

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

ЛОРАН ЕВГЕНИЯ АЛЕКСАНДРОВНА

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ВЕГЕТАТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ  
У ПАЦИЕНТОВ С ОСЛОЖНЕННЫМ ОЖИРЕНИЕМ И  
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель,  
доктор медицинских наук,  
профессор Е.Н.Смирнова

Пермь 2017

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1 Факторы, инициирующие формирование эндотелиальной дисфункции при ожирении	16
1.2 Определение эндотелиальной дисфункции	22
1.3 Вегетативный статус при ожирении	33
1.4 Возможность восстановления дисфункции эндотелия при ожирении	36
ГЛАВА 2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБЪЕМ НАБЛЮДЕНИЙ	40
2.1. Общая характеристика наблюдений	40
2.2. Лабораторные методы исследования	42
2.3. Инструментальные методы исследования	44
2.3.1. Вариационная кардиоинтервалография	44
2.3.2. Вейвлет-анализ колебаний кожной температуры	48
2.4 Методики лечения	49
2.5. Статистическая обработка данных	50
ГЛАВА 3 КЛИНИКО - МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ И ВЕГЕТАТИВНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП	51
3.1 Сравнительная клинико-метаболическая характеристика групп	51
3.2 Значение адипокинов и ИЛ-6 в группах больных	54
3.3 Вариабельность ритма сердца при ожирении и в группах сравнения	61
3.3.1 Вариабельность ритма сердца по группам с различными признаками МС	69

ГЛАВА 4. СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ОСЛОЖНЕННОМ ОЖИРЕНИИ _____	79
4.1 Эндотелиальная дисфункция при ожирении и в группах сравнения _____	79
4.2 Особенности эндотелиальной дисфункции в подгруппах с ожирением _____	87
ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОСЛОЖНЕННОМ ОЖИРЕНИИ _____	99
5.1 Динамика выявленных эндотелиальных и вегетативных изменений после лечения _____	99
ЗАКЛЮЧЕНИЕ _____	108
ВЫВОДЫ _____	121
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ _____	122
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ _____	123

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ - артериальная гипертония

АД - артериальное давление

АОП – активная ортостатическая проба

ВРС – вариабельность ритма сердца

ВНС – вегетативная нервная система

ДВН – диабетическая вегетативная нейропатия

ГБ - гипертоническая болезнь

ДАД - диастолическое артериальное давление

ИЛ-6 – интерлейкин - 6

ИМТ - индекс массы тела

ИР – инсулинорезистентность

КВТ – кардио-васкулярное тестирование

КВальс. – коэффициент Вальсальвы

К30/15 – коэффициент 30/15

Л/А – лептин/адипонектин

МАУ- микроальбуминурия

МС – метаболический синдром

НТГ – нарушение толерантности к углеводам

ОБ – объем бедер

ОТ – объем талии

РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система

САД - систолическое артериальное давление

СД - сахарный диабет

СЖК - свободные жирные кислоты

СКФ - скорость клубочковой фильтрации

ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания

СУ – синусовый узел

ТГ – триглицериды

ХС –холестерин

ХС ЛПНП – холестерин липопротеиды низкой плотности

ХС ЛПВП - холестерин липопротеиды высокой плотности

ФВ – фактор Виллебранда

ФЗ – фоновая запись

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭД – эндотелиальная дисфункция

ЭТ-1 – эндотелин -1

CV – коэффициент вариации

НвА1с – гликированный гемоглобин

HR – частота сердечных сокращений

HF - мощность в диапазоне высоких частот

LF – мощность в диапазоне низких частот

IC-индекс централизации

IVC - индекс вазоконстрикции

IPV -1- индекс постхолодовой вазодилатации -1

IPV -2 - индекс постхолодовой вазодилатации -2

pNN50% - процентная представленность эпизодов различия последовательных кардиоинтервалов более, чем на 50 мс

RRNN – среднее значение всех кардиоинтервалов в выборке

rMSSD – квадратный корень суммы разностей последовательных кардиоинтервалов

SDNN – среднее квадратичное отклонение

TP – общая мощность спектра

VEGF – васкулоэндотелиальный фактор роста

VLF – мощность в диапазоне очень низких частот

## ВВЕДЕНИЕ

Ожирение - хроническое гетерогенное заболевание, проявляющееся избыточным количеством жировой ткани и развивающееся под влиянием множества факторов. В настоящее время ожирение признано «глобальной неинфекционной эпидемией» из-за его высокой распространенности (до 30% взрослого населения) и неуклонного роста заболеваемости [70,188,123]. Ожирение сопровождается развитием тяжелых сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет 2-го типа (СД 2), артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, атеросклероз, онкологические заболевания, синдром ночного апноэ, гиперурикемия, заболевания опорно-двигательного аппарата, которые ведут к повышению инвалидизации пациентов трудоспособного возраста, снижению общей продолжительности жизни, что обуславливает высокую социальную значимость ожирения [88, 61, 36, 31]. В последние годы активно обсуждается проблема метаболического здоровья при ожирении, которая определяет сердечно-сосудистые исходы. Под термином «осложненное ожирение» понимают наличие кардиометаболических отклонений у пациентов с любой степенью избыточной массы тела [73,76].

