

ВЕГЕТАТИВНАЯ ДИЗРЕГУЛЯЦИЯ В МЕХАНИЗМАХ ФОРМИРОВАНИЯ ПРОЯВЛЕНИЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

С. И. Ксенева^{1*}, Е. В. Бородулина¹, О. Ю. Трифонова¹, В. В. Удут^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е. Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634028, Российская Федерация, Томск, ул. Нахимова, 1а

² Национальный исследовательский Томский государственный университет, 634028, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 36

Концепция метаболического синдрома как группы факторов риска сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний претерпела за последние годы ряд эволюционных изменений. Введение в патогенез метаболического синдрома вегетативной дисфункции открывает возможность для включения в кластер метаболического синдрома целого ряда нозологий, оказывает взаимовлияние на течение и клинические проявления патологий, входящих в метаболический синдром. Для подтверждения этого проведено одномоментное поперечное исследование, в рамках которого обследована сплошная выборка из 158 пациентов с метаболическим синдромом. Выявлено, что на фоне метаболического синдрома частота встречаемости кардиальной автономной нейропатии достигает 37,5%. Показан ряд особенностей гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с метаболическим синдромом — в структуре жалоб преобладает регургитация, при фиброгастроэзофагоскопии в 38% выявляется эндоскопически негативная форма болезни, а по данным суточной pH-метрии, при высоком показателе DeMeester, в положении лежа более 25% времени имеет место щелочной рефлюкс. У мужчин молодого возраста с метаболическим синдромом выявлена высокая частота встречаемости увеличения размеров и объема предстательной железы, количество баллов по опроснику IPSS, соответствующее начальным проявлениям гиперпластических заболеваний предстательной железы на фоне инсулинорезистентности и нормального уровня андрогенов. Показано, что дисфункция вегетативной нервной системы (наравне с инсулинорезистентностью) является основным связующим звеном в развитии метаболического синдрома. Это дает основание к включению обозначенных состояний — кардиальной автономной нейропатии, симптомов нижних мочевых путей и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в кластер метаболического синдрома.

Ключевые слова: метаболический синдром, кардиальная автономная нейропатия, симптомы нижних мочевых путей, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Для цитирования: Ксенева С. И., Бородулина Е. В., Трифонова О. Ю., Удут В. В. Вегетативная дизрегуляция в механизмах формирования проявлений метаболического синдрома. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(4): 111–124. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-119-124>

DYSREGULATION OF THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM IN THE MECHANISMS OF METABOLIC SYNDROME DEVELOPMENT

S. I. Kseneva^{1*}, E. V. Borodulina¹, O. Yu. Trifonova¹, V. V. Udut^{1,2}

¹ Scientific Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine named after E. D. Goldberg, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, 1A, Nakhimova str., Tomsk, 634028, Russian Federation

² National Research Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation 36, Lenin ave., Tomsk, 634050, Russian Federation

The concept of metabolic syndrome as a cluster of risk factors for type 2 diabetes and cardiovascular diseases has undergone a number of evolutionary transformations over the past years. Incorporation of autonomic nervous system dysfunction into the pathogenesis of metabolic syndrome opens an opportunity for inclusion of a number of clinical entities in the cluster of metabolic syndrome as they mutually affect the course and clinical manifestations of pathologies involved in metabolic syndrome. To confirm this notion, a cross-sectional transverse study of a continuous sample of 158 patients with metabolic syndrome was performed. The study showed that, in the presence of metabolic syndrome, the incidence of cardiac autonomic neuropathy reaches 37.5%. A number of features of gastroesophageal reflux disease in patients with metabolic syndrome were found in the structure of complaints where regurgitation predominated. Fibrogastrroduodenoscopy demonstrated endoscopically negative form of the disease in 38%, and, according to high DeMeester index by daily pH-metry, the alkaline reflux was present in patients in lying position over 25% of time. Young men with metabolic syndrome had high incidence of prostatic enlargement (increased prostate size and volume) as well as high incidence of the IPSS questionnaire

score corresponding to the initial manifestations of prostatic hyperplasia in the presence of insulin resistance and normal androgen levels. The study showed that dysfunction of the autonomic nervous system (along with insulin resistance) was the main converging point in the development of metabolic syndrome. This suggests that cardiac autonomic neuropathy, lower urinary tract symptoms, and gastroesophageal reflux disease may be included in the metabolic syndrome cluster.

