Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

**ХАССАБАЛЛА РАХМА ФАХРЕЛДИН МОХАМЕД**

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

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

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Владимир Евгеньевич Владимирский

Ессентуки – 2024

# ОГЛАВЛЕНИЕ

# ВВЕДЕНИЕ

## Актуальность исследования

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), несмотря на достижения современной медицины – внедрение новых диагностических и лечебных технологий, остаются ведущими причинами летальности и инвалидизации населения в большинстве стран, в том числе и в Российской Федерации [2, 45]. Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее распространенным ССЗ, оказывающим существенное влияние на смертность населения [39]. Распространенность АГ среди популяции взрослого населения России, по данным исследования ЭССЕ-РФ, составляет 30–45 % [1].

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 %. Среди лиц с избыточной массой тела и ожирением распространенность предиабета составила соответственно 18,6 и 33,1 % [11]. Обращает на себя внимание факт, что среди пациентов с ССЗ распространенность предиабета составляет 14,6–36,4 % [40]. С другой стороны, АГ присутствует более чем у 50 % больных предиабетом и сахарным диабетом (СД) и способствует развитию микро- и макрососудистых заболеваний [189]. Важно отметить, что предиабет является независимым фактором кардиваскулярного риска [238]. Было обнаружено, что, подобно значениям гликированного гемоглобина (HbA1c) в предиабетическом диапазоне, состояние нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) и в меньшей степени нарушения гликемии натощак (НГН) является высокоинформативным показателем не только сердечно-сосудистых событий и смертности, но и смертности от всех причин почти в такой же степени, как у людей с установленным диагнозом СД [227]. Известно, что предиабет и АГ взаимно отягощают друг друга. Согласно отечественным и зарубежным рекомендациям,

суммарный сердечно-сосудистый риск у больных АГ с предиабетом/СД признается высоким или очень высоким, при этом более 50 % летальных исходов у больных СД связаны с сердечно-сосудистой патологией [45]. Как было сказано ранее, АГ является наиболее частым заболеванием системы кровообращения и в то же время наиболее мощным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, а в сочетании с предиабетом этот риск значительно возрастает [44]. Таким образом, получается порочный круг патологий, которые в совокупности приводят к тяжелым коморбидным состояниям.

Контроль артериального давления (АД), наряду с контролем липидов и глюкозы крови, составляет основу комплексного подхода к лечению больных АГ и предиабетом. У пациентов с предиабетом достижение и поддержание оптимального АД предотвращает развитие макро- и микрососудистых осложнений, а достижение целевых уровней АД имеет большое преимущество с точки зрения снижения сердечно-сосудистого риска и развития терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП), чем у больных без метаболических нарушений [44].

В рамках терапевтических стратегий ведения пациентов с коморбидной патологией, таких как АГ и предиабет, наряду с рекомендованными медикаментозными методами широко внедряются немедикаментозые методы лечения. Немедикаментозные методы лечения предполагают уделять большое внимание коррекции образа жизни, включая физическую активность и питание. Помимо этого, богатые бальнеологические лечебные ресурсы и ряд физических факторов предоставляют возможность воздействовать сразу на несколько факторов риска, например на АГ и метаболические нарушения.

Бальнеопелоидотерапия – это эффективный, хорошо переносимый дополнительный вариант лечения коморбидных состояний, таких как сердечно-сосудистые, респираторные, желудочно-кишечные, эндокринные, ревматические и неврологические состояния [102].

Биологические эффекты, индуцированные погружением в лечебно-минеральную воду и применением грязей, облегчают симптомы некоторых

заболеваний, однако до сих пор полностью не изучены, хотя известно, что в этих механизмах задействованы нейроэндокринные и иммунологические реакции, включая гуморальный и клеточный иммунитет. Гормезис может играть решающую роль во всех этих биологических эффектах и механизмах эффективности. Гормезис – это двухфазное явление «доза-реакция», при котором воздействие на клетку или организм низкой дозы химического агента или состояния вызывает стимуляцию или адаптивные положительные эффекты, в то время как более высокие дозы вызывают ингибирование или токсические эффекты [71]. Этот ответ на низкие дозы стресса считается адаптивным компенсаторным процессом или адаптивной реакцией на стресс после начального нарушения гомеостаза, повышая способность организма противостоять более тяжелому стрессу [70, 72]. В этом контексте термотерапевтические стратегии, такие как бальнеотерапия и гидротерапия, можно рассматривать как потенциальные горметические вмешательства.

Создание многоэтапной системы реабилитации больных АГ с предиабетом позволит значимо повлиять на бремя этих заболеваний. Одним из основных этапов лечения следует рассматривать создание реабилитационных центров на базе санаторно-курортных учреждений, где возможно проведение комплексного лечения, в том числе с использованием региональных природных факторов.

В нашем исследовании изучались эффекты сульфидных ванн и аппликаций иловых сульфидных грязей на проекции жировых депо у больных АГ и предиабетом на фоне стандартизированной медикаментозной терапии.

**Степень разработанности темы**

Изучение эффективности сульфидной бальнеотерапии у больных АГ и ишемической болезнью сердца (ИБС) проводилось рядом исследователей. Было показано, что общие сульфидные ванны обладают гипотензивным эффектом [7]. Авторами подчеркивалось, что гипотензивный эффект ванн обусловлен их нормализующим воздействием на параметры центральной гемодинамики и вегетокорректирующим эффектом. Гиполипидемическое действие сульфидной бальнеотерапии в когорте больных ИБС было продемонстрировано в работе

Ю.С. Моржицкой [25]. Следует отметить, что описанные лечебные эффекты получены преимущественно при использовании 21-дневных курсов сульфидной бальнеотерапии[25]. 14-дневные курсы сульфидной бальнеопелоидотерапии изучены хуже, особенно при коморбидном сочетании АГ и предиабета.

Современными особенностями курортного лечения является ее комплексность (применение ванн, аппликаций и др. методов лечения), что затрудняет оценку влияния отдельныех ее компонентов.

В то же время 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 когорте больных АГ и предиабетом малоизучены.

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

**Цель исследования** – 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 гипотеза**

Применение общих сульфидных ванн и аппликаций иловых сульфидных грязей на проекции жировых депо позволит достичь значимого клинического эффекта у больных АГ и предиабетом, реализующегося в улучшении качества жизни, трофологического статуса, параметров липидного обмена, а также достижении целевого уровня снижения АД.

**Научная новизна исследования**

В эксперименте на белых зрелых крысах с ожирением 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, стимулирует развитие фиброзной ткани в сальнике и неоангиогенез, преимущественно в субэпикардиальных слоях миокарда.

В группе больных с АГ и предиабетом 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 АГ, и увеличением интегрального балла по шкале SF-36.

Продемонстрировано, 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 значимым уменьшением величины

окружности талии и толщины эпикардиального жира по данным ультразвукового исследования сердца.

Впервые изучена динамика адипоцитокинового паттерна, включающего лептин, васкулоэндотелиальный фактор роста, тканевой ростовой фактор бета-1, инсулин и С-пептид, на фоне комплексного лечения с включением сульфидной бальнеопелоидотерапии. После 2-недельного курса сульфидной бальнеопелоидотерапии наблюдается снижение сывороточной концентрации васкулоэндотелиального ростового фактора (VEGF) и лептина, а также увеличение трансформирующего фактора роста бета-1 (TGF бета-1).

В группе больных АГ и предиабетом подтверждены данные о наличии гиполипидемического эффекта у сульфидной бальнеопелоидотерапии – снижение общего холестерина в крови, при этом достоверного изменения натощакового уровня глюкозы в сыворотке крови в краткосрочной перспективе не наблюдалось.

В условиях коморбидной патологии – АГ и предиабет – доказано, что наблюдается нормализация суточного профиля артериального давления на фоне 2-недельного курса сульфидной бальнеотерапии, что подтверждается данными оценки динамики показателей суточного мониторирования артериального давления – уменьшением 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.

Впервые выявлена прямая взаимосвязь исходных концентраций инсулина и С-пептида в крови и индекса времени гипертензии по систолическому артериальному давлению ночью и вариабельностью систолического артериального давления днем после проведенного курса сульфидной бальнеопелоидотерапии соответственно.

В представляемом нами исследовании у пациентов с АГ и предиабетом на фоне комплексного лечения с включением сульфидной бальнеопелоидотерапии отмечались значимое улучшение импедансометрических показателей гемодинамики, характеризующих податливость аорты (максимальная объёмная

скорость оттока крови (МОСО), конечная систолическая податливость артериальной системы (КСПА)) и контрактильность миокарда (максимальное объемное ускорение изгнания (МОУИ), пиковая мощность изгнания (ПМИ)) на фоне снижения среднего АД (среднее артериальное давление (СрАД)).

Впервые изучено влияние сульфидной бальнеопелоидотерапии у больных АГ и предиабетом на состояние кожной микроциркуляции. Было отмечено изменение состояния эндотелиального и нейрогенного контуров кожного микротока, что подтверждается результатами оценки динамики кожной температуры – увеличением коэффициентов Ke (интегральный коэфициент качества регуляции эндотелиального контура) и Kn (интегральный коэфициент качества регуляции нейрогенного контура). Установлено, что активность симпатической нервной системы напрямую связана с величиной Km (интегральный коэфициент качества регуляции миогенного контура) активность парасимпатической системы – с величиной амплитуды второй фазы реакции на нагрев (NO-зависимая) в эндотелиальном – RMSe_II (амплитуда колебания температуры эндотелиального частотного диапазона в фазу охлаждения) и нейрогенных – RMSn_II (амплитуда колебания температуры нейрогенного частотного диапазона в фазу охлаждения) контурах. Установлена общая закономерность, связанная с наличием кореляции 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. Клиническому этапу исследования предшествовал экспериментальный, также предполагавший применение эмпирической методологии. 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 [66]. Хроническое воспаление и окислительный стресс в жировой ткани приводят к увеличению продукции ангиотензиногена и ангиотензина II (АТ2), активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которая является одним из ключевых звеньев патогенеза АГ [233]. Поврежденные адипоциты висцерального жира обладают нейрогуморальной активностью и способны вырабатывать до 250 адипокинов, обладающих провоспалительными, атерогенными и тромбогенными эффектами [112]. 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. [73]. 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. 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 используются 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 применяются в обучении ординаторов и аспирантов терапевтического и 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 года), Москва, VI Инновационном Петербургском медицинском форуме «Медицина 2023 – наука, инновации и практика» (18−20 мая 2023 года).

По результатам исследования опубликовано 10 научных работ, в том числе 4 в журналах, входящих в список ВАК при Минобрнауки РФ по специальности 3.1.33. – Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия (отрасль науки – биологические науки), 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 разработаны анкета участника исследования для пациента, Excel-таблицы для систематизации данных исследования. Автором лично проведена выборка больных с учетом критериев включения и невключения, проведена рандомизация в группы сравнения и вмешательства. Сбор жалоб и анамнеза, полное клиническое обследование больных, организация проведения и интерпретация лабораторных и инструментальных исследований выполнены 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.

# Глава 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

## 1.1. Эпидемиология и значение артериальной гипертензии и предиабета в определении кардиоваскулярного риска

В XXI веке медицина столкнулась с прогрессирующим ростом двух глобальных неинфекционных патологий – сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений уровня глюкозы в крови, которые колеблются от предиабета до тяжелых и быстропрогрессирующих форм СД со многими осложнениями. Очевидно, что взаимосвязь между нарушением уровня глюкозы в крови и сердечно-сосудистым риском представляет собой многофакторную проблему. Требуется интеграция кардиологического и метаболического подходов и разработка нового персонализированного многофакторного подхода к оценке сердечно-сосудистого риска у больных АГ и предиабетом [9].

АГ является важнейшим модифицируемым фактором риска ССЗ, оказывающим существенное влияние на смертность населения. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно от болезней системы кровообращения в мире умирает 17,5 млн человек, что составляет треть от общего числа умерших. Из них 9,4 млн имеют осложнения, связанные с повышенным АД [38, 54]. Распространенность АГ среди взрослого населения России, по данным исследования ЭССЕ-РФ, составляет 30–45 % [2]. По прогнозу, к 2025 г. число больных АГ увеличится на 15–20 % и достигнет почти 1,5 млрд [20, 45].

АГ присутствует более чем у 50 % больных с нарушением углеводного обмена и способствует развитию микро- и макрососудистых заболеваний [194, 250]. Таким образом, формируется «порочный круг», который приводит к появлению тяжелых осложнений.

Важно отметить, что предиабет является независимым фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [238].

Предиабет – это хроническое метаболическое состояние, при котором уровень глюкозы в крови превышает верхний порог, считающийся нормальным, но ниже порога для диагностики сахарного диабета [116, 205].

Оценки распространенности предиабета, представленные в литературе, сильно различаются из-за используемых диагностических критериев, выбора теста и из-за изучаемых групп населения. Более низкий пороговый уровень, определенный в рекомендациях американской диабетической ассоциации (ADA), приводит к гораздо более высоким показателям распространенности по сравнению с теми, которые определены в рекомендациях ВОЗ. Так, в когорте из 1547 взрослых американцев без СД изменение нижнего порога нарушения гликемии натощак (НГН) со 110 до 100 мг/дл привело к увеличению распространенности предиабета с 19,8 до 34,6 % [116]. Большой метаанализ исследований, в которых сообщается о распространенности в когортах азиатов, оценил распространенность НГН на уровне 36,0 % в соответствии с рекомендациями ВОЗ и 53,1 % в соответствии с рекомендациями ADA. Напротив, в том же метаанализе описаны аналогичные показатели распространенности для европеоидных пациентов с НГН и нарушением толерантности к глюкозе (НТГ): 15,8 % согласно критериям ВОЗ и 20,2 % ADA [200].

Критерии, используемые ВОЗ, были получены не на основе общей распространенности, а для отражения относительной вероятности прогрессирования в манифестный СД 2-го типа. При этом НГН, отражающее резистентность печени к инсулину, считается более важным предиктором риска формирования СД, чем резистентность к инсулину скелетных мышц, характерная для НТГ [200]. НГН оценивается на основе уровня глюкозы в плазме натощак (ГПН), а НТГ – с использованием уровня глюкозы в плазме через 2 часа во время перорального теста на толерантность к глюкозе (ПТТГ) с 75 г. ADA также рекомендовала оценку HbA1c (гликированного гемоглобина) для скрининга предиабета [62, 223], однако эта точка зрения не поддерживается ВОЗ. Эти тесты не обязательно выявляют предиабет у одних и тех же людей, и, согласно руководству ADA, аномальных результатов любого из тестов достаточно для диагностики предиабета. При этом HbA1c рассматривается многими как более надежный тест нарушения гомеостаза глюкозы, поскольку он отражает стационарные уровни глюкозы в крови в течение нескольких месяцев, поэтому он

не подвержен ежедневным колебаниям, которые могут исказить оценку НТГ или НГН [242]. Это также более удобный скрининговый тест, чем ГПН или ПТТТ, так как не требуется голодание [54]. Однако доступность тестирования HbA1c может быть ограничена в развивающихся странах [54].

Утвержденные в РФ лабораторные критерии предиабета указаны в таблице 1[41].

**Таблица 1 − Диагностические критерии сахарного диабета и других нарушений гликемии**

| Показатель | HbA1c (%) | ГПН (ммоль/л), капиллярная кровь | Венозная плазма | ПГТТ (ммоль/л). Показатели через 2 часа после нагрузки глюкозой |
|---|---|---|---|---|
| Сахарный диабет | > 6,5 | > 6,1 | > 7,0 | > 11,1 |
| Предиабет | 6,0–6,4 | 5,6–6,0 | 6,1–6,9 | 7,8–11,0 |
| Норма | < 6,0 | < 5,6 | < 6,1 | < 7,8 |

Примечания: ГПН – глюкоза плазмы натощак, ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест, HbA1c – гликированный гемоглобин.

По данным известного эпидемиологического исследования NATION, распространенность предиабета в России составляет 19,3 % при ее оценке по уровню HbA1c 5,7–6,4 %. В когортах лиц с избыточной массой тела и ожирением распространенность предиабета достигала 18,6 и 33,1 % соответственно [11].

В исследовании М.В. Шестаковой и соавт. (2016) продемонстрирована распространенность предиабета в РФ – 14,6–36,4 % [40].

Известные проспективные исследования подтвердили роль предиабета и АГ в развитии ССЗ (DECODE, EPIC-Norfolk, ARIC, ADVANCE). Однако ряд исследований показал, что, несмотря на улучшение гликемического контроля, макрососудистые осложнения и связанные с ними ССЗ продолжают прогрессировать (UKPDS, Kumanato Study), что определяет актуальность поиска дополнительных сердечно-сосудистых факторов риска.

Исследование NATION продемонстрировало корреляцию нарушений углеводного обмена с индексом массы тела (ИМТ), возрастом, артериальной гипертензией, малоподвижным образом жизни [11].

В 2019 г. на Конгрессе Европейского общества кардиологов (31 августа – 4 сентября 2019 г., Париж, Франция) были представлены обновленные рекомендации по предиабету, СД и сердечно-сосудистым заболеваниям [45]. Было обнаружено, что, подобно значениям HbA1c в предиабетическом диапазоне, состояние НТГ и в меньшей степени состояние НГН являются высоко прогностическими факторами не только сердечно-сосудистых событий и смертности, но и смертности от всех причин почти в такой же степени, как у людей с явным СД 2-го типа. [192]. Связь с глюкозой натощак может даже показать кривую J-типа, в которой очень низкие концентрации глюкозы на дальнем конце также связаны с повышенной смертностью от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний [202].

Известно, что предиабет/СД и АГ взаимно отягощают друг друга. Согласно отечественным и зарубежным рекомендациям, суммарный сердечно-сосудистый риск у больных АГ с предиабетом/СД признается высоким или очень высоким, а более 50 % летальных исходов у больных СД связаны с сердечно-сосудистой патологией [45]. АГ является наиболее частым заболеванием системы кровообращения и в то же время наиболее мощным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, а в сочетании с преддиабетом этот риск значительно возрастает [44].

Контроль АД, наряду с контролем липидов и глюкозы в крови, составляет основу комплексного подхода к лечению больных сахарным диабетом и предиабетом. У пациентов с предиабетом достижение и поддержание оптимального сравнения АД предотвращает развитие макро- и микрососудистых осложнений, а достижение целевых уровней АД имеет большое преимущество с точки зрения снижения сердечно-сосудистого риска и развития терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП), чем у больных без нарушений углеводного обмена [44]. Целевые уровни АД были пересмотрены в последние годы в связи с результатами ряда крупных исследований. Для больных с предиабетом целевой уровень систолического АД снижен до 130 мм рт. ст.

Целевой уровень диастолического АД у больных с предиабетом составляет < 80 мм рт. ст., но не < 70 мм рт. ст. [44].

Другой целью терапии является обеспечение компенсации углеводного обмена. По данным метаанализа 102 проспективных исследований установлено, что у пациентов с уровнем гликемии > 7,0 ммоль/л риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) выше на 78 %, у пациентов с уровнем гликемии 6,1–7,0 ммоль/л – на 17 % и у лиц с уровнем гликемии 5,6–6,1 ммоль/л – на 11 %, чем у нормогликемических пациентов [238].

Таким образом, АГ и предиабет выступают как два взаимно отягощающих фактора кардиоваскулярного риска.

## 1.2. Роль ожирения и жировых депо

АГ связана с предиабетом, что часто объясняется наличием ожирения и гиперинсулинемии [66]. Имеются данные, что до трети людей с АГ инсулинорезистентны и соответствуют диагностическим критериям метаболического синдрома [122].

Инсулинорезистентность (ИР) ассоциирована с висцеральным ожирением. По мере увеличения количества адипоцитов и объема висцеральной жировой ткани последняя инфильтрируется макрофагами, образующимися за счет экспрессии многих провоспалительных цитокинов, в том числе фактора некроза опухоли-альфа (TNF-альфа), интерлейкина-6 (IL-6), изменения синтеза оксид азота (NO) [129]. Формируется феномен хронического субклинического воспаления. Хроническое воспаление и окислительный стресс в жировой ткани приводят к увеличению продукции ангиотензиногена и ангиотензина II (АТ2), активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которая является одним из ключевых звеньев патогенеза АГ [233].

Вследствие усиления липолиза на фоне воспаления образуется большое количество свободных жирных кислот (СЖК), которые препятствуют нормальному процессу связывания инсулина с гепатоцитами, тем самым устраняют его ингибирующее влияние на продукцию глюкозы в печени и

нарушают утилизацию глюкозы в мышцах. Помимо этого, СЖК активируют продукцию активных форм кислорода и, ингибируя работу субстрата инсулинового рецептора 1-го типа и сигнального пути PI3K/Akt рецепторов к инсулину, приводят к снижению работоспособности транспортера глюкозы GLUT-4 [13].

Ангиотензин 2-го типа активирует рецепторы AT2 типа 1, способствуя изменениям в сигнальных путях инсулина, опосредованных фосфатидилинозитол-3-киназой и митоген-активируемой протеинкиназой (МАРК) [61]. Метаболический сигнальный путь, опосредованный фосфатидилинозитол-3-киназой, отвечает за транспорт глюкозы в чувствительные к инсулину ткани, фосфорилирование эндотелиальной синтазы оксида азота с последующей продукцией N0, что определяет эндотелий-опосредованную вазодилатацию. Активируя МАРК-зависимые сигнальные пути, инсулин стимулирует секрецию сосудосуживающих медиаторов, таких как эндотелин-1, а также повышает экспрессию молекулы адгезии сосудистых клеток-1 (PA1-1) [204]. Патологическое нарушение сигнальных путей фосфатидилинозитол-3-киназы приводит к дисбалансу между продукцией N0 и секрецией эндотелина-1. Нарушение эндотелийзависимой вазодилатации может, в свою очередь, способствовать инсулинорезистентности или усугублять ее, ограничивая доставку субстрата (глюкозы) к тканям-мишеням [121].

Гиперинсулинемия и ИР являются независимыми кардиоваскулярными факторами риска [43]. Инсулин вызывает пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, фибробластов, активацию системы свертывания крови, снижение активности фибринолиза, что активирует атерогенез [24]. Результаты многочисленных исследований подтвердили четкую взаимосвязь между ИР и ожирением [135]. Показано, что ИР часто присутствует при висцеральном ожирении [48]. Выявлена сильная взаимосвязь между ОТ и индексом HOMA-IR (исследование NHANES) [117]. На мышиных моделях при хирургическом удалении висцерального жира, наблюдалось уменьшение ИР [142].

По данным многоцентрового исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ), показано, что распространенность ожирения в нашей популяции составила 29,7 %. Ожирение также является важнейшим фактором риска ССЗ и СД 2-го типа (по данным ВОЗ, избыточная масса тела и ожирение лежат в основе развития до 44–57 % всех случаев СД 2-го типа) [30].

Следует упомянуть, что в 2013 г. был представлен большой метаанализ на основании 97 исследований с общей выборкой 2,88 млн человек, который поставил вопрос о «парадоксе ожирения», т.к. его результаты показали, что избыточный вес связан с более низкой летальностью от всех причин по отношению к нормальной весовой категории, а ожирение при ИМТ от 30 до 35 кг/м$^2$ не ассоциировано с более высокой смертностью. Лишь ожирение при ИМТ >35 кг/м$^2$ сопровождалось высоким риском смертности [101]. Данный «парадокс ожирения» также был подтвержден для больных ИБС и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [79, 89, 137, 172].

Объяснение «парадокса ожирения» связано, вероятно, с распределением жировых депо [3, 94, 106, 115]. Была показана связь между окружностью талии (ОТ) и соотношением ОТ и окружностью бедер (ОТ/ОБ) (как косвенных маркеров абдоминального ожирения) и высоким кардиоваскулярным риском. В исследованиях Mexican Americans in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III и NHANES, 1999 – 2010 гг., выявлено, что ОТ связан с повышенным риском сердечно-сосудистой смертности [117].

Существует 2 типа жировой ткани – подкожно-жировая клетчатка и висцеральная жировая ткань, которая в свою очередь распределена в виде интраабдоминального жира (в том числе предбрюшинный жир) и внеабдоминальных эктопических жировых депо (эпикардиальный жир, периваскулярная жировая ткань и др.) [14, 37]. Интраабдоминальный жир и эпикардиальный жир – это «белая и в меньшей степени бурая висцеральная жировая ткань», которая метаболически более активна, чем подкожный жир [34, 36, 214]. Адипоциты висцеральной жировой ткани при ожирении увеличиваются

в размерах, что приводит к их гипоксии, которая запускает процесс перестройки и дисфункции висцеральной жировой ткани. Поврежденные адипоциты висцерального жира обладают нейрогуморальной активностью и способны вырабатывать до 250 адипокинов, обладающих провоспалительными, атерогенными и тромбогенными эффектами [112, 188, 212, 225, 236]. Избыточное накопление висцерального жира, независимо от массы тела, ведет к инсулинорезистентности, дислипидемии, АГ, увеличивает риск ИБС, неалкогольной жировой болезни печени [147].

Представляют интерес данные исследования Reykjavik Study (11 лет вмешательства), которое показало увеличение риска смертности при преобладании висцерального жира над подкожно-жировой клетчаткой передней брюшной стенки [131]. Толщина эпикардиального жира (ТЭЖ) рассматривается в качестве одного из маркеров висцерального ожирения, который коррелирует с объемом интраабдоминальных депо, выявленных при компьютерной томографии (КТ), и может быть использован для прогноза кардиоваскулярного риска [14, 23]. Эпикардиальное жировое депо является эндокринным органом, производящим провоспалительные цитокины, способствующее системному воспалению, вазоспазму, повреждению интимы и нестабильности бляшек [81]. При увеличении эпикардиального жирового депо наблюдались процессы ремоделирования сердца – возрастание индекса массы миокарда (ИММ) и дилатация левого желудочка (ЛЖ) [91], появление диастолической дисфункции ЛЖ [95]. При изучении взаимосвязи избыточных эпикардиальных жировых отложений и сосудистой функции были выявлены признаки эндотелиальной дисфункции, проявляющейся вазоконстрикторными реакциями у пациентов с ИБС [53]. Используя метод оптической когерентной томографии, было показано, что ТЭЖ коррелировала с маркерами нестабильности бляшек и являлась предиктором острого коронарного синдрома у пациентов с ИБС [99, 229].

Величина ТЭЖ коррелировала с ОТ, но не было получено зависимости ТЭЖ от ИМТ [36]. Было установлено, что у пациентов с висцеральным типом ожирения имеется пониженное содержание липопротеиновой липазы жировой ткани и

ограниченная возможность для накопления липидов в подкожных адипоцитах, что приводит к увеличению интраабдоминальных и внеабдоминальных жировых депо [176].

Таким образом, изучение способов влияния на состояние висцеральных жировых депо весьма перспективная задача.

### 1.3. Бальнеологическая терапия, концепция гормезиса

В рамках терапевтических стратегий ведения пациентов с коморбидной патологией, таких как АГ и предиабет, наряду с рекомендованными медикаментозными методами широко внедряются немедикаментозные методы лечения. Немедикаментозные методы лечения предполагают уделение большого внимания коррекции образа жизни, включая физическую активность и питание. Помимо этого, богатые природные лечебные ресурсы и ряд физических факторов предоставляют возможность воздействовать сразу на несколько факторов риска, например, на АГ и метаболические нарушения.

Бальнеотерапия и грязелечение эмпирически использовались с незапамятных времен для лечения широкого спектра заболеваний [178]. Термальные ванны считаются неотъемлемой частью традиционной медицины во многих культурах и странах (Франция, Италия, Испания, Португалия, Германия, Австрия, Швейцария, Турция, Польша, Чехия, Венгрия, Румыния, Россия, Израиль, Япония и др.), и в настоящее время они являются важной частью систем общественного здравоохранения многих стран в Европе и за ее пределами [74, 82].

Биологические механизмы, с помощью которых погружение в лечебно-минеральную воду и применение грязей облегчают симптомы некоторых патологий, до сих пор полностью не изучены, но известно, что нейроэндокринные и иммунологические реакции, включая гуморальный и клеточный иммунитет, задействованы в этих механизмах. Гормезис может играть решающую роль во всех этих биологических эффектах и механизмах эффективности.

Гормезис – это двухфазное явление «доза-реакция», при котором воздействие на клетку или организм низкой дозы химического агента или состояния вызывает

стимуляцию или адаптивные положительные эффекты, в то время как более высокие дозы вызывают ингибирование или токсические эффекты [71, 72]. Этот ответ на низкие дозы стресса считается адаптивным компенсаторным процессом или адаптивной реакцией на стресс после начального нарушения гомеостаза, повышая способность организма противостоять более тяжелому стрессу [72]. Таким образом, горметин был определен как любое состояние, которое может иметь потенциально горметическое действие с физиологической точки зрения, активируя или регулируя один или несколько клеточных и молекулярных путей стрессового ответа, которые защищают от аналогичного, но более серьезного стресса [104, 187, 199]. В этом контексте термотерапевтические стратегии, такие как бальнеотерапия и гидротерапия, можно рассматривать как потенциальные горметические вмешательства.

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 [74]. В то время как первые хорошо известны [213], вторые сложно идентифицировать и оценить [155]. Действительно, в результате повышенной температуры нанесения – обычно от 38 до 42°C – термотерапевтические эффекты являются основой этих методов лечения [96]. Тем не менее, всасывание биологически активных неорганических и органических веществ через кожу также играет важную роль в эффективности бальнеотерапии. Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что некоторые водорастворимые минералы способны проникать через кожу человека [104] и, по-видимому, являются ключевым механизмом, ответственным за улучшение некоторых клинических результатов как при бальнеотерапии, так и при грязелечении [104, 153, 208]. Таким образом, подразумевается, что эти положительные эффекты не связаны исключительно с действием тепла. Несмотря на растущее количество доказательств, трудно анализировать конкретные эффекты каждого механизма и каждого химического компонента в отдельности. Каждая минерально-лечебная вода и грязь во всем мире имеет различные

отличительные физические свойства и химический состав. По преобладающему количеству ионов и газов минерально-лечебные воды можно разделить на хлоридно-сульфатные, бикарбонатные, железистые, углекислые, сернистые и радиоактивные [224]. Известно, что для достижения терапевтических результатов, как правило, при различных заболеваниях требуются агенты с разным химическим составом [161]. Однако точные компоненты, наиболее подходящие для каждой патологии, и идеальная концентрация каждого элемента, необходимая для получения оптимальных биологических и клинических результатов, еще полностью не выяснены.

Можно предположить, что механизм действия, вероятно, является результатом сложной синергетической комбинации нескольких факторов [170]. Какой бы из этих механизмов ни был задействован в большей или меньшей степени, физиологические реакции, возникающие при бальнеотерапии, состоят в основном из нейроэндокринных и иммунологических эффектов, которые наиболее широко изучены при ревматических и кардиоваскулярных патологиях.

Важный компонент лечебного действия бальнеотерапии – тепловой стресс, который вызывает клеточный ответ, ответ теплового шока (HS), при котором белки теплового шока (Hsp) синтезируются и высвобождаются. Поддержание ответа за счет повторного легкого теплового стресса вызывает горметические эффекты в организме [218]. Таким образом, ответ на HS и Hsp может играть роль в благоприятных эффектах бальнеотерапии [218].

В то время как сильный тепловой стресс приводит к повреждению и гибели клеток, умеренный тепловой стресс вызывает реакцию HS, которая защищает клетки и организмы от серьезных повреждений, позволяет возобновить нормальную клеточную и физиологическую активность и приводит к более высокому уровню термотолерантности [240]. Таким образом, легкий тепловой стресс может защитить от окислительного стресса или повреждения токсинами [104]. В ответе HS клетки активируют сигнальный путь, ведущий к экспрессии Hsp. Семейство Hsp70 (белок теплового шока 70 кДа) состоит из класса Hsp, который включает индуцируемый стрессом Hsp70 (Hsp72, 72 кДа). В нормальных

физиологических условиях Hsp72 экспрессируется на низких уровнях. Однако после стрессовых стимулов, таких как тепло и воспаление, заметно увеличиваются синтез внутриклеточного Hsp72 (iHsp72) и высвобождение внеклеточного Hsp72 (eHsp72). iHsp72 играет решающую роль в цитопротекции и толерантности к цитотоксичности в качестве внутриклеточного молекулярного шаперона, участвующего в старении, выживании и защите клеток от потенциально вредных стрессовых стимулов [168].

Батаи и его сотрудники [64] обнаружили, что у крыс с диабетом, проходящих гидротерапию при 42 °C (60 сеансов по 30 минут каждый), наблюдалось улучшение липидного профиля, антиоксидантной способности, секреции инсулина и конечных продуктов гликирования (AGE) вместе с повышением уровней eHsp72 в сыворотке, которые могут быть напрямую связаны с благотворным действием терапии. У молодых и пожилых инсулинорезистентных обезьян гидротерапия при 40 °C (10 сеансов по 30 минут) улучшала артериальное давление (АД), показатели глюкозы, реакцию поджелудочной железы на глюкозную нагрузку и имела тенденцию к нормализации колебаний глюкозы вместе со значительно более высокими концентрациями мышечного Hsp70. При этом побочных эффектов не наблюдалось [125].

Краузе и его сотрудники [134] предположили, что все эти сердечно-сосудистые и метаболические преимущества гидротерапии, по-видимому, связаны с индукцией экспрессии Hsp70 в ответ на тепловой стресс, что усиливает фосфорилирование протеинкиназы B (Akt), AMP-активированной протеинкиназы (AMPK) и эндотелиальной синтазы оксида азота. Вместе они могут улучшить передачу сигналов инсулина, метаболизм, эндотелиальную функцию и уменьшить воспаление, обнаруживаемое у людей с диабетом [134].

Таким образом, эти исследования подтверждают безопасность и эффективность бальнеотерапии в качестве профилактической и терапевтической стратегии у пациентов с предиабетом и АГ.

## 1.4. Специфические эффекты сероводорода как химического гормитина

Активной молекулой сернистых и сульфатированных минерально-лечебных вод является сероводород ($H_2S$), горметин, который может активно проникать через кожу. В то время как высокие уровни $H_2S$ чрезвычайно токсичны, низкие уровни допустимы и обладают потенциальным цитопротекторным действием с противовоспалительным и антиоксидантным действием [73]. $H_2S$ выполняет важные физиологические функции в качестве сигнальной молекулы эндогенной клетки, регулирующей воспаление (через NF-κβ), и окислительного стресса, действуя как поглотитель активных форм кислорода (ROS) и повышая уровни супероксиддисмутазы (SOD) и глутатиона (GSH) среди многих других функций [193, 246].

Недавние исследования подтвердили, что сернистые воды обладают прямой активностью по улавливанию свободных радикалов, уменьшают количество активных форм кислорода (АФК) и активных форм азота (АФА), выделяемых нейтрофилами человека во время респираторных взрывов, и защищают от окислительного повреждения ДНК, тем самым способствуя терапевтическому эффекту этих вод при воспалительных процессах [68].

$H_2S$ также блокирует выработку воспалительных цитокинов (IL-8, IL-1β, TNF-α, IL-6 и IL-10) и уравновешивает образование АФК и АФА моноцитами человека [139] путем подавления генов, участвующих в путях синтеза этих молекул, а также в ядерной транслокации NF-κβ [156].

Из всех этих исследований можно установить, что бальнеотерапия с использованием воды, богатой $H_2S$ (в низких концентрациях, как в природных источниках), может оказывать горметическое терапевтическое действие при различных патологических состояниях, в том числе при сочетании АГ и предиабета. Более того, горметические эффекты термальных вод, богатых серой, могут быть результатом синергетического эффекта двух разных горметинов: $H_2S$ и тепла.

## 1.5. Сероводород – эндогенный газотрансмиттер, физиологическое и патофизиологическое значение

Отдельное внимание в этом обзоре будет уделено физиологическим и патофизиологическим эффектам сероводорода. $H_2S$ является третьим эндогенным сигнальным газотрансмиттером после оксида азота и монооксида углерода. Он физиологически вырабатывается цистатионин-гамма-лиазой, цистатионин-бета-синтазой и 3-меркаптопируватсертрансферазой. $H_2S$ привлекает все большее внимание как важная эндогенная сигнальная молекула из-за его значительного воздействия на сердечно-сосудистую и нервную системы.

В последние несколько столетий $H_2S$ был известен только своей токсичностью и опасностью для окружающей среды. Однако как член семейства газотрансмиттеров, которое включает оксид азота и монооксид углерода, он вырабатывается эндогенно у млекопитающих, включая человека, и играет важную физиологическую роль в организме человека [220]. Предыдущие исследования показали, что $H_2S$ физиологически генерируется цистатионин-γ-лиазой (CSE) и цистатионин-β-синтазой (CBS) [88]. Эти два пинсулиндоксаль-5'-фосфат-зависимых ферментов, которые выражены в печени, почках, головном мозге, грудной аорте, подвздошной кишке, поджелудочной железе, матке и плаценте, играют решающую роль в синтезе $H_2S$ [111]. CBS преимущественно экспрессируется в головном мозге и нервной системе [249]. Экспрессия белков CSE в основном наблюдалась в клетках гладких мышц сосудов и в сердце [219]. Кроме того, 3-меркаптопируватсертрансфераза (MPST) и цистеинаминотрансфераза, локализованные в эндотелии грудной аорты, также, как сообщалось, продуцируют $H_2S$ из цистеина и альфа-кетоглутарата [219].

Существуют и другие пути производства $H_2S$, которые выходят за рамки трех основных традиционных ферментов CBS, MPST и CSE [179]. Нетрадиционные источники продукции $H_2S$ включают кислотолабильные сульфиды, митохондриальный комплекс I, тиосульфаты и летучие органические сульфиды [179].

$H_2S$ оказывает различное физиологическое воздействие на организм человека. Во-первых, $H_2S$ является основным гиперполяризующим фактором эндотелия (EDHF), который вызывает гиперполяризацию и вазорелаксацию сосудистого эндотелия и гладкомышечных клеток, активируя АТФ-чувствительные калиевые каналы средней и малой проводимости посредством цистеин S-сульфгидратации [58]. Во-вторых, $H_2S$ может предотвратить индуцированное цитокинами или окислителем повреждение посредством антиоксидантных эффектов [118]. $H_2S$ может подавлять экспрессию провоспалительных факторов, ингибируя активацию NF-κB или повышая экспрессию гемоксигеназы-1 [47]. Кроме того, $H_2S$ может регулировать различные функции человеческого тела за счет цитопротекторного, антифибротического, антиапоптического и ангиогенного действия [105]. Биологические роли эндогенного $H_2S$ многочисленны. Эти регуляторные функции охватывают центральную и периферическую нервную систему, регуляцию клеточного метаболизма, регуляцию иммунологических/воспалительных реакций и различные аспекты биологии сердечно-сосудистой системы.

Что касается сердечно-сосудистой системы, то основным ферментом, участвующим в образовании $H_2S$, является CSE, экспрессируемый в эндотелиальных клетках сосудов, клетках гладкой мускулатуры, а также в сердечных миоцитах. Сердечно-сосудистая регулирующая роль $H_2S$ включает расширение сосудов, защиту сосудов, регулирование артериального давления и многое другое [130].

В качестве газотрансмиттера $H_2S$ быстро проходит через клеточные мембраны без использования специфических переносчиков и оказывает множество биологических эффектов на различные биологические мишени, что приводит к разнообразным биологическим реакциям. Подобно двум другим газотрансмиттерам (оксиду азота (NO) и монооксиду углерода), многие биологические реакции на $H_2S$ следуют колоколообразной зависимости «доза-реакция»: эффекты $H_2S$ варьируются от физиологических, цитопротекторных (которые проявляются в низких концентрациях) к цитотоксическим эффектам (которые обычно проявляются только при более высоких концентрациях). [127].

Отчетливый фармакологический эффект $H_2S$ связан с открытием калиевых АТФ-зависимых каналов [182]. Некоторые из полезных терапевтических действий $H_2S$, в том числе сосудорасширяющий эффект, а также некоторые эффекты предварительного кондиционирования и защиты сердца приписываются этой молекулярной мишени $H_2S$.

Было показано, что воздействие на эндотелиальные клетки доноров $H_2S$ активирует множественные сигнальные пути с установленной ролью в неоваскуляризации. Введение NaHS активирует ось PI-3K/Akt [154], в то время как воздействие $Na_2S$ усиливает фосфорилирование членов пути митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) (внеклеточная регулируемая сигналом киназа (ERK) 1/2 и p38)) [181]. Недавно продемонстрировано, что воздействие васкулоэндотелиального ростового фактора (VEGF) на эндотелиальные клетки увеличивает продукцию $H_2S$ и что эндогенно продуцируемый $H_2S$ участвует в ангиогенной передаче сигналов VEGF [181]. VEGF-индуцированный и $H_2S$-индуцированный ответы на миграцию эндотелиальных клеток не являются аддитивными. Это может согласовываться с представлением о том, что эти две реакции, по крайней мере частично, включают в себя аналогичные нижестоящие механизмы. Действительно, последующие исследования показали, что эндогенно продуцируемый $H_2S$ является ключевым медиатором VEGF-индуцированного ангиогенеза [130]. Этот вывод основан на обнаружении того факта, что фармакологическое ингибирование, генетическая делеция или молчание CSE, главного фермента, продуцирующего сероводород в эндотелии, уменьшает миграцию и прорастание эндотелиальных клеток *in vitro.*

Тщательный анализ результатов в литературе показывает, что одновременное производство как $H_2S$, так и NO может быть необходимо для управления миграционным ответом на VEGF. Генерация только NO или $H_2S$ недостаточна для ангиогенного ответа. Один из возможных механизмов такого организованного действия, требующего наличия как $H_2S$, так и NO для усиления миграции клеток в ответ на VEGF, может быть связан со способностью $H_2S$ ингибировать активность фосфодиэстеразы. Недавно обнаружили, что $H_2S$ повышает уровень цГМФ в

гладкомышечных клетках путем ингибирования цГМФ-деградирующей ФДЭ [130].

$H_2S$ может защитить от окислительного стресса. Окислительное повреждение биологических макромолекул вызвано повышенным уровнем свободных радикалов, АФК и АФА, которые могут нарушить клеточный восстановительно-окислительный (окислительно-восстановительный) баланс. Основными видами АФК/АФА, генерируемыми в клетке, являются супероксид ($O_2$ -), пероксид водорода ($H_2O_2$) и NO [178]. Кимура и соавторы показали, что $H_2S$ восстанавливает цистин до цистеина во внеклеточном пространстве и увеличивает внутриклеточные концентрации цистеина для увеличения продукции внутриклеточного GSH и усиливает перераспределение GSH в митохондрии в клетках Neuro2a. Это позволяет $H_2S$ подавлять окислительный стресс в митохондриях [237].

Семейство гена-регулятора молчащей информации 2 (SIR2), которое является консервативным от прокариот до эукариот (*Staphylococcus aureus*, делящиеся дрожжи, *Arabidopsis*, *Caenorhabditis elegans*, мышь, крыса, человек), выполняет функции обеспечения стабильности хромосом [239]. Сообщалось, что экзогенный $H_2S$ оказывает защитное действие на поддержание циркадного ритма часовых генов в изолированных гепатоцитах путем изменения NAD+/НАДН и повышения активности белка SIRT1 [239]. Таким образом, SIRT1 стал основным регулятором продолжительности жизни, и было выдвинуто предположение, что $H_2S$ задерживает старение, частично за счет активации SIRT1.

Учитывая эти данные, $H_2S$ может быть мощным профилактическим и терапевтическим средством при старении и возрастных заболеваниях.

### 1.6. Влияние сероводорода на сердечно-сосудистую систему

В сердечно-сосудистой системе основными эффектами являются кардиопротекция, снижение частоты сердечных сокращений, инотропный и проангиогенный эффекты, снижение артериального давления и вазодилатация [119]. Соответственно, сниженный уровень $H_2S$ был обнаружен у пациентов с

острыми или стабильными формами ИБС [84, 152, 219], сахарным диабетом (Yang et al., 2020), АГ [234] и ХСН [132].

Концентрация $H_2S$ в плазме у крыс со спонтанной гипертензией существенно ниже, чем у контрольных животных с нормальным давлением [92]. Уровень $H_2S$ в плазме и продукция $H_2S$ значительно снижаются, а транскрипция и активность CSE ингибируется у крыс с гипертонией, вызванной метиловым эфиром N G-нитро-1-аргинина (L- NAME). Однако $H_2S$ может предотвратить развитие АГ, вызванной L-NAME. Это говорит о том, что $H_2S$-синтаза/$H_2$.S-путь участвует в патогенезе АГ [244]. Сообщалось, что $H_2S$ может расслаблять ткани аорты крысы *in vitro* в зависимости от АТФ-чувствительных K+(K-АТФ) каналов и что $H_2S$ в физиологически значимых концентрациях вызывает вазорелаксацию через активацию K-АТФ-каналов в клетках гладкой мускулатуры артерий [245].

$H_2S$ вызывает гиперполяризацию эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов, активируя K-АТФ-каналы посредством S-сульфгидратации цистеина, что может усиливать связывание Kir6.1-PIP2 и снижать связывание Kir6.1-ATP [88, 145]. Кроме того, $H_2S$ также может подавлять пролиферацию культивируемых гладкомышечных клеток сосудов аорты крыс через сигнальный путь MAPK [235].

Атеросклероз характеризуется множеством ключевых явлений, включая эндотелиальную дисфункцию, инфильтрацию моноцитов и их дифференциацию в макрофаги, превращение резидентных макрофагов в пенистые клетки и пролиферацию гладкомышечных клеток. Все больше доказательств свидетельствует о том, что гомеостаз $H_2S$ играет важную роль во всех этих биологических процессах и что нарушение $H_2S$ может вносить вклад в патогенез атеросклероза [138]. Например, $H_2S$ играет антиатерогенную роль, подавляя образование пенистых клеток из макрофагов человека [143]. Кроме того, было показано, что проведение бальнеотерапии $H_2S$ пациентам с ИБС приводит к значительному увеличению продолжительности велотренировок. В жарком климате засушливых зон использование сероводородных ванн повышает толерантность больных ИБС к упражнениям, способствует уменьшению клинических проявлений ИБС [17].

