

УДК: 616-008:616-02:616-03:615-3

Патологические процессы при метаболическом синдроме как вероятные мишени терапевтического воздействия

Коваленко Л.В.¹, Белова Е.А.¹, Гуляев А.Е.¹, Кавушевская Н.С.¹, Синюкова Т.А.¹, Кривых Е.А.²

¹ Бюджетное учреждение высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет».
628412, Сургут, пр. Ленина, д. 1

² Бюджетное учреждение высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия».
628011, Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40

В обзоре приведены современные представления об эпидемиологии, механизмах развития и подходах к патогенетической терапии метаболического синдрома. Рассмотрено значение ожирения, дислипидемий, нарушений обмена глюкозы и инсулинорезистентности в патогенезе этого синдрома. Также приведены доказательства важной роли изменений процессов аутофагии в механизме развития метаболического синдрома, раскрыто значение метаболомных исследований для описания вариантов молекулярных экспрессий при данном синдроме. Отмечена взаимосвязь нарушений кишечной микробиоты и риском развития метаболического синдрома. Рассмотрены возможности коррекции основных компонентов метаболического синдрома и варианты терапевтических вмешательств, в том числе вторичных желчных кислот (например, дезоксихолевая кислота – как предполагаемых активаторов рецепторов FXR (Farnesoid X receptor) и TGR5 (Takeda G-protein receptor-5)) и природных полифенолов (экстракты плодов черники обыкновенной (Vaccinium myrtillus L.) клюквы обыкновенной (Vaccinium oxycoccos L.), брусники обыкновенной (Vaccinium vitis-idaea) и голубики обыкновенной (Vaccinium uliginosum)).

Ключевые слова: метаболический синдром; ожирение; инсулинорезистентность; гипергликемия; желчные кислоты; растительные полифенолы.

Для цитирования: Коваленко Л.В., Белова Е.А., Гуляев А.Е., Кавушевская Н.С., Синюкова Т.А., Кривых Е.А. Патологические процессы при метаболическом синдроме как вероятные мишени терапевтического воздействия. *Патогенез*. 2022; 20(1): 4-13

DOI: 10.25557/2310-0435.2022.01.4-13

Для корреспонденции: Коваленко Людмила Васильевна, e-mail: Kovalenko_lv@surgu.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 31.03.2022

Pathological processes in metabolic syndrome as possible targets for therapeutic intervention

Kovalenko L.V.¹, Belova E.A.¹, Gulyayev A.E.¹, Kavushevskaya N.S.¹, Sinyukova T.A.¹, Krivikh E.A.²

¹ Surgut State University,
Prospekt Lenina 1, Surgut 628412, Russian Federation

² Khanty-Mansiysk State Medical Academy,
Mira St. 40, Khanty-Mansiysk 628011, Russian Federation

The review presents modern ideas about the epidemiology, development mechanisms, and approaches to pathogenetic therapy of metabolic syndrome. The importance of obesity, dyslipidemia, glucose metabolism disorders, and insulin resistance in the pathogenesis of metabolic syndrome is addressed. Evidence for a major role of changes in autophagy processes in the mechanism of metabolic syndrome development is also presented. The authors elucidated the significance of metabolomic studies for describing molecular expression variants in this syndrome. The relationship between disorders of the intestinal microbiota and the risk of developing metabolic syndrome was noted. Possibilities for correcting main components of metabolic syndrome and options for therapeutic interventions are discussed. These treatments include secondary bile acids (for example, deoxycholic acid) as activators of FXR (Farnesoid X receptor) and TGR5 (Takeda G-protein receptor-5), and natural polyphenols (fruit extracts of blueberry Vaccinium myrtillus L., cranberry Vaccinium oxycoccos L., cowberry Vaccinium vitis-idaea, and blueberry Vaccinium uliginosum).

Key words: metabolic syndrome, obesity, insulin resistance, hyperglycemia, bile acids, plant polyphenols.

For citation: Kovalenko L.V., Belova E.A., Gulyayev A.E., Kavushevskaya N.S., Sinyukova T.A., Krivikh E.A. [Pathological processes in metabolic syndrome as possible targets for therapeutic intervention]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2022; 20(1): 4-13 (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2022.01.4-13

For correspondence: Kovalenko Liudmila Vasilievna, e-mail: Kovalenko_lv@surgu.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 31.03.2022

Введение

Высокая распространенность метаболического синдрома (МС) стимулирует научное сообщество к поиску новых стратегий лечения и профилактики, а также выявлению ранее не изученных факторов риска. Достижения биохимии, молекулярной биологии, морфологии клетки, генетики позволили связать между собой отдельные звенья метаболических нарушений в субклеточных структурах, клетках и тканях организма. Использование фундаментальных исследований в клинической практике поможет осознать важность отдельных звеньев в развитии МС, оценить возможности путей прямого и опосредованного воздействия на метаболизм и в разработке новых тактик лечения.

Целью данной статьи является обзор литературы по определению текущего положения эпидемиологических показателей, современных представлений о патогенезе МС, установление взаимосвязи между состоянием кишечной микробиоты и риском развития осложнений МС. Наряду с существующими подходами, неотъемлемым является поиск альтернативных путей направленного лечения, в том числе, при помощи желчных кислот и полифенолов растительного происхождения.

При составлении обзора использовали рекомендации PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [1]. Критерии включения литературных источников: 1) идентифицированы как полная клиническая или экспериментальная оценка; 2) были доступны в полном полнотекстовом формате. Статьи были исключены, если это были мнения экспертов, комментарии, методические статьи, тезисы и материалы конференций.

Проведен анализ отечественных и зарубежных публикаций, включая обзоры рандомизированных контролируемых и клинических исследований, размещенных в базах данных: научная электронная библиотека eLIBRARY.RU, Web of Science, Scopus, Springer, MEDLINE (PubMed), EMBASE (Ovid), Кохрановская библиотека. Глубина поиска – 12 лет. Первичный объем – 56645 результатов. Многоаспектный информационный поиск проведен по следующим ключевым словам: метаболический синдром, ожирение, инсулинорезистентность, толерантность к глюкозе, гипергликемия.

Выбор исследования: названия и аннотации были проверены двумя независимыми авторами. Получены полнотекстовые копии всех потенциально релевантных статей и проанализированы на соответствие заявленным критериям включения.

Оценка качества проводилась с использованием сводных стандартов отчетности по эпидемиологической, доклинической и клинической оценке в медицине и биологии [2].

Эпидемиология метаболического синдрома

МС классически определяется как совокупность, по крайней мере, трёх из пяти следующих признаков:

абдоминальное ожирение, гипертензия, инсулинорезистентность, гипертриглицеридемия и низкий уровень липопротеинов высокой плотности в сыворотке [3]. Консенсус международных медицинских сообществ, подтверждает, что МС – это совокупность метаболических заболеваний и нарушений, в том числе гипергликемии, гипертензии, дислипидемии и ожирения, особенно абдоминального варианта [4].

Хотя определение точной распространенности МС остается сложной задачей, эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что более одного миллиарда человек в мире страдают от МС, и это значение постоянно растет [5]. В настоящее время распространенность МС наиболее низкая в Китае (15,2–21,1% населения) [6] и на Филиппинах (11,9%) [7], в то время как среди населения США данный показатель составляет 34,2% [8], а в Пакистане достигает 49,0% [7]. Распространенность МС увеличивается не только в США и Европе, но и в азиатских странах, таких как Индия и Южная Корея [9, 10]. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC), в США наблюдалось увеличение распространенности МС на 35% с момента появления этого термина в 1980-х годах до 2012 г. [8]. Распространенность МС по некоторым оценкам составляет около одной трети взрослого населения Америки [5]. Более поздние данные Института исследования здоровья и питания (NHANES) свидетельствуют о некотором снижении распространенности МС до 24% у мужчин и 22% у женщин [11].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что распространенность МС зависит от пола, возраста, этнического происхождения, территории проживания, образования, уровня физической активности и многих других параметров и факторов [12].

Поскольку распространенность МС растет во всех государствах [13, 14], расширяются и медицинские расходы, связанные с лечением ожирения. Именно поэтому профилактика МС и борьба с ним оцениваются как важные проблемы здравоохранения.

