

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-45-52>
УДК 616.12-008.331.1-008.9-092-002



Роль воспаления в развитии метаболических нарушений у пациентов с артериальной гипертензией

Л.В. Журавлева, М.В. Куликова

Харьковский национальный медицинский университет,
61022, Украина, Харьков, пр. Науки, 4

Аннотация

В последние годы коморбидное течение сердечно-сосудистых заболеваний, прежде всего артериальной гипертензии с нарушенной толерантностью к углеводам или сахарным диабетом 2-го типа, приобретает все большую актуальность в развитых странах мира. В связи с этим возрастает необходимость более детального изучения общих механизмов развития артериальной гипертензии, предиабета и сахарного диабета 2-го типа, а именно воспаления. Исследований, которые изучают роль воспаления при артериальной гипертензии и сопутствующих глюкометаболических нарушений, множество, однако точные механизмы, с помощью которых активированные иммунные клетки приводят к развитию и поддержанию этих состояний, еще предстоит выяснить. Получение новых данных в этой области может привести к более глубокому пониманию патогенеза кардиометаболических нарушений и позволит прогнозировать развитие этих расстройств на ранних этапах, разрабатывать эффективную профилактическую и терапевтическую тактику их коррекции.

Ключевые слова:	артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, предиабет, цитокины.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах.
Для цитирования:	Журавлева Л.В., Куликова М.В. Роль воспаления в развитии метаболических нарушений у пациентов с артериальной гипертензией. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2019;34(3):45–52. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-45-52 .

The role of inflammation in the development of metabolic disorders in patients with arterial hypertension

Larysa V. Zhuravlyova, Maria V. Kulikova

Kharkiv National Medical University,
4, Nauky ave., Kharkiv, 61022, Ukraine

Abstract

In recent years, the comorbid course of cardiovascular diseases, primarily arterial hypertension with impaired carbohydrate tolerance or type 2 diabetes mellitus, is becoming increasingly important in the developed countries of the world. In this regard, the need for a more detailed study of the general mechanisms of the development of arterial hypertension, pre-diabetes, and type 2 diabetes mellitus, namely inflammation, is increasing. There are many studies that investigate the role of inflammation in hypertension and associated glucometabolic disorders, but the exact mechanisms by which activated immune cells lead to the development and maintenance of these conditions remain to be seen. Obtaining new data in this area may contribute to a deeper understanding of cardiometabolic disorder pathogenesis. It may allow to predict the progression of these disorders at the early stages and to develop effective preventive and therapeutic tactics for their correction.

Куликова Мария Валерьевна, e-mail: medicl_2009@ukr.net.

Keywords:	arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, prediabetes, cytokines.
Conflict of interest:	there is no conflict of interest to be declared.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Zhuravlyova L.V., Kulikova M.V. The role of inflammation in the development of metabolic disorders in patients with arterial hypertension. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2019;34(3):45–52. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-45-52 .

Развитие артериальной гипертензии (АГ) влечет за собой большой риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) как в общей популяции, так и у больных, страдающих сахарным диабетом (СД). Так, у больных СД частота АГ в 2 раза превышает общепопуляционную, составляя 10–30% у больных СД 1-го типа, 60–80% – у лиц СД 2-го типа, 20–40% – у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе. Установлено, что повышение артериального давления (АД) является одним из ведущих патогенетических факторов развития и прогрессирования микрососудистых, прежде всего диабетической нефропатии, осложнений у больных АГ с сопутствующим СД 2-го типа [1, 2].

В последние годы во всех странах мира отмечается неуклонный рост заболеваемости и распространенности СД, что позволяет сделать вывод о развитии новой глобальной эпидемии неинфекционного характера – эпидемии СД. По данным эпидемиологов, в 2000 г. насчитывалось более 190 млн человек, страдающих СД, а по предварительным расчетам в 2025 г. это число возрастет до 330 млн человек. То есть каждые 10–15 лет количество больных СД удваивается, причем предполагается, что у большого количества больных имеет место недиагностированный СД [3–5].

СД 2-го типа страдают примерно 90–95% больных, и у большинства этих пациентов встречается патология сердечно-сосудистой системы. Именно ССЗ являются главной причиной летальных исходов у больных СД 2-го типа (65–75% больных). У больных СД кардиоваскулярные заболевания не только встречаются значительно чаще, но и сопровождаются более тяжелым течением, чем у больных без СД. Так, метаанализ 37 исследований, которые включали обследование 447 064 пациентов, показал, что риск смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) в 3,5 раза выше у мужчин с СД и на 2,06% выше у женщин по сравнению с таковым риском у лиц того же возраста, не страдающих СД [6].

По данным других эпидемиологических исследований, при сочетании СД и АГ риск развития фатальной ИБС возрастает в 3–5 раз, инсульта – в 3–4 раза, полной потери зрения – в 10–20 раз, уремии – в 20–25 раз, гангрены нижних конечностей – в 20 раз. Следует также отметить, что клинические проявления атеросклероза у лиц с СД наступают значительно раньше, чем в общей популяции и характеризуются распространенностью и более тяжелым клиническим течением [7].

Обычно у больных с СД 2-го типа АГ может развиваться во время клинической манифестации диабета или даже

предшествовать появлению гипергликемии. Известно, что 35–75% всех случаев сердечно-сосудистых и почечных осложнений СД 2-го типа обусловлено именно гипертензией. Роль АГ как фактора риска микро- и макрососудистых осложнений СД подтверждена результатами проспективного исследования с участием пациентов с СД 2-го типа – UKPDS. Снижение уровня среднего систолического артериального давления (САД) на 10 мм рт. ст. было связано со снижением риска развития всех осложнений СД на 12%, смертности, обусловленной диабетом, – на 15%, инфаркта миокарда – на 11%, микрососудистых осложнений – на 13% [8].

Сегодня макрососудистые осложнения являются главной причиной смерти у больных с СД 2-го типа, несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении таких больных. Так, в возрасте от 30 до 55 лет от инфаркта миокарда погибает 35% больных СД, в то время как в общей популяции сердечно-сосудистые осложнения являются причиной смерти только 8% мужчин и 4% женщин соответствующей возрастной группы [9].

