*На правах рукописи*

**ХАССАБАЛЛА РАХМА ФАХРЕЛДИН МОХАМЕД**

# СУЛЬФИДНАЯ БАЛЬНЕОПЕЛОИДОТЕРАПИЯ В САНАТОРНО-КУРОРТНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ПРЕДИАБЕТОМ

3.1.33 Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Ессентуки – 2024

Работа выполнена на кафедре факультетской терапии №1 ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России

**Научный руководитель:**

Владимирский Владимир Евгеньевич − доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой факультетской терапии №1 ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

**Официальные оппоненты:**

**Абрамович Станислав Григорьевич -** заведующий кафедрой физической и реабилитационной медицины Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования − филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор (г. Иркутск).

**Кулишова Тамара Викторовна** − профессор кафедры медицинской реабилитологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор (г. Барнаул).

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии Федерального медико-биологического агентства» филиал «Томский научно-исследовательский институт курортологии и физиотерапии» (г. Томск).

Защита диссертации состоится «  »  2024 г. в  часов в объединённом Диссертационном совете Д 999.237.02 на базе ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России и ФГБУ «Северо-Кавказский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства», 357501, Ставропольский край, г. Пятигорск, проспект Кирова, 30.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ СКФНКЦ ФМБА России в г. Пятигорске по адресу г. Пятигорск, проспект Кирова, 30 и на сайте http//www.skfmba.ru..

Автореферат разослан «__»_____2024.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 999.237.02
кандидат медицинских наук, доцент

Чалая Елена Николаевна

**Актуальность исследования**.

Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ), оказывающим существенное влияние на смертность населения [Шальнова С. А., 2012]. Распространенность АГ среди популяции взрослого населения России, по данным исследования ЭССЕ-РФ, составляет 30−45 % [Баланова Ю.А., 2019].

Другой серьезной проблемой, влияющей на заболеваемость и смертность населения, является рост метаболических расстройств и в первую очередь предиабета. По данным эпидемиологического исследования NATION, распространенность предиабета в России составляет 19,3 % среди лиц в возрасте 20−78 лет при ее оценке по уровню HbA1c 5,7−6,4 % [Дедов И.И., 2016]. При этом АГ присутствует более чем у 50 % больных предиабетом и сахарным диабетом (СД) и способствует развитию микро- и макрососудистых заболеваний. Важно отметить, что предиабет является независимым фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC)].

Контроль АД, наряду с контролем липидов и глюкозы в крови, составляет основу комплексного подхода к лечению больных АГ и предиабетом [2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC].

Роль бальнеологических факторов в лечении пациентов с АГ и предиабетом продолжает изучаться, внедряются новые методы и технологии, которые повышают эффективности лечения и профилактики осложнений у этой категории больных [Пономаренко Г.Н., 2022]. Их применение позволяет уменьшить потребность в интенсификации фармакологической терапии, что в свою очередь уменьшает риски побочных эффектов препаратов и затраты на лечение [Разумов А.Н., 2020]. При этом, природные лечебные ресурсы предоставляют возможность воздействовать сразу на несколько факторов кардиоваскулярного риска, в том числе и на АГ и метаболические нарушения.

Выбор сульфидной бальнеопелоидотерапии в качестве дополнительного лечебного воздействия у пациентов с АГ и предиабетом обусловлен рядом причин. Сероводород ($H_2S$), активная молекула в сульфидных минеральных водах и грязях, в настоящее время привлекает внимание ученых из-за его потенциального терапевтического применения [Stier-Jarmer M. et al. 2015]. Последние несколько лет отмечен рост знаний о потенциальной роли $H_2S$ как сигнальной молекулы [Sen N. et al. 2016] в многочисленных цитопротективных биохимических реакциях организма. Установлено, что проангиогенные эффекты $H_2S$ связаны с повышенной экспрессией сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и активацией его рецептора, а также с вазодиляцией и коррекции эндотелиальной дисфункции, таким образом, сульфидная бальнеотерапия имеет терапевтический потенциал при таком заболевании, как АГ [Holwerda K. M. et al. 2015]. Помимо этого, установлено, что данная терапия уменьшает агрегацию тромбоцитов и лейкоцитов, улучшает эндогенный тромболизис [Grambow E. et al., 2016], ингибирует развитие атеросклероза [Li H., et al. 2017], что потенциально привлекательно при ассоциированных с атеросклерозом заболеваниях. Выявлено, что под влиянием сероводородной бальнеотерапии улучшается кровоснабжение миокарда, повышается толерантность к физическим нагрузкам. Доказано активное влияние подобной терапии на систему микроциркуляции, снижение вязкости крови [Куртаев О.Ш.,2004]. Интересны данные о том, что дефицит $H_2S$ может играть роль в воспалительных процессах жировой

ткани, связанных с ожирением или метаболическим синдромом [Bełtowski J. et al., 2015]. Сульфидная бальнеотерапия потенциально влияет на липидный обмен; способствуя снижению уровня холестерина крови [Герасименко М.Ю., 2015], а также благоприятно действуют и на углеводный обмен, уменьшая концентрацию глюкозы крови [Боголюбов В.М., 2008].

Таким образом, сульфидная бальнеотерапия потенциально полезный терапевтический агент у пациентов с коморбидным сочетанием АГ и предиабета.

**Степень разработанности темы.**

Изучение эффективности сульфидной бальнеотерапии у больных АГ и ИБС проводилось рядом исследователей [Осадчий В.А., 2004; Казаков В.Ф., 2004; Герасименко М.Ю., 2015; Chen H.J., 2021; Liu J., 2022]. Было показано, что общие сульфидные ванны обладают гипотензивным эффектом [Владимирский Е.В., 1994]. Авторами подчеркивалось, что гипотензивный эффект ванн обусловлен их нормализующим воздействием на параметры центральной гемодинамики и вегетокорректирующим эффектом [Петухова И. В., 2016]. Гиполипидемическое действие сульфидной бальнеотерапии в когорте больных ИБС было продемонстрировано в работе Ю.С. Моржицкой [Моржицкая Ю.С., 2005]. Следует отметить, что описанные лечебные эффекты получены преимущественно при использовании 21-дневных курсов сульфидной бальнеотерапии[Моржицкая Ю.С., 2005; Пономаренко Г.Н., 2005, Князева Т.А., 2008].

14-дневные курсы сульфидной бальнеопелоидотерапии изучены хуже, особенно при коморбидном сочетании АГ и предиабета [Фролков В.К., 1994; Тишаков А.Ю., 2005; Владимирский Е.В., 2017]. Кроме того, вопросы влияния комплексной сульфидной бальнеотерапии на клиническую картину, включая субъективные и объективные параметры, макрогемодинамику и микроциркуляцию, вегетативный статус, углеводный и липидный обмен, паттерн ростовых факторов и адипокинов в комплексе в когорте больных АГ и предиабетом малоизучены.

Это послужило основанием планирования клинико-экспериментального исследования влияния комплексной сульфидной бальнеотерапии на пациентов с АГ и предиабетом.

**Целью исследования** было на основании клинико-экспериментального исследования изучить эффективность комплексного санаторно-курортного лечения пациентов с артериальной гипертензией и предиабетом с применением сульфидной бальнеопелоидотерапии.

Были поставлены следующие **исследовательские задачи**.

1. В эксперименте на зрелых белых крысах с ожирением оценить влияние комплексной сульфидной бальнеопелоидотерапии с включением сульфидных ванн и иловых сульфидных аппликаций на состояние миокарда и висцеральных жировых депо.

2. Изучить влияние комплексной сульфидной бальнеопелоидотерапии на трофологический статус, липидный и углеводный обмен, гормонально-адипокиновый паттерн у пациентов с артериальной гипертензией и предиабетом.

3. Оценить влияние комплексной сульфидной бальнеопелоидотерапии на макро-и микрогемодинамику, вегетативную регуляцию сердечно-сосудистой системы, а также их взаимосвязь у пациентов с артериальной гипертензией и предиабетом.

4. По результатам непосредственных, краткосрочных (через 2 недели) и среднесрочных (через 3 месяца) наблюдений оценить влияние комплексной сульфидной бальнеопелоидотерапии на динамику показателей качества жизни и выраженности клинических проявлений коморбидных патологических процессов у пациентов с артериальной гипертензией и предиабетом.

**Научная новизна исследования**

В эксперименте на белых зрелых крысах с ожирением подтверждены данные о том, что сульфидная бальнеопелоидотерапия обладает липолитическим эффектом. Было

показано, что применение курса общих сульфидных ванн и комбинации сульфидных ванн и иловых сульфидных аппликаций вызывает липолитический эффект в висцеральных жировых депо (сальнике) и сердце. В данном эксперименте впервые продемонстрирована возможность стимуляции сульфидной бальнеопелоидотерпией неоангиогенеза, преимущественно в субэпикардиальных слоях миокарда крыс.

Впервые при коморбидном сочетании АГ и предиабета показано, что комплексное лечение с включением 2-недельного курса общих сульфидных ванн и сульфидных иловых аппликаций на зоны жировых депо уменьшает выраженность клинических проявлений и улучшает качество жизни, что подтверждается уменьшением балла по шкале клинических проявлений, связанных с артериальной гипертензией и увеличением интегрального балла по шкале SF-36, причем эффект улучшения качества жизни сохраняется до 3 месяцев после проведенного бальнеологического лечения.

Впервые показано, что у больных АГ и предиабетом на фоне комплексного лечения с включением 2-недельного курса общих сульфидных ванн и сульфидных иловых аппликаций на зоны жировых депо наблюдается уменьшение объема жировых депо, что подтверждается отсутствием в динамике вмешательства достоверных изменений индекса массы тела, но при этом значимым уменьшением величины окружности талии и толщины эпикардиального жира по данным ультразвукового исследования сердца.

