

УДК: 616–091.818:615.272:616–008.9–06

Оригинальная статья

## ПРОГРАММИРУЕМАЯ КЛЕТочНАЯ ГИБЕЛЬ И ПРОЦЕССЫ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В РАМКАХ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

**Е. Н. Чернышева** — ГБОУ ВПО Астраханская ГМА Минздрава России, докторант кафедры госпитальной терапии с курсом функциональной диагностики, кандидат медицинских наук; **Т. Н. Панова** — ГБОУ ВПО Астраханская ГМА Минздрава России, кафедра госпитальной терапии с курсом функциональной диагностики, профессор, доктор медицинских наук.

### PROGRAMMED CELL DEATH AND PROCESSES OF LIPID PEROXIDATION IN METABOLIC SYNDROME

**E. N. Chernysheva** — Astrakhan State Medical Academy, Department of Hospital Therapy with Course of Functional Diagnostics, Candidate of Medical Science; **T. N. Panova** — Astrakhan State Medical Academy, Head of Department of Hospital Therapy with Course of Functional Diagnostics, Professor, Doctor of Medical Science.

Дата поступления — 29.03.2013 г.

Дата принятия в печать — 30.05.2013 г.

**Чернышева Е. Н., Панова Т. Н.** Программируемая клеточная гибель и процессы свободнорадикального окисления липидов в рамках метаболического синдрома // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 2. С. 277–281.

**Цель:** исследование возможной взаимосвязи между программируемой клеточной гибелью и процессами свободнорадикального окисления липидов у больных с метаболическим синдромом. **Материал и методы.** Обследовано 270 человек с метаболическим синдромом в возрасте от 30 до 60 лет (162 мужчины и 108 женщин). Диагностика МС основана на критериях предложенных экспертами Всероссийского общества кардиологов (2009). Свободнорадикальное окисление липидов оценивали по содержанию гидроперекисей (мкМ), процесс программируемой клеточной гибели изучали путем определения концентрации белка p53 (У/мл), исследовали содержание высокочувствительного С-реактивного белка (мг/л) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. **Результаты.** У пациентов с метаболическим синдромом процессы свободнорадикального окисления липидов и программированной клеточной гибели интенсифицированы, о чем свидетельствует высокий уровень гидроперекисей липидов: 2,89 (1,94; 4,1) мкМ и белка p53: 1,59 (1,361,91) У/мл в сыворотке крови. Выявлена сильная прямая связь между уровнем гидроперекисей липидов и индексом массы тела ( $r+0,77$ ,  $p<0,05$ ). **Заключение.** Изучаемые процессы взаимосвязаны, т.к. установлено наличие сильной положительной связи между уровнем гидроперекисей и концентрацией белка p53 ( $r+0,71$ ,  $p<0,05$ ). 55,2% пациентов с метаболическим синдромом имеют высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений, т.к. у них содержание высокочувствительного С-реактивного белка выше 3 мг/л.

**Ключевые слова:** свободнорадикальное окисление липидов, программируемая клеточная гибель, метаболический синдром.

**Chernysheva E. N., Panova T. N.** Programmed cell death and processes of lipid peroxidation in metabolic syndrome // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 2. P. 277–281.

**The purpose:** To study possible interconnection between programmed cell death and the processes of lipid peroxidation in the patients with metabolic syndrome. **Material and Methods:** 270 patients with metabolic syndrome at the age of 30 till 60 (162 men and 108 women) have been examined. MC diagnostic was based on the criteria recommended by experts of society of cardiologists of Russia (2009). Lipid peroxidation was estimated according to the content of hydroperoxide (mkM), the programmed cell death process was studied with protein p53 concentration determination; high sensitivity C-reactive protein content in blood serum was studied by enzyme multiplied immunoassay method (ELISA). **Results:** In the patients with metabolic syndrome the programmed cell death processes and lipid peroxidation are intensified. High level of lipid hydroperoxide indicates it — 2,89 (1,94; 4,1) mkM and protein p53—1,59 (1,361,91) U/ml in blood serum. Strict direct correlation between lipid peroxidation level and body weight index was defined ( $r+0,77$ ,  $p<0,05$ ). **Conclusion:** Researched processes are interconnected. Strict positive correlation between hydroperoxide level and protein p53 ( $r+0,71$ ,  $p<0,05$ ) concentration was defined, their intensity grows parallel to body weight index. 55,2% of patients with metabolic syndrome have high risk of development of cardiovascular complications because high sensitivity C-reactive protein content is more than 3 mg/l.