Keywords: metabolic syndrome, cardiac autonomic neuropathy, lower urinary tract symptoms, gastroesophageal reflux disease

Conflict of interest: the authors state do not declare a conflict of interest

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned

For citation: Kseneva S. I., Borodulina E. V., Trifonova O. Yu., Udut V. V. Dysregulation of the Autonomic Nervous System in the Mechanisms of Metabolic Syndrome Development. Siberian Medical Journal. 2018; 33(4): 111–124. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-119-124>

Введение

Метаболический синдром (МС) представляет собой группу модифицируемых и влияющих друг на друга факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета (СД) 2-го типа [1]. Такое определение МС, учитывая, что оно не включает многие факторы, определяющие абсолютный риск ССЗ (возраст, пол, курение), предполагает детальное понимание этиологии и патогенеза МС, так как в противном случае нельзя вести речь о возможности коррекции и тем более о превенции сердечно-сосудистых осложнений. Тем не менее патогенез МС остается предметом интенсивных обсуждений, в большинстве научных работ он сводится к инсулинорезистентности (ИР) как к общему патогенетическому механизму промоции, формирования основных компонентов МС [2, 3].

Следует подчеркнуть, что предрасположенность к ИР — это исторически установленный механизм адаптации человеческого тела к изменяющимся внешним условиям для поддержания энергетического баланса и нормального функционирования всех органов и систем. Однако при нынешнем гиподинамическом образе жизни и хроническом переизбытке жиров, а также при наличии других неблагоприятных факторов, этот механизм становится патологическим и приводит к развитию артериальной гипертензии (АГ), атеросклероза и СД 2-го типа [4]. Именно этих нозологий зачастую касаются существующие схемы патогенеза МС. При этом достаточно логичную патогенетическую цепочку можно выстроить в плане развития атеросклероза и СД 2-го типа. Но если вести речь о формировании АГ, то механизмы, благодаря которым ИР приводит к ее развитию, полностью не раскрыты. Предполагается, что инсулин действует на мембранные каналы клеток, регулирующие поступление натрия и кальция внутрь клетки [5]. При ИР инсулин не способен уменьшать приток кальция в клетки, что, вероятно, играет роль в развитии АГ. Кроме того, считается, что гиперинсулинемия приводит к развитию вегетативной дисфункции, а именно повышению активности симпатической нервной системы (СНС), реализующейся главным образом через центральные звенья симпатической регуляции кровообращения — угнетение активности α_2 -адренорецепторов и I_1 -имидазолиновых рецепторов [6]. В настоящее время существуют убедительные доказательства непосредственной связи активности СНС с избыточной массой тела, в частности, за счет ауто-, пара- и эндо-

кринных функций жировой ткани — секреции лептина, резистина, адипсина, адипонектина, свободных жирных кислот, ФНО- α , инсулиноподобного фактора роста, ингибитора активатора плазминогена, ангиотензиногена, интерлейкинов, простагландинов, эстрогенов [7].

В клинической практике МС — своеобразная пространственно-временная модель полиморбидности, комплекс ССЗ и метаболических нарушений, патогенетически взаимосвязанных через ИР или липотоксичность. Например, к МС можно отнести синдром поликистозных яичников, формирующийся, когда гиперсекреция инсулина стимулирует выработку андрогенов тека-клетками яичников, андрогены нарушают нормальное развитие фолликулов, приводя к множественной атрезии [8]; или неалкогольную жировую болезнь печени, развивающуюся вследствие накопления избыточного количества триглицеридов и других производных холестерина в гепатоцитах [9]. Таким образом, сама концепция МС как кластера факторов риска СД 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний претерпела за истекшие годы ряд эволюционных преобразований, а введение в патогенез МС вегетативной дисфункции как фактора его прогрессии открывает возможность для включения в кластер МС целого ряда нозологий, которые по принципу суперпозиции оказывают взаимовлияние на течение и клинические проявления патологий, входящих в МС.

Материал и методы

На базе клиники Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины имени Е. Д. Гольдберга проведено одномоментное поперечное исследование, в рамках которого обследована сплошная выборка из 158 пациентов с МС, верифицированным согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (2009) по наличию не менее трех из пяти перечисленных критериев:

- абдоминальное ожирение (для европеоидов — более 94 см у мужчин и 80 см у женщин);
- триглицериды более 1,7 ммоль/л или медикаментозная терапия гипертриглицеридемии;
- снижение ЛПВП (у мужчин <1,0 ммоль/л) или медикаментозная терапия дислипидемии;
- повышенный уровень артериального давления (АД) более 130/85 мм рт. ст. или прием антигипертензивной терапии пациентом с АГ в анамнезе;
- повышенный уровень гликемии натощак или прием сахароснижающей терапии.

