

УДК 616.379-008.64+616.12-008.46

ПОРАЖЕНИЕ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2: ЕСТЬ ЛИ ОСОБЕННОСТИ?

*М. Е. Стаценко, С. В. Туркина, Н. Н. Шилина,
Л. В. Полеяева, С. В. Фабрицкая, Б. А. Лемперт*

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов*

В обзоре отражены патогенетические предпосылки и особенности формирования поражения органов-мишеней: сердца, почек, печени при хронической сердечной недостаточности, сочетающейся с сахарным диабетом типа 2.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, поражение органов-мишеней, инсулинорезистентность, окислительный стресс, хроническое системное воспаление, липо- и глюкозотоксичность.

LESION OF TARGET ORGANS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND DIABETES MELLITUS TYPE 2: ARE THERE ANY SPECIFICS?

*M. E. Statsenko, S. V. Turkina, N. N. Shilina,
L. V. Poletayeva, S. V. Fabritskaya, B. A. Lempert*

The review considers pathogenetic predisposing factors and specifics of the development of lesion in target organs — the heart, liver, kidneys — in patients with chronic heart failure combined with diabetes mellitus type 2.

Key words: chronic heart failure, diabetes mellitus, lesion of target organs, insulin resistance, chronic systemic inflammation, lipo- and glucose toxicity.

Основной причиной хронической сердечной недостаточности (ХСН) является ишемическая болезнь сердца (ИБС) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) или без нее. Однако сахарный диабет типа 2 (СД) является фактором риска, существенно ухудшающим течение и прогноз ХСН [1, 48]. Особенностью развития, формирования и прогрессирования ХСН ишемического генеза у пациентов с СД типа 2 является сочетание у них факторов риска ишемической и не ишемической природы. По данным проведенного 20-летнего исследования Wang J., с соавторами (2010), риск развития ХСН у лиц с метаболическим синдромом (МС) и СД возрастает в 1,45—1,74 раза и опосредован присутствием при этих состояниях множественных факторов кардиоваскулярного риска [58]. Отмечены статистически значимые корреляции между такими компонентами МС, как нарушение гликемии натощак [глюкоза плазмы натощак (ГПН) $\leq 6,1$ ммоль/л, Hazards ratio (HR) 1.46 или ГПН $\geq 5,6$ ммоль/л, HR 1.62]; артериальная гипертензия [(АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. или прием антигипертензивных препаратов, HR 1.89)]; центральное ожирение [(окружность талии ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин, HR 1.49), (окружность талии ≥ 102 см у мужчин и ≥ 88 см у женщин, HR 1.48)]; ожирение

[(индекс массы тела ≥ 30 кг/м², HR 1,79)]; и низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) [$<1,03$ ммоль/л у мужчин и $<1,29$ ммоль/л у женщин, HR 1.55)]. Присутствие метаболических нарушений — инсулинорезистентности (ИР), гипергликемии (ГГ), избытка свободных жирных кислот (СЖК) и избыточного числа свободных радикалов, хронического системного воспаления (ХСВ)), диабетической нейропатии, активации тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) может лежать в основе формирования ХСН, даже в отсутствии у них ишемической природы поражения [51, 36, 37]. А сочетание «ишемического» и «метаболического» компонентов, участвующих в развитии патогенетического каскада у больных с ХСН и СД типа 2 повреждение сопровождается не только более тяжелыми структурно-функциональными расстройствами со стороны сердца, но и в формировании поражения других органов-мишеней (почек, печени, сосудов) у этой категории пациентов [28]. Кроме того, имеют место взаимоотношения кардиоренальные, гепатокардиальные и гепаторенальные взаимоотношения.