Впервые изучена динамика адипоцитокинового паттерна, включающего лептин, васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF), трансформирующий фактор роста бета-1 (TGFb1), инсулин и С-пептид, на фоне комплексного лечения с включением сульфидной бальнеотерапии. После 2-недельного курса сульфидной бальнеотерапии наблюдалось снижение сывороточной концентрации VEGF и лептина, а также увеличение – TGFb1, что позволяет с фундаментальных позиций объяснить ряд клинических эффектов.

В данном исследовании в условиях коморбидной патологии – АГ и предиабета, доказано, что наблюдается нормализация суточного профиля артериального давления на фоне двухнедельного курса сульфидной бальнеотерапии, что обосновывается данными оценки динамики показателей суточного мониторирования (СМ) артериального давления (АД) − уменьшение индекса времени гипертензии по систолическому артериальному давлению за сутки, по систолическому и диастолическому артериальному давлению в ночные часы, а также среднего значения диастолического артериального давления ночью.

Применение импедансометрических технологий позволило впервые у пациентов с АГ и предиабетом на фоне комплексного лечения с включением сульфидной бальнеопелоидотерапии отметить значимо лучшие показатели гемодинамики, характеризующие податливость аорты (максимальная объёмная скорость оттока крови (МОСО) и конечная систолическая податливость артериальной системы (КСПА)) и контрактильность миокарда (максимальное объемное ускорение изгнания (МОУИ), пиковая мощность изгнания (ПМИ)) на фоне снижения среднего АД (СрАД)) (аппарат «Эскулап», метод – модифицированная грудная тетраполярная полиреокардиография (ПРКГ)).

У больных АГ и предиабетом методом термометрии высокого разрешения в ходе теплового теста впервые изучено влияние сульфидной бальнеопелоидотерапии на состояние кожной микроциркуляции, с оценкой вклада в регуляцию микротока эндотелиального, миогенного и нейрогенного контуров регуляции. Было отмечено положительные изменения состояния эндотелиального и нейрогенного контура регуляции кожного микротока, что подтверждается результатами оценки динамики кожной температуры – увеличением коэффициентов Ke и Kn. При проведении корреляционного анализа установлено, что активность симпатической нервной системы напрямую связана с величиной Km, активность

парасимпатической системы − с величиной амплитуды второй фазы реакции на нагрев (NO-зависимая) в эндотелиальном − RMSe_II и нейрогенных − RMSn_II контурах регуляции. Установлена общая закономерность, связанная с наличием корреляции величины систолического и диастолического артериального давления в ночные часы с показателями кожного микротока, что говорит о взаимосвязи процессов регуляции АД в покое и состояния микроциркуляции.

Показана взаимосвязь исходного состояния микроциркуляции у больных АГ и предиабетом и суточного профиля АД после сульфидной бальнеопелоидотерапии, что говорит о потенциальной возможности использования оценки кожного микротока для прогнозирования эффектов санаторно-курортного лечения.

**Практическая значимость исследования**

Разработан бальнеологический комплекс для лечения пациентов с АГ и предиабетом, состоящий из 8 общих ванн и 7 сеансов аппликаций иловой сульфидной грязи Суксунского озера на проекции жировых депо. Применение данного комплекса позволяет снизить симптомность заболевания, улучшить качество жизни пациентов, а также нормализовать суточный профиль АД. Кроме того, потенциально полезны трофологические эффекты данной терапии – уменьшение размеров жировых депо, наряду со снижение концентрации общего холестерина. На основании оценки эффективности предложено включать 14-дневный курс санаторно-курортного лечения (включающий сульфидную бальнеопелоидотерапию) пациентов с артериальной гипертензией и предиабетом в комплекс амбулаторного лечения, при этом эффект улучшения качества жизни пациентов сохраняется до 3 месяцев. Показана целесообразность комплексного изучения микро и макрогемодинамики с использование термометрии высокого разрешения и импедансной полиреокардиографии (ПРКГ) для оценки эффективности санаторно-курортного лечения.

**Методология диссертационного исследования**

Научно-исследовательская работа включала такие методы сравнительного рандомизированного проспективного исследования, как аналитический – изучение отечественных и зарубежных литературных источников по проблеме исследования и эмпирический – наблюдение, сопоставление, логический анализ. В основе формирования клинического этапа исследования лежало, с одной стороны, представление об АГ и предиабете, как системных заболеваниях, связанных с нарушением регуляторных процессов, обеспечивающих гемодинамический и метаболический гомеостаз, с другой стороны, взгляд на бальнеотерапию, как горметин, который может иметь потенциально горметическое действие с физиологической точки зрения, активируя или регулируя один или несколько клеточных и молекулярных путей стрессового ответа, защищающий от аналогичного, но более серьезного стресса. Методология данного исследования построена с одной стороны на «мембранной» концепции АГ Ю.В. Постнова и С.Н. Орлова, описавших механизмы клеточного ресетинга (дисрегуляцию) в ответ на первичную дисфункцию кальциевых каналов, с другой стороны согласно "мозаичной теории" I.Page формируется АГ, которая компенсирует уменьшенный объем перфузии тканей, что может встречается при метаболических заболеваниях (диабет, предиабет). Есть понимание того, что АГ связана с предиабетом, что часто объясняется наличием ожирения и гиперинсулинемии [Biryukova, E. V., 2020]. Хроническое воспаление и окислительный стресс в жировой ткани приводят к увеличению продукции ангиотензиногена и ангиотензина II (AT2), активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которая является одним из ключевых звеньев патогенеза АГ [Uppalakal B., 2018]. Поврежденные адипоциты висцерального жира обладают нейрогуморальной активностью и способны вырабатывать до 250 адипокинов, обладающих провоспалительными, атерогенными и тромбогенными эффектами [Hilton C., 2015]. Имеются представления, что

бальнеопелоидотерапия с использованием воды и грязей, богатых $H_2S$ может оказывать горметическое терапевтическое действие при различных патологических состояниях, в том числе при сочетании АГ и предиабета. Более того, горметические эффекты могут быть результатом синергетического эффекта двух разных горметинов: $H_2S$ и тепла. [Carbajo J.M., 2017]. Таким образом, бальнеотерапия вызывает в организме локальные и общие физиологические эффекты, которые проявляются как через физические механизмы, в основном связанные с тепловыми терапевтическими эффектами, так и с химическими и биологическими свойствами агентов.

Клиническому этапу исследования предшествовал экспериментальный, также предполагавший применение эмпирической методологии. Протокол диссертационного исследования утвержден этическим комитетом ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (протокол № 6 от 25.05.2021 г.).

Диссертационное исследование выполнено на клинической базе кафедры факультетской терапии №1 ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера», ЗАО «Курорт ″Ключи″» в период 2021−2022 гг. согласно плану научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера», номер государственной регистрации – 115030310059.

**Положения, выносимые на защиту**

1. Применение сульфидной бальнеопелоидотерапии с включением сульфидных ванн и иловых сульфидных аппликаций в эксперименте у белых крыс вызывает липолитический эффект в висцеральных жировых депо (сальнике) и сердце, стимулирует неоангиогенез, преимущественно в субэпикардиальных слоях миокарда у белых зрелых крыс с ожирением, что является основанием для использования данной методики в программах лечения больных с артериальной гипертензией и предиабетом.
2. У пациентов с артериальной гипертензией и предиабетом наблюдается уменьшение объема жировых депо – уменьшение величины окружности талии и толщины эпикардиального жира по данным ультразвукового исследования сердца, что сопровождается снижением в крови концентраций общего холестерина, васкулоэндотелиального ростового фактора и лептина, а также увеличением – трансформирующего фактора роста бета-1.
3. Санаторно-курортное лечение пациентов с артериальной гипертензией и предиабетом с включением сульфидной бальнеопелоидотерапии способствует нормализации дневного и ночного профиля артериального давления, сопровождается увеличением податливости аорты и инотропной функции миокарда, ростом парасимпатических влияний на основании оценки вариабельности ударного объема сердца по данным полиреокардиографии, улучшением качества эндотелиального и нейрогенного контуров регуляции кожного микротока в ответ на тепловой тест, при этом установлена взаимосвязь показателей микроциркуляции с маркерами состояния вегетативного статуса, гемодинамики и преимущественно ночного профиля АД.
4. Применение двухнедельной сульфидной бальнеопелоидотерапии у больных артериальной гипертензией и предиабетом по данным краткосрочных и среднесрочных наблюдений способствует улучшению качества жизни и уменьшению выраженности клинических проявлений.

**Внедрение в практику**

Результаты диссертационного исследования внедрены и используются в работе ЗАО «Курорт ″Ключи″». Материалы работы применяются при обучении врачей в рамках национального проекта подготовки врачей физической и реабилитационной медицины на кафедре факультетской терапии №1 федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России), а также используются в обучении ординаторов и аспирантов терапевтического, кардиологического профиля, а также физиотерапевтов.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

С учетом того, что проведено клинико-экспериментальное исследование, направленное на уточнение механизмов действия и эффективности сульфидной бальнеопелоидотерапии у пациентов с АГ и предиабетом, имеется соответствие диссертационной работы пп. 1,2,4 паспорта специальности «3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация».

**Связь работы с научными программами.**

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, номер государственной регистрации 115030310059.

**Апробация работы и публикации**. Результаты, полученные в ходе исследования, были представлены на международном конгрессе «Здравница», 2022, XII Международном форуме кардиологов и терапевтов (21−23 марта 2023 г.), Москва, VI Инновационном Петербургском медицинском форуме «Медицина 2023 –наука, инновации и практика» (18−20 мая 2023 г.).

По результатам исследования опубликовано 10 научных работ, в том числе 4 в журналах, входящих в список ВАК при Минобрнауки РФ, из них 2 издания включены в базу Scopus.

**Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации.** Автором, совместно с научным руководителем, были разработаны дизайн и гипотеза исследования. Самостоятельно составлены анкета участника исследования для пациента, EXEL-таблицы для систематизации данных исследования. Автором лично проведена выборка больных с учетом критериев включения и невключения, их рандомизация в группы сравнения и вмешательства. Сбор жалоб и анамнеза, полное клиническое обследование больных, организация проведения и интерпретация лабораторных и инструментальных исследований выполнены автором самостоятельно.