**Key words:** lipid peroxidation, programmed cell death, metabolic syndrome.

**Введение.** Программируемая клеточная гибель (апоптоз) впервые описана J. Kerr в 1972 г. как эволюционно развитый, физиологический механизм гибели клетки. В условиях нормальной деятельности организма программируемая гибель клеток служит для удаления ненужных структур и поврежденных нефункционирующих клеток [2]. При этом в качестве побочного процесса апоптоз обуславливает старение организма, поскольку приводит к гибели постмитотических, стволовых или подвергшихся репликативному старению клеток и в результате к дегенеративным изменениям в тканях. Дeregуляция контроля апоптоза является фактором, лимитирующим скорость старения. Данное нарушение лежит в основе клеточного старения и находит свое отражение в виде нарушения клеточного гомеостаза при «нормальном»

старении и при формировании возрастной патологии [4]. Повышение активности p53 — фактора, запускающего апоптоз, является вынужденной реакцией организма на серьезные стрессы, злоупотребление лекарственными средствами, переизбыток, интоксикации, облучение, инфекции и воспаление, в частности повышение концентрации С-реактивного белка [8]. В свою очередь, усиленная выработка белка p53 приводит к развитию процесса преждевременного старения.

Исследование молекулярных механизмов программируемой клеточной гибели стало в последние годы одной из самых сложных проблем. Несмотря на большое количество экспериментальных данных, до сих пор остаются не исследованными механизмы этого явления, не до конца выяснена регуляция апоптоза отдельных клеток в целостном многоклеточном организме. Актуальность этой проблемы определяется взаимосвязью нарушения регуляции данного процесса с большинством заболеваний, развитием

**Ответственный автор** — Чернышева Елена Николаевна  
Адрес: 414004, г. Астрахань, ул. С. Перовской, 99, кор. 1, кв. 14.  
Тел.: (8512) 735554  
E-mail: lena.chernysheva@inbox.ru

преждевременного старения. Выявление конкретных механизмов нарушения регуляции программируемой клеточной гибели даст возможность скорректировать и регулировать данный процесс [3].

Одним из состояний, объединяющих в себе множество предпосылок для инициации апоптоза, является метаболический синдром (МС), являющийся типичным представителем «болезней цивилизации». Медико-социальная значимость МС обусловлена высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, ранней инвалидизацией и преждевременной смертностью [5]. МС особо опасен тем, что при первичном изменении обмена веществ или подключении к уже имеющимся метаболическим нарушениям он запускает механизмы повреждения по замкнутому кругу. Гиперинсулинемия (ГИ), имеющая место при ожирении, приводит к дальнейшему накоплению жировой ткани и торможению механизмов снижения веса; если уже образовалась повышенная концентрация липопротеинов низкой плотности, то развитие МС резко стимулирует прогрессирование атеросклероза и дальнейшее нарастание содержания липопротеинов низкой плотности. При МС происходит перегрузка организма калориями, это один из факторов, который приводит к усилению свободнорадикального окисления (СРО) липидов [6]. Гидроперекиси липидов, образующиеся в результате этого процесса, относительно стабильны, но в присутствии 2-валентного железа они распадаются с образованием радикалов, поддерживая свободнорадикальное окисление. При дальнейшей окислительной деградации в клетке образуются высокотоксичные «вторичные» продукты СРО липидов — альдегиды, кетоны, спирты, накопление которых приводит к гибели клетки. Кроме этого, накопление гидрофильных группировок гидроперекисей в гидрофобном слое мембраны приводит к нарушению мембранного транспорта, возможно приводящего к усилению инсулинрезистентности (ИР). При этом компенсаторная ГИ активизирует симпатическую нервную систему, которая приводит к усилению образования свободных радикалов.