Показана связь между $H_2S$ и NO, проявляющаяся в кардиозащите, поскольку $H_2S$ способен активировать эндотелиальную NO-синтазу и увеличивать образование NO [75]. Кроме того, имеются данные о регуляторной роли $H_2S$ в миокардиальном фиброзе, который является ключевым фактором, определяющим сердечную дисфункцию и сердечную недостаточность [241].

## 1.7. Влияние сероводорода на углеводный обмен

С возрастом эндогенная система CSE/$H_2S$ активируется в жировой ткани. Увеличение продукции $H_2S$ в жировой ткани ингибирует базальный или инсулин-стимулированный метаболизм глюкозы и регулирует чувствительность к инсулину. Это говорит о том, что $H_2S$ может быть новым регулятором инсулинорезистентности [133]. Кроме того, Канеко и др. предполагают, что высокая концентрация $H_2S$ может ингибировать высвобождение инсулина из изолированных островков Лангерганса мышей и β-клеточной линии мыши MIN6 при развитии СД [133].

Bełtowski и Jamroz-Wi [65] показали, что экспериментально вызванное кратковременное ожирение у крыс увеличивает эндогенную продукцию сероводорода в периваскулярной жировой ткани, в то время как длительное ожирение оказывает противоположный эффект. Эти авторы также отметили, что гипергликемия подавляет путь CSE-$H_2S$ в жировой ткани, и предположили, что дефицит сероводорода может играть роль в воспалительных процессах жировой ткани, связанных с ожирением или метаболическим синдромом.

В японском исследовании у пациентов с СД 2-го типа наблюдалось прогрессивное снижение уровня $H_2S$ в плазме (45,1±15,5 мкМ против 54,0±26,4 мкМ, $p < 0,05$), что соответствовало плохому гликемическому контролю. Выявлена достоверная корреляция между снижением уровня $H_2S$ в плазме и уровнем HbA1c ($\beta = -0,505$, $p < 0,01$). Кроме того, было обнаружено, что снижение уровня $H_2S$ в плазме связано с наличием сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов при сахарном диабете 2-го типа (39,9±13,8 мкМ против 47,5±15,9 мкМ, $p < 0,01$)[ 221].

Jain et al. сообщили, что уровни $H_2S$ в крови значительно ниже у пациентов с диабетом 2-го типа, чем у здоровых людей того же возраста, и у крыс с диабетом, леченных стрептозотоцином, чем у контрольных крыс Sprague-Dawley. Низкие уровни $H_2S$ в крови могут способствовать сосудистому воспалению, наблюдаемому при диабете, поскольку добавление $H_2S$ может предотвратить секрецию воспалительных цитокинов IL-8 и моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1) [245]. Кроме того, было отмечено, что концентрация $H_2S$ в плазме крови и ткани аорты мышей постепенно уменьшается. Эндотелиальная дисфункция играет патогенную роль в развитии диабетических сосудистых осложнений. Однако также наблюдались защитные эффекты $H_2S$ на эндотелиальные клетки в условиях высокого содержания глюкозы. Предварительная обработка NaHS (50 мкмоль/литр) защищает от индуцированного высоким содержанием глюкозы апоптоза в эндотелиальных клетках за счет увеличения активности SOD, снижения образования ROS и уровней малонового диальдегида и подавления отношения Bax/Bcl-2 [160]. Эти результаты согласуются с данными Suzuki et al., показавшими, что $H_2S$ защищает от развития эндотелиальной дисфункции, вызванной гипергликемией, ослабляя вызванное гипергликемией усиление образования АФК, повреждение ядерной ДНК, снижая активацию ядерного фермента (АДФ-рибоза) полимеразы и улучшая жизнеспособность клеток [221].

## 1.8. Эффективность длительности сульфидной бальнеотерапии

Пермскими учеными исследовалась эффективность длительности сульфидной бальнеотерапии у пациентов с АГ [27].

Исследовано 120 больных с 1-й и 2-й степенью АГ. В исследование были включены пациенты в возрасте от 30 до 65 лет: 62 женщины и 58 мужчин. По данным пермских авторов (Петухова И.В., Владимирский Е.В.), 21-дневный курс сульфидной бальнеопелоидотерапии является эффективным методом лечения АГ на курорте, вызывает гипотензивный эффект, обладает липидкорригирующим действием у больных с исходной гиперхолестеринемией, в результате чего

снижается суммарный кардиоваскулярный риск. Сульфидная бальнеотерапия нормализует суточный ритм АД, улучшает функцию эндотелия, снижает активность симпатического отдела вегетативной нервной системы. Укорочение курса сульфидной бальнеопелоидотерапии до 14 дней приводит к снижению гипотензивного и симпатолитического эффектов, уменьшению эндотелийкорригирующего действия курортного лечения, исчезновению гиполипидемического эффекта.

### 1.9. Значение изучения микроциркуляции

Микроциркуляторное русло (МЦР) – динамическая система, обеспечивающая контроль артериального давления, обмен веществ и газов, терморегуляцию, представляет собой сложный анатомо-физиологический комплекс [167], структура которого определяется пространственной упорядоченностью образующих её васкулярных элементов и их взаимосвязью с другими функциональными системами и тканями организма [93]. Микроциркуляция крови определяется работой мускулатуры артериол, а также особых мышечных сфинктеров, расположенных в пре- и посткапиллярах. Артериолы выполняют преимущественно распределительную функцию, прекапилляры, капилляры, посткапилляры и венулы – обменную. Поток крови по МЦР разделяется на два коллектора: основной – транскапиллярный, служащий для обмена веществ, и добавочный – внекапиллярный, необходимый для регуляции АД и температуры тела [87].

Ауторегуляция МЦР – главная особенность данной части сосудистой системы. Под ауторегуляцией понимают местный контроль перфузии, который заключается в обеспечении адекватного кровотока при изменениях АД, содержания питательных веществ в крови, метаболизма или других факторов, которые могут влиять на потребность тканей в питательных веществах [167].

Вазомоции – вариации тонуса сосудов с частотой ниже 0,15 Гц, связаны с кровообращением. Это сопряжено с тем, что сосудистые гладкомышечные клетки демонстрируют различные типы динамики кальциевых каналов. Базовый

сосудистый тонус связан с несинхронизированными кальцийзависимыми волнами, а развиваемое напряжение зависит от количества задействованных гладкомышечных клеток. Глобальные кальцийзависимые переходные процессы, синхронизированные между большим количеством клеток, вызывают ритмическое колебание, известное как вазомоция [21, 165].

Выявлено, что артериолы могут демонстрировать спонтанные колебания. Частота подобныхх колебаний близка к 0,1 Гц и определяется синхронной активностью миоцитов [57, 110, 124]. В настоящее время частотные границы общего спектра миогенных колебаний достаточно широки – 0,05–0,145 Гц [113]. Выделяют два поддиапазона общих миогенных колебаний — низкочастотный – 0,05–0,069 [22] и более высокочастотный – 0,07–0,145 Гц. В первом поддиапазоне могут проявляться влияния сенсорных пептидергических волокон, а втором – собственно миогенные колебания или вазомоции. Частота колебаний зависит от калибра сосудов – в артериолах меньшего поперечного сечения их частота выше, чем в более крупных [230]. Диагностическое значение миогенных колебаний с частотой 0,07–0,145 Гц заключается в оценке состояния колебательного компонента мышечного тонуса прекапилляров, определяющего приток крови в нутритивное русло.

Нейрогенный диапазон колебаний (0,021–0,052 Гц по одним источникам и 0,02–0,046 Гц по другим) в спектре пульсаций кожного кровотока определяется активностью симпатической нервной системы [50]. Диагностическое значение этого диапазона частот – определение осцилляторной компоненты симпатической адренергической вегетативной регуляции артериол и анастомозов [201].

Эндотелиальный (NO-зависимый) частотный диапазон связан с продукцией NO и составляет 0,0095–0,021 Гц [209], выделен также NO независимый диапазон – 0,005–0,0095 Гц [85, 123, 231]. Диагностическое значение эндотелиальных колебаний заключается в изучении эндотелиальной функции на основании нормированных амплитуд колебаний в диапазоне – 0,007 и 0,01 Гц (NO-зависимый диапазон) [141].

Для рутинного исследования микроциркуляции (МЦ) целесообразно применять доступные и неинвазивные методы, имеющие хорошую чувствительность, специфичность и воспроизводимость [93]. Быстрая и неинвазивная оценка вазомоторной функции эндотелия, основанная на измерении параметров гемодинамики с помощью лазерных, сфигмоманометрических, ультразвуковых допплерографических, пневмо-, фото- или электроплетизмографических методов, а также капилляроскопии наиболее применимы для этой цели [38]. Результаты этих неинвазивных методик коррелируют с данными инвазивных тестов, что подтверждено многочисленными исследованиями [228]. Безусловно, существуют и недостатки этих тестов – сложность качественного выполнения, разнородные протоколы использования методик, необходимость стандартизации и валидизации, субъективизм в оценке нарушений микроциркуляции и затруднение общей интерпретации результатов исследования при наличии сопутствующих заболеваний [38, 100].

Для СД характерна повышенная извитость капилляров, что способствует повышению внутрикапиллярного давления. Подобные изменения способствуют увеличению диффузной поверхности с целью улучшить качество циркуляции крови при ухудшении её реологических свойств. Помимо этого, происходит сужение артериального отдела и утолщение стенки капилляра. Увеличенная толщина базальной мембраны капилляров – признак диабетической микроангиопатии [217].

В крупном популяционном исследовании, включавшем группы пациентов с СД и НТГ, было показано, что в группе больных с НТГ была нарушена реактивность кожных микрососудов независимо от основных сердечно-сосудистых факторов риска [197]. Нарушение вазодилатации у пациентов с СД 2-го типа и предиабеторм появляется вследствие снижения содержания вазоактивных веществ (NO и простациклина) и дисфункции симпатической нервной системы, которая связана с вегетативной нейропатией в коже [215]. Эти данные говорят в пользу того, что генерализованная микрососудистая дисфункция появляется на

стадии предиабета. Кроме того, нарушение тканевой перфузии происходит и у пациентов с гиперхолестеринемией или ожирением [215].

Для выявления дисфункции МЦР оптимальна оценка динамических изменений кожного кровотока [195, 210, 107] под воздействием внешних факторов, которые могут быть использованы в качестве провокационных тестов [33, 123]. Среди подобных тестов, проводимых при оценке функции МЦ, выделяют температурные [123, 128], окклюзионные [31], дыхательные [77, 169], ортостатические [32, 231], ментальные [136], электростатические. Помимо этого, существует широкий диапазон фармакологических проб [211], среди которых наиболее часто используется проба с ионофоретическим введением ацетилхолина [150].

Неинвазивные тепловые тесты, связанные с локальным нагреванием или охлаждением ткани, используются наиболее часто [173, 191]. Поток-зависимая вазодилатация и вазоконстрикция вызывают изменения как кровотока, так и кожной температуры [78], отражая состоятельность регуляторных механизмов [158]. Изменение чувствительности гладких сосудистых мышц к симпатической стимуляции при локальном охлаждении [243] вызывает вазоконстрикцию. В последнее время описана цепочка физиологических реакций, вызывающих изменение кожного микротока в ответ на локальный нагрев [83]. Вариация кровотока существенно зависит от режима (скорости) нагрева [90], максимальной температуры, локализации датчика, продолжительности и мощности нагревателя. Обычно под локальным тепловым тестом понимают нагрев ограниченной области кожи (2–3 $см^2$) до температуры 40–42 °C. Изменения перфузии во времени проведения этого теста имеют несколько этапов. После включения нагревателя в течение нескольких минут (5–6 минут) микрокровоток быстро увеличивается, что связано с аксон-рефлексом [170]. При этом наиболее выраженная реакция наблюдается при быстром нагреве [114]. Аксон-рефлекс опосредован каналозависимой активацией TRPV1 афферентных нейронов С-волокна, которые высвобождают вещество-Р и активируют кальцитонина-родственный пептид (GCRP), а также вызывают незначительное высвобождение NO [162], отражая как

функцию эндотелия, так и мелких нервных волокон [126]. При продолжении нагрева с той же температурой перфузия уменьшается, после чего кровоток вновь медленно нарастает, вплоть до фазы плато [163], благодаря синтезу NO [108]. Вследствие того что выход на плато происходит через 10–15 минут, минимальное время проведения одного теплового теста должно быть порядка 20 мин. Аналогичные зависимости наблюдаются и на фотоплетизмограммах [196].

Локальный тепловой тест наиболее широко применяется для оценки нарушений микрокровотока у пациентов с СД [103], поскольку при СД в первую очередь повреждаются немиелинизированные ноцицептивные с-волокна, которые активируются при нагревании выше 42 °С [157].

Среди большого количества неинвазивных методов используются тесты, которые позволяют проводить протяжённые измерения параметров микродинамики, т.е. осуществляют мониторинг и измерение кровотока во время функциональных проб [51, 52, 164].

Интенсивность кровотока и эффективность микротока можно косвенно оценивать с помощью методов термометрии и термографии. Применение данных методов не требует дорогостоящего оборудования, при этом обеспечивается достаточная чувствительность и помехозащищенность получаемых данных. Измерение температуры кожи может осуществляться либо контактными методами [158, 183], либо бесконтактно при помощи инфракрасной (ИК) термографии [35, 148].

В нашем исследовании использовалась кожная термометрия высокого разрешения (ТВР). Эта интересная методика доступна и проста в эксплуатации. Были показаны фазовая синхронизация [60] и почастотная корреляция [183] сигналов T (t) и PLDF (t) и предложено использование контактной термометрии для исследования процессов регуляции тонуса микрососудов. Взаимосвязь между кровотоком и температурой кожи при вазодилатации и вазоконстрикции, индуцированная локальным охлаждением или нагреванием кожи, изучена пермскими исследователями [28]. Как было сказано выше, при исследовании функционального состояния микротока возникает необходимость спектрального

анализа изменяющихся во времени величин для выявления вклада тех или иных колебаний в общую энергию сигнала. Живые системы характеризуются нестационарностью, высокой вариативностью и, как правило, высоким уровнем шумов.

Для количественного описания ритмических процессов применяются методы спектрального анализа. В частности, используется спектральная плотность энергии, под которой понимают результат Фурье разложения сигнала [66]. Разложение Фурье основано на использовании гармонических функций, определённых от $-\infty$ до $+\infty$. Ту же цель можно достичь путём перехода от традиционного спектрального анализа к вейвлет-анализу, основанному на использовании самоподобных осциллирующих функций, локализованных в частотном пространстве и времени [159]. Вейвлет-анализ, разработанный в 1980-х гг., признан эффективным инструментом для анализа коротких нестационарных сигналов с низким отношением сигнал/шум.

## Заключение

АГ и предиабет очень часто являются коморбидными патологиями и встречаются у значительного количества людей в РФ и в мире. В связи с этим разработка немедикаментозных методов лечения, позволяющих положительно воздействовать сразу на оба заболевания, является актуальной задачей.

Многочисленные физиологические эффекты эндогенного $H_2S$ хорошо изучены, однако экзогенное применение $H_2S$ требует дополнительного изучения.

Вопросы влияния 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, малоизучены.

Это послужило основанием планирования клинико-экспериментального исследования влияния сульфидной бальнеопелоидотерапии на течение АГ и предиабета.

# Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ, ОБЪЕМ НАБЛЮДЕНИЙ

## 2.1. Общая характеристика объектов 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 низкоминерализованные сероводородные ванны (с концентрацией сероводорода 120 мг/л); группа 2 (n=8) получала сероводородные ванны и аппликации иловой сульфидной грязи на область передней брюшной стенки; контрольная группа 3 (n=8) получала ванны с водой без сероводорода, с температурой 36 °С 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, которое находилось там 8 минут. По истечении 8 минут животное возвращалось в клетку. В группе 1 животные получали ванны через день. На курс – 8 ванн.

В группе 2 животные также получали ванны (на курс -8 ванн), в свободный от ванн день они получали аппликации иловой сульфидной грязи. Для этого перед началом всего эксперимента у этой группы животных выбривали шерсть в области живота. В день отсутствия ванн животным группы 2 накладывали на эту область пакетик с грязью температурой 37–38 °С, 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. На курс – 7 аппликаций.

Контрольная группа – группа 3 – получала ванны с водой без сероводорода, с температурой 36 °С через день, экспозицией 8 минут (8 ванн).

Физико-химическая характеристика примененных бальнеологических методов воздействия на экспериментальных крыс следующая.

1. Общие ванны с использованием низкоминерализованной сероводородной воды «Ключи» (скважина 2/28) из водоносного горизонта, расположенного на глубине 90–220 метров, с концентрацией сероводорода 120 мг/л, температура воды 36,0 °С, экспозиция 8 минут, через день, 8 процедур. 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 27Ca 25.

2. Аппликации маломинерализованной иловой сульфидной грязи температурой 37–38 °С, экспозиция 8 минут минут, через день, 7 процедур.

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.

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. Органы 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). Окрашивание проводили согласно протоколу с

использованием системы детекции HRP/DAB DetectionSistem с применением положительных контролей. 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. Микроскопирование и фотографирование препаратов проводили с помощью микроскопа Ломо Микмед-6 и цифровой фотокамеры ToupCam.

Клинический этап исследования представлял собой сравнительное проспективное рандомизированное исследование, которое выполнялось на курорте «Ключи» Суксунского района Пермского края.

В исследовании принимали участие жители близлежащих к курорту сел.

Проведено исследование необходимого размера выборки по следующей методологии.

Размер выборки:

$$SS = Z2 \cdot (p) \cdot (1\text{-}p)/ C2,$$

где Z = Z-фактор (например, 1,96 для 95 %-ного доверительного интервала), p = процент интересующих респондентов или ответов, в десятичной форме (0,5 по умолчанию), C = доверительный интервал, в десятичной форме (например, 0,04 = ±4 %).

Корректировка для малой генеральной совокупности:

$$CSS = SS/(1+ ss\text{-}1/ pop),$$

где ss = размер выборки, CSS = скорректированная выборка, pop = генеральная совокупность.

Пример расчета размера выборки представлен на рисунке 1.

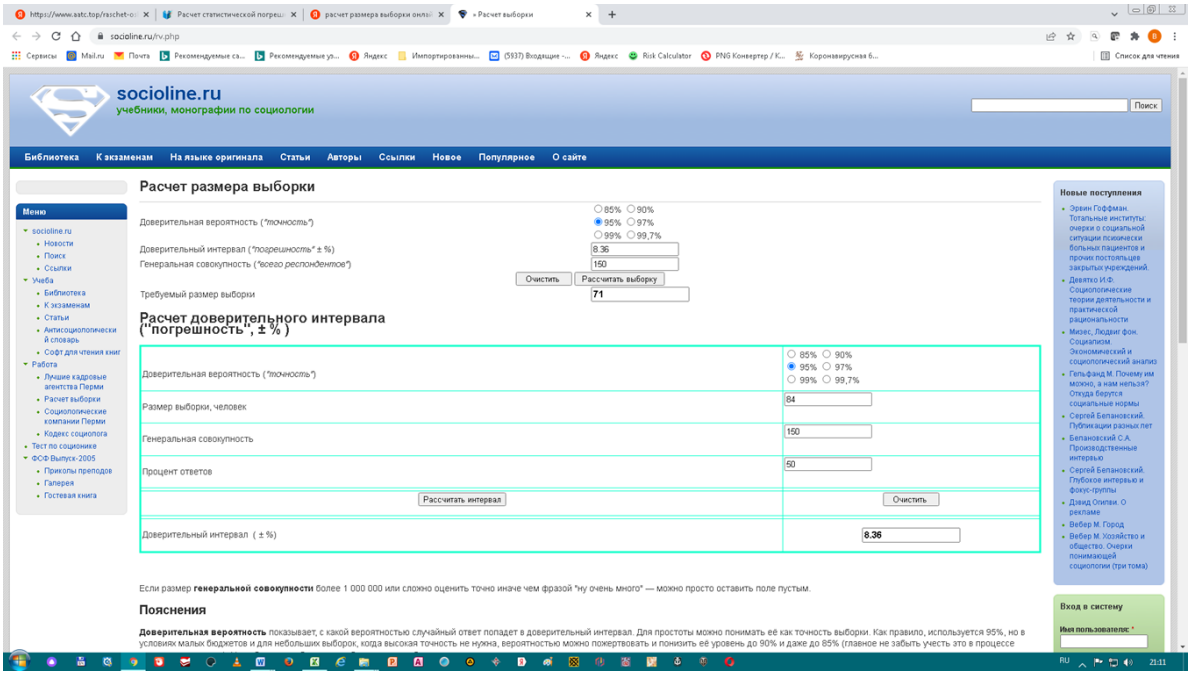


**Рисунок 1. Расчет размера выборки**

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 ГБ I и II стадии, 1-й и 2-й степени 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, от 16 февраля 2021 г[41].*

Критерии невключения в исследование представлены ниже:

1) анамнестические, клинические и инструментальные признаки ИБС; 2) ГБ III стадии, с 3-й степенью АГ, 4-я категория риска сердечно-сосудистых осложнений (на момент включения в исследование); 3) наличие сведений о перенесенном ранее остром нарушении мозгового кровообращения; 4) выявление лабораторных критериев и анамнестических сведений о наличии 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, сгенерированной в STATISTICA, пациенты были разделены на 2 группы – вмешательства и сравнения, по 42 пациента. Однако во время исследования выбыли по причине заболевания острой респираторной вирусной инфекцией 2 пациента группы вмешательства. В итоге группа сравнения составила 42 пациента, а вмешательства – 40.

Все пациенты, включенные в настоящее исследование, получали медикаментозную терапию (см. таблицу 2).

**Таблица 2 − Характеристика проводимого медикаментозного лечения в группе вмешательства и сравнения**

| **Наименование группы препаратов или препарата** | **Группа вмешательства, абс. (%), n 40** | **Группа сравнения, абс. (%), n-42** | **Достоверность различий, *p*** |
|---|---|---|---|
| Ингибиторы АПФ | 28 (70) | 26 (62) | 0,13 |
| Сартаны | 12 (30) | 16 (38) | 0,32 |
| В-блокаторы | 2 (5) | 3 (7) | 0,65 |
| Имидазолиновые агонисты | 2 (5) | 1 (2) | 0,43 |
| Статины | 11 (28) | 10 (24) | 0,77 |
| Антагонисты кальциевых каналов | 14 (35) | 17 (41) | 0,15 |
| Метформин | 2 (5) | 3 (7) | 0,55 |

Пациенты группы вмешательства получали комбинированную сульфидную бальнеотерапию в течение 14 дней. Выбор 14-дневной продолжительности курса обусловлен тем, что данная длительность лечения наиболее часто восстребована пациентами и при этом менее изучена, чем 21-дневный курс. Лечебный комплекс состоял из 8 общих ванн и 7 сеансов аппликаций иловой сульфидной грязи

Суксунского озера. Гидрохимические характеристики ванн и аппликаций были те же, что и на экспериментальном этапе.

Физико-химическая характеристика примененных бальнеологических методов воздействия представлена ниже:

1. Общие ванны с использованием 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 °С, экспозиция 10–15 минут, через день.

Гидрохимическая формула воды:

$M(H_2S+HS)120,0M\ 2,96\ SO_4\ 56\ Cl\ 28\ HCO_3\ 16\ T°-\ 6\ pH\ 7,8\ (Na+K)\ 48\ Mg\ 27\ Ca\ 25.$

2. Аппликации маломинерализованной иловой сульфидной грязи на зоны проекций жировых депо (ягодично-бедренную и вентральную) температурой 37–38 °С, экспозиция 10–15 минут, через день.

Большая экспозиция воздействия бальнеологических процедур на клинической фазе исследования, чем в эксперименте, связана с разными габаритами объектов исследования.

Химическая формула грязевого раствора:

$$M\ 1,7\ HCO_3\ 91\ SO_4\ 8\ pH\ 7,4\text{-}8,3\ Ca\ 60\ Mg\ 26\ (Na+Ca)\ 14.$$

Пациенты группы сравнения проживали в той же географической зоне, получали консультацию по коррекции образа жизни и продолжали медикаментозную терапию.

Клиническая характеристика пациентов группы вмешательства и сравнения представлена в таблице 3.

Таким образом, группы вмешательства и сравнения были сопоставимы по клиническим характеристикам, за исключением того, что ожирение 1-й степени чаще встречалось в группе сравнения, но усредненные показатели ИМТ и ОТ были одинаковы.

**Таблица 3 − Клиническая характеристика группы вмешательства и сравнения на момент включения в исследование**

| Клинический показатель | Группа вмешательства, n-40 | Группа сравнения, n-42 | Достоверность различий, p |
|---|---|---|---|
| Возраст, лет (Me, P25/75) | 51(45/59) | 52(48/60) | 078 |
| Половая структура мужчины/женщины | 16(39%)/24(61%) | 16(39%)/ 26(61%) | 0,95 |
| Отягощенный анамнез по АГ, абс. (%). | 31(78%) | 33 (79%) | 0,45 |
| Отягощенный анамнез по СД, абс. (%). | 15 (38%) | 17 (41%) | 0,37 |
| Контролируемая нормотензия, абс (%) | 8(20%) | 7(17%) | 0,22 |
| АГ 1-й степени, абс. (%) | 29(74%) | 27 (65%) | 0,15 |
| АГ 2-й степени | 3(6%) | 8 (19%) | 0,27 |
| 1-я стадия ГБ, абс. (%) | 11(27%) | 10 (24%) | 0,33 |
| 2-я стадия ГБ, абс. (%) | 29(73%) | 32(76%) | 0,65 |
| ХСН 1-й стадии, I ФК (по данным амбулаторных карт), абс. (%) | 4 (10%) | 5 (12%) | 0,43 |
| Избыток массы тела, абс. (%) | 3(8%) | 2 (5%) | 0,62 |
| Ожирение 1-й степени, абс. (%) | 13 (33%) | 20 (48%) | 0,44 |
| Ожирение 2-й степени, абс. (%) | 21(53%) | 17(41%) | 0,32 |
| Ожирение 3-й степени, абс. (%) | 3(8%) | 5 (12%) | 0,18 |
| Объем талии, см, Me(P25–75 %) | 104 (101/112) | 103 (96/113) | 0,14 |
| Индекс массы тела (ИМТ), кг/м$^2$,Me(P25–75 %) | 35 (33/37) | 34 (31/37) | 0,39 |
| Гликированный гемоглобин (по данным амбулаторных карт) Me(P25–75%) | 5,9 (5,5/6,2) | 6 (5,7/6,2) | 0,15 |
| Хронический гастрит в анамнезе, абс. (%) | 9 (23%) | 11(26%) | 0,25 |
| Хронический панкреатит в анамнезе, абс. (%) | 7 (18%) | 8 (19%) | 0,23 |
| Гастроэзофагально рефлюксная болезнь (ГЭРБ), абс. (%) | 13 (33%) | 11 (26%) | 0,27 |
| Деформирующий остеоартрит без синовита, абс. (%) | 29 (73%) | 31 (75%) | 0,28 |
| Мочекаменная болезнь в анамнезе, абс. (%) | 2 (5%) | 3 (7%) | 0,11 |
| Бронхиальная астма в анамнезе, абс. (%) | 1 (3%) | 0 | 0,31 |
| Неалкогольная жировая болезнь печени абс. (%) | 33(83%) | 34 (82%) | 0,22 |
| Язвенная болезнь желудка и ДПК в анамнезе, абс. (%) | 3 (8%) | 5(12%) | 0,19 |
| Индекс Чарлстона, Me(P25–75 %) | 2(2/3) | 2(2/3) | 0,16 |
| CIRS, Me(P25–75 %) | 8 (4/11) | 8 (6/12) | 0,17 |
| CIRS индекс, Me(P25–75 %) | 1,2 (1/1,3) | 1,4 (1,2/1,5) | 0,07 |

Примечание: CIRS – Cumulative Illness Rating Scale (шкала оценки коморбидности).

Результаты рутинных лабораторных тестов, выполненных пациентам групп сравнения и вмешательства, представлены в таблице 4.

**Таблица 4 − Исходное сравнение лабораторных показателей в группах сравнения и вмешательства**

| Группа | Показатель, единицы измерения | Медиана (25-й;75-й персентиль) | P (U-статистика Уитни–Манна) |
|---|---|---|---|
| Сравнения | Гемоглобин, г/л | 134 (127,25;140) | **0,07** |
| Вмешательства | Гемоглобин, г/л | 143 (134,5;155) | |
| Сравнения | Лейкоциты, $10^9$ | 6,25 (5,48;7,2) | **0,06** |
| Вмешательства | Лейкоциты, $10^9$ | 7,5 (5,7;8,45) | |
| Сравнения | Лимфоциты, % | 33 (28,5;39) | **0,07** |
| Вмешательства | Лимфоциты, % | 35 (32;42,5) | |
| Сравнения | Моноциты, % | 4 (4;5) | **0,54** |
| Вмешательства | Моноциты, % | 5 (4;5,5) | |
| Сравнения | Нейтрофилы, пал, % | 1 (1;2) | **0,75** |
| Вмешательства | Нейтрофилы, палочки, % | 1 (1;2) | |
| Сравнения | Нейтрофилы сегменты, % | 58,5 (53;62) | **0,20** |
| Вмешательства | Нейтрофилы сегменты, % | 56 (47,5;61,5) | |
| Сравнения | Нейтрофилы, % | 61 (57;67) | **0,08** |
| Вмешательства | Нейтрофилы, % | 58 (51,25;60,75) | |
| Сравнения | СОЭ, мм/ч | 7 (5;11) | **0,97** |
| Вмешательства | СОЭ, мм/ч | 7 (4;12) | |
| Сравнения | Тромбоциты, $10^9$ | 265,5 (243;302) | **0,50** |
| Вмешательства | Тромбоциты, $10^9$ | 259 (210;305) | |
| Сравнения | Эозинофилы, % | 2,5 (2;3) | **0,50** |
| Вмешательства | Эозинофилы, % | 2 (2;3) | |
| Сравнения | Эритроциты, $10^{12}$ | 4,65 (4,3;4,98) | **0,07** |
| Вмешательства | Эритроциты, $10^{12}$ | 4,9 (4,6;5,16) | |
| Сравнения | АЛТ, Ед/л | 18,7 (15,25;27,3) | **0,06** |
| Вмешательства | АЛТ, Ед/л | 24 (18,2;34,6) | |
| Сравнения | Альбумин, г/л | 40 (39;41) | **0,24** |
| Вмешательства | Альбумин, г/л | 41 (38,5;42,5) | |
| Сравнения | АПТВ, сек | 28,5 (25,15;30,95) | **0,97** |
| Вмешательства | АПТВ, сек | 28,25 (25,48;30,4) | |
| Сравнения | АСТ, Ед/л | 20,8 (17,58;25,5) | **0,94** |
| Вмешательства | АСТ, Ед/л | 19,6 (15,8;27,85) | |
| Сравнения | Билирубин прямой, мкмоль/л | 1 (0;2) | **0,29** |
| Вмешательства | Билирубин, прямой, мкмоль/л | 2,1 (0;5,9) | |
| Сравнения | Биллирубин общ, мкмоль/л | 8,9 (7,73;9,23) | **0,06** |
| Вмешательства | Билирубин общий, мкмоль/л | 9 (8,5;20,55) | |
| Сравнения | Гама-ГТП, Ед/л | 22,7 (17,35;40,6) | **0,08** |
| Вмешательства | Гама-ГТП, Ед/л | 31,3 (21,45;58,15) | |
| Сравнения | Глюкоза, ммоль/л | 4,8 (4,48;5,23) | **0,86** |
| Вмешательства | Глюкоза, ммоль/л | 4,8 (4,6;5,2) | |
| Сравнения | ИА | 3,61 (2,97;4,73) | **0,46** |
| Вмешательства | ИА | 3,25 (2,77;4) | |
| Сравнения | ЛПВП, ммоль/л | 1,2 (1,07;1,44) | **0,19** |

Окончание таблицы 4

| Группа | Показатель, единицы измерения | Медиана (25-й;75-й персентиль) | P (U-статистика Уитни–Манна) |
|---|---|---|---|
| Вмешательства | ЛПВП, ммоль/л | 1,16 (0,98;1,28) | |
| Сравнения | ЛПНП, ммоль/л | 3,57 (3,19;3,95) | **0,05** |
| Вмешательства | ЛПНП, ммоль/л | 3,02 (2,63;3,7) | |
| Сравнения | ЛПОНП, ммоль/л | 0,43 (0,34;0,71) | **0,50** |
| Вмешательства | ЛПОНП, ммоль/л | 0,43 (0,35;0,68) | |
| Сравнения | ОХС, ммоль/л | 5,2 (4,9;5,8) | **0,08** |
| Вмешательства | ОХС, ммоль/л | 4,9 (4,3;5,5) | |
| Сравнения | ПТВ, сек | 11,15 (10,65;11,65) | **0,10** |
| Вмешательства | ПТВ, сек | 11,95 (11,43;12,4) | |
| Сравнения | РФМК, мг/100 мл | 1,2 (0;6,38) | **0,15** |
| Вмешательства | РФМК, мг/100 мл | 1,1 (0;3) | |
| Сравнения | ТГ, ммоль/л | 0,94 (0,73;1,56) | **0,25** |
| Вмешательства | ТГ, ммоль/л | 1,13 (0,83;1,64) | |
| Сравнения | Фибриноген, г/л | 2,87 (2,62;3,28) | **0,47** |
| Вмешательства | Фибриноген, г/л | 3 (2,73;3,47) | |

Большинство межгрупповых сравнений исходных значений изучаемых показателей не выявило значимых отличий, что говорит об однородности групп сравнения и вмешательства.

Исходно и через 14–17 дней проводились клиническое, лабораторное и инструментальное обследования, которые включали следующие параметры:

1. Жалобы пациентов. 2. Анамнестические данные – семейный анамнез, стаж АГ, статус по курению, сопутствующие заболевания. 3. Физикальные методы – ОТ, ИМТ, офисное измерение АД. 4. Оценку коморбидности: индекс CHARLSTON; кумулятивную шкалу индекса заболеваний (CIRS). 5. Оценку качества жизни – SF-36. 6. Общий анализ крови (ОАК) с подсчетом количества тромбоцитов. 7. Биохимическое исследование активности аспартат трансферазы (АСТ), аланин трансферазы (АЛТ), концентрации билирубина, щелочной фосфатазы, гамма-глютомат транспептидазы (ГТП), альбумина, липидных параметров (общий холестерин, холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерин липопротеидов очень низкой плотности ХС (ЛПОНП), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицериды (ТГ)). 8. Исследование гемостаза: активированное парциальное тромбопластиновое

время (АПТВ), протромбиновое время (ПТВ), аденозиндифосфат (АДФ), агрегацию, 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: по концентрации в плазме крови (ИФА-анализ) инсулина, С-пептида, лептина, а также глюкозы крови. 11. Суточное мониторирование артериального давления (СМ АД) с оценкой среднедневных, ночных и суточных значений систолического и диастолического АД, индекса гипертензии, суточного индекса артериального давления, вариабельности АД. 12. Структурные и функциональные параметры эхокардиографии (ЭхоКГ). 13. Оценку гемодинамики на аппаратном комплексе «Эскулап». 14. Суточное мониторирование электрокардиограммы (СМ ЭКГ) с оценкой вариабельности ритма сердца (ВРС). 15. Оценку состояния кожного микротока по данным прибора Микротест.

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

Схема дизайна клинического этапа исследования представлена на рисунке 2.

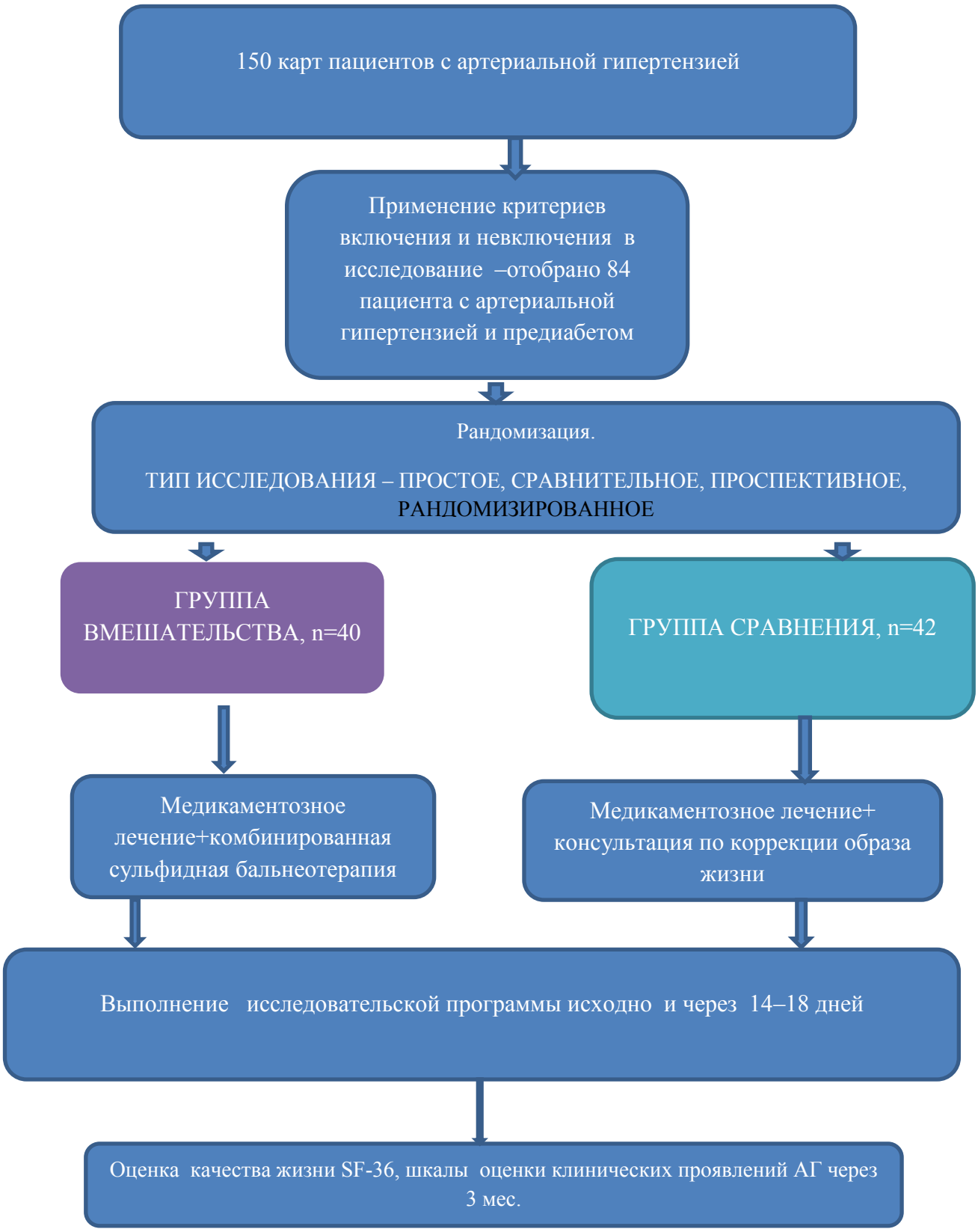


**Рисунок 2. Схема дизайна клинического этапа исследования**

## 2.2. Методы клинического обследования

Для количественной оценки жалоб пациентов, связанных с АГ, была использована ***Шкала оценки клинического состояния больных АГ*** (в баллах) (таблица 5).

**Таблица 5 − Шкала оценки клинического состояния больных АГ**

| № | Рубрики для оценки | Варианты | Баллы |
|---|---|---|---|
| 1 | ***Церебральные жалобы*** | | |
| 1.1 | Головная боль в затылочно-теменной области, связанная с повышением АД и купирующаяся приемом антигипертензивных средств: | | |
| | | Отсутствие головной боли | 0 |
| | | Слабовыраженная, не мешает заниматься основной деятельностью | 1 |
| | | Умеренная, затрудняет занятие основной деятельностью и требует приема антигипертезивных препаратов | 2 |
| | | Выраженная, не позволяет заниматься основной деятельностью и требует неотложной антигипертензивной терапии | 3 |
| 1.2 | Головокружение, связанное с повышением АД: | | |
| | | Нет | 0 |
| | | Легкое, не мешает заниматься основной деятельностью | 1 |
| | | Умеренное, требует определенных мер воздействия | 2 |
| | | Выраженное, требует неотложной помощи | 3 |
| 1.3 | Тошнота | | |
| | | Нет | 0 |
| | | Присутствует | 1 |
| 2 | ***Эмоциональная лабильность*** | | |
| | | Нет | 0 |
| | | Редко и слабовыраженная (1 – 2 раза в месяц) | 1 |
| | | Регулярно (1 – 2 раза в неделю) | 2 |
| | | Постоянно и сильно выраженная | 3 |
| 3 | ***Нарушение работоспособности*** | | |
| | | Нет | 0 |
| | | Эпизодически (1 – 2 раза в неделю), связана с выполнением значительных и эмоциональных нагрузок | 1 |
| | | Постоянно, даже без значительных нагрузок | 2 |
| 4 | ***Нарушение сна:*** | | |
| | | Нет | 0 |
| | | Присутствуют | 1 |

Максимальная выраженность симптомов может составить 13 баллов.

Определение ОТ проводилось вокруг живота на уровне пупка на фазе выдоха. Критериями абдоминального ожирения (АО) у мужчин являются ОТ > 94 см, у женщин > 80 см [10].

Измерение роста (м) проводили в положении стоя с помощью ростомера. Масса тела (кг) определялась натощак при помощи медицинских весов. Для расчета ИМТ использовали формулу Кетле: ИМТ = *m*/рост $^2$ (кг/м$^2$), где *m* – масса в кг. Избыток массы тела верифицировался при значении ИМТ в диапазоне 25–29,9 кг/м$^2$, ожирение 1-й степени – 30,0 – 34,9 кг/м$^2$, ожирение 2-й степени = 35 – 39,9 кг/м$^2$, ожирение 3-й степени – более 40 кг/м$^2$.

Коморбидность больных оценивали с помощью индекса Charlson, который представляет собой балльную систему оценки (от 0 до 40) наличия определенных сопутствующих заболеваний, к которым добавляется 1 балл на каждые 10 лет жизни после 40 лет. Данный индекс позволяет давать прогноз смертности больных [6]. Кумулятивная шкала рейтинга заболеваний CIRS предполагает оценку наличия патологии всех систем организма, но без использования конкретной нозологической единицы [144]. «0» баллов соответствует отсутствию заболеваний в этой системе органов или имеется патология, которая не мешает нормальной жизнедеятельности и не влияет на прогноз, как правило, не требует лечения; «1» – лёгкие отклонения от нормы или перенесенные в прошлом заболевания, не требующие лечения; «2» балла – заболевание, при котором необходимо назначить терапию; «3» балла – заболевание, вызывающее инвалидность; «4» – заболевание, угрожающее жизни. Система CIRS оценивает коморбидность по сумме баллов, которая может варьироваться от 0 до 56.

Качество жизни оценивалось по опроснику SF-36 [203].

## 2.3. Лабораторные методы исследования

Общий анализ крови (ОАК) выполнялся на гематологическом анализаторе Medonic M20 (Boule Medical AB, Швеция), определялись абсолютные и относительные значения лейкоцитарной формулы.

В ходе данной работы определялся уровень глюкозы в плазме с помощью ферментативного фотометрического метода GOD–PAP набором реагентов «ГЛЮКОЗА ДиаС» (АО «ДИАКОН–ДС», Пущино). Исследование выполнялось после ночного голодания в течение 10 –14 часов.

Концентрацию общего холестерина (ХС) определяли с помощью ферментативного фотометрического теста CHOD–PAP. Для определения уровня ТГ выполнялся ферментативный фотометрический тест с глицерол-3-фосфатоксидазой после ферментативного отделения от липопротеинов липазой. Уровень ХС ЛПНП определяли методом прямого измерения без осаждения с помощью цветной ферментативной реакции (LDL – C Select FS). Содержание ХС ЛПВП определялось гомогенным методом HDL-C Immuno FS без стадий центрифугирования. Для определения показателей липидного спектра использовались наборы реагентов «ДиаС» (АО «ДИАКОН-ДС», Пущино).

Биохимическое исследование крови предполагало определение фотометрическим методом с диазореагентом (каталожный номер производителя набора 8G62-20 и 8G63-20, концентрации общего и прямого билирубина проводили); измерение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) выполняли фотометрическим методом с паранитрофенилфосфатом; активность АЛТ и АСТ измеряли кинетическим методом с детекцией; определение содержания креатинина проводили кинетическим методом с пикриновой кислотой, концентрацию альбумина определяли реакцией с бромкрезоловым зеленым с помощью набора «Альбумин-Ново» (ЗАО «Вектор-Бест» В) на биохимическом анализаторе Architect c4000 (реагенты фирмы Abbott, США) согласно инструкции производителя.

Оценку свертывающей системы проводили на приборе Trombotaimer-2 (Германия) наборами фирмы «Технология-Стандарт» (Россия) – оценивали протромбиновое время по Квику, результат выражали в виде протромбинового индекса (ПТИ) и международного нормализованного отношения (МНО).

### *2.3.1. Определение концентрации лептина*

Концентрацию лептина определяли методом твердофазного ИФА с использованием набора реактивов для определения лептина (Lep) человека SEA 084Hu компании Cloud-Clone Corp. (США-Китай, поставлен официальным дистрибьютером в РФ компанией Белки/Антигены (sales@immunotex.ru).

Расчет концентрации лептина осуществляли по калибровочному графику, построенному по результатам измерения контрольных образцов с содержанием лептина 0; 0,156; 0,312; 0,625; 1,25; 2,5; 5,0 и 10 нг/мл. Учитывая конструктивные особенности прибора, калибровочный график строился по 7 калибраторам (более 7 точек прибор не позволил запрограммировать), а сами значения концентрации лептина в стандартах вводились в виде концентрации, умноженной на 1000 (прибор не позволил запрограммировать значение второго знака после запятой).

Правильность полученных результатов контролировали по результатам построения калибровочной кривой и результатам исследования образцов биологической жидкости, с большим уровнем лептина.