Автор лично формировал базу данных и проводил статистическую обработку результатов исследования.

Все публикации по теме исследования, автореферат и диссертацию соискатель подготовил самостоятельно.

**Структура и объем работы.** Диссертация написана на русском языке. Объем диссертации составляет 194 страницы текста, набранного компьютерным способом. Структура диссертации традиционная: титульный лист, оглавление, введение, пять глав, включающих обзор литературы, материалы и методы исследования, три главы посвящены анализу полученных результатов и их обсуждению, далее представлены заключение, выводы и практические рекомендации, список сокращений. Список литературы состоит из 250 источников, из них 207 – иностранная литература, 43 – российские авторы. Часть результатов исследования представлены в виде 31 таблицы и 27 рисунков.

**Материалы и методы исследования**

Исходно было получено одобрение локального этического комитета ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России на выполнение данного клинико-экспериментального исследования.

Исследование носило клинико-экспериментальный характер и состояло из 2 этапов − экспериментального и клинического.

**Экспериментальное исследование** проведено на беспородных белых крысах (самцах, средний вес 391,4 г). Животные были разделены на группы: группа 1 (n=8) получала низко минерализованные сероводородные ванны; группа 2 (n=8) − сероводородные ванны и аппликации иловой сульфидной грязи на область передней брюшной стенки; контрольная группа 3 (n=8) –ванны с водой без сероводорода, температурой 36ºС через день, экспозицией 8 минут (8 ванн). Для проведения эксперимента в утренние часы каждого животного помещали в специально изготовленную ванночку размерами 30×15×12 см. В ванночку наливалась теплая вода температурой 36 С с концентрацией сероводорода 120 мг/л объемом около 3 литров. В ванночку помещалось животное и находилось там 8 минут. По истечении 8 минут животное возвращалось в клетку. В группе 1 животные получали ванны через день (8 ванн). В группе 2 животные также получали ванны (8 ванн), в свободный от ванн день они получали аппликации иловой сульфидной грязи (7 процедур). В день отсутствия ванн животным группы 2 накладывали на абдоминальную область пакетик с грязью температурой 37−38ºС, который привязывался завязками на спине. Время экспозиции составляло 8 минут, животное находилось в той же ванночке, но без воды. После проведения аппликации животное возвращалось в клетку. Контрольная группа 3 – получала ванны с водой без сероводорода, температурой 36ºС через день, экспозицией 8 минут (8 ванн).

Животных выводили из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом с соблюдением этических принципов «Европейской Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в других научных целях» (Страсбург, 18 марта 1986 г.). У животных забирали сердце в области верхушки (исследованию подвергалась стенка левого желудочка, которая была разделена на 4 зоны), а также сальник в области передней брюшной стенки, фиксировали в забуференном нейтральном формалине, заливали в парафин, окрашивали гематоксилином и эозином. Для проведения иммуногистохимических реакций с целью выявления в тканях мезенхимных и гемопоэтических стволовых клеток использовали кроличьи моноклональные противокрысиные антитела системы Diagnostic Biosystems для выявления экспрессии CD73 (ab175396), CD90 (ab92574), CD105 (ab231673), CD 34 (ab81289) и CD45 (ab10558), для определения пролиферирующих клеток выявляли экспрессию Ki-67(ab15580). После окрашивания гистологических препаратов осуществляли подсчет клеток, экспрессирующих соответствующие антигены, в 2 зонах сальника: вокруг кровеносных сосудов (зона 1), в участках липолиза и расположения фибробластоподобных клеток (ФПК) (зона 2). После окрашивания гистологических препаратов сердца осуществляли подсчет клеток, экспрессирующих соответствующие антигены, в 4 зонах: в стенке кровеносных сосудов (зона 1), в субэпикардиальной зоне миокарда (зона 2), в субэндокардиальной зоне миокарда (зона 3) и в средней части миокарда (зона 4). В каждой зоне при увеличении микроскопа на 1000 подсчет осуществляли в 10 полях зрения с вычислением процентного содержания клеток. Количественные показатели обрабатывали статистически.

**Клинический этап** исследования представлял собой сравнительное проспективное рандомизированное исследование, которое выполнялось на курорте «Ключи» Суксунского района Пермского края. Предварительно был определен объем выборки для достижения мощности исследования 95%, ее составил 71 пациент. На подготовительном этапе проанализировано 150 медицинских карт пациентов с артериальной гипертензией (АГ), из которых случайным образом выбраны 84 пациента для участия в исследовании.

Критерии включения в исследование следующие: 1. Наличие АГ. 2. Возраст от 40 до 65 лет. 3. Признаки предиабета устанавливались согласно критериям, представленным в методических рекомендациях «Диагностика, лечение и диспансерное наблюдение пациентов с

предиабетом в условиях первичной медико-санитарной помощи», утвержденных директором ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России 16 февраля 2021 г.

Критерии невключения в исследование: 1. Анамнестические, клинические и инструментальные признаки ишемической болезни сердца (ИБС). 2. ГБ III стадии и 3-й степени (на момент включения в исследование). 3. Наличие сведений о перенесенном ранее остром нарушении мозгового кровообращения. 4. Выявление лабораторных критериев и анамнестических сведений о наличии сахарного диабета (СД). 5. Любое хроническое заболевание в стадии обострения. 6. Диспансерное наблюдение у онколога. 7. Перенесенная новая коронавирусная инфекция в ближайшие 6 мес. 8. Клинические показания для постоянного применения антитромбоцитарной и антикоагуляционной терапии. 9. Признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН) 2а, 2б и 3-й стадии, II, III и IV функционального класса по NYHA.

В дальнейшем методом рандомизации с помощью таблицы случайных чисел пациенты были разделены на 2 группы − вмешательства и сравнения по 42 пациента. Однако во время исследования выбыли по причине заболевания ОРВИ 2 пациента группы вмешательства. В итоге группа сравнения составила 42 пациента, а вмешательства − 40.

Все пациенты, включенные в настоящее исследование, получали стандартизованную медикаментозную терапию согласно клиническим рекомендациям. Пациенты группы вмешательства дополнительно получали комбинированную сульфидную бальнеопелоидотерапию в течение 14 дней. Лечебный комплекс состоял из 8 общих ванн и 7 сеансов аппликаций иловой сульфидной грязи Суксунского озера. Методология проведения общих ванн предполагала использование низкоминерализованной сероводородной воды «Ключи» (скважина 2/28) из водоносного горизонта, расположенного на глубине 90−220 метров, с концентрацией сероводорода 120 мг/л, температурой 36,0ºС, экспозицией 10−15 минут, через день. Гидрохимическая формула воды: M($H_2S$+HS)120,0M 2,96 $SO_4$ 56 Cl 28 $HCO_3$ 16 T- 6 pH 7,8 (Na+K) 48 Mg 27 Ca 25. Аппликации проводились маломинерализованной иловой сульфидной грязью температурой 37−38°С, с экспозицией 10−15 минут, через день. Химическая формула грязевого раствора: M 1,7 $HCO_3$ 91 $SO_4$ 8 pH 7,4-8,3 Ca 60 Mg 26 (Na+Ca) 14.

**Исследовательская программа (**исходно и на 14−17-й день бальнеологического лечения**).**

1. Жалобы пациентов. Оценка выраженности клинических проявлений АГ проводилась по шкале (Рязанова Т.А., 2021) с максимальным баллом 13. 2. Анамнестические данные – семейный анамнез, стаж АГ, статус по курению, сопутствующие заболевания. 3. Физикальные методы – объем талии (ОТ), индекс массы тела (ИМТ), офисное измерение АД, суточный (4-кратный контроль АД). 4. Оценка коморбидности: индекс CHARLSTON; кумулятивная шкала индекса заболеваний (CIRS). 5. Оценка качества жизни − SF-36. 6. Общий анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов. 7. Биохимическое определение концентрации аспартатрансферазы (АСТ), аланинтрансферазы (АЛТ), билирубина, щелочной фосфатазы, гамма глутаминтранспептедазы (гамма-ГТП), альбумина, липидных параметров (общий холестерин, холестерин липопротеидов низкой плотности, холестерин липопротеидов очень низкой плотности, холестерин липопротеидов высокой плотности, триглицериды). 8. Исследование гемостаза: активированное парциальное тромбобластиновое время (АПТВ), протромбиновое время (ПТВ), АДФ агрегация, фибриноген, растворимые фибринмономерные комплексы. 9. Оценка регенераторных эффектов (иммуноферментный анализ (ИФА)): ростовой фактор эндотелия сосудов (VEGF); трансформирующий фактор роста бета-1 (TGF b1). 10. Активность участия жировой ткани в углеводном обмене определялось по концентрации в плазме крови (ИФА-анализ) инсулина, С-пептида, лептина, а также глюкозы

крови. 11. СМ АД с оценкой среднедневных, ночных и суточных значений систолического и диастолического АД, индекса гипертензии, суточного индекса АД, вариабельности АД. 12. Структурные и функциональные параметры эхокардиографии (ЭхоКГ). 13. Оценка гемодинамики импедансометрическим способом- ПРКГ на аппаратном комплексе «Эскулап». 14. СМ ЭКГ с оценкой вариабельности ритма сердца (ВРС). 15. Оценка состояния микроциркуляции по данным Микротеста (ФМ Диагностика, Пермь, Россия).

Через 3 месяца повторно проведена оценка качества жизни по опроснику SF-36 и оценка выраженности клинических проявлений, связанных с АГ.

**Статистическую обработку** осуществляли при помощи встроенного пакета анализа табличного процессора Excel® 2016 MSO, пакета прикладных электронных таблиц (ППЭТ) "Stat2015", отдельные расчёты проводились с помощью статистической программы MedCalc® 15.8 Portable (© MedCalc Software, 1993-2014).