В Российской Федерации, по результатам исследований, 40% населения имеют два признака МС, 11% – три и более его составляющих. Чаще он встречается у лиц среднего и старшего возраста (30–40%). Высока его распространенность среди больных ожирением – (49%) и среди лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе частота МС составляет 50%, а при сахарном диабете – 80% [12].

Более детальная оценка эпидемиологии МС в российской популяции людей 25–64 лет проведена в рамках исследования ЭССЕ-РФ-2 в 2017 г [15]. Абдоминальное ожирение выявлено у 49,7% мужчин и 61,6% женщин. МС выявлен у 33% россиян в возрасте 25–64 лет. Авторы исследования предполагают, что доля лиц с МС увеличивается с возрастом, что связано с увеличением продолжительности жизни населения РФ. Это позволяет предположить рост общего числа лиц, имеющих данную патологию.

В Сибири, в соответствии с результатами глобального популяционного российского исследования, распространенность МС составила от 18% у мужчин до 33% у женщин [16]. Для северных регионов России (Архангельская область) приводятся данные в 23,7% [17]. При этом следует учитывать, что в Сибири и на Дальнем Востоке зарегистрировано несколько меньше больных сахарным диабетом, чем в европейской части страны, но эти показатели удваиваются в среднем за 10–15 лет. Среди коренного азиатского населения распространенность сахарного диабета обоих типов и МС меньше, чем среди европеоидных жителей Сибири [18]. В Московском регионе с 1998 года по 2004 год проводилась программа «Целевая диспансеризация населения г. Москвы», в ходе которой было обследовано 3 272 272 мужчин и женщин в возрасте 35–55 лет. Установлено, что признаки МС имели 16% обследованных [19].

Механизмы метаболического синдрома

Ожирение, видимо, является основным компонентом МС, и обычно рассматривается как центральное патогенетическое звено симптомокомплекса [13]. Развитие МС зависит от распределения жировой ткани и её количества: так, избыток жира в абдоминальной области повышает риск его развития. При этом наблюдается высокое соотношение окружности талии к окружности бедер, что свидетельствует о низком соотношении мышечной и жировой ткани. МС встречается реже среди людей, которые имеют избыточный подкожный жир в области бедер. В этом случае отмечается уменьшение соотношения окружности талии к окружности бедер, что отражает высокое соотношение массы мышц к жировой массе.

Избыток жира в брюшной полости ведет к избытку свободных жирных кислот в портальной вене, увеличивающему накопление жира в печени. Жир также накапливается в мышечных клетках. Развивается резистентность к инсулину в сочетании с гиперинсулинемией. Метаболизм глюкозы ухудшается, развиваются дислипидемия и гипергликемия. Уровень мочевины в сыворотке крови, как правило, повышен, что увеличивает риск развития подагры. Развивается также протромботическое состояние с повышенным уровнем фибриногена и ингибитора активатора плазминогена I. Как следует из вышеуказанного источника, МС способствует развитию хронического воспаления.

Значение ожирения в патогенезе МС, безусловно, но не абсолютизируется. Так, в ряде исследований продемонстрировано, что от 10% до 30% лиц, страдающих ожирением, при стандартном обследовании не имеют очевидных признаков МС [12, 20]. R.E. Brown доказал, что так называемое «здоровое ожирение» представляет собой редкое явление, но все-таки встречается в диапазоне от 3 до 6% среди пациентов, имеющих индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м² [20]. Очевидно, что абсолютное

количество жира в организме не полностью коррелирует с риском развития нарушений обмена веществ, резистентности к инсулину и возникновению сердечно-сосудистых заболеваний [21]. Предполагается, что в основе развития «нездорового ожирения» лежит не просто избыточное накопление жировой ткани, а изменения в функционировании адипоцитов и распределении жировой ткани в организме [22]. Такой вид ожирения характеризуется уменьшением подкожно-жировой клетчатки, гипертрофией висцеральных адипоцитов, провоспалительным состоянием жировой ткани.

Нарушение липидного обмена способствует развитию ожирения и МС [23, 24]. Липидные изменения могут быть как причиной, так и следствием нарушения метаболизма глюкозы, в результате которого развивается резистентность к инсулину. Соответственно, МС и другие метаболические заболевания, и состояния (гипергликемия, дислипидемия, гипертония и сахарный диабет 2-го типа), характеризующиеся нарушениями в метаболизме глюкозы или липидов, тесно взаимосвязаны [25]. Однако общая точка зрения на взаимоотношения между МС и другими метаболическими заболеваниями отсутствует [26].

В отдельных исследованиях констатируется, что МС также связан с рядом сопутствующих состояний, включая хронический оксидативный стресс, хроническое воспаление, протромботическое состояние, неалкогольную жировую болезнь печени, холестериновую желчнокаменную болезнь и нарушения репродуктивной функции [27, 28].

Как видно, патофизиология МС включает в себя несколько сложных механизмов, которые еще полностью не выяснены. До сих пор ведутся споры о том, являются ли различные элементы МС отдельными нозологическими единицами или попадают под общие, более широкие патогенетические механизмы.

Помимо генетических и эпигенетических факторов, образа жизни и воздействия окружающей среды, были определены основные патофизиологические предикторы развития МС [29]. Причинная роль может быть отведена высокому потреблению калорий, поскольку было показано, что висцеральное ожирение является важным триггером, который активирует большую часть патофизиологического пути МС [18, 19]. Среди предполагаемых механизмов МС выделяют: инсулинорезистентность, хроническое воспаление и нейрогормональную активацию, по-видимому, играющие важную роль в прогрессировании МС и его последующем переходе в сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет. На **рисунке 1** из обзора G. Fahed и соавт. 2022 года [30] показаны установленные и общепризнанные к настоящему времени звенья патофизиологии МС.

Даже в классическом понимании, как видно из приведенной схемы, МС, безусловно, имеет многогранную этиологию. Именно многогранность предполагает новые подходы к исследованию патогенеза МС, что возможно, как оказалось в последние годы, проводить на

основе метаболомики. Метаболомика обеспечивает системный, комплексный анализ метаболитов в биологическом образце, включая сахара, аминокислоты, органические кислоты, нуклеотиды и липиды [31, 32]. В отличие от методов, предназначенных для определения роли отдельных звеньев в патогенезе, метаболомика пытается описать изменение молекулярного ландшафта в целом и охарактеризовать чрезвычайно разнообразие молекулярные экспрессии при МС.

Кроме того, относительно новые открытия показали сложное, но достоверно определенное взаимодействие между аутофагией и патофизиологическими звеньями МС [33].

Нарушения процессов аутофагии все более часто признаются частью патофизиологии МС. Так, ожирение, жировая болезнь печени и диабет, как основ-

ные компоненты МС, демонстрируют нарушение регуляции аутофагии в гепатоцитах. Вездесущий небольшой хроматин-связанный негистоновый пептид, High Mobility Group Box-1 (HMGB1), недавно привлек внимание как критический промотор процессов аутофагии при МС. Уровни HMGB1 связаны с воспалением, резистентностью к инсулину, гипергликемией и ожирением [34].

Новые исследования относительно аутофагии подтверждают ранее высказанное предположение о том, что жировая ткань действительно является активным и сложным эндокринным органом, который секретирует молекулы, играющие ключевую роль при воспалении, иммунном ответе, регуляции аппетита, сосудистых событиях, репродуктивных функциях и чувствительности к инсулину [35, 36].

