 27. P. 2478–2484.
59. Knobler H. Tumor necrosis factor-alpha-induced insulin resistance may mediate the hepatitis C virus-diabetes association / H. Knobler // Am. J. Gastroenterol. - 2003. - Vol. 98. - P. 2751–2756.
60. Bahtiyar G. Association of diabetes and hepatitis C infection: epidemiologic evidence and pathophysiologic insights / G. Bahtiyar // Curr. Diab. Rep. - 2004. - Vol. 4. - P. 194–198.
61. Iribarren C. Are patients with asthma at increased risk of coronary heart disease? / C. Iribarren , I.V. Tolstykh , M.D. Eisner // Int. J. Epidemiol. - 2004. - Vol. 33. - P. 743–748.
62. Dandona P. The anti-inflammatory and potential anti-atherogenic effect of insulin: a new paradigm / P. Dandona, A. Aljada, P. Mohanty // Diabetologia. - 2002. - Vol. 45. - P. 924–930.
63. Богослав Ю.П. – Клинико - анамнестические особенности женщин с нарушениями репродуктивного здоровья на фоне ожирения / Ю.П.Богослав // Здоровье женщины. – 2008. - № 2 (3). – С.150-154.
64. Богослав Ю.П. Некоторые особенности репродуктивного здоровья у девочек и девушек с ожирением / Ю.П.Богослав, А.В.Чайка // Мед. соц. пробл. семьи, - Т. 10, № 3,4.- 2005. - С. 57-61.

Надійшла 15.04.2014 р.
Рецензент: проф. В.І. Лузін