

І. П. Кайдашев

Активация NF-κB при метаболічному синдромі

Розглядається формування в сучасних умовах сукупності еволюційно нових причинних факторів, що можуть викликати новий патологічний стан і які реалізуються через еволюційно закріплені типові патологічні процеси. Наводиться аналіз поняття “метаболічний синдром” і його складових. Автор указує на взаємозв’язок інсулінорезистентності, хронічного запалення, артеріальної гіпертензії, ендотеліальної дисфункції та дисліпідемії як проявів одного патологічного процесу, центральною молекулярною основою якого є активация NF-κB. Пропонується сформулювати концепцію перманентної (довготривалої та низькоінтенсивної) активации NF-κB як можливого типового патологічного процесу.

Ключові слова: метаболічний синдром, інсулінорезистентність, NF-κB.

“Одне з важливих завдань патологічної фізіології полягає в тому, щоб дати наукове визначення хвороби, розкрити зміст цього поняття. Від правильного погляду на сутність хвороби залежить успішне дослідження загальних закономірностей її виникнення та розвитку, що в свою чергу потрібно для профілактики і лікування”, – писав Д.О. Альперн [1]. Водночас слід розрізняти поняття “патологічний процес” і “патологічний стан”.

Незначно відрізняються погляди на ці поняття і в більш пізніх працях класиків вітчизняної патофізіології. “Хвороба є порушення нормальної життєдіяльності організму при дії на нього пошкоджувальних агентів, у результаті чого знижуються його пристосувальні можливості” [5]. Разом із тим починає вживатися термін “фактори ризику”. Це допомагає з величезної кількості внутрішніх і зовнішніх факторів виділяти ті, що мають найближче відношення до формування захворювання. Слід мати на увазі, що до чинників ризику відносяться такі, які є причинами чи умовами або навіть ланками патогенезу цього зах-

ворювання, що вимагають подальшого поділу та самостійного аналізу.

Кінець другого тисячоліття ознаменувався появою нових визначень поняття “хвороба”. У поняття первинного ушкодження при хворобі включаються також дефекти управління, порушення інформаційних процесів в організмі, який завжди хворіє як ціле [3].

Найбільш універсальні зі стереотипних “будівельних блоків” спонтанних хвороб запрограмовані у генетичному апараті організму і називаються типовими патологічними процесами, які склались еволюційно і мають стереотипність, універсальність, відносний поліетіологізм і аутохтонність, еквіфінальність, а також характерну онтогенетичну динаміку.

Оскільки типові патологічні процеси – еволюційно відібрані програми, ми можемо простежити філогенез і виявити їх у тому чи іншому вигляді у різних тварин. Розвиваючись, організм людини набував здатності реагувати на неоднакові екзогенні та ендогенні фактори, які переважно представ-

лені екстремальними негативними впливами – нестача поживних речовин, механічні ушкодження, термічні та хімічні фактори, хвильові впливи, інфекційні агенти (переважно бактерії), психосоціальні фактори тощо. У сучасних умовах розвитку цивілізації людина стикається з реструктуризацією таких впливових факторів. Нестача поживних речовин змінюється їх надлишком із переважанням легко засвоюваних вуглеводів, рафінованих жирів, мінімізуються механічні ушкодження, зменшується діапазон температур, змінюється спектр хвильових впливів, підвищується число та концентрації біологічно активних ксенобіотиків. Змінюється спектр мікроорганізмів, які впливають на сучасну людину, зменшується число бактеріальних інфекцій при збільшенні вірусних і внутрішньоклітинних (“гігієнічна теорія” розвитку алергічних захворювань). Збільшується тривалість “штучного світлового дня”.

При такому новому поєднанні факторів, які впливають на людину, використовуються вже існуючі типові реакції, оскільки швидкий розвиток цивілізації не залишає достатнього часу для еволюціонування нових механізмів чи регуляторних/керуючих систем для їх “підлаштування”, “тюнінгу” за нових умов існування.

Таким чином, у сучасних умовах формується сукупність нових причинних факторів, які можуть викликати новий патологічний стан (хворобу?), реалізуючись через еволюційно закріплені типові патологічні процеси, але з певною специфічністю. Якщо на організм починає впливати така група чинників, реакція на яку еволюційно не закріпилася, то це неминуче призведе до розвитку патологічного стану з новим набором типових патологічних процесів. Отже, це може тлумачитися як окреме захворювання, що тільки виникло.