### *2.3.2. Определение концентрации трансформирующего фактора роста бета-1*

Концентрацию трансформирующего фактора роста бета-1 (*англ.* TGFb1) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы производителя компании Cloud-Clone Corp. (США-Китай), поставленных официальным дистрибьютером в РФ компанией «Белки/Антигены» (sales@immunotex.ru). Использованы следующие наборы:

1) набор для активации трансформирующего фактора роста бета-1 (*англ.* TGFb1) при исследовании методом ИФА (кат ISO44) производства Cloud-Clone Corp. (США-Китай);

2) набор реактивов для определения трансформирующего фактора роста бета-1 (*англ.* TGFb1) (SEA 124Hu) производства Cloud-Clone Corp. (США-Китай).

Расчет концентрации в сыворотке обследованных осуществляли по калибровочному графику, построенному по результатам измерения контрольных

образцов с содержанием трансформирующего фактора роста бета-1 (TGFb1) 0; 15,6; 31,2; 62,5; 125, 250, 500 и 1000 пг/мл. Учитывая конструктивные особенности прибора, калибровочный график строился по 7 калибраторам (более 7 точек прибор не позволил запрограммировать), а сами значения концентрации TGFb1 в стандартах вводились в виде концентрации, умноженной на 10 (прибор не позволил запрограммировать значение второго знака после запятой).

Правильность полученных результатов контролировали по результатам построения калибровочной кривой и результатам исследования образцов биологических жидкостей, в том числе парных образцов сыворотки крови.

### *2.3.3. Определение концентрации васкулоэндотелиального фактора роста*

Концентрацию VEGF определяли методом твердофазного ИФА с использованием набора реактивов VEGF-ИФА-БЕСТ (Х-8784) компании АО «Вектор-Бест» (Россия) (серия 20).

Расчет концентрации васкулоэндотелиального фактора роста в сыворотке обследованных осуществляли по калибровочному графику, построенному по результатам измерения контрольных образцов с содержанием VEGF 0; 51,2; 128; 320; 800 и 2000 мЕ/л аттестованных относительно WHO Reference Reagent VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR 165 NIBSC code 02/286. Следует указать, что 1 мЕ/мл VEGF соответствует 1 пг/мл VEGF.

Правильность полученных результатов контролировали по результатам измерения контрольного образца 643,5 мМЕ/л (допустимый предел 553 – 747 мЕ/мл). При исследовании результаты контрольного материала составили 33,6 и 37,1 мМЕ/л, среднее по двум измерениям 35,35 мМЕ/л, что указывает на хорошую воспроизводимость и правильность результатов измерений.

### *2.3.4. Определение концентрации инсулина*

Концентрацию инсулина определяли методом твердофазного ИФА с использованием набора реактивов «Инсулин-ИФА-БЕСТ» (Х-4002) компании АО «Вектор-Бест» (Россия) (серия 36).

Расчет концентрации инсулина осуществляли по калибровочному графику, построенному по результатам измерения контрольных образцов с содержанием инсулина 0; 2; 8; 20; 80 и 200 мМЕ/л.

Правильность полученных результатов контролировали по результатам измерения контрольного образца 35,1 мМЕ/л (допустимый предел 30–50 мМЕ/л). При исследовании результаты контрольного материала составили 33,6 и 37,1 мМЕ/л, среднее по двум измерениям – 35,35 мМЕ/л, что указывает на хорошую воспроизводимость и правильность результатов измерений.

### *2.3.5. Определение концентрации С-пептида*

Концентрацию инсулина определяли методом твердофазного ИФА с использованием набора реактивов «С-пептид-ИФА-БЕСТ» (Х-4001) компании АО «Вектор-Бест» (Россия) (серия 31).

Расчет концентрации инсулина осуществляли по калибровочному графику, построенному по результатам измерения контрольных образцов с содержанием инсулина 0; 100; 250; 1000; 2000 и 5000 пмоль/л. Стандартные растворы были аттестованы производителем относительно набора Mercodia C-peptide ELISA specific и контролей маркеров диабета Mercodia Diabetes Antigen Control (Low, High) / Human (Mercodia Швеция).

Правильность полученных результатов контролировали по результатам измерения контрольного образца 35,1 мМЕ/л (допустимый предел 750–1150 пмоль/л). При исследовании результаты контрольного материала составили 33,6 и 37,1 мМЕ/л, среднее по двум измерениям – 35,35 мМЕ/л, что указывает на хорошую воспроизводимость и правильность результатов измерений.

## 2.4. Инструментальные методы исследования

### *2.4.1.Электрокардиографическое исследование*

Электрокардиографическое исследование выполнялось на аппарате «Фукуда» (Япония), скорость движения ленты составляла 50 мм/с. Регистрировалось 12 отведений. При анализе ЭКГ обращали внимание на частоту сердечных сокращений, перегрузку и гипертрофию различных отделов сердца, нарушения проводимости и ритма, наличие косвенных признаков нарушения коронарного кровотока. У всех изучаемых пациентов был синусовый ритм.

### *2.4.2. Эхокардиографическое исследование*

Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование выполнялось на базе ЗАО курорт «Ключи». Для проведения исследования использовались эхокардиографы VIVID-7 (GE Medical System Ultrasound Service Engineering, Норвегия). Измерялись конечно-диастолический размер левого желудочка (ЛЖ) (КДР ЛЖ, см), конечно-систолический размер ЛЖ (КСР ЛЖ, см), толщина задней стенки ЛЖ (ТЗС, см) и продольный размер (ПР, см) ЛЖ в систолу и диастолу; толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП, см) в диастолу, фракция выброса (ФВ, %) по Симпсону. Для оценки гипертрофии миокарда ЛЖ у больных вычислялась масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) по формуле R. Devereux = 0,8 [1,04(КДР+ТМЖП+ТЗСЛЖ)³-КДР³]+0,6. Расчет индекса массы миокарда ЛЖ (ИММ) производился путем деления величины ММЛЖ к площади поверхности тела (ПТ=0,007184·вес (кг)$^{0.425}$·рост(см)$^{0.725}$) с верхними значениями нормы для этого показателя 115 г/м$^2$ для мужчин и 95 г/м$^2$ для женщин [8]. У больных с ожирением применялась методика оценки гипертрофии миокарда ЛЖ путем деления ММЛЖ на величину роста $^{2,7}$. Гипертрофией считалась величина более 50 г/м $^{2,7}$ у мужчин и более 47 г/м $^{2,7}$ у женщин.

Для оценки типов ремоделирования ЛЖ в соответствии с рекомендациями по количественной оценке камер сердца Американского ЭхоКГ общества (2005)

проводилась оценка ИММ, относительной толщины стенки (ОТС) ЛЖ. ОТС ЛЖ рассчитывалась как отношение ТМЖП и ТЗС к КДР [8]. Выделялись следующие типы ремоделирования ЛЖ: 1) нормальной геометрией считалось ОТС ≤ 0,42 при нормальном ИММ; 2) концентрическая ГЛЖ – при ОТС > 0,42 и увеличенном ИММ; 3) концентрическое ремоделирование диагностировали при ОТС > 0,42 и нормальном ИММ; 4) эксцентрическая ГЛЖ – при ОТС < 0,42 и увеличенном ИММ [8].

### *2.4.3. Оценка толщины эпикардиального жира*

Оценка толщины эпикардиального жира (ТЭЖ) проводилась на ультразвуковом диагностическом аппарате VIVID-7 (GE Medical System Ultrasound Service Engineering, Норвегия) в В-режиме и левой парастернальной позиции по длинной оси ЛЖ в конце систолы между висцеральным листком перикарда и свободной стенкой миокарда правого желудочка, перпендикулярно фиброзному кольцу аортального клапана. Нормативное значение данного показателя варьируется от 3 до 9 мм, но, по данным ряда авторов, при его значении более 6 мм может являться предиктором кардиоваскулярных событий [76].

### *2.4.4. Оценка состояния кожной микроциркуляции методом контактной термометрии*

Измерение температуры T (t) выполнялось посредством прибора «Микротест» (ФМ Диагностика, Пермь, Россия, рисунок 3). Используемое температурное разрешение данного прибора – 0,001 °C, диапазона температур 20–40 °C. Частота измерений – 20 Гц. В основе данного метода лежит измерение сопротивления терморезистора, включённого в плечо мостика Уинстона, представленного на поверхности термоизолированного корпуса, который представляет собой пластиковый чехол 20 × 30 × 10 мм$^3$, заполненный теплоизолятором (коэффициент теплопроводности < 0.02 Вт м−1 K−1). Для сравнения внешних условий использовался дополнительный независимый датчик температуры.

Исследования проводились у людей, находящихся в положении сидя после 15-минутного отдыха. Испытуемые накануне не употребляли тонизирующие напитки и не курили в течение двух часов. Температура в исследовательской лаборатории была стабильной и составляла 24 °С. Длительность записи сигналов составляла 20 минут (см. рисунок 3).


**Рисунок 3. Прибор «Микротест» (ФМ Диагностика, Пермь, Россия)**

Оценивался кожный микроток в трех контурах регуляции – эндотелиальном, миогенном и нейрогенном.

В каждом контуре рассчитывался коэффициент К. При величине коэффициента Ке эндотелиального контура менее 0,7 определяют нарушение эндотелиального механизма регуляции тонуса сосудов. При величине коэффициента Kn нейрогенного контура менее 1,1 определяют нарушение нейрогенного механизма регуляции тонуса сосудов. При величине коэффициента Km – миогенного контура менее 1,3 определяют нарушение миогенного механизма регуляции тонуса сосудов [28]. Величины RMS_I и RMS_II являются амплитудами колебания температуры в ответ на нагрев и охлаждение в соответствующих контурах регуляции RMSe – эндотелиальном, RMSn – нейрогенном и RMSm – миогенном.

### *2.4.5. Суточное мониторирование ЭКГ*

В нашем исследовании проводилось суточное мониторирование ЭКГ и АД. Применялись комбинированный монитор ЭКГ и АД «КАРДИОТЕХНИКА-04-АД-3(М)». В ходе исследования проводилась оценка **вариабельности ритма сердца (ВРС).**

*МЕТОДЫ ВРЕМЕННОЙ ОБЛАСТИ* (Time Domain Methods)

Статистические методы.

На основе серии мгновенных интервалов NN или ЧСС, зарегистрированных в течение 24 часов, могут быть вычислены более сложные показатели – статистические временные показатели, которые делятся на две группы: полученные при обработке прямых измерений мгновенной ЧСС или NN интервалов и вычисленные на основе разницы между NN интервалами. Эти показатели можно вычислять за все время регистрации (за сутки) или в различные моменты жизнедеятельности, такие как сон и бодроствование.

Определялись следующие статистические показатели прямых измерений.

Стандартное отклонение NN интервалов (**SDNN**) – квадратный корень из разброса NN. С учетом того что величина под корнем математически эквивалентна общей мощности в спектральном анализе, SDNN отражает все циклические составляющие, ответственные за вариабельность в течение периода регистрации. Надо помнить, что при прочих равных условиях общая величина вариабельности возрастает при увеличении длительности записи. Записи, на которых предполагается вычислять SDNN, должны быть стандартизованы. Подходящими являются 5-минутная и суточная длительность.

Стандартное отклонение средних NN – **SDANN**, вычисленных за короткие промежутки времени (обычно 5-минутные), которое позволяет оценить изменения ЧСС цикличностью с периодом более 5 минут.

***SDNN index*** – средняя 5-минутных стандартных отклонений NN интервалов, определенных за сутки, отражающая вариабельность с цикличностью менее 5 минут.

Показатели, вычисляемые из межинтервальных различий следующие:

***RMSSD*** – квадратный корень средних квадратов разницы между смежными NN интервалами;

***NN50*** – количество случаев, в которых разница между длительностью последовательных NN превышает 50 мс;

***pNN50*** – соотношение интервалов между смежными NN, превосходящими 50 мс, к общему количеству NN интервалов в записи.

Показатель, отражающий ВРС, – **средневзвешенная вариация ритмограммы (СВВР)**. На отрезках времени, отвечающих различным заданным диапазонам изменения ЧСС, вычисляются средние величины синусовой аритмии, отвечающие этим диапазонам. Потом эти величины умножаются на весовые коэффициенты, нивелирующие влияние ЧСС, и усредняются, в результате чего формируется количественная характеристика ВСР на всем промежутке времени – СВВР. Уменьшение СВВР трактуется как снижение ВСР, а СВВР ниже пороговых значений (500 мс) считается отражением патологически низкой суточной ВСР.

Оценивается также ***индекс напряжения*** (ИН=АМо/(2ΔХ·Мо), усл. ед; ***индекс вегетативного равновесия*** (ИВР=АМо/ΔХ), усл. ед., ***показатель адекватности процессов регуляции*** (ПАПР=АМо/Мо), усл. ед. и ***вегетативный показатель ритма*** (ВПР=1/Мо·ΔХ), усл. ед.

***Математическое ожидание (М)*** – это средняя длительность кардиоинтервалов в выбранном массиве (обратная величина этого показателя – средняя частота сердечных сокращений, или ЧСС). Показатель отражает конечный результат регуляторных влияний на сердце и систему кровообращения в целом, он обладает наименьшей изменчивостью среди всех показателей ВСР, так как является одним из наиболее гомеостатируемых параметров организма, и помимо активности вегетативной нервной системы отражает активность гуморального канала регуляции деятельности сердца.

***Мода (Мо)*** – это наиболее часто встречающееся значение длительности интервалов R-R в гистограмме.

***Амплитуда моды (АМо)*** – это доля наиболее часто встречающихся кардиоинтервалов или количество кардиоинтервалов (в процентах от общего их числа), соответствующих диапазону моды.

***Коэффициент вариации (CV)*** представляет собой процентное отношение SDNN к М.

***Вариационный размах (ΔX)*** — это разность между максимальным и минимальным значениями кардиоинтервалов, т.е. $\Delta X = RRmax - RRmin$.

Все показатели межинтервальных вычислений отражают быстрые высокочастотные колебания в структуре ВРС и тесно взаимосвязаны.

Геометрические методы.

Последовательность NN интервалов также может быть трансформирована в геометрическую структуру, такую как распределение плотности разницы между смежными NN интервалами и длительности NN интервалов. Для анализа используется формула, которая позволяет оценить вариабельность на основе графических и геометрических свойств модели.

***Геометрические показатели следующие**:*

- *триангулярный индекс* – интеграл плотности распределения (общее количество NN интервалов), отнесенный к максимуму плотности распределения;

- треугольная интерполяция гистограммы NN интервалов (**TINN**) – это ширина основания распределения, измеренная как основание треугольника, полученного при аппроксимации распределения NN-интервалов методом наименьших квадратов [198]. Главное преимущество геометрических методов заключается в их относительной нечувствительности к аналитическому качеству серии RR-интервалов [174, 184].

Таким образом, SDNN и триангулярный индекс применяются для оценки общей ВРС, SDANN – для оценки низкочастотных компонент вариабельности, RMSSD – для оценки высокочастотных компонент вариабельности.

*МЕТОДЫ ЧАСТОТНОЙ ОБЛАСТИ* (Frequency Domain Methods)

Изучение спектральной плотности мощности (PSD) дает информацию о распределении в зависимости от частоты колебаний мощности.

Спектральные компоненты.

В спектре, полученном при анализе коротких записей (от 2 до 5 минут) [49], выделяют три главных спектральных компонента: высокие частоты (HF), низкие частоты (LF) и очень низкие частоты (VLF), а при длительных записях – еще и ультранизкочастотный (ULF) компонент спектра. Определение мощности VLF, LF, HF осуществляется в абсолютных единицах мощности ($мс^2$), но HF и LF могут быть дополнительно выражены в нормализованных единицах [49], которые

отражают относительный вклад каждого из компонентов в структуру общей мощности за вычетом VLF-компонента.

Выражение LF и HF-компонентов в нормализованных единицах отражает сбалансированность поведения двух звеньев автономной вегетативной нервной системы. Нормализация минимизирует влияние колебаний общей мощности на уровень LF и HF-колебаний.

Известно, что частота и ритмичность сердцебиений в значительной степени находятся под воздействием вегетативной нервной системы [109]. Анализ колебаний позволит судить о состоянии и функции центральных регуляторов, симпатической и вагусной эфферентной системы, гуморальных регулирующих факторов и пейсмекеров синусового узла. Выявлено, что эфферентная вагусная активность является важной составляющей HF-компонента [49]. Интерпретация LF-компонента более сложна. С одной стороны, LF-компонента рассматривается как маркер симпатической модуляции (особенно при выражении в нормализованных единицах) [120], с другой – как параметр, зависящий как от симпатических, так и от вагусных влияний [59].

При выражении спектральных компонентов в абсолютных единицах ($мс^2$) изменения общей мощности влияют на HF и LF-компоненты однонаправленно, исключая возможность оценки парциального распределения энергии. В длительных – суточных записях HF и LF-компоненты составляют около 5 % общей мощности, а ULF и VLF компоненты – 95 % общей мощности, однако их физиологический смысл остается неизвестным. Ряд исследователей считают, что отношение HF/LF-компонентов отражает вагусно-симпатический баланс или симпатические модуляции [63].

Нормативные значения показателей ВРС по данным суточного мониторирования ЭКГ приводятся М.М. Демидовой [12].

### *2.4.6. Суточное мониторирование АД*

Оценивались следующие показатели:

1. САД(24) (мм рт. ст.) – среднее за 24 часа значение систолического давления. 2. ДАД(24) (мм рт. ст.) – среднее за 24 часа значение диастолического давления. 3. ИВСАД(24)% –индекс времени для систолического давления за 24 часа. 4. ИВДАД(24)% – индекс времени для диастолического давления за 24 часа. 5. ИПНСАД(24) (мм рт. ст.) – нормированный индекс площади для систолического давления за 24 часа. 6. ИПНДАД(24) (мм рт. ст.) – нормированный индекс площади для диастолического давления за 24 часа. 7. САД(Д) (мм рт. ст.) – среднее за дневные часы значение систолического давления. 8. ДАД (Д) (мм рт. ст.) – среднее за дневные часы значение диастолического давления. 9. ИВСАД(Д) % – индекс времени для систолического давления за дневные часы. 10. ИВДАД(Д) % – индекс времени для диастолического давления за дневные часы. 11. ИПНСАД(Д) (мм рт. ст.) – нормированный индекс площади для систолического давления за дневные часы. 12. ИПНДАД(Д) (мм рт. ст.) – нормированный индекс площади для диастолического давления за дневные часы. 13. САД(Н) (мм рт. ст.) – среднее за ночные часы значение систолического давления. 14. ДАД(Н) (мм рт. ст.) – среднее за ночные часы значение диастолического давления. 15. ИВСАД(Н) % – индекс времени для систолического давления за дневные за ночные часы.16.ИВДАД(Н) % – индекс времени для диастолического давления дневные за ночные часы. 17. ИПНСАД(Н) (мм рт. ст.) – нормированный индекс площади для систолического давления за ночные часы. 18. ИПНДАД(Н) (мм рт. ст.) – нормированный индекс площади для диастолического давления за ночные часы. 19. СНСДАД% – степень ночного снижения диастолического давления. 20. СНССАД % – степень ночного снижения систолического давления. 21. ВАР САД(24) (мм рт. ст.) – вариабельность систолического давления за 24 часа, рассчитанная как отклонение от суточного ритма. 22. ВАР ДАД(24) (мм рт. ст.) – вариабельность диастолического давления за 24 часа, рассчитанная как отклонение от суточного ритма. 23. ВАР САД(Д) (мм рт. ст.) – вариабельность систолического давления за дневные часы, рассчитанная как отклонение от среднего значения. 24. ВАР ДАД(Д) (мм рт. ст.) – вариабельность

диастолического давления за дневные часы, рассчитанная как отклонение от среднего значения. 25. ВАР САД(Н) (мм рт. ст.) – вариабельность систолического давления за ночные часы, рассчитанная как отклонение от среднего значения. 26. ВАР ДАД(Н) (мм рт. ст.) – вариабельность диастолического давления за ночные часы, рассчитанная как отклонение от среднего значения.

В нашем исследовании мы ориентировались на нормативные показатели, представленные А.Н. Рогозой в 2017 г. [29].

### *2.4.7. Полиреокардиографическая оценка гемодинамики*

Для оценки гемодинамических изменений в ходе бальнеологического исследования использовался аппаратный комплекс «Эскулап», производимый компанией «Миконт» (рисунок 4).


**Рисунок 4. Аппаратный комплекс Эскулап (ПРКГ, ФКГ, ЭКГ)**

На основе методики Кубичека грудной тетраполярной реографиии предложена новая методика изучения систолической и диастолической функций сердца – полиреокардиография, которая, кроме показателей выброса, позволяет определить сократимость миокарда, диастолическую функцию, показатели кардиогемокинетики и корректно оценивать торакальный объем жидкости.

Метод реографии основан на измерении импеданса ткани, переменная составляющая которого отражает изменение электропроводности, обусловленное пульсовыми колебаниями объема крови в исследуемой сосудистой области. Регистрация динамики импеданса ткани – реограмма – по форме напоминает кривую объемного пульса. В процессе анализа реограммы используются временные и амплитудные характеристики изменения электропроводности тканей. Тетраполярная реография по Кубичеку и интегральная реография по Тищенко позволяют бескровным путем оценить величину ударного объема (УО) крови, минутного объема (МО) крови, состояние тонуса сосудов и ряд других показателей центральной гемодинамики, а при одновременной регистрации электрокардиограммы и фонокардиограммы – производить фазовый анализ деятельности сердца.

Техническое решение предполагает использование двух реографических каналов с блоками сложения, вычитания и повторного дифференцирования. Использована модифицированная тетраполярная методика наложения электродов, в которой потенциальные электроды спереди и сзади разделены. Техническое решение комплекса запатентовано, патент на изобретение № 2145792. Комплекс разрешен к медицинской практике МЗ РФ (Регистрационное удостоверение Хе29/02030500/2481-01), имеет сертификат соответствия РОСС RU. ИМ02. В08519 4418592 и сертификат утверждения средств измерения RU.C.39.A.№ 9286. Схема наложения электродов представлена на рисунке 5.

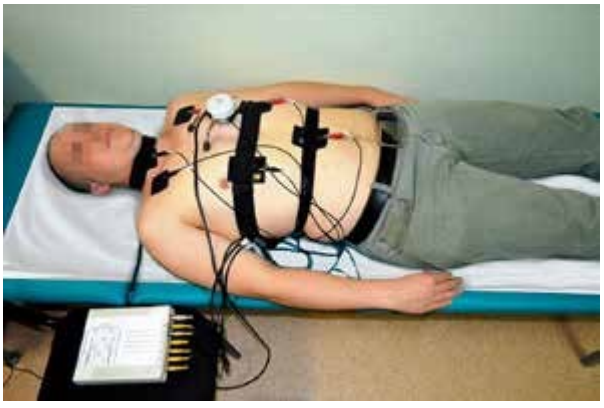

**Рисунок 5. Методика наложения электродов в ходе проведения импедансной реографии**

Используется модифицированная тетраполярная методика наложения электродов (см. рис. *5*). Токовые электроды J накладываются обычным способом и штекерами присоединяются к соответствующим звездам входной колодки. Потенциальные электроды U спереди и сзади разделены. Они накладываются на грудной клетке на уровне пятого межреберья и у корня шеи. Головка микрофона устанавливается в области верхушки левого желудочка. Отведения ЭКГ регистрируются в двухполюсном варианте: APV – положительный электрод в стандартной позиции V3, отрицательный – под правым углом лопатки; LPV – положительный электрод на уровне верхушечного толчка по средней подмышечной линии слева, отрицательный – на том же уровне по правой подмышечной линии [247, 248].

После отметки калибровочного сигнала регистрирующим устройством по всем каналам регистрации проводится запись кривых полиреокардиограммы в фазу короткого апноэ обследуемого после выдоха (рисунок 6).

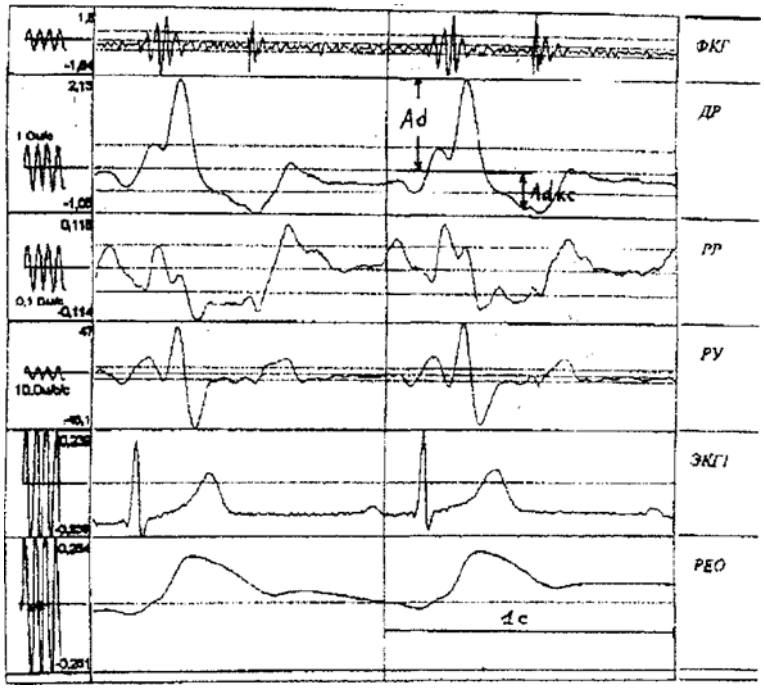


**Рисунок 6. Полиреокардиограмма:** ФКГ – фонокардиограмма, ДР – дифференциальная реограмма, РР – разностная реограмма, ЭКГ – электрокардиограмма, РЕО – объёмная реограмма, Ad – амплитуда начальной систолической части, Adkc – амплитуда конечно-систолической части

## Показатели гемодинамики, получаемые в ходе проведения полиреокардиографического исследования [247, 248]

### *1. «Традиционные» показатели гемодинамики.*

1.1. *Ударный объем крови* определяется по формуле гетерогенной модели грудной клетки (И.А. Гундаров и соавт., 1983):

$$У0=0,9KmQ^2\ L\ ТиAd/Z^2\ 1000,$$

где УО – ударный объем (л), 0,9 – поправочный коэффициент, обусловленный наложением электродов, *К* – размерный коэффициент, *m* – величина удельного сопротивления крови (150 Ом см), *Q* – периметр грудной клетки (см), *L* – межэлектродное расстояние (см), *Z* – базовый импеданс (Ом), 1000 – показатель для перевода в литры, Ad – амплитуда систолической части ДР (Ом • с2), Ти – время изгнания крови (с), определяется по кривой реограммы ускорения (РУ) как интервал от начала быстрого отклонения положительной волны, совпадающей с восходящим коленом или ступенькой систолической волны дифференциальной реограммы (ДР), до пика отрицательной осцилляции, непосредственно предшествующей восходящему колену ранней диастолической волны ДР или совпадающей с началом второго тона фонокардиограммы (ФКГ).

1.2.ЧСС= 60 / R-R, где ЧСС – *частота сокращений сердца* в мин, R-R – интервал ЭКГ (с).

1.3.САД= [(АДс – АДд)/3 +АДд]×0,133, где САД – *среднее гемодинамическое артериальное давление* (кПа), АДс – артериальное давление систолическое и АДд – артериальное давление диастолическое (мм рт. ст.), 0,133 – показатель для перевода в кПа.

1.4.МО=УО ЧСС, где МО – *минутный объем крови* (л/мин).

1.5.ОПС=САД 60 / МО, где ОПС – *общее периферическое сопротивление* (кПа с/л), 60 – показатель для перевода в секунды.

1.6.СИ= МО / S, где СИ – *сердечный индекс* (л/мин/м$^2$), S – площадь тела (м$^2$), S определятся по формуле $S=B^{01421}\ P^{01725}\ 0,007184$, где В – масса тела в кг, Р – рост в см.

1.7.ГМ= МО· САД / 60, где ГМ – *гидравлическая мощность* сердца (Вт), 60 – показатель для перевода в секунды.

1.8.ДП=Адс·ЧСС·10-2, где ДП – *двойное произведение* (усл. ед.).

***2. Определение левожелудочкового времени изгнания и инотропной функции сердца.***

2.1. Инотропная функция левого желудочка оценивается по предложенному М.А. Зубаревым показателю *пик мощности изгнания* (ПМИ), вычисляемому по формуле

$$ПМИ = АДс\ МОУИ\ 0{,}133,$$

где ПМИ – пик мощности изгнания (Вт/с), АДс – систолическое артериальное давление (мм рт. ст.), 0,133 – показатель для перевода в кПа.

2.2.МОУИ – *максимальное объемное ускорение изгнания крови* (л/с$^2$), вычисляемое по формуле

$$МОУИ = (АУИ\ 0{,}9\ Km\ Q2L)/(Z2\ 1000),$$

где АУИ – амплитуда ускорения изгнания (Ом/с$^2$), которая определяется по кривой РУ как расстояние от изоэлектрической линии до пика систолической части кривой РУ; 0,9 – поправочный коэффициент; К – константа Гундарева; m – удельное сопротивление крови (Ом с); L – расстояние между электродами (см); Q – периметр грудной клетки (см); Z – базовый импеданс (Ом); 1000 – показатель для перевода в литры.

***3. Определение фазовой структуры диастолы левого желудочка***

На кривой разностной реограммы (РР) полиреокардиограммы (см. рисунок 6) по четким меткам-маркерам можно определить следующие периоды фазовой структуры диастолы левого желудочка: изометрическую релаксацию ИР; быстрое наполнение (БН), состоящее из двух интервалов – времени ускорения (ВУ) и времени торможения (ВТ); ***период релаксации*** (ПР); медленное наполнение (МН); систолу левого предсердия (СЛП), включающую время предсердной подкачки (ВПП).

Маркером начала ИР и ПР на кривой РР является отрицательная осцилляция, совпадающая с аортальным компонентом второго тона ФКГ и меткой конца

периода изгнания на кривой РУ, что соответствует моменту закрытия аортального клапана.

ПР на кривой РР соответствует вершина ранней диастолической волны, с которой начинается глубокое нисходящее колено отрицательной волны, продолжительность которой и составляет период ВТ (deceleration time). Следовательно, он является маркером пика скорости заполнения левого желудочка. При наличии третьего тона на ФКГ он следует сразу после ПР.

***4. Импедансометрическое определение кардиогемокинетики.***

Систолическая кривая первой, производной грудной реограммы имеет показатель «омической» скорости изгнания – амплитуду Ad (DZ/Dt), в физиологическом смысле отражающий пик максимальной объемной скорости изгнания крови в аорту в первую половину систолы, и позволяет реализовать закон физики в кардиокинетике.

Амплитуда Ad имеет две составляющие сердечного выброса: объем (массу) крови (m) и скорость выброса этого объема крови (V). Имея эти показатели, нетрудно реализовать закон определения кинетической энергии ($E = m V^2/2$).

4.1. У*дарная кинетическая энергия* (УКЭ), определяемая по формуле

$$УКЭ = 0{,}9\ m\ К\ Q2\ L\ Ad2/Z2/1000/2,$$

где УКЭ – ударная кинетическая энергия в л Ом/с$^2$; 0,9 – поправочный коэффициент, обусловленный особенностями наложения электродов; К – размерный коэффициент; m – удельное сопротивление крови, в Ом см; Q – периметр грудной клетки на уровне IV межреберья спереди и нижних углов лопаток сзади, в см; L – межэлектродное расстояние, в см; Ad – амплитуда систолической части кривой первой производной, в Ом/с; Z – базовый импеданс, в Ом; 1000 – показатель для перевода, в л; 2– показатель расчета кинетической энергии по известному из физики уравнению ($E= mV^2/ 2$).

4.2.Используя показатель УКЭ, разработали реографическую формулу определения кинетической энергии сердца, интегрированную к площади тела и одной секунде времени: ИКИ=УКЭ/ (R-R/S), где ИКИ – *интегральный*

*кинетический индекс* (л Ом/с$^3$ /м $^2$), R-R – продолжительность кардиоцикла в с, S ~ площадь тела в м$^2$.

4.3.*Периферическое сопротивление кардиокинетике* (ПСК) определялось из отношения среднего артериального давления к ударной кинетической энергии и энергии по аналогии вычисления общего периферического сосудистого сопротивления (Н.Н. Савицкий, 1974.): ПСК = САД / 0,9mQ2 K Ad2/ Z2 /1000/2, где ПСК – периферическое сопротивление кардиокинетике (к Па с /л Ом); САД – среднее артериальное давление (кПа).

***5. Показатели, характеризующие податливость аорты.***

Предпосылкой использования импедансометрического способа определения податливости сосудов артериального русла явилось то, что сигнал как объёмной (DZ), так и дифференциальной (DZ/Dt) кривых грудной реограммы зависит от характеристик пульсирующего в них объёма крови (G.M London et ai.,1994), которые определяются не только величиной ударного объёма (сердечного выброса), но и амортизирующими (демпфирующими) свойствами артериальной системы, т.е. их эластичностью и податливостью или, наоборот, жесткостью. Производные величины сердечного выброса и сосудистого сопротивления формируют величину артериального давления (M.E. O'Rourke, 1995; G.M. London et al., 1994) – крайне важную константу центральной и периферической гемодинамики, которую надо учитывать при определении показателей податливости, растяжимости и эластичности артериальных сосудов.

Уровнем АД в момент максимального притока является АДс, определяемое аускультативным методом Н.С. Короткова.

5.1. В момент максимального систолического оттока определяется *конечное систолическое АД* (КСАД), вычисляемое по формуле R.P. Kelly et al. (1992): КСАД=(2АДс+АДд)/3, где КСАД – конечное систолическое давление, АДс – артериальное давление систолическое, АДд – артериальное давление диастолическое.

Импедансометрическая технология вычисления податливости артериальной системы по амплитудным характеристикам ДР (DZ /Dt) позволяет рассчитать

максимальный объём скорости изгнания – притока крови в артериальную систему (по амплитуде начальной части систолической кривой – Ad) и оттока (по амплитуде конечной части систолической кривой – Adкс).

5.2.*Максимальная объемная скорость притока* определяется по формуле МОСП = 0,9m К LQ2Ad / Z2, где МОСП – максимальная объёмная скорость притока ($см^3$/с); остальные показатели соответствуют таковым вышеприведенных формул.

5.3.*Начальная систолическая податливость артериальной системы* определяется отношением МОСП к АДс и может быть рассчитана из соотношения:

$$НСПА= МОСП/ Адс= (0.9mKLQ^2 Ad)/ Z^2 / Адс,$$

где НСПА – начальная систолическая податливость артерий, $см^3$ /с/кПа; АДс – систолическое артериальное давление, кПа; остальные показатели соответствуют таковым вышеприведенных формул.

5.4.*Максимальная объёмная скорость оттока крови* может быть рассчитана по формуле МОСО= 0,9m К LQ2Adкс/$Z^2$, где МОСО – максимальная объёмная скорость оттока, $см^3$/с; Adкс – амплитуда конечной части систолической кривой ДР, Ом/с; остальные показатели соответствуют таковым вышеприведенных формул.

5.5.*Конечная систолическая податливость артериальной системы* рассчитывается из отношения МОСО к КСАД по формуле КСПА = МОСО /КСАД = (0,9mК LQ 2Adкс) / Z2/ КСАД, где КСПА – конечная систолическая податливость артерий, $см^3$/с/ кПа; КСАД – конечно-систолическое артериальное давление, кПа; остальные показатели соответствуют таковым в других формулах.

6. ***Импедансометрическое определение торакального объема жидкости.***

Предложен импедансометрический способ определения торакального объема жидкости. С одной стороны, при застое крови в легочном круге кровообращения прямо пропорционально уменьшается базовый импеданс Z, а с другой стороны, размеры грудной клетки прямо пропорционально изменяют величину Z. Однако при довольно постоянном значении удельного сопротивления (р) введением в

числитель формулы значений K, L, Q, отражающих объем проводника грудной клетки, а в знаменатель значения Z, можно определить объемный показатель токопроводной жидкости между измеряющими трансторакальный импеданс электродами.

6.1. *Торокальный объем жидкости* вычисляется по формуле ТОЖ=0,9mKLQ2/Z/1000, где ТОЖ – торакальный объем жидкости, в л, другие показатели соответствуют таковым вышеприведенных формул.

6.2. Соотношение ТОЖ к площади тела (S) – *индекс торакального объема жидкости* вычисляется по формуле ИТОЖ=ТОЖ/S, где ИТОЖ – индекс торакального объема жидкости, в л /м$^2$; S – площадь исследуемого, в м$^2$.

В таблице 6 представлены параметры эукинетического типа кровообращения. Меньшие значения СИ в соответствующих возрастных группах свидетельствуют о гипокинетическом, а большие - гиперкинетическом типе кровообращения.

**Таблица 6 − Эукинетический тип кровообращения в зависимости от возраста и пола**

| **Возраст, лет** | **Мужчины СИ, л/мин/м$^2$** | **Женщины СИ, л/мин/м$^2$** |
|---|---|---|
| 20–29 | 2,7–3,7 | 3,2–4,6 |
| 30–39 | 2,6–3,5 | 3,0–4,5 |
| 40–49 | 2.5–3.4 | 2,9–4,0 |
| 50–59 | 2,3–3,1 | 2,5–3,5 |

Показатели гемодинамики, отражающие преимущественно насосную (ГМ) и сократительную (ПМИ) функции левого желудочка у здоровых тесно коррелируют с увеличением СИ от гипокинетического к гиперкинетическому типам кровообращения, имея очень большой диапазон колебаний. Установлена их зависимость от возраста и пола. Данные представлены в таблице 7.

Колебания уровня МОУИ у здоровых мужчин составляют от 2,6 до 11,5 Вт/с, а у женщин – от 3,2 до 14,5 Вт/с.

**Таблица 7 − Крайние значения ГМ (Вт) и ПМИ (Вт/с) у здоровых людей в зависимости от пола и возраста**

| Возраст, лет | ГМ | | ПМИ | |
|---|---|---|---|---|
| | мужчины | женщины | мужчины | женщины |
| 20–29 | 0,8–1,6 | 0,8–1,8 | 50–135 | 60–220 |
| 30–39 | 0,8–1,8 | 0,8–1,8 | 50–140 | 60–210 |
| 40–49 | 0,7–1,5 | 0,7–1,7 | 45–35 | 50–210 |
| 50–59 | 0,7–1,3 | 0,7–1,5 | 45–135 | 46–200 |

Полиреокардиографические показатели фазовой структуры диастолы левого желудочка у здоровых мужчин и женщин при разных типах кровообращения существенно не отличаются.

Для оценки диастолической функции левого желудочка наиболее информативным является время ПР, ибо оно отражает продолжительность активной релаксации миокарда желудочка и, по нашим данным, мало зависит от длительности кардиоцикла. В возрастной группе от 30 до 59 лет продолжительность ПР составляет от 90 до 125 мс.

Показатель «интегральный кардиокинетический индекс» (ИКИ) у здоровых при среднем значении 0,147± 0,008 л Ом/с$^3$/м$^2$ имеет довольно широкий диапазон колебаний – от 0,050 до 0,314 (таблица 8).

**Таблица 8 − Различие кардиокинетики здоровых в зависимости от уровня ИКИ в л Ом/с$^3$/м$^2$**

| Возраст, лет | Эукинетическое значение |
|---|---|
| 30−39 | 0,13−0,208 |
| 40−49 | 0,105−0,195 |
| 50−59 | 0,093−0,145 |

Нормальные уровень ИТОЖ составляют 1,7−2,3 л/м$^2$.

## 7. Оценка вариабельности сердечного выброса

По данным Sramek et al. такой важный гемодинамический показатель, как ударный объем крови не является постоянной величиной у здорового человека в

состоянии покоя [16]. Сущность методики оценки вариабельности ударного объема импедансометрическим методом заключается в непрерывной пятиминутной регистрации грудной тетраполярной полиреокардиограммы. Ударный объем (УО) определяется по формуле гетерогенной модели грудной клетки Гундарова. По кривой ДР в каждом кардиоцикле автоматически измеряется величина амплитуды систолической волны (beat-to-beat). Время изгнания в каждом кардиоцикле определяется по кривой РУ. Для оценки вариабельности ударного объема (beat-to-beat используются следующие показатели:

1. Мода − наиболее часто встречающееся значение амплитуды систолической волны (Ом/с) или времени изгнания крови (с).
2. Амплитуда моды − количество в процентах значений амплитуды систолической волны или времени изгнания крови, соответствующих моде (%).
3. Вариационный размах − разница между максимальным и минимальным значениями амплитуды систолической волны или времени изгнания крови (Ом/с).

Строятся гистограммы и скатерограммы распределения величин УО.

Установлено наличие вариабельности амплитуды систолической волны у здоровых лиц − мода: Мо = 1,15 ± 0,4 Ом/с; амплитуда моды: АМо = 17,69 ± 6,6 %; вариационный размах: ВР = 0,48 ± 0,08 Ом/с. У здоровых лиц гистограмма распределения амплитуды систолической волны широкая, полимодальная, а скатерограмма распределения представляет собой рассеянную, облаковидную фигуру с нечеткими краями, неравномерно заполненную точками [26].

## 2.5. Статистические методы обработки результатов исследования

Статистическую обработку осуществляли при помощи встроенного пакета анализа табличного процессора Excel® 2016 MSO, пакета прикладных электронных таблиц (ППЭТ) "Stat2015", отдельные расчёты прово-дились с помощью статистической программы MedCalc® 15.8 Portable (© MedCalc Software, 1993-2014). В начале выполнялась проверка нормальности распределения признаков с использованием критериев Колмогорова−Смирнова и

Шапиро−Уилка. 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, отличных от нормального, использовался критерий Манна−Уитни; для качественных показателей – критерий $\chi^2$ с поправкой Йейтса на непрерывность или критерий Фишера при $n < 5$.

При оценке межгрупповых различий количественных признаков при нормальном распределении показателей применялся t-критерий Стьюдента. 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 $p < 0,05$.

# Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ИЗУЧЕНИЮ ВЛИЯНИЯ СУЛЬФИДНОЙ БАЛЬНЕОПЕЛОИДОТЕРАПИИ НА СОСТОЯНИЕ МИОКАРДА И ЖИРОВЫХ ДЕПО (САЛЬНИКА) БЕЛЫХ КРЫС

Дизайн эксперимента описан в главе 2. В данной главе приводятся результаты экспериментального исследования.

## 3.1. Результаты, полученные вследствие иммуногистохимического исследования (ИГХИ) материалов сальника экспериментальных белых крыс

В сальнике животных 1-й (сероводородные ванны) и 2-й (комбинированное бальнеологическое воздействие – сероводородные ванны и аппликации иловых сульфидных грязей) экспериментальных групп морфологические изменения имеют однотипный характер. В сальнике животных обеих групп отмечается одинаковое кровенаполнение сосудов микроциркуляторного русла. По всему сальнику у животных 1-й и 2-й групп располагаются участки, содержащие уменьшенные в размерах адипоциты с неровными контурами. Часто в клетках наблюдается утолщение цитолеммы с формированием ее двухконтурности. У многих клеток отмечается уменьшение размеров центрально расположенной жировой капли. Ядро таких клеток приобретает овальную форму, смещается ближе к центру. Некоторые адипоциты полностью теряют капельку жира. Такие клетки можно рассматривать как адипоциты, находящиеся в состоянии активного липолиза (рисунок 7). Количество таких клеток увеличивается по сравнению с контролем. Наряду с адипоцитами, размеры которых уменьшаются, встречаются и единичные гипертрофированные клетки.

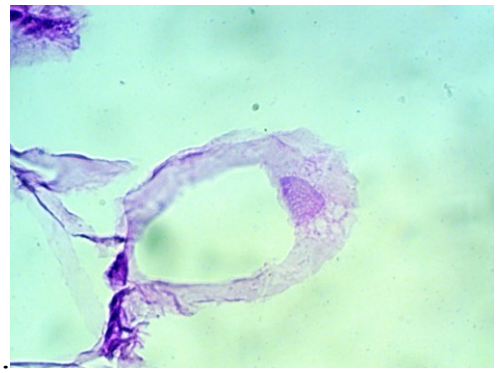

**Рисунок 7. Сальник. Адипоцит в состоянии липолиза.
Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×1000**

Между адипоцитами в сальнике выявляются фибробластоподобные клектки (ФПК) (рисунок 8). Они образуют скопления разных размеров, располагающиеся как между адипоцитами, так и вокруг сосудов и в области брюшины. В цитоплазме единичных ФПК выявляются вакуоли разных размеров. Такие клетки напоминают преадипоциты, морфология которых сходна с таковой ФПК, но в отличие от ФПК капельки липидов накапливаются в их цитоплазме. Адипоциты в состоянии липолиза и ФПК часто располагаются рядом с кровеносным капилляром, куда, возможно, поступают из адипоцитов жирные кислоты.

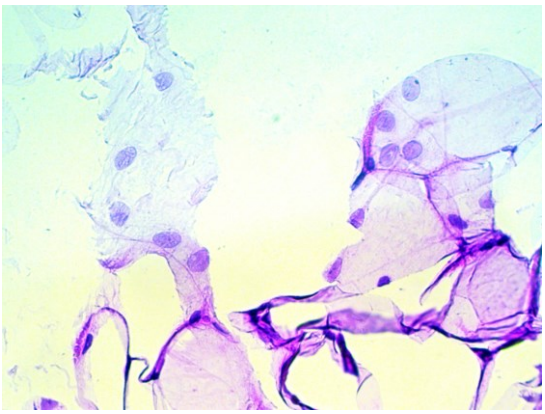

**Рисунок 8. Сальник. Фибробластоподобные клетки.
Окраска гематоксилином-эозином. Увеличение ×400**

Участки скопления ФПК сопровождаются развитием здесь соединительной ткани (рисунки 9, 10). На препаратах вокруг ФПК и между ними определяются волокна межклеточного вещества, клетки становятся более вытянутыми, приобретая веретеновидную форму. Тонкие прослойки соединительной ткани окружают адипоциты, которые теряют жировую каплю.