Пациенты в возрасте от 27 до 60 лет (средний возраст $49,67 \pm 0,81$ года, среди них 61 мужчина и 97 женщин) подписали форму информированного согласия на обследование, согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Обследование пациентов включало анализ жалоб, анамнеза и клинического осмотра. При физикальном обследовании рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по формуле: масса тела (кг)/рост (м²). Уровень АД изучали согласно международным рекомендациям путем суточного мониторирования АД (СМАД) с помощью системы Meditech ABPM-04 (Венгрия). Общепринятыми лабораторными методами исследования проводился биохимический анализ крови. Всем пациентам мужского пола проводилось урологическое обследование — тестирование по опроснику IPSS и определение гормонального статуса. Для количественной оценки расстройств мочеиспускания и качества жизни использовали опросник IPSS-QOI (International Prostate Symptom Score — Quality of life), рекомендованный 4-й Международной консультацией по доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы, ультразвуковую диагностику мочевого пузыря (с определением наличия и количества остаточной мочи), почек и органов брюшной полости проводили на ультразвуковом сканере ClearVue 550 (США). Гормональный статус пациентов — уровень инсулина, тестостерона, дегидротестостерона определялся методом ИФА на анализаторе Lisa Scan EM (ERBA, Чехия). ИР диагностировали по расчетному индексу НОМА-R, где $\text{НОМА-R} = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} / 22,5$. Значение больше 2,27 считали показателем ИР.

Пациентам проводилась диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) в соответствии с международными рекомендациями по наличию характерных симптомов (изжога и регургитация) или на основании результатов исследований, демонстрирующих наличие рефлюкса содержимого желудка (рН-метрия) или его повреждающего влияния (эндоскопия) [10].

Всем пациентам проводили анализ вариабельности ритма сердца (ВРС) с помощью аппаратно-программного комплекса «Поли-спектр» (ООО «Нейро-Софт», Россия). Регистрацию и интерпретацию результатов ВРС проводили в соответствии со стандартами измерения, физиологической интерпретации и клинического использования ВРС, разработанными рабочей группой Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества по электростимуляции и электрофизиологии [11]. Определяли общую мощность спектра (TP), ее высоко- (HF), низкочастотные (LF) и очень низкочастотные (VLF) компоненты. Выделение трех частотных диапазонов обусловлено различием их формирования: диапазон очень низких частот отражает функциональное состояние надсегментарных структур; диапазон низких частот — симпатическую и диапазон высоких частот — парасимпатическую нервную систему на сегмен-

тарном уровне. Оценку показателей проводили с учетом абсолютных и относительных (%VLF, %LF, %HF) значений мощности спектра каждого частотного диапазона в исходном состоянии и направленности их реагирования в ответ на активную ортостатическую пробу. Рассчитывали отношение $\%LF_{\text{ортопроба}}/\%LF_{\text{фон}}$ и $\%VLF_{\text{ортопроба}}/\%VLF_{\text{фон}}$. Соотношение $\%LF_{\text{ортопроба}}/\%LF_{\text{фон}}$ менее 1,0 в сочетании с коэффициентом $\%VLF_{\text{ортопроба}}/\%VLF_{\text{фон}}$ более 1,0 свидетельствовало о формировании кардиальной автономной нейропатии (КАН) [12].

Для обработки результатов использовали методы вариационной статистики с использованием компьютерной программы Statistica. Статистический анализ результатов работы предварялся проверкой соответствия вида распределения непрерывных переменных закону нормального распределения (с помощью графического представления выборок на фоне кривой Гаусса, а также критерия Колмогорова — Смирнова). Количественные показатели выражали в виде среднего \pm стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). Для всех статистических тестов различия были значимыми при $p < 0,05$. Для атрибутивных и порядковых признаков внутри- и межгрупповые различия оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента, ранговым тестом Уилкоксона — Манна — Уитни. Для сравнения качественных признаков использовали метод углового преобразования Фишера.

Работа выполнена в рамках научного проекта № 8.1.21.2018.