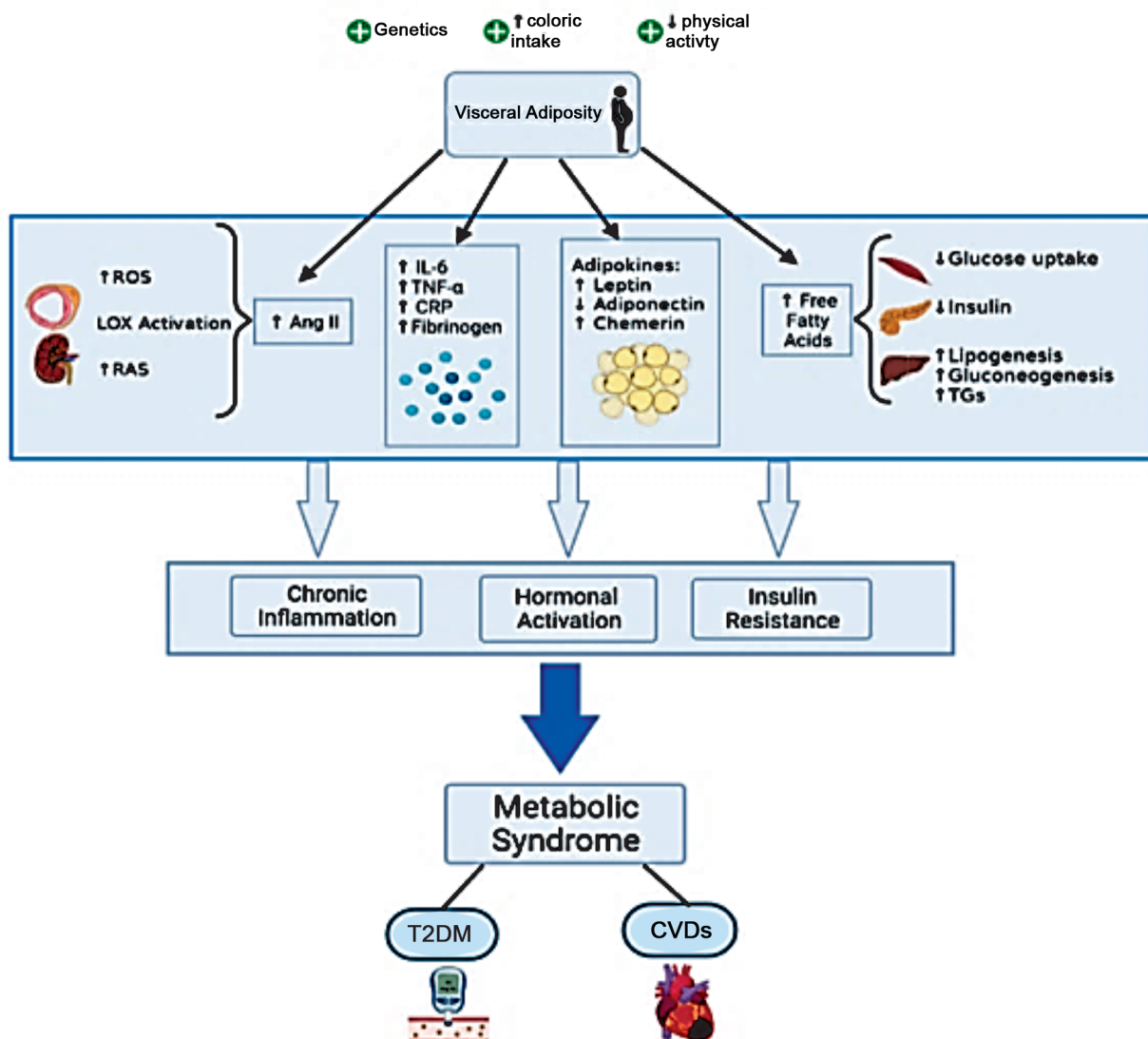


Рис. 1. Основные патофизиологические звенья метаболического синдрома (G. Fahed и соавт. 2022).

Микробиом кишечника и метаболический синдром

Научные данные последнего десятилетия связывают развитие МС также с дисбиозом кишечника: из-за повышенной проницаемости кишечника происходит транслокация липополисахарида, компонента наружной мембраны грамотрицательных бактерий, что определяет метаболическую эндотоксемию, которую можно рассматривать как причинный фактор хронического вялотекущего системного воспаления [37].

Сложная экосистема микроорганизмов (включая бактерии, вирусы, простейшие и грибы), обитающих в различных отделах человеческого организма (желудочно-кишечном тракте, коже, ротовой полости, дыхательной и мочеполовой системах), определяется как микробиота. Большая часть микробиоты находится в желудочно-кишечном тракте, содержит более чем в 100 раз больше уникальных генов, чем кодифицировано в геноме человека: она включает более 100 триллионов микробов и 5 000 различных видов, на которые приходится 5 миллионов генов [38, 39].

Микробиота человека варьируется в зависимости от диеты, образа жизни и наличия или отсутствия определенных заболеваний. Действительно, было показано, что диета с высоким содержанием жиров и сахара изменяет кишечную экосистему (на уровне типов, родов и/или видов), вызывая изменения в метаболических путях и индуцируя каскадные провоспалительные сигналы [40]. Некоторые исследования показали, что дисбиоз вызывает воспаление, ожирение и, следовательно, МС [41], в то время как другие установили, что дисбактериоз является результатом воспаления при ожирении и МС [42]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять, является ли дисбактериоз причиной или следствием МС. Тем не менее, модуляция дисбиоза с помощью диетических вмешательств и пробиотических добавок предоставила доказательства возможного положительного эффекта при лечении осложнений МС [43].

Существующие и новые пути терапии метаболического синдрома

Рассматривая возможности коррекции основных компонентов МС, терапевтические вмешательства обычно делят на модификацию образа жизни, фармакологическую терапию и бариатрическую хирургию [44]. Традиционные немедикаментозные подходы к лечению МС включали модификацию диеты, аэробные упражнения и психологический контроль. Медикаментозная терапия назначалась в основном для профилактики или лечения сопутствующих заболеваний (антидиабетические, антигипертензивные, гиполипидемические, антитромботические препараты).

Однако расширенное исследование молекулярных патогенетических механизмов МС способствовало появлению новых терапевтических схем. В последние го-

ды стали внедряться, по крайней мере, три новых метода лечения: трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ), воздействие на конечные продукты катаболизма холестерина, применение растительных полифенолов [45].

ТФМ пытается скорректировать микробный состав внутри желудочно-кишечного тракта реципиента путем введения частей переработанных фекалий от здорового донора [46]. Изменение состава кишечного микробиома должно уменьшить воспаление и оксидативный стресс, улучшить чувствительность к инсулину. Но до настоящего времени ни одно рандомизированное исследование не изучало эффективность ТФМ при МС, а соответствующих исследований в клинике единичны.

Использование вторичных желчных кислот (например, дезоксихолевая кислота) предполагает активацию рецепторов FXR (Farnesoid X receptor) и TGR5 (Takeda G-protein receptor-5) при МС, приводящую к потере веса, восстановлению реакции на инсулин, снижению уровня триглицеридов, абсорбции жира и выведению холестерина, модуляции циркадного ритма [47, 48]. Будущие исследования и минимизация нежелательных явлений при применении желчных кислот могут проложить путь для клинического использования производных желчных кислот и разработки лекарств для лечения МС.

Растительные полифенолы, как потенциальные корректоры метаболического синдрома

На основании проведенных к настоящему времени исследований не вызывает сомнений тот факт, что наличие МС практически всегда связано с оксидативным стрессом [49], хотя остаётся не известным, какие компоненты вносят наиболее значительный вклад в эту взаимосвязь. Утверждение, что «пищевые антиоксиданты могут защищать клетки от окислительного повреждения, нейтрализуя активные формы кислорода (АФК)» звучит практически аксиоматично. Но роль диетических антиоксидантов, в частности растительных полифенолов, в коррекции проявлений МС, раскрывается только в последние десятилетия [50, 51]. В настоящее время некоторые эпидемиологические исследования выявили отрицательную корреляцию между потреблением полифенолов и заболеваемостью МС [52, 53].

Природные полифенолы обладают выраженной антиоксидантной и противовоспалительной активностью, что расширяет возможности их фармакологического применения в лечении МС [54, 55]. Абсолютно необходимо провести достаточное количество исследований на животных и расширенных последующих исследований в клинике для изучения фармакокинетики и фармакодинамики полифенолов растительного происхождения *in vivo* [56].

К настоящему времени доказаны протекторные свойства полифенольных соединений — продуктов переработки винограда в отношении оксидативного стрес-

са и протееолитического профиля, что объясняют целесообразность использования растительных полифенольных концентратов при МС [57]. Среди источников растительных полифенолов особое положение занимают плоды семейства Вересковые: (черника обыкновенная (*Vaccinium myrtillus* L.) клюква обыкновенная (*Vaccinium oxycoccos* L.), брусника обыкновенная (*Vaccinium vitis-idaea*) и голубика обыкновенная (*Vaccinium uliginosum*)). Известно, что вышеуказанные плоды содержат антоцианы и флавоноиды, с которыми обычно связывают антиоксидантные эффекты, предположительно участвующие в коррекции оксидативного стресса при МС [58]. Безусловно, богатый качественный состав полифенолов, получаемый при экстракции указанных растений, не позволяет пока точно определить источник терапевтических эффектов, поэтому предполагается интенсивное доклиническое и клиническое исследование при МС.

