

УДК 615.07+615.025+616.98

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РАЗВИТИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ЕГО КОРРЕКЦИЯ БИОФЛАВОНОИДАМИ

Макаренко¹ О. А., Цевух² Л. Б., Левицкий¹ А. П.

¹Государственное учреждение «Институт стоматологии НАМН»

²Одесский национальный медицинский университет

e-mail: flavan@mail.ru

В обзоре рассматривают современные представления о возникновении и развитии метаболического синдрома. Помимо известных факторов описаны данные о возможной роли бактерий пищеварительного тракта человека в развитии ожирения. Рассмотрены механизмы влияния патогенных бактерий кишечника или ротовой полости на развитие патологии. Именно патогенные бактерии при дисбиозе в полости рта и/или кишечнике в условиях высококалорийного питания, малоподвижного образа жизни провоцируют развитие системного воспаления, активацию свободно-радикальных реакций, формируют инсулинорезистентность и метаболический синдром. Представлены сведения об эффективности растительных соединений биофлавоноидов и других полифенолов при ожирении. Эти вещества при абсолютной безвредности воздействуют одновременно на несколько звеньев патогенеза метаболического синдрома: снижают секрецию адипокинов, провоспалительных цитокинов и инсулинорезистентность, ингибируют активность провоспалительных ферментов, способствуют нормализации липидного обмена, оказывают выраженное антиоксидантное и антидисбиотическое действие.

Ключевые слова: метаболический синдром, дисбиоз, биофлавоноиды

Термин «метаболический синдром» (МС) впервые был предложен в 1981 г. М. Hanefeld и W. Leoonardt для случаев сочетания различных метаболических нарушений. В 1988 г. профессор G. Reaven на основании собственных наблюдений и обобщения исследований других авторов, выдвинул гипотезу, в соответствии с которой резистентность к инсулину, абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия (АГ), атерогенная дислипидемия и ишемическая болезнь сердца (ИБС) служат проявлением патологического состояния, которое он предложил назвать «синдромом X». В 1989 г. D. Kaplan термином «смертельный квартет» обозначил сочетание сахарного диабета, ожирения, АГ и ИБС. По H. Arnesen (1992) под метаболическим синдромом понимают сочетание, по крайней мере, двух из пяти нарушений: 1) резистентность к инсулину и гиперинсулинемией; 2) дислипидемия с гипертриглицеридемией и сниженным уровнем

холестерина липопротеинов высокой плотности; 3) склонность к тромбообразованию и повышение в плазме крови уровня ингибитора активатора плазминогена; 4) артериальная гипертензия на фоне повышенной активности симпатической нервной системы и 5) генерализованное ожирение с повышенной секрецией свободных жирных кислот в портальную вену [1, 2, 3].

В настоящее время представления о причинах и механизмах возникновения МС весьма противоречивы, но большинство исследователей полагают, что отложение жира на внутренних органах, особенно в печени, являются причиной нарушения инсулин-зависимой регуляторной системы, что является движущей силой всех последующих нарушений МС:

- повышенный симпатический тонус (повышенный сердечный выброс, задержка натрия почками, сужение просвета сосудов, что в конечном итоге

- приводит к артериальной гипертензии),
- избыток липидов в крови вызывает атеросклероз и повышает риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний.

Активация перечисленных процессов может стать причиной и большого числа других дисфункций. Так, повышается риск неврологических нарушений, включая инсульт, болезнь Альцгеймера, депрессии, сексуальные дисфункции, развитие простатита, нефрологических дисфункций и заболеваний пародонта [1, 4].

Для более полного понимания развития МС необходимо остановиться на физиологических особенностях жировой ткани. Жировая ткань – это рыхлая соединительная ткань, содержащая адипоциты, в цитоплазме которых присутствуют жировые капли. Кроме того, жировая ткань содержит фибробласты, макрофаги и клетки эндотелия и пронизана мелкими кровеносными сосудами. У человека жировая ткань располагается в виде отложений под кожей (подкожный жир), вокруг внутренних органов (висцеральный жир), в мышечной ткани, в костном мозге, в тканях молочной железы. Жир в области живота (абдоминальный жир) находится в виде отложений на внутренних органах (брыжеечная, околопочечная, околопеченочная жировая ткань). Именно абдоминальное ожирение коррелирует с сердечно-сосудистыми заболеваниями, диабетом, определенными видами рака и артрита. С подкожным жиром такая взаимосвязь не установлена.