Результаты и обсуждение

Основу для анализа составили результаты обследования 158 пациентов с МС в возрасте от 27 до 60 лет (средний возраст $49,67 \pm 0,81$ года, среди них 61 мужчина и 97 женщин). У всех обследуемых пациентов с МС диагностирована гипертоническая болезнь 1–2-й степени, а объем талии превышал 94 см у мужчин и 80 см у женщин. В отношении третьего критерия: у 41% пациентов с МС выявлена дислиппротеидемия, а у 34% — нарушение толерантности к углеводам, сочетание названных симптомов в различных комбинациях встречалось у 25% пациентов.

Выявлено, что с нарастанием массы тела отмечается тенденция к увеличению фоновой активности симпатических влияний на сердечный ритм в покое при уменьшении вклада надсегментарных структур (табл. 1). В ответ на ортостатическую пробу у пациентов с МС выявлено незначимое, но отчетливо прослеживаемое снижение вклада симпатических влияний при увеличении вклада надсегментарных структур в регуляцию сердечной работы. Выраженность этих изменений возрастает при увеличении ИМТ. Прирост вклада надсегментарных структур в ВРС, обеспечивающих автоматизм сердечного ритма, свидетельствует о возрастающем влиянии нейрогуморального звена, отсутствие же реагирования СНС в ответ на ортопробу при исходной гиперсимпатикотонии указывает, что нарастание метаболических изменений приводит к снижению чувствительности барорефлекса

Таблица 1

Показатели ВРС в покое и при проведении ортостатической пробы у пациентов с метаболическим синдромом в зависимости от ИМТ (M±m)

ИМТ, кг/м ²	%VLF (в покое)	%LF (в покое)	%HF (в покое)	%VLF (ортостатическая проба)	%LF (ортостатическая проба)	%HF (ортостатическая проба)	VLФортостатическая проба/ %VLFфон	%LFортостатическая проба/ %LFфон
25–30	55,10±2,65	20,55±1,93	18,39±2,22	53,38±3,41	28,13±2,63	14,46±1,23	1,01±0,06	1,23±0,12
30–35	56,02±3,05	23,68±2,06	20,34±2,56	55,19±3,44	26,48±3,07	12,29±0,87	1,16±0,19	1,09±0,12
35–40	54,23±4,50	25,92±2,84	19,69±4,09	61,43±5,09	25,64±3,14	11,50±4,42	1,29±0,13	1,07±0,14
>40	54,00±10,28	26,33±5,67	21,67±8,93	66,50±6,96	24,50±4,60	11,00±4,65	1,35±0,28	0,87±0,48

и истощению резервов для адекватной реакции со стороны вегетативного обеспечения функции.

Такое изменение вегетативного обеспечения функций — преобладание центрального контура регуляции сердечного ритма над сегментарным при физической нагрузке на фоне гиперсимпатикотонии в покое — приводит к ряду клинических проявлений. Безусловно, существует четкая взаимосвязь между гиперсимпатикотонией и АД; одним из ведущих механизмов повышения АД в данной ситуации считается активация почечных симпатических нервов и *ренин-ангиотензин-альдостероновой* системы. Для АД на фоне описанных вегетативных изменений характерен ряд особенностей суточного профиля АД, которые мы подтвердили в своем исследовании (табл. 2) — лабильное течение АД с большими перепадами АД в течение суток и снижением коэффициента средних значений АД_{день/ночь}, что является важным и независимым фактором высокого риска сердечно-сосудистых событий.

Однако более значимым кардиососудистым проявлением вегетативной дисфункции в связи с манифестацией широкой полинейропатии при МС является формирование КАН. В литературе КАН не описывается как компонент МС, но многие исследователи считают ее подводным камнем в диагностике и лечении сердечно-сосудистой патологии у пациентов с МС: у данной когорты пациентов до самых последних стадий заболевания может отсутствовать болевой синдром и, к сожалению, характерные жалобы появляются нередко уже в предын-

Таблица 2

Показатели суточного мониторинга АД у пациентов с МС

Показатели	Значение (M±m)
Усредненные значения систолического АД за сутки, мм рт. ст.	142,92±2,89
Усредненные значения диастолического АД за сутки, мм рт. ст.	92,38±2,18
Индекс времени систолического АД за сутки, %	36,85±7,64
Индекс времени диастолического АД за сутки, %	45,38±7,56
Вариабельность систолического АД за сутки, мм рт. ст.	12,46±0,69
Вариабельность диастолического АД за сутки, мм рт. ст.	11,00±0,58
Суточный индекс систолического АД, %	10,85±0,98
Суточный индекс диастолического АД, %	9,77±1,57

фарктном состоянии. При тестировании пациентов с МС, КАН выявляется у 37,5% пациентов, при этом считается, что она на 50% ухудшает прогноз в отношении продолжительности жизни больных.