В последнее время изучение проблемы сочетанного течения АГ и СД 2-го типа приобретает все большую актуальность. АГ и СД 2-го типа в большинстве случаев имеют общие патогенетические механизмы развития, а именно инсулинорезистентность (ИР), гиперинсулинемию, ожирение, преимущественно абдоминального типа, а также воспаление и генетические факторы.

Развитию СД 2-го типа предшествуют пограничные нарушения углеводного обмена. Известно, что у большинства пациентов с начальными нарушениями углеводного обмена наблюдалось развитие СД 2-го типа в течение 3–10 лет. Повышенный уровень глюкозы натощак до пограничных показателей и наличие нарушения толерантности к глюкозе не являются критериями диагноза СД 2-го типа, однако в дальнейшем могут способствовать развитию этого заболевания. То есть наличие преддиабета является фактором риска развития СД 2-го типа в будущем.

Анализ исследований, которые были посвящены изучению риска развития сердечно-сосудистых осложнений на фоне глюкометаболических расстройств, а именно преддиабета, установил, что при наличии гипергликемии натощак и нарушении толерантности к глюкозе суммарный риск составляет 1,10 [10].

В классификации гликемических нарушений ADA 2010 г. в качестве критерия преддиабета добавили еще один показатель – уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) натощак. Нормальное значение HbA1c со-

ставляет 5,7% и ниже, повышение уровня HbA1c от 5,7 до 6,4% рассматривается как предиабет, уровень HbA1c 6,5% и выше является критерием СД 2-го типа [11].

При наличии СД 2-го типа или нарушении толерантности к глюкозе с АГ, дислипидемией, гиперурикемией частота выявления ИР составляет 95%, что свидетельствует о том, что ведущим механизмом развития этих сопутствующих нозологий является именно ИР. Под термином ИР понимают снижение реакции инсулин-чувствительных тканей к инсулину при его достаточной концентрации в крови. Наибольшее клиническое значение имеет потеря чувствительности к инсулину мышечной, жировой и печеночной тканей. ИР мышечной ткани проявляется в снижении поступления глюкозы из крови в миоциты и ее утилизации в мышечных клетках, жировой ткани – в резистентности к антилиполитическому действию инсулина, которая приводит к накоплению свободных жирных кислот и глицерина. Свободные жирные кислоты поступают в печень, где становятся основным источником синтеза атерогенных липопротеинов очень низкой плотности. ИР ткани печени характеризуется сниженным синтезом гликогена и активацией распада гликогена до глюкозы (гликогенолиз), синтезом глюкозы *de novo* из аминокислот, лактата, пирувата, глицерина (глюконеогенез), в результате чего глюкоза из печени поступает в кровь. Эти процессы в печени активируются вследствие отсутствия их подавления инсулином [12, 13].

Долгое время ИР компенсируется избыточной продукцией инсулина β -клетками поджелудочной железы (гиперинсулинемией), что поддерживает углеводный обмен в норме. Гиперинсулинемия считается маркером ИР и предвестником СД 2-го типа. Впоследствии при нарастании признаков ИР β -клетки поджелудочной железы перестают справляться с возросшей нагрузкой глюкозой, что приводит к постепенному истощению инсулин-секреторной способности и клинической манифестации СД 2-го типа, развитию АГ, дислипидемии [14]. Гипергликемия, в свою очередь, еще больше усиливает ИР периферических тканей и подавляет инсулин-секреторную функцию β -клеток [15].

Развитие АГ при гиперинсулинемии объясняется следующими механизмами: инсулин способствует активации симпатической нервной системы, повышению реабсорбции натрия и жидкости в почечных канальцах, внутриклеточному накоплению натрия и кальция. Также инсулин как митогенный фактор активирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, что приводит к утолщению стенки сосудов. Кроме того, ИР может развиваться вторично при длительном течении АГ. Гиперактивность ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и ангиотензина II (АТ II), вызывают резистентность тканей к антиатерогенному и гипотензивному действию инсулина, а также блокирует транспорт глюкозы в клетки, что может способствовать развитию нарушения толерантности к глюкозе, а потом и СД 2-го типа. То есть ИР может быть следствием гиперактивности РАС, которая поддерживает высокий уровень артериального давления [16].

Активация локальных РАС имеет также особое значение в совместном развитии АГ и сопутствующих метаболических нарушений, ИР, тяжелых поражений органов-мишеней [17]. По мере накопления висцерального жира интенсивность захвата глюкозы прогрессивно уменьшается. Жировая ткань вовлекается в реализацию целого ряда биологических процессов, а именно энергетический метаболизм, нейроэндокринную функцию, иммунный ответ. Избыток жировой ткани, прежде всего висцерального жира, сопровождается развитием выраженных метаболических нарушений и вызывает развитие СД 2-го типа, ИБС. Эндокринная функция жировой ткани заключается в высвобождении провоспалительных цитокинов, адипокинов, белков РАС, которые являются связующим звеном между ожирением и развитием кардиометаболических расстройств [18].

Продукция АТ II, АПФ и альдостерона в жировой ткани значительно увеличивается при наличии АГ, сердечной недостаточности и СД 2-го типа. Усиленный локальный синтез АТ II сопровождается развитием воспаления и иммунного ответа [19–23]. Среди субстанций, которые принимают активное участие в развитии воспаления, наиболее изученными являются фактор некроза опухоли α (ФНО- α) и лептин [24–26]. Секреция ФНО- α наблюдается преимущественно в висцеральном жировом депо. Основное действие ФНО- α связано с развитием ожирения, ИР, угнетением способности инсулина индуцировать экспрессию GLUT-4 в жировой ткани. Именно здесь ФНО- α подавляет экспрессию генов, ответственных за захват и депонирование свободных жирных кислот и глюкозы, адипогенез и липогенез, снижает продукцию адипонектина и стимулирует продукцию интерлейкина-6 (ИЛ-6). Экспрессия интерлейкина-6 (ИЛ-6) в жировой ткани и его концентрация в крови связаны с ожирением, нарушенной толерантностью к глюкозе и ИР. Он действует как непосредственно, так и посредством усиления продукции ФНО- α , интерлейкина-1 (ИЛ-1) [27]. ИЛ-6 подавляет передачу в клетку инсулинового сигнала, его введение вызывает гиперлипидемию, гипергликемию и ИР, а повышение его содержания в плазме является предиктором развития СД 2-го типа [28, 29].