Жировая ткань является одним из важнейших органов эндокринной системы. В жировой ткани продуцируются цитокины, называемые адипокинами, которые участвуют в поддержании гомеостаза глюкозы, в регуляции процессов воспаления и иммунных реакций, свертывании крови, метаболизме липидов, ангиогенезе, канцерогенезе и других процессах. Избыточная продукция воспалительных цитокинов, изменение уровня адипокинов, в частности, адипонектина, лепти-

на, является одним из патогенетических звеньев развития патологий, ассоциированных с ожирением. К настоящему времени обнаружено более 600 адипокинов, которые являются белковыми маркерами МС [5]. Наиболее изученные адипонектин (один из немногих адипокинов с положительным влиянием на метаболизм и патологические изменения сосудов, продукция которого снижена при ожирении [6, 7]), лептин (коррелирует с массой жировой ткани [8]), резистин (повышен у лиц с ожирением и диабетом, стимулирует воспалительные процессы [9]), фактор некроза опухоли ФНО-б (вызывает ожирение, инсулинрезистентность, воспаление [10]), интерлейкин-6 (ИЛ-6) (провоспалительный белок, 30 % его синтезируется жировыми клетками, вызывает инсулинрезистентность [11]), ингибитор активатора плазминогена ИАП-1 (коррелирует с выраженностью метаболического синдрома [12]), висфатин и апелин (приводят к развитию диабета, ревматоидного артрита, сердечно-сосудистых заболеваний, онкогенезу, воспалению и болезни Альцгеймера [13, 14, 15]).

Итак, жировая ткань, или точнее, продуцируемые ею адипокины, запускают каскад всех патологических процессов при МС [16]. Нерациональное питание, отсутствие физических нагрузок и генетическая предрасположенность являются не единственными факторами, вызывающими ожирение. Немаловажную роль играют также состав кишечной микрофлоры. Согласно современным представлениям причиной ожирения может стать локальный или генерализованный дисбиоз.

Целая серия исследований свидетельствует о возможной роли бактерий пищеварительного тракта человека в развитии ожирения. Микробиоценоз стройных и тучных людей отличается по составу, что было показано, как в экспериментах на животных, так и в клинических наблюдениях. Согласно современным данным у людей обнаруживается три энтеротипа микрофлоры кишечника: *Prevotella*, *Bacteroides* и *Ruminococcus*. Выявлена

взаимосвязь между численностью каждого таксона бактерий с характером питания человека. *Prevotella-enterotype* встречается у лиц с углеводной диетой. *Bacteroides-enterotype* доминирует у населения, потребляющего животную пищу, обогащенную белками, аминокислотами, насыщенными жирными кислотами. *Ruminococcus-enterotype* характерен для лиц с разнообразной пищей. Во всех энтеротипах среди индигенных микроорганизмов 30 % составляют бактерии рода *Bacteroides*, играющие важную роль в метаболических процессах организма человека [17].

Используя технику клонирования, P.V. Eckburg *et al.* установили, что доминирующими классами в кишечнике человека являются *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, они составляют около 90 % всех бактерий [18]. Флора людей с ожирением представлена бактериями класса *Firmicutes* и снижением популяции представителей класса *Bacteroidetes*. Исследования показали, что чем крупнее популяция класса *Firmicutes*, тем выше индекс массы тела, уровень холестерина, глюкозы и триглицеридов в крови, а также С-реактивного белка – маркера воспаления [17, 19].

Сотрудниками Института питания человека установлено, что один из видов кишечных бактерий *Clostridium ramosum* (класс *Firmicutes*) в сочетании с высоким содержанием жиров пищи может привести к набору веса. Китайские исследователи из Университета Цзяотун в Шанхае изучали взаимосвязь характера питания с микрофлорой кишечника мышей устойчивых к ожирению. Мыши оставались худыми, несмотря на богатый жирами рацион и недостаточное количество физической нагрузки. После введения им человеческого *Enterobacter*, быстро набирали вес, вплоть до ожирения. *Enterobacter* связали с ожирением после того, как этот вид в больших количествах обнаружили в кишечнике людей с ожирением. *Enterobacter* является частью нормальной флоры кишечника человека, но при определенных условиях может играть значительную роль в развитии ожирения [20].

