

ВЛИЯНИЕ СИОФОРА НА ПРОЦЕСС ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

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, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом функциональной диагностики, профессор, доктор медицинских наук.

SIOFOR INFLUENCE ON THE PROCESS OF LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT STATUS AT PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

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

Дата поступления — 4.07.2013 г.

Дата принятия в печать — 25.11.2013 г.

Чернышева Е. Н., Панова Т. Н. Влияние сioфора на процесс перекисного окисления липидов и антиоксидантный статус у пациентов с метаболическим синдромом // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 4. С. 744–748.

Цель: изучение влияния препарата сioфор (метформин) на активность процесса перекисного окисления липидов и антиоксидантную активность сыворотки крови у пациентов с метаболическим синдромом. **Материал и методы.** Обследованы и получали лечение сioфором (1700 мг в сутки) на протяжении года 62 человека с метаболическим синдромом в возрасте от 30 до 60 лет (41 мужчина и 21 женщина). Процесс перекисного окисления липидов изучали по уровню гидроперекисей сыворотки крови (мкМ); определение антиоксидантной способности основано на реакции антиоксидантов, присутствующих в сыворотке крови, с определенным количеством экзогенной перекиси водорода (мкмоль/л) методом иммуноферментного анализа. **Результаты.** У пациентов с метаболическим синдромом наблюдается интенсификация процессов перекисного окисления липидов — уровень гидроперекисей 2,9 (1,94; 3,9) мкМ; антиоксидантная активность сыворотки крови снижена — 276,4 (239,0; 379,9) мкмоль/л. Через 12 месяцев приема сioфора (метформина) уровень гидроперекисей снизился до 1,1 (0,8; 1,9) мкМ, а антиоксидантная активность возросла — 320,0 (278,9; 334,3) мкмоль/л. **Заключение.** Препарат сioфор (метформин) является высокоэффективным средством для коррекции процессов перекисного окисления липидов и восстановления антиоксидантной активности сыворотки крови у пациентов с метаболическим синдромом.

Ключевые слова: прием сioфора, перекисное окисление липидов, антиоксидантная активность, метаболический синдром.

Chernysheva E. N., Panova T. N. Siofor influence on the process of lipid peroxidation and antioxidant status at patients with metabolic syndrome // *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2013. Vol. 9, № 4. P. 744–748.

The Purpose of the work is to research siofor influence (metformin) on the activity of the process of lipid peroxidation and antioxidant activity of blood serum at patients with metabolic syndrome. **Material and Methods.** 62 patients with metabolic syndrome at the age from 30 till 60 were examined and treated by siofor (1700 mg per day) during a year. The process of lipid peroxidation was studied due to the level of lipid hydroperoxide of blood serum. Antioxidant capacity was based on the antioxidant reaction in the blood serum with definite number of exogenous hydrogen dioxide (mkmole/l) with the method of ELISA. **Results.** Intensification of process of lipid peroxidation has been observed at patients with metabolic syndrome — the level of lipid hydroperoxide of blood serum has been 2,9 (1,94; 3,9) mкM, antioxidant activity of blood serum has been decreased — 276,4 (239,0; 379,9) mkmole/l. In 12 months of siofor intake hydroperoxide level has been decreased till 1,1 (0,8; 1,9) mкM, but antioxidant activity has been increased and amounted 320,0 (278,9; 334,3) mkmole/l. **Conclusion.** Siofor has been proved to be a highly effective medicine for correction of process of lipid peroxidation and for improvement of antioxidant activity of blood serum at patients with metabolic syndrome.

Key words: siofor intake, lipid peroxidation, antioxidant activity, metabolic syndrome.

Введение. Метаболический синдром (МС) — собирательное понятие, которое объединяет группу заболеваний или патологических состояний, имеющих в основе своего развития общую причину [1]. Метаболический синдром — очень частое клиническое проявление, в среднем он встречается у каждого 5-го среди взрослого населения развитых стран [2]. Практически все компоненты, составляющие МС, являются

ся независимыми факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а сочетание нескольких компонентов существенно увеличивает опасность их развития. МС ассоциируется с существенным повышением риска ишемической болезни сердца, особенно среди мужчин в возрасте после 45 и женщин старше 55 лет [3]. В исследовании, проведенном в ГНИЦ ПМ, было выявлено, что 62% пациентов с МС имеют АГ I степени и 30% АГ II степени, что сочетается с нарушением циркадного ритма АД и концентрической гипертрофией левого желудочка [4]. У пациентов с МС высок риск развития сахарного диабета 2-го тип.