Безусловно, прогрессирование ХСН у больных, перенесших инфаркт миокарда, сопровождается изменениями структуры и функции сердечно-сосудистой

системы, которые являются сначала компенсаторными, а затем становятся патологическими [16]. Однако одним из ключевых факторов, определяющих особенности формирования структурно-функциональных кардиальных нарушений у больных с СД типа 2 и связывающим абдоминальное ожирение (АО), нарушение толерантности к глюкозе, артериальную гипертензию, дислипидемию и ХСН служит ИР, которая является центральным механизмом эволюции СД типа 2 [4, 40]. Статистически значимая зависимость между величиной индекса НОМА и развитием ХСН была продемонстрирована в крупномасштабных клинических исследованиях RESOLVD (Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction pilot study), в котором высокий индекс НОМА ассоциировался с развитием симптомной систолической сердечной недостаточности [51]. Более того, ИР и ХСН являются реципрокными состояниями. С одной стороны, показано, что ИР сопровождается формированием структурно-функциональных нарушений со стороны сердца, с другой — при ХСН наблюдается статистически значимое (на 58 %) снижение чувствительности тканей к инсулину, которая ухудшается параллельно прогрессированию ХСН. Присутствие «инсулинорезистентной кардиомиопатии» у пациентов с ХСН ишемической этиологии и СД может обуславливать ряд важных клинических условий: повышать чувствительность к гипертоническому повреждению, увеличивать риск смерти после инфаркта миокарда и после реваскуляризирующих манипуляций [27]. ИР является одним из факторов, усугубляющим формирование кардиоренального синдрома у больных с сопутствующим СД. Так, в работе Сагиновой Е. А. с соавторами (2011) [10] отмечены достоверные прямые корреляции между индексом НОМА и альбуминурией, снижением скорости клубочковой фильтрации СКФ. Исследования, проведенные нами, свидетельствуют о том, что при одинаковом функциональном классе (ФК) классе ХСН у больных с сопутствующим СД типа 2 по сравнению с пациентами с ХСН без СД типа 2 достоверно чаще встречается диастолическая дисфункция сердца, неблагоприятные типы ремоделирования (эксцентрическая и концентрическая гипертрофия) левого желудочка, имеются более значимые изменения почек, о чем свидетельствует достоверное снижение СКФ, увеличение распространенности клинически значимого снижения фильтрационной функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²), истощенный функциональный почечный резерв и более высокий уровень альбуминурии [13].

Клиническими формами поражения печени при ХСН ишемического генеза являются застойная гепатопатия, ишемический гепатит, кардиальный фиброз и цирроз печени [15]. В основе формирования поражения печени при СД типа 2 — неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) (стеатоз, стеатогепатит, фиброз) — лежат иные патогенетические механизмы и, прежде всего, феномен ИР. В работе Kimura Y. с соавторами (2011) отмечено, что у всех больных НАЖБП

наблюдается постпрандиальная гиперинсулинемия [39], а итогом пятилетнего наблюдения за 4954 больными без НАЖБП и СД типа 2 Rhee E. J. с соавторами (2011) стал вывод о том, что в группе с высокой базовой и тощаковой гиперинсулинемией в 2,5 чаще формируется НАЖБП [46]. Отмечено, что НАЖБП статистически значимо ассоциирована как с печеночной ИР, так и с ИР жировой и периферических тканей [47]. Данные собственных исследований демонстрируют, что у всех пациентов с ХСН и СД типа 2 с НАЖБП отмечаются достоверно более высокие уровни индекса НОМА, по сравнению с пациентами с ХСН при сопоставимом ФК ХСН [14].