Таким образом, понятно, что цитокины могут быть привлечены к патогенезу не только АГ, но и к сопутствующим глюкометаболическим нарушениям, а именно предиабету, СД 2-го типа. Гиперцитокинемия вызывает ИР, что в свою очередь приводит к гиперинсулинемии [30]. Увеличение массы висцерального жира проявляется абдоминальным ожирением, способствует повышению секреции провоспалительных цитокинов, вовлеченных в регуляцию иммунного ответа и воспаления у больных с АГ и сопутствующими нарушениями углеводного обмена [31].

Механизмы патогенного действия АТ II при СД 2-го типа обусловлены не только его мощным сосудосуживающим эффектом, но и пролиферативной, прооксидантной и протромбогенной активностью. В почках АТ II вызывает внутриклубочковую гипертензию, способствует склерозированию и фиброзированию почечной ткани;

в ткани сердца активирует процессы ремоделирования миокарда; в стенке сосудов провоцирует развитие атеромы [32]. Все эти процессы в органах-мишенях в основном реализуются через способность АТ II активировать систему цитокинов, то есть через его возможность стимулировать выброс биологически активных субстратов – факторов роста и цитокинов.

Цитокины представляют собой пептиды, которые синтезируются различными клетками иммунной системы и имеют специфическое влияние на взаимодействие и коммуникацию между клетками организма. Существуют как провоспалительные, так и противовоспалительные цитокины. Как сигнальные молекулы они опосредуют и регулируют иммунитет, воспаление и кроветворение.

Цитокины и их рецепторы имеют очень высокое сродство друг к другу, благодаря чему они могут опосредовать свои биологические эффекты. Так, цитокины могут регулировать активность клеток в интерактивной форме и иметь разнообразную деятельность. Плейотропные эффекты цитокинов проявляются, когда один цитокин имеет множество различных функций. Несколько различных цитокинов могут опосредовать такие же или аналогичные функции. Синергизм действия происходит, когда комбинированное действие двух цитокинов на клеточную активность больше, чем аддитивное действие отдельных цитокинов. Антагонистический эффект имеет место быть, когда действие одного цитокина подавляет или нивелирует эффекты другого цитокина [33–35].

Интерлейкины (ИЛ) – группа природных белков среди цитокинов, опосредующих взаимодействие между клетками. ИЛ регулируют созревание клеток и их дифференцировку. Они особенно важны в стимулировании иммунных реакций, таких как воспаление.

Так же как и другие цитокины ИЛ быстро секретируются в ответ на стимул, такой как инфекционный агент. После того, как продукция ИЛ состоялась, он направляется в клетки-мишени и связывается с ними с помощью рецептора на поверхности клетки. Это взаимодействие запускает каскад сигналов внутри клетки-мишени, которые в конечном счете меняют поведение клетки.

Сегодня насчитывается более 40 ИЛ, имеющих различные биологические свойства. Иммунологические функции большинства ИЛ известны в некоторой степени. ИЛ-1 и ИЛ-2 в первую очередь ответственны за активацию Т- и В-лимфоцитов, которые являются неотъемлемой частью возникновения иммунного ответа. ИЛ-1 вместе с ИЛ-6 также является медиатором воспаления. ИЛ-4 часто приводит к увеличению секреции антител лимфоцитами. Совокупность ИЛ, стимулированных конкретным инфекционным агентом, определяет, какие клетки будут реагировать на инфекцию, и влияет на некоторые клинические проявления заболевания [36, 37].

Прошло два десятилетия с момента установления выраженной активности провоспалительных цитокинов при наличии ожирения. Это открытие было катализатором для принятой парадигмы, что перегрузка питательными веществами способствует воспалению и объединяет метаболические и иммунные системы, в условиях чего вос-

паление может быть патологическим. Однако воспаление является адаптивным и энергозатратным процессом. Так, быстрая мобилизация накопленной энергии цитокинами, такими как ИЛ, имеет решающее значение для инициации любой воспалительной реакции. Таким образом, роль ИЛ в метаболизме и энергетическом гомеостазе является более сложной, чем считалось ранее. Недавние исследования установили, что, хотя чрезмерное производство нескольких ИЛ является отрицательным, блокада или недостаточность их в равной степени нежелательны. В свою очередь, СД и воспаление были связаны наблюдением, что лечение высокими дозами нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) способствовало снижению глюкозурии у пациентов с СД 2-го типа [38].

ИЛ-18 является членом ИЛ-1 семейства цитокинов. Исследования, проведенные на мышах, показали, что продукция ИЛ-18 была снижена у этих мышей, что было связано с улучшением метаболического гомеостаза при перегрузке питательными веществами [39], демонстрируя ИЛ-18 как медиатор устойчивости к инсулину в контексте воспаления, индуцированного ожирением. Отмечено, что ИЛ-18 повышается в крови у лиц с ожирением и у пациентов с СД 2-го типа [40].

Дополнительно к воздействию на Th1-клетки ИЛ-18 является сильным стимулятором активности естественных клеток-киллеров как в одиночку, так и в комбинации с ИЛ-15. Вместе с ИЛ-2 ИЛ-18 может также стимулировать производство ИЛ-13 и других цитокинов Th2. Таким образом, неудивительно, что активность ИЛ-18 связана с многочисленными нарушениями, ассоциированными с воспалением, к которым относятся инфекции, аутоиммунные заболевания, ревматоидный артрит, рак, атеросклероз, а также метаболический синдром, составляющими которого являются АГ и СД 2-го типа [41–44].