За сучасних умов така група чинників включає в себе зниження фізичної актив-

ності, надлишкове надходження з їжею легко засвоюваних вуглеводів, рафінованих жирів, зміну спектра інфекційних агентів тощо. Відповідно, кожен із цих факторів, окремо і в сукупності впливають на організм, вступаючи у взаємодію з клітинами та тканинами організму, викликають явища інсулінорезистентності, ліпотоксичності, ожиріння, імунного запалення тощо. При цьому черговість виникнення цих пов’язаних між собою явищ визначається реактивністю організму, яка включає в себе весь набір доступних йому адаптивних відповідей, у тому числі всі успадковані норми реакції, а також не успадковані програми, пов’язані з індивідуальним онтогенетичним досвідом і збережені імунологічною пам’яттю і нейропам’яттю.

Значною мірою провідні прояви такого нового патологічного процесу залежатимуть від індивідуальних реактивності організму та дефектів клітинних програм. Наприклад, у розвитку артеріальної гіпертензії важливу роль можуть відігравати поліморфізми генів, що кодують білки ренін-ангіотензивної системи, інсулінорезистентності – поліморфізми генів, які кодують рецептори, котрі активують проліферацію пероксисом і т.д., модулювання імунного запалення – поліморфізм генів Toll-подібних рецепторів [4, 26].

Зупинившись на деяких поняттях патології, що стосуються безпосередньої теми викладу, перейдемо до аналізу поняття “метаболічний синдром” і його складових.

Метаболічний синдром (МС) являє собою у визначеннях провідних міжнародних клінічних організацій, комплекс взаємопов’язаних чинників ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) і діабету. Ці чинники включають дисглікемію, підвищений кров’яний тиск, підвищений вміст тригліцеридів, низький вміст холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) і ожиріння (особливо, центральне). Нині увага зосереджена на можливій ролі

інсулінорезистентності як сполучної ланки серед чинників, складових МС, однак патогенез залишається неясним, як і встановлення чітких діагностичних критеріїв [15].

Дискутується важливе питання – чи дійсно МС є синдромом чи сукупністю різнорідних феноменів. Звернімося до визначення поняття “синдром”, яке використовується міжнародними організаціями, – це спрощене поєднання факторів, які спостерігаються разом частіше, ніж окремо і для яких причина часто є не встановленою. Таке визначення синдрому, з нашої точки зору, досить невдале. Тим не менш, МС, на думку таких авторитетних організацій як IDF (Міжнародна діабетична федерація), АНА (Американська серцева асоціація), IAS (Міжнародна атеросклеротична спілка) та ін., цілком відповідає цим критеріям [8].

Перше формальне визначення МС було запропоновано в 1998 р. [7]. У ньому інсулінорезистентність підкреслена як

основний чинник ризику, і доказ наявності цього симптому був необхідним для встановлення діагнозу МС. Діагноз МС за критеріями ВООЗ базувався на кількох маркерах інсулінорезистентності та 2 додаткових факторах ризику, включаючи ожиріння, гіпертензію, високий вміст тригліцеридів, знижений вміст холестерину ЛПВЩ або мікроальбумінемію. Хворі на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу не були виключені з діагнозу МС (табл. 1).

У 2001 р. були запропоновані критерії АТР ІІІ (від англ: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) [29]. Вони не вимагали доказу наявності інсулінорезистентності. Більше того, не було одного обов’язкового фактора, а була необхідна наявність будь-яких 3 із 5 факторів: абдомінальне ожиріння (яке чітко корелювало з інсулінорезистентністю), підвищений вміст тригліцеридів, знижений вміст холестерину ЛПВЩ, підвищений артеріальний тиск і підвищена концентрація

Таблиця 1. Критерії метаболічного синдрому згідно з ВООЗ (1998)