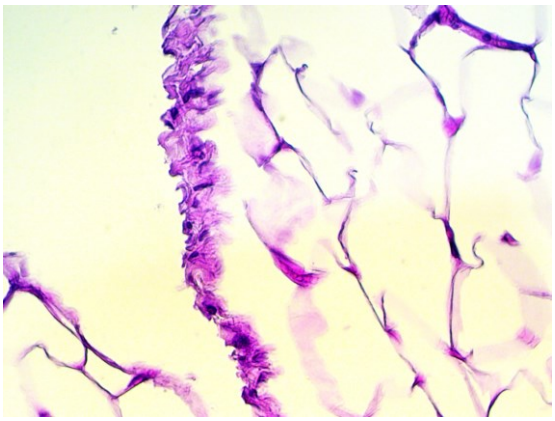

**Рисунок 9. Сальник. Склероз брюшины.**
**Окраска гематоксилином-эозином. Увеличение ×400**

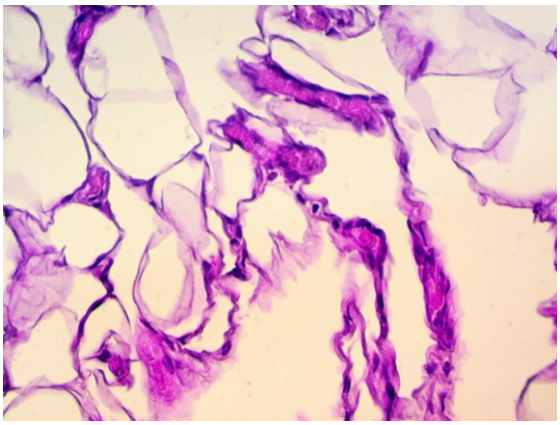

**Рисунок 10. Сальник. Участки склероза в сальнике.**
**Окраска гематоксилином-эозином. Увеличение ×400**

Большая группа ФПК локализуется в области брюшины. Клетки мезотелия значительно увеличиваются в размерах и приобретают признаки, характерные для ФПК (рисунок 11). В области брюшины под мезотелием отмечается развитие зон склероза с образованием кровеносных сосудов.

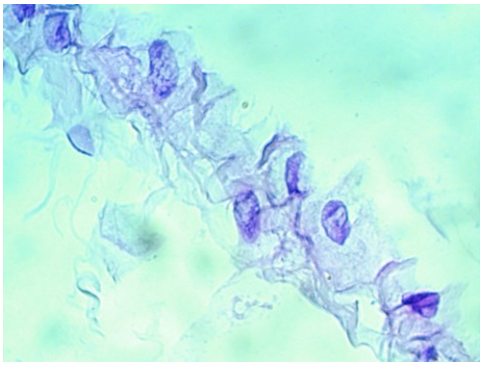

**Рисунок 11. Сальник. ФПК на месте мезотелия.**
**Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×1000**

У животных 1-й экспериментальной группы в участках склероза отмечается формирование клеточных инфильтратов, представленных лимфоцитами и макрофагами с примесью единичных эозинофилов. Представленные выше морфологические особенности характерны для обеих экспериментальных групп, однако в группе 2 скопления ФПК характеризуются большей численностью и плотностью расположения клеток. Рядом с такими участками наблюдается формирование зон склероза, имеющих разные размеры (рисунки 12, 13).

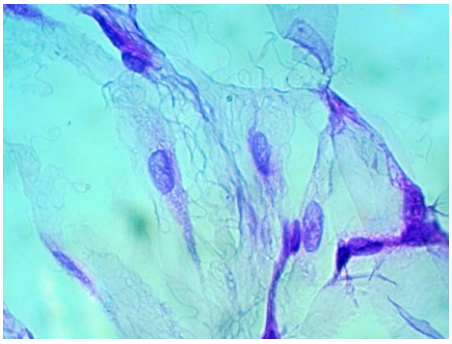

**Рисунок 12. Сальник. ФПК в очагах образования соединительной ткани. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×1000**

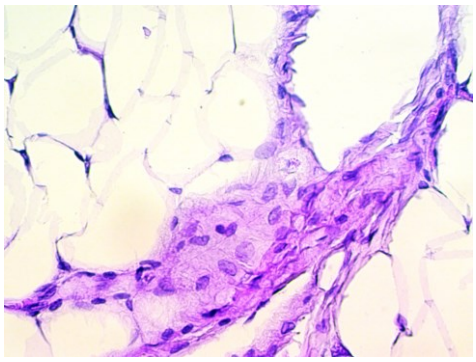

**Рисунок 13. Сальник. ФПК в участках склероза.**

**Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×400**

В сальнике животных 2-й экспериментальной группы отмечается значительное увеличение числа адипоцитов, характеризующихся изменением формы в результате их деформации и сжатия. Вокруг кровеносных сосудов сальника в этой группе на единичных препаратах отмечаются небольшие кровоизлияния.

Подсчет клеток, экспрессирующих маркер пролиферации Ki-67, показал, что в 1-й группе число делящихся клеток, располагающихся в стенке кровеносных сосудов сальника (рисунок 14), соответствует контролю, а в участках

расположения ФПК их количество увеличивается. Во 2-й экспериментальной группе сохраняется такая же тенденция в зонах скопления ФПК, однако процент клеток, положительно окрашивающихся на Ki-67 в этой группе в 1,5 раза ниже, чем в группе 1. В стенке кровеносных сосудов сальника у животных 2-й группы клетки, экспрессирующие данный маркер, встречаются в 2 раза реже по сравнению с контролем (таблица 9).

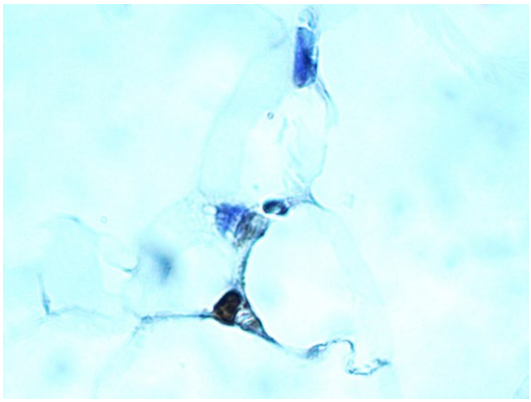

**Рисунок 14. Сальник. Экспрессия Ki-67 в стенке гемокапилляра. Окраска на Ki-67. Увеличение ×1000**

**Таблица 9 − Изменения (по отношению к контролю) содержания клеток, экспрессирующих маркеры CD34, CD45, CD73, CD90, CD105, Ki-67 в сальнике животных, подверженных действию бальнеологических процедур (M±2m)**

| Показатель | Ki-67 | CD34 | CD45 | CD73 | CD90 | CD105 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Сероводородные ванны − группа 1 Зона- I Статистика Манна–Уитни | 4,02±1,39<br>p>0,05 | 13,1±1,3<br>p>0,05 | 13,56±2,65↓<br>p<0,01 | 28,14±1,54↑-<br>p<0,05 | 16,98±3,32↑<br>p<0,01 | 10,78±4,65↓<br>p<0,05 |
| Сероводородные ванны – группа 1 Зона- II Статистика Манна–Уитни | 6,66±3,86↑<br>p<0,01 | 13,46±4,44<br>p>0,05 | 23,48±1,02↓<br>p<0,01<br>- | 41,94±3,0<br>p>0,05 | 22,92±4,45↑<br>p<0,01 | 20,08±5,78↓<br>p<0,01 |
| Сероводородные ванны +иловые аппликации – группа 2 Зона- I Статистика Манна–Уитни | 1,88±0,39↓<br>p<0,01<br>- | 11,84±2,14<br>p>0,05 | 11,36±1,38↓<br>p<0,01 | 22,84±2,18<br>p>0,05 | 22,5±3,99↑<br>p<0,01 | 9,10±2,06↓<br>p<0,01 |

Окончание таблицы 9

| **Показатель** | **Ki-67** | **CD34** | **CD45** | **CD73** | **CD90** | **CD105** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Сероводородные ванны +иловые аппликации – группа 2 Зона- II Статистика Манна–Уитни | 4,48±2,7↑ 31,347 p<0,01 | 15,32±2,94 p>0,05 | 22,04±1,75↓ p<0,01 | 38,78±1,53↑ p<0,01 | 21,66±4,58↑ p<0,01 | 21,66±4,77↓ p<0,05 |
| Контроль - группа 3 Зона- I | 4,02±0,64 | 10,62±2,4 | 21,64±2,12 | 18,74±4,41 | 5,48±2,14 | 20,48±4,87 |
| Контроль – группа 3 Зона- II | 4,38±0,48 | 16,98±2,81 | 33,9±4,53 | 32,2±8,27 | 7,7±1,88 | 28,76±1,92 |

Примечание: ↓ − уменьшение по отношению к контролю, ↑ − увеличение по отношению к контролю, зона I- периваскулярная, зона II – расположение ФПК.

Неоднозначные результаты получены при определении маркеров экспрессии, характерных для мезенхимных стволовых клеток. В стенке кровеносных сосудов CD-105 у животных как 1-й, так и 2-й группы статистически достоверно понижается почти в 2 раза и незначительно в зонах скопления ФПК (рисунок 15). А количество клеток, положительно окрашивающихся на CD-90, наоборот, возрастает в обеих экспериментальных группах примерно в 3 раза как в стенке сосудов, так и в участках расположения ФПК. Увеличение экспрессии CD-90, возможно, связано с увеличением под влиянием бальнеологических процедур активности коммитированных предшественников и зрелых фибробластов, вызванным стимуляцией стволовых клеток фибробластического ряда. Подсчет клеток, экспрессирующих CD73 в сальнике, показал увеличение количества клеток в стенке кровеносных сосудов в группе 1 (рисунок 16) и в зонах скопления ФПК у животных 2-й экспериментальной группы таблица 8).

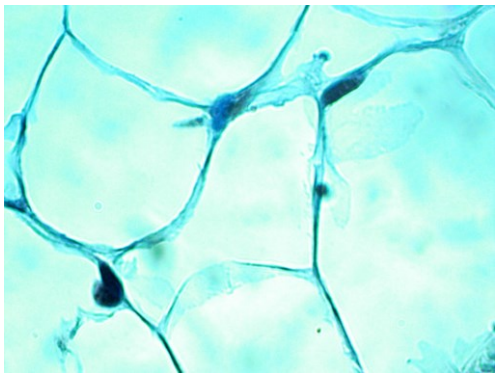

**Рисунок 15. Сальник. Клетки, экспрессирующие CD105, располагаются между адипоцитами. Окраска на CD105. Увеличение ×1000**

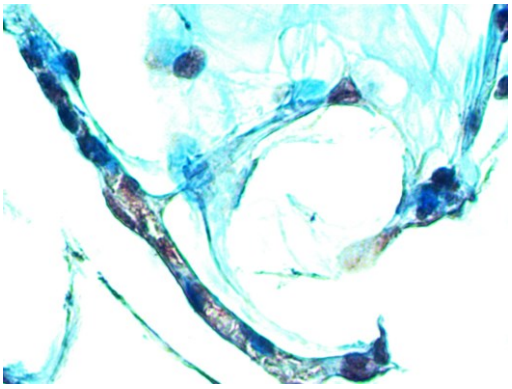

**Рисунок 16. Сальник. Клетки, экспрессирующие CD73, располагаются в стенке кровеносного сосуда. Окраска на CD73. Увеличение ×1000**

При подсчете клеток, экспрессирующих маркеры гемопоэтических стволовых клеток (CD34 и CD45), установлено отсутствие динамики в содержании клеток, положительно окрашивающихся на CD34, и снижение числа клеток, экспрессирующих CD45 в обеих зонах сальника и в обеих экспериментальных группах (см. таблицу 8).

Корреляционный анализ выявил положительную корреляционную зависимость между количеством окрашивающихся на Ki-67 клеток, располагающихся в стенке кровеносных сосудов сальника, и в участках скопления ФПК в группе 1 ($R=+0,896$ при $p<0,05$), а также между клетками, экспрессирующими Ki-67 и локализующимися в участках расположения ФПК, и такими же клетками, локализующимися в стенке кровеносных сосудов сердца (зона1) ($R=+0,970$ при $p<0,01$).

В группе 2 установлена отрицательная корреляция между окрашивающимися на Ki-67 клетками кровеносных сосудов и клетками, экспрессирующими CD90, локализующимися в зонах скопления ФПК (R= - 0,899 при p<0,05), а также клетками, окрашивающимися на CD105 и располагающимися в участках локализации ФПК (R=- 0,888 при p<0,05).

Определение среднего содержания в поле зрения микроскопа сосудов микроциркуляторного русла (капилляры, артериолы, венулы) в сальнике животных обеих экспериментальных групп не выявило статистически значимого изменения их количества. В участках расположения ФПК определяется некоторое увеличение числа артериол и венул при снижении количества капилляров, но эти изменения статистически не достоверны.

**Заключение**. Воздействие бальнеологических процедур у экспериментальных животных 1-й и 2-й групп вызывает 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. Во 2-й группе влияние дополнительно грязевых аппликаций вызывает более существенные изменения, а также способствует деформации и сжатию адипоцитов.

Динамика содержания клеток, экспрессирущих маркеры мезенхимных стволовых клеток, свидетельствует об отсутствии стимуляции пролиферативной и функциональной активности данного пула клеток, но увеличение количества клеток, экспрессирующих CD90, может быть связано с активизацией фибробластического дифферона в сальнике и стимуляцией коммитированных предшественников фибробластов.

### 3.2. Результаты, полученные вследствие иммуногистохимического исследования (ИГХИ) материалов миокарда экспериментальных белых крыс

В группе 3 (сравнения) материал сердца представлен поперечным срезом стенки в области левого и правого желудочков. Стенка желудочков имеет

3 оболочки. Эндокард состоит из эндотелия и тонкой пластинки соединительной ткани. Миокард представлен кардиомиоцитами, формирующими функциональные волокна, разделенные тонкими прослойками соединительной ткани с сосудами. Эпикард имеет мезотелий, расположенный на соединительной основе. Крупные кровеносные сосуды располагаются в основном в субэпикардиальной зоне миокарда (рисунок 17). Строма сердца представлена небольшими прослойками соединительной ткани с сосудами. В периваскулярной зоне располагаются клетки типа фибробластов, единичные макрофаги и лимфоциты. Определяются мелкие очаговые скопления жировых клеток в межмышечной соединительной ткани.

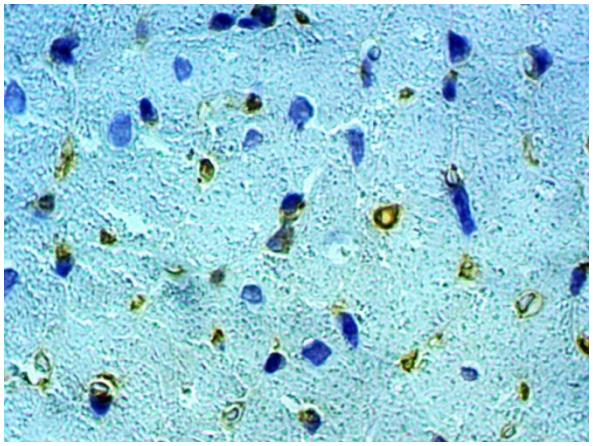

**Рисунок 17. Контроль. Субэпикардиальная зона миокарда. Гемокапилляры. Окраска на CD34. Увеличение ×1000**

На препаратах сердца у животных, получивших бальнеологические процедуры (экспериментальная группа 1 и 2), гистологическое строение органа соответствует контролю.

В строме миокарда животных 1-й экспериментальной группы отмечается уменьшение содержания жировых клеток. Соединительнотканные прослойки не увеличены, содержание клеточных инфильтратов по сравнению с контролем снижено.

Кардиомиоциты имеют обычное строение. Некоторые из них подвержены белковой дистрофии. Но эти изменения сосредоточены только в околоядерных участках цитоплазмы клеток.

Эндокард и эпикард имеют строение, соответствующее контролю. Отмечаются редко встречающиеся очаговые утолщения эпикарда в результате развития склероза с небольшими лимфоидными инфильтратами.

У животных 2-й экспериментальной группы содержание жировой ткани в строме миокарда больше по сравнению с группой 1 и приближается к контролю. Рядом с участками липоматоза располагаются зоны скопления фибробластоподобных клеток (ФПК) и наблюдается развитие очагов склероза (*рисунок 18*). Скопления ФПК в миокарде животных 2-й экспериментальной группы выявляются и вокруг кровеносных сосудов. Создается впечатление, что склеротические изменения в миокарде опосредуются развитием липоматоза стромы. Как и в группе 1, в группе 2 отмечаются дистрофические изменения кардиомиоцитов (рисунок 19).

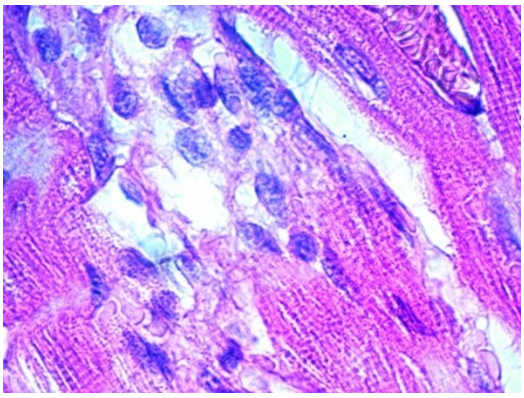

**Рисунок 18. Липоматоз стромы и ФПК в миокарде. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×1000**

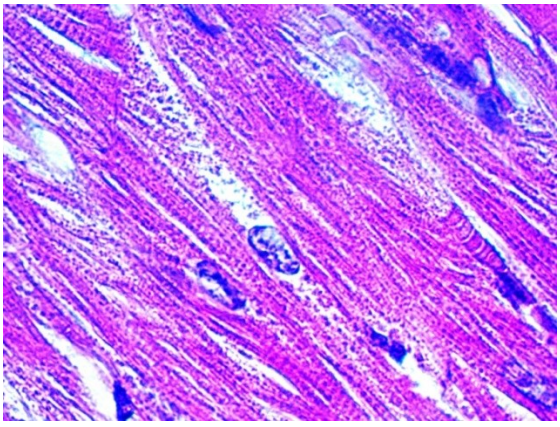

**Рисунок 19. Дистрофические изменения кардиомиоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×1000**

При определении среднего числа сосудов микроциркуляторного русла (артериол, венул и гемокапилляров) в четырех зонах сердца выявлено увеличение их количества как в группе 1, так и и в группе 2 по сравнению с контролем. Однако изменение числа артериол и венул не является статистически значимым, а увеличение количества капилляров в субэпикардиальной и субэндокардиальной зонах миокарда является статистически достоверным.

ИГХИ показало однозначную динамику содержания клеток, экспрессирующих гистохимические маркеры мезенхимных и гемопоэтических стволовых клеток в 1-й и в 2-й экспериментальных группах *(таблица 10).*

**Таблица 10 − Изменения (по отношению к контролю) содержания клеток, экспрессирующих маркеры CD34, CD45, CD73, CD90, CD105, Ki-67, Nkx-2,5, в сердце животных, подверженных действию бальнеологических процедур (M±2m)**

| Показатель | Ki-67 | CD34 | CD45 | CD73 | CD90 | CD105 | Nkx-2,5 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Сероводородные ванны – 1-я группа Зона- I Статистика Манна–Уитни | 1,2±0,83 p>0,05 | 7,38±1,29 p>0,05 | 3,84±1,59↓ p<0,01 | 19,6±2,38↓ p<0,01 | 3,46±1,6↓ p<0,05 | 14,6±1,7↓ p<0,01 | 0 |
| Сероводородные ванны– 1-я группа Зона- II Статистика Манна–Уитни | 2,5±1,11 p>0,05 | 6,94±2,56 p>0,05 | 12,3±1,62↓ p<0,05 | 36,9±3,42 p>0,05 | 4,66±1,7↓ p<0,05 | 27,3±1,59↓ p<0,01 | 0 |
| Сероводородные ванны– 1-я группа Зона- III Статистика Манна–Уитни | 3,96±1,16 p>0,05 | 10,44±2,5 p>0,05 | 5,7±1,12↓ p<0,01 | 43,2±1,13↑ p<0,05 | 4,3±1,28↓ p<0,05 | 26,1±4,55 | 0 |
| Сероводородные ванны– 1-я группа Зона- IV Статистика Манна–Уитни | 3,9±1,23 p>0,05 | 11,2±1,6↑ p<0,01 | 7,6±2,45↓ p<0,05 | 20,7±3,3↓ p<0,01 | 2,16±0,7↓ p<0,01 | 13,5±2,86↓ p<0,01 | 0 |
| Сероводородные ванны + иловые сульфидные аппликации – 2-я группа Зона- I Статистика Манна–Уитни | 1,62±0,55 p>0,05 | 7,8±0,9↑ p<0,05 | 3,86±0,85↓ p<0,05 | 18,4±3,54↓ p<0,01 | 2,5±0,53↓ p<0,01 | 13,58±2,1↓ p<0,01 | 0 |

Окончание таблицы 10

| **Показатель** | **Ki-67** | **CD34** | **CD45** | **CD73** | **CD90** | **CD105** | **Nkx-2,5** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Сероводородные ванны + иловые сульфидные аппликации – 2-я группа Зона- II Статистика Манна–Уитни | 2,5±0,69 p>0,05 | 8,62±2,57 p>0,05 | 8,26±1,38↓ p<0,01 | 37,3±4,27 p>0,05 | 4,48±1,4↓ p<0,01 | 23,2±2,2↓ p<0,01 | 0 |
| Сероводородные ванны + иловые сульфидные аппликации – 2-я группа Зона- III Статистика Манна–Уитни | 2,89±0,82 p>0,05 | 10,1±1,1 p>0,05 | 4,8±0,94↓ p<0,01 | 38,16±2,74 p>0,05 | 4,8±1,54↓ p<0,05 | 25,8±2,4↓ p<0,05 | 0 |
| Сероводородные ванны + иловые сульфидные аппликации – 2-я группа Зона- IV Статистика Манна–Уитни | 4,78±0,9 p>0,05 | 8,5±1,79↑ p<0,05 | 7,44±1,9↓ p<0,05 | 20,46±2,8↓ p<0,01 | 3,0±0,66↓ p<0,01 | 11,2±1,28↓ p<0,01 | 0 |
| Контроль-3-ая группа Зона- I | 2,18±0,92 | 5,66±1,74 | 6,94±1,74 | 34,9±2,28 | 5,94±0,67 | 26,0±2,43 | 0 |
| Контроль– 3-я группа Зона- II | 2,16±0,6 | 9,18±1,53 | 17,76±2,79 | 39,5±8,53 | 9,78±1,67 | 41,92±8,69 | 0 |
| Контроль – 3-я группа Зона- III | 3,32±1,26 | 8,28±1,23 | 12,12±2,59 | 41,88±5,18 | 8,8±2,38 | 33,7±9,23 | 0 |
| Контроль– 3-я группа Зона- IV | 4,06±1,0 | 3,98±1,12 | 11,86±2,5 | 34,76±2,32 | 6,18±1,99 | 31,3±4,36 | 0 |

Примечание: ↓ – уменьшение по отношению к контролю, ↑ – увеличение по отношению к контролю.Зона I –периваскулярная, зона II –субэпикардиальная,зона III - субэндокардиальная, зона IV – срединная часть миокарда.

При анализе количественной динамики клеток, экспрессирующих CD34, выявлено увеличение числа таких клеток в сердце экспериментальных животных обеих групп, особенно в зоне 4, где оно является статистически значимым, в то время как в стенке кровеносных сосудов рост количества CD34 положительных клеток отмечается только у животных 2-й экспериментальной группы (рисунок 20). Возможно, увеличение клеток, окрашивающихся на CD34, связано с

неоваскулогенезом, развивающимся на фоне воздействия бальнеологических процедур.

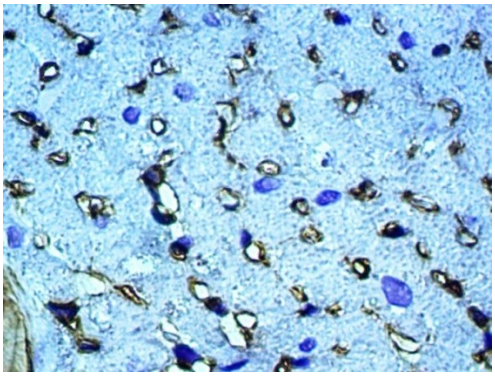

**Рисунок 20. 2-я группа. Субэпикардиальная зона миокарда. Гемокапилляры. Окраска на CD34. Увеличение ×1000**

Динамика CD45 положительных клеток характеризуется значительным снижением их содержания во всех 4 зонах сердца у животных обеих экспериментальных групп и объясняется уменьшением количества лейкоцитов в тканях сердца (*рисунки 21 и 22*).

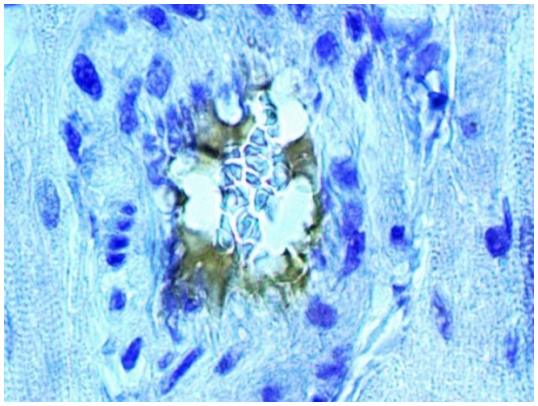

**Рисунок 21. 2-я группа. Кровеносный сосуд. Окраска на CD45. Отсутствие положительно окрашивающихся клеток в стенке сосуда. Увеличение ×1000**

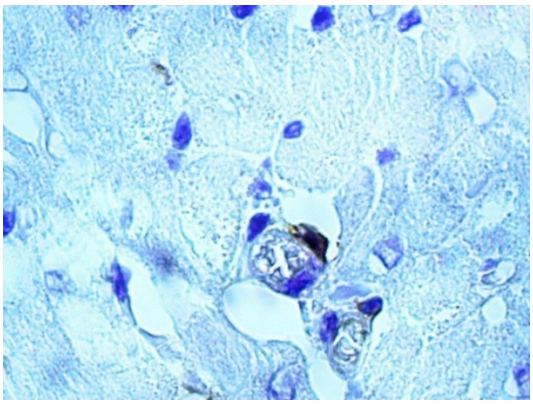

**Рисунок 22. 1-я группа. Клетка, экспрессирующая CD45, в стенке артериолы. Окраска на CD45. Увеличение ×1000**

Клетки, экспрессирующие CD34, чаще всего выявляются в стенках мелких сосудов и гемокапилляров, в участках, соответствующих расположению перицитов и адвентициальных клеток. Также клетки, положительно окрашивающиеся на CD34 и CD45, часто локализуются среди клеток мезотелия в эпикарде и в эндотелиальной выстилке эндокарда.

Определение количественной разницы содержания клеток, экспрессирующих маркеры, характерные для мезенхимных стволовых клеток (МСК) (CD73, CD90, CD105), показало уменьшение экспрессии иммуногистохимических маркеров во всех 4 зонах сердца, используемых для подсчета клеток как в 1-й, так и во 2-й группах (рисунок 23). Особенно значимым является уменьшение числа клеток, экспрессирующих маркеры МСК, в стенке кровеносных сосудов (зона 1), и в средней зоне миокарда (зона 4), где отмечается снижение почти в 2 раза количества клеток, положительно окрашивающихся на все три маркера (CD73, CD90, CD105).

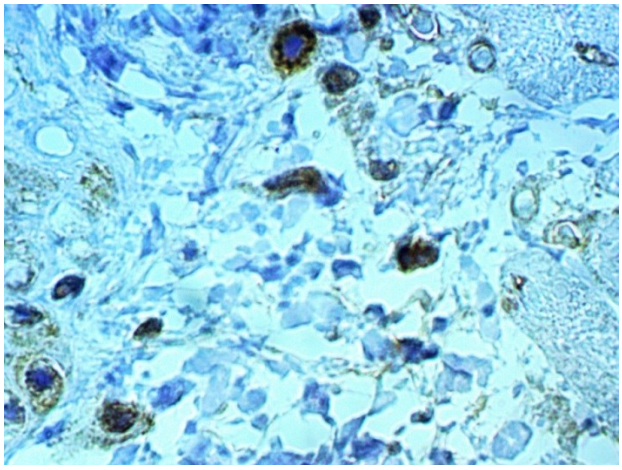

**Рисунок 23. 1-я группа. Клетки, экспрессирующие CD105, в адвентиции кровеносного сосуда. Окраска на CD105. Увеличение ×1000**

Выявление пролиферативной активности клеток с помощью маркера Ki-67 также показало уменьшение количества клеток, экспрессирующих Ki-67, в стенке кровеносных сосудов у животных 1-й и 2-й экспериментальных групп по сравнению с контролем (рисунки 24 и 25). Однако эти изменения не являются статистически достоверными. В других зонах сердца показатели экспрессии данного маркера соответствуют контролю.

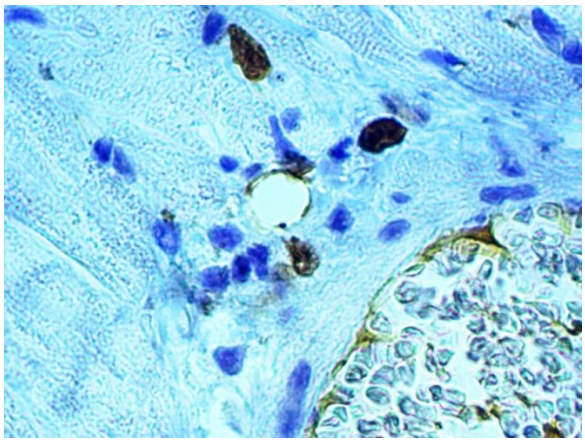

**Рисунок 24. 1-я группа. Пролиферирующие клетки в стенке кровеносного сосуда. Окраска на Ki-67. Увеличение ×1000**

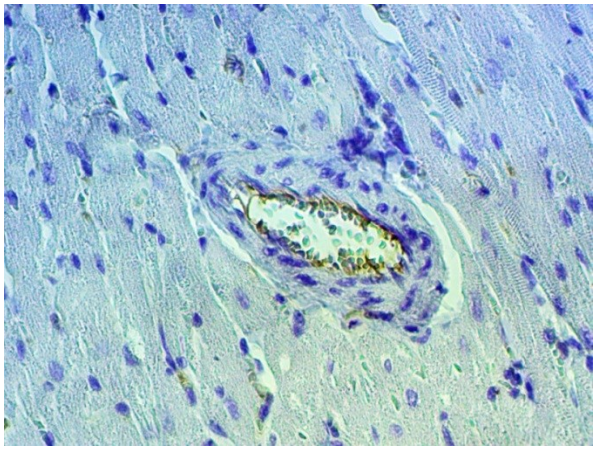

**Рисунок 25. 2-я группа. Кровеносный сосуд в миокарде. Окраска на Ki-67. Отсутствие клеток, положительно окрашивающихся на Ki-67. Увеличение ×400**

На препаратах сердца у животных обеих экспериментальных групп установлено отсутствие клеток, экспрессирующих маркер кардиомиогенной дифференцировки Nkx-2,5.

Корреляционный анализ показал, что у животных группы 1 содержание пролиферирующих клеток (окрашиваются на Ki-67) в стенке кровеносных сосудов положительно коррелирует с количеством делящихся клеток, располагающихся в зоне 2 сердца и в участках скопления ФПК в сальнике ($R=+0,942$ при $p<0,05$ и $R=+0,970$ при $p<0,01$ соответственно). В группе 3 такая закономерность не определяется.

Увеличение содержания клеток, окрашивающихся на Ki-67 и локализующихся в зоне 2 сердца у животных 1-й группы, отрицательно коррелирует с

уменьшением количества клеток, экспрессирующих CD105 этой же зоны (R = - 0,917 при p < 0,05), а в группе 2 отрицательно коррелирует с такими же клетками, но располагающимися в стенке сосудов сердца (R = - 0,950 при p < 0,05). Положительная корреляция в группе 2 выявляется в зоне 3 между количеством клеток, экспрессирующих Ki-67, и содержанием клеток, окрашивающихся на CD105 этой зоны (R=+0,900 при p<0,05). А у животных 1-й группы количество клеток, окрашивающихся на Ki-67, положительно коррелирует с содержанием клеток, экспрессирующих в зоне 3 CD 73 (R = +0,941 при p < 0,05).

Уменьшение количества клеток, окрашивающихся на CD105 и располагающихся в субэпикардиальной зоне миокарда (зона 2), коррелирует с уменьшением содержания в этой зоне клеток, экспрессирующих CD90 (R = +0,988 при p<0,0), а также положительно коррелирует с числом окрашивающихся на CD105 клеток, локализующихся в зоне 1 и 4 сердца (R = +0,902 при p < 0,05 и R = +0,962 при p <0,01 соответственно).

В экспериментальной группе 2 между количеством располагающихся в стенке кровеносных сосудов клеток (зона 1), экспрессирующих CD105, и числом клеток, окрашивающихся на CD90, выявлена положительная корреляция (R = +0,880 при p < 0,05), а с содержанием в зоне 4 клеток, экспрессирующих CD105, установлена отрицательная корреляция с количеством клеток, окрашивающихся на CD90, в зонах 2 и 3 сердца (R = -0,978 при p < 0,01 и R = -0,915 при p < 0,05 соответственно). В экспериментальной группе 2 установлена положительная корреляция между количеством клеток в стенке кровеносных сосудов, экспрессирующих CD 73, и числом соответствующих клеток в зоне 2 и 4 сердца (R = +0,907 при p < 0,05 и R = +0,986 при p < 0,01 соответственно). В группе 1 такая зависимость не выявлена.

**Заключение**. В сердце животных 1-й экспериментальной группы, принимавших сероводородные ванны, наблюдается уменьшение содержания жировых клеток в строме миокарда и снижение частоты выявления очагового склероза. У животных 2-й группы липоматоз и склероз стромы миокарда выражен

в большей степени. При действии комплекса бальнеологических процедур (сероводородные ванны и ванны вместе с грязевыми аппликациями) у экспериментальных животных отмечается увеличение количества гемокапилляров во всех 4 зонах сердца и рост экспрессии CD34, который является маркером не только гемопоэтических стволовых клеток, но и эндотелия капилляров. Во всех зонах сердца отмечается значительное снижение количества клеток, экспрессирующих CD45 и маркеры МСК CD73, CD90 и CD105. Снижение экспрессии всех трех маркеров наблюдается в стенке кровеносных сосудов (зона 1) и в средней зоне миокарда (зона 4). В стенке кровеносных сосудов выявляется также уменьшение числа клеток, положительно окрашивающихся на маркер клеточной пролиферации Ki-67. Корреляционный анализ показал наличие зависимости между количеством пролиферирующих клеток, окрашивающихся на Ki-67, и содержанием в сердце клеток, экспрессирующих CD90, CD73 и CD105, которая по разному проявляется в изученных зонах сердца. Корреляционная зависимость разного характера выявляется и между клетками, экспрессирующими маркеры МСК.

# Глава 4. ВЛИЯНИЕ СУЛЬФИДНОЙ БАЛЬНЕОПЕЛОИДОТЕРАПИИ НА КЛИНИЧЕСКИЙ И ТРОФОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС, СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И РЯД МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ПРЕДИАБЕТОМ

Клиническая характеристика групп вмешательства и сравнения представлена в главе 2 (Материалы и методы). Из представленного ранее анализа видно, что в исследование были включены пациенты с АГ преимущественно II стадии и 1-й степени повышения АД, при этом достижение целевых значений АД в группе вмешательства наблюдалось в 20 % случаев, а в группе сравнения – в 17 %, что говорит о плохом контроле течения АГ. Среди включенных в исследование пациентов преобладали лица с ожирением I и II степени, имеющие коморбидную патологию (средний индекс коморбидности Чарлстона в группе вмешательства и сравнения – 2(2/3), p=0,32).

У всех включенных в исследование пациентов исходно, через 2–3 недели и 3 месяца после тестовых воздействий проведена оценка клинического статуса на основании опросника больных АГ (максимальный балл – 13) и качества жизни по опроснику SF-36 (таблица 11).

**Таблица 11 − 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** | |

Комментируя данные результаты, можно говорить о том, что у больных АГ и предиабетом сульфидная бальнеопелоидотерапия способствует улучшению

качества жизни (прирост интегрального показателя на 18 % через 2 недели, на 10 % через 3 месяца) и уменьшает выраженность субъективных проявлений АГ (уменьшение интегрального балла шкалы оценки клинических проявлений АГ на 25 % через 2 недели).

Отдельно проанализировали показатели, составляющие компоненты качества жизни (КЖ) (таблица 12).

**Таблица 12 − Динамика параметров качества жизни пациентов с АГ и предиабетом**

| **Показатель** | **Этапы исследования** | **Группа вмешательства** Me (25-й;75-й персентиль) | **Группа сравнения** Me (25-й;75-й персентиль) | p-критерий Манна–Уитни |
|---|---|---|---|---|
| Физическое функционирование (PF) (баллы) | Исходно (1) | 72 (65;95) | 75 (51;85) | 0,24 |
| | Через 2–3 недели (2) | 86 (40;95) | 76 (37;85) | **0,03** |
| | Через 3мес. (3) | 80 (43;91) | 74 (41;80) | 0,06 |
| | p1–2 (парный критерий Вилкоксона) | **0,02** | 0,22 | |
| | p1–3 (парный критерий Вилкоксона | **0,04** | 0,30 | |
| | P2–3 (парный критерий Вилкоксона | 0,12 | 0,18 | |
| Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP) (баллы) | Исходно (1) | 54 (40;90) | 51 (29;90) | 0,78 |
| | Через 2–3 недели (2) | 57 (34;98) | 55 (39;91) | 0,53 |
| | Через 3 мес. (3) | 58 (33;95) | 52 (34;92) | 0,12 |
| | p1–2 (парный критерий Вилкоксона) | 0,16 | 0,17 | |
| | p1–3 (парный критерий Вилкоксона) | 0,11 | 0,21 | |
| | P2–3 (парный критерий Вилкоксона) | 0,31 | 0,28 | |
| Интенсивность боли (BP) (баллы) | Исходно (1) | 84 (41;90) | 86 (34;90) | 0,97 |
| | Через 2–3 недели (2) | 89 (52;90) | 87(48;90) | 0,57 |
| | Через 3 мес. (3) | 85 (50;90) | 86(51;90) | 0,39 |
| | p1–2 (парный критерий Вилкоксона) | 0,06 | 0,28 | |
| | p1–3 (парный критерий Вилкоксона) | 0,19 | 0,21 | |
| | P2–3 (парный критерий Вилкоксона) | 0,1 | 0,51 | |

Продолжение таблицы 12

| **Показатель** | **Этапы исследования** | **Группа вмешательства** Me (25-й;75-й персентиль) | **Группа сравнения** Me (25-й;75-й персентиль) | p-критерий Манна–Уитни |
|---|---|---|---|---|
| Общее состояние здоровья (GH) (баллы) | Исходно (1) | 61 (50;74) | 63 (46,95) | 0,94 |
| | Через 2–3 недели (2) | 72 (56;81) | 65(42;75) | **0,04** |
| | Через 3 мес. (3) | 70 (47;80) | 65 (40;72) | **0,05** |
| | p1–2 (парный критерий Вилкоксона) | **0,01** | 0,36 | |
| | p1–3 (парный критерий Вилкоксона | **0,04** | 0,28 | |
| | P2–3 (парный критерий Вилкоксона | 0,19 | 0,23 | |
| Жизненная активность (VT) (баллы) | Исходно (1) | 75 (56;85) | 71 (50,82) | 0,29 |
| | Через 2–3 недели (2) | 81 (56;90) | 69 (49;80) | 0,09 |
| | Через 3мес. (3) | 80 (54;89) | 64 (49;79) | 0,06 |
| | p1–2 (парный критерий Вилкоксона) | **0,04** | 0,13 | |
| | p1–3 (парный критерий Вилкоксона | **0,05** | 0,19 | |
| | P2–3 (парный критерий Вилкоксона | 0,31 | 0,19 | |
| Социальное функциониро-вание (SF) (баллы) | Исходно (1) | 69 (48;90) | 72 (46;90) | 0,50 |
| | Через 2–3 недели (2) | 70(55;90) | 70 (52;91) | 0,22 |
| | Через 3 мес. (3) | 68 (50;91) | 69 (52;91) | 0,64 |
| | p1–2 (парный критерий Вилкоксона) | 0,31 | 0,49 | |
| | p1–3 (парный критерий Вилкоксона | 0,23 | 0,31 | |
| | P2–3 (парный критерий Вилкоксона | 0,41 | 0,37 | |
| Ролевое функциониро-вание, обусловленное эмоциональ-ным состоянием (RE) (баллы) | Исходно (1) | 72 (47;94) | 79 (49;91) | 0,23 |
| | Через 2–3 недели (2) | 79 (51;96) | 78 (47;90) | 0,67 |
| | Через 3 мес. (3) | 74 (50;97) | 77 (49;89) | 0,27 |
| | p1–2 (парный критерий Вилкоксона) | **0,05** | 0,37 | |
| | p1–3 (парный критерий Вилкоксона | 0,31 | 0,25 | |
| | P2–3 (парный критерий Вилкоксона | 0,31 | 0,54 | |

Окончание таблицы 12

| **Показатель** | **Этапы исследования** | **Группа вмешательства** Me (25-й;75-й персентиль) | **Группа сравнения** Me (25-й;75-й персентиль) | p-критерий Манна–Уитни |
|---|---|---|---|---|
| Психическое здоровье (МН) (баллы) | Исходно (1) | 74 (56; 85) | 78 (56;89) | 0,48 |
| | Через 2–3 недели (2) | 78 (65;95) | 76 (55;84) | 0,36 |
| | Через 3 мес. (3) | 75 (60;91) | 76 (54;86) | 0,31 |
| | p1–2 (парный критерий Вилкоксона) | 0,35 | 0,27 | |
| | p1–3 (парный критерий Вилкоксона | 0,34 | 0,19 | |
| | P2–3 (парный критерий Вилкоксона | 0,27 | 0,33 | |
| Интегральный балл (баллы) | Исходно (1) | 67 (47;83) | 66 (44;73) | 0,68 |
| | Через 2–3 недели (2) | 79(45;85) | 67(42;78) | **0,03** |
| | Через 3 мес. (3) | 74 (50;89) | 65 (49;86) | **0,05** |
| | p1–2 (парный критерий Вилкоксона) | **0,01** | 0,27 | |
| | p 1–3 (парный критерий Вилкоксона | **0,05** | 0,31 | |
| | P2–3 (парный критерий Вилкоксона | 0,19 | 0,28 | |

Представленные данные позволяют говорить о том, что компоненты, характеризующие физическую составляющую КЖ – физическое функционирование (PF) и общее состояние здоровья (GH), а также эмоциональную составляющую – жизненную активность (VT), были выше исходных значений вплоть до 3 месяцев, а компонента психической составляющей КЖ – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE) в течение 2 недель после лечения.

Были проанализированы данные динамики изменения трофологического статуса на основании оценки веса, ИМТ, ОТ и толщины эпикардиального жира (ТЭЖ) (таблица 13).

**Таблица 13 − 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 | Толщина эпикардиального жира, 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 |

Полученные результаты исследования позволяют говорить об уменьшении объема 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 %). Межгрупповые сравнения показали обратную закономерность – отсутствие значимых различий по ОТ и ТИЖ и значимо меньшие в динамике значения веса и ИМТ на фоне бальнеологических лечебных воздействий.

Результаты динамического наблюдения в группах сравнения и вмешательства за показателями гемостаза, липидного спектра, глюкозы в крови, биохимическими маркерами, характеризующими состояние гепатоцеллюларной системы и общий анализ крови, представлены в таблице 14.