Текущие исследования, по-видимому, открывают различные мишени в изученных патофизиологических путях развития синдрома. Концентрация терапевтических усилий на коррекции оксидативного стресса, хронического воспаления, кишечного микробиома и аутофагии, а также на ассоциированных с этими процессами компонентах может обеспечить наиболее общий успех в достижении этих целей.

Терапевтическими мишенями для диетических воздействий (как пример, средиземноморская диета), очевидно, являются все компоненты основной пентады МС, зависимые от оксидативного стресса и хронического воспаления [59]. Антиоксидантные и противовоспалительные свойства различных компонентов средиземноморской диеты, являются наиболее вероятным объяснением этих результатов [60]. Есть предположение, что диета (вне средиземноморского варианта) с включением растительных полифенолов плодов семейства Вересковые, произрастающих на территории Западной Сибири, может иметь близкое значение [61]. Сходные данные получены и в отношении плодов семейства Вересковые, произрастающих в США и Европе [62, 63]. Метаанализ 50 проспективных исследований и рандомизированных контролируемых исследований показал, что чем больше приверженность к диете с высокой концентрацией полифенолов, тем больше реверсия МС и его компонентов [64]. Если рассматривать продукты на основе плодов семейства Вересковые в качестве нутрицевтиков, то некоторые преимущества полифенольных экстрактов были научно обоснованы, и это может быть высокоперспективной областью для разработки новых методов лечения [58].

Более избирательной мишенью для воздействия на МС можно считать кишечную микробиоту [65].

Заключение

Таким образом, анализ современной литературы позволяет сделать вывод о постоянном росте распространенности метаболического синдрома. Остается много

открытых вопросов, касающихся механизмов развития и подходов к лечению метаболического синдрома, которые требуют дальнейших исследований, однако очевидно, фундаментальные исследования в данной области могут дать практическому здравоохранению новые терапевтические стратегии лечения.

Результат литературного поиска показал высокий терапевтический потенциал вторичных желчных кислот (за счет активации рецепторов FXR (Farnesoid X receptor) и TGR5 (Takeda G-protein receptor-5)) и полифенолов плодов семейства Вересковые, полученных из черники обыкновенной (*Vaccinium myrtillus* L.), клюквы обыкновенной (*Vaccinium oxycoccos* L.), брусники обыкновенной (*Vaccinium vitis-idaea*) и голубики обыкновенной (*Vaccinium uliginosum*). Это позволяет рассматривать их как перспективные биологически активные соединения в управлении метаболическим синдромом и требует дальнейшего изучения в экспериментальных исследованиях.

Список литературы

1. Hutton B., Salanti G., Caldwell D.M., Chaimani A., Schmid C.H., Cameron C., Ioannidis J.P.A., Straus S., Thorlund K., Jansen J.P., Mulrow C., Catala-Lopez F., Gotsche P.C., Dickersin K., Boutron I., Altman D.G., Moher D. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Ann. Intern. Med.* 2015; 162(11): 777–784. DOI: 10.7326/M14-2385
2. Percie du Sert N., Hurst V., Ahluwalia A., Alam S., Avey M.T., Baker M., Browne W.J., Clark A., Cuthill I.C., Dirnagl U., Emerson M., Garner P., Holgate S.T., Howells D.W., Karp N.A., Lalic S.E., Lidster K., MacCallum C.J., Macleod M., Pearl E.J., Petersen O.H., Rawle F., Reynolds P., Rooney K., Sena E.S., Silberberg S.D., Steckler T., Wurbel H. The ARRIVE Guidelines 2.0: updated guidelines for reporting animal research. *PLoS Biol.* 2020; 18(7): e3000410. DOI: 10.1371/journal.pbio.3000410
3. Engin A. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017; 960: 1–17. DOI: 10.1007/978-3-319-48382-5_1
4. Alberti K.G.M.M., Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z., Cleeman J.I., Donato K.A., Fruchart J.C., James W.P.T., Loria C.M., Smith S.C. Harmonizing the Metabolic Syndrome A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009; 120(16): 1640–1645. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644
5. Saklayen M.G. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr. Hypertens. Rep.* 2018; 20(2): 12. DOI: 10.1007/s11906-018-0812-z
6. Wu L.T., Shen Y.F., Hu L., Zhang M.Y., Lai X.Y. Prevalence and associated factors of metabolic syndrome in adults: a population-based epidemiological survey in Jiangxi province, China. *BMC Public Health.* 2020; 20(1): 133. DOI: 10.1186/s12889-020-8207-x
7. Ranasinghe P., Mathangasinghe Y., Jayawardena R., Hills A.P., Misra A. Prevalence and trends of metabolic syndrome among adults in the asia-pacific region: a systematic review. *BMC Public Health.* 2017; 17(1): 101. DOI: 10.1186/s12889-017-4041-1
8. Moore J.X., Chaudhary N., Akinyemiju T. Metabolic Syndrome Prevalence by Race/Ethnicity and Sex in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–2012. *Prev. Chronic Dis.* 2017; 14: E24. DOI: 10.5888/pcd14.160287
9. Alberti K.G.M.M., Zimmet P., Shaw J., The metabolic syndrome – A new worldwide definition. *Lancet.* 2005; 366: 1059–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67402-8
10. Tang K., Zhang Q., Peng N.C., Zhang M., Xu S.J., Li H., Hu Y., Xue C.J., Shi L.X., Epidemiology of metabolic syndrome and its components in Chinese patients with a range of thyroid-