В случае нормального распределения количественные признаки были представлены в виде средних арифметических и среднеквадратических отклонений среднего (M ± SD), в противном случае − медианы, 25%-ного и 75%-ного персентиля. Для качественных признаков определялась абсолютная частота проявления признака и относительная частота в процентах (%) от общей совокупности. Оценивался показатель дельты изменений признака – относительная величина динамики признака по отношению к исходному значению.

При оценке межгрупповых различий количественных признаков при распределении показателей, отличного от нормального использовался критерий Манна−Уитни. Внутригрупповая динамика показателей оценивалась по критерию Вилкоксона. Критический уровень значимости при проверке нулевых статистических гипотез принимали равным 0,05.

Взаимосвязь признаков анализировали с помощью рангового корреляционного анализа Спирмена. Оценивалась прямая и обратная связь. Для оценки силы связи использовалась общепринятая градация: от 0 до 0,3 – слабая связь; от 0,3 до 0,7 – средняя; более 0,7 – сильная. В исследовании учитывались только корреляции среднего и сильного характера. За критический уровень достоверности нулевых гипотез при исследовании корреляций был принят уровень $p < 0,05$.

## Результаты исследования

Комплексное лечение больных артериальной гипертензией и предиабетом с включением общих сульфидных ванн и иловых сульфидных аппликаций на зоны жировых депо способствует улучшению клинического статуса - уменьшение интегрального балла шкалы оценки клинических проявлений АГ на 25 % через 2 недели (таблица 1), а также качества жизни - прирост интегрального показателя по отношению к исходному уровню на 18% через 2 недели, на 10% через 3 месяца (таблица 1).

У пациентов группы вмешательства, помимо улучшения качества жизни и уменьшения симптомности заболевания, через 14 дней бальнеологического лечения наблюдалась нормализация суточного профиля АД - уменьшение индекса времени гипертензии по САД днем (уменьшение на 52 %) и ночью (уменьшение на 72 %), по ДАД ночью (уменьшение на 41 %) и среднего ДАД ночью (уменьшение на 7 %) (таблица 2).

**Таблица 1 − Динамика балльной оценки клинических проявлений, связанных с АГ, и качества жизни пациентов группы вмешательства и сравнения**

| Показатель | Балл по шкале оценки клинических проявлений АГ, Me (25-й;75-й персентиль) | | | P (метод Вилкок-сона) | Интегральный балл по шкале SF-36, Me (25-й;75-й персентиль) | | | P (метод Вилкок-сона) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | исходно (1) | динамика через 2 недели(2) | динамика через 3 мес. (3) | | исходно (1) | динамика через 2 недели (2) | динамика через 3 мес. (3) | |
| Группа вмешательства | 8 (6/10) | 6(3/8) | 7(4/8) | $P_{1-2}$ **0,04**; $P_{1-3}$ 0,06; $P_{2-3}$ 0,18 | 67 (47;83) | 79(45;85) | 74 (50;89) | $P_{1-2}$ **0,01**; $P_{1-3}$ **0,05;** $P_{2-3}$ 0,07 |
| Группа сравнения | 8(7/11) | 8(6/10) | 9(6/10) | $P_{1-2}$ 0,82; $P_{1-3}$ 0,16; $P_{2-3}$ 0,28 | 66 (44;73) | 67(42;78) | 65 (49;86) | $P_{1-2}$ 0,63; $P_{1-3}$ 0,36; $P_{2-3}$ 0,1 |
| P(Уитни–Манн) | 0,1 | **0,04** | **0,05** | | 0,18 | **0,03** | **0,05** | |

**Таблица 2 − Динамика ряда показателей суточного мониторирования артериального давления в группе сравнения и вмешательства**

| Фаза исследования | Показатель, единицы измерения | Группа сравнения. Медиана (25-й;75-й персентиль) | P (Вилкоксон) | Группа вмешательства. Медиана (25-ый;75-ый персентиль) | P (Вилкоксон) |
|---|---|---|---|---|---|
| Исходно | Среднее ДАД ночью, мм рт. ст. | 68 (64;76) | | 72 (65;78) | |
| Динамика | Среднее ДАД ночью, мм рт. ст. | 69 (59; 76) | 0,96 | 67 (62;78) | **0,05** |
| Исходно | Индекс времени гипертензии САД днем, % | 19 (11;49) | | 29 (12;46) | |
| Динамика | Индекс времени гипертензии САД днем, % | 22 (1;35) | 0,06 | 14 (8;50) | **0,04** |
| Исходно | Индекс времени гипертензии САД ночью, % | 51 (18;83) | | 47 (6;77) | |
| Динамика | Индекс времени гипертензии САД ночью, % | 34 (0;30) | 0,08 | 13 (0;18) | **0,001** |
| Исходно | Индекс времени гипертензии ДАД ночью, % | 32 (4;90) | | 27 (2;94) | |
| Динамика | Индекс времени гипертензии ДАД ночью, % | 28 (2;28) | 0,08 | 16 (6;37) | **0,01** |

***Примечание:*** САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

Экспериментальные и клинические данные подтверждают наличие влияния сульфидной бальнеопелоидотерапии на липидный обмен и регенераторный потенциал.

Воздействие бальнеологических процедур у экспериментальных животных 1-й и 2-й групп вызывал липолиз в адипоцитах, который проявляется уменьшением размеров клеток, расширением объема их свободной от включений жира цитоплазмы и изменением формы ядра. Одновременно с этим наблюдается увеличение количества фибробластоподобных клеток (ФПК), что сопровождалось развитием склеротических процессов в сальнике (рисунок 1 и 2).

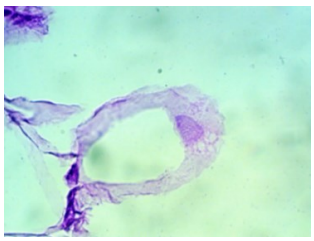

**Рисунок 1. Сальник. Адипоцит в состоянии липолиза.**
**Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×1000**

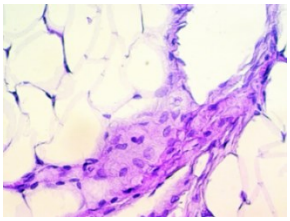

**Рисунок 2. Сальник. ФПК в участках склероза.**
**Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×400**

При анализе изменений в тканях сердца показано, что действии комплекса бальнеологических процедур (сероводородные ванны и ванны вместе с грязевыми аппликациями) у экспериментальных животных вызывает увеличение количества гемокапилляров во всех 4 зонах сердца и рост экспрессии CD34 (субэпикардиальная зона), который является маркером не только гемопоэтических стволовых клеток, но и эндотелия капилляров (рисунок 3 и 4).

В сердце животных 1-й экспериментальной группы, принимавших сероводородные ванны, наблюдалось уменьшение содержания жировых клеток в строме миокарда и снижение частоты выявления очагового склероза.

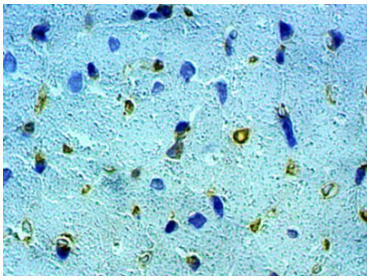

**Рисунок 3. Контроль. Субэпикардиальная зона миокарда. Гемокапилляры.**
**Окраска на CD34. Увеличение ×1000**

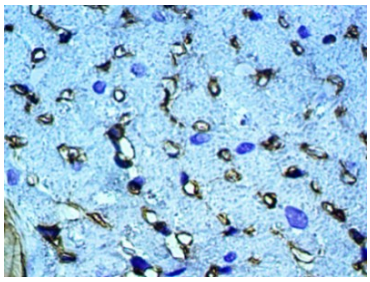

**Рисунок 4. Экспериментальная группа 1. Субэпикардиальная зона миокарда.**
**Гемокапилляры. Окраска на CD34. Увеличение ×1000**

Клинический этап исследования показал, что у пациентов с АГ и предиабетом получивших бальнеологическое лечение наблюдалось уменьшение объема жировых депо – отсутствие изменения веса и уменьшение величины окружности талии и толщины эпикардиального жира (ТЭЖ) по данным ультразвукового исследования сердца (таблица 3).

Полученные результаты исследования позволяют говорить об уменьшении висцеральных жировых депо на фоне сульфидной бальнеотерапии. В динамике вмешательства не получено статистически значимых отличий по весу и ИМТ, однако наблюдалось достоверное уменьшение ОТ (на 2 %) и ТЭЖ (на 9 %).

**Таблица 3− Динамика показателей трофологического статуса у больных АГ и предиабетом в группах вмешательства и сравнения**

| Фаза исследования | Показатель | Группа сравнения | Значение Me(P25/75) | P (Вилкоксон) | Группа вмешательства | Значение Me(P25/75) | P (Вилкоксон) | P (Уитни-Манн) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Исходно | Вес, кг | | 96 (93;113,5) | 0,38 | | 94 (85;99) | 0,07 | 0,86 |
| Динамика | | | 97 (91,5;114) | | | 93 (86;98) | | **0,05** |
| Исходно | ИМТ, кг/м $^2$ | | 37 (34,95;39,25) | 0,37 | | 35 (33,85) | 0,42 | 0,7 |
| Динамика | | | 37,8 (34,3;39,45) | | | 35 (33;37) | | **0,01** |
| Исходно | ОТ, см | | 103 (97,5;117) | 0,46 | | 104 (101;112) | **0,04** | 0,5 |
| Динамика | | | 104 (98;116) | | | 102 (99;112) | | 0,89 |
| Исходно | ТЭЖ, мм | | 7,4 (6,8;8,7) | 0,59 | | 6,9 (5,7;8,7) | **0,05** | 0,16 |
| Динамика | | | 7,3 (6,7;8,7) | | | 6,3 (5,1;7,9) | | 0,21 |

***Примечание***: ИМТ – индекс массы тела, ОТ – объем талии, ТЭЖ- толщина эпикардиального жира

При сравнении группы вмешательства и сравнения выявлено достоверно более низкое (меньше на 15%) значение общего холестерина (ОХС) после бальнеологического лечения (исходные значения сывороточной концентрации ОХС в группе сравнения и вмешательства − 5,2 (4,9;5,8) и 4,9 (4,3;5,5) ммоль/л (p=0,08), после тестовых воздействий − 5,5 (5,0;5,8) и 4,7 (4,3;5,2) ммоль/л (p=0,03)). При этом статистически значимых изменений других параметров липидного спектра, а также концентрации глюкозы в крови не получено.