Диабет 2 типа у животных сопровождается хроническим воспалением и ожирением, а использование антибиотиков широкого спектра действия (норфлоксацина и ампициллина) приводило к снижению количества кишечной микрофлоры и улучшению показателей метаболизма глюкозы. У безмикробных животных не развивается ожирение и резистентность к инсулину, индуцированные диетой с высоким содержанием жиров [20].

Goodson J.M. *et al.* (2009) показали роль бактерий полости рта в развитии ожирения: увеличение количества бактерий *Selemonas noxia* в полости рта приводит к ожирению за счёт стимуляции аппетита и/или повышения секреции ФНО-б с последующим развитием инсулинорезистентности [21].

Приведенные данные позволяют полагать, что патогенные бактерии при дисбиозе в полости рта и/или кишечнике провоцируют развитие системного воспаления с активацией свободно-радикальных перекисных реакций, способствуют формированию инсулинорезистентности и МС. В настоящее время определены три механизма влияния патогенных бактерий кишечника или ротовой полости на развитие МС: 1) бактерии успешно превращают непереваживаемую пищу в короткоцепочечные жирные кислоты и активируют всасывание моносахаридов, что усиливает процессы липогенеза в печени, обеспечивает около 10 % дополнительной энергии и приводит к увеличению массы тела; 2) активируют липопропротеинлипазу (ЛПЛ) – ключевой регулятор освобождения жирных кислот из липопротеинов в мышцах, сердце и жировой ткани. Увеличение активности ЛПЛ усиливает захват жирных кислот клетками и накопление триглицеридов в адипоцитах; 3) липополисахарид (ЛПС) грамотрицательных кишечных бактерий вызывает эндотоксинемию, повышает уровень инсулина и глюкозы в крови. Уровень ЛПС в крови коррелирует с уровнем инфильтрации жировой ткани макрофагами и инсулинемии [21].