Часто встречающейся при МС патологией является ГЭРБ. Известно, что ожирение даже при отсутствии диафрагмальных грыж способствует увеличению частоты и продолжительности спонтанных релаксаций нижнего пищеводного сфинктера (НПС), как основного патогенетического фактора ГЭРБ [13]. Такое нарушение моторно-эвакуаторной функции желудка и снижение тонуса НПС при отсутствии органических причин может быть объяснено дизрегуляцией вегетативной нервной системы.

Выявлено, что для течения ГЭРБ на фоне МС характерен ряд особенностей. Считается, что основным (в 80% случаев) и нередко единственным симптомом ГЭРБ является изжога. Однако на этапе анализа жалоб стало очевидно, что ГЭРБ при ИМТ отличается атипичным течением. Более чем у половины пациентов (56,3%) ведущей жалобой была регургитация, тогда как лишь 40,6% отмечали наличие изжоги. При эндоскопическом исследовании атипичность течения ГЭРБ на фоне ИМТ стала еще более явной — у 38% пациентов выявлялась эндоскопически негативная форма заболевания, когда клиническая симптоматика и морфологические изменения на клеточном уровне не сопровождаются наличием эзофагита.

При анализе pH-грамм в пищеводе использовали показатели DeMeester. В исследовании рекомендованные показатели были дополнены оценкой идентичных параметров для pH более 7.

В процессе проведения суточной pH-метрии пациентам с МС и ГЭРБ, в том числе с ее эрозивными вариантами, было выявлено, что у ряда пациентов не отмечается патологических по количеству и длительности рефлюксов с pH<4. В некоторых случаях возникновение симптома изжоги не совпадало с регистрируемыми кислыми забросами. При этом оказался высоким процент времени лежачего с pH>7 — 25,22±5,48%, что свидетельствует о значимом вкладе щелочных рефлюксов в формирование ГЭРБ у данной группы пациентов.

Другим проявлением вегетативного дисбаланса, влияющим на качество жизни мужчин, являются симптомы нижних мочевых путей (СНМП).

При тестировании по опроснику IPSS у 90% мужчин, включенных в исследование, суммарное количество баллов было от 1 до 9. Такое количество баллов по IPSS может

явиться индикатором гормонально-метаболического нездоровья пациента, учитывая, что одним из ведущих механизмов патогенетического единства МС и СНМП является ИР/гиперинсулинемия [14]. Другим механизмом может выступать андрогенный дефицит, проявлениями которого являются возникновение и прогрессирование ожирения и ИР. Однако в проведенном исследовании у пациентов с МС не было выявлено снижения уровня андрогенов: как тестостерона, так и дегидротестостерона (табл. 3).

Более того, у 16,7% пациентов с МС отмечался уровень тестостерона, превышающий референтные значения. Следует отметить, что зависимостей уровней тестостерона или дегидротестостерона и концентраций инсулина, глюкозы и индекса ИР выявлено не было. Вероятно, причина нарушений в урологической сфере у мужчин с МС может свидетельствовать о потере висцеросенсорной иннервации мочевого пузыря и являться отражением глобальной вегетативной дисфункции.

Заключение

Таким образом, вегетативная дисфункция при МС детерминирует лабильное течение АГ, лежит в основе формирования КАН и клинических проявлений СНМП и ГЭРБ, что дает основание к включению обозначенных патологических состояний в кластер МС. Это диктует необходимость рассматривать патогенез МС с точки зрения инициации-промоции-прогрессии, как представлено на рисунке 1.

Мы предлагаем рассматривать МС не как кластер факторов риска развития ССЗ и СД 2-го типа, а как конгломерат нозологий, объединенных единым патогенезом. Это подводит к необходимости рассмотрения КАН, ГЭРБ,

Таблица 3

Данные гормонального статуса у пациентов мужского пола с метаболическим синдромом

Показатели	Значение (M±m)
Общий тестостерон, нг/дл	6,75±0,42
Дегидротестостерон, пг/мл	504,02±16,38
Инсулин, мкЕд/мл	8,24±0,98
Индекс НОМА-R	2,50±0,33

СНМП как компонентов МС, а не как ассоциированных с ним состояний. В таком случае важна разработка единых диагностических критериев и включение диагноза «метаболический синдром» в список медицинских стандартов. С точки зрения доказательной медицины желательна целенаправленное проведение многоцентровых исследований для разработки многофакторного метода лечения с совместным применением препаратов различной фармакологической направленности для оптимизации достижения необходимого терапевтического эффекта.

