

На правах рукописи

Донцов Александр Владимирович

**КОМПЛЕКСНАЯ КОРРЕКЦИЯ ФАКТОРОВ СЕРДЕЧНО-  
СОСУДИСТОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ  
СЕРДЦА С ПРОЯВЛЕНИЯМИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА**

14.01.05 - кардиология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Воронеж – 2016

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России)

**Научный консультант:**

Доктор медицинских наук, профессор,  
Заведующая кафедрой терапии

ИДПО ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко»

Минздрава РФ

**Васильева Людмила Валентиновна**

**Официальные оппоненты:**

Доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент РАН,

руководитель отдела проблем атеросклероза НИИ Кардиологии

им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский

Кардиологический научно-производственный

комплекс» Минздрава РФ

**Кухарчук Валерий Владимирович**

Доктор медицинских наук, профессор кафедры

терапии неотложных состояний, Филиал

Военно-медицинской академии имени С.М.Кирова,

(Москва), Минобороны РФ

**Якоб Ольга Владимировна**

Доктор медицинских наук, профессор,

руководитель отдела восстановительной

кардиологии, ФГБУ «Российский

научный центр медицинской реабилитации и

курортологии» Минздрава России

**Князева Татьяна Александровна**

**Ведущая организация:** ФГБОУ ВО «Московский Государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» МЗ РФ

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 г. время в 10 ч. на заседании диссертационного совета Д 121.001.02 на базе федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации по адресу: 121359, Москва, Маршала Тимошенко ул., 19с1А, 2 этаж, аудитория 239.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ ДПО ЦГМА по адресу: 121359, Москва, Маршала Тимошенко ул., 19с1А

и на сайте <http://cgma.su/science/dissertatsionnye-sovety/teksty-dissertatsiy.php>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
д.м.н., профессор

**Мария Дмитриевна Ардатская**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Сердечно-сосудистые заболевания в XXI веке остаются ведущей причиной смертности во всем мире (Бокерия Л.А. и соавт., 2015; Vansilal S. et al., 2015; Tuppin P. et al., 2016). К наиболее распространенной патологии системы кровообращения относится ишемическая болезнь сердца (ИБС), на долю которой в Российской Федерации в 2014 г. приходилось 19,4% (Калинина А.М. и соавт., 2016). В популяционных исследованиях в нашей стране частота выявления ИБС достигает у лиц старше 55 лет 34,6% среди мужчин и 36% среди женщин (Шальнова С.А. и соавт., 2014).

Объяснением причин высокой заболеваемости ИБС может служить тот факт, что у каждого второго коронарного больного отмечаются признаки метаболического синдрома (МС) (Varounis C. et al., 2016). Эпидемиологические исследования показывают, что МС выявляется у 20-40% населения (Шляхто Е.В. и соавт., 2007; Veronica G. et al., 2012; Van Vliet-Ostapchouk J. et al., 2014). Необходимость дальнейшего изучения механизмов развития метаболического синдрома и подходов к его коррекции диктуется существенным вкладом МС в развитие сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета (СД) (Волков В.С. и соавт., 2011; Симоненко В.Б. и соавт., 2011; Mandviwala T., 2016; Shanker J. et al., 2016). Как показали результаты крупных проспективных исследований (Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factors Study, Botnia Study), наличие МС повышает риск развития ИБС в 3-4 раза, риск смерти от ИБС - в 3 раза, а смерти от всех других причин – в 2 раза (Isomaa B. et al., 2001; Lakka H.M. et al., 2002). Ведущими звеньями развития МС традиционно считаются инсулинорезистентность и абдоминальное ожирение (АО). При этом, инсулинорезистентность не только участвует в патогенезе МС и СД 2-го типа, но и потенцирует развитие атерогенной дислипидемии, способствующей ускоренному развитию атеросклероза (Кузин А.И., 2003; Bastard J.P. et al., 2006; DeFronzo R.A., 2008). При абдоминальном ожирении значительную роль играют провоспалительные цитокины (Строев Ю.И. и соавт., 2007; Hotamisligil G.S. et al., 1993), повышенная продукция которых (Дедов И.И. и соавт., 2005;

Бычкова Н.Г. и соавт., 2015) ведет к развитию гиперкоагуляции и прогрессированию атеросклероза (Сумеркина В.А. и соавт., 2015). Сообщается о прямой корреляции содержания висцерального жира в организме с концентрацией окисленных липопротеинов низкой плотности, которые обладают мощным атерогенным потенциалом (Njajou O.T. et al., 2009). В последнее время большое внимание уделяется исследованию роли лептина в генезе МС (Джиджихия К.М. и соавт., 2013; Blüher S., 2009; Sherk V.D. et al., 2011), который, обладая свойствами как гормона, так и цитокина, провоцирует атерогенные сдвиги в липидном спектре крови (Steinmetz A., 2001; Sattar N. et al., 2009), обладает провоспалительным эффектом, способствует активации тромбоцитов и гиперкоагуляции (Балкаров И.М., 2004; Faber D.R., 2009). Имеются данные о существовании гендерных различий в генезе МС, связанных с ранним андрогенодефицитом у мужчин (Верткин А.Л. и соавт., 2006; Дедов И.И. и соавт., 2015) и снижением продукции эстрогенов у женщин в постменопаузальном периоде (Мычка В.Б. и соавт., 2015). Среди сложных нейроэндокринных механизмов генеза ожирения большое клиническое значение придается функционированию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси при инсулинорезистентности (Fruehwald-Schultes et al., 1999), гиперактивность которой ведет к повышению продукции кортизола, что потенцирует метаболические и депрессивные расстройства (Мадянов И.В. и соавт., 2011; Holsboer F., 2001). В развитии ожирения, инсулинорезистентности, а также в восприятии боли при ИБС важное значение уделяется эндогенным опиоидным пептидам (Мацак В.В., 1990; Sylvén C. et al. 1996; Guido M. et al., 2006), что делает актуальным поиск средств, модулирующих уровень эндорфинов у больных с сопутствующим метаболическим синдромом.

На сегодняшний день недостаточно разработанными остаются подходы к профилактике сердечно-сосудистых осложнений при метаболическом синдроме. Существующие терапевтические методики не обеспечивают в полной мере коррекции лептино- и инсулинорезистентности, процессов липидной пероксидации, хронического субклинического воспаления, нейрогормональных и психосоматических расстройств.

Внимание ряда исследователей привлекает возможность использования в терапии больных ИБС аналогов опиоидных пептидов, в частности, даларгина. Даларгин обладает выраженным противострессорным, противошоковым, антиаритмическим и антиишемическим действиями (Мирза В.Г., 1991; Гасс М. В., 1995; Маслов Л.Н. и соавт., 2002; Булгаков С.А., 2008; Животова Е.Ю. и соавт., 2009; Матющенко С.А., 2009; Курзанов А.Н., 2010). При лечении больных ИБС были выявлены самостоятельные антиоксидантные и мембранопротекторные свойства препарата (Быданова С.С., 2005; Щепилова О.В. и соавт., 2008; Таджибова Л.Т. и соавт., 2011).

В последние десятилетия также проводится интенсивное изучение эффективности низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) в терапии больных ИБС и атеросклерозом (Корочкин И.М., 2007; Гейниц А.В., 2008; Никитин А.В. и соавт., 2014). Показано наличие антиоксидантного, гиполипидемического, противовоспалительного воздействий в спектре лечебных эффектов НИЛИ (Васильева Л.В. и соавт., 2000; Есауленко И. Э. и соавт., 2003; Корочкин И.М. и соавт., 2007; Никитин А.В. и соавт., 2008; Бурдина Н.С. и соавт., 2012), что может служить основанием для его использования в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС с сопутствующим метаболическим синдромом.

Вышеизложенное свидетельствует о том, что проблема метаболического синдрома и взаимосвязанных с ним различных заболеваний, в частности ИБС, приобретает в настоящее время важное медико-биологическое и социальное значение. Несмотря на предпринимаемые многочисленные исследования, метаболический синдром продолжает оставаться своего рода «открытой системой», которая постоянно пополняется всё новыми компонентами.

На сегодняшний день многие вопросы, касающиеся метаболического синдрома и ишемической болезни сердца, изучены не в полной мере, а потому не выработано системного патогенетического лечения лиц, страдающих этой сочетанной патологией. Учитывая фармакологические свойства даларгина и особенности действия низкоинтенсивного лазерного излучения, недостаточность сведений об их терапевтических возможностях при ИБС и МС, несомненный интерес представляет дальнейшее углубленное исследование

механизмов развития метаболического синдрома и ишемической болезни сердца с разработкой на этой основе современных высокоэффективных методов терапии, что и предопределило цель и задачи настоящей работы.

**Цель исследования** – разработать патогенетически обоснованный комплексный подход к коррекции метаболических, оксидативных, воспалительных и психонейрогормональных факторов сердечно-сосудистого риска у больных ИБС с метаболическим синдромом на основе использования даларгина и низкоинтенсивного лазерного излучения.

Для достижения этой цели были поставлены следующие задачи:

**Задачи исследования:**

1. Провести комплексное изучение и дать сравнительную характеристику отдельным факторам сердечно-сосудистого риска у больных ишемической болезнью сердца с учетом наличия или отсутствия метаболического синдрома. Изучить особенности метаболических факторов сердечно-сосудистого риска (абдоминальное ожирение, уровень лептина, показатели липидного и углеводного обменов) у больных ИБС с метаболическим синдромом.
2. Оценить состояние системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты организма у больных с ИБС, ассоциированной с метаболическим синдромом.
3. Изучить особенности цитокинового профиля крови у больных ИБС на фоне метаболического синдрома.
4. Дать оценку функционального состояния стресслимитирующей и стресс-реализирующей систем организма у больных ИБС при наличии или отсутствии метаболического синдрома на основании определения содержания в крови  $\beta$ -эндорфина, АКТГ, кортизола. Провести анализ психоэмоционального состояния (уровней тревоги и депрессии) у больных ИБС при сочетании с метаболическим синдромом.
5. Провести анализ гендерных патогенетических особенностей у больных ишемической болезнью сердца с метаболическим синдромом. Исследовать

в крови у мужчин уровень общего и свободного тестостерона, у женщин - уровень общего эстрадиола.

6. Исследовать влияние стандартной медикаментозной терапии на степень выраженности абдоминального ожирения, инсулинорезистентности, липидных и оксидативных нарушений, хронического субклинического воспаления, психонейрогормональных расстройств у больных ИБС с метаболическим синдромом.
7. Разработать эффективную программу коррекции факторов сердечно-сосудистого риска у больных ИБС, имеющих признаки метаболического синдрома, при помощи комплекса лечебных мероприятий с дополнительным применением медикаментозного (даларгин) и немедикаментозного (низкоинтенсивное лазерное излучение) воздействий, а также комбинации даларгина и НИЛИ.
8. Оценить эффективность коррекции абдоминального ожирения, инсулинорезистентности и липидных нарушений у больных ИБС с метаболическим синдромом, используя комплекс лечебных мероприятий с включением даларгина, НИЛИ и комбинации даларгина и НИЛИ.
9. Изучить эффективность коррекции окислительного стресса у больных ИБС, имеющих признаки метаболического синдрома, при помощи комплекса лечебных мероприятий с участием даларгина, НИЛИ и комбинации даларгина и НИЛИ.
10. Провести анализ эффективности коррекции провоспалительной и противовоспалительной цитокиновой активности у больных ИБС с сопутствующим метаболическим синдромом, применяя комплекс лечебных мероприятий, включающих даларгин, НИЛИ и комбинацию даларгина и НИЛИ.
11. Определить эффективность коррекции психонейроэндокринных нарушений у больных ИБС с метаболическим синдромом путем проведения комплексных лечебных мероприятий с участием даларгина, НИЛИ и комбинации даларгина и НИЛИ.

12. Дать сравнительную характеристику предлагаемым вариантам комплексной терапии больных ИБС с метаболическим синдромом.

### **Научная новизна**

Предложен комплексный патогенетически обоснованный подход к изучению метаболических, оксидативных, воспалительных и психонейрогормональных факторов сердечно-сосудистого риска у больных ИБС с проявлениями метаболического синдрома, позволивший установить связь абдоминального ожирения с инсулинорезистентностью, дислипидемией, хроническим субклиническим воспалением, активацией процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), недостаточностью системы антиоксидантной защиты, снижением продукции бета-эндорфина, гормональным дисбалансом и тревожно-депрессивными расстройствами у данной категории больных.

Выявлены гендерные особенности развития метаболического синдрома у больных ИБС, заключающиеся в более выраженном общем и абдоминальном ожирении у женщин по сравнению с мужчинами, а также в более высоких значениях базальной секреции лептина, инсулина, в более высоком уровне холестерина липопротеинов низкой плотности, более низком уровне холестерина липопротеинов высокой плотности, в большей выраженности оксидативного стресса и антиоксидантной защиты, субклинического воспаления, гиперкортизолизма и тревожно-депрессивных расстройств у лиц женского пола.

Установлена эффективность и целесообразность применения у больных ИБС с метаболическим синдромом комплекса патогенетически обоснованных лечебных мероприятий, включающих дополнительные медикаментозное (даларгин) и немедикаментозное (низкоинтенсивное лазерное излучение) воздействия на фоне стандартного терапевтического лечения. Дано научное обоснование высокой эффективности предлагаемой программы лечения в коррекции гиперлептинемии и инсулинорезистентности, дислипидемии, снижении продукции провоспалительных цитокинов и увеличении продукции



противовоспалительного интерлейкина-4, нивелировании оксидативного стресса, нейрогормональных и психоэмоциональных нарушений.

Доказана возможность повышения эффективности коррекции комплекса факторов сердечно-сосудистого риска у больных ИБС с метаболическим синдромом путем сочетания стандартной медикаментозной терапии с применением даларгина и низкоинтенсивного лазерного излучения.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Проведено комплексное изучение метаболических, оксидативных, воспалительных и психонейрогормональных факторов сердечно-сосудистого риска у больных ИБС и сопутствующим метаболическим синдромом. Определена роль абдоминального ожирения, инсулинорезистентности, липидных нарушений, субклинического воспаления, повышенной активности системы перекисного окисления липидов, нейрогормонального дисбаланса, аффективных расстройств в развитии ИБС с коморбидной патологией и выявлены гендерные особенности развития метаболического синдрома у данной категории больных.

Разработана и апробирована методика патогенетически обоснованного комбинированного лечебного воздействия на исследуемые факторы сердечно-сосудистого риска у больных ИБС с проявлениями метаболического синдрома, включающая, наряду со стандартной медикаментозной терапией, применение синтетического аналога опиоидных пептидов – даларгина и низкоинтенсивного лазерного излучения.

Теоретически обоснован и разработан алгоритм лечебных мероприятий с дополнительным использованием даларгина и низкоинтенсивного лазерного излучения, который повышает у больных ИБС с метаболическим синдромом эффективность стандартной медикаментозной коррекции метаболических, оксидативных, воспалительных и психонейрогормональных факторов сердечно-сосудистого риска за счет комплексного воздействия на основные компоненты метаболического синдрома.

### **Методология и методы диссертационного исследования**

В ходе исследования был использован клинико-диагностический комплекс, включающий данные комплексного лабораторного исследования с использованием методик определения показателей метаболического статуса (уровня лептина, состояния углеводного и липидного обменов), перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы, нейроэндокринного статуса, содержания цитокинов в сыворотке крови и методов оценки психоэмоционального статуса (самооценки тревоги и депрессии по шкале Цунга).

Использованная методология не только позволила выделить клинико-лабораторные особенности больных ИБС с метаболическим синдромом и выявить тревожно-депрессивные расстройства, развивающиеся на фоне уменьшения выработки эндогенного опиоидного пептида - бета-эндорфина у данной категории пациентов, но и показать значимые гендер-специфические особенности метаболического синдрома у больных с ишемической болезнью сердца.