Результаты исследования динамики паттерна ростовых и гормональных факторов выявили значимое снижение VEGF (на 6%) и лептина (на 3%), а также увеличение концентрации TGF бета-1 (на 11%) на фоне проведенного курса сульфидной бальнеопелоидотерапии (таблица 4).

**Таблица 4 − Динамика изменений гормональных и ростовых факторов в группе сравнения и вмешательства**

| Фаза исследо-вания | Показатель, единицы измерения | Медиана (25-й;75-й персентиль) | P (Вилкоксон) | Медиана (25-й;75-й персентиль) | P (Вилкоксон) |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Группа сравнения | | Группа вмешательства | |
| Исходно | Лептин, нг/мл | 14,2 (12,7;17,2) | | 14,3 (13,4;15,2) | |
| Динамика | Лептин, нг/мл | 13,4 (11,5;15,0) | 0,13 | 13,9 (6,7;14,9) | **0,01** |
| Исходно | Васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF), мЕ/мл | 145,6 (96,4;180,0) | | 106,8 (36,7;164,7) | |
| Динамика | Вакулоэндотелиальный фактор роста (VEGF), мЕ/мл | 77,0 (0;178,3) | 0,06 | 102,9 (35,4;161,2) | **0,05** |
| Исходно | Трансформирующий фактор роста (TGF) бета-1, пг/мл | 14,5 (12,3;17,1) | | 14,1 (4,2;18,7) | |
| Динамика | Трансформирующий фактор роста (TGF) бета-1, пг/мл | 13,6 (12,2;20,7) | 0,57 | 15,7 (9,2;22,8) | **0,05** |

Значимых изменений параметров ультразвукового исследования сердца после 2 недельной сульфидной бальнеопелоидотерапии не получено, однако, при межгрупповом сравнении в группе вмешательства отмечены значимо большие значения импедансометрических показателей, характеризующих податливость аорты (МОСО на 21 % и КСПА на 22 %) и инотропную функцию миокарда (МОУИ на 26 %, ПМИ на 22 %), а также меньшие − среднего АД (САД) на 8 %. (таблица 5).

**Таблица 5 − Динамика полиреокардиографических показателей после сульфидной бальнеотерапии у пациентов с АГ и предиабетом**

| Фаза исследования | Показатель | Медиана (25-й;75-й персентиль) | P (Вилкоксон) | Медиана (25-й;75-й персентиль) | P (Вилкоксон) | P (Уитни-Манн) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Группа сравнения** | | **Группа вмешательства** | | |
| **Исходно** | КСПА (гемо), $см^3$/с/ кПа | 0,29 (0,25;0,38) | | 0,43 (0,33;0,49) | | 0,07 |
| **Динамика** | КСПА (гемо), $см^3$/с/ кПа | 0,35 (0,29;0,44) | 0,09 | 0,45 (0,34;0,57) | 0,33 | **0,02** |
| **Исходно** | МОСО (гемо), $см^3$/с | 34,46 (31,38;46,82) | | 52,02 (38,6;57,55) | | 0,06 |
| **Динамика** | МОСО (гемо), $см^3$/с | 43,87 (33,28;45,75) | 0,33 | 56,5 (39,27;68,53) | 0,95 | **0,02** |
| **Исходно** | МОУИ (гемо), л/$с^2$ | 1,66 (1,4;2,01) | | 3,11 (2,23;3,12) | | 0,15 |
| **Динамика** | МОУИ (гемо), л/$с^2$ | 1,43 (1,38;1,56) | 0,09 | 1,9 (1,85;2,31) | 0,35 | **0,05** |
| **Исходно** | ПМИ (гемо), Вт/с | 28,52 (23,93;36,08) | | 38,74 (29,77;44,82) | | 0,07 |
| **Динамика** | ПМИ (гемо), Вт/с | 26,73 (22,41;28,55) | 0,38 | 35,49 (24,27;41,63) | 0,45 | **0,04** |
| **Исходно** | САД (гемо), кПа | 14,3 (12,52;14,96) | | 14,08 (13,91;14,52) | | 0,89 |
| **Динамика** | САД (гемо), кПа | 14,3 (13,91;15,02) | 0,27 | 12,86 (12,52;14,08) | 0,5 | **0,02** |

***Примечание:*** КСПА – конечная систолическая податливость артериальной системы, МОСО – максимальная объемная скорость оттока крови, МОУИ − максимальное объемное ускорение изгнания крови, ПМИ – пиковая мощность изгнания, САД – среднее гомодинамическое артериальное давление.

Оценка вегетативного обеспечения проводилась на основании анализа ВРС по данным СМ ЭКГ и вариабельности УО по данным ПРКГ. Значимых различий динамики изменений ВРС в группах сравнения и вмешательства при анализе СМ ЭКГ не выявлено, однако анализ вариабельность ударного объема (УО) позволил выявить рад динамических отличий в вегетативном обеспечении работы сердца представленных в таблице 6.

**Таблица 6 − Данные об изменении вариабельности УО по данным ПРКГ в группах сравнения и вмешательства**

| Фаза исследования | Показатель | Группа сравнения Медиана (25-й; 75-й персентиль) | P (Вилкоксон) | Группа вмешательства Медиана (25-й; 75-й персентиль) | P (Вилкоксон) | P (Уитни-Манн) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Исходно | Max(УО) | 0,07 (0,05;0,08) | | 0,09 (0,08;0,11) | | 0,06 |
| Динамика | Max(УО) | 0,11 (0,08;0,14) | 0,07 | 0,13 (0,09;0,2) | **0,05** | 0,15 |
| Исходно | Математическое ожидание (УО) | 0,03 (0,01;0,05) | | 0,04 (0,01;0,05) | | 0,07 |
| Динамика | Математическое ожидание (УО) | 0,04 (0,03;0,05) | 0,06 | 0,06 (0,01;0,08) | 0,13 | **0,01** |
| Исходно | Среднеквадратичное отклонение (УО) | 0,01 (0,01;0,01) | | 0,01 (0,01;0,02) | | 0,18 |

| Продолжение таблицы 6 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Динамика | Среднеквадратичное отклонение (УО) | 0,02 (0,01;0,02) | 0,06 | 0,02 (0,01;0,03) | **0,03** | 0,06 |
| Исходно | Вариационный размах (УО) | 0,06 (0,04;0,1) | | 0,1 (0,08;0,17) | | 0,07 |
| Динамика | Вариационный размах (УО) | 0,15 (0,13;0,17) | 0,06 | 0,16 (0,12;0,26) | **0,04** | 0,32 |

***Примечание***: УО – ударный объем, Мах (УО) – максимальная вариабельность величины ударного объема.

Общий анализ представленных результатов позволяет говорить о том, что на фоне сульфидной бальнеопелоидотерапии у пациентов с АГ и предиабетом отмечается рост влияния парасимпатической нервной системы (ПНС), что согласуется с результатами других авторов.

У больных АГ и предиабетом на фоне комплексного лечения с включением сульфидной бальнепелоидотерапии отмечается изменение состояния эндотелиального и нейрогенного контура кожного микротока, что подтверждается результатами оценки динамики кожной температуры – изменением коэффициентов Ke и Kn (увеличение Ke на 27 % и Kn на 6 %) (таблица 7).

**Таблица 7 − Результаты оценки кожной микроциркуляции у пациентов групп сравнения и вмешательства**

| **Фаза исследования** | **Параметр** | **Медиана (25-й; 75-й персентиль)** | **P (Вилкоксон)** | **Медиана (25-й; 75-й персентиль)** | **P (Вилкоксон)** | **P (Уитни-Манн)** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Группа сравнения** | | **Группа вмешательства** | | |
| **Динамика** | Ke, ye | 2,83 (1,74;4,86) | 0,85 | 1,77 (1,24;3,16) | **0,04** | 0,04 |
| **Исходно** | Ke, ye | 2,95 (1,4;4,09) | | 1,33 (0,76;2,49) | | 0,29 |
| **Динамика** | Km, ye | 1,79 (1,47;3,69) | 0,06 | 2,17 (0,89;3,72) | 0,28 | 0,73 |
| **Исходно** | Km, ye | 3,21 (1;5,26) | | 1,68 (0,89;2,94) | | 0,83 |
| **Динамика** | Kn,ye | 2,65 (1,9;3,74) | 0,55 | 2,71 (1,33;4,96) | **0,001** | 0,05 |
| **Исходно** | Kn, ye | 3,74 (1,35;5,72) | | 2,56 (1,29;3,89) | | 0,70 |

***Примечание:*** Ke – коэффициент эндотелиального контура микротока; Km – коэффициент миогенного контура микротока; Kn – коэффициент нейрогенного контура микротока.

Результаты оценки микротока показывают, что исходно состояние микроциркуляции в группах сравнения и вмешательства было идентичное. В группе сравнения достоверной динамики не выявлено, в то время как в группе вмешательства отмечалось изменение состояния эндотелиального и нейрогенного контура кровотока. Результаты межгруппового сравнения также подтверждают значимость отличий микротока по эндотелиальному и нейрогенному контуру (Ke и Kn).