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

По прогнозам ВОЗ, число таких больных к 2025 г. во всем мире превысит 300 млн человек, причем на долю сахарного диабета 2-го типа будет приходиться от 92 до 97% всех случаев заболевания, что придаст ему характер пандемии [5].

Основным патогенетическим звеном МС является инсулинорезистентность (ИР) [6]. В условиях ИР нарушается синтез оксида азота в сосудистой стенке, который обеспечивает физиологическую пролиферацию гладкомышечных клеток и снижает повреждающее действие продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) на стенку сосуда. В результате развивается дисфункция эндотелия, способствующая развитию атеросклеротических изменений в сосудах [7]. Кроме этого, в ряде исследований показано, что перекисное окисление липидов ПОЛ у пациентов с МС влияет на структурно-функциональное состояние сосудов и функции эндотелия, метаболизм. Свободные радикалы изменяют структуру апопротеина В, в результате образуются окисленные формы липопротеидов низкой плотности, которые повреждают эндотелий сосудов [8]. Отсюда следует, что высокая активность процессов ПОЛ у пациентов с МС приводит к появлению и прогрессированию кардиоваскулярной патологии. ИР приводит к появлению компенсаторной гиперинсулинемии, которая повышает активность симпатической нервной системы и вызванное катехоламинами усиленное образование свободных радикалов. Для уменьшения ИР используют препарат сиофор (метформин). Этот препарат относится к группе биганидов, способствует повышению чувствительности тканей к инсулину и, возможно, окажет положительное влияние на процессы ПОЛ. На основании изложенного сформулирована цель исследования.

Цель: изучение влияния препарата сиофор (метформин) на активность процесса перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности сыворотки крови у пациентов с метаболическим синдромом.

Материал и методы. Диагностика МС основана на критериях, предложенных экспертами Всероссийского общества кардиологов (2009): 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 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. Критериями исключения из исследования являлись: возраст старше 60 и моложе 30 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 2-го типа, сахарный диабет 1-го типа, гипотиреоз, тиреотоксикоз, прием глюкокортикоидов, давность хирургического вмешательства ранее 6 месяцев.

Первоначально нами было обследовано 70 человек с МС в возрасте от 30 до 60 лет (49,00 (41,00;

54,00) лет), из них 25 (62,5%) мужчины и 15 (37,5%) женщины. До конца исследования (через 12 месяцев) не изменили своим принципам приема препарата 62 человека, из них 41 (66%) пациент мужского и 21 пациент (34%) женского пола в возрасте 48 (39,0; 53,0) лет. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Группу контроля составили 70 человек, сопоставимых по возрасту (47,0 (40,0; 52,0) лет) и полу (40 мужчин — 57,14% и 30 женщин — 42,86%) с больными, без признаков МС.

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); индекса массы тела (ИМТ) = вес/рост² 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 ИР (НОМА-ИР) по формуле: глюкоза (ммоль/л) \times инсулин (мкЕд/мл) / 22,5. Повышение данного показателя более 2,77 свидетельствует о наличии ИР. Выявление артериальной гипертензии осуществлялось путем офисного измерения артериального давления по методу Короткова с соблюдением соответствующих рекомендаций ВНОК (мм рт. ст.). 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 ПОЛ использовали набор Lipid Hydroperoxide (LPO) Assay Kit путем определения содержания гидроперекисей ли-

пидов в сыворотке крови методом ИФА. Состояние антиоксидантной системы оценивали методом ИФА с использованием набора ImAnOx (Tas/Tac) Kit. Определение антиоксидантной способности основано на реакции антиоксидантов, присутствующих в образце, с определенным количеством экзогенной перекиси водорода (H₂O₂). Антиоксиданты, присутствующие в образце, элиминируют какое-то количество внесимой перекиси водорода. Количество оставшейся H₂O₂ определяют фотометрически. Антиоксидантная активность: < 280 мкмоль/л — низкая; 280–320 мкмоль/л — средняя; > 320 мкмоль/л — высокая.

В табл. 1 представлена сравнительная характеристика пациентов с МС и группы контроля.