На основании динамического комплексного обследования пациентов на фоне различных методов лечения показана целесообразность использования комбинированной терапии с применением даларгина и низкоинтенсивного лазерного излучения, способствующая повышению эффективности коррекции метаболических, оксидативных, воспалительных и психонейрогормональных факторов сердечно-сосудистого риска у больных ИБС с метаболическим синдромом.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Дополнительными факторами сердечно-сосудистого риска у больных ИБС, протекающей на фоне метаболического синдрома, являются: метаболические нарушения, повышение активности системы перекисного окисления липидов и снижение активности антиоксидантной системы, активация системы провоспалительных цитокинов и снижение активности противовоспалительного интерлейкина-4, гормональный дисбаланс (гиперкортизолизм, андрогенный дефицит у мужчин и эстрогенная

недостаточность у женщин), тревожно-депрессивные расстройства, развивающиеся на фоне уменьшения выработки эндогенного опиоидного пептида - бета-эндорфина.

2. Гендер-специфические особенности метаболического синдрома у больных ИБС характеризуются более выраженным общим и абдоминальным ожирением у лиц женского пола, более высокими уровнями лептина крови и инсулинорезистентности, более высоким уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности и более низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности, более высокой активностью окислительных процессов и антиоксидантных реакций, более высокой провоспалительной и противовоспалительной активностью и более выраженными психогормональными расстройствами по сравнению с мужчинами.
3. Стандартная медикаментозная терапия, применяемая при лечении больных хроническими формами ишемической болезни сердца с проявлениями метаболического синдрома, не устраняет гиперлептинемия, проявления оксидативного стресса, нейроэндокринные и психоэмоциональные расстройства, слабо корригирует инсулинорезистентность, атерогенную дислипидемию, хроническое субклиническое воспаление.
4. Комбинированная терапия с применением даларгина и низкоинтенсивного лазерного излучения способствует повышению эффективности коррекции метаболических, оксидативных, воспалительных и психонейрогормональных факторов сердечно-сосудистого риска у больных ИБС с метаболическим синдромом.

**Достоверность и обоснованность результатов исследования** обеспечена представительностью выборки, количественным и качественным анализом достаточно обширного первичного материала, использованием современных методов исследования и методичностью исследовательских процедур, применением современных методов математической и статистической обработки данных. Полученные в ходе работы результаты в

основном являются оригинальными и отвечают современным представлениям о данной проблеме.

**Личный вклад автора.** Автору принадлежит ведущая роль в планировании и проведении исследования. Им проанализированы отечественные и зарубежные источники по теме диссертации, разработан дизайн диссертационного исследования. Автором самостоятельно обследованы все включенные в исследование пациенты с рандомизацией их на группы. Лично проводились медикаментозное лечение, лазеротерапия (ЛТ), динамическое наблюдение; получены и оценены результаты исследования. Выполнена статистическая обработка полученного цифрового материала. Автором сформулированы выводы и практические рекомендации. Проведено внедрение разработанного методологического подхода к изучению и коррекции метаболических, оксидативных, воспалительных и психонейрогормональных факторов сердечно-сосудистого риска у больных ИБС с проявлениями метаболического синдрома и результатов исследования в работу медицинских организаций.

В работах, выполненных в соавторстве, доля личного участия автора составляет не менее 90%.

**Внедрение результатов исследования.** Результаты проведенных исследований внедрены в работу терапевтических, кардиологических отделений БУЗ ВО «Воронежский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи», БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая больница № 20», БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1», БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 10», ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», ОБУЗ «Курская городская клиническая больница скорой медицинской помощи», ГУЗ «Липецкая городская больница № 4 «Липецк-Мед», а также в учебный процесс кафедр пропедевтики внутренних болезней, терапии института дополнительного профессионального образования (ИДПО) ФГБОУ ВО

«Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, кафедры внутренних болезней № 2 ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России.

**Апробация диссертации** проведена на совместном заседании кафедр пропедевтики внутренних болезней, факультетской терапии, терапии ИДПО ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России от 21.06.2016г. (протокол № 11).

Материалы и основные положения диссертации представлены на XVIII Международном конгрессе по реабилитации в медицине и иммунореабилитации (Лондон, Великобритания, 2013), XIX Всемирном конгрессе по реабилитации в медицине и иммунореабилитации (Дубай, ОАЭ, 2013), XX Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2013), 15-й межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы психиатрии, наркологии и медицинской психологии» (Воронеж, 2013), XXI Международной конференции и дискуссионного научного клуба «Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии» (Украина, Ялта-Гурзуф, 2013), II Международной научной Интернет-конференции «Медицина в XXI веке: тенденции и перспективы» (Казань, 2013), XXXIX Международной научно-практической конференции «Применение лазеров в медицине и биологии» (Харьков, 2013), XXXX Международной научно-практической конференции «Применение лазеров в медицине и биологии» (Ялта, 2013), Международной научно-практической конференции «Здоровье и медицина для всех возрастов» (Курск, 2013), VIII Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2013), Всероссийской научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» (Москва, 2013), XXI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2014), VIII Международной научно-практической конференции молодых ученых – медиков (Воронеж, 2014), VIII Всероссийской конференции «Проблемы женского здоровья и пути их решения» (Москва, 2014), Международной научно-практической конференции

«От стандартизированной к индивидуализированной терапии. Лечим не болезнь, а больного» (Курск, 2014), X Всероссийской Бурденковской научной конференции студентов и молодых ученых (Воронеж, 2014), XXXXI Международной научно – практической конференции «Применение лазеров в медицине и биологии » (Харьков, 2014), XXII Международной конференции и дискуссионного научного клуба «Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии» (Крым, Ялта – Гурзуф, 2014), IX Международной (XVIII Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2014), XX Всемирном конгрессе по реабилитации в медицине и иммунореабилитации (Нью-Йорк США, 2014), IX Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2014), IV Международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 2015), XXII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2015), XXI Всемирном конгрессе по реабилитации в медицине и иммунореабилитации (Сингапур, 2015), Международной конференции IT + M&Eс 2015 «Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии» (Гурзуф, 2015), X Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2015), Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2015).

**Публикации.** По теме диссертационной работы опубликовано 57 печатных работ, в том числе 26 в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов докторской диссертации, оформлены 4 рационализаторских предложения № 1515 от 02.06.2015г., № 1516 от 02.06.2015г., № 1517 от 02.06.2015г., № 1518 от 02.06.2015г., получена приоритетная справка по заявке на изобретение № 2016128221 от 12.07.2016г. Разработана форма и создан электронный реестр ведения пациенток с метаболическим синдромом, позволяющий осуществлять динамический контроль за основными антропометрическими, лабораторными и клиническими параметрами пациенток в процессе лечения (заявки на получение свидетельства на государственную регистрацию базы данных № 2016620988 «Антропометрические характеристики пациенток с метаболическим

синдромом» и № 2016620988 «Гормональный статус пациенток с метаболическим синдромом»).

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 369 страницах текста и состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, 3-х глав с описанием и обсуждением результатов собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Результаты представлены в виде 25 таблиц, 124 рисунков, 2 схем. Библиографический указатель включает 629 источников: из них 368 - отечественные, 261 - зарубежные.

## **ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ**

### **Общая характеристика больных и дизайн исследования**

Исследование выполнено с участием 331 больного хроническими формами ИБС (166 мужчин и 165 женщин; средний возраст -  $56,9 \pm 5,3$  года). МС диагностирован у 247 больных (123 мужчины и 124 женщины), а 84 больных ИБС не имели признаков МС (43 мужчины, 41 женщина). В контрольную группу вошли 80 здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу.

Критерии включения в исследование: наличие стабильной стенокардии напряжения II-III функционального класса по классификации Канадской ассоциации кардиологов (L. Campeau, 1976), перенесенного инфаркта миокарда, метаболического синдрома; добровольное информированное согласие пациента. Критерии исключения: хроническая декомпенсированная сердечная недостаточность, острая и хроническая почечная и печеночная недостаточность, онкологические заболевания, фотодерматозы и повышенная чувствительность к солнечным лучам.

Наличие метаболического синдрома определяли на основе критериев Всероссийского научного общества кардиологов и Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (2009). Артериальная гипертензия имела у 93% у больных, при этом 1-я степень АГ отмечалась у 9,9% больных, 2-я – у 59,2%, 3-я – у 30,9% пациентов.

Из сопутствующей патологии чаще регистрировались заболевания желудочно-кишечного тракта, обнаруженные у 247 больных ИБС с МС. Так, хронический панкреатит выявлен у 225 (91,1%) пациентов, хронический холецистит – у 47 (19,0%), эрозивно-язвенные поражения желудка либо 12-перстной кишки (эрозивный гастрит/дуоденит, язвенная болезнь) - у 17 (6,9%), сочетание эрозивно-язвенных поражений, холецистита и панкреатита – у 25 (10,1%).

На первом этапе исследования проводилось изучение клинико-лабораторных особенностей больных ИБС с МС. На втором этапе 247 пациентов с ИБС и МС были рандомизированы на 4 группы. В 1-ю группу вошли больные, получавшие только стандартную терапию (СТ) согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению стабильной стенокардии 2008 г. (n=63). Во 2-ю группу включено 60 пациентов, получавших даларгин (Д) в дополнение к СТ. Даларгин (препарат производства ОАО «Вектор-БиоПродукт», Новосибирск) вводили интраназально по 1 мг дважды в день в течение 10 дней. Всего проводилось 3 курса с интервалом 1 месяц. В 3-ю группу вошли 60 больных, получавших дополнительно к СТ курс лазеротерапии. Для проведения ЛТ использовался лазерный полупроводниковый терапевтический аппарат «Матрикс-ВЛОК» (Россия). Применялась модифицированная методика «ВЛОК-405» А.В. Гейница и С.В. Москвина (2009) с надвенным доступом. Использовалась излучающая головка КЛ-ВЛОК-405 с мощностью на конце световода 2,5 мВт и длиной волны 0,63 мкм. Курс терапии - 10 процедур по 30 минут ежедневно. Пациенты 4-й группы (n=64) получали комбинированную терапию: СТ + Д + ЛТ.

### **Методы обследования больных**

Лабораторные методы исследования. Иммуноферментным методом с использованием планшетного ридера «Униплан» («Пикон», Россия) определяли концентрацию лептина в крови, общую окислительную способность сыворотки крови (ООС), общую антиоксидантную активность сыворотки крови (ОАА),



окисленные ЛПНП (ЛПНП-ок), супероксиддисмутазу (Cu/Zn-форма) (СОД), концентрацию интерлейкинов (ИЛ) -1бета, -4, -6, -8, фактора некроза опухолей альфа (ФНО- $\alpha$ ), интерферона гамма (ИНФ- $\gamma$ ),  $\beta$ -эндорфина. Концентрацию инсулина, С-пептида, АКТГ, кортизола, общего и свободного тестостерона, общего эстрадиола в крови определяли методом иммунохемилюминесценции с помощью автоматического анализатора Immulite 2000 («DPC», США). Ферментативным колориметрическим тестом (CHOD PAP) с использованием автоматического биохимического анализатора Vitalab Flexor E (Vital Scientific, Голландия) определяли глюкозу крови, концентрацию гликированного гемоглобина, общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ). Уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по методике W. Friedewald (1972 г.). Показатель инсулинорезистентности НОМА-IR рассчитывали по формуле D. Matthews (1985):  $\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза} \times \text{инсулин} : 22,5$ .

Методы оценки психоэмоционального статуса. Оценку тревоги и депрессии осуществляли по шкале Цунга (1965, 1980).

Клинико-лабораторные исследования и оценка психоэмоционального статуса у пациентов проводились перед началом лечения и по окончании лечения (на 10-й день). Повторно клинико-лабораторные исследования у больных проводили через 3 месяца. Анализ клинических исходов заболевания изучали при наблюдении за больными на протяжении 12 месяцев.

**Математическая и статистическая обработка полученных данных** проводилась с использованием пакета программ STATISTICA 7.0. Количественные данные представлены как медиана (Me) и верхняя, и нижняя квартили (25%;75%). Качественные переменные сравнивали с помощью критерия хи-квадрат или точного метода Fisher. Сравнение количественных переменных при нормальном распределении признака проводили с помощью t-критерия Стьюдента, а в случае отличия распределения от нормального – с помощью критерия рангов Wilcoxon для зависимых переменных и U-теста

Mann-Whitney для независимых групп. Для сравнения нескольких независимых групп использовали тест Kruskal-Wallis. Для изучения связей между признаками применяли корреляционный анализ с использованием непараметрического критерия Spearman и линейный регрессионный анализ. Статистически значимыми считали различия при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **Комплексная оценка влияния метаболического синдрома на сердечно-сосудистый риск у больных ИБС**

На первом этапе у больных ИБС проводился анализ совокупности факторов сердечно-сосудистого риска в зависимости от наличия или отсутствия метаболического синдрома, а также сравнение полученных данных с характеристиками лиц контрольной группы. Исследования показали, что основным антропометрическим различием обследованных было абдоминальное ожирение, свойственное больным ИБС с наличием МС. Так, окружность талии (ОТ) у больных ИБС была выше, чем в контрольной группе – 96,8 (94,5; 99,7) см vs. 79,0 (70,1; 88,4) см ( $p < 0,001$ ), а наибольшее её значение определялось у пациентов с МС – 128,0 (116,5; 137,0) см ( $p < 0,001$ ). При этом у пациентов с ИБС и МС данный показатель был выше у женщин 130,3 (122,9; 137,0) vs. 126,2 (116,5; 131,4) см ( $p < 0,001$ ). Как показано в исследованиях INTERHEART и BOTNIA (McQueen M.J. et al., 2008; Рууккӧнен А.А. et al., 2010), наличие АО, как компонента МС, повышает риск развития инфаркта миокарда в 1,75-2,6 раза. АО у пациентов с ИБС и МС ассоциировалось также с наиболее высоким уровнем лептина крови - 27,2 (18,1; 36,9) нг/мл vs. 12,8 (8,3; 17,4) нг/мл у больных без МС ( $p < 0,001$ ) и 5,52 (3,72; 8,62) нг/мл – у здоровых лиц ( $p < 0,001$ ).

Установлено, что у здоровых лиц индекс НОМА-IR был минимальным – 1,32 (1,19; 1,43) ед. У больных ИБС без признаков МС его значение было достоверно более высоким – 2,40 (2,05; 2,57) ед. ( $p < 0,001$ ), однако ниже того уровня, который позволяет судить о наличии инсулинорезистентности (2,77 ед.). У больных ИБС, имеющих проявления МС, значение индекса НОМА-IR

равнялось 5,20 (4,57; 5,90) ед., что является косвенным признаком инсулинорезистентности ( $p < 0,001$  при сравнении с группой больных ИБС без МС). Известно, что гиперинсулинемия при нарушенной толерантности к глюкозе, свойственной МС, позволяет поддерживать состояние нормогликемии (Meyer-Gerspach A.C. et al., 2016), однако длительное её существование приводит к ряду метаболических и системных нарушений в организме, потенцирующих развитие ИБС и СД 2 типа (Sung K.C. et al., 2016).

Изучение липидного обмена показало (табл. 1), что у больных ИБС с МС отмечались наиболее высокие уровни общего ХС, ХС ЛПНП, ТГ и самые низкие значения ХС ЛПВП по сравнению с больными без МС и здоровыми лицами ( $p < 0,001$ ).

Таблица 1. Показатели липидного обмена в сравниваемых группах

Группы обследованных	Липидные параметры (ммоль/л)			
	ОХ	ХС ЛПНП	ХС ЛПВП	ТГ
ИБС с МС	6,72 (6,44; 7,04)•*	4,65 (4,27; 5,06) •*	0,87 (0,75; 0,95) •*	2,70 (2,58; 2,80) •*
ИБС без МС	5,61 (5,0; 5,87) •	3,75 (3,26; 3,89) •	1,10 (1,00; 1,18) •	1,61 (1,54; 1,70) •
Контроль	4,02 (3,81; 4,51)	2,07 (1,70; 2,51)	1,47 (1,27; 1,55)	1,19 (1,11; 1,27)

Примечание: в табл. 1-5: • -  $p < 0,001$  при сравнении с контролем; \* -  $p < 0,001$  при сравнении с больными ИБС без МС

Представленные в таблице 2 данные показывают, что у больных ИБС с МС отмечается максимальная выраженность оксидативных процессов (повышение ООС крови) и липидной пероксидации (высокий уровень ЛПНП-ок) наряду со снижением активности антиоксидантной защиты (снижение ОАА крови и СОД) ( $p < 0,001$  для различий с больными без МС и здоровыми лицами).