Показатели микротока, характеризующие его эндотелиальный контур, имели следующие взаимосвязи. Величина Ke показала прямую корреляцию с параметрами САД, отражающими наличие систолической АГ ночью. Параметр RMSe_I имел обратную корреляцию с ночным снижением САД и положительную с показателями кардиокинетики по данным ПРКГ. Была выявлена прямая взаимосвязь величины показателя RMSe_I с активностью парасимпатической нервной системы ночью. Параметр RMSe_II имел прямую корреляцию с ночным снижением САД и положительную с показателями кардиокинетики по данным ПРКГ.

(таблица 8). Показатели микротока, характеризующие его миогенный контур, имели следующие корреляции. Интегральный коэффициент Km показал прямую связь с активностью симпатической нервной системы (СНС) и обратную − с показателями насосной функции сердца по данным ПРКГ. Выявлена обратная связь величины RMSm_I с показателями насосной функции сердца по данным ПРКГ. Параметр RMSm_II, отражающий вторую фазу реакции кожного микротока на нагрев, демонстрировал прямую взаимосвязь с активностью ПНС и лучшим ночным профилем САД (таблица 8). Показатели микротока, характеризующие его нейрогенный контур, имели следующие корреляции. Параметр Kn имел прямую взаимосвязь с СрАД и ОПС по данным ПРКГ и с худшими показателями ночного профиля САД и ДАД, а также с более низкими значениями насосной функции сердца. Выявлена прямая корреляция величины RMSn_I и индексом времени гипертензии по САД ночью. Параметр RMSn_II, отражающий вторую фазу реакции кожного микротока на нагрев, имел прямую корреляцию со снижением САД и ДАД ночью, а также суточной мощностью высокочастотных колебаний, связанных с активностью ПНС (таблица 8).

**Таблица 8 − Корреляция исходных показателей микроциркуляции с параметрами суточного профиля артериального давления, гемодинамики, вариабельности ритма сердца и сердечного выброса, рядом лабораторных показателей до и после бальнеологического лечения пациентов с артериальной гипертензией и предиабетом**

| Показатели | Значение_Микротест | R | P |
|---|---|---|---|
| ИТОЖ(гемо) | *Ke* | -0,30 | 0,04 |
| avNN н | | 0,35 | 0,05 |
| Ночное снижение САД | | -0,42 | 0,01 |
| САД среднее ночью | | 0,47 | 0,00 |
| ДАД среднее ночью, дельта | | -0,36 | 0,05 |
| инсулин (мМЕ/л), дельта | | -0,38 | 0,03 |
| ИТОЖ(гемо) | *Km* | -0,36 | 0,02 |
| ПМИ(гемо) | | -0,39 | 0,00 |
| Лейкоциты, дельта | | 0,42 | 0,04 |
| LF ночью, дельта | | 0,43 | 0,01 |
| Вариабельность ДАД ночью, дельта | | -0,37 | 0,01 |
| Индекс времени гипертензии САД днем, дельта | | 0,41 | 0,03 |
| Ночное снижение САД, дельта | | 0,43 | 0,02 |
| САД максимальное днем, дельта | | 0,37 | 0,00 |
| ГМ (гемо) | *Kn* | -0,37 | 0,01 |
| ИТОЖ (гемо) | | -0,40 | 0,01 |
| ОПС (гемо) | | 0,32 | 0,02 |
| СИ (гемо) | | -0,35 | 0,02 |
| Математическое ожидание (УО) | | -0,33 | 0,05 |
| ДАД среднее ночью | | 0,38 | 0,03 |
| Индекс времени гипертензии по САД ночью | | 0,55 | 0,00 |
| Индекс времени гипертензии по ДАД ночью | | 0,39 | 0,03 |
| Ночное снижение САД | | -0,56 | 0,001 |
| САД среднее ночью | | 0,35 | 0,01 |
| ДАД среднее ночью, дельта | | -0,40 | 0,02 |
| Ночное снижение САД, дельта | | 0,47 | 0,01 |
| САД среднее ночью, дельта | | -0,37 | 0,04 |
| инсулин (мМЕ/л), дельта | | -0,35 | 0,04 |
| ИТОЖ(гемо) | *RMSe_I* | -0,31 | 0,04 |
| avNN н | | 0,41 | 0,02 |
| LF днем, дельта | | 0,36 | 0,05 |
| инсулин (мМЕ/л), дельта | | -0,35 | 0,04 |
| УКЭ (гемо) | *RMSe_II* | 0,40 | 0,02 |
| Ночное снижение САД | | 0,46 | 0,01 |
| ПАД ночью | | -0,37 | 0,03 |
| ПР, дельта | | -0,40 | 0,02 |

| Продолжение таблицы 8 | | | |
|---|---|---|---|
| ИКИ (гемо), дельта | | -0,37 | 0,03 |
| НСПА (гемо), дельта | | -0,44 | 0,02 |
| ПСК (гемо), дельта | | 0,35 | 0,04 |
| СИ | *RMSm_I* | -0,36 | 0,04 |
| ИТОЖ(гемо) | | -0,34 | 0,02 |
| ПМИ(гемо) | | -0,31 | 0,03 |
| УО, дельта | | 0,37 | 0,04 |
| Лейкоциты, дельта | | 0,52 | 0,01 |
| SDANN ночью, дельта | | -0,36 | 0,01 |
| nHF днем | *RMSm_II* | 0,41 | 0,00 |
| nHF сутки | | 0,36 | 0,01 |
| pNN50 ночью | | 0,31 | 0,03 |
| rMSSD сутки | | 0,31 | 0,03 |
| VAR ночью | | 0,35 | 0,01 |
| Ночное снижение САД | | 0,53 | 0,00 |
| САД среднее ночью | | -0,28 | 0,05 |
| ПР, дельта | | -0,35 | 0,02 |
| LF ночью, дельта | | -0,44 | 0,04 |
| SDNN сутки, дельта | | -0,38 | 0,04 |
| Индекс времени гипертензии по САД днем, дельта | | -0,41 | 0,05 |
| лепитин нг/мл, дельта | | 0,35 | 0,05 |
| Индекс нагрузки давлением по САД ночью | *RMSn_I* | 0,37 | 0,03 |
| ИКИ (гемо), дельта | | -0,38 | 0,03 |
| МОСП (гемо), дельта | | -0,34 | 0,04 |
| НСПА (гемо), дельта | | -0,44 | 0,02 |
| ПСК (гемо), дельта | | 0,34 | 0,05 |
| СИ (гемо), дельта | | -0,43 | 0,04 |
| УКЭ (гемо), дельта | | -0,39 | 0,02 |
| УО (гемо), дельта | | -0,35 | 0,04 |
| HF сутки | *RMSn_II* | 0,31 | 0,03 |
| Ночное снижение САД | | 0,54 | 0,00 |
| ПР, дельта | | -0,36 | 0,03 |
| ИКИ (гемо), дельта | | -0,37 | 0,03 |
| avNN сутки, дельта | | 0,39 | 0,03 |
| ДАД среднее ночью, дельта | | 0,37 | 0,04 |
| Ночное снижение САД, дельта | | -0,47 | 0,01 |
| Лепитин, нг/мл, дельта | | 0,36 | 0,03 |

***Примечание:*** САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ПАД – пульсовое артериальное давление, Ke – коэффициент эндотелиального контура микротока; RMSe_I – амплитуда колебаний температуры кожи в эндотелиальном контуре в фазу нагрева; RMSe_II − амплитуда колебаний температуры кожи в эндотелиальном контуре в фазу охлаждения, Km – коэффициент миогенного контура микротока; RMSm_I – амплитуда колебаний температуры кожи в миогенном контуре в фазу нагрева; RMSm_II − амплитуда колебаний температуры кожи в миогенном контуре в фазу охлаждения, Kn – коэффициент нейрогенного контура микротока; RMSn_I – амплитуда колебаний температуры кожи в нейрогенном контуре в фазу нагрева; RMSn_II − амплитуда колебаний температуры кожи в нейрогенном контуре в фазу охлаждения. ГМ – гидравлическая мощность, ПМИ – пик мощности изгнания, СИ – сердечный индекс, ИТОЖ – индекс торакального объема жидкости, УКЭ − ударная кинетическая энергия, ОПС − общее периферическое сопротивление сосудов, ПСК − периферическое сопротивление кардиокинетике, ИКИ − интегральный кинетический индекс, ПР − период релаксации левого желудочка, НСПА − начальная систолическая податливость артериальной системы, УО – ударный объем, МОСП – максимальная объемная скорость притока, avNN − средняя длительность нормированного интервала RR (NN), RMSSD − квадратный корень средних квадратов разницы между смежными NN интервалами, HF − высокочастотный компонент спектра, nHF − нормированный высокочастотный компонент спектра, pNN50 − соотношение интервалов между смежными NN, превосходящими 50 мс, к общему количеству NN интервалов в записи, VAR – средняя продолжительность интервала RR, LF – низкочастотная часть спектра, SDANN − стандартное отклонение средних NN, SDNN − стандартное отклонение NN интервалов, avNN − среднее значение всех RR интервалов, ИРИ – иммунореактивный инсулин, нейт. − количество нейтрофилов в крови.