Итак, главные характеристики ожи-

Таблица

Корректирующее действие некоторых полифенолов при метаболическом синдроме

Полифенолы или источники	Механизм действия при метаболическом синдроме	Авторы
Кверцетин	снижает секрецию висфатина и провоспалительных интерлейкинов, нормализует ФНО-α антидисбиотическое действие	Chuang C.C. et al., 2010 ; Oveman A. et al., 2011; Левицкий А.П. и др., 2012
Рутин	снижает интенсивность процессов воспаления, окислительного стресса, инсулинорезистентность, нормализует функцию печени и сосудистой системы	Panchal S. K. et al., 2011
Нарингин Нарингенин	снижает инсулинорезистентность, степень окислительного стресса, липидов и глюкозы в крови	Pu P. et al., 2012; Mulvihill, E. E. et al., 2012
Генистеин	предотвращает развитие неалкогольного стеатогепатита, снижает ФНО-α и IL-6, массу жировой ткани, глюкозы, адипокинов	Huang C. et al., 2011; Ji G. et al., 2001
Ресвератрол	снижает секрецию висфатина, провоспалительных интерлейкинов, нормализует ФНО-α	Chuang C. C. et al., 2010 ; Oveman A. et al., 2011
Эпигалокатехингаллат зеленого чая	подавляет адипогенез путем приостановки деления адипоцитов, снижает экспрессию адипоцитов, усвоение липидов пищи, уровень глюкозы, продуктов ПОЛ и повышает активность антиоксидантных ферментов	Chen Y. K. et al., 2011; Gao R. et al., 2012
Экстракт лука	снижает секрецию висфатина и провоспалительных интерлейкинов, нормализует ФНО-α	Kim O. Y. et al., 2012; Jung J. Y. et al., 2011
Полифенолы винограда	снижают ФНО-α, IL-6 и других маркеров воспаления при ожирении, триглицеридов в мышцах, инсулинорезистентность и повышают уровень адипонектина антидисбиотическое действие	Terra X. et al., 2011; Baiges I. et al., 2010; Chuang C. C. et al., 2011; Ohyama K. et al., 2011 Левицкий А.П. и др., 2012
Полифенолы корицы	стимулируют экспрессию белков семейства TTP с противовоспалительным эффектом	Cao H. Et al., 2011
Полифенолы кожуры граната	снижают уровень холестерина в крови, повышают массу бифидобактерий, противовоспалительную, антиоксидантную и противоопухолевую активность	Neyrinck A. M., et al., 2012; Muammar M. N. et al., 2012
Антоцианы черного риса	снижают уровень триглицеридов в крови, вес тела, агрегацию тромбоцитов	Yang Y. et al., 2011
Флавоноиды плаунка	снижают уровень глюкозы, триглицеридов, холестерина, жирных кислот, стимулируют экспрессию белков антиоксидантной защиты	Zheng X. K. et al., 2011
Полифенолы черники	снижают уровень триглицеридов в крови, вес печени, тела, массовую долю жира, инсулинорезистентность	Seymour E.M. et al., 2011; Prior R. L. et al., 2010
Полифенолы какао	подавляют адипогенез и ожирение, действуют на рецепторы инсулина	Min S. Y. et al., 2012
Полифенолы фасоли	снижают уровень триглицеридов в крови и печени активируют глицерол-3-фосфат-дегидрогеназу, нормализуют метаболизм липидов	Kitano-Okada T. Et al., 2012
Полифенолы ореха	снижают уровень глюкозы в крови, повышают активность антиоксидантных ферментов	Khan H. B. et al., 2012
Антоцианы моркови	снижает толерантность к глюкозе, повышают активность антиоксидантных ферментов, обладают гепатопротекторным и противовоспалительным действием	Poudyal H. et al., 2010
Полифенолы земляники	снижают уровень триглицеридов, холестерина, окисленных продуктов в ЛПНП	Burton-Freeman B. et al., 2010
Изофлавоны сои	предотвращают ожирение путём регуляции функции гипоталамуса	Zhang Y. B. et al., 2010
Флавоноиды лотоса	снижают массу тела и жира, регулируют активность ферментов липидного обмена	Wu C. H. et al., 2010
Флавоноиды купены аптечной	повышают чувствительности адипоцитов к инсулину	Zhang H. et al., 2010
Флавоноиды облепихи	снижают уровень триглицеридов, холестерина, глюкозы в крови, массы тела, жира в печени, висцеральных жировых отложений	Wang J. et al., 2011
Полифенолы зерен кофе	снижают уровень триглицеридов, накопление жиров в печени, нормализует активность ферментов липогенеза	Murase T. et al., 2011
Флавоноиды пилеи	предотвращают ожирение, защищают островковые клетки поджелудочной железы и гепатоциты, повышают уровень антиоксидантов в крови	Bansal P. et al., 2011
Флавоноиды гибискуса	снижают уровень триглицеридов в адипоцитах и крови, свободных жирных кислот в крови	An Y. et al., 2011

рения: вялотекущий хронический воспалительный процесс с накоплением активных форм кислорода, наличие дисбиоза и инсулинорезистентности. В современной практике для похудения используют различные лекарственные препараты [4]. Растительные полифенольные соединения, в частности биофлавоноиды, также могут быть эффективны в борьбе с ожирением,

поскольку многократно доказано их выраженное антимикробное, сахаропонижающее, капилляроукрепляющее, противовоспалительное и антиоксидантное действие [22, 23]. В таблице приведены результаты недавних исследований, демонстрирующих позитивное влияние биофлавоноидов при МС [24, 25]. Одним из наиболее часто встречаемых эффектов этих соедине-

ний является их противовоспалительные свойства и антиоксидантная активность. Установлено, что кверцетин и ресвератрол являются наиболее мощными ингибиторами процессов воспаления, связанных с ожирением [24-27].

Кроме того, в многочисленных исследованиях лаборатории биохимии Института стоматологии НАМН Украины установлено позитивное влияние биофлавоноидов на микробиоценоз. Кверцетин и комплекс полифенолов винограда укрепляют кишечную стенку, оказывают прямое антимикробное действие, способствуют развитию индигенной микрофлоры, проявляют капилляроукрепляющее, антиоксидантное, гепатопротекторное и противовоспалительное действие. В сочетании обнаруженные эффекты биофлавоноидов составляют, по нашему мнению, их антидисбиотическую функцию [28-31]. В подтверждение имеются единичные данные, что изменение профиля микрофлоры может существенно влиять на метаболизм макроорганизма [32]. В современной литературе, к сожалению, пока доступно очень мало сведений об улучшении потенциала микробиоценоза с помощью пребиотиков-биофлавоноидов, и, как следствие, уменьшении метаболических расстройств. Но дальнейшие исследования, возможно, подтвердят широкие возможности этого многообещающего направления.