Таблица 2. Состояние окислительного стресса и антиоксидантной системы у обследованных лиц

Группы обследованных	Исследуемые параметры			
	ООС (мкмоль/л)	ЛПНП-ок (нг/мл)	ОАА (мкмоль/л)	СОД (нг/мл)
ИБС с МС	3,24 (3,00; 3,47) •*	137,5 (117,1; 158,9) •*	26,8 (19,5; 36,7) •*	0,35 (0,23; 0,48) •*
ИБС без МС	2,65 (2,40; 2,84) •	110,6 (94,4; 125,2) •	41,6 (34,6; 51,1) •	0,58 (0,48; 0,69) •

Контроль	1,82 (1,75; 1,90)	57,5 (51,9; 64,9)	58,8 (55,1; 67,2)	0,86 (0,80; 0,94)
----------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------

Ряд авторов также указывает на то, что абдоминальное ожирение и инсулинорезистентность при метаболическом синдроме потенцируют оксидативную модификацию липидов и снижают способность клеток нейтрализовать свободные радикалы и восстанавливать поврежденные молекулы (Mattson M.P., 2009; Colas R. et al., 2011).

При анализе цитокинового профиля крови установлено (табл. 3), что у больных ИБС по сравнению со здоровыми лицами достоверно выше активность провоспалительных цитокинов (ИЛ-1бета, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$ ) и ниже – противовоспалительного ИЛ-4 ( $p < 0,001$ ). При сочетании ИБС с МС по сравнению с больными ИБС без признаков МС активность провоспалительных цитокинов становится максимальной, а противовоспалительного ИЛ-4 – минимальной ( $p < 0,001$ ).

Таблица 3. Показатели цитокинового профиля крови у обследованных лиц

Группы обследованных	Исследуемые показатели (пг/мл)					
	ИЛ-1 $\beta$	ИЛ-4	ИЛ-6	ИЛ-8	ФНО- $\alpha$	ИНФ- $\gamma$
ИБС с МС	5,02 (4,02; 5,91) •*	2,75 (2,28; 3,24) •*	9,94 (8,29; 11,38) •*	36,6 (34,2; 38,6) •*	24,5 (18,4; 26,8) •*	101,2 (90,5; 107,5) •*
ИБС без МС	2,82 (2,33; 3,38) •	4,71 (3,89; 5,42) •	6,20 (5,14; 6,96) •	22,6 (20,3; 24,4) •	13,5 (10,3; 14,9) •	69,8 (64,8; 74,6) •
Контроль	1,15 (1,04; 1,30)	5,13 (4,18; 6,12)	2,69 (2,42; 3,19)	3,42 (3,22; 3,89)	3,99 (3,63; 5,39)	16,2 (15,3; 17,7)

Выявленная нами гиперпродукция ИЛ-1бета у больных ИБС и МС, согласно данным других авторов (Libby P. et al., 2002), способна потенцировать системное воспаление, способствующее прогрессированию атеросклероза, активируя адгезию моноцитов и тромбоцитов к эндотелию, увеличивая прокоагулянтную активность крови. Хроническое субклиническое воспаление признается в настоящее время одним из ведущих патогенетических механизмов как коронарного атеросклероза, так и метаболического синдрома (Hulsmans M. et al., 2012). Наши данные о повышении уровня ИЛ-6 и ИЛ-8 у больных с ИБС и МС согласуются с полученными другими авторами сведениями об усиленной

продукции изучаемых цитокинов при абдоминальном ожирении (Ridker P.M., 2001; Apostolakis S. et al., 2009).

Результаты исследования, приведенные в таблице 4, указывают на выраженные изменения гормонального фона у пациентов с ИБС и МС, в частности гипоталамо-гипофизарной системы с однонаправленным повышением в крови уровней АКТГ и кортизола по сравнению с больными ИБС без МС и здоровыми лицами ( $p < 0,001$ ).

Таблица 4. Характеристика дисгормональных нарушений у обследованных лиц

Группы обследованных	Изучаемые параметры			
	АКТГ(пг/мл)	Кортизол (мкг/дл)	Тестостерон своб. (муж.), пг/мл	Эстрадиол (жен.), пг/мл
ИБС с МС	19,4 (15,6; 21,7) •*	23,4 (20,5; 26,2) •*	3,77 (2,87; 5,52) •*	17,1 (10,3; 24,5) •*
ИБС без МС	15,4 (13,3; 16,8) •	16,8 (13,7; 18,8) •	7,85 (6,83; 8,59) •	29,2 (22,4; 36,7) •
Контроль	12,5 (10,9; 14,5)	13,1 (11,5; 15,5)	24,74 (19,32; 28,33)	45,6 (38,7; 56,2)

Полученные в исследовании результаты подтверждают мнение других исследователей (Корпачев В.В. и соавт., 2016; Anagnostis P. et al., 2009), считающих, что характерной чертой гормонального дисбаланса при абдоминальном ожирении является гиперреактивность оси «гипоталамус-гипофиз-надпочечники» с усилением выброса кортиколиберина, вследствие чего происходит повышение продукции кортизола и нарушение его регуляции по принципу механизма «обратной связи». Имеются данные о том, что гиперкортизолизм участвует в патогенезе атеросклероза (Голиков П.П., 1996; Matthews K. et al., 2006). Изучение активности половых гормонов позволило выявить негативное влияние МС на уровень андрогенов у мужчин с ИБС и эстрогенов у женщин с ИБС. У мужчин определялись биохимические признаки гипогонадизма, а у женщин – дефицита эстрогенов (межгрупповые различия по каждому параметру значимы при  $p < 0,001$ ).

При оценке уровней эндогенных нейропептидов (табл. 5) было установлено наиболее низкое содержание бета-эндорфина крови у пациентов с ИБС и МС в сравнении с пациентами без МС и здоровыми лицами ( $p < 0,001$ ).

Таблица 5. Уровень бета-эндорфина крови и тревожно-депрессивные нарушения у обследованных пациентов

Группы обследованных	Исследуемые параметры		
	Бета-эндорфин (мкг/мл)	Тревога (баллы)	Депрессия (баллы)
ИБС с МС	3,16 (2,72; 4,05)•*	61,5 (53,6; 70,3)•*	79,1 (67,6; 87,2)•*
ИБС без МС	4,23 (3,65; 5,04)•	38,5 (33,7; 45,1)•	55,4 (48,8; 63,7)•
Контроль	5,15 (4,43; 5,96)	19,4 (16,5; 21,3)	27,4 (24,9; 29,1)

Персистирующее перенапряжение стресс-реализующей системы у лиц с ИБС и МС приводит к истощению стресс-лимитирующей системы, в том числе эндогенных нейропептидов. При этом снижение продукции эндорфинов, как свидетельствуют литературные данные (Панченко Л.Ф. и соавт., 1999; Звенигородская Л.А. и соавт., 2009), сопровождается повышением активности симпатической системы, усилением выработки надпочечниками кортизола, стимуляцией глюконеогенеза, усилением синтеза триглицеридов и повышением липогенеза, что создает условия для потенцирования атерогенеза.

Изучение выраженности аффективных нарушений у лиц групп сравнения продемонстрировало (табл. 5), что больные, страдающие ИБС, имеют повышенные уровни тревоги и депрессии в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,001$ ). Сочетание ИБС с МС приводит к дальнейшему росту тревожно-депрессивных расстройств в сравнении с пациентами ИБС без МС ( $p < 0,001$ ).

#### **Анализ взаимосвязей компонентов метаболического синдрома и факторов сердечно-сосудистого риска у больных ИБС**

Учитывая основополагающее значение абдоминального ожирения в патогенезе метаболического синдрома в группе пациентов с ИБС и МС нами был проведен анализ связей окружности талии с рядом метаболических, воспалительных и психонейрогормональных показателей, характеризующих сердечно-сосудистый риск. Результаты корреляционного анализа представлены в таблице 6.

Установлено, что абдоминальное ожирение сопряжено с гиперлептинемией, инсулинорезистентностью, атерогенной дислипидемией,

активностью оксидативных и воспалительных процессов, с выраженностью тревожно-депрессивных нарушений и снижением продукции  $\beta$ -эндорфина.

Обнаруженное нами явление снижения уровня  $\beta$ -эндорфина в крови у больных ИБС с МС побудило к поиску корреляционных связей данного нейропептида с рядом показателей, характеризующих комплекс антропометрических, гормонально-метаболических и воспалительных факторов сердечно-сосудистого риска (табл. 6). Из данных таблицы видно, что уровень  $\beta$ -эндорфина имел сильную обратную корреляцию с уровнями кортизола, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и ТГ. Обратные корреляционные связи умеренной силы установлены с ОТ, концентрациями лептина, инсулина, уровнями ХС ЛПНП, ЛПНП-ок, а прямая корреляционная связь - с содержанием в крови ХС ЛПВП и активностью СОД.

Таблица 6. Корреляции ОТ и уровня  $\beta$ -эндорфина крови с исследованными показателями у больных ИБС с МС

Корреляционные пары	Коэффициент корреляции Спирмена (R)	Уровень р	Корреляционные пары	Коэффициент корреляции Спирмена (R)	Уровень Р
ОТ & Лептин	0,53	< 0,001	$\beta$ -эндорфин & Окружность талии	- 0,58	<0,001
ОТ & Инсулин	0,51	< 0,001	$\beta$ -эндорфин & Лептин	- 0,59	<0,001
ОТ & НОМА-IR	0,52	< 0,001	$\beta$ -эндорфин & Инсулин	- 0,56	<0,001
ОТ & Триглицериды	0,47	<0,001	$\beta$ -эндорфин & Триглицериды	- 0,82	<0,001
ОТ & ХС ЛПНП	0,56	<0,001	$\beta$ -эндорфин & ХС ЛПНП	-0,62	<0,001
ОТ & ЛПНП-ок	0,54	< 0,001	$\beta$ -эндорфин & ЛПНП-ок	- 0,60	<0,001
ОТ & ООС	0,55	< 0,001	$\beta$ -эндорфин & ИЛ-6	- 0,85	<0,001
ОТ & ИЛ-1бета	0,60	< 0,001	$\beta$ -эндорфин & ФНО- $\alpha$	- 0,83	<0,001
ОТ & ИЛ-6	0,58	< 0,001	$\beta$ -эндорфин & Кортизол	- 0,82	<0,001
ОТ & ИЛ-8	0,55	< 0,001	$\beta$ -эндорфин & ХС ЛПВП	0,63	<0,001
ОТ & ФНО- $\alpha$	0,60	< 0,001	$\beta$ -эндорфин & СОД	0,60	<0,001
ОТ & ИНФ- $\gamma$	0,53	< 0,001			
ОТ & АКТГ	0,61	< 0,001			
ОТ & Кортизол	0,57	< 0,001			
ОТ & Тревога	0,43	<0,001			
ОТ & Депрессия	0,38	0,002			
ОТ & ХС ЛПВП	-0,32	0,011			
ОТ & ОАА	-0,54	< 0,001			
ОТ & СОД	-0,54	< 0,001			
ОТ & ИЛ-4	-0,55	< 0,001			
ОТ & $\beta$ -эндорфин	-0,58	< 0,001			

Таким образом, результаты комплексного изучения факторов сердечно-сосудистого риска свидетельствуют о том, что сочетание ИБС и метаболического синдрома ассоциируется с наличием не только абдоминального ожирения, но и гиперлептинемии и инсулинорезистентности. Указанные метаболические расстройства потенцируют атерогенную дислипидемию, хроническое субклиническое воспаление, усиливают функционирование системы перекисного окисления липидов, ослабляют антиоксидантную защиту организма, способствуют развитию гиперкортизолизма, а также подавляют продукцию эндогенных опиоидных пептидов, что сопровождается развитием тревожно-депрессивных расстройств.

### **Гендерные особенности метаболического синдрома у больных ИБС**

Гендер-специфические особенности проявлений метаболического синдрома у больных ИБС, представленные в таблице 7, указывают на то, что у женщин по сравнению с мужчинами выше уровень лептина крови и индекс инсулинорезистентности, более высокая концентрация ХС ЛПНП и более низкий уровень ХС ЛПВП. У женщин на фоне более выраженного оксидативного стресса наблюдается более активная, нежели у мужчин, антиоксидантная защитная реакция, а цитокиновый профиль крови характеризуется более высокими значениями ИЛ-1бета, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-4. У лиц женского пола в условиях патологии отмечены также более выраженный гиперкортизолизм и более высокие уровни тревоги и депрессии.

*Таблица 7. Гендерные особенности пациентов с ИБС и МС*

Показатели	Муж.	Жен.	p
Лептин, нг/мл	20,5 (18,1;21,8)	35,1 (31,7;36,9)	<0,001
НОМА-IR, ед.	4,89 (4,57;5,23)	5,65 (5,32;5,90)	<0,001
Общий ХС ммоль/л	6,68 (6,44; 6,97)	6,75 (6,5; 7,04)	>0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,30 (4,27;4,37)	4,98 (4,86;5,06)	<0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,91 (0,86;0,95)	0,82 (0,75;0,89)	<0,001
Триглицериды, ммоль/л	2,72 (2,58; 2,76)	2,67 (2,61; 2,80)	>0,05
ООС, мкмоль/л	3,12 (3,0;3,21)	3,41 (3,29;3,47)	<0,001
ЛПНП-ок, нг/мл	127,4 (117,1;136,5)	150,3 (143,3; 158,9)	<0,001
ОАА, мкмоль/л	23,7 (19,5;26,0)	33,3 (27,3;36,7)	<0,001
СОД, нг/мл	0,28 (0,23;0,31)	0,45 (0,38;0,48)	<0,001
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	4,45 (4,02; 4,83)	5,58 (5,09; 5,91)	<0,001
ИЛ-6, пг/мл	9,84 (8,29; 11,38)	10,1 (8,54;11,26)	>0,05
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	20,5 (18,4; 22,7)	26,2 (22,3; 26,8)	<0,001



ИЛ-4, пг/мл	2,48 (2,28; 2,66)	3,01 (2,85; 3,24)	<0,001
Кортизол, мкг/дл	22,1 (20,5; 23,7)	24,9 (22,1; 26,2)	0,007
$\beta$ -эндорфин, мкг/мл	3,29 (2,89; 4,05)	3,0 (2,72; 3,83)	>0,05
Тревога, балл	55,8 (53,6; 61,2)	67,4 (62,3; 70,3)	<0,001
Депрессия, балл	72,5 (67,3; 74,9)	85,1 (83,4; 87,8)	<0,001

### Результаты медикаментозной и немедикаментозной коррекции факторов сердечно-сосудистого риска у больных ИБС с метаболическим синдромом

Через 3 месяца после лечения у больных ИБС с МС проводилась оценка динамики массы тела и окружности талии. В группе комбинированной терапии (СТ+Д+ЛТ) снижение массы тела после лечения составило в среднем  $3,9 \pm 0,3$  кг, в группе СТ –  $0,2 \pm 0,07$  кг ( $p=0,008$ ), а снижение величины ОТ – 3,8 см против 1,0 см ( $p=0,011$ ) соответственно.

На рисунке 1 представлена динамика уровня лептина крови в процессе различных вариантов терапии у больных ИБС с МС. Стандартная медикаментозная терапия по поводу ИБС не оказала достоверного влияния на гиперлептемию при метаболическом синдроме. Добиться статистически значимого изменения уровня лептина крови на 10-й и 90-й дни лечения оказалось возможным при дополнительном использовании в лечении больных даларгина и лазеротерапии. Так, на 90-й день лечения уровень лептина в группе СТ+Д оказался ниже его значения до лечения на 36,1%, в группе СТ+ЛТ - на 23,7%, но наиболее низкая концентрация лептина крови отмечена в группе СТ+Д+ЛТ – на 48,9% ниже исходного уровня ( $p<0,001$ ).