Інсулінорезистентність, встановлена при наявності однієї з перерахованих ознак	<ul style="list-style-type: none"> • Цукровий діабет 2-го типу • Змінений вміст глюкози натще • Порушення толерантності до глюкози або нормальний вміст глюкози (<110 мг/дл), але із її захопленням менше нижньої квартилі для основної популяції при дослідженні еуглікемії
Додаткові фактори з перерахованих	<ul style="list-style-type: none"> • Прийом антигіпертензивних препаратів і/або підвищений артеріальний тиск (≥ 140 мм рт. ст. систолічний або ≥ 90 мм рт. ст. діастолічний) • Концентрація тригліцеридів у плазмі ≥ 150 мг/дл ($\geq 1,7$ ммоль/л) • Холестерин ліпопротеїнів високої щільності < 35 мг/дл (< 0,9 ммоль/л) у чоловіків або < 39 мг/дл (< 1,0 ммоль/л) у жінок • Індекс маси тіла (ІМТ) > 30 кг/м² і/або відношення ообводу талії/стегна > 0,9 у чоловіків, $\geq 0,85$ у жінок • Експресія альбуміну з сечею ≥ 20 мг/хв або співвідношення альбумін/креатин ≥ 30 мг/г

Примітка. Метаболічний синдром визначається за наявності інсулінорезистентності та будь-яких двох додаткових факторів.

глюкози натще (змінений вміст глюкози натще або ЦД 2-го типу; табл. 2).

У 2005 р. Міжнародна діабетична (IDF) та Американська серцева асоціації спільно з Національним інститутом серця, легенів та крові (АНА/NHLBI) прийняли нові критерії для клінічної діагностики МС [9, 22]. У них є різні рекомендації щодо обводу талії. IDF опустила вимоги ВООЗ (1998) щодо інсулінорезистентності, але зробила абдомінальне ожиріння одним необхідним чинником із 5 для постановки діагнозу; інші критерії були ідентичні АТР III, проте абдомінальне ожиріння не було висунуто як обов'язковий фактор ризику. Більше того, відсутнє узгоджене визначення абдомінального ожиріння між IDF і АНА/NHLBI. Нині дискусія між IDF і АНА/NHLBI з питання різниці у визначенні МС триває. Сторони погоджуються з тим, що абдомінальне ожиріння не повинно бути визначальним у встановленні діагнозу, а лише 1 із 5 критеріїв, а наявність будь-яких 3 із 5 факторів є достатнім для діагностики МС (табл. 3).

Як видно з першої графі табл. 3, для визначення порогу варто користуватися значеннями, специфічними для популяції або країни. Декілька авторитетних міжнародних організацій запропонували такі значення для різних етнічних груп, країн.

Таким чином, у табл. 3 представлені найбільш загальноприйняті критерії встановлення діагнозу МС, запропоновані IDF і АНА/NHLBI (2009). Це передбачає, що ризик, пов'язаний зі збільшенням обводу

талії, буде визначатися окремо для кожної популяції.

Безсумнівно, що вчення про МС буде розвиватися і не тільки з точки зору взаємовідношення значення обводу талії, метаболічного ризику та серцево-судинних подій, а й з погляду на етіологію та патогенез МС.

Аналіз складових МС показує, що з моменту опису цього стану відбувся певний “дрейф” значущості компонентів від інсулінорезистентності у бік ожиріння. При цьому проблему ожиріння, і тим більше враховуючи патогенез МС, важко визнати повністю вивченою. Доведено гетерогенність ожиріння, описані особи з ожирінням, але без ознак характерних гормонально-метаболічних порушень, та особи з нормальною масою тіла, але з подібними порушеннями. При цьому схильність до основних неінфекційних захворювань (наприклад, ішемічної хвороби серця, атеросклерозу) у “метаболічно здорових осіб із ожирінням” нижча, ніж в осіб із нормальною масою і метаболічними порушеннями, але все-таки вони знаходяться в більшій зоні ризику, ніж люди з нормальною масою тіла без ознак метаболічних порушень [2].

Якщо простежити просторово-часовий континуум подій у патогенезі МС, то на передній план виходять такі патологічні стани, як гіперглікемія, гіперінсулінемія, інсулінорезистентність, ендотеліальна дисфункція й атеросклероз, ліпотоксичність, запалення, адипозопатія та порушення топографії жиру в організмі.