Литература

1. Grundy S. M. Obesity, Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 2595–2600.
2. Lorenzo C., Williams K., Hunt K. J., Haffner S. M. The National Cholesterol Education Program — Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization Definitions of the Metabolic Syndrome as Predictors of Incident Cardiovascular Disease and Diabetes. *Diabetes Care.* 2007; 30(1): 8–13.
3. Reaven G. M. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 6(83): 1237–1247.
4. Standi E. Aetiology and consequences of the metabolic syndrome. *Eur. Heart J.* 2005; 7: 10–13.

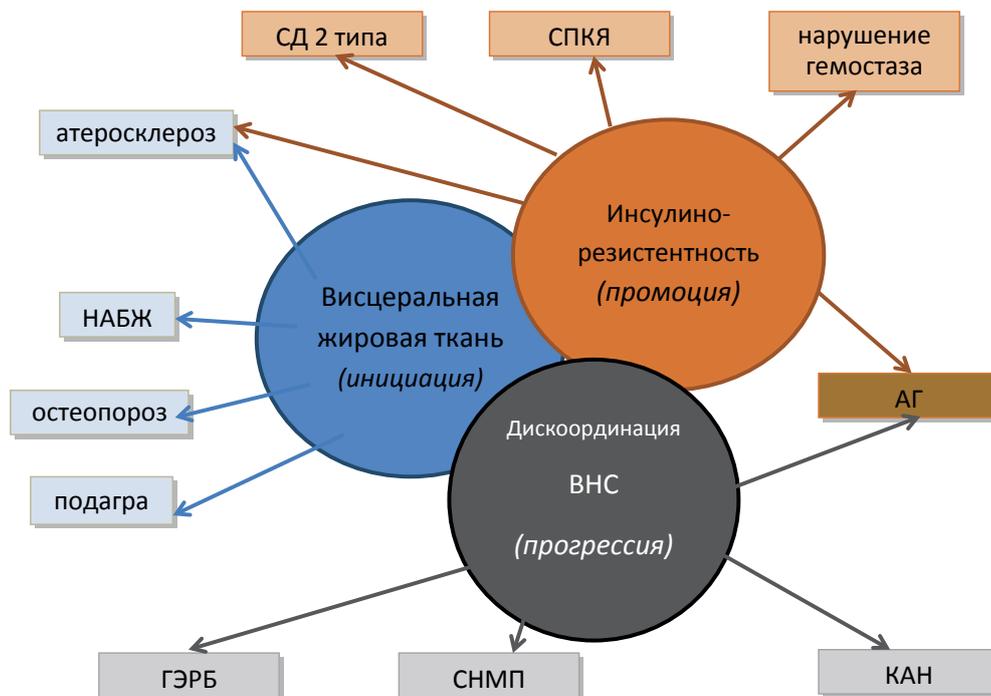


Рис. 1. Схема патогенеза нозологических проявлений метаболического синдрома

5. Пашенцева А. В., Вербовой А. Ф., Шаронова Л. А. Инсулинорезистентность в терапевтической клинике. *Ожирение и метаболизм*. 2017; 14(2): 9–17.
6. McCary M. Elevated sympathetic activity may promote insulin resistance syndrome by activating alpha1-adrenergic receptors on adipocytes. *Med. Hypothes*. 2004; 62(5): 830–838.
7. Di Bona G. F. Sympathetic nervous system and the kidney in hypertension. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*. 2002; 11: 197–200.
8. Katsiki N., Georgiadou E., Hatzitolios A. I. The role of insulin-sensitizing agents in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Drugs*. 2009; 69(11): 1417–1431.
9. Musso G., Gambino R., Cassader M. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update. *Obesity Reviews*. 2010; 11(6): 430–445.
10. Vakil N., van Zanten S., Kahrilas P., Dent J., Jones R.; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus. *Am. J. Gastroenterol*. 2006; 101: 1900–1920.
11. Task Force of the European Society of Cardiology and the American Society of Pacing Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*. 1996; 93: 1043–1065.
12. Kseneva S. I., Borodulina E. V., Trifonova O. Y., Udut V. V. Cardiac Autonomic Drive during Arterial Hypertension and Metabolic Disturbances. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016; 161(2): 237–240.
13. Bray G. Drag treatment of the overweight patient. *World J. Gastroenterol*. 2007; 132(6): 2239–2252.
14. McVary K. Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction: epidemiology and pathophysiology. *Br. J. Urol. International*. 2006; 97(2): 23–28.