Всем пациентам были даны рекомендации по питанию: питание должно быть частым, малыми порциями при суточной калорийности пищи не более 1500 ккал; последний прием пищи — за полтора часа до сна. Основа питания — сложные углеводы с низким гликемическим индексом, они должны составлять до 50–60% пищевой ценности. Кроме этого, были даны разъяснения по поводу ведения правильного образа жизни с изменением пищевых привычек и дозированных физических нагрузок. Лечение сиофором (Berlin-Chemie, Германия) начинали с 500 мг в сутки в течение недели (для минимизации проявления побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного

тракта), с последующим доведением дозы до 1700 (850 мг два раза в день) мг в сутки. Прием препарата продолжался на протяжении года с контролем всех показателей через 3, 6, 9 и 12 месяцев.

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. Как видно из табл. 2, имеют место статистически значимые значения по всем исследуемым показателям между пациентами с МС и группой контроля, $p < 0,05$.

Проведенные исследования показали, что у пациентов с МС процессы ПОЛ интенсифицированы — содержание гидроперекиси липидов практически в 6 раз выше, чем в контрольной группе. Антиоксидант-

ная активность сыворотки крови пациентов с МС снижена.

Анализ динамики изучаемых показателей на фоне приема метформина свидетельствует о ее эффективности (табл. 3), хотя статистически значимые отличия по изучаемым показателям появляются только через 6 месяцев приема препарата.

Установлено, что в результате приема препарата количество гидроперекисей за год снижается практически в 3 раза и достигает 1,1 (0,8; 1,9) мкм. Антиоксидантная активность возрастает и через 6 месяцев достигает физиологических величин — 302,3 (254,1; 370,0) мкмоль/л.

В наших исследованиях, проводимых ранее, установлена сильная корреляционная связь между уровнем гидроперекисей липидов и индексом массы тела ($r+0,77$, $p < 0,05$) [9]. На основании этого мы разделили всех пациентов с МС на группы: 1) пациенты с индексом массы тела от 30 до 39,9 (I–II степень ожирения) — 32 пациента (51,6%); 2) пациенты с индексом массы тела от 40 и выше (III и более степень ожирения) — 30 пациентов (48,4%). В первой группе индекс массы тела составил 34,1 (32,3; 37,6), во второй группе 41,3 (40,5; 43,6); индекс HOMA- IR 8,8 (7,1; 14,5) и 10,0 (8,9; 16,4) соответственно, $p < 0,05$. В первой группе количество гидроперекисей липи-

Таблица 1

Сравнительная характеристика показателей пациентов с метаболическим синдромом и группы контроля

Показатели, единицы измерения	Исследуемые группы	
	Контроль (n=70)	Больные с метаболическим синдромом (n=62)
Индекс массы тела, кг/м ²	24,5 (21,3; 24,8)	35,0 (32,1; 41,29) *
Окружность талии, см	88,0 (76,0; 92,0)	122,0 (113,0; 135,0) *
Окружность бедер, см	95,0 (93,0; 98,0)	113,5 (108,0; 134,5) *
Систолическое АД, мм рт. ст.	118,0 (110,0; 123,0)	151,0 (147,5; 155,0) *
Диастолическое АД, мм рт. ст.	70,0 (65,0; 74,0)	95,0 (93,5; 99,5) *
Глюкоза (ммоль/л)	4,7 (4,5; 4,9)	5,9 (5,5; 6,2) *
Инсулин (мкЕд/мл)	10,13 (8,9; 11,6)	39,9 (31,9; 53,5) *
HOMA- IR	2,1 (1,8; 2,5)	9,4 (7,6; 13,5) *
Общий холестерин (ммоль/л)	4,5 (4,1; 4,8)	6,9 (6,3; 7,3) *
Триглицериды (ммоль/л)	1,33 (1,2; 1,5)	3,1 (2,2; 3,6) *
ХС ЛПНП (ммоль/л)	2,3 (2,1; 2,4)	4,2 (3,8; 4,7) *
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,6 (1,4; 1,73)	1,05 (1,0; 1,5) *
ХС ЛПОНП (ммоль/л)	0,6 (0,6; 0,7)	1,4 (1,0; 1,65) *
Коэффициент атерогенности	1,8 (1,8; 1,9)	4,2 (3,5; 5,1) *

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

Таблица 2

Сравнительная характеристика исследуемых показателей пациентов с метаболическим синдромом и группы контроля

Показатели, единицы измерения	Исследуемые группы	
	Контроль (n=70)	Больные с метаболическим синдромом (n=62)
Гидроперекиси липидов, мкм	0,5 (0,45; 0,6)	2,9 (1,94; 3,9) *
Антиоксидантная активность, мкмоль/л	304,5 (296,2; 311,65)	276,4 (239,0; 379,9) *