Одним из важных патогенетических механизмов поражения сердца у пациентов с «ишемической» ХСН является активация процессов свободно-радикального окисления (СРО) [3, 6]. Продукты СРО запускают апоптоз кардиомиоцитов и оказывают прямой отрицательный инотропный эффект [31], увеличивают проницаемость мембран кардиомиоцитов, повышают внутриклеточное содержание кальция и нарушают растяжимость миокарда [6]. Продемонстрирована статистически значимая корреляционная связь между тяжестью ХСН, определяемой по уровню мозгового натрий-уретического пептида (МНУП) и выраженностью окислительного стресса, а также фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и интенсивностью СРО [2]. Сочетание ХСН с СД типа 2, как заболевания, сопровождающегося выраженной активацией перекисного окисления липидов (ПОЛ) может предопределять особую роль окислительного стресса (ОС) в развитии структурно-функциональных нарушений сердечной мышцы у этой категории больных. Отмечено, что классические факторы риска развития сосудистых заболеваний — дислипидемия, АГ, а также гипергликемия, присущая СД, запускают процессы перекисного окисления с одной стороны, с другой, при наличии ишемического повреждения процессы окисления протекают более активно [33]. В работе Gonzalez-Vilchez F., с соавторами (2005) показано, что клинической особенностью ХСН у больных с СД типа 2 является формирование преимущественно концентрической гипертрофии левого желудочка и развитие фиброза сердечной мышцы с дальнейшей прогрессией диастолической дисфункцией (ДД), что связывают с особенностями протекания процессов СРО у пациентов с ХСН и СД типа 2 [32]. По данным наших исследований, отмечено высокое содержание как первичных, так и вторичных продуктов липопероксидации — диеновых коньгатов и малонового диальдегида, а также дисбаланс активности антиоксидантных ферментов — повышение активности супероксиддисмутазы и снижение активности каталазы; отмеченные изменения были более выражены в группе пациентов с наличием автономной кардиальной нейропатии [12]. Снижение активности каталазы коррелировало с ФК ХСН.

Не вызывает сомнений факт важной роли ОС в формировании поражения почек у больных как с ХСН ишемического генеза, так и при поражении почек, опос-

редованном СД. По данным литературы, при хронической болезни почек (ХБП) ОС потенцирует негативное влияние 8-оксо-ОН — деоксигунозина, белков, конечных продуктов окисления глюкозы и липидов низкой плотности, опосредует их провоспалительные эффекты на адгезивные и активационные свойства лейкоцитов, а также развитие повреждения эндотелиальных клеток почек [21]. Кроме того, рассматривается роль ОС в качестве стимулятора активации провоспалительных цитокинов интерлейкина-1 (ИЛ-1), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), оказывающих повреждающее действие на тубулярные и интерстициальные клетки почек, что сопровождается нарушениями секреции ренина и образования ангиотензина.

Усиление процессов ПОЛ сопутствует развитию структурных аномалий в гепатоцитах и последующее уменьшение продукции АТФ в них, параллельное с увеличением числа свободных радикалов [22], модулирующих цитолитические процессы и прогрессирование фиброза гепатоцитов. По данным наших исследований, у пациентов с ХСН и СД типа 2 и ультразвуковыми признаками стеатоза печени и высоким расчетным индексом стеатоза (ИСП) печени отмечена значительная интенсификация процессов ПОЛ, а уровень диеновых коньгатов коррелировал с активностью аланиновой аминотрансферазы (АЛТ) и ИСП [14]. Кроме того, в этом же исследовании отмечено статистически значимое увеличение содержания таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-1, 6, ФНО- α , коррелирующего с активностью АЛТ. Развитие фиброгенеза при НАЖБП, по видимому, протекает параллельно с активацией кардиального фиброза [62], что ассоциируется с высокой кардиоваскулярной смертностью у этих пациентов [26].

Одним из возможных патогенетических механизмов, определяющих особенности формирования структурно-функциональных нарушений со стороны сердца у больных с нарушениями углеводного обмена может являться синдром «липотоксичности» (ЛТ) [55], который в настоящее время рассматривается как важный самостоятельный патогенетический механизм, способствующий утяжелению и прогрессированию ХСН ишемического генеза у пациентов с СД типа 2 [35]. Основным источником ЛТ является избыточное количество СЖК, высвобождающихся при активации липолиза в условиях ИР и обладающих потенциалом токсичности и реализующих метаболические нарушения в органах-мишенях: печени, сердце, почках, сосудах, поджелудочной железе, мышцах [59, 57]. СД типа 2 ассоциирован с высоким содержанием триглицеридов (ТГ) и СЖК, что в условиях гипергликемии сопровождается избыточным поступлением липидов в кардиомиоциты [44]. В эксперименте показана роль ТГ в формировании фиброза кардиомиоцитов, увеличивающего частоту формирования, прежде всего, ДД. При наличии хронической ишемии миокарда активируются как фибробласты, так и эндотелиальные клетки, повышается синтез коллагена, что приводит к фиброзу как инфарктированных,