Таблиця 2. Критерії метаболічного синдрому згідно з АТР III (2001)

Фактор ризику	Визначальний рівень
Абдомінальне ожиріння, представлене як обвід талії	> 102 см у чоловіків > 88 см у жінок
Тригліцериди	≥ 150 мг/дл
Холестерин ліпопротеїнів високої щільності	< 40 мг/дл у чоловіків < 50 мг/дл у жінок
Артеріальний тиск	≥ 130/85 мм рт. ст.
Вміст глюкози натще	≥ 110 мг/дл

Примітка. Метаболічний синдром визначається за наявності будь-яких 3 із 5 вказаних факторів.

Таблиця 3. Критерії метаболічного синдрому згідно з IDF і АНА/NHLBI (2005 р. із модифікацією 2009 р.)

Фактор ризику	Визначальний рівень
Збільшення обводу талії	Значення визначається специфічно для країни чи популяції
Підвищення вмісту тригліцеридів (альтернативно, використання препаратів, що знижують вміст тригліцеридів)	≥ 150 мг/дл (1,7 ммоль/л)
Знижений вміст холестерину ліпопротеїнів високої щільності (альтернативно, використання препаратів для зниження цього показника)	< 40 мг/дл (1,0 ммоль/л) у чоловіків < 50 мг/дл (1,3 ммоль/л) у жінок
Підвищений артеріальний тиск (альтернативно, використання антигіпертензивних препаратів)	≥ 130 мм рт. ст. систолічний і/або ≥ 85 мм рт. ст. діастолічний
Підвищення вмісту глюкози натще (альтернативно, використання цукрознижувальних препаратів)	≥ 100 мг/дл

Примітка. Метаболічний синдром визначається за наявності будь-яких 3 із 5 вказаних факторів.

Отже, гіперглікемія, що традиційно розглядається як важливий фактор серцево-судинних порушень, в результаті проведених широкомасштабних клінічних досліджень, які довели, що активна нормалізація вмісту глюкози в крові не призводить до зниження ризику розвитку серцево-судинних захворювань, сьогодні видається другорядним чинником порівняно з дисліпідемією і гіпертензією [20, 31]. Клінічні спостереження застосування інсуліну для запобігання розвитку цих захворювань показали його неефективність. Інсулін викликає збільшення маси тіла, переважно за рахунок жирової тканини [24]. Більше того, навіть невелике збільшення вмісту інсуліну в плазмі може викликати важку інсулінорезистентність [16]. Існує безліч опублікованих даних, які показують, що інсулін, особливо у високих дозах, провокує розвиток атеросклерозу, посилює ліпогенез *de novo* та підвищує синтез ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) у печінці, підсилює транспорт ЛПНЩ у гладеньком'язові клітини артерій, синтез колагену, стимулює проліферацію гладеньких міоцитів, а також, що особливо важливо, запускає безліч генів, які регулюють процеси запалення [13].

У світлі наведених вище факторів гіперінсулінемія та інсулінорезистентність стають однією з основних ланок патогенезу. Сама по собі інсулінорезистентність та пов'язані з нею процеси можуть бути причинами розвитку серцево-судинних захворювань [27, 32]. Були отримані відомості, відповідно до яких пацієнти з ЦД 2-го типу і нормальною масою, а також особи з ожирінням і нормальною толерантністю до глюкози мають прояви інсулінорезистентності з порушенням шляху синтезу глікогену [10]. Отримані та підтвержені дані про наявність інсулінорезистентності вже при порушенні толерантності до глюкози [6, 23].

Виникає обґрунтоване запитання про можливість використання поняття інсулінорезистентності як основи синдрому – синдром інсулінорезистентності [15]. Така можливість підтверджена багатьма клінічними дослідженнями – San Antonio Heart Study, Verona Diabetes Study, Insulin Resistance Atherosclerosis Study тощо, які доводять зв'язок між інсулінорезистентністю та розвитком ССЗ, а саме атеросклерозу. У зв'язку з цим на перший план виступає визначення молекулярних основ інсуліно-

резистентності. Інсулін має важливе значення в активації синтази оксиду азоту, що регулює продукцію NO. Дефіцит останнього призводить до активації багатьох патогенетичних механізмів розвитку атерогенезу [28]. Таким чином, порушення передачі інсулінового сигналу не тільки змінює утилізацію глюкози, але й ініціює розвиток гіпертензії та атеросклерозу.