- stimulating hormone concentrations. *J. Int. Med. Res.* 2020; 48(11): 0300060520966878. DOI: 10.1177/0300060520966878
11. Swarup S., Goyal A., Grigорова Y., Zeltser R. *Metabolic Syndrome*. USA: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020.
 12. Кыткова О.Ю., Антонюк М.В., Кантур Т.А., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К. Распространенность и биомаркеры метаболического синдрома. *Ожирение и метаболизм*. 2021; 18(3): 302–312. DOI: 10.14341/omet12704
 13. Вербовой А.Ф., Вербовая Н.И., Долгих Ю.А. Ожирение – основа метаболического синдрома. *Ожирение и метаболизм*. 2021; 18(2): 142–149. DOI: 10.14341/omet12707
 14. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2003; 2(3): 32–38.
 15. Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Куценко В.А., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е., Максимов С.А., Карамнова Н.С., Яровая Е.Б., Шальнова С.А., Драпкина О.М. Метаболический синдром и его ассоциации с социально-демографическими и поведенческими факторами риска в российской популяции 25–64 лет. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020; 19(4): 45–57. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2600
 16. Симонова Г.И., Печенкина Е.А., Щербакова Л.В., Никитин Ю.П. *Распространенность метаболического синдрома и его компонентов в Сибири. Актуальные вопросы диагностики и лечения метаболического синдрома: тезисы докладов конференции*. Москва, 2006: 17.
 17. Sidorenkov O., Nilssen O., Brenn T., Martiushov S., Arkhipovsky V.L., Grijbovski A.M. Prevalence of the metabolic syndrome and its components in Northwest Russia: The Arkhangelsk study. *BMC Public Health*. 2010; 10: 23. DOI: 10.1186/1471-2458-10-23
 18. Никитин Ю.П., Воевода М.И., Симонова Г.И. Сахарный диабет и метаболический синдром в Сибири и на Дальнем Востоке. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2012; 67(1): 66–74. DOI: 10.15690/vgram.v67i1.113
 19. Шепель Р.Н., Драпкина О.М. Новые векторы в диагностике метаболического синдрома: оценка уровня сосудистого эндотелиального фактора роста, пентраксина-3 и трансформирующего фактора роста бета. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019; 18(6): 57–63. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-6-57-61
 20. Brown R.E., Kuk J.L. Consequences of obesity and weight loss: a devil's advocate position. *Obes. Rev.* 2015; 16(1): 77–87. DOI: 10.1111/obr.12232
 21. Филагова Г.А., Дэпюи Т.И., Гришина Т.И. Ожирение: спорные вопросы, определяющие метаболическое здоровье. *Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение*. 2018; 7(1): 58–67.
 22. van Vliet-Ostapchouk J.V., Nuotio M.L., Slagter S.N., Doiron D., Fischer K., Foco L., Gaye A., Gögele M., Heier M., Hiekkalinna T., Joensuu A., Newby C., Pang C., Partinen E., Reischl E., Schwienbacher C., Tammesoo M.L., Swertz M.A., Burton P., Ferretti V., Fortier I., Giepmans L., Harris J.R., Hillege H.L., Holmen J., Jula A., Kootstra-Ros J.E., Kvaloy K., Holmen T.L., Männistö S., Metspalu A., Midtjell K., Murtagh M.J., Peters A., Pramstaller P.P., Saaristo T., Salomaa V., Stolk R.P., Uusitupa M., van der Harst P., van der Klauw M.M., Waldenberger M., Perola M., Wolfenbutter B.H. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr. Disord.* 2014; 14: 9. DOI: 10.1186/1472-6823-14-9
 23. Novgorodtseva T.P., Karaman Y.K., Zhukova N.V., Lobanova E.G., Antonyuk M.V., Kantur T.A. Composition of fatty acids in plasma and erythrocytes and eicosanoids level in patients with metabolic syndrome. *Lipids Health Dis.* 2011; 10: 82. DOI: 10.1186/1476-511X-10-82
 24. Кыткова О.Ю., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А., Новгородцева Т.П. Метаболические аспекты взаимосвязи ожирения и бронхиальной астмы. *Ожирение и метаболизм*. 2018; 15(4): 9–14. DOI: 10.14341/omet9578
 25. Niu H., Zhang H.Y., Peng J.X., Wang L., Zhao X.Y., Zhou X.Y., Wan L.H., Wu R.A., Quantitative endogenous peptidomics analysis of the type-2 diabetic clinical serum samples. *Se Pu [Chinese Journal of Chromatography]*. 2019; 37 (8): 853–862. DOI: 10.3724/SP.J.1123.2019.03012 (in Chinese)
 26. Chen D., Zhao X., Sui Z., Niu H., Chen L., Hu C., Xuan Q., Hou X., Zhang R., Zhou L., Li Y., Yuan H., Zhang Y., Wu J., Zhang L., Wu R., Piao H.L., Xu G., Jia W. A multi-omics investigation of the molecular characteristics and classification of six metabolic syndrome relevant diseases. *Theranostics*. 2020; 10(5): 2029–2046. DOI: 10.7150/thno.41106
 27. Torronen R., Kolehmainen M., Sarkkinen E., Poutanen K., Mykkanen H., Niskanen L. Berries Reduce Postprandial Insulin Responses to Wheat and Rye Breads in Healthy Women. *J. Nutr.* 2013; 143(4): 430–436. DOI: 10.3945/jn.112.169771
 28. Drozd P., Seziene V., Pyrzynska K. Properties and Antioxidant Activities of Extracts from Wild Blueberries and Lingonberries. *Plant Foods Hum. Nutr.* 2017; 72(4): 360–364. DOI: 10.1007/s11130-017-0640-3
 29. Dizaji B.F. The investigations of genetic determinants of the metabolic syndrome. *Diabetes Metab. Syndr.* 2018; 12(5): 783–789. DOI: 10.1016/j.dsx.2018.04.009
 30. Fahed G., Aoun L., Bou Zerdan M., Allam S., Bou Zerdan M., Bouferraa Y., Assi H.I. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(2): 786. DOI: 10.3390/ijms23020786
 31. Lindon J.C., Holmes E., Bollard M.E., Stanley E.G., Nicholson J.K. Metabonomics technologies and their applications in physiological monitoring, drug safety assessment and disease diagnosis. *Biomarkers*. 2004; 9(1): 1–31. DOI: 10.1080/13547500410001668379
 32. Johnson C.H., Ivanisevic J., Siuzdak G. Metabolomics: beyond biomarkers and towards mechanisms. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2016; 17(7): 451–459. DOI: 10.1038/nrm.2016.25
 33. Frisardi V., Matrone C., Street M.E., Metabolic Syndrome and Autophagy: Focus on HMGB1 Protein. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021; 9: 654913. DOI: 10.3389/fcell.2021.654913
 34. Xu J., Kitada M., Ogura Y., Koya D. Relationship Between Autophagy and Metabolic Syndrome Characteristics in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021; 9: 641852. DOI: 10.3389/fcell.2021.641852
 35. Rizvi A.A., Stoian A.P., Rizzo M. Metabolic Syndrome: From Molecular Mechanisms to Novel Therapies. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(18): 10038. DOI: 10.3390/ijms221810038
 36. Litwin M., Kułaga Z. Obesity, metabolic syndrome, and primary hypertension. *Pediatr. Nephrol.* 2021; 36(4): 825–837. DOI: 10.1007/s00467-020-04579-3
 37. Uusitupa M., Hermansen K., Savolainen M.J., Schwab U., Kolehmainen M., Brader L., Mortensen L.S., Cloetens L., Johansson-Persson A., Onning G., Landin-Olsson M., Herzig K.H., Hukkanen J., Rosqvist F., Iggman D., Paananen J., Pulkki K.J., Siloaho M., Dragsted L., Barri T., Overvad K., Bach Knudsen K.E., Hedemann M.S., Arner P., Dahlman I., Borge G.I., Baardseth P., Ulven S.M., Gunnarsdottir I., Jónsdóttir S., Thorsdóttir I., Orešič M., Poutanen K.S., Riserus U., Akesson B. Effects of an isocaloric healthy Nordic diet on insulin sensitivity, lipid profile and inflammation markers in metabolic syndrome – a randomized study (SYSDIET). *J. Intern. Med.* 2013; 274(1): 52–66. DOI: 10.1111/joim.12044
 38. Guo J., Han X., Huang W., You Y., Jicheng Z. Interaction between IgA and gut microbiota and its role in controlling metabolic syndrome. *Obes. Rev.* 2021; 22(4): e13155. DOI: 10.1111/obr.13155
 39. Agus A., Clément K., Sokol H. Gut microbiota-derived metabolites as central regulators in metabolic disorders. *Gut.* 2021; 70(6): 1174–1182. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323071
 40. Álvarez J., Fernández Real J.M., Guarner F., Gueimonde M., Rodríguez J.M., Saenz de Pipaon M., Sanz Y. Gut microbes and health. *Gastroenterol. Hepatol.* 2021; 44(7): 519–535. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2021.01.009
 41. Wang P.-X., Deng X.-R., Zhang C.-H., Yuan H.-J. Gut microbiota and metabolic syndrome. *Chin. Med. J. (Engl)*. 2020; 133(7): 808–816. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000696
 42. Huh J.H., Kang D.R., Kim J.Y., Koh K.K. Metabolic Syndrome Fact Sheet 2021: Executive Report. *J. Cardiometa. Syndr.* 2021; 1(2): 125–134. DOI: 10.51789/cmsj.2021.1.e15
 43. Pappas E., Schaich K.M. Phytochemicals of cranberries and cranberry products: characterization, potential health effects, and processing stability. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2009; 49(9): 741–781. DOI: 10.1080/10408390802145377
 44. Wang H.H., Lee D.K., Liu M. Novel Insights into the Pathogenesis and Management of the Metabolic Syndrome. *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* 2020; 23(3): 189–230. DOI: 10.5223/pghn.2020.23.3.189
 45. Kao T.W., Huang C.C. Recent Progress in Metabolic Syndrome Research and Therapeutics. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(13): 6862. DOI: 10.3390/ijms22136862
 46. Smits L.P., Bouter K.E., de Vos W.M., Borody T.J., Nieuwdorp M. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation. *Gastroenterology*. 2013; 145(5): 946–953. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.08.058