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

Таблица 3

Динамика показателей процесса перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности сыворотки крови у пациентов с метаболическим синдромом на фоне лечения сиюфором

Период наблюдения	Исследуемые показатели	
	Гидроперекиси липидов, мкМ	Антиоксидантная активность, мкмоль/л
До лечения	2,9 (1,94; 3,9)	276,4 (239,0; 379,9)
Через 3 месяца	2,76 (1,89; 3,7)	279,0 (245; 375,6)
Через 6 месяцев	1,85 (1,52; 3,1) *	302,3 (254,1; 370,0) *
Через 9 месяцев	1,72 (1,33; 2,9) *	309,0 (247,5; 356,2) *
Через 12 месяцев	1,1 (0,8; 1,9) *	320,0 (278,9; 334,3) *

Примечание: * — $p < 0,05$ достоверность различий по сравнению с параметрами до лечения.

дов сыворотки крови составило 2,7 (2,2; 3,5) мкМ, во второй группе 3,4 (2,9; 4,3) мкМ, $p < 0,05$. Антиоксидантная активность в первой группе 343,2 (290,5; 363,7) мкмоль/л, во второй группе 263,1 (234,5; 290,4) мкмоль/л, $p < 0,05$.

Обсуждение. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с МС нарушения ПОЛ и антиоксидантной активности сыворотки крови связаны с выраженностью ИР. При МС в условиях ИР наблюдается повышение активности симпатно-адреналовой системы, способствующей развитию активации процессов ПОЛ. В свою очередь, ПОЛ, которое вызвано комплексным ослаблением антиоксидантной системы и повышенным синтезом свободных радикалов у больных МС, является одной из важных причин поддержания ИР. Таким образом, замыкается круг. В данной ситуации назначение сиюфора (метформина) обоснованно, поскольку он снижает ИР за счет восстановления чувствительности тканей к инсулину путем увеличения количества аффинных к инсулину рецепторов, через стимуляцию тирозинкиназы повышается активность инсулиновых рецепторов, активизируются экспрессия и перемещения из внутриклеточного пула на клеточную мембрану транспортеров глюкозы. Перечисленные процессы приводят к увеличению поглощения глюкозы органами-мишенями инсулина: печени, скелетной мускулатурой, жировой тканью. Кроме этого, согласно последним научным данным, препарат может либо непосредственно перехватывать свободные радикалы, либо опосредованно уменьшать их содержание за счет торможения внутриклеточного формирования супероксидного радикала (O_2^-), основным источником которого является окисление НАДФН оксидазой.

На фоне применения метформина у данных больных происходило достоверное снижение уровня гидроперекисей липидов с одновременной нормализацией эндогенного антиоксидантного фона: через 12 месяцев приема метформина уровень гидроперекисей снизился до 1,1 (0,8; 1,9) мкМ, а антиоксидантная активность возросла и составила 320,0 (278,9; 334,3) мкмоль/л. На основании этого можно рекомендовать метформин как средство корригирующей терапии нарушений ПОЛ и антиоксидантного статуса при МС.

При проведении корреляционного анализа была установлена сильная прямая связь между уровнем гидроперекисей липидов и индексом массы тела ($r = 0,77$, $p < 0,05$). Это может иметь следующее объяснение. В ранее проводимых исследованиях мы выявили, что при нарастании индекса массы тела проис-

ходит усиление ИР [10]. В свою очередь, усугубление ИР приводит к интенсификации ПОЛ и увеличению концентрации гидроперекисей липидов.

Интересен факт относительно антиоксидантной активности сыворотки крови: у пациентов с МС при I–II степени ожирения она повышена, а при III и более степени снижена. Очевидно, по мере прогрессирования ожирения усиливается выработка продуктов ПОЛ и, чтобы уравновесить происходящие изменения, антиоксидантная активность возрастает, но на определенном этапе происходит ее истощение, возникает срыв адаптации и, как следствие, низкая ее активность.

Заключение. Препарат сиюфор (метформин) является высокоэффективным средством для коррекции процессов перекисного окисления липидов и восстановления антиоксидантной активности сыворотки крови у пациентов с метаболическим синдромом.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках НИР, номер государственной регистрации 01201155614.