Відповідно, інсулінорезистентність за умов порушень PI-3-кіназного (метаболічного) шляху при збереженні MAP-кіназного активує багато прозапальних внутрішньоклітинних шляхів, включно з NF- κ B/інгібітор κ B і c-Jun N-кінцеву кіназу, а також гени, що беруть участь у запаленні [13].

Важливим є також і те, що порушення PI-3-кіназного шляху при інсулінорезистентності призводить до зниження продукції NO, що у свою чергу викликає розвиток ендотеліальної дисфункції та виникнення атеросклерозу [12].

Отже, наведені дані дають змогу чітко простежити таку послідовність подій: інсулінорезистентність – запалення – атеросклероз. Дефект інсулінової сигналізації, що виник і зафіксувався, ініціює “замкнуте коло”. Порушена утилізація глюкози викликає гіперглікемію, яка стимулює секрецію інсуліну. Внаслідок зміни PI-3-кіназного шляху спостерігається надлишкова стимуляція MAP-кіназного шляху, що посилює тяжкість порушення PI-3-кіназного шляху. Результатом тривалої стимуляції MAP-кіназного шляху є проліферація клітин гладенької мускулатури судин, посилення продукції колагену, надлишкова продукція факторів росту та запальних цитокінів, усе це призводить до розвитку атеросклерозу.

Надзвичайно важливою є участь транскрипційного фактора NF- κ B у цих процесах, – одного із ключових регуляторів імунітету, стресорних реакцій, апоптозу та диференціювання клітин. Активация NF- κ B спостерігається під дією багатьох стимулів і опосередковує численні транскрипційні прог-

рами. Транскрипція, яка опосередкована мультимолекулярним комплексом NF- κ B, контролюється багатьма позитивними та негативними механізмами і ретельно скоординована з іншими сигнальними шляхами [30]. Наприклад, гіперінсулінемія подвоює здатність ангіотензину II в судинних гладеньком’язових клітинах трансактивувати NF- κ B [21]. При цьому останній активує численні запальні шляхи, які беруть участь у патогенезі атеросклерозу, I κ B (інгібітор κ B) кіназний комплекс (IKK) викликає фосфорилування за серином субстрату інсулінового рецептора-1 (IRS-1), що інгібує передачу інсулінового сигналу та свідчить про тісний взаємозв’язок метаболічних і прозапальних сигнальних шляхів [18]. Це є дуже важливим, оскільки сама активация NF- κ B може призводити до інсулінорезистентності і навпаки. Більше того, ангіотензин II не тільки стимулює NF- κ B, але і викликає фосфорилування за серином IRS-1, тим самим порушуючи утилізацію глюкози та провокуючи інсулінорезистентність [17].

Виникає закономірне питання: порушення передачі інсулінового сигналу визначається спадковими чи набутими вадами? Безсумнівно, що відповідь буде компромісною. Багато генів включаються в регуляцію обміну глюкози, MAP- і PI-3-кіназного шляхів, NF- κ B сигналізацію, регуляцію судинного тону тощо. Епігенетичні впливи, спадкові зміни цих генів можуть змінювати активність їхніх продуктів.

Однією з важливих патологічних ланок аналізованого процесу є так звана ліпотоксичність, порушення обміну глюкози під дією накопиченої жирової тканини [33]. Внутрішньоклітинні токсичні метаболіти обміну триацилгліцеролу і неестерифікованих жирних кислот (НЕЖК: діацилгліцерол, цераміди, ЖК-ацил CoA) викликають явища вираженої інсулінорезистентності через порушення передачі інсулінового сигналу та багатьох механізмів обміну глюкози [25]. Ці патологічні зміни

тісно пов'язані з низькоінтенсивним хронічним запаленням [19].