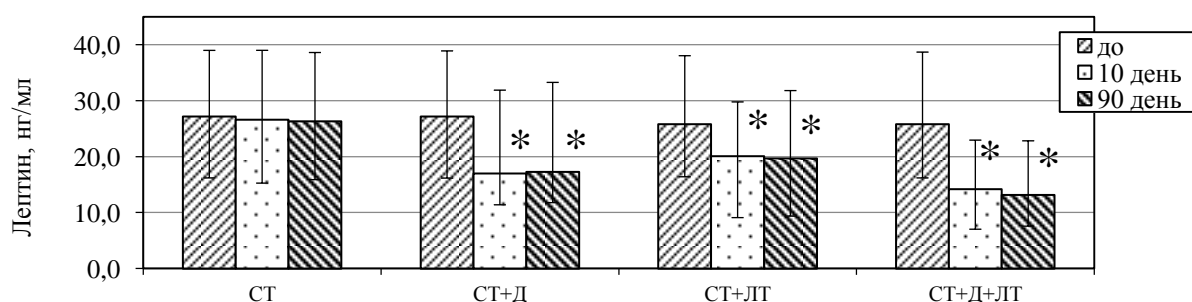


Рис. 1. Динамика уровня лептина крови у больных ИБС с МС при различных видах терапии (до лечения, после лечения – 10-й день, 90-й день)

Примечание: на рис. 1-7: \* -  $p<0,05$  при сравнении с исходным уровнем внутри группы

При анализе состояния инсулинорезистентности у больных ИБС с МС установлено, что после лечения (на 10-й и 90-й дни) все виды терапии способствовали её уменьшению, однако, в различной степени (рис. 2). Наибольшее снижение индекса НОМА-IR относительно исходного уровня до лечения было получено на 10-й и 90-й дни наблюдения в группе СТ+Д+ЛТ – соответственно на 52,5% - 52,3% ( $p < 0,001$ ), в группах СТ+Д и СТ+ЛТ уменьшение анализируемого показателя составило соответственно 38,2% - 38,8% и 36,8% - 36,6% ( $p < 0,001$ ), а наименьшее снижение зафиксировано на 10-й день лечения в группе СТ – на 8% ( $p = 0,02$ ).

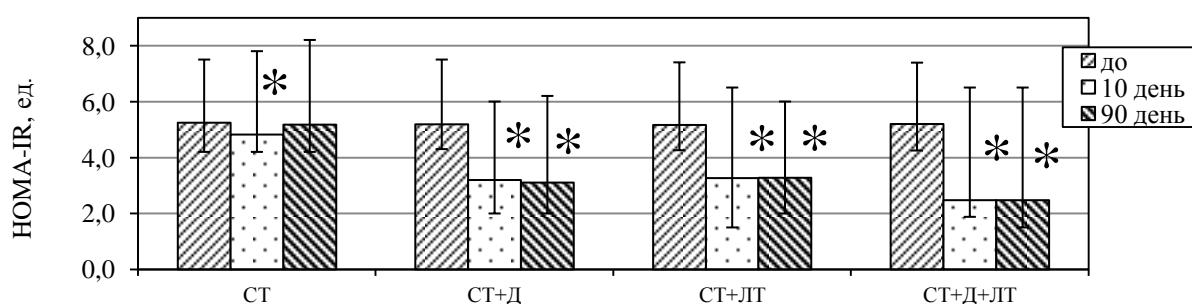
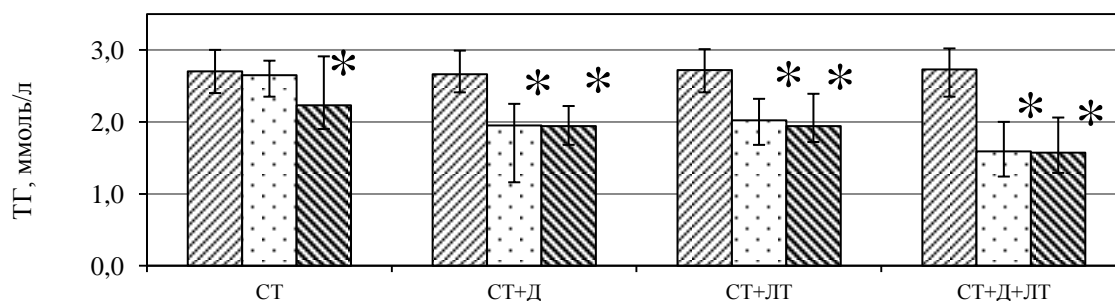


Рис. 2. Динамика индекса НОМА-IR у больных ИБС с МС при различных видах терапии (до лечения, после лечения – 10-й день, 90-й день)

Анализ динамики уровней липидного спектра крови у больных ИБС с МС при различных видах лечения, представленный на рисунке 3, показал, что через 3 месяца наблюдения во всех группах больных имело место достоверное снижение концентрации в крови триглицеридов: в группе СТ оно было наименьшим - на 17,4%, в группах СТ+Д и СТ+ЛТ равным - на 27,2%, в группе СТ+Д+ЛТ наибольшим – на 42,5% ( $p < 0,001$  относительно состояния до лечения).



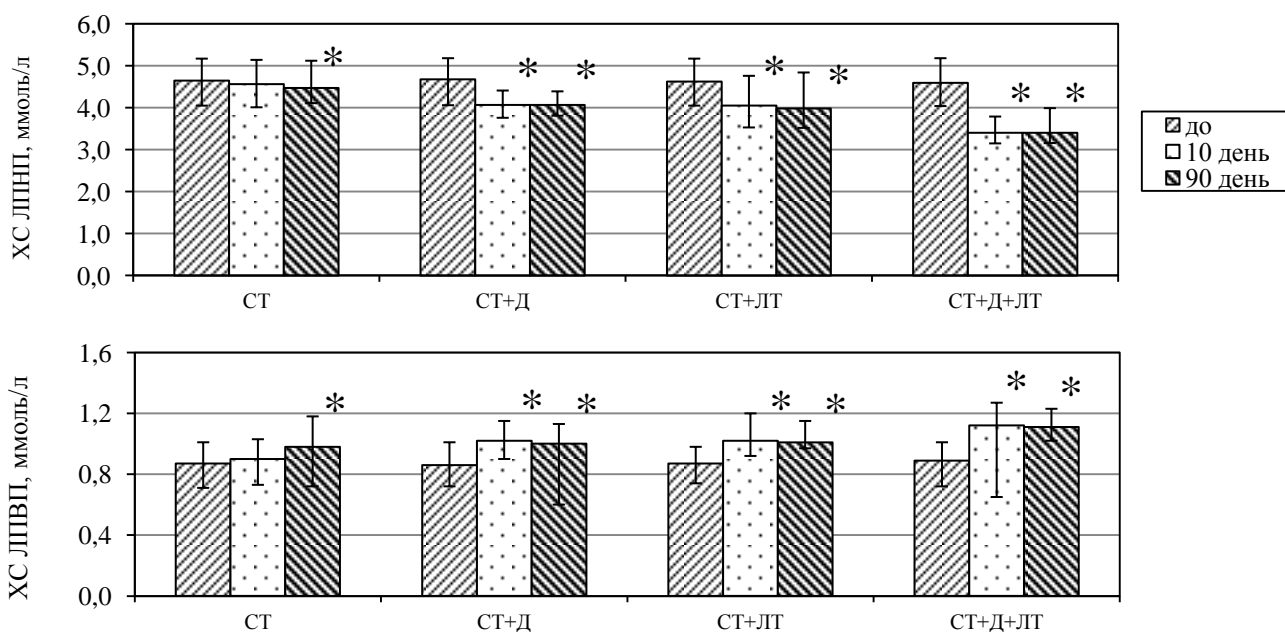


Рис. 3. Динамика липидного спектра крови у больных ИБС с МС при различных видах терапии (до лечения, после лечения – 10-й день, 90-й день)

Исследованиями установлено (рис. 3), что на 90-й день наблюдения в группе СТ наблюдалось снижение уровня ХС ЛПНП крови на 9,2% ( $p=0,019$ ), в группах СТ+Д и СТ+ЛТ - на 13,7% и 13,9% соответственно, но более значимый эффект, в сравнении со значением ХС ЛПНП до лечения, отмечен в группе комбинированной терапии (СТ+Д+ЛТ) - снижение на 24,8% ( $p<0,001$ ). Как видно из рисунка 3, исходный уровень ХС ЛПВП на 90-й день наблюдения в группе СТ повысился на 10,3% ( $p=0,019$ ), в двух других группах СТ+Д и СТ+ЛТ - на 17,4% и 20,7% соответственно, а в группе СТ+Д+ЛТ - на 27% относительно состояния до лечения ( $p<0,001$ ). При оценке результатов динамики концентрации в крови ХС ЛПНП и ХС ЛПВП в процессе различных видов терапии следует иметь в виду, что все пациенты с ИБС до начала исследования получали препараты из группы статинов и продолжали их получать на протяжении 3 месяцев наблюдения.

Рисунок 4 демонстрирует особенности динамики отдельных компонентов окислительного потенциала (ООС крови, окисленные ЛПНП) и антиоксидантной системы крови (ОАА, СОД) у больных ИБС с МС при различных вариантах лечения.

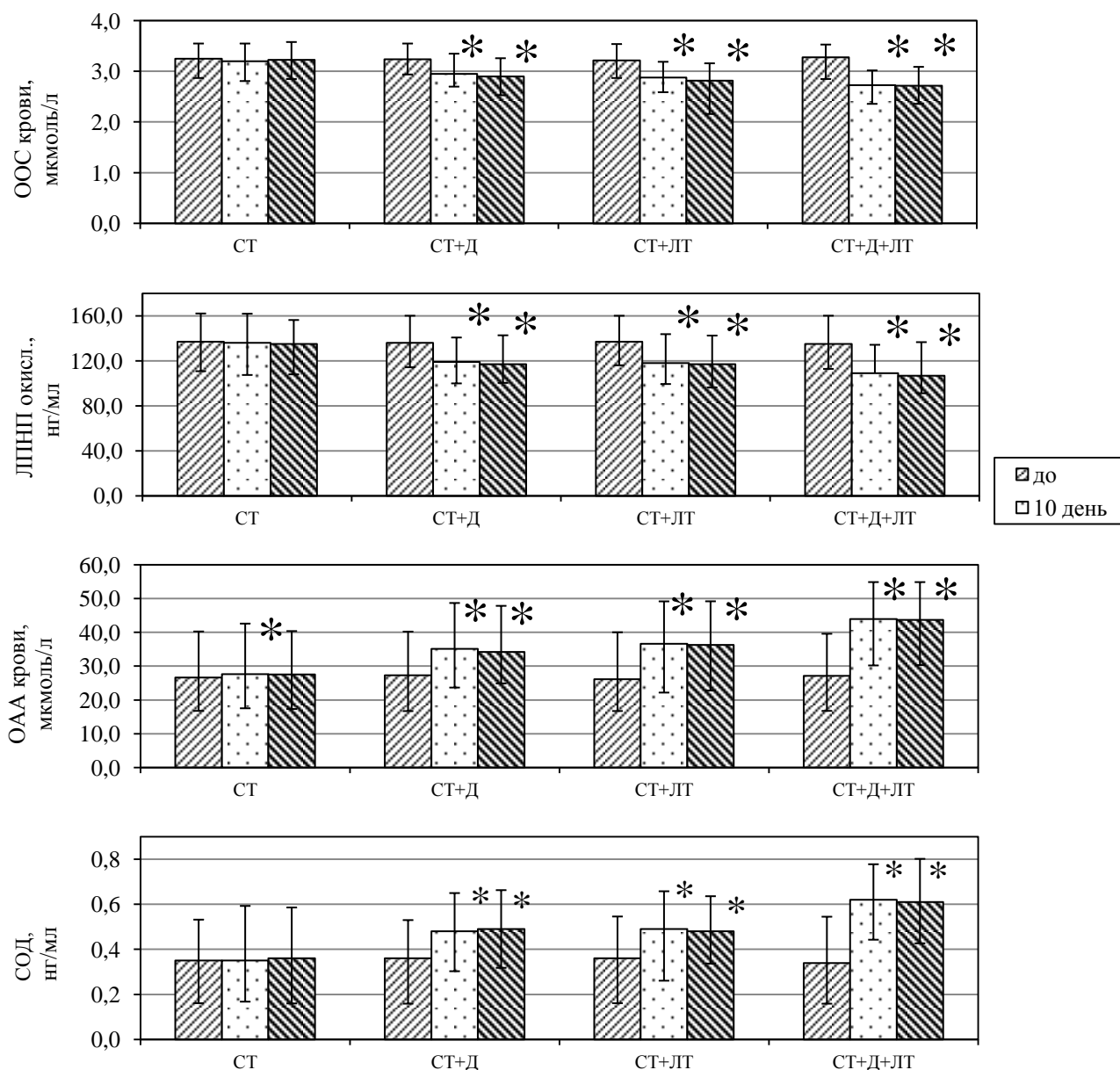
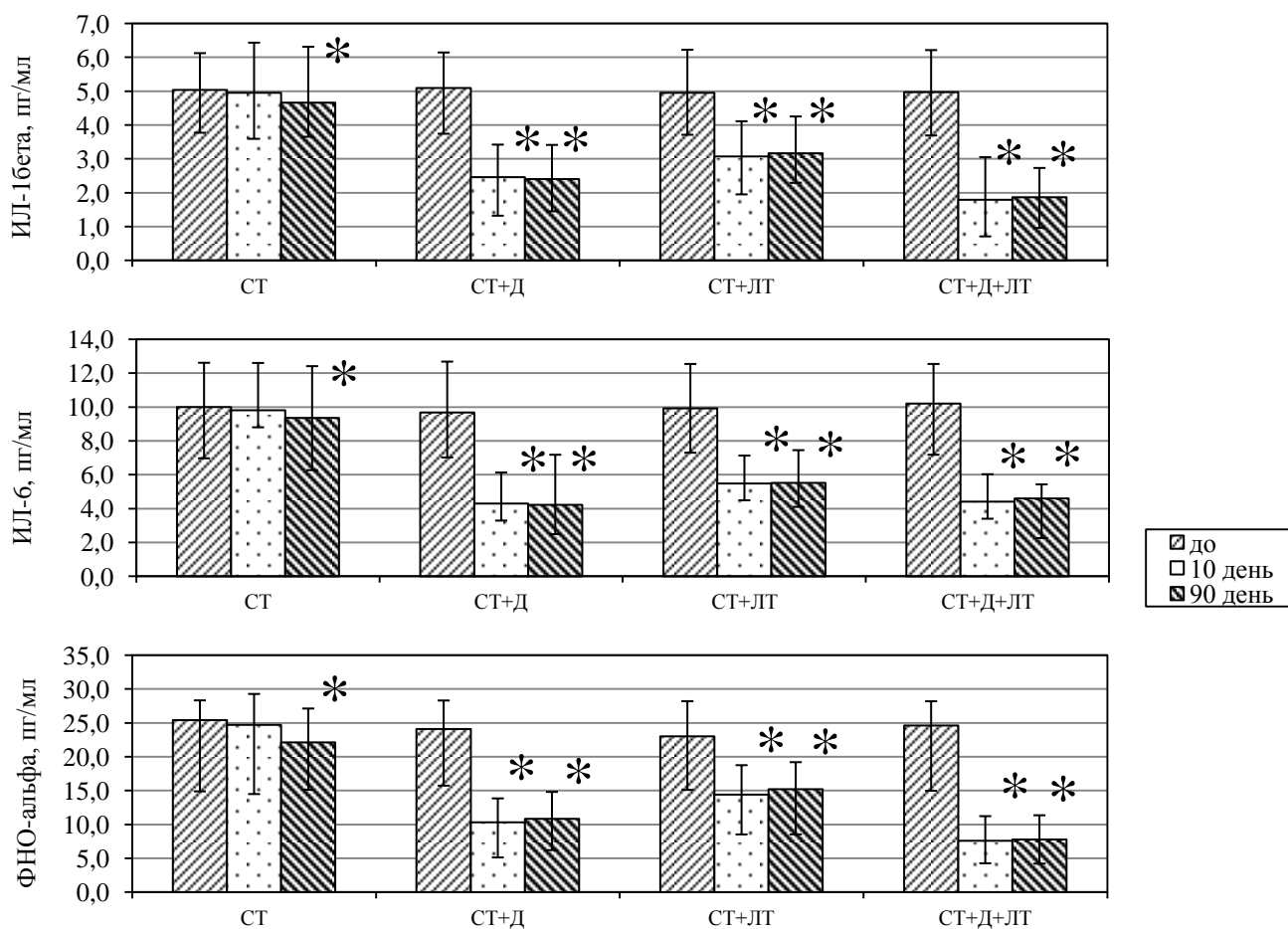


Рис. 4. Динамика показателей ПОЛ и антиоксидантной защиты у больных ИБС с МС при различных видах терапии (до лечения, после лечения – 10-й день, 90-й день)

При изучении окислительного потенциала крови у больных ИБС с МС установлено, что снижение исходного уровня ООС крови в группе СТ было статистически незначимым (рис. 4). Максимальное снижение значения ООС крови зафиксировано на 90-й день наблюдения в группе СТ+Д+ЛТ - на 17,1% ( $p < 0,001$ ), а в группах СТ+Д и СТ+ЛТ соответственно на 10,5% ( $p = 0,018$ ) и 12,4% ( $p < 0,001$ ) по отношению к значению ООС крови до лечения. Снижение исходного уровня ЛПНП-ок в группе СТ за время трехмесячного наблюдения не превышало 2,2% ( $p > 0,05$ ) (рис. 4), в группах СТ+Д и СТ+ЛТ оно составило

соответственно 14% и 14,7%, а в группе СТ+Д+ЛТ достигло 21% относительно состояния до лечения ( $p < 0,001$ ). За время 10-ти дневного лечения в стационаре ОАА крови в группе СТ повысилась на 3,8% ( $p = 0,038$ ), но к 90-му дню её изменение оказалось незначимым по отношению к исходному значению (рис. 4). Вместе с тем, в группе СТ+Д данный показатель повысился на 25,3%, в группе СТ+ЛТ – на 39,1%, а в группе СТ+Д+ЛТ – на 61,3% по отношению к исходному значению до лечения ( $p < 0,001$ ). Изменение уровня СОД в группе СТ было незначимым (рис. 4). В группах СТ+Д и СТ+ЛТ исходная концентрация фермента на 90-й день наблюдения повысилась на 36,5% и 33,4% соответственно, а в группе СТ+Д+ЛТ – на 78,3% относительно уровня СОД до лечения ( $p < 0,001$ ).