**Таблица 14 − Результаты динамического наблюдения за лабораторными показателями в группах сравнения и вмешательства**

| Фаза исследования | Показатель | Группа сравнения | | Группа вмешательства | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Медиана ( 25-й;75-й персентиль) | P (Вилкоксон) | Медиана ( 25-й;75-й персентиль) | P (Вилкоксон) |
| Исходно | Гемоглобин, г/л | 128 (125;136) | | 145 (134,5;155) | |
| Динамика | Гемоглобин, г/л | 140 (126;141) | 0,50 | 143 (133,5;152) | 0,43 |
| Исходно | Лейкоциты, $10^9$ | 5,8 (5,5;7,2) | | 7,5 (5,7;8,45) | |
| Динамика | Лейкоциты, $10^9$ | 6,1 (4,9;7) | 0,31 | 7,2 (5,35;8,15) | 0,33 |

Продолжение таблицы 14

| Фаза исследования | Показатель | Группа сравнения | | Группа вмешательства | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Медиана ( 25-й;75-й персентиль) | P (Вилкок-сон) | Медиана ( 25-й;75-й персентиль) | P (Вилкок-сон) |
| Исходно | Лимфоциты, % | 32 (26;41) | | 36 (33;44) | |
| Динамика | Лимфоциты, % | 31 (28;42) | 0,26 | 35 (32;43,55) | 0,97 |
| Исходно | Моноциты, % | 4 (4;5) | | 5 (4;6) | |
| Динамика | Моноциты, % | 4 (4;5) | 0,79 | 4 (4;5) | **0,04** |
| Исходно | Нейтрофилы, палочки, % | 1 (1;2) | | 1 (1;2) | |
| Динамика | Нейтрофилы, пал, % | 2 (1;2) | 0,48 | 2 (1;2) | 0,3 |
| Исходно | Нейтрофилы сегменты, % | 60 (50;65) | | 54 (47;60) | |
| Динамика | Нейтрофилы сегменты, % | 57 (50;61) | 0,20 | 56 (46,5;60,5) | 0,42 |
| Исходно | Нейтрофилы, % | 61 (48,25;65,25) | | 58 (49;60,5) | |
| Динамика | Нейтрофилы, % | 60,5 (52,25;65) | 0,80 | 57 (46,5;60) | 0,45 |
| Исходно | СОЭ, мм/ч | 5 (4;7,5) | | 7 (4;12) | |
| Динамика | СОЭ, мм/ч | 7,5 (4;10,75) | 0,26 | 8 (5;13) | 0,88 |
| Исходно | Тромбоциты, $10^9$ | 264 (243;295) | | 274 (210;312) | |
| Динамика | Тромбоциты, $10^9$ | 256 (237;296) | 0,53 | 246 (214,5;285) | **0,01** |
| Исходно | Эозинофилы, % | 2 (2;3) | | 2 (2;3) | |
| Динамика | Эозинофилы, % | 3 (2;3) | 0,23 | 3 (2;4) | 0,82 |
| Исходно | Эритроциты, $10^{12}$ | 4,7 (4,3;4,98) | | 4,9 (4,62;5,16) | |
| Динамика | Эритроциты, $10^{12}$ | 4,7 (4,5;4,9) | 0,67 | 4,9 (4,6;5,2) | 0,99 |
| Исходно | АЛТ, Ед/л | 18,7 (16,45;24,43) | | 21,1 (18,2;34,6) | |
| Динамика | АЛТ, Ед/л | 24,95 (16,13;32,95) | 0,12 | 29,3 (18,65;38,4) | **0,03** |
| Исходно | Альбумин, г/л | 40 (39,25;40,75) | | 41,5 (39;42,5) | |
| Динамика | Альбумин, г/л | 42 (41;44) | 0,07 | 41,5 (40;43,25) | 0,11 |
| Исходно | АПТВ, с | 26,9 (25,28;30,4) | | 28,6 (25,4;30,4) | |
| Динамика | АПТВ, с | 26,75 (26,33;28,6) | 0,40 | 26 (25,3;28,6) | 0,2 |
| Исходно | АСТ, Ед/л | 21,1 (15,43;25,5) | | 18,9 (15,7;27,85) | |
| Динамика | АСТ, Ед/л | 25,45 (23,13;31,4) | 0,01 | 23,7 (17,75;27,1) | 0,14 |
| Исходно | Биллирубин, прямой, мкмоль/л | 0 (0;0,6) | | 1 (0;5,2) | |
| Динамика | Биллирубин прямой, мкмоль/л | 1 (0;3,98) | 0,44 | 2,6 (0;5,8) | 0,52 |
| Исходно | Биллирубин общий, мкмоль/л | 7,8 (7,35;8,9) | | 9 (8,5;19,5) | |
| Динамика | Биллирубин общ., мкмоль/л | 8,9 (7,8;11,85) | 0,02 | 8,9 (8,45;17,55) | 0,57 |
| Исходно | Гама ГТП, Ед/л | 21,45 (16,08;24,13) | | 31,3 (21,45;55,4) | |
| Динамика | Гама ГТП, Ед/л | 26,45 (18,78;38,23) | 0,12 | 33,6 (21,1;46,55) | 0,46 |
| Исходно | Глюкоза, ммоль/л | 4,75 (4,35;5,15) | | 4,8 (4,6;5,2) | |
| Динамика | Глюкоза, ммоль/л | 5,1 (4,73;5,5) | 0,08 | 5 (4,55;5,4) | 0,47 |
| Исходно | ИА | 3,12 (2,8;4) | | 3,37 (3,19;4) | |
| Динамика | ИА | 2,77 (2,4;3,1) | 0,14 | 2,98 (2,57;4,2) | 0,51 |
| Исходно | ЛПВП, ммоль/л | 1,32 (1,17;1,41) | | 1,16 (1,02;1,31) | |

Окончание таблицы 14

| Фаза исследования | Показатель | Группа сравнения | | Группа вмешательства | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Медиана ( 25-й;75-й персентиль) | Р (Вилкок-сон) | Медиана ( 25-й;75-й персентиль) | Р (Вилкок-сон) |
| Динамика | ЛПВП, ммоль/л | 1,35 (1,17;1,59) | 0,72 | 1,17 (0,99;1,37) | 0,91 |
| Исходно | ЛПНП, ммоль/л | 3,35 (3,1;3,66) | | 3,25 (2,73;3,76) | |
| Динамика | ЛПНП, ммоль/л | 3,37 (2,75;3,48) | 0,42 | 2,94 (2,59;3,5) | 0,48 |
| Исходно | ЛПОНП, ммоль/л | 0,46 (0,41;0,62) | | 0,43 (0,34;0,68) | |
| Динамика | ЛПОНП, ммоль/л | 0,5 (0,34;0,82) | 0,29 | 0,52 (0,42;0,65) | 0,21 |
| Исходно | ОХС, ммоль/л | 5,35 (4,93;5,8) | | 5 (4,35;5,5) | |
| Динамика | ОХС, ммоль/л | 5,45 (5;5,8) | 0,94 | 4,7 (4,25;5,15) | **0,03** |
| Исходно | ПТВ, с | 11,1 (10,48;11,58) | | 11,95 (11,48;12,4) | |
| Динамика | ПТВ, с | 11,35 (10,48;12,03) | 0,80 | 10,6 (9,7;11,8) | 0,36 |
| Исходно | РФМК, мг/100 мл | 2,25 (0;7,75) | | 0 (0;0) | |
| Динамика | РФМК, мг/100 мл | 0 (0;0) | 0,06 | 0 (0;3,38) | 0,46 |
| Исходно | ТГ, ммоль/л | 1,01 (0,89;1,36) | | 1,13 (0,78;1,64) | |
| Динамика | ТГ, ммоль/л | 1,33 (0,88;1,86) | 0,09 | 1,14 (0,94;1,48) | 0,25 |
| Исходно | Фибриноген, г/л | 3,13 (2,95;4,71) | | 3,43 (2,94;3,67) | |
| Динамика | Фибриноген, г/л | 2,74 (2,47;3,3) | 0,08 | 3,08 (2,88;3,21) | 0,28 |

Анализ полученных результатов внутригруппового сравнения выявил значимое снижение в группе вмешательства абсолютного количества тромбоцитов и относительного – моноцитов, а также концентрации общего холестерина в крови.

Межгрупповое сравнение лабораторных показателей выявило статистически значимо меньшее (на 15 % группа сравнения – 5,5 (5;5,8) ммоль/л, группа вмешательства 4,7 (4,25;5,15) ммоль/л, р (Уитни–Манн)=0,03) значение общего холестерина в крови после проведенного курса сульфидной бальнеотерапии, что может быть связано с влиянием сероводорода на опосредованную жировой тканью адипокиновую активность (Галанова Ж.М., 2014) и липолитическую активность сосудистой стенки [15].

В ходе данного исследования были изучен паттерн гормональных и ростовых факторов, потенциально влияющих на углеводный и липидный обмен, а также на трофологический статус пациентов. Результаты динамики данных исследования у пациентов групп вмешательства и сравнения приведены в таблицах 15, 16.

**Таблица 15 − Динамика изменений гормональных и ростовых факторов в группе сравнения**

| Фаза исследо-вания | Показатель, единицы измерения | Медиана (25-й;75-й персентиль) | P (Вилкоксон) |
|---|---|---|---|
| Исходно | Инсулин,ммЕ/л) | 4,4 (2,7;8,6) | |
| Динамика | Инсулин, ммЕ/л | 5,5 (3,8;8,7) | **0,33** |
| Исходно | Лептин нг/мл | 14,2 (12,7;17,2) | |
| Динамика | Лептин, нг/мл | 13,4 (11,5;14,0) | **0,13** |
| Исходно | Васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF), мЕ/мл | 145,6 (96,4;180,0) | |
| Динамика | Вакулоэндотелиальный фактор роста (VEGF), мЕ/мл | 77,0 (0;178,3) | **0,06** |
| Исходно | Трансформирующий фактор роста бета-1 (TGF бетта 1), пг/мл | 14,5 (12,3;17,1) | |
| Динамика | Трансформирующий фактор роста бета-1(TGF бетта 1) , пг/мл | 13,6 (12,2;20,7) | **0,57** |
| Исходно | С-пептид, пмоль/ л | 445,2 (344,4;907,7) | |
| Динамика | С-пептид, пмоль/ л | 504,5 (303,1;838,5) | **0,68** |

Как видно из таблицы 16, достоверной динамики гормональных факторов и трофических пептидов не получено.

**Таблица 16 − Динамика изменений гормональных и ростовых факторов в группе вмешательства**

| Фаза исследования | Показатель, единицы измерения | Медиана (25-й;75-й персентиль) | *P (Вилкоксон)* |
|---|---|---|---|
| Исходно | Инсулин, ммЕ/л | 7 (4,3;10,1) | |
| Динамика | Инсулин, ммЕ/л | 5,9 (3,9;8,7) | 0,13 |
| Исходно | Лептин, нг/мл | 14,3 (13,4;15,2) | |
| Динамика | Лептин, нг/мл | 13,9 (6,7;14,9) | 0,01 |
| Исходно | Васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF), мЕ/мл | 106,8 (36,7;164,7) | |
| Динамика | Вакулоэндотелиальный фактор роста (VEGF), мЕ/мл | 102,9 (35,4;161,2) | 0,05 |
| Исходно | Трансформирующий фактор роста бета-1 (TGF бетта 1) (пг/мл) | 14,1 (4,2;18,7) | |
| Динамика | Трансформирующий фактор роста бета-1 (TGF бетта 1), пг/мл | 15,7 (9,2;22,8) | 0,05 |
| Исходно | С-пептид, пмоль/ л | 875,2 (344,4;1177,7) | |
| Динамика | С-пептид, пмоль/ л | 674,38 (366,2;996,2) | 0,06 |

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

Была изучена динамика показателей СМАД в группах пациентов с АГ и предиабетом.

Результаты оценки динамики изменений показателей СМАД в группе сравнения и вмешательства представлены в таблице 17. Следует отметить, что все пациенты исходно и в динамике наблюдения принимали медикаментозную терапию. Тем не менее, по данным СМАД, исходно в группе сравнения и вмешательства отмечались критерии: систолическая АГ ночью (индекс времени гипертензии САД ночью (%) в группе сравнения – 50,5 (17,5; 83), в группе вмешательства – 47 (16; 77), p (Уитни–Манн) = 0,19; САД среднее ночью (мм рт. ст.) в группе сравнения – 121 (111;127,25), группе вмешательства – 129,5 (110,25; 136,25), p (Уитни–Манн) =0,21).

**Таблица 17 − Динамика показателей СМАД 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.

Суточный профиль АД исходно и в динамике в группе сравнения достоверно не отличался. Внутригрупповое сравнение в группе наблюдения показало

уменьшение индекса времени гипертензии САД в дневные (на 52 %) и ночные часы (на 72 %), ДАД в ночные часы (на 41 %), а также средних значений ДАД ночью (на 7 %) на фоне комплексной сульфидной бальнеотерапии.

Нами были изучены взаимосвязи клинических, лабораторных и инструментальных параметров.

В данной главе представлены взаимосвязи показателей, которые мы условно разделили на 5 групп: 1) показатели, характеризующие трофологический статус пациента, коморбидность и качество жизни; 2) показатели – неспецифические маркеры воспаления, 3) показатели, косвенно влияющие на вязкость крови, 4) показатели, отражающие функциональное состояние печени (с учетом высокой вероятности наличия стеатогепатоза); 5) показатели липидного и углеводного обмена.

Далее будут представлены корреляции показателей с исходными значениями и дельтой изменений (в группе вмешательства). Дельта рассчитывалась по формуле (исходное значение – динамическое значение) •100/ исходное значение. Значимых корреляций дельты изменений показателей в группе сравнения не получено.

Результаты корреляционного анализа по параметрам 1-й группы представлены в таблице 18.

**Таблица 18 − Корреляционный анализ (Спирмана) с включением показателей, отражающих коморбидность, качество жизни и трофологический статус**

| Показатели | R | P |
|---|---|---|
| *ИМТ* | | |
| CIRS сумма | 0,53 | 0,0001 |
| SF-36 | 0,29 | 0,03 |
| ТЭЖ | 0,48 | 0,0001 |
| АЛТ | 0,4 | 0,0001 |
| Фибриноген | 0,44 | 0,001 |
| Индекс времени гипертензии ДАД ночью, дельта | -0,79 | 0,01 |
| Индекс времени гипертензии САД ночью, дельта | -0,61 | 0,04 |
| Вариабельность днем ДАД, дельта | 0,57 | 0,02 |
| ДАД минимальная ночью, дельта | -0,59 | 0,02 |
| ДАД среднее ночью, дельта | -0,62 | 0,01 |
| Индекс площади ДАД ночью, дельта | -0,72 | 0,03 |

Продолжение таблицы 18

| Показатели | R | P |
|---|---|---|
| Индекс площади САД ночью, дельта | -0,59 | 0,04 |
| Ночное снижение САД, дельта | 0,52 | 0,05 |
| VEGF (мЕ/мл), дельта | -0,64 | 0,01 |
| *ОТ* | | |
| SF-36 до | 0,28 | 0,03 |
| ТЭЖ | 0,35 | 0,04 |
| Гематокрит | 0,36 | 0,001 |
| Гемоглобин | 0,42 | 0,001 |
| Эритроциты | 0,28 | 0,02 |
| АЛТ | 0,56 | 0,001 |
| АСТ | 0,31 | 0,01 |
| Глюкоза | 0,48 | 0,001 |
| ЛПВП | -0,49 | 0,001 |
| Вариабельность ночного ДАД | 0,47 | 0,01 |
| ДАД максимальное ночью | 0,39 | 0,02 |
| Индекс времени гипертензии САД днем | 0,44 | 0,01 |
| Индекс времени гипертензии ДАД ночью | 0,39 | 0,03 |
| Индекс площади гипертензии ДАД ночью | 0,4 | 0,02 |
| Индекс площади гипертензии САД ночью | 0,37 | 0,04 |
| САД максимальное днем | 0,37 | 0,03 |
| САД максимальное ночью | 0,4 | 0,02 |
| САД минимальное днем | 0,39 | 0,02 |
| САД среднее днем | 0,31 | 0,01 |
| ИНСУЛИН = инсулин (мМЕ/л) | 0,46 | 0,01 |
| С-пептид (пмоль/ л) пересчитанные | 0,46 | 0,01 |
| Гемоглобин, дельта | 0,53 | 0,04 |
| Эозинофилы, дельта | -0,58 | 0,02 |
| Эритроциты, дельта | 0,7 | 0,001 |
| ДАД средняя ночью, дельта | -0,5 | 0,05 |
| Индекс времени гипертензии по ДАД ночью, дельта | -0,74 | 0,02 |
| САД среднее ночью, дельта | -0,52 | 0,04 |
| *Индекс Чарльстон* | | |
| Вес | 0,94 | 0,0001 |
| Гематокрит, дельта | 0,57 | 0,03 |
| ДАД максимальное днем, дельта | 0,56 | 0,02 |
| Индекс площади ДАД сутки, дельта | 0,59 | 0,03 |
| САД среднее днем, дельта | 0,6 | 0,01 |
| *CIRS сумма* | | |
| ИМТ | 0,53 | 0,001 |
| Гематокрит | -0,37 | 0,001 |
| Фибриноген | 0,46 | 0,0001 |
| *SF-36* | | |
| Вес | 0,38 | 0,0001 |

Окончание таблицы 18

| Показатели | R | P |
|---|---|---|
| ИМТ | 0,29 | 0,03 |
| ОТ | 0,28 | 0,03 |
| Гемоглобин | 0,32 | 0,02 |
| СОЭ | -0,32 | 0,03 |
| ТГ | 0,27 | 0,05 |
| Процент превышения ДАД ночью, дельта | -0,7 | 0,04 |
| ДАД средняя ночью, дельта | -0,54 | 0,03 |
| Индекс времени гипертензии ДАД ночью, дельта | -0,68 | 0,04 |
| *ТЭЖ* | | |
| Вес | 0,44 | 0,01 |
| ИМТ | 0,48 | 0,0004 |
| ОТ | 0,35 | 0,04 |
| Гематокрит, дельта | -0,59 | 0,03 |
| Моноцитов, дельта | 0,51 | 0,04 |
| ЛПВП, дельта | -0,54 | 0,04 |
| ТГ, дельта | 0,51 | 0,04 |

Были получены прямые корреляции умеренной силы величины ИМТ и ОТ с интегральным значением качества жизни (КЖ) по шкале SF-36, подтверждающие наличие «парадокса ожирения». ИМТ и ОТ имели умеренной силы прямую связь с показателями, характеризующими функциональное состояние печени. С концентрацией глюкозы выявлена прямая взаимосвязь величины ОТ. Следует обратить внимание на факт наличия обратных корреляций умеренной силы величины ИМТ и ОТ с показателями СМАД, характеризующими выраженность и стойкость АГ после курса бальнеопелоидотерапии. Интегральное значение КЖ по шкале SF-36 имело обратную взаимозависимость с маркером воспаления – СОЭ и прямую с величиной гемоглобина, ТГ крови, а также с величиной ОТ и ИМТ.

Величина ТЭЖ напрямую взаимосвязана с ИМТ, ОТ и весом пациентов, что подтверждает значимость данного показателя как маркера ожирения.

Величина индекса Чарлстона имеет прямую корреляцию с показателями суточного профиля АД после лечения, отражающими АГ, что говорит о возможности использования данного показателя как предиктора эффективности бальнеологических процедур.

Результаты корреляционного анализа величины гемоглобина и гематокрита с другими показателями представлено в таблице 19.

**Таблица 19 − Корреляции (анализ Спирмана) показателей, косвенно отражающих вязкость крови, и показателей качества жизни, коморбидности, СМАД**

| Показатели | R | P |
|---|---|---|
| *Гематокрит* | | |
| ОТ | 0,36 | 0,0001 |
| CIRS сумма | -0,37 | 0,0001 |
| Лейкоциты | 0,29 | 0,02 |
| Эритроциты | 0,5 | 0,0001 |
| АЛТ | 0,35 | 0,01 |
| Билирубин общ | 0,28 | 0,03 |
| Гама-ГТП | 0,4 | 0,0001 |
| ЛПВП | -0,4 | 0,0001 |
| ПТВ | 0,44 | 0,02 |
| ДАД максимальное днем | 0,35 | 0,05 |
| Индекс времени гипертензии по САД днем | 0,51 | 0,0002 |
| Индекс времени гипертензии по САД днем | 0,45 | 0,01 |
| Индекс площади САД днем | 0,38 | 0,04 |
| Ночное снижение САД | 0,37 | 0,04 |
| *Гемоглобин* | | |
| Вес | 0,34 | 0,01 |
| ОТ | 0,42 | 0,0001 |
| SF-36 | 0,32 | 0,02 |
| СОЭ | -0,41 | 0,0003 |
| АЛТ | 0,41 | 0,001 |
| Билирубин общ | 0,26 | 0,03 |
| Гама ГТП | 0,27 | 0,03 |
| Глюкоза | 0,29 | 0,02 |
| ЛПВП | -0,39 | 0 |
| ТГ | 0,29 | 0,02 |
| Индекс времени гипертензии ДАД днем, дельта | 0,55 | 0,04 |

Гематокрит имел прямую взаимосвязь с параметрами СМАД, отражающими наличие АГ.

В таблице 20 представлены взаимосвязи неспецифических маркеров субклинического воспаления с описываемыми в данной главе показателями.

**Таблица 20 − Корреляция неспецифических маркеров воспаления и показателей качества жизни, коморбидности, СМАД, гормональных и ростовых факторов**

| Показатели | R | P |
|---|---|---|
| *Лейкоциты* | | |
| Гематокрит | 0,29 | 0,02 |
| Тромбоциты | 0,43 | 0,0001 |
| Эритроциты | 0,44 | 0,0001 |
| Гама-ГТП | 0,35 | 0,0001 |
| ПТВ | 0,38 | 0,04 |
| Индекс времени гипертензии по САД днем | 0,34 | 0,05 |
| ИНСУЛИН = инсулин (мМЕ/л) | 0,4 | 0,03 |
| С-пептид (пмоль/ л) пересчитанные | 0,64 | 0,0001 |
| Индекс времени гипертензии САД днем, дельта | -0,57 | 0,03 |
| трансформирующий фактор роста бета-1 (пг/мл), дельта | 0,54 | 0,02 |
| *Лимфоциты* | | |
| ДАД макс днем, дельта | 0,67 | 0,0001 |
| Индекс времени гипертензии САД сутки, дельта | 0,53 | 0,05 |
| Индекс площади ДАД сутки, дельта | 0,57 | 0,03 |
| Индекс площади ДАД днем, дельта | 0,56 | 0,04 |
| Индекс площади САД сутки | 0,58 | 0,03 |
| САД средняя днем, дельта | 0,6 | 0,01 |
| С-пептид (пмоль/ л), дельта | -0,78 | 0,0001 |
| *Моноциты* | | |
| Процент превышения ДАД днем, дельта | -0,54 | 0,05 |
| Процент превышения САД днем, дельта | -0,61 | 0,02 |
| Индекс времени гипертензии САД сутки, дельта | -0,56 | 0,04 |
| Индекс времени гипертензии САД днем, дельта | -0,67 | 0,01 |
| Индекс площади ДАД днем, дельта | -0,54 | 0,05 |
| Индекс площади САД сутки, дельта | -0,61 | 0,02 |
| Индекс площади САД днем, дельта | -0,71 | 0 |
| *Нейтрофилы сегменты* | | |
| Глюкоза, дельта | 0,59 | 0,02 |
| Процент превышения ДАД днем, дельта | -0,55 | 0,04 |
| Процент превышения САД сутки, дельта | -0,57 | 0,03 |
| ДАД максимальное днем, дельта | -0,66 | 0,01 |
| Индекс площади ДАД сутки | -0,55 | 0,04 |
| Индекс площади ДАД днем, дельта | -0,54 | 0,05 |
| Ночное снижение САД, дельта | -0,52 | 0,05 |
| САД среднее днем, дельта | -0,61 | 0,01 |
| С-пептид (пмоль/ л) пересчитанные | 0,81 | 0,0001 |
| *Нейтрофилы* | | |
| Процент превышения ДАД днем, дельта | -0,67 | 0,01 |
| Процент превышения САД сутки, дельта | -0,69 | 0,01 |
| ДАД максимальное днем, дельта | -0,78 | 0,001 |
| ДАД среднее днем, дельта | -0,56 | 0,02 |

Окончание таблицы 20

| Показатели | R | P |
|---|---|---|
| Индекс времени ДАД днем, дельта | -0,59 | 0,03 |
| Индекс времени гипертензии САД сутки | -0,63 | 0,02 |
| Индекс площади гипертензии ДАД сутки, дельта | -0,61 | 0,02 |
| Индекс площади ДАД днем, дельта | -0,68 | 0,01 |
| Индекс площади САД сутки, дельта | -0,61 | 0,02 |
| САД среднее днем, дельта | -0,7 | 0,001 |
| С-пептид (пмоль/ л), дельта | 0,78 | 0,001 |
| *СОЭ* | | |
| Вес | -0,3 | 0,02 |
| Charlston | 1 | 0,0001 |
| SF-36 | -0,32 | 0,03 |
| УО | -0,34 | 0,01 |
| Гемоглобин | -0,41 | 0,0001 |
| Эритроциты | -0,33 | 0,01 |
| Глюкоза | -0,31 | 0,01 |
| ЛПОНП | -0,31 | 0,02 |
| ТГ | -0,27 | 0,03 |
| VEGF (мЕ/мл) | 0,45 | 0,02 |
| ЩФ, дельта | -0,62 | 0,02 |
| Индекс времени гипертензии ДАД ночью | -0,76 | 0,01 |
| ПАД днем | 0,55 | 0,04 |
| *Фибриноген* | | |
| ИМТ | 0,42 | 0,0001 |
| CIRS | 0,41 | 0,001 |
| ЛПВП | 0,28 | 0,05 |
| ЛПНП | -0,29 | 0,04 |
| Вес, дельта | 0,54 | 0,03 |
| ИА, дельта | -0,63 | 0,04 |
| ЛПВП, дельта | 0,55 | 0,04 |
| Фибриноген, дельта | -0,87 | 0,001 |
| Индекс времени гипертензии по САД ночью, дельта | -0,62 | 0,02 |

Общее количество лейкоцитов имело умеренной силы прямую взаимосвязь с индексом времени гипертензии по САД днем. Обращает на себя внимание тот факт, что все неспецифические маркеры воспаления, представленные в *таблице 19,* имели обратные корреляции умеренной и сильной величины с параметрами, отражающими тяжесть АГ по данным СМАД после комплексной сульфидной бальнеотерапии.

Исходное количество лейкоцитов напрямую коррелировало с концентрацией инсулина и С-пептида, а величина СОЭ – с VEGF, что позволяет их связать с механизмами, поддерживающими субклиническое воспаление, при этом VEGF имел обратную взаимосвязь с количеством лимфоцитов. Другими авторами показано, что VEGF участвует в регуляции гемопоэза и хемотаксисе моноцитов [97].

Результаты анализа взаимосвязи маркеров функциональной активности печени представлены в таблице 21.

**Таблица 21 − Результаты корреляционного анализа (Спирмана) с включением маркеров функционального состояния печени**

| Показатели | R | P |
|---|---|---|
| *АЛТ* | | |
| Вес | 0,56 | 0,0001 |
| ИМТ | 0,4 | 0,0001 |
| ОТ | 0,56 | 0,0001 |
| SF-36 | 0,39 | 0,0001 |
| Гематокрит | 0,35 | 0,01 |
| Гемоглобин | 0,41 | 0,0001 |
| Эритроциты | 0,29 | 0,02 |
| Глюкоза | 0,33 | 0,01 |
| ЛПВП | -0,28 | 0,03 |
| ПТВ | 0,39 | 0,03 |
| ТГ | 0,29 | 0,02 |
| Индекс времени гипертензии ДАД днем, дельта | 0,6 | 0,02 |
| Индекс площади ДАД днем, дельта | 0,59 | 0,02 |
| С-пептид (пмоль/ л), дельта | -0,5 | 0,04 |
| *Альбумин* | | |
| Билирубин, прямой | 0,39 | 0,01 |
| Билирубин, общий | 0,99 | 0,0001 |
| VEGF (мЕ/мл) | -0,38 | 0,04 |
| ДАД минимальное ночью, дельта | -0,6 | 0,01 |
| ДАД среднее ночью, дельта | -0,63 | 0,01 |
| Ночное снижение ДАД, дельта | 0,62 | 0,02 |
| ПАД ночью | 0,55 | 0,03 |
| *АСТ* | | |
| ОТ | 0,31 | 0,01 |
| Ночное снижение ДАД | 0,42 | 0,02 |
| Ночное снижение САД | 0,48 | 0,01 |
| ПАД ночью | -0,39 | 0,03 |
| Вес, дельта | 0,5 | 0,04 |
| ИМТ, дельта | 0,49 | 0,04 |
| Индекс времени гипертензии днем по САД, дельта | 0,57 | 0,03 |

Продолжение таблицы 21

| Показатели | R | P |
|---|---|---|
| Индекс времени гипертензии по ДАД ночью, дельта | -0,67 | 0,05 |
| Индекс площади ДАД ночью, дельта | -0,75 | 0,02 |
| ИНСУЛИН = инсулин (мМЕ/л), дельта | -0,49 | 0,05 |
| *Гамма-ГТП* | | |
| Гематокрит | 0,4 | 0,0001 |
| Гемоглобин | 0,27 | 0,03 |
| Лейкоциты | 0,35 | 0,0001 |
| Эритроциты | 0,4 | 0,0001 |
| Глюкоза | 0,27 | 0,03 |
| ЛПВП | -0,45 | 0,001 |
| ПТВ | 0,38 | 0,04 |
| ЩФ | 0,29 | 0,02 |
| ДАД максимальное днем | 0,34 | 0,05 |
| ДАД минимальное днем | 0,36 | 0,04 |
| ДАД среднее днем | 0,28 | 0,03 |
| Индекс времени гипертензии по САД днем | 0,39 | 0,02 |
| САД среднее днем | 0,27 | 0,03 |
| С-пептид (пмоль/ л) | 0,43 | 0,02 |
| *АПТВ* | | |
| Глюкоза, дельта | 0,69 | 0,0001 |
| Процент превышения САД днем, дельта | -0,6 | 0,02 |
| Индекс времени гипертензии САД днем, дельта | -0,57 | 0,03 |
| Индекс площади гипертензии САД днем, дельта | -0,6 | 0,02 |
| ПАД днем, дельта | -0,52 | 0,05 |
| ПАД ночью, дельта | -0,63 | 0,01 |
| трансформирующий фактор роста бета-1 (пг/мл), дельта | 0,54 | 0,03 |
| *ПТВ* | | |
| Гематокрит | 0,44 | 0,02 |
| Лейкоциты | 0,38 | 0,04 |
| Эритроциты | 0,59 | 0,001 |
| АЛТ | 0,39 | 0,03 |
| Гамма-ГТП | 0,38 | 0,04 |
| С-пептид (пмоль/ л) | 0,47 | 0,02 |
| Вес, дельта | -0,55 | 0,04 |
| Альбумин | 0,55 | 0,05 |
| Фибриноген | 0,62 | 0,04 |
| Билирубин прямой | | |
| Гематокрит | 0,31 | 0,04 |
| АЛТ | 0,31 | 0,03 |
| Индекс времени гипертензии по ДАД днем | 0,42 | 0,02 |
| С-пептид (пмоль/ л), дельта | -0,49 | 0,04 |
| Билирубин общий | | |
| Гематокрит | 0,33 | 0,02 |
| Гемоглобин | 0,34 | 0,01 |

Окончание таблицы 21

| Показатели | R | P |
|---|---|---|
| Лимфоциты | 0,3 | 0,03 |
| Альбумин | 0,34 | 0,04 |
| Ночное снижение САД | 0,48 | 0,01 |
| Ночное снижение ДАД, дельта | 0,66 | 0,01 |

Анализ результатов данного фрагмента корреляционного анализа показал, что маркеры функционального состояния печени взаимосвязаны с ИМТ и ОТ напрямую. Взаимосвязь данных маркеров с результатами бальнеологического лечения разнонаправленная. Так, величина АЛТ, общего и прямого билирубина взаимосвязаны напрямую с худшими результатами по коррекции ДАД, в то же время концентрация альбумина, величина АПТВ коррелируют с лучшими результатами по САД. Величина АСТ имеет разнонаправленные связи с динамикой ДАД и САД после лечения.

Величина С-пептида имела прямую корреляцию с большинством маркеров функционального состояния гепатоцита.

Данные корреляционного анализа с включением показателей липидного спектра и глюкозы представлены в таблице 22.

**Таблица 22 − Результаты корреляционного анализа с включением показателей липидного спектра и глюкозы**

| Показатели | R | P |
|---|---|---|
| Глюкоза | | |
| Вес | 0,37 | 0,001 |
| ОТ | 0,48 | 0,001 |
| CIRS | 0,32 | 0,03 |
| Гемоглобин | 0,29 | 0,02 |
| Эритроциты | 0,38 | 0,0001 |
| АЛТ | 0,33 | 0,01 |
| Гамма-ГТП | 0,27 | 0,03 |
| ЛПВП | -0,41 | 0,0001 |
| ЛПОНП | 0,27 | 0,03 |
| ТГ | 0,3 | 0,02 |
| Процент превышения ДАД ночью | 0,45 | 0,01 |
| Вариабельность ДАД ночью | 0,34 | 0,05 |
| ДАД максимальное ночью | 0,46 | 0,01 |
| Индекс времени гипертензии по САД днем | 0,37 | 0,03 |
| Индекс времени гипертензии ДАД ночью | 0,43 | 0,01 |
| Индекс времени гипертензии САД днем | 0,43 | 0,01 |

Продолжение таблицы 22

| **Показатели** | **R** | **P** |
|---|---|---|
| Индекс площади гипертензии ДАД ночью | 0,45 | 0,01 |
| Индекс площади гипертензии САД днем | 0,36 | 0,04 |
| инсулин (мМЕ/л) | 0,55 | 0,0001 |
| трансформирующий фактор роста бета-1 (пг/мл) | -0,46 | 0,01 |
| ЩФ, дельта | 0,52 | 0,04 |
| лептин (экстраполяция результатов) нг/мл, дельта | -0,56 | 0,02 |
| ИА | | |
| Лимфоциты | 0,43 | 0,0001 |
| АПТВ | 0,3 | 0,03 |
| С-пептид (пмоль/ л) | 0,42 | 0,05 |
| АСТ, дельта | 0,64 | 0,02 |
| Билирубин общий, дельта | -0,64 | 0,03 |
| инсулин (мМЕ/л), дельта | 0,67 | 0,02 |
| ЛПВП | | |
| Вес | -0,28 | 0,02 |
| ОТ | -0,49 | 0,0001 |
| Гематокрит | -0,4 | 0,0001 |
| Гемоглобин | -0,39 | 0,0001 |
| Моноциты | -0,24 | 0,05 |
| АЛТ | -0,28 | 0,03 |
| Гамма-ГТП | -0,45 | 0,0001 |
| Глюкоза | -0,41 | 0,0001 |
| Фибриноген | 0,34 | 0,01 |
| Вариабельность ночью ДАД | -0,41 | 0,02 |
| Вариабельность ночью САД | -0,44 | 0,01 |
| ДАД, максимальное днем | -0,37 | 0,03 |
| ДАД, максимальное ночью | -0,37 | 0,03 |
| ДАД, минимальное днем | -0,36 | 0,04 |
| Индекс времени гипертензии по САД днем | -0,42 | 0,01 |
| Индекс времени гипертензии ДАД ночью | -0,37 | 0,04 |
| Индекс времени гипертензии САД сутки | -0,38 | 0,04 |
| Индекс времени гипертензии САД днем | -0,42 | 0,02 |
| Индекс площади гипертензии ДАД сутки | -0,37 | 0,04 |
| Индекс площади гипертензии ДАД днем | -0,38 | 0,03 |
| Индекс площади гипертензии ДАД ночью | -0,37 | 0,04 |
| Индекс площади гипертензии САД днем | -0,37 | 0,04 |
| САД, максимальное ночью | -0,36 | 0,04 |
| САД, минимальное днем | -0,42 | 0,02 |
| САД среднее днем | -0,27 | 0,03 |
| ИНСУЛИН = инсулин (мМЕ/л) | -0,44 | 0,02 |
| С-пептид (пмоль/ л) пересчитанные | -0,52 | 0,0001 |
| АСТ, дельта | -0,12 | 0,66 |
| Билирубин общий, дельта | 0,23 | 0,41 |
| инсулин (мМЕ/л), дельта | -0,38 | 0,14 |

Окончание таблицы 22

| **Показатели** | **R** | **P** |
|---|---|---|
| ЛПНП | | |
| Лимфоциты | 0,47 | 0,001 |
| Альбумин | 0,37 | 0,03 |
| ИА | 0,6 | 0,001 |
| Фибриноген | -0,29 | 0,04 |
| Эозинофилы, Дельта | 0,54 | 0,04 |
| Билирубин общий, дельта | -0,62 | 0,01 |
| ЛПОНП | | |
| ОТ | 0,34 | 0,01 |
| Гемоглобин | 0,3 | 0,03 |
| СОЭ | -0,35 | 0,01 |
| Тромбоциты | -0,29 | 0,03 |
| Глюкоза | 0,31 | 0,03 |
| лептин (экстраполяция результатов) нг/мл | -0,37 | 0,04 |
| трансформирующий фактор роста бета-1 (пг/мл) | -0,52 | 0,0001 |
| С-пептид (пмоль/ л) пересчитанные | 0,36 | 0,05 |
| ПТВ, дельта | -0,6 | 0,04 |
| ОХС | | |
| Лимфоциты | 0,34 | 0,01 |
| Альбумин | 0,35 | 0,04 |
| ДАД, максимальное днем, дельта | 0,63 | 0,01 |
| ТГ | | |
| Вес | 0,28 | 0,04 |
| ОТ | 0,4 | 0,0001 |
| SF-36 | 0,27 | 0,05 |
| Гемоглобин | 0,36 | 0,01 |
| СОЭ | -0,35 | 0,01 |
| АЛТ | 0,34 | 0,01 |
| Глюкоза | 0,32 | 0,02 |
| трансформирующий фактор роста бета-1 (пг/мл) | -0,47 | 0,01 |
| С-пептид (пмоль/ л) пересчитанные | 0,45 | 0,01 |
| ПТВ, дельта | -0,67 | 0,02 |

Концентрация глюкозы имела прямую умеренной силы связь с весом, ИМТ, концентрацией ТГ, ЛПОНП, показателями СМАД, отражающими тяжесть АГ, а также баллом по шкале CIRS. Величина концентрации ЛПВП имела обратную связь с большинством исходных показателей СМАД, отражающих тяжесть течения АГ, и была положительным предиктором эффективности лечения с позиций влияния на показатели СМАД. Остальные показатели липидного спектра значимой корреляции с дельтой изменений параметров СМАД не показали.

Концентрация глюкозы в крови имела умеренной силы прямую корреляцию с концентрацией в сыворотке крови инсулина и отрицательную – с трансформирующим фактором роста бета-1, кроме того, отмечена обратная взаимосвязь с величиной концентрации лептина после лечения. Величина концентрации ЛПВП имела обратную корреляцию с величиной концентрации инсулина и С-пептида, а также с величиной концентрации инсулина после бальнеологического лечения. Концентрации ТГ и ЛПОНП обратно коррелируют с содержанием лептина и трансформирующего фактора роста бета-1 в крови и напрямую– с С-пептидом. Величина ИА показала сильную прямую корреляцию с величиной концентрации инсулина.

**Заключение**

Основные результаты, продемонстрированные в данной главе, следующие.

1. У больных АГ и предиабетом сульфидная бальнеопелоидотерапия способствует улучшению качества жизни (прирост интегрального показателя на 18 % через 2 недели, на 10 % через 3 месяца) и уменьшает выраженность субъективных проявлений АГ (уменьшение интегрального балла шкалы оценки клинических проявлений АГ на 25 % через 2 недели и на 13 % через 3 месяца).

2. Представленные данные позволяют говорить о том, что 14-дневная сульфидная бальнеопелоидотерапия у пациентов с АГ и предиабетом способствует улучшению компонентов, характеризующих физическую составляющую КЖ, – физическое функционирование (PF) и общее состояние здоровья (GH), а также эмоциональную составляющую – жизненную активность (VT) до 3 месяцев после лечения.

3. Полученные результаты исследования позволяют говорить об уменьшении объема 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 %).

4. Межгрупповое сравнение лабораторных показателей выявило статистически значимо меньшее (на 15 % – группа сравнения 5,5 (5;5,8) ммоль/л, группа вмешательства 4,7 (4,25;5,15) ммоль/л, p (Уитни–Манн)=0,03) значение

общего холестерина в крови после проведенного курса сульфидной бальнеотерапии, что позволяет говорить о ее гиполипидемическом эффекте.

5. Результаты исследования динамики паттерна ростовых и гормональных факторов показали значимое снижение VEGF и лептина, а также увеличение концентрации TGF бета-1 на фоне проведенного курса сульфидной бальнеотерапии.

6. Суточный профиль АД исходно и в динамике в группе сравнения достоверно не отличался. Внутригрупповое сравнение в группе наблюдения показало уменьшение индекса времени гипертензии САД в дневные (на 52 %) и ночные часы (на 72 %), ДАД в ночные часы (на 41 %), а также средних значений ДАД ночью (на 7 %) на фоне комплексной сульфидной бальнеотерапии.

7. Следует обратить внимание на факт наличия обратных корреляций умеренной силы величины ИМТ и ОТ с показателями СМАД, характеризующими выраженность и стойкость АГ (после лечения). Данный факт говорит о том, что чем больше масса тела и объем жировых депо, тем выраженней снижается АД (дельта изменений), по данным СМАД, после сульфидной бальнеотерапии.

8. Величина индекса Чарлстона имеет прямую корреляцию с худшими показателями суточного профиля АД, по данным СМАД после лечения, то есть, чем более коморбидный пациент, тем хуже результат бальнеологического лечения.

9. Результаты корреляционного анализа показали прямую взаимосвязь ИМТ и ОТ с концентрацией маркеров функционального состояния печени. Взаимосвязь данных маркеров с результатами бальнеологического лечения разнонаправленная. Так, величина АЛТ, общего и прямого билирубина взаимосвязаны напрямую с худшими результатами по коррекции ДАД, в то же время концентрация альбумина, величина АПТВ коррелируют с лучшими результатами по коррекции САД после бальнеологического лечения.

10. Концентрация глюкозы имела прямую умеренной силы связь с весом, ИМТ, концентрацией ТГ, ЛПОНП, показателями СМАД, отражающими тяжесть АГ, а также баллом по шкале CIRS.

11. Более высокие значения концентрации ЛПВП были достоверно взаимосвязаны с лучшим исходным профилем СМАД. При этом величина концентрации ЛПВП имела обратную корреляцию с величиной концентрации инсулина и С-пептида, а также с величиной концентрации инсулина после бальнеологического лечения.

# Глава 5. ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ СУЛЬФИДНОЙ БАЛЬНЕОПЕЛОИДОТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ПРЕДИАБЕТОМ НА СОСТОЯНИЕ МАКРОГЕМОДИНАМИКИ, МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И ВЕГЕТАТИВНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ

Для оценки макрогемодинамики проводились ЭхоКГ и полиреокардиографическое исследование.

В начале анализа выполнена оценка типов геометрии сердца в группах сравнения и наблюдения (рисунки 26, 27).

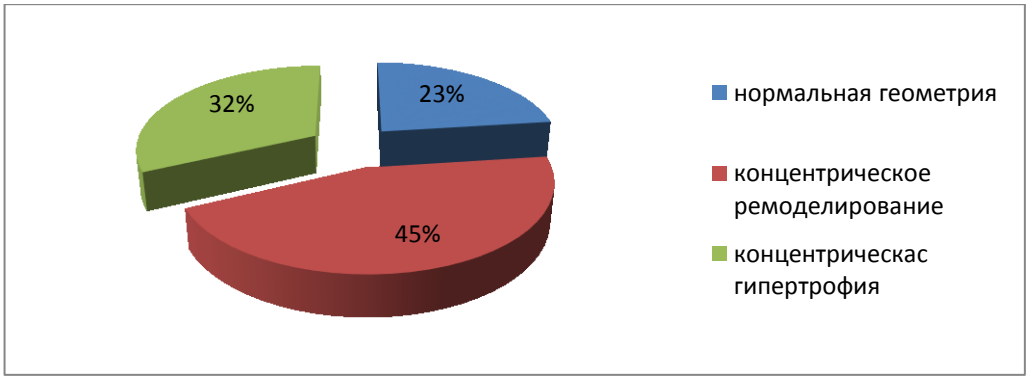


**Рисунок 26. Структура типов геометрии сердца в группе сравнения**

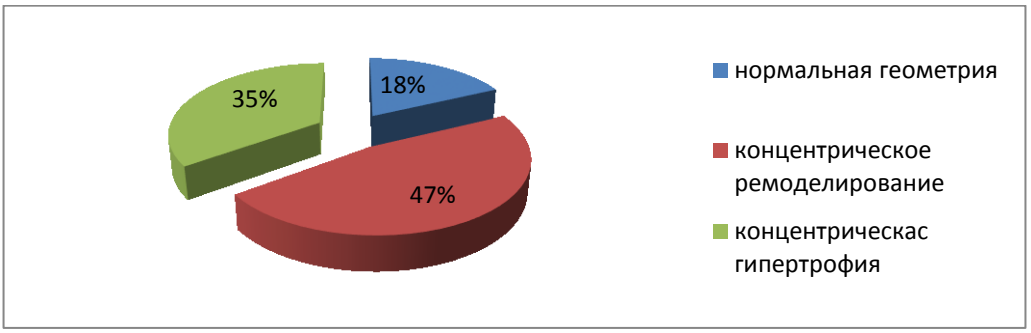


**Рисунок 27. Структура типов геометрии сердца в группе вмешательства**

В обеих группах преобладали пациенты с концентрическим ремоделированием сердца. Данные большинства параметров ЭхоКГ достоверно не различались в группах сравнения и вмешательства.

Отсутствие значимой динамики параметров ЭхоКГ закономерно в связи с тем, что период в 2–3 недели не является достаточным, чтобы выявить динамику структурных изменений миокарда.

В связи с этим нами был использован полиреокардиографический метод оценки гемодинамики, показатели которого являются отражением динамично меняющейся функции сердца.

Результаты динамики изменений полиреокардиографических показателей гемодинамики в группе сравнения и вмешательства представлены в таблице 23.