Семейство ИЛ-10 – интерфероны и интерферон-подобные молекулы, которые иницируют широкий спектр иммунных сигналов и модулируют воспалительные реакции, подавляют или стимулируют рост клеток, которые вызывают или ингибируют апоптоз.

ИЛ-10 является регуляторным цитокином, который играет важную роль в регуляции иммунного ответа и имеет плейотропные эффекты на многочисленные типы клеток, экспрессирующих ИЛ-10-рецептор 1 (ИЛ-10R1) и ИЛ-10-рецептор 2 (ИЛ-10R2). Вместе с ИЛ-4 и ИЛ-13 ИЛ-10 является классическим противовоспалительным цитокином. Нет достаточного количества исследований относительно влияния ИЛ-10 на метаболизм, однако известно, что введение ИЛ-10 может повысить чувствительность тканей к инсулину [45].

Отмечено, что ИЛ-10 является защитным фактором в отношении развития ИР, индуцированной высоким содержанием жиров в печени [46]. Избыточная экспрессия ИЛ-10 у мышей, которые находились на диете с высоким содержанием жиров, предотвращает увеличение массы тела и развитие нарушения толерантности к глюкозе. К тому же в этом исследовании повышение уровня ИЛ-10 способствовало предотвращению инфильтрации макрофагов в жировой ткани [47].

Интересно отметить, что воспалительная реакция, ожирение и ИР усугубляются при удалении ИЛ-10 из клеток полученных гемопоэтических культур. Между тем при лишении иммунной клетки ИЛ-10, наблюдается повышенная секреция этого цитокина в печени и/или жировой ткани. То есть можно предположить, что эти ткани чувствительны к содержанию ИЛ-10 и компенсаторно саморегулируются к его продукции [48].

Существует предположение, что СД является иммунозависимым заболеванием, при котором характер экспрессии цитокинов меняется. Так, при наличии СД 2-го типа моноциты периферической крови производят большее количество цитокинов, чем у пациентов без СД 2-го типа. Установлена ассоциация ИЛ-10 с иммунологическими расстройствами, такими как рассеянный склероз, нефротический синдром, при СД 2-го типа. Результаты исследований, направленных на изучение активности ИЛ-10 при СД 2-го типа, показывают, что низкий сывороточный уровень ИЛ-10 можно рассматривать как фактор риска развития СД 2-го типа [49].

Экспериментальные исследования с использованием лабораторных животных обеспечили прямые доказательства того, что ИЛ-10 может иметь некоторые защитные свойства против развития эндотелиальной дисфункции при СД. Кроме того, было продемонстрировано, что эндогенный ИЛ-10 является важным противовесом механизмам, которые являются причиной развития эндотелиальной дисфункции при СД. Введение ИЛ-10 повышает пероральную толерантность при СД [50]. Эти результаты подтверждают концепцию о том, что ИЛ-10 является важным предупредительным компонентом при СД [51].

Сведения об активности ИЛ-10 при кардиометаболических нарушениях несколько противоречивы. Так, по данным одних исследователей, установлен повышенный циркулирующий уровень ИЛ-10 при ожирении и низкий уровень ИЛ-10, ассоциированный с метаболическим синдромом [52]. В другом исследовании у пациентов с ожирением уровень ИЛ-10 также был повышенным, однако метаболический синдром не был ассоциирован со снижением уровня ИЛ-10 [53]. Продемонстрирована значительная положительная корреляция между циркулирующим уровнем ИЛ-10 и чувствительностью тканей к инсулину. Кроме того, ИЛ-10 также ассоциировался с другими показателями, плотно связанными с чувствительностью тканей к инсулину, такими как содержание инсулина натощак и после нагрузки глюкозой [54].

Заключение

Таким образом, сывороточные уровни цитокинов у пациентов с АГ значительно варьируют в зависимости от наличия сопутствующих глюкометаболических нарушений. Ряд исследований продемонстрировали связь АГ с повышенной активностью провоспалительных цитокинов у пациентов с СД 2-го типа, в то время как противовоспалительные цитокины способны оказывать протективное действие в отношении развития углеводных нарушений. Более глубокое изучение роли воспаления в развитии АГ и сопутствующих метаболических нарушений позволит выявлять подобные нарушения на более ранних этапах и выработать новые мишени для эффективной терапии таких пациентов.