References

1. Grundy S. M. Obesity, Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2004; 89: 2595–2600.
2. Lorenzo C., Williams K., Hunt K. J., Haffner S. M. The National Cholesterol Education Program — Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization Definitions of the Metabolic Syndrome as Predictors of Incident Cardiovascular Disease and Diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30(1): 8–13.
3. Reaven G. M. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am. J. Clin. Nutr*. 2006; 6(83): 1237–1247.
4. Standi E. Aetiology and consequences of the metabolic syndrome. *Eur. Heart J*. 2005; 7: 10–13.
5. Pashenceva A. V., Verbovoy A. F., Sharonova L. A. Insulin resistance in the therapeutic clinic. *Ozbirenje i metabolizm*. 2017; 14(2): 9–17 (In Russ).
6. McCary M. Elevated sympathetic activity may promote insulin resistance syndrome by activating alpha1-adrenergic receptors on adipocytes. *Med. Hypothes*. 2004; 62(5): 830–838.
7. Di Bona G. F. Sympathetic nervous system and the kidney in hypertension. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*. 2002; 11: 197–200.
8. Katsiki N., Georgiadou E., Hatzitolios A. I. The role of insulin-sensitizing agents in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Drugs*. 2009; 69(11): 1417–1431.
9. Musso G., Gambino R., Cassader M. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update. *Obesity Reviews*. 2010; 11(6): 430–445.
10. Vakil N., van Zanten S., Kahrilas P., Dent J., Jones R.; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus. *Am. J. Gastroenterol*. 2006; 101: 1900–1920.
11. Task Force of the European Society of Cardiology and the American Society of Pacing Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*. 1996; 93: 1043–1065.
12. Kseneva S. I., Borodulina E. V., Trifonova O. Y., Udut V. V. Cardiac Autonomic Drive during Arterial Hypertension and Metabolic Disturbances. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016; 161(2): 237–240.

13. Bray G. Drag treatment of the overweight patient. *World J. Gastroenterol*. 2007; 132(6): 2239–2252.
14. McVary K. Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction: epidemiology and pathophysiology. *Br. J. Urol. International*. 2006; 97(2): 23–28.

Поступила 05.09.2018
Received September 05.2018

Сведения об авторах

Кseneva Светлана Игоревна*, канд. мед. наук, научный сотрудник, врач-терапевт, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е. Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: viksbest@mail.ru.

Бородулина Елена Валентиновна, д-р мед. наук, профессор, главный врач клиники, ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е. Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии.
E-mail: elena.borodulina@pharmso.ru.

Трифонова Ольга Юрьевна, д-р мед. наук, врач-кардиолог, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е. Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: trifonova61@mail.ru.

Удут Владимир Васильевич, член-корреспондент РАН, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е. Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; заместитель директора по научной и лечебной работе, старший научный сотрудник лаборатории моделирования физических процессов биологии в медицине, Национальный исследовательский Томский государственный университет.
E-mail: udutv@mail.ru.

Information about the authors

Svetlana I. Kseneva*, Cand. Sci. (Med.), Research Associate and Internist Physician, Scientific Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine n. a. E. D. Goldberg, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences.
E-mail: viksbest@mail.ru.

Elena V. Borodulina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Physician of the Clinic, Leading Researcher, Scientific Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine n. a. E. D. Goldberg, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences.
E-mail: elena.borodulina@pharmso.ru.

Olga Y. Trifonova, Dr. Sci. (Med.), Cardiologist, Scientific Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine n. a. E. D. Goldberg, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences.
E-mail: trifonova61@mail.ru.

Vladimir V. Udut, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Senior Researcher of the Laboratory of Modeling Physical Processes of Biology in Medicine, Deputy Director for Scientific and Clinical Work of the Scientific Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine n. a. E. D. Goldberg, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; National Research Tomsk State University.
E-mail: udutv@mail.ru.