Таким образом, патогенные бактерии при дисбиозе в полости рта и/или кишечнике в условиях высококалорийного питания, малоподвижного образа жизни провоцируют развитие системного воспаления с активацией свободно-радикальных перекисных реакций, способствуют формированию инсулинорезистентности и МС. Растительные соединения биофлавоноиды и другие полифенолы являются эффективными агентами в борьбе с ожирением, поскольку воздействуют одновременно на несколько звеньев патогенеза МС: снижают секрецию адипокинов, провоспалительных цитокинов и инсулинорезистентность, ингибируют активность провоспалительных ферментов, способству-

ют нормализации липидного обмена, оказывают выраженное антиоксидантное и антидисбиотическое действие. Источником биофлавоноидов, как и всех полифенольных веществ, помимо растительной пищи служат лекарственные препараты и биологически активные добавки к пище, содержащие конкретные вещества в стандартизированном количестве.

Литература

1. Титов В. Н. Биологическая функция трофологии (питания) и патогенез метаболического синдрома – физиологического переедания. Филогенетическая теория общей патологии, лептин и адипонектин / В. Н. Титов // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2014. – № 2. – С. 68-79.
2. Metabolic syndrome: definition and therapeutic implications / Prasad H., Ryan D. A., Celzo M. F., Stapleton D. // Postgrad. Med. – 2012. – Vol. 124. – P. 21-30.
3. Roos C. J. Cardiovascular metabolic syndrome: mediators involved in the pathophysiology from obesity to coronary heart disease / C. J. Roos, P. H. Quax, J. W. Jukema // Biomark. Med. – 2012. – Vol. 6. – P. 35-52.
4. Bray G. A. Medical therapy for the patient with obesity / G. A. Bray, D. H. Ryan // Circulation. – 2012. – Vol. 125. – P. 1695-1703.
5. Lehr S. Adipokines: a treasure trove for the discovery of biomarkers for metabolic disorders / S. Lehr, S. Hartwig, H. Sell // Proteomics. Clin. Appl. – 2012 – Vol. 6. – P. 91-101.
6. Pham M. N. Serum adipokines as biomarkers of beta-cell function in patients with type 1 diabetes: positive association with leptin and resistin and negative association with adiponectin / M. N. Pham, H. Kolb, T. Mandrup-Poulsen [et al.] // Diabetes Metab. Res. Rev. – 2013. – Vol. 29. – P. 166-170.
7. Xita N. Adiponectin in diabetes mellitus / N. Xita, A. Tsatsoulis // Curr. Med. Chem. – 2012. – Vol. 19. – P. 5451-5458.
8. Mantzoros C. S. Leptin in human physiology and pathophysiology / C. S. Mantzoros, F. Magkos, M. Brinkoetter [et al.] // Am. J. Physiol Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 301. – P. 567-584.
9. Resistin: regulation of food intake, glucose homeostasis and lipid metabolism / R. Nogueiras, M. G. Novelle, M. J. Vazquez [et