Любой из описанных механизмов может увеличить выработку белка p53 и тем самым интенсифицировать процессы программируемой клеточной гибели.

**Цель:** исследовать возможную взаимосвязь программируемой клеточной гибели и процессов свободнорадикального окисления липидов у больных с метаболическим синдромом.

**Материал и методы.** В исследовании на условиях добровольного информированного согласия нами было обследовано 270 человек с МС в возрастном интервале от 30 до 60 лет, в среднем 48,00 (42,00; 53,00) лет, из них 162 мужчины (60,0%) в возрасте 49,0 (40,0; 55,0) лет и 108 женщин (40,0%) в возрасте 47,0 (43,0; 52,5) лет. Диагностика МС основана на критериях предложенных экспертами Всероссийского общества кардиологов: основной признак — окружность талии более 80 см у женщин и 94 см у мужчин; дополнительные — артериальное давление  $\geq 130/85$  мм рт.ст., повышение уровня триглицеридов  $\geq 1,7$  ммоль/л, снижение холестерина липопротеидов высокой плотности  $< 1,0$  ммоль/л у мужчин и  $< 1,2$  ммоль/л у женщин, повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности  $> 3,0$  ммоль/л, гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак  $\geq 6,1$  ммоль/л, нарушение толерантности толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови

через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах  $\geq 7,8$  ммоль/л и  $\leq 11,1$  ммоль/л. Наличие у пациента центрального ожирения и двух дополнительных критериев является основанием для диагностики у него МС [1].

Критериями исключения из исследования являлись: возраст старше 60 лет, хронические заболевания в стадии обострения, тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия, аутоиммунные заболевания, заболевания системы крови, острые бактериальные и вирусные инфекции в ближайшие 3 месяца, злокачественные новообразования, беременность, декомпенсация сахарного диабета, гипотиреоз, тиреотоксикоз, прием глюкокортикоидов, давность хирургического вмешательства ранее 6 месяцев.

Группу контроля составили 70 человек без признаков МС: 40 мужчин (57,14%) в возрасте 48,0 (38,0; 54) лет и 30 женщин (42,86%) в возрасте 46,0 (40,0; 50,5) лет.

Протокол исследования включал антропометрическое обследование (измерение роста (м), массы тела (кг), окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ) (см), отношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ); индекс массы тела (ИМТ=вес/рост<sup>2</sup>) и биохимическое исследование крови, взятой утром натощак после 12 часов голодания. В исследование углеводного обмена входило определение глюкозы (ммоль/л) натощак, уровня инсулина сыворотки крови (мкЕд/мл) с помощью набора «Insulin AccuBind Elisa» методом ИФА, рассчитывали индекс инсулинрезистентности (НОМА-IR) по формуле: глюкоза (ммоль/л) x инсулин (мкЕд/мл) / 22,5. Повышение данного показателя более 2,77 свидетельствует о наличии инсулинрезистентности. Липидный спектр сыворотки оценивали по содержанию общего холестерина (ОХС) (ммоль/л), триглицеридов (ммоль/л), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) (ммоль/л), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) (ммоль/л). Холестерин липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) вычисляли по формуле Фридвальда: ХС ЛПОНП = ОХС — ХС ЛПНП — ХС ЛПВП. Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле: ОХС — ХС ЛПВП / ХС ЛПНП. Для изучения процесса СРО липидов использовали набор Lipid Hydroperoxide (LPO) Assay Kit путем определения содержания гидроперекисей липидов в сыворотке крови методом ИФА. Процесс программируемой клеточной гибели изучали путем определения концентрации белка p53 в сыворотке крови (U/мл) с помощью набора фирмы Bender MedSystems (Австрия) методом ИФА. Изучено содержание высокочувствительного С-реактивного белка (hs CPR, мг/л), сыворотки крови методом ИФА с использованием тест-системы фирмы Biomerica (Германия), поскольку свободнорадикальные процессы могут повлиять на выработку данного белка. Этим объясняется выбор методов исследования.