На рисунке 5 приведены сведения об изменениях в системе цитокинов с про- и противовоспалительным эффектом у больных ИБС с МС под влиянием разных видов терапии.



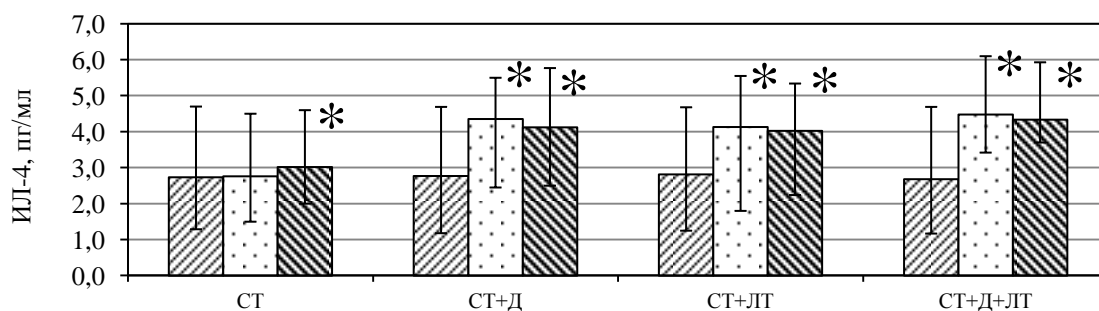


Рис. 5. Динамика уровней цитокинов крови у больных ИБС с МС при различных видах терапии (до лечения, после лечения – 10-й день, 90-й день)

На 90-й день наблюдения в группе СТ отмечено снижение уровня ИЛ-1бета на 7,4% ( $p=0,021$ ), в группе СТ+Д - на 52,8%, в группе СТ+ЛГ – на 36%, а в группе СТ+Д+ЛГ регистрировалось наиболее выраженное уменьшение уровня ИЛ-1бета – на 62,4% в сравнении с состоянием до лечения ( $p<0,001$ ). В группе СТ на 90-й день наблюдения установлено снижение концентрации ИЛ-6 на 6,1% ( $p=0,011$ ) (рис. 5), в группе СТ+Д - на 56,3%, в группе СТ+ЛГ – на 44,3%, в группе СТ+Д+ЛГ – на 57,5% относительно состояния до лечения ( $p<0,001$ ). Исходный уровень ФНО- $\alpha$ , как показано на рисунке 5, на 90-й день наблюдения в группе СТ снизился на 9,4% ( $p=0,028$ ), в группе СТ+Д – на 55%, в группе СТ+ЛГ – на 36,1%, в группе СТ+Д+ЛГ – на 68,3% по сравнению со значением ФНО- $\alpha$  до лечения ( $p<0,001$ ).

Уровень ИЛ-4 в группе СТ на 10-й день лечения не изменился ( $p>0,05$ ), однако, через 3 месяца стандартного лечения зафиксирован статистически значимый рост концентрации в крови ИЛ-4 - на 10,6% ( $p=0,019$ ), в группе СТ+Д - на 48,8%, в группе СТ+ЛГ – на 43,1%, а в группе СТ+Д+ЛГ – на 61,9% относительно состояния до лечения ( $p<0,001$ ).

На рисунке 6 отражено влияние различных лечебных методик на содержание в крови кортизола, исходно повышенного у больных ИБС с МС. В группе СТ за весь трехмесячный период наблюдения анализируемый показатель не претерпел статистически значимых изменений. В группе СТ+Д уровень кортизола снизился на 90-й день наблюдения на 23,9%, в группе

СТ+ЛТ – на 11,8%, в группе СТ+Д+ЛТ – на 26,1% по отношению к исходному уровню до лечения ( $p < 0,001$ ).

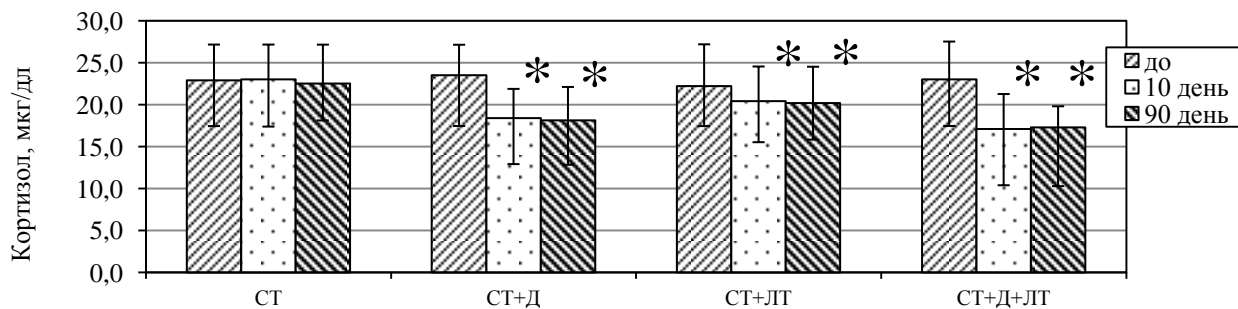
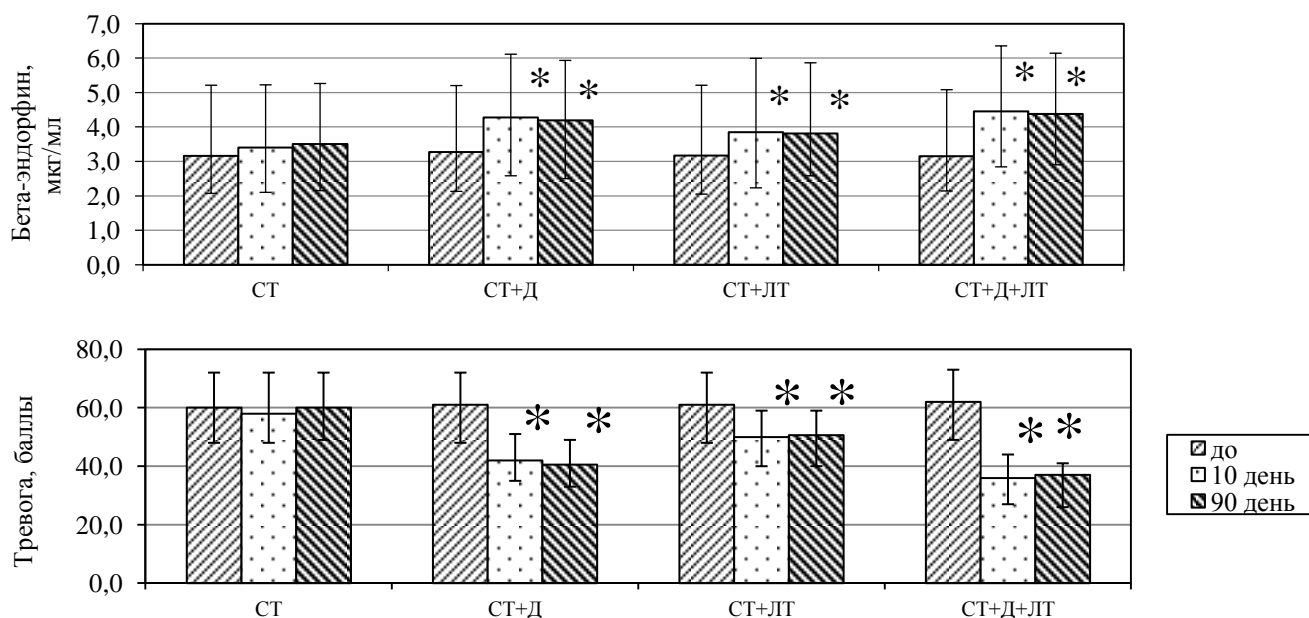


Рис. 6. Динамика уровня кортизола крови у больных ИБС с МС при различных видах терапии (до лечения, после лечения – 10-й день, 90-й день)

Следует отметить, что использованные в данном исследовании методы лечения, не связанные с заместительной гормональной терапией, не оказали влияния на недостаточность половых гормонов (андрогенный дефицит у мужчин и гипоэстрогемия у женщин) у больных ИБС с МС.

На рисунке 7 представлены изменения концентрации  $\beta$ -эндорфина крови и динамика психоэмоционального статуса у больных ИБС с МС при различных программах лечения.



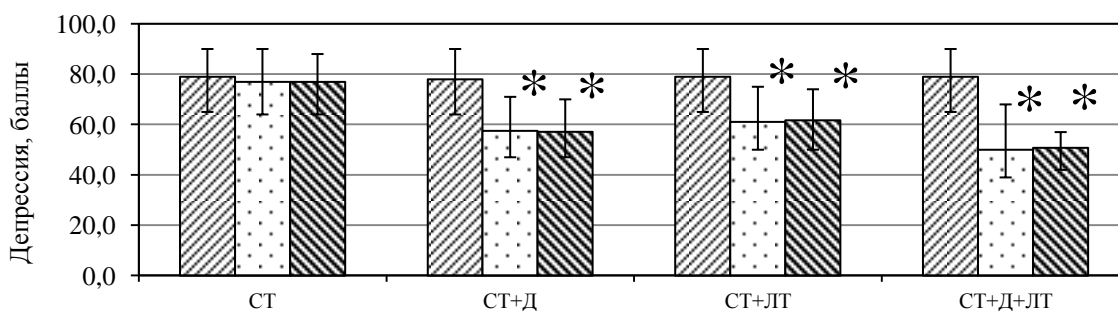


Рис. 7. Динамика уровня  $\beta$ -эндорфина крови, уровней тревоги и депрессии у больных ИБС с МС при различных видах терапии (до лечения, после лечения – 10-й день, 90-й день)

Исследования показали, что в группе СТ колебания исходного уровня  $\beta$ -эндорфина при данном виде лечения не достигли статистической значимости. На 90-й день наблюдения в группе СТ+Д содержание  $\beta$ -эндорфина в крови увеличилось на 32,6%, в группе СТ+ЛТ - на 20,3%, а максимальное повышение получено в группе СТ+Д+ЛТ - на 39% по отношению к исходному уровню до лечения ( $p < 0,001$ ).

Основываясь на наличии повышенных уровней тревоги и депрессии у больных ИБС с МС, нами проведен анализ разных вариантов лечения на выраженность аффективных расстройств у обследованных пациентов (рис. 7). Установлено, что в группе СТ исходный уровень тревоги за время лечения не изменился ( $p > 0,05$ ). Однако, в 3-х других группах больных ИБС с МС тревожность уменьшилась: через 3 месяца наблюдения в группе СТ+Д – на 32,6%, в группе СТ+ЛТ – на 17%, в группе СТ+Д+ЛТ – на 40,3% по отношению к состоянию до лечения ( $p < 0,001$ ). Уровень депрессии у больных группы СТ также не изменился ( $p > 0,05$ ) (рис. 7), но в группах СТ+Д, СТ+ЛТ и СТ+Д+ЛТ за аналогичный период наблюдения отмечено снижение данного показателя на 26,8%, 21,9%, и 35,8% соответственно по отношению к исходному уровню до лечения ( $p < 0,001$ ).

Сравнительный анализ гендерных особенностей больных ИБС с МС свидетельствует о наличии статистически значимых различий в динамике антропометрических параметров у мужчин и женщин в группе СТ+Д+ЛТ через



3 месяца наблюдения (рис. 8): у лиц женского пола имело место более выраженное снижение величины ОТ ( $p=0,023$ ) и ИМТ ( $p<0,05$ ).

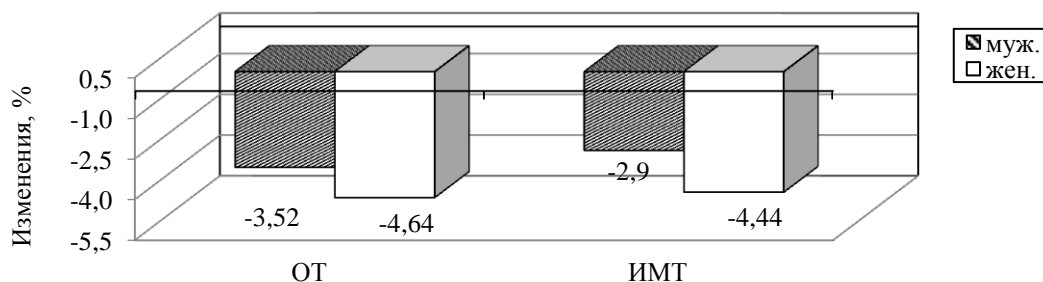


Рис. 8. Изменения антропометрических параметров у мужчин и женщин с ИБС и МС в группе СТ+Д+ЛГ через 3 месяца наблюдения (в процентах от исходных значений)

В ходе исследования было дифференцированно подвергнуто анализу влияние проводимой терапии на состояние инсулинорезистентности у мужчин и женщин (рис. 9). В группе СТ различия по данному показателю сохранялись как на 10-й, так и на 90-й дни наблюдения ( $p<0,05$ ). В остальных группах исходно отмечавшиеся гендерные различия при лечении становились статистически незначимыми (рис. 9).

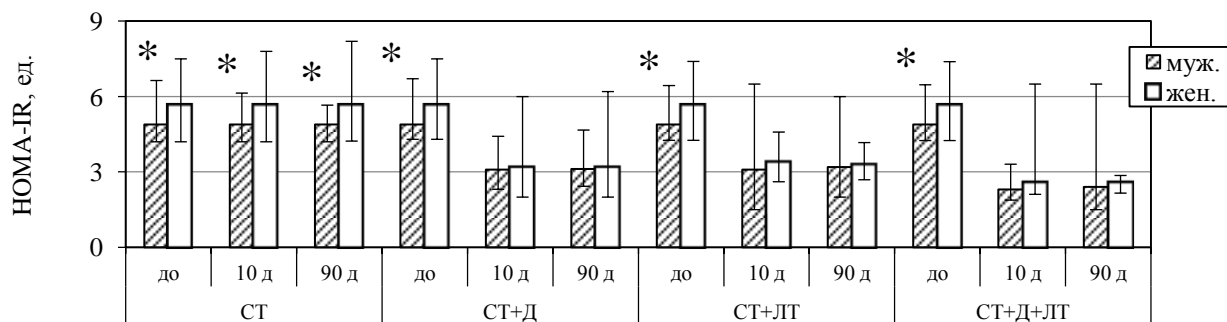


Рис. 9. Динамика индекса HOMA-IR у мужчин и женщин с ИБС и МС при различных вариантах лечения

*Примечание:* на рис. 9-11: \* -  $p<0,05$  при одномоментном сравнении между мужчинами и женщинами (до лечения, после лечения – 10-й день, 90-й день)

С гендерной точки зрения проводимая терапия по влиянию на состояние липидного обмена крови, в частности, на уровень ХС ЛПВП, оказалась значимой и эффективной в равной степени как у мужчин, так и у женщин, страдающих ИБС и МС (рис 10).