- al.] // *Endocr. Dev.* – 2010. – Vol. 17. – P. 175-184.
10. Postal M. The role of Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF-alpha) in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus / M. Postal, S. Appenzeller // *Cytokine.* – 2011. – Vol. 56. – P. 537-543.
 11. Feve B. The role of interleukins in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus / B. Feve, J. P. Bastard // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 5. – P. 305–311.
 12. Jankun J. Yin and yang of the plasminogen activator inhibitor / J. Jankun, E. Skrzypczak-Jankun // *Pol. Arch. Med. Wewn.* – 2009. – Vol. 119. – P. 410-417.
 13. Stofkova A. Resistin and visfatin: regulators of insulin sensitivity, inflammation and immunity / A. Stofkova // *Endocr. Regul.* – 2010. Vol. 44. – P. 25-36.
 14. Apelin in acute myocardial infarction and heart failure induced by ischemia / A. M. Tycinska, A. Lisowska, W. J. Musial, B. Sobkowicz // *Clin. Chim. Acta.* – 2012. – Vol. 413. – P. 406-410.
 15. Castan-Laurell I. Apelin, diabetes and obesity / I. Castan-Laurell, C. Dray, C. Attane [et al.] // *Endocrine.* – 2011. – Vol. 40. – P. 1-9.
 16. Gregor M. F. Inflammatory mechanisms of obesity / M.F. Gregor, G. S. Hotamisligil // *Annu.Rev.Immunol.* – 2011. – Vol. 29. – P. 415-445.
 17. Корниенко Е. А. Ожирение и кишечная микробиота: современная концепция взаимосвязи / Е. А. Корниенко, О. К. Нетребенко // *Педиатрия.* – 2015. – Т. 91, № 2. – С. 110-122.
 18. Eckburg P. B. Diversity of the human intestinal microbial flora / P. B. Eckburg, E. M. Bik, C. N. Bernstein // *Science.* – 2005. – Vol. 10, N308. – P.1635-1638.
 19. Microbial ecology human gut microbes associated with obesity / R.E. Ley, P.J. Turnbaugh., S. Klein, J.I. Gordon // *Nature.* – 2006. – Vol. 444 (7122). – P. 1022-1023.
 20. Бондаренко В. М. Кишечная микрофлора, ожирение и диабет 2 типа / В. М. Бондаренко, В. В. Малеев, В. Г. Лихоед // *Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.* – 2014. – № 3. – С. 42-49.
 21. Шварц В. Я. Инфекция как фактор патогенеза ожирения / В. Я. Шварц // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* – 2014. – № 2. – С. 94-100.
 22. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина / Тараховский Ю.С., Ким Ю.А., Абдрасилов Б.С., Музафаров Е.Н.; [отв. ред. Е.И. Маевский] – Пуццино: Synchronobook, 2013. – 310 с.
 23. Derdemezis C. S. Effect of Plant Polyphenols on Adipokine Secretion from Human SGBS Adipocytes. / C. S. Derdemezis, D. N. Kiortsis, V.Tsimihodimos [et al.] // *Biochem. Res. Int.* – 2011. – Vol. 28. – P. 56-58.
 24. Chuang C. C. Quercetin is equally or more effective than resveratrol in attenuating tumor necrosis factor-alpha-mediated inflammation and insulin resistance in primary human adipocytes / C. C. Chuang, K. Martinez, G. Xie [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2010. – Vol. 92. – P. 1511-1521.
 25. Overman A. Quercetin attenuates inflammation in human macrophages and adipocytes exposed to macrophage conditioned media / A. Overman, C. C. Chuang, M. McIntosh // *Int. J. Obes. (Lond).* – 2011. – Vol. 35. – P. 1165-1172.
 26. Rutin attenuates metabolic changes, nonalcoholic steatohepatitis, and cardiovascular remodeling in high-carbohydrate, high-fat diet-fed rats / S. K. Panchal, H. Poudyal, T. V. Arumugam, L. Brown // *J. Nutr.* – 2011. – Vol.141. – P.1062-1069.
 27. Kim O. Y. Influence of quercetin-rich onion peel extracts on adipokine expression in the visceral adipose tissue of rats. / O. Y. Kim, S. M. Lee, H. Do [et al.] // *Phytother. Res.* – 2012. – Vol. 26. – P. 432-437.
 28. Левицкий А. П. Дисбиоз, диабетическая ретинопатия и пребиотики / А. П. Левицкий, Ю. В. Цисельский. – Одесса: КП «Одеська міська друкарня», 2012. – 197 с.
 29. Квертулин / Левицкий А. П., Макаренко О. А., Селиванская И. А. [и др.] – Одесса: КП «Одеська міська друкарня», 2012. – 20 с.
 30. Левицкий А. П. Гепато-оральный синдром / А. П. Левицкий, С.А. Демьяненко. – Симферополь: Тарпан, 2012. – 140 с.
 31. Биофлавоноидные гепатопротекторы / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, Е. М. Левченко, С. А. Демьяненко. – Одесса: КП «Одеська міська друкарня», 2014. – 85 с.
 32. Wiernsperger N. Функция печени и кардиометаболический синдром / N. Wiernsperger // *Діабет. Ожиріння. Метаболічний синдром.* – 2014. – № 1 (III). – С. 37-44.