Статистический анализ результатов проводили на IBM с помощью пакета программ Statistica 7.0 (StatSoft, версия 7, USA). Количественные показатели были проверены на нормальность с использованием критерия Шапиро — Уилка. Распределение показателей отличается от нормального, поэтому данные представлены в виде Me (LQ;UQ), где Me — медиана — центральное значение признака в выборке, справа и слева от которого расположены равные количества объектов исследования; LQ — нижний квартиль; UQ — верхний квартиль. Межгрупповые

отличия оценивали непараметрическим критерием Манна — Уитни. Различия считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Установлены статистически значимые отношения по всем исследуемым показателям между пациентами с МС и группой контроля,  $p < 0,05$  (табл. 1).

Определены статистически значимые отличия по всем изучаемым (табл. 2) показателям между группой контроля и пациентами с МС,  $p < 0,05$ . Концентрация белка р53 в 1,5 раза, а гидроперекисей в сыворотке крови в 5,5 раза выше у пациентов с МС, чем в контрольной группе. Известно, что при уровне hs CPR меньше 1,0 мг/л, риск развития сердечно-сосудистых осложнений минимален, в диапазоне от 1,1 до 1,9 мг/л низкий, при значениях от 2,0 до 2,9 мг/л умеренный, при уровне более 3 мг/л высокий [10]. В контрольной группе нет ни одного человека с уровнем hs CPR более 3 мг/л. В группе пациентов с МС получены следующие данные: концентрация меньше 1,1 мг/л встречается у 14 пациентов (5,2%); 1,1–1,9 мг/л у 36 пациентов (13,3%); 2,0–2,9 мг/л у 71 пациента (26,3%); более 3 мг/л у 149 пациентов (55,2%). Так образом, более половины больных с МС имеют высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

При проведении корреляционного анализа а установлена сильная прямая связь между уровнем гидроперекисей липидов и индексом массы тела ( $r=0,77$ ,  $p < 0,05$ ). На основании этого разделили всех пациентов с МС на группы: 1-я группа — пациенты с индексом массы тела от 30 до 39,9 (I–II степени ожирения) — 181 пациент (67,04%), 2-я группа — пациенты с индексом массы тела от 40 и выше (III и выше степени ожирения) — 89 пациентов (32,96%). В 1-й группе индекс массы тела составил 34,69 (31,95; 36,24), во 2-й группе 41,15 (40,35; 42,25),  $p < 0,05$ . Уровень инсулина сыворотки крови достиг 31,43 (28,60; 36,98) мкЕд/мл и 57,29 (44,15; 77,46) мкЕд/мл в 1 и 2-й группах,  $p < 0,05$ . НОМА-IR статистически достоверно отличается в исследованных группах и группе контроля: в 1-й группе данный показатель превысил норму почти в 2 раза и составил 7,4 (6,61; 9,32), во 2-й группе 12,28 (9,65; 15,13), что превышает нормальные величины более чем в 3 раза. У пациентов данных групп статистически значимо отличались показатели белка р53 между собой и группой контроля. В 1-й группе данный показатель составил 1,5 (1,3; 1,7) У/мл, во 2-й группе 2,0 (1,86; 2,28) У/мл,  $p < 0,05$ . Содержание гидроперекисей в сыворотке крови в 1-й и 2-й группах имеет статистически значимое отли-