47. Stepanov V., Stankov K., Mikov M. The bile acid membrane receptor TGR5: a novel pharmacological target in metabolic, inflammatory and neoplastic disorders. *J. Recept. Signal Transduct. Res.* 2013; 33(4): 213–223. DOI: 10.3109/10799893.2013.802805
48. Lazarević S., Đanić M., Goločorbin-Kon S., Al-Salami H., Mikov M. Semisynthetic bile acids: a new therapeutic option for metabolic syndrome. *Pharmacol. Res.* 2019; 146: 104333. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104333
49. Jakubiak G.K., Osadnik K., Lejawa M., Kasperczyk S., Osadnik T., Pawlas N. Oxidative Stress in Association with Metabolic Health and Obesity in Young Adults. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2021; 2021: 9987352. DOI: 10.1155/2021/9987352
50. Jiang S., Liu H., Li C. Dietary Regulation of Oxidative Stress in Chronic Metabolic Diseases. *Foods.* 2021; 10(8): 1854. DOI: 10.3390/foods10081854
51. Forman H.J., Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2021; 20(9): 689–709. DOI: 10.1038/s41573-021-00233-1
52. Chiva-Blanch G., Badimon L. Effects of Polyphenol Intake on Metabolic Syndrome: Current Evidences from Human Trials. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017; 2017: 5812401. DOI: 10.1155/2017/5812401
53. Zhang S., Xu M., Zhang W., Liu C., Chen S. Natural Polyphenols in Metabolic Syndrome: Protective Mechanisms and Clinical Applications. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(11): 6110. DOI: 10.3390/ijms22116110
54. Khoddami A., Wilkes M.A., Roberts T.H. Techniques for analysis of plant phenolic compounds. *Molecules.* 2013; 18(2): 2328–75. DOI: 10.3390/molecules18022328
55. Leri M., Scuto M., Ontario M.L., Calabrese V., Calabrese E.J., Bucciantini M., Stefani M. Healthy Effects of Plant Polyphenols: Molecular Mechanisms. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(4): 1250. DOI: 10.3390/ijms21041250
56. Batiha G.E., Beshbishy A.M., Ikram M., Mulla Z.S., El-Hack M.E.A., Taha A.E., Algammal A.M., Elewa Y.H.A. The Pharmacological Activity, Biochemical Properties, and Pharmacokinetics of the Major Natural Polyphenolic Flavonoid: Quercetin. *Foods.* 2020; 9(3): 274. DOI: 10.3390/foods9030374
57. Кубышкин А.В., Авидзба А.М., Фомочкина И.И., Огай Ю.А., Ханферьян Р.А., Шпрамо Ю.И., Маркосов В.А., Гугучкина Т.И., Агеева Н.М., Зайцев Г.П., Черноусова И.В. Эффективность использования насыщенных полифенолами продуктов переработки винограда для профилактики метаболических нарушений в эксперименте. *Вопросы питания.* 2017; 86(1): 100–107.
58. Rochlani Y., Pothineni N.V., Kovelamudi S., Mehta J.L. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 2017; 11(8): 215–225. DOI: 10.1177/1753944717711379
59. Esposito K., Kastorini C.M., Panagiotakos D.B., Giugliano D. Mediterranean diet and metabolic syndrome: an updated systematic review. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2013; 14(3): 255–63. DOI: 10.1007/s11154-013-9253-9
60. Magriplis E., Chourdakis M. Special Issue “Mediterranean Diet and Metabolic Diseases”. *Nutrients.* 2021; 13: 2680. DOI: 10.3390/nu13082680
61. Белова Е.А., Тритэк В.С., Шульгау З.Т., Гуляев А.Е., Кривых Е.А., Коваленко Л.В., Дренин А.А., Ботиров Э.Х. Изучение фенольных соединений ягод трех видов растений рода Vaccinium, произрастающих в Ханты-Мансийском автономном округе. *Химия растительного сырья.* 2020; 1: 107–116. DOI: 10.14258/jcrpm.2020014534
62. Curtis P.J., van der Velpen V., Berends L., Jennings A., Feelisch M., Umpleby A.M., Evans M., Fernandez B.O., Meiss M.S., Minnion M., Potter J., Minihane A.M., Kay C.D., Rimm E.B., Cassidy A. Blueberries improve biomarkers of cardiometabolic function in participants with metabolic syndrome—results from a 6-month, double-blind, randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2019; 109(6): 1535–1545. DOI: 10.1093/ajcn/nqy380
63. Xu L., Tian Z., Chen H., Zhao Y., Yang Y. Anthocyanins, Anthocyanin-Rich Berries, and Cardiovascular Risks: Systematic Review and Meta-Analysis of 44 Randomized Controlled Trials and 15 Prospective Cohort Studies. *Front Nutr.* 2021; 8: 747884. DOI: 10.3389/fnut.2021.747884
64. Salas-Salvado J., Guasch-Ferré M., Lee C.H., Estruch R., Clish C.B., Ros E. Protective Effects of the Mediterranean Diet on Type 2 Diabetes and Metabolic Syndrome. *J. Nutr.* 2015; 146(4): 920S–927S. DOI: 10.3945/jn.115.218487
65. Roy C.C., Kien C.L., Bouthillier L., Levy E. Short-chain fatty acids: ready for prime time? *Nutr. Clin. Pract.* 2006; 21(4): 351–66. DOI: 10.1177/0115426506021004351

References

- Hutton B., Salanti G., Caldwell D.M., Chaimani A., Schmid C.H., Cameron C., Ioannidis J.P.A., Straus S., Thorlund K., Jansen J.P., Mulrow C., Catala-Lopez F., Gotsche P.C., Dickersin K., Boutron I., Altman D.G., Moher D. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Ann. Intern. Med.* 2015; 162(11): 777–784. DOI: 10.7326/M14-2385
- Percie du Sert N., Hurst V., Ahluwalia A., Alam S., Avey M.T., Baker M., Browne W.J., Clark A., Cuthill I.C., Dirnagl U., Emerson M., Garner P., Holgate S.T., Howells D.W., Karp N.A., Lalic S.E., Lidster K., MacCallum C.J., Macleod M., Pearl E.J., Petersen O.H., Rawle F., Reynolds P., Rooney K., Sena E.S., Silberberg S.D., Steckler T., Wurbel H. The ARRIVE Guidelines 2.0: updated guidelines for reporting animal research. *PLoS Biol.* 2020; 18(7): e3000410. DOI: 10.1371/journal.pbio.3000410
- Engin A. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017; 960: 1–17. DOI: 10.1007/978-3-319-48382-5_1
- Alberti K.G.M.M., Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z., Cleeman J.I., Donato K.A., Fruchart J.C., James W.P.T., Loria C.M., Smith S.C. Harmonizing the Metabolic Syndrome A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009; 120(16): 1640–1645. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644
- Saklayen M.G. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr. Hypertens. Rep.* 2018; 20(2): 12. DOI: 10.1007/s11906-018-0812-z
- Wu L.T., Shen Y.F., Hu L., Zhang M.Y., Lai X.Y. Prevalence and associated factors of metabolic syndrome in adults: a population-based epidemiological survey in Jiangxi province, China. *BMC Public Health.* 2020; 20(1): 133. DOI: 10.1186/s12889-020-8207-x
- Ranasinghe P., Mathangasinghe Y., Jayawardena R., Hills A.P., Misra A. Prevalence and trends of metabolic syndrome among adults in the asia-pacific region: a systematic review. *BMC Public Health.* 2017; 17(1): 101. DOI: 10.1186/s12889-017-4041-1
- Moore J.X., Chaudhary N., Akinyemiju T. Metabolic Syndrome Prevalence by Race/Ethnicity and Sex in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–2012. *Prev. Chronic Dis.* 2017; 14: E24. DOI: 10.5888/pcd14.160287
- Alberti K.G.M.M., Zimmet P., Shaw J., The metabolic syndrome – A new worldwide definition. *Lancet.* 2005; 366: 1059–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67402-8
- Tang K., Zhang Q., Peng N.C., Zhang M., Xu S.J., Li H., Hu Y., Xue C.J., Shi L.X., Epidemiology of metabolic syndrome and its components in Chinese patients with a range of thyroid-stimulating hormone concentrations. *J. Int. Med. Res.* 2020; 48(11): 0300060520966878. DOI: 10.1177/0300060520966878
- Swarup S., Goyal A., GrigoroVA Y., Zeltser R. *Metabolic Syndrome. USA: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020.*
- Kytikova O.Y., Antonyuk M.V., Kantur T.A., Novgorodtseva T.P., Denisenko Y.K. [Prevalence and biomarkers of the metabolic syndrome]. *Ozhireniye i metabolizm [Obesity and Metabolism].* 2021; 18(3): 302–312. DOI 10.14341/omet12704 (in Russian)
- Verbovoy A.F., Verbovaya Y.A., Dolgikh N.I. [Obesity is the basis of the metabolic syndrome]. *Ozhireniye i metabolizm [Obesity and Metabolism].* 2021; 18(2): 142–149. DOI 10.14341/omet12707 (in Russian)
- Chazova I.E., Mychka V.B. [Metabolic syndrome]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention].* 2003; 2(3): 32–38. (in Russian)
- Balanova Y.A., Imaeva A.E., Kutsenko V.A., Kapustina A.V., Muromtseva G.A., Evstifeeva S. E., Maksimov S.A., Karamnova N.S., Yarovaya E.B., Shalnova S.A., Drapkina O.M. [Metabolic syndrome and its associations with socio-demographic and behavioral risk factors in the Russian population aged 25–64 years]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention].* 2020; 19(4): 45–57. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2600 (in Russian)