**Таблица 23 − Динамика изменений полиреокардиографических показателей гемодинамики в группе сравнения и вмешательства**

| Фаза исследования | Показатель | Медиана (25-й;75-й персентиль) | P (Вилкок-сон) | Медиана (25-й;75-й персентиль) | P (Вил-коксон) | P (Уитни-Манн) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Группа сравнения | | Группа вмешательства | | |
| Исходно | ПР, с | 0,05 (0,04;0,07) | | 0,05 (0,03;0,06) | | 0,85 |
| Динамика | ПР, с | 0,05 (0,05;0,06) | 1,00 | 0,05 (0,04;0,07) | 0,59 | 0,23 |
| Исходно | ГМ (гемо), Вт | 0,49 (0,34;0,68) | | 0,62 (0,17;0,78) | | 0,75 |
| Динамика | ГМ(гемо), Вт | 0,22 (0,13;0,5) | 0,07 | 0,27 (0,22;0,48) | 0,08 | 0,34 |
| Исходно | ДП (гемо), усл.ед | 89,49 (74,77;108,44) | | 116,46 (87,74;153,33) | | 0,76 |
| Динамика | ДП (гемо), усл. ед | 127,16 (113,57;143,86) | 0,07 | 125,82 (107,15;147,38) | 0,91 | 0,65 |
| Исходно | ИКИ (гемо), л Ом/с$^3$ /м $^2$ | 0,05 (0,03;0,06) | | 0,05 (0,04;0,06) | | 0,23 |
| Динамика | ИКИ (гемо), л Ом/с$^3$ /м $^2$ | 0,05 (0,04;0,06) | 0,65 | 0,04 (0,03;0,09) | 0,91 | 0,32 |
| Исходно | ИТОЖ (гемо), л /м$^2$ | 1 (0,92;1,09) | | 1,13 (1,09;1,75) | | 0,23 |
| Динамика | ИТОЖ (гемо), л /м$^2$ | 1,06 (1,01;1,16) | 0,06 | 1,14 (1,05;1,54) | 0,80 | 0,19 |
| Исходно | КСАД (гемо), мм рт. ст. | 120 (106,67;126,67) | | 120 (116,67;124,58) | | 0,87 |
| Динамика | КСАД (гемо), мм рт. ст. | 117,33 (106,67;123,33) | 0,36 | 110,83 (103,75;122,5) | **0,01** | 0,35 |
| 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 | МО (гемо), л/мин | 2,45 (2,15;2,98) | | 1,79 (0,78;3,2) | | 0,08 |
| Динамика | МО (гемо), л/мин | 1,76 (0,94;1,25) | 0,06 | 1,12 (0,76;2,15) | 0,58 | 0,09 |
| 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 | 55,5 (39,27;68,53) | 0,95 | **0,02** |
| Исходно | МОСП (гемо), см$^3$/с | 101,75 (92,22;139,68) | | 139,63 (105;161,07) | | 0,17 |
| Динамика | МОСП (гемо), см$^3$/с | 106,66 (86,68;117,78) | 0,41 | 130,5 (85,95;152,11) | 0,50 | 0,11 |
| Исходно | МОУИ (гемо), л/с$^2$ | 2,66 (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 | НСПА (гемо), см$^3$ /с/кПа | 0,77 (0,55;1,08) | | 0,98 (0,71;1,09) | | 0,17 |

Окончание таблицы 23

| **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** | | |
| Динамика | НСПА (гемо), $см^3$ /с/кПа | 0,8 (0,66;0,94) | 0,91 | 0,82 (0,6;0,95) | 0,48 | 0,25 |
| Исходно | ОПС (гемо), кПа с/л | 314,03 (255,48;421,61) | | 285,7 (238,08;966,4) | | 0,27 |
| Динамика | ОПС (гемо), кПа с/л | 847,16 (332,08;1191,97) | 0,08 | 640,56 (392,76;881,06) | 0,65 | 0,23 |
| 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 | ПСК (гемо), к Па с /л Ом | 252,32 (197,42;299,48) | | 194,75 (171,35;244,27) | | 0,23 |
| Динамика | ПСК (гемо), к Па с /л Ом | 265,71 (215,98;305,59) | 0,76 | 215,72 (157,19;285,92) | 0,74 | 0,11 |
| 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) | 0,50 | **0,02** |
| Исходно | СИ (гемо), л/мин/$м^2$ | 1,29 (0,9;1,52) | | 0,49 (0,36;0,87) | | 0,11 |
| Динамика | СИ (гемо), л/мин/$м^2$ | 0,41 (0,33;0,73) | 0,07 | 0,77 (0,54;1,13) | 0,68 | 0,25 |
| **Исходно** | ТОЖ (гемо), л | 2,08 (1,73;2,24) | | 2,16 (2,11;2,95) | | 0,29 |
| **Динамика** | ТОЖ (гемо), л | 2,25 (1,94;2,38) | 0,07 | 2,17 (2,15;2,97) | 0,87 | 0,53 |
| **Исходно** | УКЭ (гемо), Ом/$с^2$ | 0,07 (0,05;0,13) | | 0,07 (0,05;0,1) | | 0,44 |
| **Динамика** | УКЭ (гемо), Ом/$с^2$ | 0,06 (0,04;0,07) | 0,07 | 0,05 (0,03;0,1) | 0,27 | 0,59 |

Из всех показателей гемодинамики статистически значимая внутригрупповая динамика выявлена только по показателю конечно-систолического артериального давления (КСАД), которое в группе вмешательства достоверно уменьшилось на 8 %.

При межгрупповом сравнении в группе вмешательства отмечены значимо большие значения 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 %.

Оценка состояния кожной микроциркуляции проводилась методом контактной термометрии. Измерения температуры Т (t) выполнялось посредством прибора «Микротест» (см. главу 2).

Результаты оценки микротока у больных группы сравнения и вмешательства представлены в таблице 24.

**Таблица 24 − Результаты оценки кожной микроциркуляции у пациентов групп сравнения и вмешательства**

| Фаза исследования | Пара-метр | Ед. измерения | Медиана (25-й;75-й персентиль) | P (Вилкок-сон) | Медиана (25-й;75-й персентиль) | P (Вилкок-сон) | P (Уитни –Манн) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Группа сравнения | | Группа вмешательства | | |
| Исходно | Ke | ye | 2,95 (1,4;4,09) | | 2,33 (0,76;2,49) | | 0,29 |
| Динамика | Ke | ye | 2,83 (1,74;4,86) | 0,85 | 2,97 (1,24;3,16) | **0,04** | **0,04** |
| Исходно | Km | ye | 3,21 (1;5,26) | | 1,68 (0,89;2,94) | | 0,83 |
| Динамика | Km | ye | 1,79 (1,47;3,69) | 0,06 | 2,17 (0,89;3,72) | 0,28 | 0,73 |
| Исходно | Kn | ye | 3,74 (1,35;5,72) | | 2,56 (1,29;3,89) | | 0,70 |
| Динамика | Kn | ye | 2,65 (1,9;3,74) | 0,55 | 2,71 (1,33;4,96) | **0,001** | **0,05** |
| Исходно | RMSe_I | град. | 0,03 (0,02;0,05) | | 0,03 (0,02;0,04) | | 0,90 |
| Динамика | RMSe_I | град. | 0,04 (0,03;0,05) | 0,63 | 0,03 (0,03;0,04) | 0,34 | 0,29 |
| Исходно | RMSe_II | град. | 0,01 (0,01;0,01) | | 0,01 (0,01;0,02) | | 0,42 |
| Динамика | RMSe_II | град. | 0,01 (0,01;0,01) | 0,94 | 0,01 (0,01;0,02) | 0,19 | 0,36 |
| Исходно | RMSm_I | град. | 0,005 (0;0,01) | | 0,005 (0;0) | | 0,12 |
| Динамика | RMSm_I | град. | 0,005(0;0,01) | 0,03 | 0,005 (0;0,01) | 0,77 | 0,12 |
| Исходно | RMSm_II | град. | 0,005 (0;01) | | 0,005 (0;0) | | 0,24 |
| Динамика | RMSm_II | град. | 0,005 (0;01) | 0,03 | 0,005 (0;0) | 0,36 | 0,13 |
| Исходно | RMSn_I | град. | 0,01 (0,01;0,02) | | 0,01 (0,01;0,02) | | 0,27 |
| Динамика | RMSn_I | град. | 0,02 (0,01;0,02) | 0,06 | 0,01 (0,01;0,02) | 0,23 | 0,62 |
| Исходно | RMSn_II | град. | 0,005 (0;01) | | 0,01 (0;0,01) | | 0,20 |
| Динамика | RMSn_II | град. | 0,005 (0;0,01) | 0,08 | 0,005 (0;0,01) | 0,11 | 0,41 |

Примечание: Ke – эндотелиальный контур микротока; Km – нейрогенный контур микротока; Kn – миогенный контур 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, RMSm_I – амплитуда колебаний температуры кожи в миогенном контуре в фазу нагрева; RMSm_II – амплитуда колебаний температуры кожи в миогенном контуре в фазу охлаждения, RMSn_I – амплитуда колебаний температуры кожи в нейрогенном контуре в фазу нагрева; RMSn_II – амплитуда колебаний температуры кожи в нейрогенном контуре в фазу охлаждения.

Результаты прибора «Микротест» показывают, что исходно состояние микроциркуляции в группах сравнения и вмешательства было идентичным. В группе сравнения достоверной динамики не выявлено, в то время как в группе

вмешательства отмечались статистически значимые изменения состояния эндотелиального и нейрогенного контура кровотока (увеличение Ке на 27 % и Kn на 6 %). Результаты межгруппового сравнения также подтверждают значимость отличий микротока по эндотелиальному и нейрогенному контуру (Ке на 5 % и Kn на 2 %). Увеличение данных коэффициентов свидетельствует об улучшении регуляции в соответствующих контурах [28].

Оценка вегетативного обеспечения проводилась на основании анализа вариабельности ритма сердца (ВРС) по данным СМ ЭКГ и вариабельности УО по данным ПРКГ. Значимых различий динамики изменений вариабельности сердечного ритма в группах сравнения и вмешательства при анализе СМ ЭКГ не выявлено, однако анализ вариабельности ударного объема (УО) позволил выявить ряд динамических отличий в вегетативном обеспечении работы сердца, представленных в таблице 25.

**Таблица 25 − 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 (Вилкок-сон) | Группа вмешательства. Медиана (25-й;75-й персентиль) | P (Вил-коксон) | 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 |
| 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, Max (УО) – максимальная вариабельность величины ударного объема.

В группе вмешательства отмечен рост среднеквадратичного отклонения УО, что, с одной стороны, указывает на усиление автономной регуляции, то есть рост влияния дыхания на ритм сердца, с другой – данный параметр указывает на суммарный эффект влияния симпатического и парасимпатического отдела

вегетативной нервной системы – на синусовый узел. При доминировании влияния симпатического отдела его значение уменьшается, а при преобладании воздействия парасимпатического отдела возрастает.

Анализ динамики показателей вариабельности УО выявил в группе вмешательства рост максимальной вариабельности УО, которая отражает активность гуморального канала регуляции сердечного ритма. При доминировании влияния симпатического отдела вегетативной нервной системы значение данного параметра уменьшается, а при росте парасимпатического возрастает.

Еще один параметр вариабельности УО, рост которого отмечен в группе вмешательства, – вариационный размах величины УО. Увеличение вариационного размаха также свидетельствует о росте влияния парасимпатической нервной системы.

Межгрупповой анализ в динамике наблюдения выявил в группе вмешательства преобладание математического ожидания УО – средней величины УО в выбранном массиве. Показатель отражает конечный результат регуляторных влияний на сердце и систему кровообращения в целом. Полагают, что он обладает наименьшей изменчивостью среди всех показателей вариабильности УО, так как является одним из наиболее гомеостатируемых параметров организма, и помимо активности вегетативной нервной системы отражает активность гуморального канала регуляции деятельности сердца. При доминировании влияния парасимпатической вегетативной нервной системы этот показатель возрастает.

Таким образом, на фоне сульфидной бальнеопелоидотерапии у пациентов с АГ и предиабетом отмечается рост влияния парасимпатической нервной системы.

Нами были изучены взаимосвязи показателей, отражающих функцию состояния микроциркуляции и гемодинамики. Далее будут представлены корреляции показателей с исходными значениями и дельтой изменений (в группе вмешательства). Дельта рассчитывалась по формуле (исходное значение – динамическое значение) •100 / исходное значение. Значимых корреляций дельты изменений показателей в группе сравнения не получено.

Данные о взаимосвязи исходных показателей микроциркуляции с рядом других параметров представлены в таблице 26.

**Таблица 26 − Корреляция исходных показателей микроциркуляции с рядом других параметров**

| **Показатели** | R | P |
|---|---|---|
| *Значение_Микротест_Ке* | | |
| Вес | 0,27 | 0,05 |
| ИМТ | 0,32 | 0,02 |
| Нейт, Пал | 0,35 | 0,01 |
| Билирубин общ. | -0,34 | 0,01 |
| ИТОЖ(гемо) | -0,30 | 0,04 |
| Процент превышения САД ночью | 0,44 | 0,01 |
| avNN н | 0,35 | 0,05 |
| Индекс времени гипертензии по САД ночью | 0,45 | 0,01 |
| Индекс площади гипертензии по САД ночью | 0,38 | 0,03 |
| Ночное снижение САД | -0,42 | 0,01 |
| ПАД ночью | 0,40 | 0,02 |
| САД минимальное ночью | 0,34 | 0,05 |
| САД среднее ночью | 0,47 | 0,00 |
| *Значение_Микротест_Кт* | | |
| ИМТ | 0,38 | 0,00 |
| CIRS сумма | 0,36 | 0,01 |
| ГМ(гемо) | -0,34 | 0,01 |
| ИТОЖ(гемо) | -0,36 | 0,02 |
| ПМИ(гемо) | -0,39 | 0,00 |
| Математическое ожидание (стат УО) | -0,35 | 0,04 |
| Ночное снижение САД | -0,49 | 0,00 |
| *Значение_Микротест_Кп* | | |
| Вес | 0,35 | 0,01 |
| ИМТ | 0,44 | 0,00 |
| CIRS сумма | 0,41 | 0,00 |
| ГМ (гемо) | -0,37 | 0,01 |
| ИТОЖ (гемо) | -0,40 | 0,01 |
| ОПС (гемо) | 0,32 | 0,02 |
| ПМИ (гемо) | -0,30 | 0,03 |
| САД (гемо) | 0,29 | 0,04 |
| СИ (гемо) | -0,35 | 0,02 |
| Математическое ожидание (УО) | -0,33 | 0,05 |
| Процент превышения САД ночью | 0,52 | 0,00 |
| ДАД максимальное ночью | 0,36 | 0,03 |
| ДАД минимальное ночью | 0,36 | 0,03 |
| ДАД среднее ночью | 0,38 | 0,03 |
| Индекс времени гипертензии САД ночью | 0,51 | 0,00 |

Продолжение таблицы 26

| **Показатели** | R | P |
|---|---|---|
| Индекс времени гипертензии по ДАД ночью | 0,39 | 0,03 |
| Индекс площади гипертензии по ДАД ночью | 0,35 | 0,05 |
| Индекс площади гипертензии по САД ночью | 0,47 | 0,01 |
| Ночное снижение САД | -0,56 | 0,001 |
| ПАД ночью | 0,37 | 0,03 |
| САД минимальное ночью | 0,43 | 0,01 |
| САД среднее ночью | 0,35 | 0,01 |
| *Значение_Микротест_RMSe_I* | | |
| ИТОЖ(гемо) | -0,31 | 0,04 |
| avNN н | 0,41 | 0,02 |
| *Значение_Микротест_RMSe_II* | | |
| Вес | -0,32 | 0,02 |
| ИМТ | -0,27 | 0,04 |
| SF 36 | -0,31 | 0,02 |
| ТЭЖ | -0,37 | 0,03 |
| ИКИ (гемо) | 0,35 | 0,04 |
| УКЭ (гемо) | 0,40 | 0,02 |
| Ночное снижение САД | 0,46 | 0,01 |
| ПАД ночью | -0,37 | 0,03 |
| *Значение_Микротест_RMSm_I* | | |
| ИМТ | 0,31 | 0,02 |
| CIRS сумма | 0,28 | 0,05 |
| СИ | -0,36 | 0,04 |
| ИТОЖ(гемо) | -0,34 | 0,02 |
| ПМИ(гемо) | -0,31 | 0,03 |
| *Значение_Микротест_RMSm_II* | | |
| HF ночью | 0,34 | 0,02 |
| HF сутки | 0,38 | 0,01 |
| nHF днем | 0,41 | 0,00 |
| nHF сутки | 0,36 | 0,01 |
| pNN50 ночью | 0,31 | 0,03 |
| pNN50 сутки | 0,36 | 0,01 |
| rMSSD сутки | 0,31 | 0,03 |
| VAR ночью | 0,35 | 0,01 |
| Варибельность днем САД | 0,37 | 0,03 |
| Ночное снижение САД | 0,53 | 0,00 |
| САД среднее ночью | -0,28 | 0,05 |
| *Значение_Микротест_RMSn_I* | | |
| CIRS сумма | 0,28 | 0,05 |
| ИТОЖ(гемо) | -0,30 | 0,05 |
| Индекс нагрузки давлением по САД ночью | 0,37 | 0,03 |
| *Значение_Микротест_RMSn_II* | | |
| Рост | -0,29 | 0,03 |

Окончание таблицы 26

| Показатели | R | P |
|---|---|---|
| Вес | -0,37 | 0,00 |
| ИМТ | -0,29 | 0,03 |
| HF сутки | 0,31 | 0,03 |
| Ночное снижение ДАД | 0,48 | 0,01 |
| Ночное снижение САД | 0,54 | 0,00 |
| САД минимальное ночью | -0,34 | 0,05 |

Показатели микротока, характеризующие его эндотелиальный контур, имели следующие взаимосвязи. Величина Ke имела прямую корреляцию с параметрами САД, отражающими наличие систолической АГ ночью. 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.

Показатели микротока, характеризующие его миогенный контур, имели следующие взаимосвязи. Интегральный коэффициент Km имел 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.

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 с 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.

Для оценки предикторного значения параметров кожного микротока проведен корреляционный анализ с дельтой изменений параметров СМАД, ПРКГ, ВРС и ряда гормональных факторов после изучаемых бальнеологических процедур (таблицы 27−29).

**Таблица 27 − Корреляция параметров микротока, характеризующих эндотелиальный контур регуляции, с дельтой показателей СМАД и рядом гормональных факторов**

| Название показателя | R | p |
|---|---|---|
| *Значение_Микротест_Ke* | | |
| ДАД максимальное ночью, дельта | -0,42 | 0,02 |
| ДАД среднее ночью, дельта | -0,36 | 0,05 |
| ИНСУЛИН = инсулин (мМЕ/л), дельта | -0,38 | 0,03 |
| *Значение_Микротест_RMSe_I* | | |
| LF днем, дельта | 0,36 | 0,05 |
| инсулин (мМЕ/л), дельта | -0,35 | 0,04 |
| *Значение_Микротест_RMSe_II* | | |
| ПР, дельта | -0,40 | 0,02 |
| ИКИ (гемо), дельта | -0,37 | 0,03 |
| НСПА (гемо), дельта | -0,44 | 0,02 |
| ПСК (гемо), дельта | 0,35 | 0,04 |

Результаты оценки параметров эндотелиального контура микротока следующие. Величина Ke обратно взаимосвязана 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.

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 в крови после курса лечения.

**Таблица 28 − Корреляция параметров микротока, характеризующих миогенный контур регуляции, с дельтой показателей СМАД, ВРС и рядом лабораторных показателей**

| Название показателя | R | P |
|---|---|---|
| *Значение_Микротест_Km* | | |
| 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 |
| Индекс площади гипертензии по САД днем, дельта | 0,42 | 0,02 |
| Ночное снижение САД, дельта | 0,43 | 0,02 |
| САД максимальное днем, дельта | 0,37 | 0,00 |
| *Значение_Микротест_RMSm_I* | | |
| УО, дельта | 0,37 | 0,04 |
| Лейкоциты, дельта | 0,52 | 0,01 |
| SDANN ночью, дельта | -0,36 | 0,01 |
| *Значение_Микротест_RMSm_II* | | |
| 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 |
| Индекс площади гипертензии по САД днем, дельта | -0,42 | 0,00 |
| САД макс. днем, дельта | -0,44 | 0,04 |
| лепитин (экстраполяция результатов) нг/мл, дельта | 0,35 | 0,05 |

**Таблица 29 − Корреляция параметров микротока, характеризующих нейрогенный контур регуляции, с дельтой показателей СМАД и рядом гормональных факторов**

| Название показателя | R | P |
|---|---|---|
| *Значение_Микротест_Kn* | | |
| Вариабельность ночью ДАД, дельта | -0,35 | 0,05 |
| ДАД максимальное ночью, дельта | -0,53 | 0,00 |
| ДАД минимальное ночью, дельта | -0,41 | 0,02 |
| 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 |

Окончание таблицы 29

| Название показателя | R | P |
|---|---|---|
| *Значение_Микротест_RMSn_I* | | |
| 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 |
| *Значение_Микротест_RMSn_II* | | |
| ПР, дельта | -0,36 | 0,03 |
| ИКИ (гемо), дельта | -0,37 | 0,03 |
| avNN сутки, дельта | 0,39 | 0,03 |
| ДАД минимальное ночью, дельта | 0,36 | 0,05 |
| ДАД среднее ночью, дельта | 0,37 | 0,04 |
| Ночное снижение САД, дельта | -0,47 | 0,01 |
| Лепитин нг/мл, дельта | 0,36 | 0,03 |

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.

Анализ корреляции гормональных и ростовых факторов с другими показателями приводится в таблице 30.

Выявлена прямая взаимосвязь концентрации лептина и инсулина с вариабельностью ночного САД и ДАД, величины концентрации VEGF с увеличением активности СНС, а концентрация TGF бета-1 обратно коррелирует с индексом коморбидности CIRS и активностью СНС днем.

**Таблица 30 − Корреляции величин концентраций гормональных и ростовых факторов с рядом других показателей**

| Показатели | R | P |
|---|---|---|
| *Значение_ инсулин (мМЕ/л)* | | |
| Вариабельность ночью ДАД | 0,54 | 0,00 |
| ДАД максимальное ночью | 0,37 | 0,04 |
| *Значение_ лептин (экстраполяция результатов) нг/мл* | | |
| Вариабельность САД ночью | 0,38 | 0,04 |
| *Значение_ VEGF (мЕ/мл)* | | |
| Коэффициент вариации (статУО) | -0,44 | 0,02 |
| *Значение_ трансформирующий фактор роста бета-1 (пг/мл)* | | |
| CIRS индекс | -0,39 | 0,02 |
| LF днем | -0,40 | 0,03 |
| VLF днем | -0,47 | 0,01 |

Результаты анализа взаимосвязи инсулина и С-пептида с дельтой изменений параметров СМАД представлены в таблице 31.

**Таблица 31 − Взаимосвязь концентрации инсулина и С-пептида гормональных и ростовых факторов с дельтой изменений параметров СМАД**

| Название показателя | R | P |
|---|---|---|
| *Значение_ инсулин (мМЕ/л)* | | |
| Индекс времени гипертензии САД ночью, дельта | 0,40 | 0,05 |
| *Значение_ С-пептид (пмоль/ л)* | | |
| Вариабельность днем САД, дельта | 0,38 | 0,04 |

Была установлена прямая взаимосвязь индекса времени гипертензии САД ночью после лечения с исходной концентрацией инсулина в крови и вариабельности САД днем и концентрацией С-пептида.

## Заключение

1. В группах вмешательства и сравнения преобладали пациенты с концентрическим ремоделированием сердца.

2. При межгрупповом сравнении результатов ПРККГ в группе вмешательства отмечены значимо большие значения показателей, характеризующих податливость аорты (МОСО и КСПА) и контрактильность миокарда (МОУИ, ПМИ), а также снижение среднего АД (САД).

3. Результаты исследования состояния микроциркуляции посредством «Микротеста» 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

улучшение состояния эндотелиального и нейрогенного контура регуляции микротока. Результаты межгруппового сравнения также подтверждают значимость отличий микротока по эндотелиальному и нейрогенному контуру (Ke и Kn).

5. У пациентов с АГ и предиабетом на основании анализа вариабельности УО по данным ПРКГ после проведенной сульфидной бальнеопелоидотерапии отмечается рост влияния парасимпатической нервной системы.

6. Показано, что величина Ke имела прямую корреляцию с параметрами САД, отражающими наличие систолической АГ ночью. 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.

7. Интегральный коэффициент Km имел прямую связь с активностью 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.

8. Параметр Kn имел прямую взаимосвязь с САД 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 с индексом времени гипертензии по САД ночью. Параметр RMSn_II, отражающий вторую фазу реакции кожного микротока на нагрев, имел прямую взаимосвязь со снижением САД и ДАД ночью, а также суточной мощностью высокочастотных колебаний, связанных с активностью ПНС.

9. Выявлены следующие взаимосвязи исходного состояния микроциркуляции и разультатов бальнеологического лечения у пациентов с АГ и предиабетом.

Величина Ke обратно взаимосвязана с показателями ночного профиля ДАД и снижением инсулина после бальнеологического лечения. RMSe_I прямо коррелирует с мощностью влияний СНС днем и обратно – с сывороточной концентрацией инсулина после тестового воздействия. RMSe_II связана с уменьшением периода релаксации ЛЖ по данным ПРКГ и снижением показателей кардиокинетики после лечения. Величина Km имела прямую корреляцию с 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 влияния СНС ночью и индексом времени гипертензии днем, а также напрямую – с концентрацией лептина в крови после курса лечения. 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.

10. Выявлена прямая взаимосвязь концентрации лептина и инсулина с вариабельностью ночного САД и ДАД, величины сывороточной концентрации VEGF с увеличением активности СНС, а концентрация TGF бета-1 в сыворотке крови обратно коррелирует с индексом коморбидности CIRS и активностью СНС днем. При этом установлена прямая взаимосвязь индекса времени гипертензии САД ночью после лечения с исходной концентрацией инсулина в крови и вариабельности САД днем и концентрацией С-пептида.

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) относится к самым распространенным сердечно-сосудистым заболеваниям и является одной из актуальных медико-социальных проблем в экономически развитых странах. В РФ распространенность АГ среди взрослого населения составляет 40,8 %. АГ является важным фактом риска основных сердечно-сосудистых заболеваний – инфаркта миокарда и мозгового инсульта [19, 20]. По прогнозу, к 2025 г. число больных АГ увеличится на 15–20 % и достигнет почти 1,5 млрд [20].

Предиабет – это хроническое метаболическое состояние, при котором уровень глюкозы в крови превышает верхний порог, считающийся нормальным, но ниже порога для диагностики сахарного диабета [69, 186]. К предиабету относят любые из ранних нарушений углеводного обмена, такие как нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) и нарушенная гликемия натощак (НГТ). Следует упомянуть, что критерии предиабета ADA, ВОЗ, IDF различаются по некоторым позициям, от чего зависят данные по распространенности этой патологии. В нашем исследовании использовались критерии, представленные в методических рекомендациях «Диагностика, лечение и диспансерное наблюдение пациентов с предиабетом в условиях первичной медико-санитарной помощи», утвержденных директором ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, членом-корреспондентом РАН, профессором, главным внештатным специалистом по терапии и общей врачебной практике Минздрава России О.М. Драпкиной 16 февраля 2021 г.

Во всем мире насчитывается около 352,1 млн человек с НТГ. По ряду прогнозов к 2045 г. ожидается увеличение числа пациентов с НТГ в возрасте 20–79 лет до 587 млн, что составит 8,3 % взрослого населения. NATION – первое национальное эпидемиологическое кросс-секционное исследование распространенности СД 2-го типа на территории Российской Федерации – показало, что НТГ и НГТ зафиксированы у 19,3 % (около 20,7 млн) взрослого населения России в возрасте 20–79 лет. Сегодня накопленные данные свидетельствуют, что предиабет значимо повышает риск развития не только СД 2-го типа, но и кардиоваскулярных заболеваний на всех этапах сердечно-

сосудистого континуума, от эндотелиальной дисфункции до сердечной недостаточности (СН) и смерти пациентов.

Известные проспективные исследования подтвердили роль предиабета и АГ в развитии ССЗ (DECODE, EPIC-Norfolk, ARIC, ADVANCE). АГ и предиабет – широко распространенные заболевания, которые очень часто сосуществуют и связаны с повышенной сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью. До трети людей с АГ инсулинорезистентны и соответствуют диагностическим критериям метаболического синдрома [190].

Существующие медикаментозные методы лечения АГ и предиабета не могут рассматриваться как единственная основа терапии данной категории пациентов. Создание многоэтапной системы лечения больных АГ с предиабетом позволит во многом решить эту проблему. Одним из важных этапов лечения следует рассматривать создание Центров «Здоровья» на базе санаторно-курортных учреждений, где возможно проведение комплексной реабилитации, в том числе с использованием региональных природных факторов. Преимуществом данного вида лечения является также тот факт, что осуществляется многофакторное воздействие на все составляющие коморбидной патологии, например, АГ, дислипидемию, ожирение.

Целью работы 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.

Для реализации данных задач было предпринято клинико-экспериментальное исследование, состоящее из 2 этапов – экспериментального и клинического. Клиническое исследование представляло собой сравнительное, проспективное, рандомизированное исследование.

Необходимость выполнения экспериментального этапа определялась задачей изучить состояние миокарда и жировых депо на фоне воздействий сульфидных бальнеологических факторов. По понятным причинам, прижизненное исследование у людей данных объектов затруднительно. В связи с этим в эксперимент взяты белые крысы (самцы) зрелого возраста с ожирением (средний вес 391,4 г).

Животные были разделены на группы: группа 1 (n=8) получала сероводородные ванны на базе курорта «Ключи»; группа 2 (n=8) получала сероводородные ванны и аппликации иловой сульфидной грязи на область передней брюшной стенки; контрольная группа 3 (n=8) получала ванны с водой без сероводорода, с температурой 36 ˚С 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 температуры 36 ˚С с концентрацией сероводорода 120 мг/л объемом около 3 литров. В ванночку помещалось животное, находилось там 8 минут. По истечении 8 минут животное возвращалось в клетку. В группе 1 животные получали ванны через день. В группе 2 животные также получали

ванны, в свободный от ванн день они получали аппликации иловой сульфидной грязи на вентральную область. Контрольная группа 3 получала ванны с водой без сероводорода, с температурой 36 ˚С 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.).

Экспериментальная модель – крысы с ожирением – выбрана в связи с данными о роли ожирения в формировании ранних нарушений углеводного обмена и кардиоваскулярной патологии. Ожирение является важнейшим фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и СД2 (по данным ВОЗ, избыточная масса тела и ожирение лежат в основе развития до 44–57 % всех случаев СД2) [30].

Ожирение характеризуется увеличением количества жира в депо. Существует 2 типа жировой ткани – подкожная жировая клетчатка и висцеральная жировая ткань, которая в свою очередь состоит из интраабдоминального жира (в том числе предбрюшинный жир) и внеабдоминальных эктопических жировых депо (эпикардиальный жир, периваскулярная жировая ткань и др.) [14]. Адипоциты висцеральной жировой ткани при ожирении гипертрофируются, что приводит к их гипоксии, которая запускает процесс перестройки и дисфункции висцеральной жировой ткани. Поврежденные адипоциты висцерального жира обладают нейрогуморальной активностью и способны вырабатывать до 250 адипокинов, обладающих тромбогенными, провоспалительными, атерогенными эффектами [112, 188]. Избыточное накопление висцерального жира, независимо от массы тела, ведет к инсулинорезистентности, дислипидемии, АГ, увеличивает риск ИБС, неалкогольной жировой болезни печени [175].

В нашем эксперименте 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 продукцию ряда адипокинов.

Известно, что жировые депо обладают уникальным регенераторным потенциалом, в связи с тем что содержат в стромальной фракции клеток до 20 % МСК [5]. Для проведения иммуногистохимических реакций с целью выявления в тканях мезенхимных стволовых клеток использовали кроличьи моноклональные противокрысиные антитела для выявления экспрессии CD73 (ab 175396), CD90 (ab92574), CD 105 (aЬ231673), для определения пролиферирующих клеток выявляли экспрессию Ki-67(ab 15580).

Оценка воздействия бальнеологических процедур на структуры сальника у экспериментальных животных 1-й и 2-й групп показала, что тестовые воздействия вызывает 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 ФПК, что сопровождается развитием склеротических процессов в сальнике. Во 2-й группе влияние дополнительных грязевых аппликаций вызывает более существенные изменения, а также способствует деформации и сжатию адипоцитов.

В обеих экспериментальных группах отмечается реакция со стороны брюшины в виде ее утолщения за счет увеличения размеров мезотелия и развития склеротических процессов. Подсчет клеток, экспрессирующих маркер пролиферации Ki-67, показал, что в обеих экспериментальных группах происходит уменьшение пролиферативной активности клеток по сравнению с контролем как вокруг сосудов, так и в участках скопления ФПК. В 1-й группе этот показатель практически соответствует контролю, а в группе 2 он снижается в 2 раза соответственно у клеток, располагающихся в адвентициальной оболочке сосудов.

Разнонаправленные результаты получены при определении маркеров, характерных для МСК. Выявлено, что CD-105 у животных как 1-й, так и 2-й группы понижается почти в 2 раза в участках вокруг сосудов и незначительно – в зонах скопления ФПК. С другой стороны, экспрессия CD-90, наоборот, увеличивается в обеих экспериментальных группах примерно в 3 раза по

сравнению с контролем. Известно, что CD-105 является мембранным белком, который не только входит в состав рецепторного комплекса TGF-бета, но и участвует в организации цитоскелета клетки, влияющего на клеточную миграцию и пролиферацию. Снижение экспрессии CD-105, возможно, связано с уменьшением пролиферативной активности ФПК и их предшественников. При этом показатели снижения экспрессии CD-105, как вокруг сосудов, так и в зонах преимущественного выявления ФПК, соответствуют показателям снижения экспрессии Ki-67.

Известно, что экспрессия CD-90 широко распространена в тканях и выявляется не только в МСК, но и в клетках соединительной ткани. Ряд авторов [151, 216] отмечают, что экспрессия данного маркера на фибробластах и ФПК-клетках может в 10 раз превышать таковую на МСК. Для экспрессии CD-105 такая разница не характерна. В наших исследованиях отмечается стимуляция ФПК, что проявляется формированием плотных и многочисленных их скоплений, располагающихся между адипоцитами, вокруг сосудов и под мезотелием.

Образование данных скоплений ФПК у животных 1-й и 2-й групп объясняется влиянием бальнеологических процедур, приводящих к активизации липолиза, наблюдаемого в обеих группах. Усиление липолитических процессов в адипоцитах может быть связано с действием сероводородных ванн на жировую ткань, в результате которого происходит изменение концентрации простагландинов, серотонина и других биологически активных веществ, активизирующих липолитические процессы [18].

Имеются данные, что выделяемые адипоцитами биологически активные вещества оказывают стимулирующее действие на более коммитированных предшественников фибробластов соединительной ткани, вырабатывающих межклеточное вещество соединительной ткани и формирующих таким образом небольшие зоны склероза [171].

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

2-й группы липоматоз и склероз стромы миокарда выражен в большей степени и примерно соответствует контролю. При действии комплекса бальнеологических процедур (сероводородные ванны и ванны вместе с грязевыми аппликациями) у экспериментальных животных отмечается увеличение количества гемокапилляров во всех 4 зонах сердца (см. главу 2) и рост экспрессии CD34, который является маркером не только гемопоэтических стволовых клеток, но и эндотелия капилляров. Во всех зонах сердца отмечается значительное снижение количества клеток, экспрессирующих CD45 (клетки гемопоэтического происхождения) и маркеров МСК – CD73, CD90 и CD105. Снижение экспрессии всех трех маркеров наблюдается в стенке кровеносных сосудов (зона 1) и в средней зоне миокарда (зона 4). В стенке кровеносных сосудов выявляется также уменьшение числа клеток, положительно окрашивающихся на маркер клеточной пролиферации Ki-67.

Корреляционный анализ показал наличие зависимости между количеством пролиферирующих клеток, окрашивающихся на Ki-67, и содержанием в сердце клеток, экспрессирующих CD90, CD73 и CD105, которая по-разному проявляется в разных зонах сердца. Корреляционная зависимость разного характера выявляется и между клетками, экспрессирующими маркеры МСК.

Таким образом, показана возможность липолитического эффекта сероводородных ванн и стимуляции неоангиогенеза на фоне комбинированного воздействия ванн и аппликаций. В то время как высокие уровни $H_2S$ чрезвычайно токсичны, низкие уровни допустимы и обладают потенциальным цитопротекторным действием с противовоспалительным и антиоксидантным действием [86]. $H_2S$ также блокирует выработку воспалительных цитокинов (IL-8, IL-1β, TNF-α, IL-6 и IL-10) и уравновешивает образование АФК и АФА моноцитами человека [139] путем подавления генов, участвующих в путях синтеза этих молекул, а также в ядерной транслокации NF-κβ [140]. Было показано, что воздействие на эндотелиальные клетки доноров $H_2S$ активирует множественные сигнальные пути с установленной ролью в неоваскуляризации. Введение NaHS активирует ось PI-3K/Akt [181], в то время как воздействие $Na_2S$

усиливает фосфорилирование членов пути митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) [внеклеточная регулируемая сигналом киназа (ERK)1/2 и p38)] [181]. Последующие исследования показали, что эндогенно продуцируемый $H_2S$ является ключевым медиатором VEGF-индуцированного ангиогенеза [181]. Этот вывод основан на обнаружении факта, что фармакологическое ингибирование, генетическая делеция или молчание CSE, главного фермента, продуцирующего сероводород в эндотелии, уменьшает миграцию и прорастание эндотелиальных клеток *in vitro*. Этим, по всей видимости, объясняются полученные нами данные.

Клинический этап исследования проводился с участием пациентов АГ и предиабетом. Отбор больных проводился из 150 местных жителей и сотрудников курорта «Ключи». 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, членом-корреспондентом РАН, профессором, главным внештатным специалистом по терапии и общей врачебной практике Минздрава России О.М. Драпкиной 16 февраля 2021 г.

Критерии невключения в исследование представлены ниже.

1. Анамнестические, клинические и инструментальные признаки ишемической болезни сердца (ИБС). 2. ГБ III стадии и АГ 3-й степени (на момент включения в исследование). 3. Наличие сведений о перенесенном ранее остром нарушении мозгового кровообращения и инфаркте миокарда. 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 пациенты делились на 2 группы – получавшие в дополнение к стандартизованной медикаментозной терапии комбинированную сульфидную бальнеотерапию и не получавшие ее.

Включение в исследование местных жителей и персонала, а не отдыхающих на курорте людей, позволило решить проблему, связанную с тем, что в современных бальнеологических исследованиях чаще вынужденно изучается комплексное воздействие лечебных факторов – природных и преформированные, так как пациенты предпочитают получить комплексное лечебное воздействие. В нашем исследовании в качестве тестового воздействия была использована только сульфидная бальнеотерапия, включавшая общие ванны и иловые аппликации на зоны жировых депо.

В исследование были включены пациенты АГ преимущественно II стадии и 1-й степени повышения АД, при этом достижение целевых значений АД в группе наблюдения наблюдалось в 20 % случаев, а в группе сравнения – в 17 %, что говорит о плохом контроле течения АГ. Среди включенных в исследование пациентов преобладали лица с ожирением I и II степени, имеющие коморбидную патологию (средний индекс коморбидности Чарлстона в группе наблюдения и сравнения – 2 (2/3)).

Динамика балльной оценки клинических проявлений, связанных с АГ, и интегрального балла по шкале SF-36 в группах наблюдения и сравнения показала, что у больных АГ и предиабетом сульфидная бальнеопелоидотерапия способствует улучшению качества жизни (прирост интегрального показателя на 18 % через 2 недели, на 10 % через 3 месяца) и уменьшает выраженность субъективных проявлений АГ (уменьшение интегрального балла шкалы оценки клинических проявлений АГ на 25 % через 2 недели и на 13 % через 3 мес.). Данный факт согласуется с результатами других исследователей [86]. Анализ динамики структуры компонентов КЖ выявил, что составляющие, характеризующие физическую сторону КЖ, – физическое функционирование (PF)

и общее состояние здоровья (GH), а также эмоциональную составляющую – жизненная активность (VT), – были выше исходных значений вплоть до 3 месяцев, а компонента психической составляющей КЖ – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE) в течение 2 недель после лечения.

Были проанализированы данные динамики изменения трофологического статуса на основании оценки веса, ИМТ, ОТ и толщины эпикардиального жира (ТЭЖ).

Полученные результаты исследования позволяют говорить об уменьшении объема жировых депо на фоне сульфидной бальнеотерапии. В динамике наблюдения не получено статистически значимых отличий по весу и ИМТ, однако наблюдалось достоверное уменьшение ОТ и ТЭЖ. Данные клинические результаты подтверждают выводы, полученные в проведенном предварительном экспериментальном исследовании на белых крысах, – липолиз в структурах сальника и сердца. Bełtowski и Jamroz-Wi [65] показали, что экспериментально вызванное кратковременное ожирение у крыс увеличивает эндогенную продукцию сероводорода в периваскулярной жировой ткани, в то время как длительное ожирение оказывает противоположный эффект. Эти авторы также отметили, что гипергликемия подавляет путь CSE-$H_2S$ в жировой ткани, и предположили, что дефицит сероводорода может играть роль в воспалительных процессах жировой ткани, связанных с ожирением или метаболическим синдромом. Экзогенный сероводород может вмешиваться в эти процессы, выступая их регулятором. Выявленное уменьшение объема жирового депо клинически важный результат. Так, ТЭЖ рассматривается в качестве маркера висцерального ожирения, который коррелирует с объемом интраабдоминальных депо, выявленных при компьтерной томографии (КТ), и может быть использован для прогноза кардиоваскулярного риска [14]. Эпикардиальное жировое депо является эндокринным органом, способствуя повреждению интимы, синтезу провоспалительных цитокинов, потенцируя системное воспаление, вазоспазм и нестабильность бляшек [80, 180, 185].

Анализ результатов в группе наблюдения и сравнения выявил статистически значимое меньшее значение общего холестерина в крови после проведенного курса сульфидной бальнеотерапии, что может быть связано с влиянием сероводорода на жировую ткань, которая секретирует важные регуляторы метаболизма липопротеинов, такие как липопротеинлипазу, аполипопротеин Е (apoE) и белок-переносчик эфира холестерина (Галанова Ж.М., 2014). Кроме того, современные сведения о наиболее вероятных механизмах гиполипидемического действия пелоидов указывают на ингибирование свободнорадикального окисления липидов, а также активацию нейрогуморальной регуляции обменных процессов (Елизаров Н.А., 2008) [15]. Гиполипидемическое действие сульфидной бальнеотерапии на курорте «Ключи» Пермского края было также продемонстрировано в работе Ю.С. Моржицкой у больных ИБС [25].

Результаты исследования динамики паттерна ростовых и гормональных факторов показали значимое снижение VEGF и лептина, а также увеличение концентрации TGFB1-b на фоне проведенного курса сульфидной бальнеотерапии.

Лептин секретируется адипоцитами и в небольших количествах – тканями желудочно-кишечного тракта, скелетных мышц, плаценты и гипофиза, представляет собой протеин с системным действием, и его мишенью являются аркообразные ядра гипоталамуса, воздействие на которые определяет пищевое поведение. Ингибирование воздействия лептина на гипоталимические зоны может происходить на рецепторном уровне или на уровне сосудов головного мозга за счет воздействия циркулирующих триглицеридов. При угнетении воздействия лептина на клетки-мишени происходит повышение его концентрации в крови, что может вызывать следующие клинические эффекты: повышение симпатической активности, риска артериального тромбообразования (воздействие на тромбоцитарные рецепторы лептина). Гиперлептинемия может вызывать ремоделирование сердца и активировать атерогенез. Помимо воздействия на пищевое поведение, лептин также оказывает влияние и на другие отделы головного мозга, регулирующие функцию щитовидной железы, симпатическую нервную систему и GnR нейроны [149]. Снижение концентрации этого пептида на

фоне сульфидной бальнеотерапии, по всей видимости, можно отнести к 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. VEGF-A может вызывать вазодиляцию через NO-синтетазный путь в эндотелиальных клетках, а также активировать миграцию моноцитов [206]. Данный аутокринный пептид, с одной стороны, выполняет защитную функцию – рост и расширение сосудов, с другой – является маркером функции эндотелия. Снижение концентрации VEGF , полученное в нашем исследовании на фоне сульфидной бальнеотерапии, может быть отражением двух возможных механизмов – уменьшения эндотелиальной дисфункции и изменения секреции этого пептида на фоне увеличения концентрации сероводорода в крови (по принципу обратной связи), т.к. $H_2S$ является ключевым медиатором VEGF-индуцированного ангиогенеза [181].

Трансформирующий фактор роста бета (TGFB1-b) известен как антиатерогенный цитокин, который во многих процессах проявляет плейотропные функции [166, 226]. В сосудистой стенке цитокин выраженно ингибирует миграцию и дифференцировку в гладкомышечные клетки за счет уменьшения цитокин-зависимой экспрессии хемокинов и молекул адгезии, а также выраженно увеличивает продукцию экстрацеллюлярного матрикса с помощью различных типов фибробластов [207]. Кроме того, установлена роль данного цитокина в неоангиогенезе. [98].

В нашем исследовании проанализированы результаты СМАД исходно и в динамике.

Суточный профиль АД исходно и в динамике в группе сравнения достоверно не отличался. Внутригрупповое сравнение в группе наблюдения 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.

Похожие результаты были получены в исследовании пермских авторов [7]. Автором подчеркивалось, что гипотензивный эффект ванн обусловлен их нормализующим воздействием на параметры центральной гемодинамики, наблюдался также и липиднормализующий эффект.

Следует обратить внимание на факт наличия обратных корреляций умеренной силы величины ИМТ и ОТ с показателями СМАД, характеризующими выраженность и стойкость АГ (после лечения). Данный факт говорит о том, что чем больше масса тела и объем жировых депо, тем выраженней снижается АД (дельта изменений) по данным СМАД после сульфидной бальнеотерапии.

Результаты корреляционного анализа показали прямую взаимосвязь ИМТ и ОТ с концентрацией маркеров функционального состояния печени. Взаимосвязь данных маркеров с результатами бальнеологического лечения разнонаправленная. Так, величина АЛТ, общего и прямого билирубина взаимосвязаны напрямую с худшими результатами по коррекции ДАД (через 2 недели бальнеологического лечения), в то же время концентрация альбумина, величина АПТВ коррелируют с лучшими результатами по коррекции САД после бальнеологического лечения.

Величина индекса Чарлстона, характеризующего коморбидность, имеет прямую корреляцию с показателями суточного профиля АД после лечения, отражающими наличие стойкой АГ, что говорит о возможности использования данного показателя как предиктора эффективности бальнеологических процедур.

Концентрация глюкозы имела прямую умеренной силы связь с весом, ИМТ, концентрацией ТГ, ЛПОНП, показателями СМАД, отражающими тяжесть АГ, а также баллом по шкале CIRS.

В нашем исследовании показано, что более высокие значения концентрации ЛПВП были достоверно взаимосвязаны с лучшим исходным профилем СМАД. При этом величина концентрации ЛПВП имела обратную корреляцию с величиной концентрации инсулина и С-пептида, а также с величиной концентрации инсулина после бальнеологического лечения. Остальные показатели липидного спектра значимой корреляции с дельтой изменений параметров СМАД, адипокинов и ростовых факторов не показали.

Обращает на себя внимание тот факт, что все неспецифические маркеры воспаления (количество лейкоцитов, СОЭ, фибриноген), изученные нами, имели обратные корреляции умеренной и сильной величины с параметрами, отражающими тяжесть АГ по данным СМАД после комплексной сульфидной бальнеотерапии. Эти данные согласуются с представленным заключением о взаимосвязи массы тела (ожирение можно рассматривать как причину системного воспаления) и результатов лечения.

Для изучения гемодинамики использовалось 2 метода – ЭхоКГ и ПРКГ в модификации проф. М.А. Зубарева [247, 248].