Для оценки взаимосвязей значений параметров кожного микротока проведен корреляционный анализ с дельтой изменений параметров СМАД, ПРКГ, ВРС и ряда гормональных факторов после изучаемых бальнеологических процедур. Результаты оценки взаимосвязей параметров эндотелиального контура микротока следующие. Величина Ке обратно коррелировала со значениями показателей ночного профиля ДАД и снижением инсулина после бальнеологического лечения. RMSe_I прямо коррелирует с мощностью влияний СНС днем и концентрацией инсулина после тестового воздействия. RMSe_II связана с уменьшением периода релаксации ЛЖ по данным ПРКГ и снижением показателей кардиокинетики после лечения (таблица 8). Результаты оценки параметров миогенного контура микротока следующие. Величина Km имела прямую корреляцию с неспецифическими параметрами воспаления, мощностью влияний СНС днем, со снижением индекса времени гипертензии по САД днем, ночным снижением САД после лечения. Величина RMSm_I напрямую взаимосвязана с количеством лейкоцитов и активностью СНС ночью после лечения. Значение RMSm_II обратно взаимосвязано с продолжительностью периода релаксации ЛЖ, мощностью СНС ночью и индексом времени гипертензии днем, а также напрямую с концентрацией лептина крови после курса лечения (таблица 8). Результаты оценки параметров нейрогенного контура микротока следующие. Величина Kn ассоциирована с лучшими параметрами ДАД и САД ночью и величиной концентрации инсулина после лечения. Величина параметра RMSn_I взаимосвязана с более низкими значениями показателей кардиокинетики и насосной функции по данным ПРКГ после бальнеологического лечения. Величина RMSn_II обратно связана с продолжительностью периода релаксации по данным ПРКГ, кроме того, отмечена корреляция с худшими результатами лечения с позиции нормализации ночного ДАД и снижения САД ночью. Отмечается также взаимосвязь с возрастанием активности СНС (таблица 8).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На экспериментальном этапе исследования крысы подвергались воздействию общих сероводородных ванн и аппликаций сульфидных грязей на проекцию висцеральных жировых депо. Применение аппликаций обусловлено гипотезой о том, что подобное воздействие могло стимулировать пролиферацию мезенхимальных стволовых клеток (МСК) и изменение продукции ряда адипокинов. Известно, что жировые депо обладают уникальным регенераторным потенциалом в связи с тем, что содержат в стромальной фракции клеток до 20% МСК [Васильев В.С., 2019]. Заместительное скопление ФПК у животных 1-ой и 2-ой экспериментальных групп вероятно объясняется влиянием бальнеологических процедур, приводящих к активизации липолиза, признаки которого были в обоих группах. Усиление липолиза адипоцитов может быть связано с действием сероводорных ванн на жировую ткань, в результате которого происходит изменение концентрации серотонина, простагландинов и других биологически активных веществ, активизирующих эти процессы [Ефименко Н.В. с соавт., 2019]. Имеются данные, что выделяемые адипоцитами биологически активные вещества оказывают стимулирующее действие на более коммитированные предшественники фибробластов соединительной ткани, вырабатывающих межклеточное вещество соединительной ткани и формирующих, таким образом, небольшие зоны склероза [Москаленко Р.А., 2019]. Результаты исследования миокарда экспериментальных животных показали возможность липолитического эффекта сероводородных ванн и стимуляции неоангиогенеза на фоне комбинированного воздействия ванн и аппликаций. Ранее было показано, что воздействие на эндотелиальные клетки доноров $H_2S$ активирует множественные сигнальные пути с установленной ролью в неоваскуляризации [Papapetropoulos A. et al., 2009].

Полученные результаты клинического этапа исследования позволяют говорить об уменьшении жировых депо на фоне сульфидной бальнеотерапии. В динамике наблюдения не получено статистически значимых отличий по весу, однако наблюдалось достоверное уменьшение ОТ и ТЭЖ. Данные клинические результаты подтверждают выводы, полученные в проведенном предварительно экспериментальном исследовании на белых крысах – о наличии липолиза в структурах сальника и сердца.

Анализ результатов в группе вмешательства и сравнения выявил статистически значимое меньшее значение общего холестерина крови после проведенного курса сульфидной бальнеотерапии, что может быть связано с влиянием $H_2S$ на опосредованную жировой тканью адипокиновую активность [Галанова Ж.М., 2014] и липолитическую активность сосудистой стенки [Елизаров, Н. А., 2008].

Результаты исследования динамики паттерна ростовых и гормональных факторов показали значимое снижение VEGF и лептина, а также увеличение концентрации TGF b1 на фоне проведенного курса сульфидной бальнеотерапии. Лептин представляет собой протеин с системным действием, мишенью которого являются аркообразные ядра гипоталамуса, воздействие на которые определяет пищевое поведение. Гиперлептинемия может индуцировать ремоделирование сердца и атерогенез [Wójcik-Gładysz A.,2009]. Снижение концентрации этого пептида на фоне сульфидной бальнеотерапии, по всей видимости, можно отнести к ее положительным эффектам. VEGF – потенциальный митоген для клеток сосудов. Он оказывает сильное влияние на проницаемость сосудов, является мощным ангиогенным белком, принимая участие неоваскуляризации в различных патологических ситуациях [Шулькина С.Г.,2016]. Данный аутокринный пептид с одной стороны выполняет защитную функцию – рост и расширение сосудов, с другой стороны является маркером функции эндотелия. Снижение концентрации VEGF, полученное в нашем исследовании на фоне сульфидной бальнеотерапии может быть отражением двух возможных механизмов – уменьшение эндотелиальной дисфункции и изменение секреции этого пептида на фоне увеличения концентрации сероводорода в крови (по принципу обратной связи), т.к. $H_2S$ является ключевым медиатором VEGF-индуцированного ангиогенеза [Papapetropoulos A. et al., 2009]. TGF b1 в сосудистой стенке выраженно подавляет миграцию и дифференцировку гладкомышечных клеток, а также значимо изменяет продукцию экстрацеллюлярного матрикса различными типами фибробластов. Установлена роль данного ростового фактора в неоангиогенезе [Ferrari G.,2009]. Таким образом, данный пептид может выступать как протективный фактор, стимулируя репаративные процессы.

Суточный профиль АД исходно и в динамике в группе сравнения достоверно не отличался. Внутригрупповое сравнение в группе пациентов с АГ и предиабетом получивших 14-дневную сульфидную бальнеопелоидотерапию показало уменьшение индекса времени гипертензии САД в дневные (на 52 %) и ночные (на 72 %) часы, ДАД в ночные часы (на 41 %), а также средних значений ДАД ночью (на 7 %) на фоне комплексной сульфидной бальнеотерапии. Схожий гипотензивный эффект описан у пациентов с АГ, также получавших в течение 14 дней сульфидную бальнеотерапию [Петухова, И.В., 2014]. Автором подчеркивалось, что гипотензивный эффект ванн обусловлен их нормализующим воздействием на параметры центральной гемодинамики. Известно, что сероводородные ванны способствует снижению частоты сердечных сокращений, обладают проангиогенным эффектом, обеспечивая снижение АД за счет вазодилатации [Iciek M., 2022]. Кроме того, показана связь между $H_2S$ и NO, поскольку $H_2S$ способен активировать эндотелиальную NO-синтазу и увеличивать образование NO [Chacianastasiou A., 2016]. В нашем исследовании не получено значимой динамики параметров ЭхоКГ, что может быть связано с тем, что в данной

работе изучены эффекты сульфидной бальнеотерапии у больных АГ и предиабетом, данный факт делает этих пациентов более тяжелыми с позиции коморбидности. Другой причиной может является недостаточная длительность лечебного воздействия для появления структурных и функциональных изменений сердца (14-дневный курс). Однако использование импедансометрических технологий позволило выявить гемодинамические изменения в связи с их большей динамичностью. В группе вмешательства отмечено значимое увеличение показателей, характеризующих податливость аорты (МОСО и КСПА) и контрактильность миокарда (МОУИ, ПМИ), а также снижение среднего АД (САД).

Достоверных отличий динамики изменений ВСР в группах сравнения и вмешательства при анализе СМ ЭКГ не выявлено. Однако исследование Ю.С. Моржицкой в 2005 году, также проведенное на данном курорте, показало значимое влияние сульфидной бальнеотерапии на вегетативное обеспечение сердца по данным оценки ВСР. Возможно, отличия в наших исследованиях связаны с тем, что в тестовой группе Ю.С. Моржицкой применялся 21-дневный курс бальнеотерапии, что косвенно подтверждает большую эффективность более продолжительных курсов. Однако анализ вариабельности ударного объема посредством импедансометрического мониторинга позволил выявить ряд динамических отличий в вегетативном обеспечении работы сердца при применении 14-дневного курса сульфидной бальнеотерапии, общей результирующей которых является рост влияния парасимпатической нервной системы.

В данном исследовании применение термометрии высокого разрешения позволило показать, что сульфидная бальнеопелоидотерапия у больных АГ и предиабетом способствует улучшению состояния эндотелиального и нейрогенного контуров регуляции кожного микротока, что особенно важно у пациентов с метаболическими нарушениями. Кроме того, посредством оценки взаимосвязей исходного состояния микротока и дельты изменений показателей СМАД после бальнеологического лечения выявлены закономерности, которые могут послужить основой для прогнозирования его эффективности.

Важным эффектом, показанным в проведенном исследовании, является то, что применение общих сульфидных ванн и аппликаций иловых сульфидных грязей в течение 2 недель у пациентов с АГ и предиабетом позволило в краткосрочной и среднесрочной (через 3 месяца) перспективе добиться улучшения качества жизни, что согласуется с результатами других авторов показавших, что клинические эффекты 14-дневной сульфидной бальнеотерапии у больных АГ сохраняются до 3-4 месяцев, а 21-дневных курсов – до 6 месяцев [Петухова, И.В., 2014] .

## ВЫВОДЫ

1. В эксперименте на белых зрелых крысах с ожирением показано, что применение комплексной сульфидной бальнеопелоидотерапии с включением сульфидных ванн и иловых сульфидных аппликаций вызывает липолитический эффект в висцеральных жировых депо (сальнике) и сердце, стимулирует неоангиогенез, преимущественно в субэпикардиальных слоях миокарда, что является основанием для использования данной методики в программах санаторно-курортного лечения больных артериальной гипертензией и предиабетом.

2. У больных артериальной гипертензией и предиабетом на фоне комплексного лечения с включением двухнедельного курса общих сульфидных ванн и сульфидных иловых аппликаций наблюдается уменьшение объема жировых депо, что проявляется значимым уменьшением величины окружности талии (на 2 %, p=0,04) и толщины эпикардиального жира (на 9 %, p=0,05). Изменения трофологического статуса происходят на фоне отсутствия влияния данного лечения на величину натощакого уровня глюкозы в крови, при этом у пациентов, получивших сульфидную бальнеопелоидотерапию, наблюдаются достоверно

меньшие значения (на 15 %, p=0,03) общего холестерина в крови, снижение сывороточной концентрации васкулоэндотелиального ростового фактора (на 6 %, p=0,05) и лептина (на 3 %, p=0,01), а также увеличение трансформирующего фактора роста бета-1 (на 11 %, p=0,05).