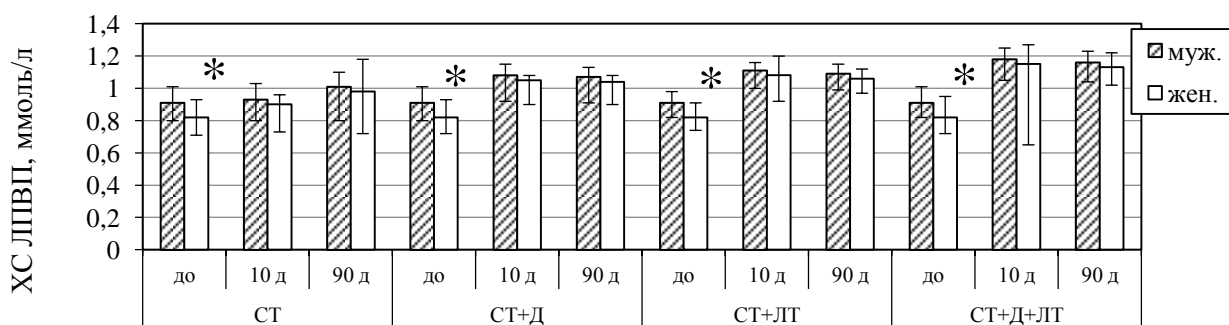
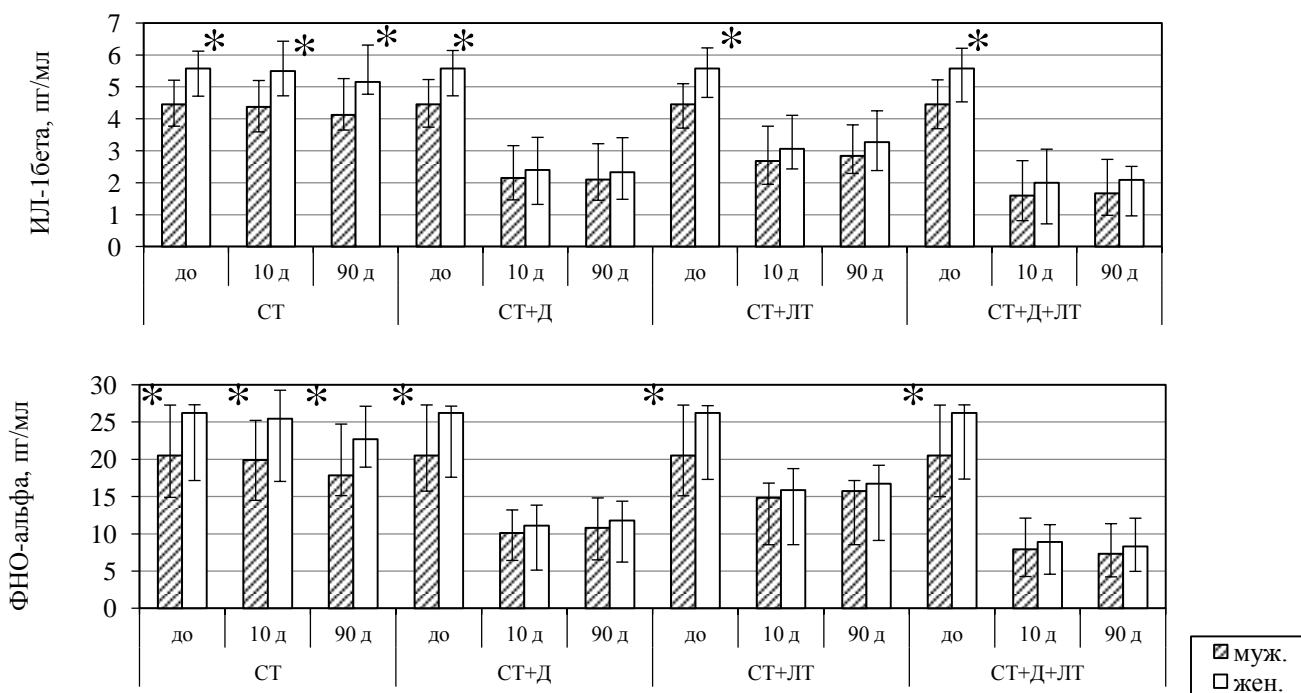


Рис. 10. Динамика уровня ХС ЛПВП крови у мужчин и женщин с ИБС и МС при различных вариантах лечения

Сравнительный анализ влияния предлагаемых программ лечения на цитокиновый спектр крови у мужчин и женщин представлен на рисунке 11.

Проведенные исследования свидетельствует о том, что в группе СТ различия по более высоким исходным уровням ИЛ-1бета, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4 у женщин по сравнению с лицами мужского пола сохранились на 10-й и 90-й дни наблюдения ( $p < 0,05$ ). Лечение больных в других 3-х группах - СТ+Д, СТ+ЛТ, СТ+Д+ЛТ показало, что гендерные отличия по уровням исследуемых интерлейкинов были в этих группах статистически незначимы ( $p > 0,05$ ) (рис. 11).



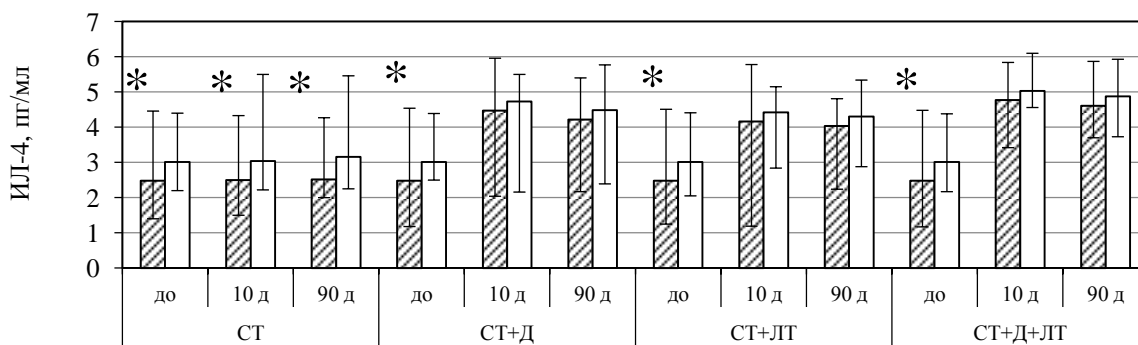


Рис. 11. Динамика уровней ИЛ-1бета, ФНО- альфа и ИЛ-4 крови у мужчин и женщин с ИБС и МС при различных вариантах лечения.

Сравнительная характеристика уровней лептина крови, ХС ЛПНП, кортизола, про- и антиоксидативных процессов, психоэмоционального статуса с учетом пола пациентов свидетельствует о том, что в процессе лечения во всех группах обследованных больных более высокий их уровень, как и до лечения, наблюдался у лиц женского пола.

### **Сравнение эффективности различных методов лечения больных ИБС с метаболическим синдромом**

При анализе эффективности сравниваемых лечебных методик установлено, что СТ, назначаемая больным ИБС с МС, уменьшает атерогенный потенциал крови за счет снижения уровней общего ХС, ТГ, ХС ЛПНП и повышения уровня ХС ЛПВП, но при этом не оказывает влияния на такой компонент МС, как абдоминальное ожирение, слабо корригирует инсулинорезистентность, а также отдельные факторы риска и патогенетические механизмы развития ИБС (хроническое субклиническое воспаление, система перекисного окисления липидов), не снимает напряженности в функционировании гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и нейропсихосоматического состояния.

Дополнительное включение даларгина, либо НИЛИ в стандарт лечения больных ИБС с МС позволило установить более эффективное, по сравнению со стандартной терапией, влияние каждой из исследуемых терапевтических методик на анализируемые компоненты МС, факторы риска и патогенетические механизмы развития ИБС. Так, использование даларгина в большей степени снижает повышенные уровни лептина крови, кортизола,  $\beta$ -эндорфина, уровни

тревоги и депрессии, оказывает более выраженное модулирующее действие на цитокиновый статус крови по сравнению с лазеротерапией. Терапия с применением НИЛИ, в свою очередь, обладает бóльшим нивелирующим воздействием на уровни общего ХС и ХС ЛПВП, оксидативный потенциал крови (ООС) и отдельные компоненты антиоксидантной системы (ОАА). Одновременное использование в лечении больных ИБС с МС даларгина и лазеротерапии по предлагаемой нами комбинированной методике максимально усиливает влияние СТ на изучаемые патогенетические факторы, а именно: уменьшает атерогенность крови за счет снижения уровней общего ХС, ТГ, ХС ЛПНП и повышения уровня ХС ЛПВП, снижает уровень лептина крови, инсулинорезистентность, ослабляет выраженность оксидативного стресса и усиливает антиоксидантную защиту крови, тормозит выработку провоспалительных цитокинов и увеличивает активность противовоспалительного интерлейкина-4, уменьшает избыточную активность гормональной системы «гипофиз-надпочечники», повышает продукцию  $\beta$ -эндорфина крови и ослабляет выраженность тревожно-депрессивных расстройств.

Анализ эффективности проводимой терапии в гендерном аспекте показал, что используемые комплексные терапевтические методики в одинаковой степени корригируют уровень лептина крови, оксидативный стресс, антиоксидантный потенциал, гормональные нарушения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, уровни тревоги и депрессии у мужчин и женщин, страдающих ИБС и МС. При этом воздействие предлагаемых схем лечения на состояние инсулинорезистентности, атерогенность крови, хроническое субклиническое воспаление и ожирение, в том числе абдоминальное, вызывает более выраженный эффект у лиц женского пола.

Важной особенностью комбинированной терапии являлось быстрое наступление описанных выше лечебных эффектов, в среднем на 10 день лечения (за исключением абдоминального ожирения), а также установленное пролонгированное действие предлагаемых медикаментозных (даларгин) и

немедикаментозных воздействий (лазеротерапия). Учет возможных побочных явлений от применения данных методик при ведении пациентов с ИБС и МС показал, что при проведении сеансов лазеротерапии осложнений и побочных эффектов зарегистрировано не было. Интраназальное введение даларгина лишь в единичных случаях (2 на 60 больных или 3,2%) сопровождалось кратковременным чувством заложенности носа, не требовавшим отмены препарата. Следует подчеркнуть, что комбинированный метод лечения больных ИБС и МС с одновременным использованием интраназального введения даларгина, НИЛИ и на фоне стандартной терапии позволяет максимально сократить сроки пребывания больных в стационаре - в среднем на 2-3 койко/дня, что свидетельствует о его высокой экономичности в отличие от других терапевтических схем, в частности, стандартной терапии.

#### **Влияние различных видов терапии на клинические исходы заболевания у больных ИБС с метаболическим синдромом**

Для оценки влияния различных видов лечения на клинические исходы заболевания проводились наблюдения за больными ИБС с метаболическим синдромом, включенными в исследование, на протяжении 12 месяцев. В качестве конечных точек использовались следующие события: смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, реваскуляризация миокарда, госпитализация по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, а также комбинированная конечная точка, включающая сердечно-сосудистую смерть, острые коронарные события и госпитализацию. Исходы удалось проследить у 61 пациента группы СТ, 59 – группы СТ+Д, 58 – группы СТ+ЛТ, 61 – группы СТ+Д+ЛТ. За 12 месяцев выбыло из исследования 8 человек (3,2%). Причины выбытия: потеря контакта – 4 случая, смена места жительства - 2 случая, отказ от продолжения наблюдения - 2 случая (один – через 4 месяца, другой – через 6 месяцев).

Частота неблагоприятных клинических событий в группах наблюдения больных ИБС с МС за 12 месяцев представлена на рисунке 12.

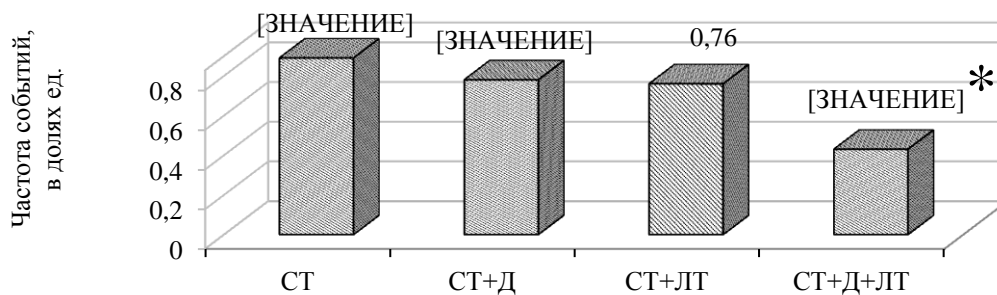


Рис. 12. Частота неблагоприятных клинических событий в группах больных ИБС с МС за 12 месяцев

Примечание: \* - различия с группой СТ значимы при  $p < 0,001$

Достоверное снижение частоты кумулятивной конечной точки (выраженной в долях от единицы) наблюдалось в группе комбинированной терапии (СТ+Д+ЛТ) при сравнении с результатами лечения больных ИБС с метаболическим синдромом в группе СТ ( $p < 0,001$ ).

### Заключение

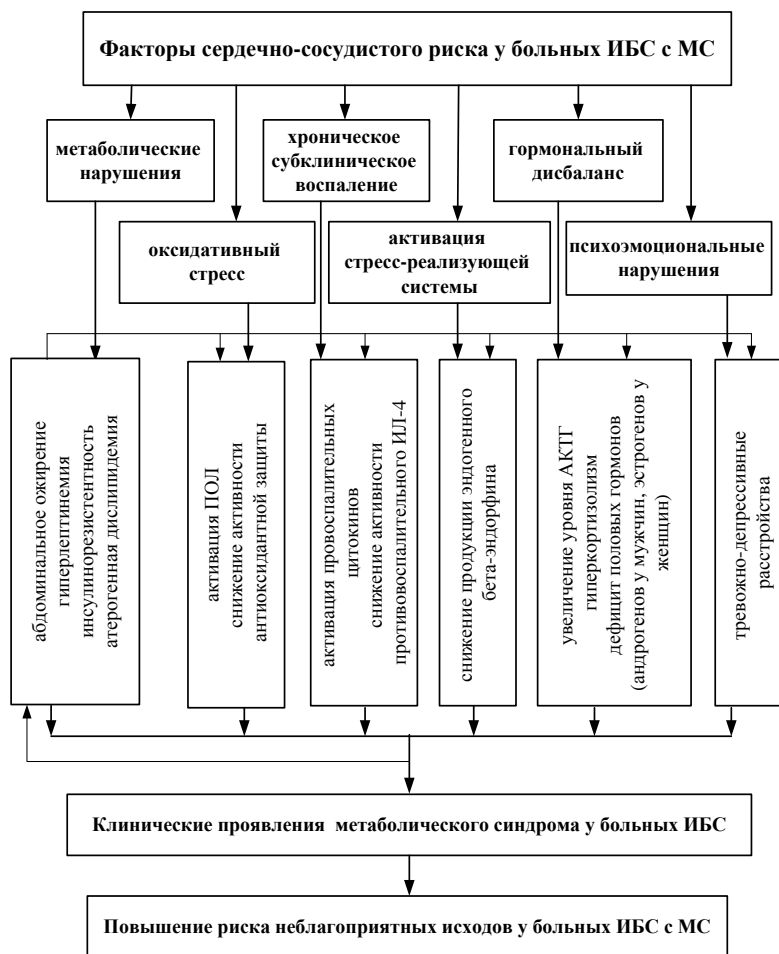
Особенность настоящей работы состояла в изучении целого комплекса клинико-лабораторных показателей, характеризующих степень сердечно-сосудистого риска у больных ИБС с общим и абдоминальным ожирением, что явилось обоснованием для последующей выработки патогенетических принципов коррекции указанных факторов. Анализ полученного фактического материала позволил заключить, что важным повреждающим фактором в развитии ИБС у обследуемой категории больных является абдоминальное ожирение, которое играет существенную роль в амплификации факторов риска данного заболевания. Ожирение, прежде всего, потенцирует атерогенез вследствие накопления в организме триглицеридов, ХС ЛПНП и снижения уровня ХС ЛПВП, повышения активности компонентов прооксидантной системы на фоне нарастающего ослабления системы антиоксидантной защиты, усиленной продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1бета, -6, -8, ФНО- $\alpha$  и ИНФ- $\gamma$ ) и снижения активности противовоспалительного ИЛ-4 с развитием выраженного субклинического воспаления. Установленная в процессе обследования больных ИБС с признаками метаболического синдрома гиперлептинемия замыкает причинно-следственные отношения при ожирении в «порочный круг».