Литература

- Hypertension in Diabetes Study Group. Hypertension in Diabetes Study (HDS), II. Increased risk of cardiovascular complications in hypertensive type 2 diabetic patients. *J. Hypertens.* 1993;11(3):319–325.
- Багрий А.Э., Дядык О.И., Жаринов О.И., Маньковский Б.Н., Сиренко Ю.Н., Целуйко В.И. и др. Артериальная гипертензия и сердечно-сосудистый риск. Киев: Четверта хвиля; 2009:160.
- Ryden L., Standl E., Bartnik M., van den Berghe G., Betteridge J., de Boer M.J. et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease. *Eur. Heart J.* 2007;28:88–136. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl260.
- International Diabetes Federation Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for type-2 diabetes. <http://www.idf.org>.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет.* 2016;19(2):104–112. DOI: 10.14341/DM2004116-7.
- Huxley R., Barzi F., Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and woman: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ.* 2006;332(7533):73–76. DOI: 10.1136/bmj.38678.389583.7C.
- Гуревич М.А. Сахарный диабет и заболевания сердечно-сосудистой системы. *PMJ.* 2017;20:1490–1494.
- Alder A.I., Stratton I.M., Neil H., Yudkin J.S., Matthews D.R., Cull C.A. et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ.* 2000;321(7258):412–419. DOI: 10.1136/bmj.321.7258.412.
- Nitenberg A. Vascular endothelium: a target organ for diabetes mellitus. *Ann. Endocrinol. (Paris).* 2007;63(2):13–17.
- Ford E.S., Zhao G., Li C. Pre-diabetes and the risk for the cardiovascular disease: a systematic review of the evidence. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;55(13):1310–1317. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.10.060.
- American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2010;33(1):S62–S69.
- Kowalska I., Straczkowski M., Nikolajuk A., Adamska A., Karczewska-Kupczewska M., Otziomek E. et al. Insulin resistance, serum adiponectin, and proinflammatory markers in young subjects with the metabolic syndrome. *Metabolism.* 2008;57(11):1539–1544. DOI: 10.1016/j.metabol.2008.06.008.
- Гопцій О.В., Ковальова О.М. Активність адипоцитокінів залежно від наявності інсулінорезистентності у хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням. *Медицина сьогодні і завтра.* 2009;1:62–67.
- Olefsky J.M., Glass C.K. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Ann. Rev. Physiol.* 2010;72:219–246. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021909-135846.
- Sears D.D., Hsiao G., Hsiao A., Yu J.G., Courtney C.H., Ofrecio J.M. et al. Mechanisms of human insulin resistance and thiazolidinedione-mediated insulin sensitization. *PNAS.* 2009;106(44):18745–18750. DOI: 10.1073/pnas.0903032106.
- Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М.: Медиа Медика; 2004:168.
- Dietze G.J., Henriksen E.J. Angiotensin-converting enzyme in skeletal muscle: sentinel of blood pressure control and glucose homeostasis. *J. Renin. Angiotensin Aldosterone Syst.* 2008;9(2):75–88. DOI: 10.3317/jraas.2008.011.
- Балаболкин М.И., Клебанова Е.М. Гормоны жировой ткани и их роль в патогенезе сахарного диабета 2-го типа. *Лечащий врач.* 2010;(11):27–33.
- Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2005;352(16):1685–1695. DOI: 10.1056/NEJMra043430.