так и неинфарктированных участков миокарда, увеличению «жесткости» миокарда или ригидности его стенок [4], что, при ХСН, как правило, характерно для пациентов пожилого и старческого возраста. Сочетание ХСН и СД типа 2 увеличивает частоту формирования сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса и определяет более раннее и частое формирование ДД у этой категории пациентов (ДД определяется у 52 % пациентов [46]). Внутрисердечное накопление ТГ, СЖК и их метаболитов характеризуется формированием в широком смысле слова «кардиальной липотоксичности» [50, 56], которая манифестируется гипертрофией кардиомиоцитов, миокардиальным фиброзом с повышенным содержанием экстрацеллюлярного матрикса в интерстиции стенки желудочков, интерстициальным склерозом, появлением жировой ткани в интерстиции и нарушениями микроциркуляторного русла, формированием зон интерстициального склероза с разобщенными кардиомиоцитами (КМЦ) со сниженным диаметром и дегенеративными изменениями. Проведенные нами исследования свидетельствуют, что параметры, характеризующие липидный обмен, были значимо хуже у больных с ХСН и СД типа 2 по сравнению с пациентами с ХСН без СД. Установлена тесная взаимосвязь показателей липидного обмена и функционального состояния почек у больных с ХСН и СД типа 2 [13].

В ряде клинических исследований было продемонстрировано, что накопление ТГ в кардиомиоцитах у больных с ХСН и СД типа 2 коррелирует со стеатозом печени [41]. Увеличение поступления СЖК в печень, снижение скорости β -окисления СЖК в митохондриях печени, а также повышенный синтез жирных кислот в митохондриях печени, которые являются высокоактивным субстратом ПОЛ, по мнению Pessouge D. и соавторов (2000) [18], способствуют запуску внутриклеточной выработки митохондриями субстанций ОС, вызывающих индукцию цитокинов, FAS-лигандов и, в итоге, воспаление и некроз гепатоцитов, развитие фиброза печени [20, 21]. Кроме того, повышенное содержание СЖК и ТГ в гепатоците коррелирует с формированием феномена «ЛТ» на уровне гепатоцита [58]. «Печеночная липотоксичность» рассматривается ключевым фактором усиления печеночной ИР, активации фиброгенеза в клетках Ито [54]. Следует отметить и еще один неблагоприятный результат «печеночной липотоксичности» — нарастание в крови содержания атерогенных форм липопротеинов низкой и очень низкой плотности, способствующих развитию и прогрессированию атеросклеротического процесса [25]. В настоящее время присутствие НАЖБП рассматривается как фактор, усугубляющий метаболические расстройства, течение как СД, так и болезней сердца и сосудов, выступая как независимый предиктор сердечно-сосудистых заболеваний [7, 34].

Феномен глюкозотоксичности (ГТ) является едва ли не самым изученным патогенетическим механизмом, участвующим в формировании поражения микро- и

макрососудистого русла и органических нарушений у больных с нарушениями углеводного обмена. Описаны механизмы, сопровождающие ГТ на уровне инсулин-зависимых тканей, включающие активацию окислительного стресса [38], повышение образования глюкозы в глюкокиназном пути биосинтеза [60], активацию протеинкиназы С [53], синтез избыточного количества конечных продуктов гликирования (КПГ) [45], что приводит к повреждению эндотелия, опосредующего образование фибронектина и коллагена IV типа. Кроме того, накапливаются липиды, которые пролиферируют гладкомышечные клетки, что в конечном итоге приводит к снижению эластичности сосудистой стенки и нарушает функционирование миокарда [9]. Отмечены отрицательные эффекты ГТ на сократительную функцию кардиомиоцитов, опосредованные влиянием на Са_v кальмодулин-зависимую протенкиназную реакцию, определяющую содержание вне и внутриклеточного кальция в кардиомиоците [49], а также энергетические процессы в миокарде [52]. Отмечено, что степень нарушения диастолических свойств миокарда прямо зависит от уровня гликированного гемоглобина, отражающего степень гликирования белков миокарда [43] и отложения коллагена в миокарде с его фиброзом [30].