В данном исследовании наряду с уже известными в научной литературе причинно-следственными отношениями выявлены и новые механизмы потенцирования атерогенеза при ожирении, которые открывают дополнительные пути к усилению факторов риска в развитии ИБС и через которые можно будет влиять на формирование тяжести этого заболевания. Так установлено, что при ИБС, протекающей в условиях ожирения, имеет место снижение содержания в крови уровня  $\beta$ -эндорфина, что приводит к развитию у больных тревожного и депрессивного состояния. Вместе с тем, известно, что  $\beta$ -эндорфин является основным звеном нативной опиатной противоболевой, антиноцицептивной системы (Новицкий В.В., 2015). Снижение выработки в организме опиатных субстанций, в том числе и  $\beta$ -эндорфина, по литературным данным, сопровождается повышением активности симпатической системы (Коста Э. и соавт., 1981; Розен В.Е., 1984; Фелиг П., 1995; Осадчий О.Е. и соавт., 1998; Шимоловский Н.Л., 2000; Лишманов Ю.Б., 2002), а это, в свою очередь, стимулирует гипофиз-надпочечниковую систему, что и было нами установлено в процессе обследования больных ИБС с МС, то есть в условиях ожирения нарастает активность стресс-реализующей системы организма. В сформировавшейся цепи патологических реакций увеличение выработки АКТГ стимулирует продукцию глюкокортикоидов, которые, с одной стороны, усиливают общее ожирение за счет стимуляции глюконеогенеза с последующей гипергликемией, усилением синтеза триацилглицеролов и липогенеза, а с другой стороны, уменьшают окисление жирных кислот в печени в связи с увеличением в ней гликогена. Обращает на себя внимание и тот факт, что глюкокортикоиды, как известно, обладают мощным катаболическим действием (Литвицкий П.Ф., 2015), то есть разрушают белки организма и тормозят образование новых, включая клеточные гормональные рецепторы, в том числе, возможно, и специфические лептиновые рецепторы. Это обстоятельство косвенно подтверждается развитием гиперлептинемии при метаболическом синдроме у обследуемых больных с ИБС. Лептин же в нормальных условиях, как известно, снижает аппетит, уменьшает потребление пищи, увеличивает

расход энергии и, таким образом, тормозит процесс ожирения (Аметов А.С. и соавт., 2001).

В обобщенном виде установленная нами роль абдоминального ожирения как пускового звена, усиливающего комплекс факторов сердечно-сосудистого риска при ИБС, наглядно представлена на схеме 1.

Схема 1. Факторы сердечно-сосудистого риска у больных ИБС с МС



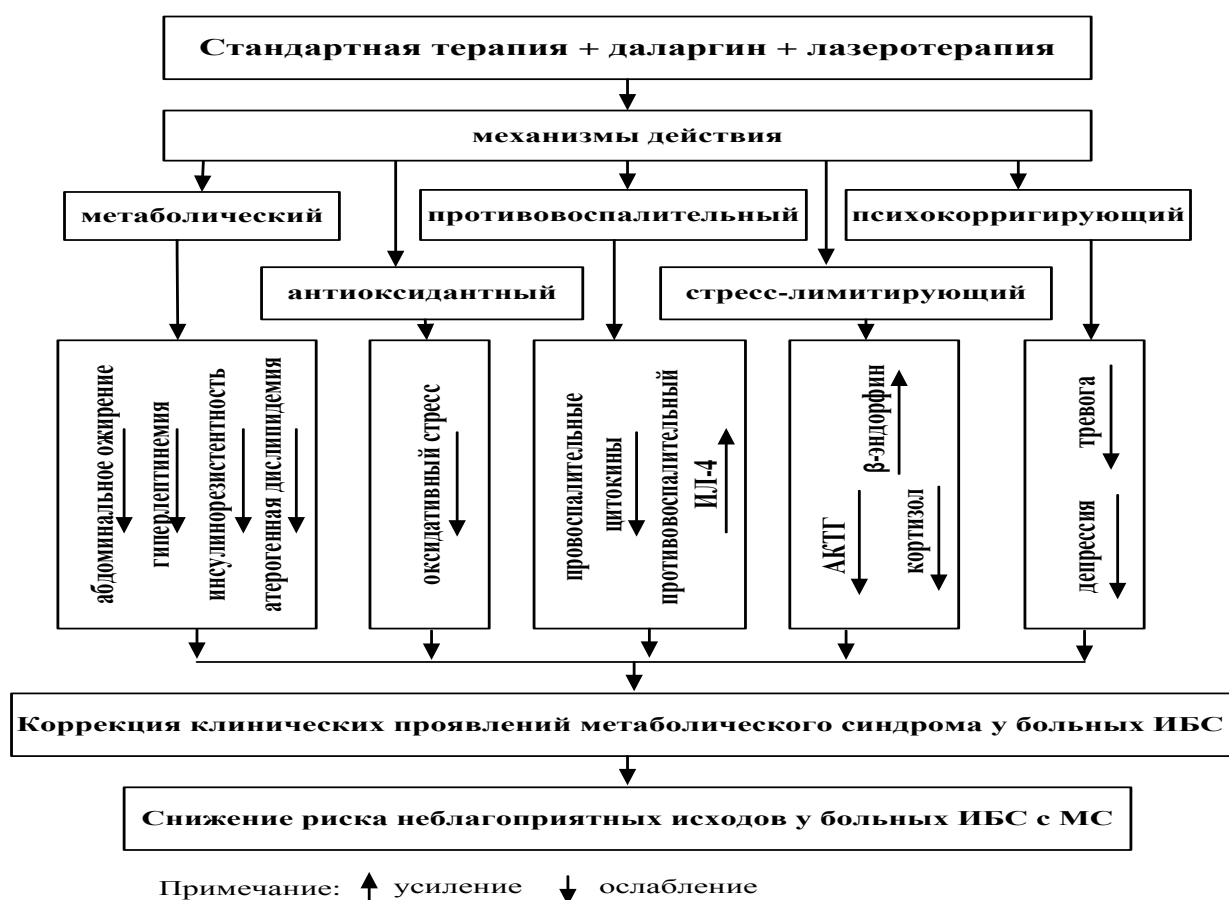
Предлагаемый в настоящем исследовании комплексный метод лечения больных с ИБС и МС снижает активность исследуемых факторов сердечно-сосудистого риска. Установлено, что в наибольшей степени ослабить гиперлептемию и инсулинорезистентность, повысить эффективность коррекции дислипидемии, интенсивности липидной пероксидации и выработки провоспалительных цитокинов, уменьшить продукцию кортизола и АКГГ, усилить активность стресс-лимитирующей системы, нивелировать проявления тревожно-депрессивных расстройств удастся с помощью дополнительного



включения в стандарт лечения больных ИБС с сопутствующим метаболическим синдромом даларгина или лазеротерапии, и, особенно, их комбинации.

Возможные механизмы лечебного действия даларгина и лазерной терапии в комплексе с традиционным лечением у больных ИБС с МС отражает схема 2.

Схема 2. Лечебные эффекты коррекции факторов сердечно-сосудистого риска у больных ИБС с МС



### Перспективы дальнейшей разработки темы:

1. Необходимо продолжить изучение особенностей течения и неблагоприятных исходов ИБС, протекающей на фоне метаболического синдрома, особенно в контексте с выявленными в работе механизмами потенцирования атерогенеза при абдоминальном ожирении. Прицельное воздействие на факторы риска или их комбинации откроет дополнительные

терапевтические пути, через которые можно будет влиять на формирование тяжести и исходы этого заболевания.

2. Учитывая полученные данные о том, что в наибольшей степени ослабить гиперлептинемию и инсулинорезистентность, повысить эффективность коррекции дислипидемии, интенсивности липидной пероксидации и выработки провоспалительных цитокинов, уменьшить продукцию кортизола и АКТГ, усилить активность стресс-лимитирующей системы, нивелировать проявления тревожно-депрессивных расстройств удастся с помощью разработанных новых подходов к лечению, важным представляется как продолжение более детального изучения данного вопроса, так и целесообразность поиска других дополнительных подходов к ведению пациентов для осуществления персонализирующей терапии.

3. Продолжить изучение эффективности и целесообразности разработанного методологического подхода в рамках ведения больных с сочетанной патологией других органов и систем (пищеварительной, эндокринной и др.) в связи с единством патогенетических механизмов.

4. Необходимо в дальнейшем более детально исследовать участие лептина и эндогенных пептидов в механизмах атерогенеза при абдоминальном ожирении, уточнить степень влияния гиперлептинемии и дефицита  $\beta$ -эндорфина в патогенезе дислипидемии у пациентов с ИБС и метаболическим синдромом.

5. С учетом полученных данных о гендерных особенностях метаболического синдрома у больных ИБС представляется перспективным более углубленное изучение данного вопроса с разработкой методик дифференцированной коррекции факторов сердечно-сосудистого риска с учетом пола пациента.

6. Важно дальнейшее изучение возможностей применения даларгина и других аналогов опиоидных регуляторных пептидов в сочетании с лазеротерапией для коррекции факторов сердечно-сосудистого риска у больных ИБС с МС с целью определения оптимальной длительности лечения, изучения механизмов потенцирования лечебных эффектов данных методик, а также их

комбинации со стандартными медикаментозными способами лечения больных ИБС.

### **Выводы**

1. Наличие метаболического синдрома у больных ИБС повышает сердечно-сосудистый риск за счет общего и абдоминального ожирения, сопряженного с гиперлептинемией, инсулинорезистентностью, атерогенной дислипидемией (гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, повышение уровня ХС ЛПНП и снижение уровня ХС ЛПВП).

2. Ассоциация ИБС и метаболического синдрома характеризуется усилением оксидативного потенциала крови (ООС, окисленные ЛПНП) и ослаблением активности компонентов антиоксидантной системы (ОАА, СОД).

3. У больных ИБС с сопутствующим метаболическим синдромом установлено увеличение продукции провоспалительных цитокинов – ИЛ-1бета, -6, -8, ФНО- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$  на фоне снижения уровня противовоспалительного ИЛ-4.

4. Показано, что у больных ИБС с метаболическим синдромом имеют место гиперреактивность оси «гипофиз-надпочечники» с повышением выработки кортизола, АКТГ, выраженное угнетение стресс-лимитирующей системы организма с ослаблением продукции эндогенного  $\beta$ -эндорфина, дефицит половых гормонов (эстрогенов у женщин и андрогенов у мужчин), наблюдаются тревожно-депрессивные расстройства.

5. Установлены гендер-специфические особенности метаболического синдрома у больных ишемической болезнью сердца: у женщин, по сравнению с мужчинами, более выражены общее и абдоминальное ожирение, более высокие уровни лептина крови и индекса инсулинорезистентности, более высокий уровень ХС ЛПНП и более низкий уровень ХС ЛПВП крови, наибольшая активность оксидативного стресса (ООС крови, окисленные ЛПНП) и антиоксидантной защитной реакции (ОАА крови, СОД), более высокая провоспалительная (ИЛ-1бета и ФНО- $\alpha$ ) и противовоспалительная (ИЛ-4) активность, более выраженный гиперкортизолизм и тревожно-депрессивные расстройства.

6. Стандартная медикаментозная терапия, применяемая при лечении больных хроническими формами ИБС с сопутствующим метаболическим синдромом, не устраняет гиперлептинемию и проявления оксидативного стресса, нейроэндокринные нарушения и тревожно-депрессивные расстройства, слабо корригирует инсулинорезистентность, атерогенную дислипидемию, хроническое субклиническое воспаление.

7. Разработан и апробирован комплекс лечебных мероприятий, снижающий сердечно-сосудистый риск у больных ИБС с сопутствующим метаболическим синдромом, включающий наряду с модификацией образа жизни и стандартной медикаментозной терапией дополнительное интраназальное применение даларгина и низкоинтенсивное лазерное облучение крови с использованием надвенозного доступа.

8. Включение даларгина, НИЛИ в комплекс стандартной медикаментозной терапии у больных ИБС с метаболическим синдромом сопровождается нивелированием метаболических факторов сердечно-сосудистого риска с ослаблением лептинорезистентности, инсулинорезистентности, атерогенной дислипидемии.

9. Комплексное лечение с применением даларгина, НИЛИ на фоне стандартной терапии у больных ИБС с метаболическим синдромом приводит к снижению выраженности оксидативного стресса (ООС крови, окисленные ЛПНП) и повышению активности антиоксидантной системы (ОАА крови, СОД).

10. Лечебная методика с дополнительным использованием даларгина, НИЛИ в стандарте лечения больных ИБС с метаболическим синдромом оказывает корригирующее влияние на проявления хронической субклинической воспалительной активности у этой категории больных, снижая уровень провоспалительных цитокинов - ИЛ-1бета, -6, -8, ФНО- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$  и повышая уровень противовоспалительного цитокина - ИЛ-4.

11. Комбинация стандартной терапии с даларгином, НИЛИ активирует стресс-лимитирующую систему организма больных ИБС с метаболическим

синдромом путем стимуляции выработки  $\beta$ -эндорфина и торможения активности компонентов «гипофиз-надпочечниковой» оси (кортизол, АКТГ), что сопровождается ослаблением тревожно-депрессивных расстройств.

12. Наибольшая терапевтическая эффективность установлена при совместном использовании у больных ИБС с метаболическим синдромом комбинации стандартной терапии с медикаментозным (даларгин) и немедикаментозным (низкоинтенсивное лазерное излучение) воздействиями, что в итоге сопровождается выраженной и пролонгированной коррекцией всех изученных факторов сердечно-сосудистого риска (метаболических, оксидативных, воспалительных, психонейрогормональных), сокращает сроки пребывания больных в стационаре в среднем на 2-3 койко-дня и способствует улучшению клинических исходов заболевания со снижением частоты развития нестабильной стенокардии на 46,7% и частоты повторной госпитализации по поводу сердечно-сосудистых причин на 30% в сравнении со стандартной терапией.

### **Практические рекомендации**

1. При установлении диагноза ишемической болезни сердца необходимо проведение обследования пациентов с целью раннего целенаправленного выявления метаболических нарушений. В качестве скрининга может быть использована простая и легко выполняемая методика измерения окружности талии для определения наличия абдоминального типа ожирения с учетом пола пациента.

2. При наличии абдоминального ожирения пациентам следует проводить исследование липидного профиля крови (общий ХС, триглицериды, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП), уровня глюкозы крови, инсулина с расчетом индекса инсулинорезистентности НОМА-IR и изучение выраженности аффективных расстройств с помощью оценочных шкал.

3. Ведение пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца на фоне метаболического синдрома, должно предусматривать назначение не только стандартной медикаментозной терапии, но и коррекцию образа жизни –

снижение избыточной массы тела путем диетических мероприятий и назначения дозированных физических нагрузок.