Однією з ключових молекул, що реалізують прозапальні клітинні шляхи, є фактор транскрипції NF-κB, який одночасно бере участь у розвитку інсулінорезистентності. Каскад подій спрощено можна уявити в такому вигляді: після активації прозапальних чинників (у т.ч., ЖК-ацил СоА) вільний NF-κB переміщується в ядро і зв'язується з κB-последовностями ДНК, стимулює синтез ФНП-α, IL-1β, IL-6, РКС; у свою чергу ФНП-α, IL-6, РКС викликають фосфорилування за серином IRS-1, інгібують передачу інсулінового сигналу та викликають інсулінорезистентність [14]. Багато речовин ліпідної природи, включно з НЕЖК, можуть зв'язуватися з мембранними рецепторами, наприклад, із TLR4, і активувати NF-κB.

Ліпотоксичність може проявлятися і у формі “адипозопатії” [11]. Адипоцити продукують низку біологічно активних речовин, які дистантно впливають на стан міоцитів, гепатоцитів, ендотеліоцитів (адипокіни). При цьому жирова тканина осіб з ожирінням і хворих на ЦД 2-го типу інфільтрована мононуклеарними клітинами

та перебуває в стані хронічного запалення. Адипоцити та інфільтруючі моноцити/макрофаги секретують ФНП-α, резистин, IL-6, інгібітор активатора плазміногену-1, ангіотензиноген, які індуюють інсулінорезистентність і підсилюють атерогенез.

Таким чином, інсулінорезистентність, хронічне запалення, артеріальна гіпертензія, ендотеліальна дисфункція і дисліпідемія є взаємопов'язаними проявами одного патологічного процесу, центральною молекулярною основою якого є активація NF-κB (див. рисунок).

Аналізуючи сам термін “метаболічний синдром”, його не можна визнати вдалим відносно патологічного стану, описаного вище. Тим більше, не можна розглядати цей стан як сукупність окремих непов'язаних факторів ризику ССЗ. Йдеться про сукупність ознак, які завдяки загальному механізму виникнення об'єднуються закономірним і регулярним чином, характеризуючи певний хворобливий стан організму.

Враховуючи, що всі ознаки, які складають МС мають спільну молекулярну основу, пов'язану з активацією NF-κB, пропонується на сучасному етапі сформу-



NF-κB як молекулярна основа патологічного процесу при метаболічному синдромі

лювати концепцію перманентної активації NF- κ B як можливого типового патологічного процесу. Створення такої концепції, її експериментальне та клінічне підтвердження, розкриють широкі перспективи поглиблення знань про патогенез таких поширених захворювань, як ЦД 2-го типу, ішемічна хвороба серця й атеросклероз, гіпертензія та ожиріння, намічаючи нові напрямки в експериментальній терапії та фармакології.

И.П. Кайдашев

АКТИВАЦИЯ NF- κ B ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Рассматривается формирование в современных условиях совокупности эволюционно новых причинных факторов, которые могут вызывать новое патологическое состояние, реализующееся через эволюционно закрепленные типовые патологические процессы. Приводится анализ понятия “метаболический синдром” и его составляющих. Автор указывает на взаимосвязь инсулинорезистентности, хронического воспаления, артериальной гипертензии, эндотелиальной дисфункции и дислипидемии как проявлений одного патологического процесса, центральной молекулярной основой которого является активация NF- κ B. Предлагается на современном этапе сформулировать концепцию перманентной (длительной и низкоинтенсивной) активации NF- κ B в качестве возможного типового патологического процесса.

Ключевые слова: метаболический синдром, инсулинорезистентность, NF- κ B.

I.P. Kaidashev

NF- κ B ACTIVATION AS A MOLECULAR BASIS OF PATHOLOGICAL PROCESS BY METABOLIC SYNDROME

The paper examines the formation of evolutionary advanced causal factors set in modern conditions which may cause new pathological condition (state), being implemented through evolutionary fixed and standard pathological processes. The analysis of the notion of “metabolic syndrome” and its components has been performed. The correlation between insulin resistance, chronic inflammation, arterial hypertension, endothelial dysfunction and dyslipidemia has been indicated as the manifestations of one pathologic process, the central molecular basis of which is the activation of NF- κ B. At the current stage it has been suggested to set up the conception of NF- κ B permanent (long-lasting, low grade) activation as a possible model of pathological process.

Key words: metabolic syndrome, insulin resistance, NF- κ B.