Таблица 1

## Характеристика клинко-лабораторных параметров пациентов с метаболическим синдромом

Показатели, единицы измерения	Исследуемые группы	
	Контроль (n=70)	Больные с метаболическим синдромом (n=270)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	24,52 (21,34; 24,75)	33,91 (31,82; 40,38) *
Окружность талии, см	88,0 (76,0; 92,0)	120,5 (111,0; 133,0) *
Окружность бедер, см	95,0 (93,0; 98,0)	119,0 (110,0; 135,0) *
Систолическое АД, мм.рт.ст.	110,0 (107,0; 117,0)	151,0 (147,0; 155,0) *
Диастолическое АД, мм.рт.ст.	70,0 (65,0; 74,0)	95,0 (94,0; 100,0) *
Глюкоза (ммоль/л)	4,7 (4,5; 4,9)	5,4 (5,1; 5,9)
Инсулин (мкЕд/мл)	10,13 (8,9; 11,6)	36,92 (29,46; 52,44) *
НОМА- IR	2,1 (1,78; 2,5)	8,9 (6,7; 13,7) *
Общий холестерин (ммоль/л)	4,5 (4,1; 4,8)	6,5 (6,05; 7,15) *
Триглицериды (ммоль/л)	1,33 (1,21; 1,45)	2,48 (2,12; 3,41) *
ХС ЛПНП (ммоль/л)	2,3 (2,1; 2,4)	4,1 (3,7; 4,6) *
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,6 (1,44; 1,73)	1,05 (0,9; 1,4) *
ХС ЛПОНП (моль/л)	0,6 (0,56; 0,67)	1,2 (0,97; 1,55) *
Коэффициент атерогенности	1,8 (1,77; 1,9)	4,41 (3,6; 5,35) *

Примечание: \*  $p < 0,05$  — при сравнении исследуемой группы и контроля.

Таблица 2

## Сравнительная характеристика лабораторных показателей пациентов с метаболическим синдромом и группы контроля

Показатели (единицы измерения)	Исследуемые группы	
	Контроль (n=70)	Больные с метаболическим синдромом (n=270)
Белок р53 (У/мл)	0,96 (0,91; 0,99)	1,59 (1,36; 1,91) *
hs CPR (мг/л)	0,5 (0,21; 0,94)	3,12 (2,28; 4,32) *
Гидроперекиси липидов, мкМ	0,5 (0,45; 0,6)	2,89 (1,94; 4,1) *

Примечание: \*  $p < 0,05$  — при сравнении исследуемой группы и контроля.

Сравнительная характеристика лабораторных показателей у мужчин и женщин с метаболическим синдромом

Показатели (единицы измерения)	Исследуемые группы			
	Контроль (n=70)		Больные с метаболическим синдромом (n=270)	
	мужчины (n=40)	женщины (n=30)	мужчины (n=162)	женщины (n=108)
Протеин p53 (У/мл)	0,97 (0,9; 0,98)	0,95 (0,92; 0,99)	1,65 (1,41; 1,87) *	1,53 (1,34; 1,79) *
hs CPR (мг/л)	0,9 (0,2; 0,8)	0,95 (0,09; 1,06)	3,09 (2,2; 4,31) *	3,2 (2,4; 4,5) *
Гидроперекиси липидов, мкМ	0,52 (0,5; 0,6)	0,5 (0,45; 0,55)	2,82 (1,9; 3,7) *	3,02 (1,95; 6,1) *,Δ

Примечание: \*  $p < 0,05$  — при сравнении исследуемой группы и контроля; Δ  $p < 0,05$  — при сравнении 1 и 2-групп при метаболическом синдроме.

чие — 2,57 (1,9; 3,46) мкМ и 3,4 (2,1; 5,2) мкМ соответственно,  $p < 0,05$ .

Получили следующие данные, изучая гендерную особенность данного вопроса (табл. 3). Статистически значимых отличий по данным показателям между мужчинами и женщинами в контрольной группе не выявлено. Имеются достоверные различия между исследуемыми группами и контролем по всем показателям. Кроме этого, в группе с МС обнаружены значимые отличия по содержанию гидроперекисей липидов в сыворотке крови у мужчин и у женщин. В литературе встречаются данные о том, что при наступлении менопаузы происходит усиление свободнорадикальных процессов. В связи с этим мы рассмотрели эту сторону вопроса.