Библиографический список

1. Alessi M.C., Juhan-Vague I. PAI-1 and the metabolic syndrome: the links, causes and consequences // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006. Vol. 26, № 10. P. 2200–2207.
2. Daskalopoulou S. S., Mikhailidis D. P., Elisaf M. Prevention and treatment of the metabolic syndrome // *Angiology.* 2004. Vol. 55, № 6. P. 3145–3152.
3. Hong Y., Jin X., Mo J. Metabolic syndrome, its preeminent clusters, incident coronary heart disease and all-cause mortality: results of prospective analysis for the atherosclerosis risk in communities study // *J. Intern. Med.* 2007. Vol. 262, № 1. P. 113–123.
4. Особенности структурно-функциональных изменений миокарда и гемодинамических нарушений у больных с метаболическим синдромом: вклад артериальной гипертензии в формирование суммарного коронарного риска / М.Н. Мамедов, В.М. Горбунов, Н.В. Киселева [и др.] // *Кардиология.* 2005. Т. 45, № 11. С. 34–40.
5. Caballero A.E. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease // *Obes. Res.* 2003. № 11. P. 1278–1289.
6. Александров О. В., Алехина Р. М., Григорьева С. П. Метаболический синдром // *Рос. мед. журн.* 2006. № 6. С. 50–54.
7. Оганов Р. Г., Мамедова М. Н. Школа по диагностике и лечению метаболического синдрома. М.: Мед. книга, 2007. 64 с.
8. Ройтберг Г. Е. Метаболический синдром. М.: МЕД-М 54 пресс-информ, 2007. 224 с.
9. Чернышева Е. Н., Панова Т. Н., Донская М. Г. Процессы перекисного окисления липидов и преждевременное старение при метаболическом синдроме // *Кубанский научный медицинский вестник.* 2013. № 1. С. 181–184.

10. Чернышева Е. Н., Панова Т. Н., Балашов В. И. Изучение взаимосвязи индекса массы тела, артериальной гипертензии, уровня инсулина крови у пациентов с синдромом инсулинорезистентности // *Естественные науки: журн. фундам. и приклад. исслед.* Астрахань: АГУ, 2004. № 8. С. 102–104.

Translit

1. Alessi M. C., Juhan-Vague I. PAI-1 and the metabolic syndrome: the links, causes and consequences // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006. Vol. 26, № 10. R. 2200–2207.

2. Daskalopoulou S. S., Mikhailidis D. P., Elisaf M. Prevention and treatment of the metabolic syndrome // *Angiology.* 2004. Vol. 55, № 6. R. 3145–3152.

3. Hong Y., Jin X., Mo J. Metabolic syndrome, its preeminent clusters, incident coronary heart disease and all-cause mortality: results of prospective analysis for the atherosclerosis risk in communities study // *J. Intern. Med.* 2007. Vol. 262, № 1. R. 113–123.

4. Особенности структурно-функциональных изменений миокарда и гемодинамических нарушений у больных с метаболическим синдромом: вклад артериальной гипертонии в формирование сум-

марного коронарного риска / М. Н. Мамедов, В. М. Горбунов, Н. В. Киселева [и др.] // *Kardiologija.* 2005. Т. 45, № 11. С. 34–40.

5. Caballero A. E. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease // *Obes. Res.* 2003. № 11. R. 1278–1289.

6. Aleksandrov O. V., Alehina R. M., Grigor'eva S. P. Metabolicheskiy sindrom // *Ros. med. zhurn.* 2006. № 6. S. 50–54.

7. Oganov R. G., Mamedova M. N. Shkola po diagnostike i lecheniju metabolicheskogo sindroma. M.: Med. kniga, 2007. 64 s.

8. Rojtberg G. E. Metabolicheskiy sindrom. M.: MED-M 54 press-inform, 2007. 224 s.

9. Chernysheva E. N., Panova T. N., Donskaja M. G. Processy perekisnogo okislenija lipidov i prezhddevremennoe starenie pri metabolicheskom sindrome // *Kubanskiy nauchnyj medicinskiy vestnik.* 2013. № 1. S. 181–184.

10. Chernysheva E. N., Panova T. N., Balashov V. I. Izuchenie vzaimosvjazi indeksa massy tela, arterial'noj gipertonii, urovnja insulina krovi u pacientov s sindromom insulinorezistentnosti // *Estestvennye nauki: zhurn. fundam. i priklad. issled.* Астрахань: АГУ, 2004. № 8. С. 102–104.