Установлено, что гипергликемия запускает синтез компонентов матрикса (коллагена, протеогликанов, фибронектина и др.) в различных участках нефрона. Этот эффект реализуется через протеинкиназу С, продукты гликирования, окислительный стресс, фиброгенные факторы роста и цитокины [4, 29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хотелось бы отметить важную роль нарушений автономной регуляции сердца в формировании нарушений структурно-функциональных параметров сердца у пациентов с ХСН и СД типа 2. Наличие автономной кардиальной нейропатии (АКН) у больных с СД типа 2 ассоциировано с развитием ДД и уменьшением прироста фракции выброса левого желудочка, парасимпатическая дисфункция — с диастолическим дефицитом. Отмечена взаимосвязь между АКН и выраженностью гипертрофии ЛЖ. По данным наших исследований [11], имеет место наличие достоверной взаимосвязи нарушений вегетативной регуляции сердца, тяжести АКН у больных с ХСН и СД типа 2 и структурно-функциональными параметрами сердца: статистически значимым увеличением индекса массы миокарда ЛЖ, увеличением частоты псевдонормальной стадии ДД, частоты выявления неблагоприятных типов ремоделирования ЛЖ по мере утяжеления проявлений АКН.

Таким образом, поражение органов-мишеней у пациентов в такой часто встречаемой коморбидной ситуации как ХСН и СД типа 2 имеет свои патогенетические особенности, опосредованные наличием синдромов инсулинорезистентности, липо-, глюкозотоксичности, кардиальной симпатической дисрегуляции. Следует отметить, что сердце, почки, печень, сосудистое русло —

не только пассивные органы-мишени при ХСН и СД типа 2, но и активные участники дезадаптивного ремоделирования: при их поражении происходит дальнейшее нарастание риска сердечно-сосудистых осложнений, а их функциональное состояние оказывает значимое влияние на прогноз и исход ХСН [17, 23, 21].

ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев Ф. Т., Даниелян М. О., Мареев В. Ю. и др. // Журнал сердечная недостаточность. — 2004. — № 5 (1). — С. 4—7.
2. Арзамасцева Н. Е., Ланкин В. З., Коновалова Г. Г. и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2007. — № 143 (2). — С. 166—170.
3. Беленков Ю. В., Привалова Е. В., Данилогорская Ю. А. и др. // Kardiol serdecno-sosud hir. — 2009. — № 1. — С. 4—9.
4. Драпкина О. М., Смирин В. И., Ивашкин В. Т. // Фарматека. — 2010. — № 15. — С. 61—65.
5. Желнов В. В., Павлова И. Ф., Симонов В. И. и др. // Кардиология. — 1993. — № 5. — С. 12—14.
6. Иванов С. Г., Ситникова М. Ю., Шляхто Е. В. // Кардиология СНГ. — 2006. — № 4. — С. 267—270.
7. Мельниченко Г. А., Елисеева А. Ю., Маевская М. В. // РЖГК. — 2012. — № 21 (2). — С. 45—53.
8. Палаткина Л. О., Корнеева О. Н., Драпкина О. М. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2012. — № 11 (6). — С. 91—94.
9. Панченко Е. П. // Сердце. — 2004. — № 3 (1). — С. 10—12.
10. Сагинова Е. А., Галлямов М. Г., Северова М. М. и др. // Терапевтический архив. — 2011. — № 6. — С. 47—53.
11. Стаценко М. Е., Туркина С. В., Шалаева С. С. и др. // Терапевтический архив. — 2013. — № 85 (10). — С. 23—29.
12. Стаценко М. Е., Туркина С. В., Шалаева С. С. и др. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2012. — № 4. — С. 46—49.
13. Стаценко М. Е., Фабрицкая С. В., Туркина С. В. и др. // Сердечная недостаточность. — 2010. — № 4. — С. 206—212.
14. Стаценко М. Е., Туркина С. В. // Архив внутренней медицины. — 2013. — № 3 (11). — С. 63—69.
15. Стаценко М. Е., Туркина С. В., Косивцова М. А. // Клиническая медицина. — 2013. — № 5. — С. 59—64.
16. Сторожаков Г. И., Эттингер О. А. // Сердечная недостаточность. — 2005. — № 6. — С. 28—32.
17. Сукманова И. А., Яхонтов Д. А., Поспелова Т. И. и др. // Цитокины и воспаление. — 2010. — № 3. — С. 45—51.
18. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. Российские рекомендации разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов и Научным обществом нефрологов России // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2008. — № 7 (6), прил. 3. — 41 с.
19. Pessayre D., Mansouri A., Fromenty B. Non alcoholic steatohepatitis: potential causes and pathogenic mechanisms. In: Hepatology 2000. Falk symposium 117. Kluwer Academic publishers, 2000. — P. 57—76.
20. Allen Larry A., Felker G. Michael, et al. // European Journal of Heart Failure. — 2009. — Vol. 11. — P. 170—177.
21. Bataller R., Schwabe R. F., Choi Y. H., et al. // J. Clin. Invest. — 2003. — Vol. 112 (9). — С. 1383—1394.