16. Simonova G.I., Pechenkina E.A., Shcherbakova L.V., Nikitin Yu.P. [The prevalence of the metabolic syndrome and its components in Siberia]. *Aktual'nye voprosy diagnostiki i lecheniya metabolicheskogo sindroma [Actual issues of diagnostics and treatment of metabolic syndrome: abstracts of the conference reports]*. Moscow, 2006: 17. (in Russian)
17. Sidorenkov O., Nilssen O., Brenn T., Martiushov S., Arkhipovsky V.L., Grijbovski A.M. Prevalence of the metabolic syndrome and its components in Northwest Russia: The Arkhangelsk study. *BMC Public Health*. 2010; 10: 23. DOI: 10.1186/1471-2458-10-23
18. Nikitin Yu.P., Voevoda M.I., Simonova G.I. [Diabetes mellitus and metabolic syndrome in Siberia and the Far East]. *Vestnik Rossiyskoi akademii meditsinskikh nauk [Annals of the Russian Academy of Medical Sciences]*. 2012; 67(1): 66–74. DOI: 10.15690/vramn.v67i1.113 (in Russian)
19. Shepel, R.N., Drapkina O.M. [New vectors in the diagnosis of metabolic syndrome: assessment of the level of vascular endothelial growth factor, pentraxin-3 and transforming growth factor beta]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]*. 2019; 18(6): 57–63. DOI 10.15829/1728-8800-2019-6-57-61 (in Russian)
20. Brown R.E., Kuk J.L. Consequences of obesity and weight loss: a devil's advocate position. *Obes. Rev.* 2015; 16(1): 77–87. DOI: 10.1111/obr.12232
21. Filatova G.A. Depuy T.I., Grishina T.I. [Obesity: controversial issues that determine metabolic health]. *Endokrinologiya. Novosti. Mneniya. Obucheniye [Endocrinology. News, Opinions, Training]*. 2018; 7(1): 58–67. (in Russian)
22. van Vliet-Ostapchouk J.V., Nuotio M.L., Slatger S.N., Doiron D., Fischer K., Foco L., Gaye A., Gögele M., Heier M., Hiekkalinna T., Joensuu A., Newby C., Pang C., Partinen E., Reischl E., Schwienbacher C., Tammesoo M.L., Swertz M.A., Burton P., Ferretti V., Fortier I., Giepmans L., Harris J.R., Hillege H.L., Holmen J., Jula A., Kootstra-Ros J.E., Kvaloy K., Holmen T.L., Männistö S., Metspalu A., Midthjell K., Murtagh M.J., Peters A., Pramstaller P.P., Saaristo T., Salomaa V., Stolk R.P., Uusitupa M., van der Harst P., van der Klauw M.M., Waldenberger M., Perola M., Wolffenbuttel B.H. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr. Disord.* 2014; 14: 9. DOI: 10.1186/1472-6823-14-9
23. Novgorodtseva T.P., Karaman Y.K., Zhukova N.V., Lobanova E.G., Antonyuk M.V., Kantur T.A. Composition of fatty acids in plasma and erythrocytes and eicosanoids level in patients with metabolic syndrome. *Lipids Health Dis.* 2011; 10: 82. DOI: 10.1186/1476-511X-10-82
24. Kytikova O.Y., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A., Novgorodtseva T.P. [Metabolic aspects of the relationship of asthma and obesity]. *Ozhireniye i metabolizm [Obesity and Metabolism]*. 2019; 15(4): 9–14. DOI: 10.14341/omet9578 (in Russian)
25. Niu H., Zhang H.Y., Peng J.X., Wang L., Zhao X.Y., Zhou X.Y., Wan L.H., Wu R.A., Quantitative endogenous peptidomics analysis of the type-2 diabetic clinical serum samples. *Se Pu [Chinese Journal of Chromatography]*. 2019; 37 (8): 853–862. DOI: 10.3724/SP.J.1123.2019.03012 (in Chinese)
26. Chen D., Zhao X., Sui Z., Niu H., Chen L., Hu C., Xuan Q., Hou X., Zhang R., Zhou L., Li Y., Yuan H., Zhang Y., Wu J., Zhang L., Wu R., Piao H.L., Xu G., Jia W. A multi-omics investigation of the molecular characteristics and classification of six metabolic syndrome relevant diseases. *Theranostics*. 2020; 10(5): 2029–2046. DOI: 10.7150/thno.41106
27. Torronen R., Kolehmainen M., Sarkkinen E., Poutanen K., Mykkanen H., Niskanen L. Berries Reduce Postprandial Insulin Responses to Wheat and Rye Breads in Healthy Women. *J. Nutr.* 2013; 143(4): 430–436. DOI: 10.3945/jn.112.169771
28. Drodz P., Seziene V., Pyrzyńska K. Properties and Antioxidant Activities of Extracts from Wild Blueberries and Lingonberries. *Plant Foods Hum. Nutr.* 2017; 72(4): 360–364. DOI: 10.1007/s11130-017-0640-3
29. Dizaji B.F. The investigations of genetic determinants of the metabolic syndrome. *Diabetes Metab. Syndr.* 2018; 12(5): 783–789. DOI: 10.1016/j.dsx.2018.04.009
30. Fahed G., Aoun L., Bou Zerdan M., Allam S., Bou Zerdan M., Bouferaa Y., Assi H.I. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(2): 786. DOI: 10.3390/ijms23020786
31. Lindon J.C., Holmes E., Bollard M.E., Stanley E.G., Nicholson J.K. Metabonomics technologies and their applications in physiological monitoring, drug safety assessment and disease diagnosis. *Biomarkers*. 2004; 9(1): 1–31. DOI: 10.1080/13547500410001668379
32. Johnson C.H., Ivanisevic J., Siuzdak G. Metabonomics: beyond biomarkers and towards mechanisms. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2016; 17(7): 451–459. DOI: 10.1038/nrm.2016.25
33. Frisardi V., Matrone C., Street M.E., Metabolic Syndrome and Autophagy: Focus on HMGB1 Protein. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021; 9: 654913. DOI: 10.3389/fcell.2021.654913
34. Xu J., Kitada M., Ogura Y., Koya D. Relationship Between Autophagy and Metabolic Syndrome Characteristics in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021; 9: 641852. DOI: 10.3389/fcell.2021.641852
35. Rizvi A.A., Stoian A.P., Rizzo M. Metabolic Syndrome: From Molecular Mechanisms to Novel Therapies. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(18): 10038. DOI: 10.3390/ijms221810038
36. Litwin M., Kułaga Z. Obesity, metabolic syndrome, and primary hypertension. *Pediatr. Nephrol.* 2021; 36(4): 825–837. DOI: 10.1007/s00467-020-04579-3
37. Uusitupa M., Hermansen K., Savolainen M.J., Schwab U., Kolehmainen M., Brader L., Mortensen L.S., Cloetens L., Johansson-Persson A., Onning G., Landin-Olsson M., Herzig K.H., Hukkanen J., Rosqvist F., Igman D., Paananen J., Pulkki K.J., Siloaho M., Dragsted L., Barri T., Overvad K., Bach Knudsen K.E., Hedemann M.S., Arner P., Dahlman I., Borge G.I., Baardseth P., Ulven S.M., Gunnarsdottir I., Jónsdóttir S., Thorsdóttir I., Orešič M., Poutanen K.S., Risérus U., Akesson B. Effects of an isocaloric healthy Nordic diet on insulin sensitivity, lipid profile and inflammation markers in metabolic syndrome – a randomized study (SYSDIET). *J. Intern. Med.* 2013; 274(1): 52–66. DOI: 10.1111/joim.12044
38. Guo J., Han X., Huang W., You Y., Jicheng Z. Interaction between IgA and gut microbiota and its role in controlling metabolic syndrome. *Obes. Rev.* 2021; 22(4): e13155. DOI: 10.1111/obr.13155
39. Agus A., Clément K., Sokol H. Gut microbiota-derived metabolites as central regulators in metabolic disorders. *Gut*. 2021; 70(6): 1174–1182. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323071
40. Álvarez J., Fernández Real J.M., Guarner F., Gueimonde M., Rodríguez J.M., Saenz de Pipaon M., Sanz Y. Gut microbes and health. *Gastroenterol. Hepatol.* 2021; 44(7): 519–535. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2021.01.009
41. Wang P.-X., Deng X.-R., Zhang C.-H., Yuan H.-J. Gut microbiota and metabolic syndrome. *Chin. Med. J. (Engl)*. 2020; 133(7): 808–816. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000696
42. Huh J.H., Kang D.R., Kim J.Y., Koh K.K. Metabolic Syndrome Fact Sheet 2021: Executive Report. *J. Cardiometab. Syndr.* 2021; 1(2): 125–134. DOI: 10.51789/cmsj.2021.1.e15
43. Pappas E., Schaich K.M. Phytochemicals of cranberries and cranberry products: characterization, potential health effects, and processing stability. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2009; 49(9): 741–781. DOI: 10.1080/10408390802145377
44. Wang H.H., Lee D.K., Liu M. Novel Insights into the Pathogenesis and Management of the Metabolic Syndrome. *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* 2020; 23(3): 189–230. DOI: 10.5223/pghn.2020.23.3.189
45. Kao T.W., Huang C.C. Recent Progress in Metabolic Syndrome Research and Therapeutics. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(13): 6862. DOI: 10.3390/ijms22136862
46. Smits L.P., Bouter K.E., de Vos W.M., Borody T.J., Nieuwdorp M. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation. *Gastroenterology*. 2013; 145(5): 946–953. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.08.058
47. Stepanov V., Stankov K., Mikov M. The bile acid membrane receptor TGR5: a novel pharmacological target in metabolic, inflammatory and neoplastic disorders. *J. Recept. Signal Transduct. Res.* 2013; 33(4): 213–223. DOI: 10.3109/10799893.2013.802805
48. Lazarević S., Đanić M., Golocorbin-Kon S., Al-Salami H., Mikov M. Semisynthetic bile acids: a new therapeutic option for metabolic syndrome. *Pharmacol. Res.* 2019; 146: 104333. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104333
49. Jakubiak G.K., Osadnik K., Lejawa M., Kasperczyk S., Osadnik T., Pawlas N. Oxidative Stress in Association with Metabolic Health and Obesity in Young Adults. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2021; 2021: 9987352. DOI: 10.1155/2021/9987352
50. Jiang S., Liu H., Li C. Dietary Regulation of Oxidative Stress in Chronic Metabolic Diseases. *Foods*. 2021; 10(8): 1854. DOI: 10.3390/foods10081854