References

1. Titov V. N. The biological function of trophic ecology (food) and the pathogenesis of the metabolic syndrome – the physiological

- overeating. Phylogenetic theory of general pathology, leptin and adiponectin. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya*. 2014; 2: 68-79.
2. Prasad H., Ryan D. A., Celzo M. F., Stapleton D. Metabolic syndrome: definition and therapeutic implications. *Postgrad. Med.* 2012; 124: 21-30.
 3. Roos C. J., Quax P. H., Jukema J. W. Cardiovascular metabolic syndrome: mediators involved in the pathophysiology from obesity to coronary heart disease. *Biomark. Med.* 2012; 6: 35-52.
 4. Bray G. A., Ryan D. H. Medical therapy for the patient with obesity. *Circulation*. 2012; 125: 1695-1703.
 5. Lehr S., Hartwig S., Sell H. Adipokines: a treasure trove for the discovery of biomarkers for metabolic disorders. *Proteomics. Clin. Appl.* 2012; 6: 91-101.
 6. Pham M. N., Kolb H., Mandrup-Poulsen T. [et al.]. Serum adipokines as biomarkers of beta-cell function in patients with type 1 diabetes: positive association with leptin and resistin and negative association with adiponectin. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2013; 29: 166-170.
 7. Xita N., Tsatsoulis A. Adiponectin in diabetes mellitus. *Curr. Med. Chem.* 2012; 19: 5451-5458.
 8. Mantzoros C. S., Magkos F., Brinkoetter M. [et al.]. Leptin in human physiology and pathophysiology. *Am. J. Physiol Endocrinol. Metab.* 2011; 301: 567-584.
 9. Nogueiras R., Novelle M. G., Vazquez M. J. [et al.]. Resistin: regulation of food intake, glucose homeostasis and lipid metabolism. *Endocr. Dev.* 2010; 17: 175-184.
 10. Postal M., Appenzeller S. The role of Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF-alpha) in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Cytokine*. 2011; 56: 537-543.
 11. Feve B., Bastard J. P. The role of interleukins in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2009; 5: 305-311.
 12. Jankun J., Skrzypczak-Jankun E. Yin and yang of the plasminogen activator inhibitor. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2009; 119: 410-417.
 13. Stofkova A. Resistin and visfatin: regulators of insulin sensitivity, inflammation and immunity. *Endocr. Regul.* 2010; 44: 25-36.
 14. Tycinska A. M., Lisowska A., Musial W. J., Sobkowicz B. Apelin in acute myocardial infarction and heart failure induced by ischemia. *Clin. Chim. Acta.* 2012; 413: 406-410.
 15. Castan-Laurell I., Dray C., Attane C. [et al.]. Apelin, diabetes and obesity *Endocrine*. 2011; 40: 1-9.
 16. Gregor M. F., Hotamisligil G. S. Inflammatory mechanisms of obesity. *Annu. Rev. Immunol.* 2011; 29: 415-445.
 17. Kornienko E. A., Netrobenko O. K. Obesity and intestinal microbiota: a modern concept of relationship. *Pediatrics*. 2015; 91 (2): 110-122.
 18. Eckburg P. B., Bik E. M., Bernstein C. N. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005; 10, 308: 1635-1638.
 19. Ley R.E., Turnbaugh P.J., Klein S., Gordon J.I. Microbial ecology human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006; 444 (7122): 1022-1023.
 20. Bondarenko V. M., Maleev V. V., Likhoed V. G. The intestinal microflora, obesity and type 2 diabetes. *Zhurnal mikrobiologii*. 2014; 3: 42-49.
 21. Shvarts V. Ya. Infection as a factor in the pathogenesis of obesity *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya*. 2014; 2: 94-100.
 22. Tarakhovskiy Yu. S., Kim Yu. A., Abdrasilov B. S., Muzafarov E. N. Flavonoids: biokhimiya, biofizika, meditsina [Flavonoids: biochemistry, biophysics, medicine]. *Pushchino, Synchronbook*, 2013: 310.
 23. Derdemezis C. S., Kiortsis D. N., Tsimihodimos V. [et al.]. Effect of Plant Polyphenols on Adipokine Secretion from Human SGBS Adipocytes. *Biochem. Res. Int.* 2011; 28: 56-58.
 24. Chuang C. C., Martinez K., Xie G. [et al.]. Quercetin is equally or more effective than resveratrol in attenuating tumor necrosis factor-alpha-mediated inflammation and insulin resistance in primary human adipocytes. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010; 92: 1511-1521.
 25. Overman A., Chuang C. C., McIntosh M. Quercetin attenuates inflammation in human macrophages and adipocytes exposed to macrophage conditioned media. *Int. J. Obes. (Lond)*. 2011; 35: 1165-1172.
 26. Panchal S. K., Poudyal H., Arumugam T. V., Brown L. Rutin attenuates metabolic changes, nonalcoholic steatohepatitis, and cardiovascular remodeling in high-carbohydrate, high-fat diet-fed rats. *J. Nutr.* 2011; 141: 1062-1069.
 27. Kim O. Y., Lee S. M., Do H. [et al.]. Influence of