4. Для коррекции факторов сердечно-сосудистого риска, связанных с метаболическим синдромом (абдоминальное ожирение, гиперлептинемия, инсулинорезистентность, дислипидемия, повышенная активность системы перекисного окисления липидов и хронического субклинического воспаления, психонейрогормональные расстройства), в стандартное лечение больных ИБС рекомендуется дополнительное включение даларгина и лазеротерапии. Даларгин назначается интраназально по 1 мг 2 раза в день в течение 10 дней, 3 курса с интервалом 1 месяц. Лазеротерапия осуществляется с помощью полупроводникового терапевтического аппарата, генерирующего излучение с длиной волны 0,63 мкм и мощностью на конце световода 2,5 мВт, курс терапии предусматривает 10 процедур по 30 минут ежедневно. Более целесообразно комбинированное одновременное использование даларгина и лазеротерапии.

5. Предлагаемый метод терапии, сочетающий даларгин и низкоинтенсивное лазерное излучение на фоне стандартного лечения, практически лишен побочных реакций и осложнений (при соблюдении правил проведения процедур), легко выполняем, доступен и может использоваться в лечебных учреждениях системы здравоохранения.

#### **Список публикаций**

1. **Донцов А.В. Влияние различных видов терапии на уровень лептина у больных ИБС с метаболическим синдромом / А.В.Донцов // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2012. – Т. 11, № 4. – С. 952-955.**
2. **Донцов А.В. Возможности даларгина в лечении больных ИБС / А.В.Донцов // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. XIX, № 3. – С. 159-161.**
3. **Донцов А.В. Низкоинтенсивное лазерное излучение в лечении больных ишемической болезнью сердца с метаболическим синдромом / А.В.Донцов // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. XIX, № 4. – С. 144-147.**
4. **Донцов А.В. Влияние даларгина и низкоинтенсивной лазеротерапии на уровень лептина у больных ИБС с метаболическим синдромом / А.В.Донцов //**

Кардиоваскулярная терапия и профилактика: научно-практический рецензируемый медицинский журнал. – Москва, 2013. – № 12. – С. 60.

5. Донцов А.В. Влияние даларгина на уровень провоспалительных цитокинов при метаболическом синдроме / А.В.Донцов //Юбилейный XX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: тезисы докладов. – Москва, 2013. – С. 58.
6. Донцов А.В. Влияние даларгина и лазеротерапии на гормональные нарушения при метаболическом синдроме / А.В.Донцов // Аллергология и иммунология. – 2013. – Т.14, № 3. – С. 218-219.
7. **Донцов А.В. Возможности коррекции липидной пероксидации при метаболическом синдроме / А.В.Донцов // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. - 2013. - Т. 12, № 2. - С. 548-552.**
8. Донцов А.В. Возможности коррекции уровней цитокинов у больных ИБС с метаболическим синдромом / А.В.Донцов // Аллергология и иммунология. – 2013. - Т.14. № 2. - С. 133.
9. Донцов А.В. Гендерные аспекты нарушений углеводного обмена при метаболическом синдроме / А.В.Донцов // Профилактическая медицина. – Москва, 2013. – Т. 16, № 2 (выпуск 2). – С. 36-37.
10. **Донцов А.В. Гендерные различия гормонального профиля у больных ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом / А.В.Донцов // Вестник Российского государственного медицинского университета» (РГМУ). - 2013. - № 4. - С. 10-12.**
11. **Донцов А.В. Даларгин в коррекции тревожно-депрессивных расстройств у больных с метаболическим синдромом / А.В.Донцов // Фармация. - 2013. - № 6. - С. 44-46.**
12. **Донцов А.В. Комплексная коррекция дислипидемии у больных ИБС с метаболическим синдромом / А.В. Донцов // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. - 2013. - № 25 (168). Выпуск 24. - С. 145-149.**
13. **Донцов А.В. Коррекция оксидативного стресса при метаболическом синдроме с помощью лазеротерапии / А.В.Донцов // Лечебное дело. - 2013. - №4. - С. 51-55.**
14. Донцов А.В. Корреляция тревожно-депрессивных расстройств с показателями углеводного обмена у больных ИБС с метаболическим синдромом / А.В.Донцов //

- VIII Национальный конгресс терапевтов: сборник материалов. – Москва, 2013. – С. 100-101.
15. **Донцов А.В. Патогенетические особенности развития метаболического синдрома у женщин / А.В.Донцов // Проблемы женского здоровья. - 2013. - Т. 8, № 2. - С. 69-73.**
  16. Донцов А.В. Патофизиологические особенности метаболического синдрома в возрастном аспекте / А.В.Донцов // Здоровье и медицина для всех возрастов: материалы международной научно-практической конференции. – Курск, 2013. – С. 362-365.
  17. Донцов А.В. Применение даларгина для коррекции субклинического воспаления у больных ИБС с метаболическим синдромом / А.В.Донцов // VIII Национальный конгресс терапевтов: сборник материалов. – Москва, 2013. – С. 101-102.
  18. **Донцов А.В. Применение даларгина и лазеротерапии для коррекции атерогенной дислипидемии при метаболическом синдроме / А.В.Донцов // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2013. - № 4. - С. 62-65.**
  19. **Донцов А.В. Связь абдоминального ожирения с метаболическими и гормональными нарушениями у больных ИБС/ А.В.Донцов // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. - 2013. - № 11(154). Выпуск 22. - С. 79-82.**
  20. Донцов А.В. Связь уровня эндорфинов с компонентами метаболического синдрома у больных ИБС / А.В.Донцов // Медицина в XXI веке: тенденции и перспективы: материалы II Международной научной Интернет-конференции. – Казань, 2013. – Т. 1. – С. 86-88.
  21. Донцов А.В. Тревожно-депрессивные расстройства при метаболическом синдроме и возможности их коррекции / А.В.Донцов // Актуальные вопросы психиатрии, наркологии и медицинской психологии: материалы 15-й межрегиональной научно-практической конференции. Прикладные информационные аспекты медицины: научно-практический журнал. – Воронеж, 2013. – Т.16, № 1. – С. 31-35.
  22. **Донцов А.В. Цитокиновый статус больных ИБС с метаболическим синдромом и возможности его коррекции / А.В.Донцов // Врач. - 2013. - № 4. - С. 76-77.**
  23. **Донцов А.В. Эффективность даларгина в коррекции цитокинового профиля у больных ИБС и метаболическим синдромом / А.В.Донцов // Курский**



**научно-практический вестник «Человек и его здоровье». - 2013. - № 1. - С. 48-51.**

24. **Донцов А.В. Эффективность даларгина и лазеротерапии в коррекции тревожно-депрессивных расстройств при ИБС и метаболическом синдроме / А.В.Донцов // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. - 2013. - Т. 12, № 3. - С. 739-743.**
25. Донцов А.В. Эффективность коррекции перекисного окисления липидов при метаболическом синдроме с помощью лазеротерапии / А.В.Донцов // Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии: труды XXI Международной конференции и дискуссионного научного клуба. – Крым; Ялта; Гурзуф, Украина, 2013. – С.48-50.
26. Донцов А.В. Эффективность лазерной терапии в коррекции инсулинорезистентности у больных ишемической болезнью сердца с метаболическим синдромом / А.В.Донцов // Применение лазеров в медицине и биологии: материалы XXXIX Международной научно-практической конференции. –Харьков, 22-24 мая 2013 г. – Харьков, 2013. – С. 32-34.
27. Донцов А.В. Эффективность лазерной терапии в коррекции системного воспаления при метаболическом синдроме / А.В.Донцов // Применение лазеров в медицине и биологии: материалы XXXX Международной научно-практической конференции. – Ялта, 2013. – С. 28-30.
28. **Донцов А.В. Эффективность медикаментозной и немедикаментозной коррекции нарушений углеводного обмена при метаболическом синдроме / А.В.Донцов // Врач-аспирант. - 2013. - № 3.2 (58). - С. 322-327.**
29. **Донцов А.В. Гендерные особенности метаболического синдрома в пожилом возрасте: обзор литературы / А.В.Донцов, Л.В. Васильева // Успехи геронтологии. - 2013. - Т. 26, № 1. - С. 105-110.**
30. Донцов А.В. Влияние даларгина на активность гипофизарно-надпочечниковой оси у больных с метаболическим синдромом / А.В.Донцов // IX Национальный конгресс терапевтов: сборник материалов. – Москва, 2014. – С. 64-65.
31. Донцов А.В. Влияние лазеротерапии на состояние инсулинорезистентности при метаболическом синдроме / А.В.Донцов // Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии: труды XXII Международной конференции и дискуссионного научного клуба. Ялта – Гурзуф, Крым, 2-12 июня 2014 г. – Ялта; Гурзуф, Крым, 2014. – С. 31-32.

32. Донцов А.В. Влияние низкоинтенсивной лазеротерапии на уровень эндорфинов при метаболическом синдроме / А.В.Донцов // Материалы VIII Международной научно-практической конференции молодых ученых – медиков // Молодежный инновационный вестник: научно-практический журнал. – Воронеж, 2014. – Т. III, № 1. – С 9-10.
33. Донцов А.В. Возможности коррекции метаболического профиля у больных ИБС с помощью даларгина / А.В.Донцов // XXI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: сборник материалов конгресса: тезисы докладов. - Москва, 2014. – С. 42.
34. **Донцов А.В. Гендерные особенности тревожно-депрессивных расстройств при метаболическом синдроме / А.В.Донцов // Врач. - 2014. - № 2. - С.72-74.**
35. Донцов А.В. Инсулинорезистентность и андрогенный дефицит при метаболическом синдроме / А.В.Донцов // От стандартизированной к индивидуализированной терапии. Лечим не болезнь, а больного: материалы международной научно-практической конференции. – Курск, 2014. – С. 281-284.
36. Донцов А.В. Использование лазеротерапии для снижения системного воспаления при метаболическом синдроме / А.В.Донцов // Применение лазеров в медицине и биологии». Практическая фотомедицина: материалы XXXXI Международной научно – практической конференции. – Харьков, 2014. – С. 66-68.
37. **Донцов А.В. Маркеры субклинического воспаления при метаболическом синдроме и ишемической болезни сердца / А.В.Донцов // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. - 2014. - № 4(175). Выпуск 25. – С. 62-64.**
38. Донцов А.В. Особенности композиции тела при метаболическом синдроме у женщин и их связь с уровнем лептина / А.В.Донцов // Проблемы женского здоровья и пути их решения: материалы VIII Всероссийской конференции, Москва, 6-7 февраля 2014 г. – Москва, 2014. – С. 14-15.
39. Донцов А.В. Применение лазеротерапии для компенсации метаболических нарушений у больных ишемической болезнью сердца / А.В.Донцов // Аллергология и иммунология. – 2014. – Т. 15, № 2. – С. 133-134.
40. Донцов А.В. Применение лазеротерапии и даларгина для повышения эффективности гиполлипидемической терапии при метаболическом синдроме / А.В.Донцов // Материалы X Всероссийской Бурденковской студенческой научной конференции // Молодежный инновационный вестник: научно-практический журнал. – Воронеж, 2014. – Т. III, № 2. – С. 239-240.

41. Донцов А.В. Связь ожирения и андрогенного статуса у больных ишемической болезнью сердца / А.В.Донцов // IX Международная (XVIII Всероссийская) : Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых // Вестник Российского государственного медицинского университета. – Москва, 2014. – № 2. – С. 138.
42. **Донцов А.В. Уровень тестостерона у мужчин с метаболическим синдромом / А.В.Донцов // Врач – аспирант. - 2014.- № 2.3(63). - С. 385-388.**
43. **Донцов А.В. Гендерные антропометрические и гормональные особенности при метаболическом синдроме / А.В. Донцов, Л.В. Васильева // Врач. - 2014. - № 7. - С. 72-74.**
44. **Донцов А.В. Антиоксидантный эффект даларгина у пациентов с ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом / А.В.Донцов // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2015. - Т. 78, №7. - С. 3-6.**
45. Донцов А.В. Вклад метаболического синдрома в атерогенность крови у больных ИБС / А.В.Донцов // Российский национальный конгресс кардиологов. Российское кардиологическое общество в год борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: материалы конгресса, Москва, 22-25 сентября 2015г. – Москва, 2015. – С. 221
46. Донцов А.В. Даларгин как средство коррекции аффективных расстройств у больных ИБС с проявлениями метаболического синдрома / А.В.Донцов // XXII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: сборник материалов конгресса: тезисы докладов. – Москва, 2015. – С. 161-162.
47. Донцов А.В. Динамика композиции тела при лечении больных ИБС с метаболическим синдромом / А.В.Донцов // Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии. Экспериментальная биология и клиническая медицина в третьем тысячелетии: материалы Международной конференции IT + M&Ec 2015. – Гурзуф, 2015. – С. 43-46.
48. Донцов А.В. Комплексная методика коррекции факторов сердечно-сосудистого риска у больных ИБС и метаболическим синдромом / А.В.Донцов // Сборник тезисов X Национального конгресса терапевтов, Москва, 14-16 октября. 2015г. – Москва, 2015. – С. 58-59.
49. Донцов А.В. Лечение больных ишемической болезнью сердца с метаболическим синдромом: метод. рекомендации / А.В.Донцов. – Воронеж: издательство «Истоки», 2015. – 27 с.

50. Донцов А.В. Потенцирование эффекта статинов у больных ИБС и метаболическим синдромом с помощью лазеротерапии / А.В.Донцов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика: специальный выпуск журнала. Материалы IV Международного форума кардиологов и терапевтов. – Москва, 2015. – С. 68-69
51. Донцов А.В. Противовоспалительный эффект даларгина у больных ишемической болезнью сердца с метаболическим синдромом / А.В.Донцов // Аллергология и иммунология. – 2015. – Т. 16, № 2. – С. 233-234.
52. **Донцов А.В. Влияние даларгина на углеводный обмен больных ишемической болезнью сердца с метаболическим синдромом / А.В.Донцов // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2016. - № 1. - С. 21-25.**
53. **Донцов А.В. Метаболический синдром как фактор дополнительного сердечно-сосудистого риска при ИБС / А.В.Донцов // Российский медицинский журнал. – 2016. - Т. 22, № 3. - С. 120-125.**
54. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на действие лекарственных средств / К.М. Резников, А.В. Донцов, Е.В. Донцова, Л.В. Новикова. – Воронеж: издательство «Истоки», 2016. — 406с.
55. **Донцов А.В. Инсулинорезистентность при метаболическом синдроме как показатель сердечно-сосудистого риска / А.В.Донцов, Л.В.Васильева // Клиническая медицина. -2016. - Т.94, № 3. - С. 189-193.**
56. **Донцов А.В. Сравнение эффективности различных методов коррекции факторов риска у больных ИБС с метаболическим синдромом / А.В.Донцов // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2016. – Т. 15, № 4. – С. 574-578.**
57. **Донцов А.В. Особенности коррекции гормонально-метаболических факторов риска у больных ишемической болезнью сердца / А.В.Донцов // Сердце. – 2016. – Т. 15, № 6. – С. 428-434.**

**Примечание:** жирным шрифтом выделены публикации, рекомендованные ВАК РФ для защиты докторской диссертации.

## Список сокращений

АГ	-	артериальная гипертензия
АКТГ	-	адренокортикотропный гормон
АО	-	абдоминальное ожирение
Д	-	даларгин
ИБС	-	ишемическая болезнь сердца
ИЛ	-	интерлейкин
ИМТ	-	индекс массы тела
ИНФ- $\gamma$	-	интерферон- гамма
ИР	-	инсулинорезистентность
ЛПНП-ок	-	липопротеины низкой плотности окисленные
ЛТ	-	лазеротерапия
МС	-	метаболический синдром
НИЛИ	-	низкоинтенсивное лазерное излучение
ОАА	-	общая антиоксидантная активность крови
ООС	-	общая окислительная способность крови
ОТ	-	окружность талии
ОХ	-	общий холестерин
СД	-	сахарный диабет
СОД	-	супероксиддисмутаза
СТ	-	стандартная терапия
ТГ	-	триглицериды
ФНО- $\alpha$	-	фактор некроза опухолей-альфа
ХС ЛПВП	-	холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛПНП	-	холестерин липопротеинов низкой плотности
НОМА-IR	-	(Homeostasis Model Assessment) – индекс инсулинорезистентности