51. Forman H.J., Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2021; 20(9): 689–709. DOI: 10.1038/s41573-021-00233-1
52. Chiva-Blanch G., Badimon L. Effects of Polyphenol Intake on Metabolic Syndrome: Current Evidences from Human Trials. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017; 2017: 5812401. DOI: 10.1155/2017/5812401
53. Zhang S., Xu M., Zhang W., Liu C., Chen S. Natural Polyphenols in Metabolic Syndrome: Protective Mechanisms and Clinical Applications. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(11): 6110. DOI: 10.3390/ijms22116110
54. Khoddami A., Wilkes M.A., Roberts T.H. Techniques for analysis of plant phenolic compounds. *Molecules.* 2013; 18(2): 2328–75. DOI: 10.3390/molecules18022328
55. Leri M., Scuto M., Ontario M.L., Calabrese V., Calabrese E.J., Buciantini M., Stefani M. Healthy Effects of Plant Polyphenols: Molecular Mechanisms. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(4): 1250. DOI: 10.3390/ijms21041250
56. Batiha G.E., Beshbishy A.M., Ikram M., Mulla Z.S., El-Hack M.E.A., Taha A.E., Algammal A.M., Elewa Y.H.A. The Pharmacological Activity, Biochemical Properties, and Pharmacokinetics of the Major Natural Polyphenolic Flavonoid: Quercetin. *Foods.* 2020; 9(3): 274. DOI: 10.3390/foods9030374
57. Kubyshkin A.V., Avidzba A.M., Fomochkina I.I., Ogai Yu.A., Khanferyan R.A., Shramko Yu.I., Markosov V.A., Guguchkina T.I., Ageeva N.M., Zaytsev G.P., Chernousova I.V. [Efficiency of using polyphenol-saturated grape processing products for the prevention of metabolic disorders in the experiment]. *Voprosy pitaniya [Problems of Nutrition]*. 2017; 86(1): 100–107. (in Russian)
58. Rochlani Y., Pothineni N.V., Kovelamudi S., Mehta J.L. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 2017; 11(8): 215–225. DOI: 10.1177/1753944717711379
59. Esposito K., Kastorini C.M., Panagiotakos D.B., Giugliano D. Mediterranean diet and metabolic syndrome: an updated systematic review. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2013; 14(3): 255–63. DOI: 10.1007/s11154-013-9253-9
60. Magriplis E., Chourdakis M. Special Issue “Mediterranean Diet and Metabolic Diseases”. *Nutrients.* 2021; 13: 2680. DOI: 10.3390/nu13082680
61. Belova E.A., Tritsek V.S., Shulgau Z.T., Gulyaev A.E., Krivykh E.A. [Study of phenolic compounds in berries of three plant species of the genus Vaccinium growing in the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug]. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya [Chemistry of Plant Raw Material]*. 2020; 1: 107–116. (in Russian)
62. Curtis P.J., van der Velpen V., Berends L., Jennings A., Feelisch M., Umpleby A.M., Evans M., Fernandez B.O., Meiss M.S., Minnion M., Potter J., Minihane A.M., Kay C.D., Rimm E.B., Cassidy A. Blueberries improve biomarkers of cardiometabolic function in participants with metabolic syndrome—results from a 6-month, double-blind, randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2019; 109(6): 1535–1545. DOI: 10.1093/ajcn/nqy380
63. Xu L., Tian Z., Chen H., Zhao Y., Yang Y. Anthocyanins, Anthocyanin-Rich Berries, and Cardiovascular Risks: Systematic Review and Meta-Analysis of 44 Randomized Controlled Trials and 15 Prospective Cohort Studies. *Front Nutr.* 2021; 8: 747884. DOI: 10.3389/fnut.2021.747884
64. Salas-Salvadó J., Guasch-Ferré M., Lee C.H., Estruch R., Clish C.B., Ros E. Protective Effects of the Mediterranean Diet on Type 2 Diabetes and Metabolic Syndrome. *J. Nutr.* 2015; 146(4): 920S–927S. DOI: 10.3945/jn.115.218487
65. Roy C.C., Kien C.L., Bouthillier L., Levy E. Short-chain fatty acids: ready for prime time? *Nutr. Clin. Pract.* 2006; 21(4): 351–66. DOI: 10.1177/0115426506021004351

Сведения об авторах:

Коваленко Людмила Васильевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патофизиологии и общей патологии, директор Медицинского института Бюджетного учреждения высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа — Югры «Сургутский государственный университет»; <https://orcid.org/0000-0002-0918-7129>

Белова Екатерина Андреевна — преподаватель кафедры патофизиологии и общей патологии Медицинского института Бюджетного учреждения высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа — Югры «Сургутский государственный университет»; <https://orcid.org/0000-0003-0523-0844>

Гуляев Александр Евгеньевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии и общей патологии Медицинского института Бюджетного учреждения высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа — Югры «Сургутский государственный университет»; <https://orcid.org/0000-0002-7494-3410>

Кавушевская Наталья Сергеевна — кандидат биологических наук, доцент кафедры патофизиологии и общей патологии Медицинского института Бюджетного учреждения высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа — Югры «Сургутский государственный университет»; <https://orcid.org/0000-0002-9356-2349>

Синюкова Татьяна Александровна — старший преподаватель кафедры патофизиологии и общей патологии Медицинского института Бюджетного учреждения высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа — Югры «Сургутский государственный университет»; <https://orcid.org/0000-0001-6079-8841>

Кривых Елена Алексеевна — кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой общественного здоровья и здравоохранения Бюджетного учреждения высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа — Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»; <https://orcid.org/0000-0003-4073-7050>