Метод ЭхоКГ позволял оценить структурные характеристики сердца у пациентов в группе вмешательства и сравнения. В обеих группах преобладали пациенты с концентрическим ремоделированием сердца. В работе И.В. Петуховой (2016) [27], проведенной на курорте «Ключи» Пермского края, изучались гемодинамические эффекты 14- и 21-дневной сульфидной бальнеотерапии у пациентов с изолированной АГ. Было показано, что 21-дневный курс способствует улучшению показателей диастолической функции сердца (по данным ЭхоКГ) вне зависимости от типа кровообращения. При применении 14-дневного курса эффект зависел от типа кровообращения – отсутствие изменений у гиперкинетиков и улучшение параметров гемодинамики по данным ЭхоКГ у пациентов с эукинетическим типом. 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, что делает этих пациентов более тяжелыми с позиции коморбидности, другой причиной может являтся недостаточная длительность лечебного воздействия для появления структурных и функциональных изменений сердца (14-дневный курс).

В связи с этим нами был использован полиреокардиографический метод оценки гемодинамики, показатели которого являются отражением более динамично меняющейся функции сердца. Из всех показателей гемодинамики статистически значимая внутригрупповая динамика выявлена только по показателю конечно-систолического артериального давления (КСАД), связаннрму с податливостью

аорты, которое в группе вмешательства уменьшилось. При межгрупповом сравнении в группе вмешательства отмечено значимое увеличение показателей, характеризующих податливость аорты (МОСО и КСПА) и контрактильность миокарда (МОУИ, ПМИ), а также снижение среднего АД (САД).

Оценка состояния кожной микроциркуляции проводилась методом контактной термометрии. Измерения температуры Т (t) выполнялись посредством прибора «Микротест».

Для рутинного исследования состояния МЦ целесообразно применять доступные и неинвазивные методы, имеющие хорошую чувствительность, специфичность и воспроизводимость [52]. Быстрая и неинвазивная оценка вазомоторной функции эндотелия, основанная на измерении параметров гемодинамики с помощью лазерных, сфигмоманометрических, ультразвуковых допплерографических, пневмо-, фото- или электроплетизмографических методов, а также капилляроскопии наиболее применимы для этой цели [38]. Результаты этих неинвазивных методик коррелируют с данными инвазивных тестов, что подтверждено многочисленными исследованиями [228]. Безусловно, существуют и недостатки этих тестов – сложность качественного выполнения, разнородные протоколы выполнения, необходимость стандартизации, субъективизм в оценке нарушений микроциркуляции и затруднение общей интерпретации результатов исследования при наличии сопутствующих заболеваний или определённых состояний [38]. Одним из ограничений широкого применения методов оценки состояния микроциркуляции является их вариабельность. В связи с этим в нашем исследовании использовался тест со стандартизированным нагревом и последующим охлаждением кожи.

Результаты «Микротеста» 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 отмечались изменения (улучшения) состояния эндотелиального и нейрогенного контуров регуляции микротока [28]. 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 имела прямую корреляцию с параметрами систолического АД, отражающими наличие систолической АГ ночью, что может быть связано с гуморальной активностью эндотелия и вегетативным нейромодулирующим влиянием. Параметр RMSe_I, связанный с функционированием мелких сенсорных немиелинизированных волокон, имел обратную корреляцию с активностью парасимпатической нервной системы ночью. Была выявлена прямая взаимосвязь величины показателя RMSe_II (No-зависимая фаза) с ночным снижением САД и с показателями кардиокинетики по данным ПРКГ.

Показатели микротока, характеризующие его миогенный контур, имели следующие взаимосвязи. Интегральный коэффициент Km имел прямую связь с активностью 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 положительную связь с активностью ПНС и более низкими показателями ночного профиля САД.

Показатели микротока, характеризующие его нейрогенный контур регуляции, имели следующие корреляции. Параметр Kn имел прямую взаимосвязь с СрАД и ОПС по данным ПРКГ и с худшими показателями ночного профиля САД и ДАД (по данным суточного мониторирования АД), 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 взаимосвязь с более низкими значениями САД и ДАД ночью, а также суточной мощностью высокочастотных колебаний, связанных с активностью ПНС.

Подводя итог полученным данным, можно сделать следующие выводы:

1. Активность СНС напрямую связана с величиной Km.

2. Активность ПНС напрямую взаимосвязана с величиной второй фазы реакции на нагрев (NO-зависимая) RMSe_II (эндотелиальный контур) и RMSn_II (нейрогенный контур).

3. Выявлена общая особенность взаимосвязи реакции САД и ДАД в ночные часы с показателями кожного миокротока:

а) ночное снижение САД и ДАД напрямую взаимосвязаны с величиной Ke и Kn;

б) величина ночного снижения САД обратно коррелирует с 1-й фазой реакции на нагрев в эндотелиальном контуре RMSe_I и напрямую –с 2-й фазой реакции RMSm_II (миогенный контур) и RMSn_II (нейрогенный контур).

4. Величина показателей насосной функции сердца отрицательно взаимосвязана с Km (миогенный контур) и Kn (нейрогенный контур) и 1-й фазой реакции на нагрев в миогенном контуре регуляции RMSm_I.

5. Величина показателей кардиокинетической функции сердца положительно коррелирует с величиной 1-й фазы реакции на нагрев в эндотелиальном контуре RMSe_I.

Оценка вегетативного обеспечения проводилась на основании анализа ВРС по данным СМ ЭКГ и вариабельности УО по данным ПРКГ.

Значимых отличий динамики изменений вариабельности сердечного ритма в группах сравнения и вмешательства при анализе СМ ЭКГ не выявлено. Однако исследование Ю.С. Моржицкой [25], также проведенное на данном курорте, показало значимое влияние сульфидной бальнеотерапии на вегетативное обеспечение сердца по данным оценки вариабельности сердечного ритма. После 21-дневного курса сероводородных ванн у больных ИБС и АГ уменьшилось напряжение функционирования надсегментарных центров регуляции сердечно-сосудистой системы и восходящего потока электрической импульсации по симпатическим нервным волокнам, отмечено смещение вегетативного баланса в сторону парасимпатических влияний. 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 (УО) позволил выявить ряд динамических отличий в вегетативном обеспечении работы сердца при применении 14-дневного курса сульфидной бальнеотерапии. В группе вмешательства отмечен рост среднеквадратичного отклонения УО, что, с одной стороны, указывает на усиление автономной регуляции, то есть рост влияния дыхания на ритм сердца, с другой – на суммарный эффект влияния симпатического и парасимпатического отдела вегетативной нервной системы на синусовый узел. При доминировании влияния симпатического отдела его значение уменьшается, а при преобладании воздействия парасимпатического отдела возрастает [4].

Анализ динамики показателей вариабельности УО выявил в группе вмешательства рост максимальной величины вариабельности УО, которая отражает активность гуморального канала регуляции сердечного ритма. При доминировании влияния симпатического отдела вегетативной нервной системы значение данного параметра уменьшается, а при росте парасимпатического возрастает [4].

Еще один параметр вариабельности УО, рост которого отмечен в группе вмешательства, – вариационный размах величины УО. Увеличение вариационного размаха также свидетельствует о росте влияния парасимпатической нервной системы [4].

Межгрупповой анализ в динамике наблюдения выявил в группе вмешательства преобладание математического ожидания УО – средней величины УО в выбранном массиве. Показатель отражает конечный результат регуляторных влияний на сердце и систему кровообращения в целом. Полагают, что он обладает наименьшей изменчивостью среди всех показателей вариабильности УО, так как является одним из наиболее гомеостатируемых параметров организма, и помимо активности вегетативной нервной системы отражает активность гуморального

канала регуляции деятельности сердца. При преобладании влияния парасимпатической вегетативной нервной системы этот показатель возрастает[4].

Таким образом, на фоне сульфидной бальнеопелоидотерапии у пациентов с АГ и предиабетом отмечается рост влияния парасимпатической нервной системы.

Анализ корреляций дельты изменений показателей и исходного со стояния микротока позволил выделить факторы, определяющие эффективность лечения по данным СМАД, изменений гемодинамики и ряда гормональных показателей.

1. Величина Ке обратно взаимосвязана с нормализацией ночного профиля ДАД и снижением инсулина после бальнеологического лечения.
2. RMSe_I прямо коррелирует с активностью СНС днем и обратно – с концентрацией инсулина после тестового воздействия.
3. RMSe_II связана с уменьшением периода релаксации ЛЖ по данным ПРКГ и снижением параметров кардиокинетики после лечения.
4. Величина Км имела прямую корреляцию с неспецифическими параметрами воспаления, мощностью влияний СНС днем, со снижением индекса времени гипертензии по САД днем, ночным снижением САД после лечения.
5. Величина RMSm_I напрямую взаимосвязана с количеством лейкоцитов и активностью СНС ночью после лечения.
6. Значение RMSm_II обратно взаимосвязано с продолжительностью периода релаксации ЛЖ, мощностью СНС ночью и индексом времени гипертензии днем, а также напрямую – с концентрацией лептина в крови после курса лечения.
7. Величина Kn ассоциирована с лучшими параметрами ДАД и САД ночью и величиной концентрации инсулина после лечения.
8. Величина параметра RMSn_I взаимосвязана с более низкими значениями показателей кардиокинетики и насосной функции по данным ПРКГ после бальнеологического лечения.
9. 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.

Проведен корреляционный анализ значений гормональных факторов с показателями суточного профиля АД, вегетативным обеспечением.

Установлена взаимосвязь концентрации лептина и инсулина с вариабельностью ночного САД и ДАД, величина концентрации VEGF связана с увеличением суточной активности СНС, а TGF бета-1 обратно коррелирует с активностью СНС днем, что позволяет подтвердить негативное влияния гиперлептинемии и гиперинсулинемии на регуляцию АД, а также указывает на разнонаправленную взаимосвязь гиперсимпатикотонии и концентрации ряда ростовых факторов – TGF бета-1 и VEGF.

Была выявлена прямая взаимосвязь индекса времени гипертензии САД ночью после лечения с исходной концентрацией инсулина в крови и вариабельности САД днем и концентрацией С-пептида, что указывает на негативное влияние гиперинсулинемии на эффективность коррекции профиля АД после бальнеотерапии.

В целом можно сделать заключение о наличии клинической эффективности сульфидной бальнеотерапии больных АГ и предиабетом, подтвержденной лабораторно-инструментальными данными. Имеется целесообразность в дальнейшем продолжить изучение реакции микротока на бальнеологическое воздействие для разработки и патентования метода прогнозирования ее эффективности.

**Итог.** Экспериментальный этап исследования, выполненный на белых крысах, показал наличие липолитического и регенераторного эффекта от применения сульфидной бальнеопелоидотерапии, что подтверждено липолизом эпикардиального жира и жирового слоя сальника, а также увеличением плотности гемокапилляров в субэпикардиальных слоях миокарда. Полученные в эксперименте результаты послужили основанием для последующего изучения эффектов сульфидной бальнеопелоидотерапии у пациентов с АГ и предиабетом. Применение общих сульфидных ванн и аппликаций иловых сульфидных грязей в течение 2 недель у пациентов с АГ и предиабетом позволило в краткосрочной и среднесрочной перспективе добиться улучшения качества жизни и снижения

симптомности заболевания. Данные субъективные изменения сопровождались улучшением профиля АД по данным суточного мониторирования, податливости артериальной системы на основании данных импедансной ПРКГ, эндотелиального и нейрогенного обеспечения микроциркуляции по результатам термометрии высокого разрешения с применением температурного теста, а также увеличением влияния ПНС на основании оценки импедансометрической вариабельности сердечного выброса. Помимо изменения микро и макрогемодинамики, наблюдалось уменьшение жировых депо – толщины эпикардиального жира и объема талии, а также снижение сывороточной концентрации холестерина в отсутствии достоверных изменений углеводного обмена в краткосрочной перспективе. Данные изменения происходили на фоне уменьшения сывороточной концентрации лептина и VEGF и роста - TGF бета 1. Данный комплексный клинический эффект позволяет рекомендовать применение сульфидной бальнеопелоидотерапии для лечения больных АГ и предиабетом наряду с медикаментозной терапией основанной на клинических рекомендациях.

# 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, температура 36,0 °С, экспозиция 10–15 минут, через день (гидрохимическая формула воды: $M(H_2S+HS)120,0M$ 2,96 $SO_4$ 56 Cl 28 $HCO_3$ 16 Т°- 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 $HCO_3$ 91 $SO_4$ 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 – полиреокардиграфию для контроля эффективности сульфидной бальнеопелоидотерапии у больных артериальной гипертензией и предиабетом.

# СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баланова, Ю.А. Распространенность артериальной гипертонии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования. ЭССЕ-РФ-2) / Ю.А. Баланова, С. А. Шальнова, А. Э. Имаева//Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т. 15, № 4. – С.450-466. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466

2. Бойцов, С. А. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) Десять лет спустя / С.А. Бойцов, О. М. Драпкина, Е. В. Шляхто, А.О. Конради, Ю.А. Баланова, Ю.В. Жернакова, В.А. Метельская, Е.В. Ощепкова, О.П. Ротарь, С.А. Шальнова// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. –Т. 20, № 5. – 3007 с. DOI:10.15829/1728-8800-2021-3007

3. Бородкина, Д.А. Распределение жировых отложений: разгадка кажущегося парадокса ожирения в кардиологии? / Д.А. Бородкина, О.В. Груздева // Ожирение и метаболизм. – 2017. – Т. 14, № 2. – С. 3 – 8.

4. Вариабельность сердечного ритма. Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования// Рабочая группа Европейского Кардиологического Общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии. − 2018.

5. Васильев, В.С. Биологическая характеристика жировой ткани/ В.С. Васильев, Н.Е. Мантурова, С.А. Васильев, Ж.И. Терюшкова// Пластическая хирургия и эстетическая медицина. – 2019. – № 2. – С. 33-42. URL: .https://doi.org/10.17116/plast.hirurgia201902133 (дата обращения 04.10.2023).

6. Верткин, А.Л. Коморбидность/ А.Л. Верткин, М.А. Румянцев, А.С. Скотников// Клиническая медицина. – 2012. – № 10. – С. 4-11.

7. Владимирский, Е.В. Гемодинамические и гормонально-гуморальные механизмы формирования гипертонической болезни и ее амбулаторноая бальнеотерапия//Е.В. Владимирский: дис… д-ра мед. наук. – Пермь, 1994. – 417 с.

8. ВНОК. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца, 2012.

9. Всемирная организация здравоохранения. Определение, диагностика и классификация сахарного диабета и его осложнений: отчет консультации ВОЗ. Ч. 1// Диагностика и классификация сахарного диабета. Женева; 1999.

10. Дедов, И.И. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Г.А. Мельниченко, Н.В. Мазурина, Е.Н. Андреева, И.З. Бондаренко, З.Р. Гусова // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18, №1. – С. 5-99. DOI: https://doi.org/10.14341/omet12714

11. Дедов, И.И. Распространенность сахарного диабета 2-го типа у взрослого населения России (исследование NATION)/ И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Г.Р. Галстян// Сахарный диабет. –2016. – Т. 19, № 2. – С. 104-112. doi: 10.14341/DM2004116-17.

12. Демидова, М.М. Циркадная ритмика показателей вариабельности сердечного ритма у здоровых обследуемых/ М.М. Демидова, В.М. Тихоненко//Вестник аритмологии. – 2001. – № 23. – С. 52-58.

13. Демидова, Т.Ю. Предиабет: современное состояние проблемы и возможности коррекции/ Т.Ю. Демидова, Ю.С. Кишкович// РМЖ. Медицинское обозрение. – 2019. – № 10(II). – С. 60–67.

14. Драпкина, О.М. Толщина эпикардиального жира – «визитная карточка» метаболического синдрома / О.М. Драпкина, Р.Н. Шепель // Ожирение и метаболизм. – 2018. – Т. 15, № 2. – С. 29 – 34.

15. Елизаров, Н. А. Предикторы эффективности санаторно-курортного лечения метаболического синдрома / Н.А. Елизаров //Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2008. – № 3. – С. 31-34.

16. Зубарев, М.А. Дозированная ножная изометрическая нагрузка с полиреокардиографическим контролем в оценке коронарной и миокардиальной недостаточности при ишемической болезни сердца: автореф. дис. … д-ра мед. наук / М.А. Зубарев. – Екатеринбург, 1993. – 40 с.

17. Зуннунов, З.Р. Эффективность и безопасность сероводородного бальнеолечения при ишемической болезни сердца в засушливой зоне/ З.Р. Зуннунов// Терапевт. арх. – 2004. - № 76. - С. 15–18.

18. Кайсинова, А.С. Новые технологии курортного лечения больных с эрозивно-язвенными поражениями органов гастродуоденальной зоны. / А.С. Кайсинова, А.В. Тимофеев, О.В. Сатышев и др. // Физиотер., бальнеол., реабил. – 2010. – № 2. – С. 33-34.

19. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых. Коды по МКБ-10: I10/ I11/ I12/ I13/ I15.Возрастная группа: взрослые. // Российское кардиологическое общество. −2020.

20. Концевая, А. В. Исследование ЭССЕ-РФ: эпидемиология и укрепление общественного здоровья/ А.В. Концевая, С.А. Шальнова, О.М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 224-232. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2987.

21. Крупаткин, А. Значение колебательных процессов в диагностике состояния микроциркуляторно-тканевых систем/ А. Крупаткин// Физиология человека. — 2018. — Т. 44, №. 5. — С. 103–114.

22. Крупаткин, А. Колебания кровотока частотой около 0.1 Гц в микрососудах кожи не отражают симпатическую регуляцию их тонуса/ А. Крупаткин // Физиология человека. – 2009. – Т. 35, № 2. – С. 60–69.

23. Кузнецова, Т.Ю. Стратегии и методы коррекции ожирения и ассоциированного сердечно-сосудистого риска/ Т.Ю. Кузнецова, Г.А. Чумакова, М.А. Дружилов, Н.Г. Веселовская // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 24 (4). – С. 61 – 67.

24. Литвинова, Л.С. Патогенез инсулинорезистентности при метаболическом ожирении / Л.С. Литвинова, Е.В. Кинсулиненкова, И.О.Мазурин // Биомедицинская химия. – 2015. – Т. 61, № 1. – С. 70 – 82.

25. Моржицкая, Ю.С. Эффективность комплексного лечения с применением сероводородных ванн при ишемической болезни сердца в условиях «Курорта

Ключи» /Ю.С. Моржицкая, Е. В. Владимирский, Т. М. Белых // Современная бальнеофизиотерапи. – Пермь, 2005. – С. 66-70.

26. Парандей, О.Р. Вариабельность импедансометрических маркеров ударного объема крови после инфаркта миокарда – новые возможности мониторирования гемодинамики/ О.Р. Парандей, М.А. Зубарев, А.А. Думлер// Российский журнал биомеханики. – 2007. – Т. 11, № 2. – С. 88–92.

27. Петухова, И.В. Эффективность различных по продолжительности и составу курсов сульфидной бальнеопелоидотерапии больных гипертонической болезнью на курорте: дис. ... на соискание степени кандидата медицинских наук / И.В. Петухова. – Пермь, 2014. - 156 с.

28. Подтаев, С.Ю. Способ диагностики нарушений эндотелиального, нейрогенного и миогенного механизмов регуляции тонуса микрососудов и электронный терморегистратор для его осуществления// С.Ю. Подтаев. Опубликовано: 21.08.2018 Бюл. № 24.

29. Рогоза, А.Н. Суточное мониторирование артериального давления при гипертонии (Методические вопросы)// А.Н. Рогоза, В.П. Никольский, Е.В. Ощепкова, О.Н. Епифанова, Н.К. Рунихина., В.В. Дмитриев. – 2017. – 37 с.

30. Российское кардиологическое общество. Российское научное медицинское общество терапевтов. Антигипертензивная лига. Организация содействия развитию догоспитальной медицины «Амбулаторный врач». Ассоциация клинических фармакологов. «Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний» (национальные клинические рекомендации). − СПб., 2017.

31. Сагайдачный, А. Окклюзионная проба: методы анализа, механизмы реакции, перспективы применения / А. Сагайдачный // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2018. — Т. 17, № 3. — С. 5–22.

32. Скедина, М. Исследование церебральной гемодинамики и периферической микроциркуляции при проведении пассивной постуральной ортостатической пробы / М.Скедина, А.Ковалева, Н. Дегтеренкова // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. − 2018. − Т. 17, № 3. − С. 115– 119.

33. Станкевич, А. Функциональные пробы в оценке резервных возможностей кровотока у спортсменов / А. Станкевич, А. Ахапкина, И. Тихомирова // Ярославский педагогический вестник. − 2013. − Т. 3, № 4. − С. 56-62.

34. Титов, В.Н. Функциональное различие висцеральных жировых клеток и подкожных адипоцитов / В.Н. Титов // Клиническая медицина. – 2015. – № 93 (2). – С. 14 – 23.

35. Усанов, Д.А. Оценка функционального состояния кровеносных сосудов по анализу температурной реакции на окклюзионную пробу / Д.А. Усанов, А. В. Скрипаль, АА Протопопов // Саратовский научно-медицинский журнал. − 2009. − Т. 5, № 4. − С. 56-64.

36. Чумакова, Г.А. Висцеральное ожирение как глобальный фактор сердечно-сосудистого риска / Г.А. Чумакова, Т.Ю. Дружилова, М.А. Дружилов, Н.Г. Веселовская // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 23 (5). – С. 7–14.

37. Чумакова, Г.А. Методы оценки висцерального ожирения в клинической практике / Г.А. Чумакова, Н.Г. Веселовская // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 4 (132). – С. 89 – 96.

38. Шабров, А.В. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине / А.В. Шабров, А.Г. Апресян, А.Л. Добкес// Рациональная фармакотерапия в кардиологии. − 2016. − Т. 12, № 6. − С. 67-72.

39. Шальнова, С. А. Эпидемиологический мониторинг как инструмент планирования программ профилактики хронических неинфекционных заболеваний и факторов риска/ С. А.Шальнова, А. В.Концевая, Ю. А. Карпов // Профилактическая медицина. – 2012 – Т. 15, № 6. − С. 64-68.

40. Шестакова, М.В. Российское многоцентровое скрининговое исследование по выявлению недиагностированного сахарного диабета 2-го типа у пациентов с сердечно-сосудистой патологией/ М.В. Шестакова, И.Е. Чазова, Е.А. Шестакова// Сахарный диабет. − 2016. – Т. 19, № 1. − С. 24–29. DOI:10.14341/DM7765

41. Шестакова, М.В. Диагностика, лечение и диспансерное наблюдение пациентов с предиабетом в условиях первичной медико-санитарной помощи// М.В. Шестакова, О.М. Драпкина, И.Г. Бакулин. − М.: ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, 2021. − 40 с.

42. Шестакова, М.В. Российское многоцентровое скрининговое исследование по выявлению недиагностированного сахарного диабета 2-го типа у пациентов с сердечно-сосудистой патологией/ М.В. Шестакова, И.Е.Чазова, Е.А. Шестакова// Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19, № 1. – С. 24–29. DOI:10.14341/DM7765

43. Шишко, Е.И. Нарушения эндокринной регуляции при заболеваниях, связанных с инсулинорезистентностью / Е.И. Шишко, Т.В. Мохорт, Е.Г. Мохорт // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. – 2016. – № 5. − С. 76 – 81.

44. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). – 2018.

45. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)//European Heart Journal.- 2019. – P. 1-69.

46. ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // European Heart Journal. – 2021. − № 42. – P. 3227-3337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484

47. Abdel-Latif, R. NF-κB Pathway Underlies the Protective Effect of the Sulfide Salt Against Liver Toxicity/ R. Abdel-Latif, G.H. Heeba, SO. Hassanin, S. Waz, A.Amin // Front Pharmacol. − 2022. – Vol. 13. – P. 850066. DOI: 10.3389/fphar.2022.850066. eCollection 2022

48. Adela, H. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture / H. Adela, B. H. Frank // Pharmacoeconomics. – 2015. – № 33 (7). – P. 673 – 689.

49. Alcantara, J.M.A. Associations between Intra-Assessment Resting Metabolic Rate Variability and Health-Related Factors/ J.M.A. Alcantara, F.J. Osuna-Prieto, A.Plaza-Florido // Metabolites. – 2022. – Vol. 12(12). – P. 1218. DOI: 10.3390/metabo12121218

50. Aleksandrin, V.V. Application of wavelet analysis to detect dysfunction in cerebral blood flow autoregulation during experimental hyperhomocysteinaemia/ V.V. Aleksandrin, A.V. Ivanov, E.D. Virus, P.O. Bulgakova, A.A.Kubatiev // Lasers Med Sci. − 2018 Aug. – Vol. 3(6). – P.1327-1333. DOI: 10.1007/s10103-018-2485-x

51. Aleksiev, T. Application of a novel finger temperature device in the assessment of subjects with Raynaud's phenomenon/ T. Aleksiev, Z. Ivanova, H. Dobrev, N.Atanasov// Skin Res Technol. − 2021. – Vol. 27(6). – P.1110-1115. DOI: 10.1111/srt.13070

52. Alexander, Y. Endothelial function in cardiovascular medicine: a consensus paper of the European Society of Cardiology Working Groups on Atherosclerosis and Vascular Biology, Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Coronary Pathophysiology and Microcirculation, and Thrombosis/ Y. Alexander, E. Osto, A. Schmidt-Trucksäss [et al.] // Cardiovasc Res. – 2021. – Vol. 117(1). – P. 29-42. DOI: 10.1093/cvr/cvaa085

53. Ambrosino, P. Is It All about Endothelial Dysfunction? Focusing on the Alteration in Endothelial Integrity as a Key Determinant of Different Pathological Mechanisms/ P. Ambrosino, SE. D'Anna, G Grassi, M. Maniscalco // Biomedicines. – 2022. – Vol. 10(11)/ – P. 2757. DOI: 10.3390/biomedicines10112757

54. American Diabetes Association 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical Care in Diabetes-2019 //Diabetes Care. – 2019. − Vol. 42. – S. 13–28.

55. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2019 // Diabetes Care. – 2019. – Vol. 42. – P. 1-193.

56. Anderson, C.P. Assessing pulse transit time to the skeletal muscle microcirculation using near-infrared spectroscopy/ C.P Anderson, S.Y Park // J. Appl Physiol (1985). – 2022. – Vol. 133(3). – P. 593-605. DOI: 10.1152/japplphysiol.00173.2022

57. Anderson, G.K. The potential therapeutic benefits of low frequency haemodynamic oscillations/ G.K. Anderson, C.A. Rickards // J. Physiol. – 2022. –Vol. 600(17). – P. 3905-3919. DOI: 10.1113/JP282605

58. Avtaar Singh, S.S. Pathophysiology and Outcomes of Endothelium Function in Coronary Microvascular Diseases: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials and Multicenter Study/ S.S. Avtaar Singh, F. Nappi // Biomedicines. – 2022. – Vol. 10(12). – P. 3010. DOI: 10.3390/biomedicines10123010

59. Bai, X. The Functional Role of Hyperpolarization Activated Current (I f) on Cardiac Pacemaking in Human vs. in the Rabbit Sinoatrial Node: A Simulation and Theoretical tudy/ X. Bai, K. Wang, MR. Boyett, JC. Hancox, H. Zhang// Front Physiol. − 2021. − Vol. 12. – P. 582037. DOI: 10.3389/fphys.2021.582037

60. Bandrivskyy, A. Wavelet phase coherence analysis: Application to skin temperature and blood flow / A. Bandrivskyy, A. Bernjak, P. McClintock, A. Stefanovska // Cardiovascular Engineering: An International Journal. − 2004. − Vol. 4, № 1. − P. 89–93.

61. Barbarash, O.L. Prediabetes as an interdisciplinary problem: definition, risks, approaches to the diagnostics and prevention of type 2 diabetes and cardiovascular complications/ O.L Barbarash. //Russian Journal of Cardiology. – 2019. – № 4. – P. 67-78.

62. Barry, E. Efficacy and effectiveness of screen and treat policies in prevention of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of screening tests and interventions/ E. Barry, S. Roberts, J. Oke, S. Vijayaraghavan, R. Normansell, T. Greenhalgh// BMJ. – 2017. –P. 356-363.

63. Barthelemy, J.C. Targeting autonomic nervous system as a biomarker of well-ageing in the prevention of stroke/ J.C. Barthelemy, V. Pichot, D. Hupin, M. Berger, S. Celle, L Mouhli// Front Aging Neurosci. − 2022. − Vol. 14. – P. 969352. DOI: 10.3389/fnagi.2022.969352

64. Bathaie, S.Z. Effect of hot tub on serum Hsp70 levels and its benefit in diabetic rats: a preliminary report/ S.Z Bathaie, A. Jafarnejad, S. Hosseinkhani, M. Nakhjavani// Int. J. Hyperth. – 2010. – Vol. 26. − P. 577–585.

65. Bełtowski, J. Hydrogen sulfide in pharmacology and medicine—an update/ J.Bełtowski// Pharmacological Reports. – 2015. –Vol. 67(3). – P.647–658. DOI: 10.1016/j.pharep.2015.01.005

66. Biryukova, E. V. Prediabetes is a multidisciplinary problem: what a clinician should be aware of?/ E. V. Biryukova, S. V. Podachina, I. Ya. Selezneva //Treatment and prevention. – 2020. – Vol. 10, № 3. – P. 67-78.

67. Bracewell, R. The Fourier Transform and its applications. – McGraw-Hill Electrical and Electronic Engineering Series// R. Bracewell. – New York, 1965. – 616 p.

68. Braga, P.C. Free radical scavenging activity of sulphurous water investigated by electron paramagnetic resonance (EPR) spectroscopy/ P.C. Braga, M.dal Sasso, M. Culici, M.Falchi, A.Spallino, J.Nappi// Exp. Lung Res. – 2012. – Vol. 38. – P. 67–74.

69. Brannick, B. Prediabetes and Cardiovascular Disease: Pathophysiology and Interventions for Prevention and Risk Reduction/ B. Brannick, S. Dagogo-Jack// Endocrinol Metab Clin North Am. – 2018. – Vol. 47(1). – P. 33-50. DOI: 10.1016/j.ecl.2017.10.001

70. Calabrese, E.J. Hormesis: A potential strategic approach to the treatment of neurodegenerative disease. / E/J. Calabrese, M/P. Mattson, G. Dhawan, R. Kapoor, V. Calabrese, J. Giordano// International Review of Neurobiology. – 2020. – Vol. 155. – P. 271-301. DOI: 10.1016/Bs.Irn.2020.03.024

71. Calabrese, E.J. Hormesis is central to toxicology, pharmacology and risk assessment/ EJ. Calabrese// Hum Exp Toxicol. - 2010. –Vol. 29, №.4.-P.249-261. doi: 10.1177/0960327109363973. PMID: 20332169.

72. Calabrese, E.J. Terminology of the biological response to stress: combining the concepts of adaptive response and stress preconditioning within the hormetic dose response/ E.J. Calabrese, K.A. Bachmann, A.J. Bailer [et al.] // Toxicol. App. Pharmacol. – 2007. – Vol. 222. – P. 122–128.

73. Carbajo, J.M. Sulphurous Mineral Waters: New Opportunities for Health. Evidence/ J.M. Carbajo, F. Maraver// Add-on based. Altern. Med. – 2017. – Vol. 2017. – P. 8034084.

74. Castelli, L. Sleep and spa therapies: What is the role of balneotherapy associated with exercise? A systematic review/ L. Castelli, L. Galasso, A. Mulè [et al.] // Front Physiol. – 2022. – Vol. 13. – P. 964232. DOI: 10.3389/fphys.2022.964232

75. Chacianastasiou, A. $H_2S$ donor cardioprotection: nitric oxide-dependent and non-nitric oxide-dependent mechanisms/ A. Chacianastasiou, S.I. Bibli, I.Andreadu, P. Efentakis // J. Pharmacol. Exp. ter. – 2016. – Vol. 358. – P. 431-440. DOI. org/10.1124/jpet.116.235119

76. Chahine, Y. Epicardial adipose tissue is associated with left atrial volume and fibrosis in patients with atrial fibrillation/ Y. Chahine, B. Askari-Atapour, KT. Kwan, CA. Anderson// Front Cardiovasc Med. – 2022. – Vol. 9 – P. 1045730. DOI: 10.3389/fcvm.2022.1045730

77. Charkoudian, N. Mechanisms and modifiers of reflex induced cutaneous vasodilation and vasoconstriction in humans / N.Charkoudian // Journal of Applied Physiology. – 2010. – Vol. 109. – № 4. – P. 1221–1228.

78. Charkoudian, N. Skin blood flow in adult human thermoregulation: how it works, when it does not, and why // N.Charkoudian / Mayo clinic proceedings. – Vol. 78(5). – 2003. – P. 603–612.

79. Charnigo, R. Obesity paradox in heart failure: statistical artifact, or impetus to rethink clinical practice? / R. Charnigo, M. Guglin // Heart Fail Rev. – 2017. – № 22 (1). – P. 13 – 23.

80. Cheładze, P. The Importance of the Assessment of Epicardial Adipose Tissue in Scientific Research/ P. Cheładze, A. Martuszewski, R. Poręba, P.Gać// J. Clin. Med. – 2022. – Vol. 11(19). – P. 5621. DOI: 10.3390/jcm11195621

81. Cheładze, P. The Importance of the Assessment of Epicardial Adipose Tissue in Scientific Research// P. Cheładze, A. Martuszewski, R. Poręba, P.Gać// J. Clin. Med. – 2022. – Vol. 11(19). – P. 5621. DOI: 10.3390/jcm11195621

82. Cheleschi, S. A comprehensive analysis to understand the mechanism of action of balneotherapy: why, how, and where they can be used? Evidence from in vitro studies performed on human and animal samples/ S. Cheleschi, I. Gallo, S.Tenti// Int J. Biometeorol. – 2020. – Vol. 64(7). – P. 1247-1261. DOI: 10.1007/s00484-020-01890-4

83. Ciplak, M. The vasodilatory response of skin microcirculation to local heating is sub ject to desensitization / M. Ciplak, A. Pasche, A.L. Heim [et al.] // Microcirculation. – 2009. – Vol. 16, № 3. – P. 265–275.

84. Comas, F. The Impact of $H_2S$ on Obesity-Associated Metabolic Disturbances/ F. Comas, J.M. Moreno-Navarrete// Antioxidants (Basel). − 2021. –Vol. 10(5) – P. 633. DOI: 10.3390/antiox10050633

85. Cortez, M.M. Low-frequency facial hemodynamic oscillations distinguish migraineurs from non-headache controls/ M.M. Cortez, J.J. Theriot, N.A. Rea, F.E. Gowen, K.C.Brennan// Cephalalgia Rep. – 2019. – Vol. 2. – P. 101177/2515816319888216. DOI: 10.1177/2515816319888216

86. Costantino, M. Hydropinotherapy with Sulphurous Mineral Water as Complementary Treatment to Improve Glucose Metabolism, Oxidative Status, and Quality of Life/ M. Costantino, V. Conti, G. Corbi, A. Filippelli// Antioxidants (Basel). – 2021. – Vol. 10(11). – P. 1773. DOI: 10.3390/antiox10111773

87. Cracowski, J.L. Human Skin Microcirculation// J.L. Cracowski, M. Roustit// Compr Physiol. – 2020. – Vol. 10(3). – P.1105-1154. DOI: 10.1002/cphy.c190008

88. Cuevasanta, E. Possible molecular basis of the biochemical effects of cysteine-derived persulfides/ E. Cuevasanta, D. Benchoam, J.A. Semelak [et al.] // Front Mol Biosci. – 2022. –Vol. 9. – P. 975988. DOI: 10.3389/fmolb.2022.975988

89. Curcic, I.B. Obesity Paradox in Chronic Liver Diseases: Product of Bias or a Real Thing? / I.B. Curcic, M.C. Berkovic, L. Kuna [et al.] // J. Clin. Transl. Hepatol. – 2019. – Vol. 7(3). – P. 275-279. DOI: 10.14218/JCTH.2019.00029

90. Del Pozzi, A.T. The effect of heating rate on the cutaneous vasomotion responses of forearm and leg skin in humans / A.T. Del Pozzi, J.T. Miller, G.J. Hodges // Microvascular Research. – 2016. – Vol. 105. – P. 77–84.

91. Donini, L.M. Obesity or BMI Paradox? Beneath the Tip of the Iceberg.// L.M. Donini, A. Pinto, A.M. Giusti, A. Lenzi, E. Poggiogalle// Front Nutr. – 2020. –Vol. 7. – P. 53. DOI: 10.3389/fnut.2020.00053

92. Du, J. Endogenous $H_2S$ is implicated in spontaneous hypertension/ J. Du, H. Yan, C. Tang// Beijing Da Xue Xue Bao. – 2003. –Vol. 35. – P. 102.

93. Dubin, A. Monitoring peripheral perfusion and microcirculation/ A. Dubin, E. Henriquez, G.Hernández// Curr Opin Crit Care. – 2018. – Vol. 24(3). – P.173-180. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000495

94. Elagizi, A. An Overview and Update on Obesity and the Obesity Paradox in Cardiovascular Diseases / A. Elagizi, S. Kachur, C.J. Lavie // Prog Cardiovasc Dis. – 2018. – № 61 (2). – P. 142 – 150.

95. Eszter, N. Clinical importance of epicardial adipose tissue / N. Eszter, Jermendy Adam L., M. Bela // Arch Med Sci. – 2017 – № 13 (4). – P. 864 – 874.

96. Fernandez-Gonzalez, M. Therapeutic Benefits of Balneotherapy on Quality of Life of Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review// M. Fernandez-Gonzalez, C. Fernandez-Lao, L. Martin-Martin [et al.] // Int J. Environ Res. Public. Health. – 2021. – Vol. 18(24). – P. 13216. DOI: 10.3390/ijerph182413216

97. Ferrara, N. The biology of VEGF and its receptors / N. Ferrara, H. P. Ferrara, H.P Gerber, J. LeCouter// Nat Med. – 2003. – Vol. 9(6). – P. 669-676. DOI: 10.1038/nm0603-669. PMID: 12778165

98. Ferrari, G. Transforming growth factor-beta 1 (TGF-β1) induces angiogenesis through vascular endothelial growth factor (VEGF)-mediated apoptosis / G. Ferrari // J. Cell. Physiol. – 2009. – Vol. 2019. – № 2. – P. 449–458.

99. Ferreira, J. Alternative sites of echocardiographic epicardial fat assessment and coronary artery disease/ J. Ferreira, R. Martins, S. Monteiro, R. Teixeira, L.Gonçalves// J. Ultrasound. – 2022. – Vol. 25(2). – P.177-184. DOI: 10.1007/s40477-021-00598-4.

100. Filho, R.R. Assessment of the peripheral microcirculation in patients with and without shock: a pilot study on different methods/ R.R. Filho, R.C. de Freitas Chaves, M.S.C. Assunção, A.S. Neto, F.M. De Freitas// J. Clin. Monit. Comput. – 2020. – Vol. 34(6). – P. 1167-1176. DOI: 10.1007/s10877-019-00423-8

101. Flegal, K.M. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta–analysis / K.M. Flegal, B.K. Kit, H. Orpana, B.I. Graubard // JAMA. – 2013. – № 309 (1). – P. 71 – 82.

102. Forestier, R. The modern role of spa therapy in rheumatology// R.Forestier, F.B. Erol-Forestier, A. Frankon//Jt. Bone Spine. – 2018. –Vol. 84. – P. 9–13.

103. Fuchs, D. The association between diabetes and dermal microvascular dysfunction non-invasively assessed by laser Doppler with local thermal hyperemia: a systematic review with meta-analysis/ D. Fuchs, PP. Dupon, LA. Schaap, R.Draijer// Cardiovasc Diabetol. – 2017. –Vol. 16(1). – P. 11. DOI: 10.1186/s12933-016-0487-1

104. Gálvez, I. Balneotherapy, Immune System, and Stress Response: A Hormetic Strategy?/ I. Gálvez, S. Torres-Piles, E.Ortega-Rincón// Int J. Mol. Sci. – 2018. – Vol. 19(6). – P. 1687. DOI: 10.3390/ijms19061687

105. Gambari, L. Hydrogen Sulfide in Bone Tissue Regeneration and Repair: State of the Art and New Perspectives/ L. Gambari, B. Grigolo, F.Grassi //Int J. Mol. Sci. – 2019. – Vol. 20(20). – P. 5231. DOI: 10.3390/ijms20205231

106. Giri Ravindran, S. The Obesity Paradox in Chronic Heart Disease and Chronic Obstructive Pulmonary Disease/ S. Giri Ravindran, D. Saha, I. Iqbal, S. Jhaveri, C. Avanthika, M.S. Naagendran, L.D. Bethineedi, T. Santhosh//Cureus. – 2022. – Vol. 14(6). – P. e25674. DOI: 10.7759/cureus.25674

107. Girkantaite, Z. Laser Doppler flowmetry evaluation of skin microvascular endothelial function in patients with metabolic syndrome/ Z. Girkantaite, A. Laucyte-Cibulskiene, L. Ryliskyte, A. Juceviciene, J.Badariene// Microvasc Res. – 2022. – Vol. 142. – P. 104373. DOI: 10.1016/j.mvr.2022.104373

108. Gooding, K.M. Maximum skin hyperaemia induced by local heating: possible mechanisms / K.M Gooding, M.M. Hannemann, J.E Tooke [et al.] // Journal of vascular research. – 2006. – Vol. 43, № 3. – P. 270–277.

109. Grossman, P. A comparison of three quantification methods for estimation of respiratory sinus arrhythmia/ P. Grossman, J. Van Beek, C.Wientjes// Psychophysiology. – 1990. – Vol. 27. – P. 702-714.

110. Guven, G. Microcirculation: Physiology, Pathophysiology and Clinical Application/ G. Guven, MP. Hilty, C.Ince// Blood Purif. – 2020. – Vol. 49(1-2). – P.143-150. DOI: 10.1159/000503775

111. Hatami, N. Cystathionine β-synthase as novel endogenous regulator of lymphangiogenesis via modulating VEGF receptor 2 and 3/ N. Hatami, C Büttner, F. Bock [et al.] // Commun Biol. − 2022. – Vol. 5(1). – P. 950. DOI: 10.1038/s42003-022-03923-7

112. Hilton, C. Role of developmental transcription factors in white, brown and beige adipose tissues / C. Hilton, F. Karpe, K.E. Pinnick // Biochim Biophys Acta. – 2015. – Vol. 1851. – P. 686 – 696.

113. Hodges, G. Noninvasive examination of endothelial, sympathetic, and myogenic contributions to regional differences in the human cutaneous microcirculation / G.Hodges, A. T. D. Pozzi // Microvascular Research. – 2014. – Vol. 93. – P. 87–91.

114. Hodges, G.J. The involvement of heating rate and vasoconstrictor nerves in the cutaneous vasodilator response to skin warming / G.J. Hodges, W.A. Kosiba, K. Zhao, J.M. Johnson // American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology. – 2009. – Vol. 296, № 1. – P. H51– H56.

115. Horwich, T.B. Obesity and the Obesity Paradox in Heart Failure / T.B. Horwich, G.C. Fonarow, A.L. Clark // Prog Cardiovasc Dis. – 2018. – № 61(2). – P. 151 – 156.

116. Hostalek, U. Global epidemiology of prediabetes - present and future perspectives/ U. Hostalek// Clinical Diabetes and Endocrinology. – 2019. – Vol. 5. – P. 5. URL: https://doi.org/10.1186/s40842-019-0080-0 (accessed: 04.10.2023).

117. Howell, C.R. Body Composition and Mortality in Mexican American Adults: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey / C.R. Howell, T. Mehta, K. Ejima, K.K. Ness // Obesity (Silver Spring). – 2018. – № 26 (8). – P. 1372 – 1380.

118. Hussain Lodhi, A. Role of Oxidative Stress and Reduced Endogenous Hydrogen Sulfide in Diabetic Nephropathy/ A. Hussain Lodhi, FU Ahmad, K Furwa, A.Madni// Drug Des Devel Ther. – 2021. – Vol.15. – P. 1031-1043. DOI: 10.2147/DDDT.S291591

119. Iciek, M. Reactive sulfur species and their significance in health and disease/ M. Iciek, A. Bilska-Wilkosz, M. Kozdrowicki, M.Górny// Biosci Rep. – 2022. – Vol. 42(9). – P. BSR20221006. DOI: 10.1042/BSR20221006

120. Irisawa, H. Cardiac pacemaking in the sinoatrial node/ H. Irisawa, H.F. Brown, W.R. Giles// Physiol Rev. – 1993. –Vol. 73. –P. 197-227.

121. Józwa, R. HbA1c Screening for Diabetes in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Worthwhile Test or a Pitfall?/ R. Józwa, M. Bryśkiewicz, K. Safranow, L.Majkowska// J. Clin. Med. – 2021. – Vol.10(19)/ – P. 4334. DOI: 10.3390/jcm10194334

122. Kabootari, M. Long term prognostic implication of newly detected abnormal glucose tolerance among patients with stable cardiovascular disease: a population-based cohort study/ M. Kabootari, S. Asgari, SM. Ghavam, H. Abdi, F. Azizi, F.Hadaegh// J Transl Med. – 2021. – Vol. 19. – P. 277. DOI: 10.1186/s12967-021-02950-y

123. Kamshilin, A.A. Novel Method to Assess Endothelial Function via Monitoring of Perfusion Response to Local Heating by Imaging Photoplethysmography/ A.A. Kamshilin, V.V. Zaytsev, A.V. Belaventseva [et al.] // Sensors (Basel). – 2022. – Vol. 22(15). – P. 5727. DOI: 10.3390/s22155727

124. Kaneko, I. Sensing of Microvascular Vasomotion Using Consumer Camera/ I. Kaneko, Y. Yoshida, E. Yuda, J.Hayano// Sensors (Basel). – 2021. – Vol. 21(18). – P. 6256. DOI: 10.3390/s21186256

125. Kavanagh, K. Effect of hot hydrotherapy on muscle HSP70 and glucose metabolism in old and young monkeys/ K. Kavanagh, A.T. Davis, K.A. Jenkins; D.M. Flynn// Cellular stress chaperones. − 2016. – Vol. 21. – P. 717–725.

126. Kellogg, J. In vivo mechanisms of cutaneous vasodilation and vasoconstriction in humans during thermoregulatory challenges / J. Kellogg, L. Dean // Journal of applied physiology. — 2006. — Vol. 100, № 5. – P. 1709–1718.