*Higher State Educational Establishment of Ukraine
“Ukrainian Medical Stomatological Academy”, Poltava*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Альперн Д.Е. Патологическая физиология. – М. : Медицина, 1965. – 434 с.
2. Берштейн Л.М., Коваленко И.Г. “Метаболически здоровые” лица с ожирением и метаболические признаки ожирения у лиц с нормальной массой тела: что за этим стоит? // Пробл. эндокринологии. – 2010. – №3 – С. 47–51.
3. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. Часть 1. Основы общей патофизиологии. – СПб. : ЭЛБИ, 1999. – 624 с.
4. Измайлова О.В., Шликова О.А., Боброва Н.О., Кайдашев И.П. Зв’язок поліморфізмів генів TLR2 та TLR4 зі схильністю до окремих урогенітальних інфекцій // Цитология и генетика. – 2011. – № 4. – С.29–35.
5. Патологическая физиология / Под ред. чл.-корр. АМН СССР Н.Н. Зайко. – К.: Вища школа, 1985. – 575 с.
6. Abdul-Ghani M.A., Jenkinson C.P., Richardson D.K., Tripathy D., DeFronzo R.A. Insulin secretion and action in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: results from the Veterans Administration Genetic Epidemiology Study (VAGES) // Diabetes. – 2006. – 55. – P. 1430–1435.
7. Alberti K., Zimmer P. Definition, diagnosis and classification of Diabetes mellitus and its complications, part1: diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a World Health Organization consultation // Diabet. Med. – 1998. – 15. – P. 539–553.
8. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z., Cleeman J.I., Donato K.A., Fruchart J.C., James W.P., Loria C.M., Smith S.C. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity // Circulation. – 2009. – 120. – P. 1640–1645.
9. Alberti K.G., Zimmer P., Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The Metabolic Syndrome -a new worldwide definition // Lancet. – 2005. – 366. – P. 1059–1062.
10. Bajaj M., DeFronzo R.A. Metabolic and molecular basis of insulin resistance // J. Nucl. Cardiol. – 2003. – 10. – P. 311–323.
11. Bays H., Mandarino L., De Fronzo R.A. Role of the adipocytes, FFA, and ectopic fat in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: PPAR agonists provide a rational therapeutic approach // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – 89. – P. 463–478.
12. Behrendt D., Ganz P. Endothelial function. From vascu-