20. Suzuki J., Iwai M., Mogi M., Oshita A., Yoshii T., Higaki J. et al. Eplerenone with valsartan effectively reduces atherosclerotic lesion by attenuation of oxidative stress and inflammation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006;26(4):917–921. DOI: 10.1161/01.ATV.0000204635.75748.0f.
21. Crowther N.J., Ferris W.F., Ojwang P.J., Rheeder P. The effect of abdominal obesity on insulin sensitivity and serum lipid and cytokine concentrations in African women. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2006;64(5):535–541. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02505.x.
22. Амбросова Т.М., Ащеулова Т.В. Діагностичні підходи до верифікації метаболічного синдрому у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Аналіз поширеності ожиріння у організованій популяції. *Медицина сьогодні і завтра*. 2009;1:56–61.
23. Амбросова Т.М. Маркери кардіометаболічного ризику у хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім ожирінням і цукровим діабетом 2 типу. *Питання експериментальної та клінічної медицини: збірник статей*. 2010;14(1):11–17.
24. Ащеулова Т.В., Ковальова О.М. Біфункціональна роль фактора некрозу пухлин- α та розчинних рецепторів до фактора некрозу пухлин- α у прогресуванні артеріальної гіпертензії. *Український кардіологічний журнал*. 2007;6:55–59.
25. Амбросова Т.Н., Ковалева О.Н., Ащеулова Т.В. Взаимосвязи активности ФНО- α с развитием инсулинорезистентности у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с ожирением. *Лекарства Украины*. 2009;1:120–123.
26. Lyon C.J., Law R.E., Hsueh W.A. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology*. 2003;144(6):2195–2200. DOI: 10.1210/en.2003-0285.
27. Rondinone C.M. Adipocyte-derived hormones, cytokines, and mediators. *Endocrinology*. 2006;29(1):81–90. DOI: 10.1385/ENDO:29:1:181.
28. Le K.A., Mahurkar S., Alderete T., Hasson R.E., Adam T.C., Kim J.S. et al. Subcutaneous adipose tissue macrophage infiltration is associated with hepatic and visceral fat deposition, hyperinsulinemia, and stimulation of NK-kB stress pathway. *Diabetes*. 2011;60:2802–2809. DOI: 10.2337/db10-1263.
29. Гонцій О.В., Ащеулова Т.В., Амбросова Т.М., Ковальова О.М. Гіперцитокінемія та гіперлептінемія у хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням. *Журнал АМН України*. 2009;15(3):582–589.
30. Pradhan A. Obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes: inflammatory basis of glucose metabolism disorders. *Nutrition Reviews*. 2007;65(12):152–156. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2007.tb00354.x.
31. Капустник В.А., Костюк И.Ф., Шелест Б.А., Ковалева Ю.А. Изменения содержания цитокинов у больных артериальной гипертензией с ожирением в зависимости от длительности заболевания. *Международный эндокринологический журнал*. 2016; 8(80):40–44.
32. Zhung J.M., Jianxiong A. Cytokines, inflammation and pain. *Int. Anesthesiol. Clin.* 2007;45(2):27–37. DOI: 10.1097/AIA.0b013e318034194e.
33. Ковалева О.Н., Амбросова Т.Н., Ащеулова Т.В., Демьянец С.В. Цитокины: общебиологические и кардиальные эффекты. Харьков; 2007:226.
34. Ковалева О.Н. Коррекция цитокиновой агрессии при сердечной недостаточности: теоретические предпосылки и практические реалии. *Сердечная недостаточность*. 2011;2:93–100.
35. Akdis M., Burgler S., Cramer R., Eiwegger T., Fujita H., Gomez E. et al. Interleukins, from 1 to 37, and interferon- γ : receptors, functions, and roles in diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011;127(3):701–721. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.11.050.
36. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А. Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Часть 4. Динамика процесса. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2014;4(58):4–16. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.11.050.
37. Черешнева М.В., Черешнев В.А. Иммунопатологические механизмы локального воспаления. *Медицинская иммунология*. 2011;6:557–568.
38. Febbraio M.A. Role of interleukins in obesity: implications for metabolic disease. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2014;25(6):311–319. DOI: 10.1016/j.tem.2014.02.004.
39. Vandanmagsar B., Youm Y.H., Ravussin A., Galgani J.E., Stadler K., Myntatt R.L. et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat. Med.* 2011;17:179–188. DOI: 10.1038/nm.2279.
40. Park S., Cheon S., Cho D. The dual effects of interleukin-18 in tumor progression. *Cell Mol. Immunol.* 2007;4:329–335.
41. Dinarello C.A. Interleukin-18 and the pathogenesis of inflammatory diseases. *Semin. Nephrol.* 2007;27(1):98–114. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2006.09.013.
42. Netea M.G., Joosten L.A., Lewis E., Jensen D.R., Voshol P.J., Kullberg B.J. et al. Deficiency of interleukin-18 in mice leads to hyperphagia, obesity and insulin resistance. *Nat. Med.* 2006;12(6):650–656. DOI: 10.1038/nm1415.
43. Zorrilla E.P., Sanchez-Alavez M., Sugama S., Brennan M., Fernandez R., Bartfai T. et al. Interleukin-18 controls energy homeostasis by suppressing appetite and feed efficiency. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007;104(26):11097–11102. DOI: 10.1073/pnas.0611523104.
44. Шинетова Л.Е., Омар А., Елубаева Л., Акпарова А.Ю., Берсимбаев Р.И. Цитокины и артериальная гипертензия. *Вестник КазНМУ*. 2017;1:264–268.
45. Cintra D.E., José R.P., Eliana P.A. Interleukin-10 is a protective factor against diet-induced insulin resistance in liver. *J. Hepatol.* 2008;48:628–637.
46. Gao M., Zhang C., Ma Y., Bu L., Yan L., Liu D. Hydrodynamic delivery of mIL10 gene protects mice from high-fat diet-induced obesity and glucose intolerance. *Mol. Ther.* 2013; 21(10):1852–1861. DOI: 10.1038/mt.2013.125.
47. Kowalski G.M., Nicholls H.T., Risis S., Watson N.K., Kanellakis P., Bruce C.R. et al. Deficiency of haematopoietic-cell-derived IL-10 does not exacerbate high-fat-diet-induced inflammation or insulin resistance in mice. *Diabetologia*. 2011;54(4):888–899. DOI: 10.1007/s00125-010-2020-5.
48. Yaghini N., Mahmoodi M., Asadikaram G.R., Hassanshahi G.H., Hassanshahi Gh.H., Khoramdelazad H., Kazemi Arababadi M. Serum levels of interleukin 10 (IL-10) in patients with type 2 diabetes. *Iran. Red. Crescent. Med. J.* 2011;13(10):752.
49. Mälärstig A., Eriksson P., Hamsten A., Lindahl B., Wallentin L., Siegbahn A. Raised interleukin-10 is an indicator of poor outcome and enhanced systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome. *Heart*. 2008;94(6):724–729. DOI: 10.1136/hrt.2007.119271.
50. Esposito K., Pontillo A., Giugliano F., Giugliano G., Marfella R., Nicoletti G. et al. Association of low interleukin-10 levels with the metabolic syndrome in obese women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003;88:1055–1058. DOI: 10.1210/jc.2002-021437.
51. Han X., Kitamoto S., Wang H., Boisvert W.A. Interleukin-10 overexpression in macrophages suppresses atherosclerosis in hyperlipidemic mice. *The FASEB J.* 2010;24(8):2869–2880. DOI: 10.1096/fj.09-148155.
52. Hillhouse E.E., Beauchamp C., Chabot-Roy G., Dugas V., Lesage S. Interleukin-10 limits the expansion of immunoregulatory CD4⁺CD8⁻ T-cells in autoimmune-prone non-obese diabetic mice. *Immunol. Cell Biol.* 2010;88(8):771–780. DOI: 10.1038/icb.2010.84.
53. Manigrasso M.R., Ferroni P., Santilli F., Taraborelli T., Guagnano M.T., Michetti N. et al. Association between circulation adiponectin and interleukin-10 levels in android obesity: effects of weight loss. *JCEM*. 2005;90(10):5876–5879. DOI: 10.1210/jc.2005-0281.
54. Sonnett T.E., Levien T.L., Gates B.G., Robinson J.D., Campbell R.K. Diabetes: diabetes mellitus, inflammation, obesity: proposed treatment pathways for current and future therapies. *Ann. Pharmacother.* 2010;44(4):701–711. DOI: 10.1345/aph.1M640.
3. Ryden L., Standl E., Bartnik M., van den Berghe G., Betteridge J., de Boer M.J. et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease. *Eur. Heart J.* 2007;28:88–136. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl260.
4. International Diabetes Federation Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for type-2 diabetes. <http://www.idf.org>.
5. Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. The prevalence of type 2 diabetes in the adult population of Russia (NATION study). *Dia-*