22. Bongartz Lennart G., Cramer Maarten Jan, Doevendans Pieter A., et al. // *European Heart Journal*. — 2005. — P. 26611—26617.
23. Bugianesi E., Gastaldelli A., Vanni E., et al. // *Diabetologia*. — 2005. — Vol. 48. — P. 634—642.
24. Cowie M. R., Komajda M., Murray-Thomas T., et al. // *Eur. Heart J.* — 2006. — Vol. 27 (10). — P. 1216—1222.
25. Day C. P. // *Best Practise & Research Clinical Gastroenterology*. — 2002. — Vol. 16. — P. 663—678.
26. Donnelly K. L., Smith C. I., Schwarzenberg S. J., et al. // *J Clin Invest*. — 2005. — Vol. 115. — P. 1343—1351.
27. Ekstedt M. // *The Liver Meeting*. — 2013. — Nov. 1—5, Washington.
28. Fang Zhi You, Prins Johannes B., Marwick Thomas H. // *Diabetic Cardiomyopathy*. — 2004. — Vol. 25 (4). — P. 543—567.
29. Filippou K. Triposkiadis, John Skoularigis. // *Current Heart Failure Reports*. — 2012. — Vol. 9 (4). — P. 354—362.
30. Forbes J. M., Fukami K., Cooper M. E. // *Exp Clin Endocrinol Diabet*. — 2007. — Vol. 115, № 2. — P. 69—84.
31. Galderisi Maurizio // *J Am Coll Cardiol*. — 2006. — Vol. 48. — P. 1548—1551.
32. Giordano F. J. // *J Clin Invest*. — 2005. — Vol. 115. — P. 500—508.
33. Gonzalez-Vilchez F., Ayuela J., Ares M., et al. // *Int J Cardiol*. — 2005. — Vol. 101. — P. 53—58.
34. Griendling K. K., FitzGerald G. A. // *Circulation*. — 2003. — Vol. 108. — P. 1912—1916.
35. Hamaguchi M., Kojima T., Takeda N., et al. // *World J Gastroenterol*. — 2007. — Vol. 13 (10). — P. 1579—1584.
36. Hesselink Matthijs K. C., Mensink M., Schrauwen P. // *Immun., Endoc. & Metab. Agents in Med. Chem.* — 2007. — Vol. 7. — P. 3—17.
37. Ingelsson E., Sundstrom J., Arnlov J., et al. // *JAMA*. — 2005. — Vol. 294. — P. 334—341.
38. Ingelsson E., Arnlov J., Sundstrom J., et al. // *J. Am. Coll. Cardiol*. — 2005. — Vol. 46. — P. 2054—2060.
39. Kawahito S., Kitahata H., Oshita S. // *World J Gastroenterol*. — 2009. — Vol. 15 (33). — P. 4137—4142.
40. Kimura Y., Hyogo H., Ishitobi T., et al. // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. — 2011. — Vol. 26. — P. 517—522.
41. Kostis J. B., Sanders M. // *Am J Hypertens*. — 2005. — Vol. 18. — P. 731—737.
42. Lindsey Jason B., Marso Steven P. // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2008. — Vol. 52 (22). — P. 1800—1802.