- quercetin-rich onion peel extracts on adipokine expression in the visceral adipose tissue of rats. *Phytother. Res.* 2012; 26: 432-437.
28. Levitskiy A. P., Tsiselskiy Yu. V. Dysbios, diabeticheskaya retinopatiya i prebiotiki [Dysbiosis, diabetic retinopathy and prebiotics]. Odessa, KP OGT, 2012: 197.
 29. Levitskiy A. P., Makarenko O. A., Selivanskaya I. A. [et al.] Kvertulin – vitamin P, prebiotik, gepatoprotektor [Quertulin – vitamin P, a prebiotic, hepatoprotector]. Odessa, KP OGT, 2012: 20.
 30. Levitskiy A. P., Dem'yanenko S. A. Gepato-oralnyi sindrom [Hepato-oral syndrome]. Simferopol, Tarpan, 2012: 140.
 31. Levitskiy A. P., Makarenko O. A., Levchenko E. M., Dem'yanenko S. A. *Bioflavonoidnye gepatoprotektory* [Bioflavonoid hepatoprotectors]. Odessa, KP OGT, 2014: 85.
 32. Wiernsperger N. The function of the liver and cardiometabolic syndrome *Diabet. Ozhyrinnya. Metabolichniy syndrom.* 2014; 1 (III): 37-44.

Резюме

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО РОЗВИТОК МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ І ЙОГО КОРЕКЦІЯ БІОФЛАВОНІДАМИ

*Макаренко О.А., Цевух Л.Б.,
Левицький А.П.*

В огляді представлені сучасні уявлення про виникнення і розвиток метаболічного синдрому. Крім відомих факторів розглядаються дані про можливу роль бактерій травного тракту людини в розвитку ожиріння. Розглянуто механізми впливу патогенних бактерій кишечника і ротової порожнини на розвиток патології. Саме патогенні бактерії на тлі дисбіозу в порожнині рота і кишечника в умовах висококалорійного харчування, малорухливого способу життя провокують розвиток системного запалення, активацію вільно-радикальних реакцій, формують інсулінорезистентність та метаболічний синдром. Подано відомості про ефективність рослинних сполук біофлавоноїдів та інших поліфенолів при ожирінні. Ці речовини при абсолютній нешкідливості впливають одночасно на кілька ланок патогенезу метаболічного синдрому: знижують секрецію адипокінів, прозапальних цитокінів та інсуліно-

резистентність, інгібують активність прозапальних ферментів, сприяють нормалізації ліпідного обміну, надають виражену антиоксидантну та антидисбіотичну дію.

Ключові слова: *метаболічний синдром, дисбіоз, біофлавоноїди*

Summary

MODERN IDEAS ABOUT THE DEVELOPMENT OF METABOLIC SYNDROME AND ITS CORRECTION BY BIOFLAVONOIDS

*Makarenko O.A., Tsevh L.B.,
Levitsky A.P.*

The review examines the current understanding of the origin and development of metabolic syndrome. In addition to the known factors, there are described details about the possible role of bacteria of the human digestive tract in the development of obesity. There are reviewed the mechanisms of influence of pathogenic bacteria of the intestine and oral cavity on the pathology development. At dysbiosis in mouth and intestine and in conditions of a high-calorie diet and sedentary lifestyle, exactly pathogenic bacteria provoke the development of systemic inflammation, activation of free-radical reactions, and the bacteria form insulin resistance and metabolic syndrome. There is provided information about the effectiveness of plant compounds bioflavonoids and other polyphenols at obesity. These substances, while being absolutely harmless, effect simultaneously on several pathogenetic links of metabolic syndrome: they reduce secretion of adipokines, and anti-inflammatory cytokines; and they reduce insulin resistance; they inhibit the activity of pro-inflammatory enzymes that contribute to the normalization of lipid metabolism; they have a pronounced antioxidant and antidiabetic action.

Key words: *metabolic syndrome, dysbiosis, bioflavonoids*

*Впервые поступила в редакцию 17.04.2015 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*