- betes Mellitus*. 2016;19(2):104–112 (In Russ.). DOI: 10.14341/DM2004116-7.
6. Huxley R., Barzi F., Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and woman: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ*. 2006;332(7533):73–76. DOI: 10.1136/bmj.38678.389583.7C.
 7. Gurevich M.A. Diabetes and diseases of the cardiovascular system. *RMJ*. 2017;20:1290–1494 (In Russ.).
 8. Alder A.I., Stratton I.M., Neil H., Yudkin J.S., Matthews D.R., Cull C.A. et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):412–419. DOI: 10.1136/bmj.321.7258.412.
 9. Nitenberg A. Vascular endothelium: a target organ for diabetes mellitus. *Ann. Endocrinol. (Paris)*. 2007;63(2):13–17.
 10. Ford E.S., Zhao G., Li C. Pre-diabetes and the risk for the cardiovascular disease: a systematic review of the evidence. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;55(13):1310–1317. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.10.060.
 11. American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33(1):S62–S69.
 12. Kowalska I., Straczkowski M., Nikolajuk A., Adamska A., Karczewska-Kupczewska M., Oziomek E. et al. Insulin resistance, serum adiponectin, and proinflammatory markers in young subjects with the metabolic syndrome. *Metabolism*. 2008;57(11):1539–1544. DOI: 10.1016/j.metabol.2008.06.008.
 13. Gopcsi O.V., Kovalova O.M. The activity of adipocytosis is deceptive due to the reality of insulin resistance in illnesses on the arterial hypertension of the adrenal glands. *Medicine Today and Tomorrow*. 2009;1:62–67 (In Ukr.).
 14. Olefsky J.M., Glass C.K. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Ann. Rev. Physiol.* 2010;72:219–246. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021909-135846.
 15. Sears D.D., Hsiao G., Hsiao A., Yu J.G., Courtney C.H., Ofrecio J.M. et al. Mechanisms of human insulin resistance and thiazolidinedione-mediated insulin sensitization. *PNAS*. 2009;106(44):18745–18750. DOI: 10.1073/pnas.0903032106.
 16. Chazova I.E., Mychka V.B. Metabolic syndrome. Moscow: Media Medica; 2004:168 (In Russ.).
 17. Dietze G.J., Henriksen E.J. Angiotensin-converting enzyme in skeletal muscle: sentinel of blood pressure control and glucose homeostasis. *J. Renin. Angiotensin Aldosterone Syst.* 2008;9(2):75–88. DOI: 10.3317/jraas.2008.011.
 18. alabolkin M.I., Klebanova E.M. Adipose tissue hormones and their role in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Attending Doctor*. 2010;(11):27–33 (In Russ.).
 19. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2005;352(16):1685–1695. DOI: 10.1056/NEJMr043430.
 20. Suzuki J., Iwai M., Mogi M., Oshita A., Yoshii T., Higaki J. et al. Eplerenone with valsartan effectively reduces atherosclerotic lesion by attenuation of oxidative stress and inflammation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006;26(4):917–921. DOI: 10.1161/01.ATV.0000204635.75748.0f.
 21. Crowther N.J., Ferris W.F., Ojwang P.J., Rheeder P. The effect of abdominal obesity on insulin sensitivity and serum lipid and cytokine concentrations in African women. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2006;64(5):535–541. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02505.x.
 22. Ambrosova T.M., Ashcheulova T.V. Diagnostic criteria for verification of metabolic syndrome in patients with arterial hypertension. *Medicine Today and Tomorrow*. 2009;1:56–61 (In Ukr.).
 23. Ambrosova T.M. Markers of cardiometabolic risk in patients with hypertension with concomitant obesity and type 2 diabetes. *The Questions of Experimental and Clinical Medicine: a Collection of Articles*. 2010;14(1):11–17 (In Ukr.).
 24. Ascheulova T.V., Kovalyova O.M. Bifunctional role of tumor necrosis factor- α and soluble receptors in tumor necrosis factor- α in the progression of arterial hypertension. *Ukrainian Cardiology Journal*. 2007;6:55–59 (In Ukr.).
 25. Ambrosova T.N., Kovaleva O.N., Ashcheulova T.V. The relationship of the activity of TNF- α with the development of insulin resistance in patients with arterial hypertension associated with obesity. *Medications of Ukraine*. 2009;1:120–123 (In Russ.).
 26. Lyon C.J., Law R.E., Hsueh W.A. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology*. 2003;144(6):2195–2200. DOI: 10.1210/en.2003-0285.
 27. Rondinone C.M. Adipocyte-derived hormones, cytokines, and mediators. *Endocrinology*. 2006;29(1):81–90. DOI: 10.1385/ENDO:29:1:181.
 28. Le K.A., Mahurkar S., Alderete T., Hasson R.E., Adam T.C., Kim J.S. et al. Subcutaneous adipose tissue macrophage infiltration is associated with hepatic and visceral fat deposition, hyperinsulinemia, and stimulation of NK-kB stress pathway. *Diabetes*. 2011;60:2802–2809. DOI: 10.2337/db10-1263.
 29. Gopci O.V., Ascheulova T.V., Ambrosova T.M., Kovaleva O.M. Hypercytopnemia and hyperleptinemia in patients with obesity hypertension. *Journal of the Academy of Medical Sciences of Ukraine*. 2009;15(3):582–589 (In Ukr.).
 30. Pradhan A. Obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes: inflammatory basis of glucose metabolism disorders. *Nutrition Reviews*. 2007;65(12):152–156. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2007.tb00354.x.
 31. Kapustnik V.A., Kostyuk I.F., Shelest B.A., Kovaleva Yu.A. Changes in the content of cytokines in patients with arterial hypertension and obesity, depending on the duration of the disease. *International Endocrinological Journal*. 2016;8(80):40–44 (In Russ.).
 32. Zhung J.M., Jianxiong A. Cytokines, inflammation and pain. *Int. Anesthesiol. Clin.* 2007;45(2):27–37. DOI: 10.1097/AIA.0b013e318034194e.
 33. Kovaleva O.N., Ambrosova T.N., Ashcheulova T.V., Demyanets S.V. Cytokines: general biological and cardiac effects. Kharkov; 2007:226 (In Russ.).
 34. Kovaleva O.N. Correction of cytokine aggression in heart failure: theoretical background and practical realities. *Heart Failure*. 2011;2:93–100 (In Russ.).
 35. Akdis M., Burgler S., Cramer R., Eiwegger T., Fujita H., Gomez E. et al. Interleukins, from 1 to 37, and interferon- γ : receptors, functions, and roles in diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011;127(3):701–721. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.11.050.
 36. Gusev E.Yu., Chereshev V.A. Systemic inflammation: theoretical and methodological approaches to the description of the model of general pathological process. Part 4. The dynamics of the process. *Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 2014;4(58):4–16 (In Russ.). DOI: .
 37. Cheresheva M.V., Chereshev V.A. Immunopathological mechanisms of local inflammation. *Medical Immunology*. 2011;6:557–568 (In Russ.).
 38. Febbraio M.A. Role of interleukins in obesity: implications for metabolic disease. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2014;25(6):311–319. DOI: 10.1016/j.tem.2014.02.004.
 39. Vandannagsar B., Youm Y.H., Ravussin A., Galgani J.E., Stadler K., Myntatt R.L. et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat. Med.* 2011;17:179–188. DOI: 10.1038/nm.2279.
 40. Park S., Cheon S., Cho D. The dual effects of interleukin-18 in tumor progression. *Cell Mol. Immunol.* 2007;4:329–335.
 41. Dinarello C.A. Interleukin-18 and the pathogenesis of inflammatory diseases. *Semin. Nephrol.* 2007;27(1):98–114. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2006.09.013.
 42. Netea M.G., Joosten L.A., Lewis E., Jensen D.R., Voshol P.J., Kullberg B.J. et al. Deficiency of interleukin-18 in mice leads to hyperphagia, obesity and insulin resistance. *Nat. Med.* 2006;12(6):650–656. DOI: 10.1038/nm1415.
 43. Zorrilla E.P., Sanchez-Alavez M., Sugama S., Brennan M., Fernandez R., Bartfai T. et al. Interleukin-18 controls energy homeostasis by suppressing appetite and feed efficiency. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007;104(26):11097–11102. DOI: 10.1073/pnas.0611523104.
 44. Shinetova L.E., Omar A., Elubaeva L., Akparova A.Yu., Bersimbaev R.I. Cytokines and arterial hypertension. *Bulletin of KazNMU*. 2017;1:264–268 (In Russ.).
 45. Cintra D.E., José R.P., Eliana P.A. Interleukin-10 is a protective factor against diet-induced insulin resistance in liver. *J. Hepatol.* 2008;48:628–637.
 46. Gao M., Zhang C., Ma Y., Bu L., Yan L., Liu D. Hydrodynamic delivery of miL10 gene protects mice from high-fat diet-induced obesity and glucose intolerance. *Mol. Ther.* 2013;21(10):1852–1861. DOI: 10.1038/mt.2013.125.
 47. Kowalski G.M., Nicholls H.T., Risis S., Watson N.K., Kanellakis P., Bruce C.R. et al. Deficiency of haematopoietic-cell-derived IL-10 does not