43. Marchesini G., Brizi M., Bianchi G., et al. // *Diabetes*. — 2001. — Vol. 50. — P. 1844—1850.
44. Markuszewski L., Grycewicz T., Pietruszynski R., et al. // *Pol Merkur Lekarski*. — 2006. — Vol. 21 (121). — P. 8—11.
45. Miles J. M., Nelson R. H. // *Horm Metab Res*. — 2007. — Vol. 39 (10). — P. 726—729.
46. Misciagna G., De Michele G., Trevisan M. // *Curr Pharm Des*. — 2007. — Vol. 13. — P. 368—369.
47. Redfield M. M., Jacobsen S. J., Burnett J. C., et al. // *JAMA*. — 2003. — Vol. 289. — P. 194—202.
48. Rhee E. J., Lee W. Y., Cho Y. K., et al. // *Am J Med*. — 2011. — Vol. 124 (1). — P. 69—76.
49. Roger Veronique L., Go Alan S., Lloyd-Jones Donald M., et al. // *Circulation*. — 2011. — Vol. 123. — P. 18—209.
50. Rong-Huai Zhang, Haitao Guo, Machender R., et al. // *Experimental Diabetes Research Volume*. — 2012, Article ID 829758, 11 pages/doi:10.1155/2012/829758.
51. Schaffer J. E. // *Curr Opin Lipidol*. — 2003. — Vol. 14. — P. 281—287.
52. Suskin N., McKelvie R. S., Burns R. J., et al. // *Eur. Heart J*. — 2000. — Vol. 21. — P. 1368—1375.
53. Suskin N., McKelvie R.S., Burns R.J., et al. // *Eur Heart J*. — 2000. — Vol. 21. — P. 1368—1375.
54. Tang W. H., Cheng W. T., Kravtsov G. M., et al. // *American Journal of Physiology*. — 2010. — Vol. 299 (3). — P. 643—653.
55. Thompson C. S. // *Curr Pharm Des*. — 2008. — Vol. 14. — P. 309—324.
56. Trauner M., Arrese M., Wagner M. // *Biochim Biophys Acta*. — 2010. — Vol. 1801 (3). — P. 299—310.
57. Unger R. H. // *Trends Endocrinol Metab*. — 2003. — Vol. 14. — P. 398—403.
58. Unger R. H. Lipotoxic diseases. *Annu Rev Med*. — 2002. — Vol. 53. — P. 319—336.
59. Videla Luis A. // *World J Hepatol*. — 2009. — Vol. 1 (1). — P. 72—78.
60. Wang J., Sarnola K., Ruotsalainen S., et al. // *Atherosclerosis*. — 2010. — Vol. 210 (1). — P. 237—242.
61. Weinberg J. M. // *Kidney Int*. — 2006. — Vol. 70 (9). — P. 1560—1566.
62. Yuka Fujimoto, Tracy P. Torres, E. Patrick Donahue, et al. // *Diabetes*. — 2006. — Vol. 55. — P. 2479—2490.
63. Zeisberg M., Kalluri R. // *American Journal of Physiology* — 2013. — Vol. 304. — P. 216—225.

Контактная информация

Стаценко Михаил Евгеньевич — д. м. н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: mestatsenko@rambler.ru