У 32 пациенток (29,6%) с МС имелось клинически и лабораторно подтвержденная менопауза продолжительностью более 5 лет. Уровень эстрадиола сыворотки крови составил 24,35 (20,19; 30,61) пмоль/л, ФСГ — 27,36 (25,9; 31,47) мМЕ/мл. Была подобрана группа контроля из 30 пациенток без признаков метаболического синдрома в менопаузе более 5 лет. Уровень эстрадиола составил 32,06 (27,23; 36,72) пмоль/л, что статистически значимо отличается от показателей при МС, уровень ФСГ от показателей пациенток при МС не отличался и составил 27,62 (25,12; 29,98) мМЕ/мл. Содержание hs CPR у пациенток в менопаузе при МС 3,4 (2,6; 4,8) мг/л, белка p53 1,95 (1,9; 2,01) У/мл, гидроперекисей липидов 4,1 (3,2; 6,5), что статистически значимо отличается от показателей женщин с МС в репродуктивном периоде: 2,8 (2,2; 3,9) мг/л, 1,46 (1,34; 1,79) У/мл, 2,76 (1,8; 3,5) мкМ соответственно. В группе контроля установлены статистически значимые отличия только по содержанию белка p53: в группе с менопаузой 1,41 (1,36; 1,69) У/мл, в репродуктивном периоде 0,93 (0,91; 0,97) У/мл.

**Обсуждение.** Основой всех проявлений МС служит первичная ИР и сопутствующая системная ГИ. В последние годы считается, что ИР является важным независимым фактором риска развития атеросклероза, гипертензии, сахарного диабета 2-го типа и т.д. ИР, воздействуя на адипоциты висцеральной жировой ткани, способствует выработке адипоцитокинов, которые стимулируют процессы СРО липидов и еще более усиливают ГИ, в результате чего происходит увеличение содержания продуктов СРО липидов — гидроперекисей липидов. Гидроперекиси липидов вызывают усиленное образование hs CPR. Отсюда вытекает вполне логичное объяснение интенсификации процесса программируемой клеточной гибели, которое мы получили в своем исследовании, а

именно: увеличение содержания hs CPR является одним из сигнальных механизмов усиленной выработки белка p53. Кроме этого, ИР вызывает активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, стимулирующей активность симпатической нервной системы. Гиперактивность данной системы приводит к увеличению образования свободных радикалов. Далее процесс носит аналогичный характер. Таким образом, процессы СРО липидов и программируемой клеточной гибели у пациентов с МС взаимосвязаны. Наличие сильной положительной связи между уровнем гидроперекисей и концентрацией белка p53 ( $r + 0,71$ ,  $p < 0,05$ ) подтверждает этот факт.

В нашем исследовании выявлена сильная прямая связь между уровнем гидроперекисей липидов и индексом массы тела ( $r + 0,77$ ,  $p < 0,05$ ), что может иметь следующее объяснение. В наших предыдущих исследованиях мы установили, что при нарастании индекса массы тела происходит усиление ИР [7]. Усугубление ИР приводит к интенсификации СРО липидов и увеличению концентрации гидроперекисей липидов, с последующей активацией апоптотической активности.

Обнаружены существенные отличия по содержанию в сыворотке крови гидроперекисей липидов и белка p53 у женщин в менопаузе и репродуктивном периоде при МС. Обладая мощным антиоксидантным воздействием, эстрогены относятся к «регуляторам» программируемой клеточной гибели и «защищают» клетки от токсического воздействия ряда веществ (нейротрансмиттеров, свободного кальция и др.), которые при поступлении внутрь клетки в больших количествах способствуют выработке свободных радикалов, высокореактивных молекул, разрушающих отдельные элементы клетки и в конечном счете приводящих к ее гибели [9]. При недостатке эстрогенов происходит интенсификация СРО липидов, идет сбой регуляции апоптоза.