127. Khattak, S. Hydrogen Sulfide Biology and Its Role in Cancer/ S. Khattak, M.A. Rauf, N.H. Khan [et al.] // Molecules. – 2022. – Vol. 27(11). – P. 3389. DOI: 10.3390/molecules27113389

128. Kingma, C.F. Relation between finger cold-induced vasodilation and rewarming speed after cold exposure/ C.F. Kingma, I.I. Hofman, H.A.M.Daanen// Eur. J. Appl. Physiol. – 2019. – Vol. 119(1). – P. 171-180. DOI: 10.1007/s00421-018-4012-y

129. Knudsen, J.S. Changes in type 2 diabetes incidence and mortality associated with introduction of HbA1c as diagnostic option: A Danish 24-year population-based study/ J.S. Knudsen, S.S. Knudsen, A. Hulman [et al.] // Lancet Reg Health Eur. – 2022. –Vol. 14. – P. 100291. DOI: 10.1016/j.lanepe.2021.100291

130. Kolluru, G.K. Sulfide regulation of cardiovascular function in health and disease/ G.K. Kolluru, R.E. Shackelford, X. Shen, P Dominic, C.G.Kevil// Nat Rev Cardiol. – 2022. – Vol. 1. – P. 17. DOI: 10.1038/s41569-022-00741-6

131. Koster, A. Fat distribution and mortality: the AGES-Reykjavik study / A. Koster, R. Murphy, G. Eiriksdottir [et al.] // Obesity (Silver Spring). – 2015. – № 23 (4). – P. 893 – 897.

132. Kovacic, D. Total plasma sulfide in congestive heart failure/ D. Kovacic, N. Glavnik, M. Marinsek, P. Zagozen, K. Rovan, T. Goslar, T. Mars, M. Podbregar//J. Card. Fail. – 2012. – Vol. 18. – P. 541-548. URL: https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2012.04.011(accessed: 04.10.2023).

133. Kowalczyk-Bołtuć, J. Effect of Exogenous Hydrogen Sulfide and Polysulfide Donors on Insulin Sensitivity of the Adipose Tissue/ J. Kowalczyk-Bołtuć, K. Wiórkowski, J. Bełtowski// Biomolecules. − 2022. − Vol. 12(5). – P. 646. DOI: 10.3390/biom12050646

134. Krause, M. Heat shock proteins and heat therapy in type 2 diabetes: pros and cons/ M. Krause, M.S. Ludwig, T.G. Heck, H.K. Takahashi// Curr. Opin. Clin. − Nutr. Metab. Care. − 2015. − Vol. 18. − P. 374–380.

135. Larry A., Tucker. Fiber Intake and Insulin Resistance in 6374 Adults: The Role of Abdominal Obesity / Tucker Larry A. // Nutrients. – 2018. – № 10 (2). – P. 237 – 245.

136. Lemne, C. Mental stress induces different reactions in nutritional and thermoregulatory human skin microcirculation: a study in borderline hypertensives and normotensives. / C. Lemne, U.De Faire, B.Fagrell // Journal of human hypertension. − 1994. − Vol. 8, № 8. − P. 559–563.

137. Li, C. Obesity Paradox of All-Cause Mortality in 4,133 Patients Treated with Coronary Revascularization/ C. Li, D. Han, F. Xu [et al.] // J. Interv. Cardiol. − 2021. – Vol. 18 – P. 3867735. DOI: 10.1155/2021/3867735

138. Li, H. Mediation of exogenous hydrogen sulfide in recovery of ischemic post-conditioning-induced cardioprotection via down-regulating oxidative stress and up-regulating PI3K/Akt/GSK-3β pathway in isolated aging rat hearts/ H. Li, Y. Wang, C. Wei, S. Bai// Cell Biosci. − 2015. – Vol. 5. – P. 11. DOI: 10.1186/s13578-015-0003-4

139. Li, M. Hydrogen Sulfide: a Novel Immunoinflammatory Regulator in Rheumatoid Arthritis/ M. Li, J.C. Mao, Y.Z. Zhu//Adv Exp Med Biol. – 2021. – Vol. 1315. – P. 161-179. DOI: 10.1007/978-981-16-0991-6_7

140. Li, M. Sp1 S-Sulfhydration Induced by Hydrogen Sulfide Inhibits Inflammation via HDAC6/MyD88/NF-κB Signaling Pathway in Adjuvant-Induced Arthritis/ M. Li, W. Hu, R. Wang [et al.] // Antioxidants (Basel). − 2022. – Vol. 11(4) − P. 732. DOI: 10.3390/antiox11040732

141. Li, W. Microvascular Phenotyping in the Maastricht Study: Design and Main Findings, 2010-2018/ W. Li, MT. Schram, BM. Sörensen, MJM. van Agtmaal//Am J. Epidemiol. − 2020. − Vol. 189(9). − P.873-884. DOI: 10.1093/aje/kwaa023

142. Li, X. Vildagliptin Attenuates Myocardial Dysfunction and Restores Autophagy via miR-21/SPRY1/ERK in Diabetic Mice Heart/ X. Li, C. Meng, F. Han [et al.] // Front Pharmacol. − 2021. – Vol. 12 − P. 634365. DOI: 10.3389/fphar.2021.634365

143. Lin, Q. The Role of Hydrogen Sulfide in Plaque Stability/ Q. Lin, B.Geng // Antioxidants (Basel). − 2022. – Vol. 11(12). – P. 2356. DOI: 10.3390/antiox111223656

144. Linn, B.S. Cumulative illness rating scale / B.S. Linn, M.W. Linn, L. Gurel // J. Am Geriatr. Soc. – 1968. – Vol. 16. – P. 622-626.

145. Liu, J. Recent Development of the Molecular and Cellular Mechanisms of Hydrogen Sulfide Gasotransmitter/ J. Liu, F.M. Mesfin, C.E. Hunter, K.R. Olson, W.C. Shelley // Antioxidants (Basel). − 2022. − Vol. 11(9). – P. 1788. DOI: 10.3390/antiox11091788

146. Liu, L. Body Mass Index and New-Onset Atrial Fibrillation in Patients with Acute Myocardial Infarction/ L. Liu, X. Liu, X. Ding, H. Chen, H.Li// Int J. Gen. Med. − 2022. − Vol. 15. – P. 5717-5728. DOI: 10.2147/IJGM.S367868

147. Liu, L. Visceral adipose tissue is more strongly associated with insulin resistance than subcutaneous adipose tissue in Chinese subjects with prediabetes / L. Liu, J. Feng, G. Zhang, X. Yuan // Curr Med Res Opin. – 2018. – № 34 (1). – P. 123–129.

148. Liu, X. Infrared thermal imaging-based skin temperature response during cupping at two different negative pressures/ X. Liu, Y. Wang, Z.Wu// Sci Rep. − 2022. − Vol. 12(1). – P. 15506. DOI: 10.1038/s41598-022-19781-6

149. López-Jaramillo, P. Relationship among the leptin-to-adiponectin ratio, systemic inflammation, and anisocytosis: a plausible pathophysiological mechanism of a novel cardiovascular risk marker/ P. López-Jaramillo// Kardiol Pol. – 2020. –Vol. 78(5). − P. 381-382. DOI: 10.33963/KP.15381

150. Low, D.A. Historical reviews of the assessment of human cardiovascular function: interrogation and understanding of the control of skin blood flow/ D.A. Low, H. Jones, N.T. Cable, L.M. Alexander, W.L.Kenney// Eur. J. Appl. Physiol. − 2020. − Vol. 120(1). − P. 1-16. DOI: 10.1007/s00421-019-04246-y

151. Lupatov, A.Y.U. Comparative analysis ofthe expression of surface markers on fibroblasts and fibroblast-like cells secreted from various human tissues/ A.Y.U. Lupatov, A.S. Vdovin, I.V. Vahrushev, R.A. Poltavceva, K.N. YArygin//. Kletochnye tekhnologii v biologii i medicine. – 2014. – Vol. 4. – P. 221-228.

152. Lv, B. Hydrogen sulfide and vascular regulation - An update/ B Lv, S. Chen, C. Tang, H. Jin, J. Du, Y.Huang // J. Adv. Res. − 2020. – Vol. 27. –P. 85-97. DOI: 10.1016/j.jare.2020.05.007

153. Ma, T. The effect of thermal mineral waters on pain relief, physical function and quality of life in patients with osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis// T. Ma, X. Song, Y. Ma [et al.] // Medicine (Baltimore). − 2021. – Vol. 100(4). – P. e24488. DOI: 10.1097/MD.0000000000024488

154. Macabrey, D. Sodium thiosulfate, a source of hydrogen sulfide, stimulates endothelial cell proliferation and neovascularization/ D. Macabrey, J. Joniová, Q. Gasser, C. Bechelli // Front Cardiovasc Med. − 2022. − Vol. 9. – P. 965965. DOI: 10.3389/fcvm.2022.965965

155. Maccarone, M.C. Can spa rehabilitative interventions play a role for patients suffering from neurodegenerative disorders at the early stages? A scoping review/ M.C. Maccarone, S. Masiero // Int J Biometeorol. − 2022. – Vol. 66(12). − P. 2369-2377. DOI: 10.1007/s00484-022-02369-0

156. Maccarone, M.C. From in vitro research to real life studies: an extensive narrative review of the effects of balneotherapy on human immune response/ M.C. Maccarone, G. Magro, U. Solimene, A. Scanu, S. Masiero// Sport Sci Health. − 2021. − Vol. 17(4). – P. 817-835. DOI: 10.1007/s11332-021-00778-z

157. Madden, C.J. Central nervous system circuits that control body temperature/ C.J. Madden, S.F.Morrison// Neurosci Lett. − 2019. − Vol. 696. − P. 225-232. DOI: 10.1016/j.neulet.2018.11.027

158. Madhvapathy, S.R. Advanced thermal sensing techniques for characterizing the physical properties of skin/ S.R. Madhvapathy, H.M. Arafa, M. Patel [et al.] // Appl Phys. Rev. − 2022. − Vol. 9(4). − P. 041307. DOI: 10.1063/5.0095157

159. Mallat, S.A. Wavelet Tour of Signal Processing, Third Edition: The Sparse Way. − 3rd edition// S.A. Mallat. − Academic Press, 2008. − 832 p.

160. Mao, Y.G. Hydrogen sulfide therapy: a narrative overview of current research and possible therapeutic implications in future/ Y.G Mao, X Chen, Y Zhang, G.Chen// Med Gas Res. − 2020. – Vol. 10(4). – P.185-188. DOI: 10.4103/2045-9912.304225

161. Maraver, F. Vademecum II de Aguas Mineromedicinales Españolas; Editorial Complutense/ F. Maraver, F. Armij // Vademecum II de Aguas Madrid, Spain. − 2010. − P. 13–343.

162. Marche, P. Neurovascular microcirculatory vasodilation mediated by c-fibers and transient receptor potential vanilloid-type-1 channels (trpv 1) is impaired in type 1 diabetes / P. Marche, S. Dubois, P. Abraham [et al.] // Scientific reports. − 2017. − Vol. 7. − P. 44322.

163. Marcinkevics, Z. Remote Photoplethysmography for Evaluation of Cutaneous Sensory Nerve Fiber Function/ Z. Marcinkevics, A. Aglinska, U. Rubins, A.Grabovskis. − Sensors (Basel). − 2021. − Vol. 21(4). – P. 1272. DOI: 10.3390/s21041272

164. Marcoccia, A. Microcirculatory assessment of vascular diseases/ A. Marcoccia, PF. Klein-Weigel, ME. Gschwandtner [et al.] // Vasa. − 2020. − Vol. 49(3). − P. 175-186. DOI: 10.1024/0301-1526/a000851

165. McCarron, J.G. Heterogeneity and emergent behaviour in the vascular endothelium/ J.G. McCarron, C. Wilson, H.R. Heathcote [et al.] // Curr Opin Pharmacol. − 2019. – Vol. 45. – P.23-32. DOI: 10.1016/j.coph.2019.03.008

166. McPherson, R. 2018 George Lyman Duff Memorial Lecture: Genetics and Genomics of Coronary Artery Disease: A Decade of Progress/ R. McPherson // Arterioscler Thromb Vasc Biol. − 2019. − Vol. 39(10). − P. 1925-1937. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.311392

167. Mendelson, A.A. Clinical perspectives on the microcirculation/ A.A Mendelson, F. Lam, S.M. Peirce, W.L. Murfee// Microcirculation. − 2021. − Vol. 28(3). – P. e12688. DOI: 10.1111/micc.12688

168. Mishra, S.K. Therapeutic Antiaging Strategies/ S.K. Mishra, V. Balendra, J. Esposto [et al.] // Biomedicines. − 2022. − Vol. 10(10). – P. 2515. DOI: 10.3390/biomedicines10102515

169. Mizeva, I. Spatial heterogeneity of cutaneous blood flow respiratory-related oscillations quantified via laser speckle contrast imaging/ I. Mizeva, E. Potapova, V. Dremin, I. Kozlov, A.Dunaev// PLoS One. − 2021. − Vol. 16(5). – P. e0252296. DOI: 10.1371/journal.pone.0252296

170. Morer, C. The role of mineral elements and other chemical compounds used in balneology: data from double-blind, randomized clinical trials/ C. Morer, C.F. Roques, A. Francon, R. Forestier, F. Maraver // Int. J. Biometeorol. − 2018. − Vol. 61. − P. 2159–2173.

171. Moskalenko, R.A. The role of adipose tissue in the occurrence and progression of colorectal cancer/ R.A. Moskalenko, Y.U.S. Korneva// Arhiv patologii. – 2019. – Vol. 1. − P. 52-56.

172. Mughal,M.S. Heart Failure Patients and Implications of Obesity: A Single-Center Retrospective Study/ M.S. Mughal, A.R. Ghani, S. Kumar [et al.] //Cureus. − 2021. – Vol. 13(9). – P. e18140. DOI: 10.7759/cureus.18140

173. Naghavi, M. New Indices of Endothelial Function Measured by Digital Thermal Monitoring of Vascular Reactivity: Data from 6084 Patients Registry/ M. Naghavi, A.A. Yen, A.W. Lin, H. Tanaka, S. Kleis// Int J. Vasc. Med. − 2016. − Vol. 2016. – P. 1348028. DOI: 10.1155/2016/1348028

174. Nandi, M. Cardiovascular waveforms - can we extract more from routine signals?/ M. Nandi, M. Anton, J.V.Lyle // JRSM Cardiovasc Dis. − 2022. − Vol. 11. – P. 20480040221121438. DOI: 10.1177/20480040221121438

175. Nankam, P.A.N. Circulating and Adipose Tissue Fatty Acid Composition in Black South African Women with Obesity: A Cross-Sectional Study/ P.A.N. Nankam, P.J.V. Jaarsveld, E. Chorell [et al.] // Nutrients. − 2020. – Vol. 12(6) – P. 1619. DOI: 10.3390/nu12061619

176. Nauli, A.M. Why Do Men Accumulate Abdominal Visceral Fat?/ A.M. Nauli, S. Matin // Front Physiol. − 2019. – Vol. 10. – P. 1486. DOI: 10.3389/fphys.2019.01486

177. Nemeth, B. A New and Validated, Randomised, Controlled Placebo Water Development Trial for Medicinal Water-based Research/ B. Nemeth, A. Hanzel, K. Berenyi [et al.] // In Vivo. − 2021. –Vol. 35(5). – P. 2881-2888. DOI: 10.21873/invivo.12577

178. Ngo, V. Nrf2 and Oxidative Stress: A General Overview of Mechanisms and Implications in Human Disease/ V. Ngo, ML.Duennwald // Antioxidants (Basel). − 2022. − Vol. 11(12). – P. 2345. DOI: 10.3390/antiox11122345

179. Olson, K.R. $H_2S$ and polysulfide metabolism: conventional and unconventional pathways/ KR.Olson // Biochem Pharmacol. − 2018. − Vol. 149. − P.77–90.

180. Packer, M. Epicardial Adipose Tissue May Mediate Deleterious Effects of Obesity and Inflammation on the Myocardium/ M.Packer// J. Am. Coll. Cardiol. – 2018. − Vol. 71(20). − P.2360-2372. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.03.509

181. Papapetropoulos, A. Hydrogen sulfide is an endogenous stimulator of angiogenesis/ A. Papapetropoulos, A. Pyriochou, Z. Altaany, G. Yang, A. Marazioti, Z. Zhou // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2009. – Vol. 106. − P.21972–21977.

182. Piragine, E. Potential Effects of Natural H2S-Donors in Hypertension Management/ E. Piragine, V. Citi, K. Lawson, V. Calderone, A. Martelli // Biomolecules. − 2022. − Vol. 12(4). – P. 581. DOI: 10.3390/biom12040581

183. Podtaev, S. Wavelet-based correlations of skin temperature and blood flow oscillations / S. Podtaev, M. Morozov, P. Frick // Cardiovascular Engineering. − 2008. − Vol. 8, № 3. − P. 185–189.

184. Porges, S.W. Heart Rate Variability: A Personal Journey/ S.W. Porges // Appl Psychophysiol Biofeedback. − 2022. − Vol. 47(4). − P. 259-271. DOI: 10.1007/s10484-022-09559-x

185. Prestegui-Muñóz, D.E. Epicardial adipose tissue thickness is related to early subclinical myocardial dysfunction, particularly in patients with type 2 diabetes mellitus: a case control study/ D.E. Prestegui-Muñóz, D.R. Benítez-Maldonado, K. Rodríguez-Álvarez [et al.] // BMC Cardiovasc Disord. − 2022. − Vol. 22(1). – P. 514. DOI: 10.1186/s12872-022-02944-8

186. Priya, G. Management of prediabetes/ G. Priya// J. Pak. Med. Assoc. − 2018. − Vol. 68(4). − P. 669-671.

187. Rattan, S.I.S. Biogerontology: research status, challenges and opportunities/ S.I.S. Rattan// Acta Biomed. − 2018. − Vol. 89(2). − P. 291-301. DOI: 10.23750/abm.v89i2.7403

188. Revenko, O. Hydrogen Sulfide Prevents Mesenteric Adipose Tissue Damage, Endothelial Dysfunction, and Redox Imbalance From High Fructose Diet-Induced Injury in Aged Rats/ O. Revenko, Y. Pavlovskiy, M. Savytska [et al.] // Front Pharmacol. − 2021. – Vol. 12. – P. 693100. DOI: 10.3389/fphar.2021.693100

189. Ritsinger, V. Sustained prognostic implications of newly detected glucose abnormalities in patients with acute myocardial infarction: long-term follow-up of the Glucose Tolerance in Patients with Acute Myocardial Infarction cohort/ V. Ritsinger, E. Tanoglidi, K. Malmberg [et al.] // Diab Vasc Dis Res. − 2015. − № 12. – P.23-32.

190. Ritsinger, V. Admission Glucose Levels and Associated Risk for Heart Failure After Myocardial Infarction in Patients Without Diabetes/ V. Ritsinger, E. Hagström, B. Lagerqvist, A.Norhammar// J. Am. Heart. Assoc. − 2021. – Vol. 10(22) – P. e022667. DOI: 10.1161/JAHA.121.022667

191. Roberts, K.A. Reproducibility of four frequently used local heating protocols to assess cutaneous microvascular function / K.A. Roberts, T. van Gent, N.D. Hopkins [et al.] // Microvascular Research. − 2017. − Vol. 112. − P. 65–71.

192. Rong, L. One-hour plasma glucose as a long-term predictor of cardiovascular events and all-cause mortality in a Chinese older male population without diabetes: A 20-year retrospective and prospective study/ L. Rong, X. Cheng, Z. Yang [et al.] // Front Cardiovasc Med. – 2022. − Vol. 9. – P. 947292. DOI: 10.3389/fcvm.2022.947292

193. Rose, P. Hydrogen Sulfide and the Immune System/ P. Rose, Y.Z. Zhu, P.K. Moore//Adv Exp Med Biol. − 2021. – Vol. 1315. – P. 99-128. DOI: 10.1007/978-981-16-0991-6_5

194. Rosén, A. Oral glucose tolerance testing as a complement to fasting plasma glucose in screening for type 2 diabetes: population-based cross-sectional analyses of 146 000 health examinations in Västerbotten, Sweden/ A. Rosén, J. Otten, A. Stomby, S. Vallin, P. Wennberg, M. Brunström// BMJ Open. − 2022. − Vol. 12, № 6. – P. e062172. doi: 10.1136/bmjopen-2022-062172

195. Roustit, M. Assessment of endothelial and neurovascular function in human skin microcirculation / M.Roustit, J.-L. Cracowski // Trends in pharmacological sciences. − 2013. − Vol. 34, № 7. − P. 373–384.

196. Rubins, U. Imaging photoplethysmography for assessment of chronic pain patients / U Rubins, Z Marcinkevics, I Logina [et al.] // Optical Diagnostics and Sensing XIX: Toward Point-of-Care Diagnostics / International Society for Optics and Photonics. – 2019. − Vol. 10885. − P. 1088508.

197. S¨orensen, B.M. Prediabetes and type 2 diabetes are associated with generalized microvascular dysfunction: the maastricht study / B.M S¨orensen, A. Houben, T. Berendschot [et al.] // Circulation. − 2016. − Vol. 134, № 18. — P. 1339–1352.

198. Sayers, B.M. Analysis of heart rate variability/ B.M. Sayers //Ergonomics. − 1973. − Vol. 16. − P. 17-32.

199. Schirrmacher, V. Less Can Be More: The Hormesis Theory of Stress Adaptation in the Global Biosphere and Its Implications/ V. Schirrmacher // Biomedicines. − 2021. – Vol. 9(3). – P. 293. DOI: 10.3390/biomedicines9030293

200. Sequeira, I.R. HbA1c as a marker of prediabetes: a reliable screening tool or not?/ I.R. Sequeira//Poppitt Insights Nutr Metabol. − 2017. − № 1. – P. 21–29.

201. Sera, T. Low-frequency oscillations of finger skin blood flow during the initial stage of cold-induced vasodilation at different air temperatures/ T. Sera, T. Kohno, Y. Nakashima, M. Uesugi, S.Kudo// J. Physiol. Anthropol. − 2020. − Vol. 39(1). – P. 37. DOI: 10.1186/s40101-020-00248-4

202. Seshasai, S.R. Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death/ S.R. Seshasai, S. Kaptoge, A. Thompson// N Engl. J. Med. − 2011. − № 364. − P. 829–841.

203. SF36 URL: https://www.rand.org/health/surveys_tools/mos/mos_core_36item.htm SF-36 Health Survey (Version 1.0) (accessed: 04.10.2023).

204. Shahim, B. The prognostic value of fasting plasma glucose, two-hour postload glucose, and HbA1c in patients with coronary artery disease: a report from EUROASPIRE IV: a survey from the European Society of Cardiology/ B. Shahim, D. De Bacquer, G. De Backer [et al.] // Diabetes Care. − 2018. − Vol. 40. –P. 1233-1240.

205. Shakya, P. Prevalence of prediabetes and associated factors of prediabetic stages: a cross-sectional study among adults in Nepal/ P. Shakya, A. Shrestha, B.M. Karmacharya [et al.] // BMJ Open. − 2022. − Vol. 12, № 12. − e064516. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-064516

206. Shulkina, S.G. Vascular endothelial growth factor and lipocalin-2 asmarkers of early nephron damage in patients with hypertension and obesity/ S.G.Shulkina, V.V. Schekotov, E.N.Smirnova, A.A.Antipova // Sovremennye tehnologii v medicine. − 2016. – Vol. 8(1). – P.148–152. URL: http://dx.doi.org/10.17691/stm2016.8.1.20(accessed: 04.10.2023).

207. Sie, M. P. S. TGF- 1 Polymorphisms and Risk of Myocardial Infarction and Stroke: TheRotterdam Study / M. P. S Sie // Stroke. − 2006. − Vol. 37, № 11. − P. 2667–2671.

208. Silva, A. Anti-inflammatory potential of Portuguese thermal waters/ A. Silva, AS. Oliveira, CV. Vaz [et al.] // Sci Rep. − 2020. − Vol. 10(1). – P. 22313. DOI: 10.1038/s41598-020-79394-9

209. Silva, H. Oral Glucose Load and Human Cutaneous Microcirculation: An Insight into Flowmotion Assessed by Wavelet Transform// H. Silva, J. Šorli, H.Lenasi// Biology (Basel). − 2021. − Vol. 10(10). – P. 953. DOI: 10.3390/biology10100953

210. Smith, K.J. Novel Noninvasive Assessment of Microvascular Structure and Function in Humans/ K.J. Smith, R. Argarini, H.H. Carter, B.C. Quirk// Med Sci Sports Exerc. − 2019. − Vol. 51(7). − P. 1558-1565. DOI: 10.1249/MSS.0000000000001898

211. Soldatov, V.O. Endothelial dysfunction: comparative evaluation of ultrasound dopplerography, laser dopplerflowmetry and direct monitoring of arterial pressure for conducting pharmacological tests in rats / V.O Soldatov, T.N. Malorodova, T.I. Balamutova [et al.] // Research Results in Pharmacology. − 2018. − Vol. 4, № 1. − P. 73-80.

212. Song, Y. Waist-hip ratio measured by bioelectrical impedance analysis as a valuable predictor of chronic kidney disease development/ Y. Song, J.A. Hwang, J. Shin, E. [et al.] // BMC Nephrol. − 2022. − Vol. 23(1). – P. 349. DOI: 10.1186/s12882-022-02981-7

213. Sramek, P. Physiological reactions of a person to immersion in water of different temperatures/ P. Sramek, M. Simetskova, L. Janský, J. Savliková// J. Appl. physiol. – 2000. − Vol. 81. – P. 436–442.

214. Storz, C. The role of visceral and subcutaneous adipose tissue measurements and their ratio by magnetic resonance imaging in subjects with prediabetes, diabetes and healthy controls from a general population without cardiovascular disease / C. Storz, S.D. Heber, S. Rospleszcz // J. Radiol. – 2018. – № 91(1089). – P. 201 – 209.

215. Strain, W.D. Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation/ WD. Strain, PM. Paldánius// Cardiovasc Diabetol. − 2018. − Vol. 17(1). – P. 57. DOI: 10.1186/s12933-018-0703-2

216. Struts, E. Identification and characterization of a fibroblast marker: FSP1/ E. Struts, H. Okada, CW. Lo// Esteticheskaya medicina. − 2012. – Vol. XI(1). – P. 19-22.

217. Sugimoto, K. Cutaneous microangiopathy in patients with type 2 diabetes: Impaired vascular endothelial growth factor expression and its correlation with neuropathy, retinopathy and nephropathy/ K. Sugimoto, H. Murakami, T Deguchi [et al.] // J. Diabetes Investig. − 2019. − Vol. 10(5). − P. 1318-1331. DOI: 10.1111/jdi.13020

218. Sumi, M.P. Hsp90 in Human Diseases: Molecular Mechanisms to Therapeutic Approaches/ MP. Sumi, A.Ghosh//Cells. – 2022. – Vol. 11(6). – P. 976. DOI: 10.3390/cells11060976

219. Sun, H.J. An Updated Insight Into Molecular Mechanism of Hydrogen Sulfide in Cardiomyopathy and Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury Under Diabetes/ H.J. Sun, Z.Y. Wu, X.W. Nie, X.Y. Wang, J.S. Bian // Front Pharmacol. − 2021. − Vol. 12 – P. 651884. DOI: 10.3389/fphar.2021.651884

220. Sun, H.J. The role of endothelial dysfunction in cardiovascular disease: the link between inflammation and hydrogen sulfide/ H.J. Sun, Z.Y. Wu, X.W. Nie, J.S. Bian// Front. Pharmacol. − 2020. − № 10. − P. 1568. URL: https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01568(accessed: 04.10.2023).

221. Suzuki, K. Hydrogen sulfide replacement therapy protects vascular endothelium in hyperglycemia for maintaining mitochondrial function/ K. Suzuki, G. Olah, K. Modis, C. Coletta, G. Kulp, D Gero // Proc. Natl. Acad. − 2011. – Vol. 108. − P. 13829–13834.

222. Suzuki, Kunihiro. Clinical Implication of Plasma Hydrogen Sulfide Levels in Japanese Patients with Type 2 Diabetes/ Kunihiro Suzuki, Masaaki Sagara, Chie Aoki, Seiichi Tanaka, Yoshimasa Aso J-STAGE トップ // Internal Medicine/56 巻.− 2017. − 1 号/書誌.

223. Tan, A.Y.S. Self-administered oral glucose tolerance test with capillary glucose measurements for the screening of diabetes mellitus in high-risk adults: a feasibility study/ A.Y.S. Tan, M.S. Tan, A. Wu [et al.] // BMJ Open Diabetes Res Care. − 2021. − Vol. 9, № 2. – P. e002556. DOI: 10.1136/bmjdrc-2021-002556

224. Tassi, F. Healing effects of the mineral waters of the Copahue spa. In the Copahue volcano/ F. Tassi, O.Vaselli, A. T. Caselli // Springer: Berlin, Germany, 2016. − P. 273–282.

225. Tchkonia, T. Mechanisms and metabolic implications of regional differences among fat depots / T. Tchkonia, T. Thomou, Y. Zhu, I. Karagiannides, C. Pothoulakis // Cell Metab. – 2013. – Vol. 17. – P. 644 – 656.

226. Terada, K. Transplantation of periaortic adipose tissue inhibits atherosclerosis in apoE-/- mice by evoking TGF-β1-mediated anti-inflammatory response in transplanted graft/ K. Terada, H. Yamada, M. Kikai [et al.] // Biochem Biophys Res Commun. − 2018. – Vol. 501(1). – P. 145-151. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.04.196

227. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe // Lancet. – 1999. – Vol. 354. – P. 617–621.

228. Theodorakopoulou, M. P. Assessment of endothelial and microvascular function in ckd: Older and newer techniques, associated risk factors, and relations with outcomes/ M. P.Theodorakopoulou, M.Schoina, P.Sarafidis // American Journal of Nephrology. —2020. − Vol. 51(12). − P. 931-949. DOI: 10.1159/000512263

229. Theofilis, P. Non-Invasive Modalities in the Assessment of Vulnerable Coronary Atherosclerotic Plaques/ P. Theofilis, M. Sagris, A.S. Antonopoulos, E. Oikonomou, K. Tsioufis, D.Tousoulis // Tomography. − 2022. − Vol. 8(4). – P. 1742-1758. DOI: 10.3390/tomography8040147

230. Tibiriçá, E. Microcirculation and Cardiovascular Diseases/ E. Tibiriçá, A. Lorenzo, GMM. Oliveira// Arq Bras Cardiol. − 2018. − Vol. 111(2). − P.120-121. DOI: 10.5935/abc.20180149

231. Tikhonova, I.V. Effect of orthostasis on the regulation of skin blood flow in upper and lower extremities in human / I.V. Tikhonova, A.A. Grinevich, I.E. Guseva, A.V. Tankanag // Microcirculation. — 2021. − Vol. 28(1). – P. e12655. DOI: 10.1111

232. Tikhonova, I.V. Skin Microhemodynamics and Mechanisms of Its Regulation in Type 2 Diabetes Mellitus/ I.V. Tikhonova, A.A. Grinevich, A.V. Tankanag, V.G. Safronova // Biophysics (Oxf). − 2022. − Vol. 67(4). − P.647-659. DOI: 10.1134/S0006350922040200

233. Uppalakal, B. Incidence of Metabolic Syndrome in Patients Admitted to Medical Wards with ST Elevation Myocardial Infarction/ B. Uppalakal, LS.Karanayil // J. Clin. Diagn. Res. – 2018. − Vol. 11, № 3. − P. OC17-OC20. DOI: 10.7860/JCDR/2018/24803.9481

234. van Goor, H. Hydrogen sulfide in –hypertension/ H.van Goor, J.K.van den Born, J.L. Hillebrands, J.A.Joules// Well. Opinion Nephrol. hypertension. − 2016. − Vol. 25. – P. 107-113. URL: https://doi.org/10.1097/ MHX.0000000000000206(accessed: 04.10.2023).

235. Wang, R. Hydrogen Sulfide Biomedical Research in China-20 Years of Hindsight/ R. Wang, C.Tang// Antioxidants (Basel). − 2022. – Vol. 11(11). – P. 2136. DOI: 10.3390/antiox11112136

236. Wang, Y. Effect of host genetics and gut microbiome on fat deposition traits in pigs/ Y. Wang, P. Zhou, X. Zhou [et al.] // Front Microbiol. – 2022. – Vol.13. – P. 925200. DOI: 10.3389/fmicb.2022.925200

237. Weindruh, R. Slowing down aging through calorie restriction: studies in rodents and primates/ R Weindruh // Toxicol. Patol. – 1996. – Vol. 24. – P.742–745.

238. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate and hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF consultation. URL: http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2006/en/ (June 14 2019) (accessed: 04.10.2023).

239. Wu, Q.J. The sirtuin family in health and disease/ Q.J. Wu, T.N. Zhang, H.H. Chen, [et al.] // Signal Transduct Target Ther. − 2022. – Vol. 7(1). – P. 402. DOI: 10.1038/s41392-022-01257-8.

240. Xu, H. Effect of Heat Shock Preconditioning on Pressure Injury Prevention via Hsp27 Upregulation in Rat Models/ H. Xu, E. Takashi, J. Liang, Y. Chen, Y. Yuan, J. Fan// Int J. Mol. Sci. – 2022. – Vol. 23(16). – P. 8955. DOI: 10.3390/ijms23168955

241. Yang, R. Exogenous $H_2S$ alleviates myocardial fibrosis in diabetic rats by suppressing the canonical Wnt ¬ pathway/ R. Yang, K. Jia, S.F. Ma, Yu. Wang, S. Mehmood, Yu Chen// International J. Mol. Honey. – 2019. – Vol. 44. – P. 549-558. URL: https://doi.org/10.3892/ijmm.2019.4237(accessed: 04.10.2023).

242. Yudkin, JS. The epidemic of pre-diabetes: the medicine and the politics/ J.S. Yudkin, V.M.Montori//Bmj. – 2014. – Vol. 349. DOI: g4485

243. Zherebtsova, A.I. Multimodal Optical Diagnostics of the Microhaemodynamics in Upper and Lower Limbs/ A.I. Zherebtsova, V.V. Dremin, I.N. Makovik, E.A. Zherebtsov// Front Physiol. − 2019. − Vol. 10. – P. 416. DOI: 10.3389/fphys.2019.00416

244. Zhong, G. The role of hydrogen sulfide formation in the pathogenesis of hypertension in rats caused by inhibition of nitric oxide synthase/ G. Zhong, F. Chen, Y. Cheng, S. Tan, J.Du// J. Hypertens. − 2003 − Vol. 21. – P. 1879–1885.

245. Zhu, C. Hydrogen sulfide: A new therapeutic target in vascular diseases/ C. Zhu, Q. Liu, X. Li, R. Wei, T. Ge// Front Endocrinol (Lausanne). − 2022. – Vol. 13 − P. 934231. DOI: 10.3389/fendo.2022.934231

246. Zhu, Z. Hydrogen Sulfide: A Gaseous Mediator and Its Key Role in Programmed Cell Death, Oxidative Stress, Inflammation and Pulmonary Disease/ Z. Zhu, X. Lian, M.Bhatia // Antioxidants (Basel). − 2022. − Vol. 11(11). – P. 2162. DOI: 10.3390/antiox11112162

247. Zubarev, M. Assessment of left ventricular systolic function and diastolic taim intervals by bioimpedanse polyrheocardiographic system/ M. Zubarev, A. Dumler, V. Shutov, N. Popov // Proc. X int. Conf. On Electrical Bio-impedance, Barselona, Spaine. − 2014. − P. 511-514.

248. Zubarev, M. Rheocardiographic evaluation of cardiohemokinetics/ M. Zubarev, G. Zorina, O. Kiseleva, L. Amman-Ben-Salem // Russian Journal of Biomechanics. − 2000. − Vol. 4. − № 4. − P. 44-49.

249. Zuhra, K. Cystathionine-β-Synthase: Molecular Regulation and Pharmacological Inhibition/ K. Zuhra, F. Augsburger, T. Majtan, C. Szabo// Biomolecules. − 2020. – Vol. 10(5). − 697. DOI: 10.3390/biom10050697

250. Zywicki, V. Glucose tolerance and markers of myocardial injury after an acute coronary syndrome: predictive role of the 1-h plus 2-h plasma glucose at the oral glucose tolerance test/ V. Zywicki, P. Capozza, P. Caravelli, S. Del Prato, R.De Caterina// Cardiovasc Diabetol. − 2022. – Vol. 21, № 1. − P. 152. DOI: 10.1186/s12933-022-01590-w

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

| | |
|---|---|
| ΔX | − вариационный размах |
| Akt | − протеинкиназа B |
| AMPK | − AMP-активированной протеинкиназы |
| avNN | − среднее значение всех RR интервалов |
| CBS | − цистатионин-β-синтазой |
| CIRS | − Cumulative Illness Rating Scale |
| CSE | − цистатионин-γ-лиазой |
| CV | − коэффициент вариации |
| EDHF | − гиперполяризующий фактор эндотелия |
| ERK | − внеклеточная регулируемая сигналом киназа |
| GCRP | − кальцитонин-родственный пептид |
| GSH | − глутатион |
| $H_2O_2$ | − пероксид водорода |
| $H_2S$ | − сероводород |
| HbA1c | − гликированный гемоглобин |
| HF | − высокочастотный компонент спектра |
| HS | − тепловой шок |
| Hsp | − белки теплового шока |
| IL-10 | − интерлейкин-10 |
| IL-1β | − интерлейкин-1-бета |
| IL-6 | − интерлейкин-6 |
| IL-8 | − интерлейкин-8 |
| Ke | − коэффициент, отражающий качество регуляции эндотелиального контура микроциркуляции |
| Km | − коэффициент, отражающий качество регуляции миогенного контура микроциркуляции |
| Kn | − коэффициент, отражающий качество регуляции нейрогенного контура микроциркуляции |
| L- NAME | − метиловый эфир N G -нитро-1-аргинина |
| LF | − низкочастотный компонент спектра |
| MCP-1 | − моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 |
| MPST | − меркаптопируват сертрансфераза |
| nHF | − нормированный высокочастотный компонент спектра |
| nLF | − нормированный низкочасточный компонент спектра |
| NN | − нормальные интервалы |
| NN50 | − количество случаев, в которых разница между |

| | |
|---|---|
| | длительностью последовательных NN превышает 50 мск |
| NO | − оксид азота |
| $O_2$ - | − супероксид |
| PA1-1 | − молекулы адгезии сосудистых клеток-1 |
| PIV | − pressure-induced vasodilation |
| pNN50 | − соотношение интервалов между смежными NN, превосходящими 50 мс, к общему количеству NN интервалов в записи |
| RMS_I | − амплитуда колебания температуры на нагрев |
| RMS_II | − амплитуда колебания температуры при охлаждении |
| RMSSD | − квадратный корень средних квадратов разницы между смежными NN интервалами |
| ROS | − активные формы кислорода |
| SDANN | − стандартное отклонение средних NN |
| SDNN | − стандартное отклонение NN интервалов |
| SDNN index | − средняя 5-минутных стандартных отклонений NN интервалов |
| SIR2 | − семейство гена регулятора молчащей информации 2 |
| SOD | − супероксиддисмутаза |
| TGF b1 | − трансформирующий фактор роста бета-1 |
| TINN | − треугольная интерполяция гистограммы NN интервалов |
| TNF-α | − фактор некроза опухоли альфа |
| ULF | − ультранизкочастотный компонент спектра |
| VEGF | − васкулоэндотелиальный фактор роста |
| VLF | − очень низкочастоный компонет спектра |
| АВГ | − артериоло-венулярный градиент |
| АГ | − артериальная гипертензия |
| АД | − артериальное давление |
| АДФ | − аденозиндифосфат |
| АЛТ | − аланин трансфераза |
| АМо | − амплитуда моды |
| АО | − абдоминальное ожирение |
| АПТВ | − активированное парциальное тромбопластиновое время |
| АСТ | − аспартат трансфераза |
| АТ2 | − ангиотензин II |
| АФА | − активные формы азота |
| АФК | − активные формы кислорода |
| ВАР ДАД(24) | − вариабельность диастолического давления за 24 часа, рассчитанная как отклонение от |

| | |
|---|---|
| | суточного ритма |
| ВАР ДАД(Д) | − вариабельность диастолического давления за дневные часы, рассчитанная как отклонение от среднего значения |
| ВАР ДАД(Н) | − вариабельность диастолического давления за ночные часы, рассчитанная как отклонение от среднего значения |
| ВАР САД(24) | − вариабельность систолического давления за 24 часа, рассчитанная как отклонение от суточного ритма |
| ВАР САД(Д) (мм рт.ст.) | − вариабельность систолического давления за дневные часы, рассчитанная как отклонение от среднего значения |
| ВАР САД(Н) | − вариабельность систолического давления за ночные часы, рассчитанная как отклонение от среднего значения |
| ВОЗ | − Всемирная организация здравоохранения |
| ВПР | − вегетативный показатель ритма |
| ВРС | − вариабельности ритма сердца |
| Гамма ГТП | − гамма-глютомат транспептидаза |
| ГМ | − гидравлическая мощность |
| ДАД | − диастолическое артериальное давление |
| ДАД (Д) | − среднее за дневные часы значение диастолического давления |
| ДАД(24) | − среднее за 24 часа значение диастолического давления |
| ДАД(Н) (мм рт.ст.) | − среднее за ночные часы значение диастолического давления |
| ДП | − двойное произведение |
| ИБС | − ишемическая болезнь сердца |
| ИВДАД(24)% | − индекс времени для диастолического давления за 24 часа |
| ИВДАД(Д) % | − индекс времени для диастолического давления за дневные часы |
| ИВДАД(Н) % | − индекс времени для диастолического давления за ночные часы |
| ИВР | − индекс вегетативного равновесия |
| ИВСАД(24)% | − индекс времени для систолического давления за 24 часа |
| ИВСАД(Д) % | − индекс времени для систолического давления за дневные часы |
| ИВСАД(Н) % | − индекс времени для систолического давления за ночные часы |
| ИК | − инфракрасная |

| | |
|---|---|
| ИКИ | − интегральный кинетический индекс |
| ИЛ-6 | − интерлейкин -6 |
| ИМ | − инфаркт миокарда |
| ИММ | − индекс массы миокарда |
| ИМТ | − индекс массы тела |
| ИН | − индекс напряжения |
| ИПНДАД(24) | − нормированный индекс площади для диастолического давления за 24 часа |
| ИПНДАД(Д) | − нормированный индекс площади для диастолического давления за дневные часы |
| ИПНДАД(Н) | − нормированный индекс площади для диастолического давления за ночные часы |
| ИПНСАД(24) | − нормированный индекс площади для систолического давления за 24 часа |
| ИПНСАД(Д) (мм рт.ст.) | − нормированный индекс площади для систолического давления за дневные часы. |
| ИПНСАД(Н) | − нормированный индекс площади для систолического давления за ночные часы |
| ИР | − инсулинорезистентность |
| ИТОЖ | − индекс торакального объема жидкости |
| ИФА | − иммуноферментный анализ |
| КДР ЛЖ | − конечно-диастолический размер левого желудочка |
| КСАД | − конечное систолическое артериальное давление |
| КСПА | − конечная систолическая податливость артериальной системы |
| КСР ЛЖ | − конечно-систолический размер левого желудочка |
| ЛДФ | − лазерная допплерофлюрометрия |
| ЛЖ | − левый желудочек |
| ЛПВП | − липопротеиды высокой плотности |
| ЛПНП | − липопротеиды низкой плотности |
| ЛПОНП | − липопротеиды очень низкой плотности |
| ЛСВ | − лазерная спеклконтрастная визуализация |
| М | − математическое ожидание |
| МАРК | − митоген-активируемая протеинкиназа |
| МНО | − международное нормализованное отношение |
| Мо | − мода |
| МО | − минутный объем крови |
| МОСО | − максимальная объёмная скорость оттока крови |
| МОСП | − максимальная объемная скорость притока |
| МОУИ | − максимальное объемное ускорение изгнания |

МЦР – микроциркуляторное русло
НАЖБП – неалкогольной жировой болезни печени
НГН – нарушение гликемии натощак
НСПА – начальная систолическая податливость артериальной системы
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе
OLF – очень низкочастотный компонент спектра
ОАК – общий анализ крови
ОБ – окружность бедер
ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов
ОТ – окружность талии
ОТС – относительная толщина стенки
ПАПР – показатель адекватности процессов регуляции
ПВ – пульсовая волна
ПМИ – пиковая мощность изгнания
ПР – период релаксации
ПРКГ – полиреокардиография
ПСК – периферическое сопротивление кардиокинетике
ПТВ – протромбиновое время
ПТИ – протромбиновый индекс
ПТТГ – перорального теста на толерантность к глюкозе
САД – систолическое артериальное давление
САД(24) – среднее за 24 часа значение систолического давления
САД(Д) – среднее за дневные часы значение систолического давления
САД(Н) – среднее за ночные часы значение систолического давления
СВВР – средневзвешенная вариация ритмограммы
СД – сахарный диабет
СЖК – свободные жирные кислоты
СИ – сердечный индекс
СНСДАД% – степень ночного снижения диастолического давления
СНССАД % – степень ночного снижения систолического давления
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СрАД – среднее артериальное давление
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТВР – термометрия высокого разрешения
ТГ – триглицериды

| | |
|---|---|
| ТЗС | − толщина задней стенки |
| ТМЖП | − толщина межжелудочковой перегородки |
| ТОЖ | − торокальный объем жидкости |
| ТЭЖ | − толщина эпикардиального жира |
| УКЭ | − ударная кинетическая энергия |
| УО | − ударный объем |
| ФВ | − фракция выброса |
| ФНО-а | − фактор некроза опухоли-альфа |
| ФПГ | − фотоплетизмография |
| ФПК | − фибробластоподобные клетки |
| ХБП | − хроническая болезнь почек |
| ХС | − холестерин |
| ХСН | − хроническая сердечная недостаточность |
| ЧСС | − частота сокращений сердца |
| ЩФ | − щелочная фосфатаза |
| ЭКГ | − электрокардиография |
| ЭССЕ-РФ | − эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации |
| ЭхоКГ | − эхокарддиография |