3. У больных артериальной гипертензией и предиабетом наблюдается нормализация суточного профиля артериального давления на фоне двухнедельного курса сульфидной бальнеопелоидотерапии, что подтверждается данными оценки динамики показателей суточного мониторирования артериального давления – уменьшением индекса времени гипертензии по систолическому артериальному давлению днем (на 52 %, p=0,04) и ночью (на 72 %, p=0,001), по диастолическому артериальному давлению в ночные часы (на 41 %, p=0,01), а также среднего значения диастолического артериального давления ночью (на 7 %, p=0,05). Установлена прямая взаимосвязь концентрации в сыворотке крови лептина и инсулина с вариабельностью ночного систолического и диастолического артериального давления.

4. На фоне санаторно-курортного лечения с включением сульфидной бальнеопелоидотерапии у пациентов с артериальной гипертензией и предиабетом отмечаются значимо большие значения показателей, характеризующих податливость аорты (МОСО на 21 %, p=0,02 и КСПА на 22 %, p=0,02) и инотропную функцию миокарда (МОУИ на 26 %, p=0,05; ПМИ на 22 %, p=0,04), а также улучшение качества эндотелиального и нейрогенного контуров регуляции кожного микротока на фоне теплового теста (увеличение коэффициентов Ke (на 27 %, p=0,04) и Kn (на 6 %, p=0,001)). Установлено, что исходное состояние эндотелиального и нейрогенного контуров регуляции кожного микротока взаимосвязаны преимущественно с ночным профилем артериального давления после двухнедельного курса сульфидной бальнеопелоидотерапии. При этом выявлены прямые взаимосвязи показателей миогенного контура регуляции с активностью симпатического вегетативного обеспечения, а эндотелиального и нейрогенного контуров регуляции – с парасимпатическими влияниями. На основании оценки вариабельности ударного объема сердца по данным полиреокардиографии отмечен рост парасимпатических влияний после окончания 14-дневного курса сульфидной бальнеопелоидотерапии.

5. По данным краткосрочных и среднесрочных наблюдений, у пациентов с артериальной гипертензией и предиабетом сульфидная бальнеопелоидотерапия способствует улучшению качества жизни (прирост интегрального показателя на 18 % (p=0,03) через 2 недели, на 10 % (p=0,05) через 3 месяца) и уменьшает выраженность субъективных проявлений болезни (уменьшение интегрального балла шкалы оценки клинических проявлений артериальной гипертензии на 25 % (p=0,04) через 2 недели).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработан лечебный комплекс для лечения пациентов с артериальной гипертензией и предиабетом, состоящий из 8 общих ванн и 7 сеансов аппликаций иловой сульфидной грязи Суксунского озера. Общие ванны предполагают использование низкоминерализованной сероводородной воды «Ключи» (скважина 2/28) из водоносного горизонта, расположенного на глубине 90−220 метров, с концентрацией сероводорода 120 мг/л, температурой 36,0 ºС, экспозиция 10−15 минут, через день (гидрохимическая формула воды: ($H_2S$+HS)120,0M 2,96 $SO_4$ 56 Cl 28 $HCO_3$ 16 T°- 6 pH 7,8 (Na+K) 48 Mg 27 Ca 25. Аппликации на зоны жировых депо (ягодично-бедренная, абдоминальная) маломинерализованной иловой сульфидной грязи температурой 37−38 °С, экспозиция 10−15 минут, через день (химическая формула грязевого раствора: M 1,7 HCO3 91 SO4 8 pH 7,4-8,3 Ca 60 Mg 26 (Na+Ca) 14.

2. Предложено включать санаторно-курортное лечение пациентов с артериальной гипертензией и предиабетами в комплекс амбулаторной реабилитации.

3. Предлагается разработать на основании данных по анализу кожного микротока и адипокинового статуса систему прогнозирования эффективности сульфидной бальнеотерапии у больных с артериальной гипертензией и предиабетом. У больных с артериальной гипертензией и предиабетом исходное состояние микроциркуляции взаимосвязано с результатами сульфидной бальнеотерапии с позиций влияния на профиль артериального давления, вегетативное обеспечение и концентрацию ряда лабораторных показателей. Предикторная направленность показателей, характеризующих кожный микроток, является разнонаправленной. Амплитудные значения исходных показателей эндотелиального контура регуляции микротока негативно взаимосвязаны с результатами лечения – более высокими значениями сывороточной концентрации инсулина, активности симпатической нервной системы и худшим профилем диастолического артериального давления ночью. Исходные параметры миогенного контура регуляции микроциркуляции − интегральный коэффициент и амплитуда колебаний температуры кожи на нагрев − коррелируют с более высокими значениями показателей неспецифического воспаления, активностью симпатической нервной системы и большими значениями систолического артериального давления днем и ночью, в то время как амплитудная реакция в период охлаждения – со снижением симпатической активности и систолического артериального давления после лечения. Исходные значения интегрального коэффициента нейрогенного контура регуляции взаимосвязаны с лучшими параметрами систолического и диастолического артериального давления ночью и меньшей концентрацией инсулина после бальнеотерапии.

4. Предлагается применять метод оценки гемодинамики – полиреокардиографию для контроля эффективности сульфидной бальнеопелоидотерапии у больных артериальной гипертензией и предиабетом.

**Список статей, опубликованных по теме диссертации**

1. Владимирский, В.Е. Экспериментальные и клинические доказательства эффективности влияния сульфидной бальнеотерапии на трофологический и регенераторный статус: фундаментальное рандомизированное контролируемое исследование / В.Е. Владимирский, Ф.М. Хассабалла, Е.В. Владимирский, Н.И. Гуляева // Вестник восстановительной медицины. - 2022. - №21(6). - С. 134–144. URL: https://doi.org/10.38025/2078-1962-2022-21-6-134-144 (дата обращения 04.10.2023).

2. Владимирский, В.Е. Оценка клинической эффективности сульфидной бальнеотерапии у пациентов с артериальной гипертензией и предиабетом с фокусом на состояние гемодинамики и микроциркуляции / В.Е. Владимирский, Ф.М. Хассабалла, Е.В. Владимирский, А.А. Думлер // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – №6-1. URL: https://science-education.ru/ru/article/view?id=32296 (дата обращения 04.10.2023).

3. Владимирский, В.Е. Изучение состояния микроциркуляции у пациентов с артериальной гипертензией и предиабетом в ходе комплексного лечения с включением сульфидной бальнеопелоидотерапии / В.Е. Владимирский, Ф.М. Хассабалла, Е.В. Владимирский, А.А. Думлер, Т.Н. Фильцагина // Курортная медицина. - 2022. - №4. - С. 18-29 URL: https://doi.org/10.51871/2304- 0343_2022_4_18 (дата обращения 04.10.2023).

4. Владимирский, В.Е. Эффективность сульфидной бальнеопелоидотерапии пациентов с артериальной гипертензией в разных коморбидных сочетаниях: рандомизированное проспективное исследование / В.Е. Владимирский, Е.В. Владимирский, Р.Ф. Хассабалла, Ю.В.

Каракулова, Н.И. Гуляева // Вестник восстановительной медицины. – 2023. – Т. 22, № 6. – С. 78–90.

5. Хассабалла, Ф.М. Влияние сульфидной бальнеотерапии на состояние жировых депо у больных артериальной гипертензий и предиабетом / Ф.М. Хассабалла, В.Е. Владимирский // Сборник научных трудов XII Международного форума кардиологов и терапевтов (21–23 марта 2023 года). - Москва: Кардиопрогресс, 2023. - С. 80–81.

6. Хассабалла, Ф.М. Исследование влияния сульфидной бальнеотерапии на паттерн ростовых факторов и адипокинов и суточный профиль артериального давления у больных артериальной гипертензий и предиабетом / Ф.М. Хассабалла, В.Е. Владимирский // Сборник научных трудов XII Международного форума кардиологов и терапевтов (21–23 марта 2023 года). - Москва: Кардиопрогресс, 2023. – С. 81–82.

7. Хассабалла, Ф.М. Экспериментальное исследование влияния сульфидной бальнеотерапии на висцеральные жировые депо белых крыс / Ф.М. Хассабалла, В.Е. Владимирский // Сборник научных трудов XII Международного форума кардиологов и терапевтов (21–23 марта 2023 года). - Москва: Кардиопрогресс, 2023. – С. 82.

8. Владимирский, В.Е. Влияние сульфидной бельнеотерапии на состояние миокарда белых крыс / В.Е. Владимирский, Ф.М. Хассабалла // Сборник научных трудов VI Инновационного Петербургского медицинского форума «Медицина 2023 – наука, инновации и практика» (18–20 мая 2023): Приложение №2. Трансляционная медицина. – 2023. – С. 103.

9. Владимирский, В.Е. Влияние сульфидной бальнеотерапии на состояние микроциркуляции у пациентов с артериальной гипертензией и предиабетом / В.Е. Владимирский, Ф.М. Хассабалла // Сборник научных трудов VI Инновационного Петербургского медицинского форума «Медицина 2023 – наука, инновации и практика» (18–20 мая 2023): Приложение №2. Трансляционная медицина. – 2023. – С. 104.

10. Владимирский, В.Е. Состояние макрогемодинамики у пациентов с артериальной гипертензией и предиабетом на фоне сульфидной бальнеотерапии / В.Е. Владимирский, Ф.М. Хассабалла // Сборник научных трудов VI Инновационного Петербургского медицинского форума «Медицина 2023-наука, инновации и практика» (18–20 мая 2023): Приложение №2. Трансляционная медицина. – 2023. – С. 105.