- lar biology to clinical applications // Amer. J. Cardiol. – 2002. – **21**. – P. 40L–48L.
13. Coletta D.K., Balas B., Chavez A.O., Baig M., Abdul-Ghani M., Kashyap S.R., Folli F., Tripathy D., Mandarino L.J., Cornell J.E., DeFronzo R.A., Jenkinson C.P. Effect of acute physiological hyperinsulinemia on gene expression in human skeletal muscle in vivo // Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2008. – 294. – P. E910–E917.
 14. De Alvaro C., Teruel T., Hernandez R., Lorenzo M. Tumor necrosis factor alpha produces insulin resistance in skeletal muscle by activation of inhibitor kappa B kinase in a p38 mark-dependent manner // J. Biol. Chem. – 2004. – **279**. – P. 17070–17078.
 15. De Fronzo R. A. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis : the missing links. The Claude Bernard lecture 2009 // Diabetologia. – 2010. – **53**. – P.1270–1287.
 16. Del Prato S., Leonetti F., Simonson D.C. Effect of sustained physiologic hyperinsulinaemia and hyperglycaemia on insulin secretion and insulin sensitivity in man // Ibid. – 1994. – **37**. – P. 1025–1035.
 17. Folli F., Bouchie J.L., Kahn C.R., Hansen H., Feener E.P. Angiotensin II inhibits insulin signaling in aortic smooth muscle cells at multiple levels // J. Clin. Invest. – 1997. – **100**. – P. 2158–2169.
 18. Gao Z., Hwang D., Bataille F., Lefevre M., York D., Quon M.J., Ye J. Serine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 by inhibitor kappa B kinase complex // J. Biol. Chem. – 2002. – **277**. – P. 48115–48121.
 19. Garg R., Tripathy D., Dandona P. Insulin resistance as a proinflammatory state: mechanisms, mediators, and therapeutic interventions // Curr. Drug Targets. – 2003. – **4**. – P. 487–492.
 20. Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P., Goff D.C. Jr., Bigger J.T., Buse J.B., Cushman W.C., Genuth S., Ismail-Beigi F., Grimm R.H. Jr., Probsteld J.L., SimonsMorton D.G., Friedewald W.T. Effects of intensive glucosae lowering in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. – 2008. – **358**. – P. 2345–2359.
 21. Golovchenko I., Goalstone M.L., Watson P., Brownlee M., Draznin B. Hyperinsulinemia Enhances Transcriptional Activity of Nuclear Factor-kB Induced by Angiotensin II, Hyperglycemia, and Advanced Glycosylation End Products in Vascular Smooth Muscle Cells // Circulat. Res. – 2000. – **87**. – P. 746–762.
 22. Grundy S. M., Cleeman J.I., Daniels S.R., Donato K.A., Eckel R.H., Franklin B.A., Gordon D.J., Krauss R.M., Savage P.J., Smith Jr. S.C., Spertus J.A., Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement // Circulation. – 2005. – **112**. – P. 2735–2752.
 23. Gulli G., Ferrannini E., Stern M., Haffner S., DeFronzo R.A. The metabolic profile of NIDDM is fully established in glucose-tolerant offspring of two Mexican-American NIDDM parents // Diabetes. – 1992. – **41**. – P. 1575–1586.
 24. Holman R.R., Thorne K.I., Farmer A.J., Davies M.J., Keenan J.F., Paul S., Levy J.C. Addition of Biphasic, Prandial, or Basal Insulin to Oral Therapy in Type 2 Diabetes // N. Engl. J. Med. – 2007. – **357**. – P. 1716–1730.
 25. Kashyap S., Belfort R., Berria R., Suraamornkul S., Pratipranawatr T., Finlayson J., Barrentine A., Bajaj M., Mandarino L., DeFronzo R., Cusi K. Discordant effects of a chronic physiological increase in plasma FFA on insulin signaling in healthy subjects with or without a family history of type 2 diabetes // Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2004. – **287**. – P. E537–E546.
 26. Kaydashev I.P., Rasin A.M., Shlykova O.A., Gorbas' I.M., Smirnova I.P., Petrushov A.V., Rasin M.S. Frequency of Pro12Ala-Polymorphism of the Gene PPAR γ 2 in the Ukrainian Population and Its Possible Relation to the Development of the Metabolic Syndrome // Cytol. and Genet. – 2007. – **41**, № 5. – P.298–302.
 27. Miranda P.J., DeFronzo R.A., Califf R.M., Guyton J.R. Metabolic syndrome: evaluation of pathological and therapeutic outcomes // Amer. Heart J. – 2005. – **149**. – P. 20–45.
 28. Naruse K., Shimizu K., Muramatsu M., Toki Y., Miyazaki Y., Okumura K., Hashimoto H., Ito T. Long-term inhibition of NO synthesis promotes atherosclerosis in the hypercholesterolemic rabbit thoracic aorta. PGH2 does not contribute to impaired endothelium-dependent relaxation // Arterioscler Thromb. – 1994. – **14**. – P. 746–752.
 29. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report // Circulation. – 2002. – **106**. – P. 3143–3421.
 30. Oeckinghaus A., Hayden M.S., Ghosh S. Crosstalk in NF-kB signaling pathway // Nat. Immunol. – 2011. – **12** (8). – P. 695–708
 31. Patel A., MacMahon S., Chalmers J., Neal B., Billot L., Woodward M., Marre M., Cooper M., Glasziou P., Grobbee D.E., Hamet P., Harrap S., Heller S., Liu L.S., Mancia G. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // New Engl. J. Med. – 2008. – **358**. – P. 2560–2725.
 32. Reaven G. M. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease // Diabetes. – 1988. – **37**. – P. 1594–1607.
 33. Unger R.H. Lipid overload and overflow: metabolic trauma and the metabolic syndrome // Trends Endocrinol. Metab. – 2003. – **14**. – P. 398–403.

Вищий навч. заклад України “Укр. мед. стомат. академія”, Полтава
E-mail: congres2007@yandex.ru

Матеріал надійшов до редакції 03.08.2011