- exacerbate high-fat-diet-induced inflammation or insulin resistance in mice. *Diabetologia*. 2011;54(4):888–899. DOI: 10.1007/s00125-010-2020-5.
48. Yaghini N., Mahmoodi M., Asadikaram G.R., Hassanshahi G.H., Hassanshahi Gh.H., Khoramdelazad H., Kazemi Arababadi M. Serum levels of interleukin 10 (IL-10) in patients with type 2 diabetes. *Iran. Red. Crescent. Med. J.* 2011;13(10):752.
49. Mälarstig A., Eriksson P., Hamsten A., Lindahl B., Wallentin L., Siegbahn A. Raised interleukin-10 is an indicator of poor outcome and enhanced systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome. *Heart*. 2008;94(6):724–729. DOI: 10.1136/hrt.2007.119271.
50. Esposito K., Pontillo A., Giugliano F., Giugliano G., Marfella R., Nicoletti G. et al. Association of low interleukin-10 levels with the metabolic syndrome in obese women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003;88:1055–1058. DOI: 10.1210/jc.2002-021437.
51. Han X., Kitamoto S., Wang H., Boisvert W.A. Interleukin-10 overexpression in macrophages suppresses atherosclerosis in hyperlipidemic mice. *The FACEB J.* 2010;24(8):2869–2880. DOI: 10.1096/fj.09-148155.
52. Hillhouse E.E., Beauchamp C., Chabot-Roy G., Dugas V., Lesage S. Interleukin-10 limits the expansion of immunoregulatory CD4⁺CD8⁻ T-cells in autoimmune-prone non-obese diabetic mice. *Immunol. Cell Biol.* 2010;88(8):771–780. DOI: 10.1038/icb.2010.84.
53. Manigrasso M.R., Ferroni P., Santilli F., Taraborelli T., Guagnano M.T., Michetti N. et al. Association between circulation adiponectin and interleukin-10 levels in android obesity: effects of weight loss. *JCEM*. 2005;90(10):5876–5879. DOI: 10.1210/jc.2005-0281.
54. Sonnett T.E., Levien T.L., Gates B.G., Robinson J.D., Campbell R.K. Diabetes mellitus, inflammation, obesity: proposed treatment pathways for current and future therapies. *Ann. Pharmacother.* 2010;44(4):701–711. DOI: 10.1345/aph.1M640.

Информация о вкладе авторов

Журавлева Л.В. предложила концепцию, дизайн, участвовала в обсуждении выводов, внесла вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Куликова М.В. осуществила литературный поиск и анализ материалов, написание рукописи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Сведения об авторах

Журавлева Лариса Владимировна, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины и эндокринологии № 3, Харьковский национальный медицинский университет. ORCID 0000-0002-0051-3530.

E-mail: prof.zhuravlyova@gmail.com.

Куликова Мария Валерьевна, канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренней медицины и эндокринологии № 3, Харьковский национальный медицинский университет. ORCID 0000-0001-5507-5577.

E-mail: medicl_2009@ukr.net.

 **Куликова Мария Валерьевна**, e-mail: medicl_2009@ukr.net.

Information on author contributions

Zhuravlyova L.V. proposed a concept and design, participated in the discussion of conclusions, and contributed to the refinement of the original version of the manuscript.

Kulikova M.V. carried out a literature search, analysis of materials, and writing the manuscript.

All authors gave their final consent to the submission of the manuscript and agreed to bear responsibility for all aspects of the work, vouching for their accuracy and impeccability.


Information about the authors

Larisa V. Zhuravlyova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Medicine and Endocrinology No. 3, Kharkiv National Medical University. ORCID 0000-0002-0051-3530.

E-mail: prof.zhuravlyova@gmail.com.

Maria V. Kulikova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Internal Medicine and Endocrinology No. 3, Kharkiv National Medical University. ORCID 0000-0001-5507-5577.

E-mail: medicl_2009@ukr.net.

 **Maria V. Kulikova**, e-mail: medicl_2009@ukr.net.

Поступила 17.06.2019
Received June 17, 2019