**Заключение.** У пациентов с метаболическим синдромом процессы СРО липидов и программируемой клеточной гибели интенсифицированы, о чем свидетельствует высокий уровень гидроперекисей липидов — 2,89 (1,94; 4,1) мкМ и белка p53 — 1,59 (1,36; 1,91) У/мл в сыворотке крови.

Изучаемые процессы взаимосвязаны, так как выявлено наличие сильной положительной связи между уровнем гидроперекисей и концентрацией белка p53 ( $r + 0,71$ ,  $p < 0,05$ ), и их интенсивность нарастает параллельно индексу массы тела.

**Конфликт интересов.** Работа выполнена в рамках НИР. Номер государственной регистрации 01201155614.

## Библиографический список

1. Диагностика и лечение метаболического синдрома: Российские рекомендации (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. № 8 (6), прил. 2.
2. Гордеева А. В., Лабас Ю. А. Одноклеточные альтруисты // Природа. 2005. № 6.
3. Драпкина О. М., Клименков А. В., Ивашкин В. Т. Апоптоз кардиомиоцитов и роль ингибиторов АПФ // Российский кардиологический журнал. 2003. № 1. С. 81–86.
4. Москалев А. А. Старение и гены. СПб.: Наука, 2008. 358 с.
5. Оганов Р. Г. Школа по диагностике и лечению метаболического синдрома: пособие для врачей. М., 2007. С. 8–16.
6. Ройтберг Г. Е. Метаболический синдром. М.: Мед-М 54 пресс-информ, 2007. 224 с.
7. Чернышева Е. Н., Панова Т. Н., Балашов В. И. Изучение взаимосвязи индекса массы тела, артериальной гипертензии, уровня инсулина крови у пациентов с синдромом инсулин-резистентности // Естественные науки: журн. фонд. и прикл. исслед. Астрахань. Изд-во. АГУ. 2004. № 8. С. 102–104.
8. Cande C., Cecconi F., Dessen P. Apoptosis-including factor: key to the conserved caspase — independent pathways of cell death? // Cell Sci. 2002. Vol. 115. P. 4727–4734.
9. Ferbeyre G., Lowe S. W. The price of tumor suppression? // Nature. 2002. Vol. 415. P. 26–27.
10. Ridker P. M., Rifai N., Preffer M. A. Braundwald E, for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators: Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels // Circulation. 1998. Vol. 98. P. 839–844.

## Translit

1. Diagnostika i lechenie metabolicheskogo sindroma: Rossijskie rekomendacii (vtoroj peresmotr) // Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. 2009. № 8 (6), pril. 2.
2. Gordeeva A. V., Labas Ju. A. Odnokletochnye al»truisty // Priroda. 2005. № 6.
3. Drapkina O. M., Klimenkov A. V., Ivashkin V. T. Apoptoz kardiomiocitov i rol» ingibitorov APF // Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2003. № 1. S. 81–86.
4. Moskalev A. A. Starenie i geny. SPb.: Nauka, 2008. 358 s.
5. Oganov R. G. Shkola po diagnostike i lecheniju metabolicheskogo sindroma: posobie dlja vrachej. M., 2007. S. 8–16.
6. Rojtberg G. E. Metabolicheskij sindrom. M.: Med-M 54 press-inform, 2007. 224 s.
7. Chernysheva E. N., Panova T. N., Balashov V. I. Izuchenie vzaimosvjazi indeksa massy tela, arterial»noj gipertonii, urovnja insulina krovi u pacientov s sindromom insulinrezistentnosti // Estestvennye nauki: zhurn. fund. i prikl. issled. Astrahan». Izd-vo. AGU. 2004. № 8. S. 102–104.
8. Cande C., Cecconi F., Dessen P. Apoptosis-including factor: key to the conserved caspase — independent pathways of cell death? // Cell Sci. 2002. Vol. 115. P. 4727–4734.
9. Ferbeyre G., Lowe S. W. The price of tumor suppression? // Nature. 2002. Vol. 415. P. 26–27.
10. Ridker P. M., Rifai N., Preffer M. A. Braundwald E, for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators: Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels // Circulation. 1998. Vol. 98. P. 839–844.