Считается, что эндотелиальная дисфункция (ЭД) участвует в развитии сосудистых и метаболических осложнений, приводит к развитию ремоделирования сосудов и сердца, прогрессированию АГ, нарушениям углеводного и жирового обменов, которые, вновь негативно влияют на эндотелий сосудистой стенки, замыкая порочный круг [87, 147]. В настоящее время существует ряд биохимических и инструментальных методов диагностики дисфункции эндотелия, однако отсутствует единая оптимальная методика, удовлетворяющая всем основным критериям. Она должна быть воспроизводимой, неинвазивной, недорогой, простой в использовании, отражать тяжесть заболевания и стратификацию риска осложнений и летальности [121]. Мало изучено состояние эндотелия при различных формах ожирения, а также влиянии на него снижения веса.

Доказано влияние ожирения на нарушение variability ритма сердца (BPC) и как следствие, повышение риска внезапной смерти вследствие фатальных аритмий, а также возникновение сердечной недостаточности, связанной с развитием кардиомиопатии. Считается, что развитие фатальных желудочковых аритмий связано с повышением тонуса симпатической нервной системы и снижением тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС) [44, 98].

Большая роль в развитии и поддержании ожирения и его осложнений отводится лептину и адипонектину, оказывающих как локальное, так и системное влияние и играющих разнонаправленную роль в регуляции жирового обмена.

Однако остается неясным, какой из многочисленных факторов при ожирении (инсулинорезистентность, артериальная гипертензия, дислипидемия, гипергликемия, эндотелиальная дисфункция) вносит решающий вклад в изменение параметров variability ритма сердца.

Малочисленны данные о взаимосвязи дисбаланса вегетативной регуляции с параметрами дисфункции эндотелия при ожирении. Восстановление функции эндотелия является важным вопросом, который широко обсуждается в литературе, наиболее значимые работы касаются ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [29].

Таким образом, рост ожирения и ассоциированных с ним состояний, в развитии и прогрессировании которых лежит дисфункция эндотелия и вегетативной нервной системы, требует дополнительного изучения состояния регуляторных систем и возможности их восстановления, что и делает исследование в этой области актуальным.

**Цель работы:** изучить функциональное состояние эндотелия и особенности вегетативных нарушений при осложненном ожирении и оценить динамику выявленных изменений при лечении пациентов



Для реализации цели работы были поставлены следующие задачи:

1. Дать характеристику метаболической активности жировой ткани при ожирении, ассоциированном с различными его осложнениями.
2. Изучить в сравнительном плане состояние функции эндотелия у пациентов с различными формами осложненного ожирения с помощью лабораторного и инструментального методов исследования.
3. Охарактеризовать вегетативный статус пациентов с осложненным ожирением и установить взаимосвязь вегетативного тонуса и реактивности со степенью эндотелиальной дисфункции.
4. Оценить эффективность коррекции эндотелиальной дисфункции и вегетативных нарушений при лечении пациентов с осложненным ожирением.

#### **Научная новизна работы:**

На основании комплексного исследования уточнено состояние здоровья пациентов с различным сочетанием компонентов метаболического синдрома, детализирована взаимосвязь между антропометрическими и биохимическими характеристиками с показателями метаболической активности жировой ткани и маркерами кардиоваскулярного риска. Подтверждена теория лептинорезистентности при ожирении, проявляющаяся снижением количества растворимых рецепторов к лептину и, как следствие, развитием гиперлептинемии. Показана ее взаимосвязь с весом, степенью абдоминального ожирения, уровнем гликемии и фактором воспаления.

Выявлено снижения вариабельности ритма сердца у пациентов с осложненным ожирением. Выраженность вегетативных нарушений коррелировала со степенью инсулинорезистентности, уровнем гликемии и интерлейкином-6.

Степень эндотелиальной дисфункции, проявляющаяся повышением микроальбуминурии (МАУ), васкулоэндотелиального фактора роста сосудов (VEGF), эндотелина-1 (ЭТ-1), не зависела от формы осложненного ожирения.

Впервые для исследования функции эндотелия при ожирении применена инновационная методика вейвлет-анализа колебаний кожной температуры (ВАКТ), позволяющая оценить состояние сосудистого тонуса в условиях холодной пробы (патент «Способ диагностики эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом» RUS 2405418 29.06.2009, патент «Устройство для проведения холодной пробы» 87906 29.06.2009; патент «Устройство для термостатирования пальца кисти при исследовании микроциркуляции крови» 87906 29.06.2009). Показано, что индексы вазодилатации не различались в группах с различными осложнениями ожирения и были значительно ниже группы сравнения. Выявлены статистические связи между индексами, полученными в результате проведения холодной пробы и биохимическими маркерами эндотелиальной дисфункции.

Выраженность нарушения функции эндотелия по результатам лабораторных и инструментальных методик связана со снижением variability ритма сердца и вегетативной реактивности. Показано, что с повышением биохимических маркеров дисфункции эндотелии усиливается влияние симпатического отдела ВНС и снижается реактивность парасимпатического отдела. Выраженность нарушения вазодилатации при холодной пробе связана с уменьшением влияния парасимпатического отдела ВНС на регуляцию ритма сердца и с увеличением степени инсулинорезистентности.

Комплексная терапия в течение 6 месяцев в виде рационального питания, адекватной физической нагрузки, приема препаратов лизиноприла и метформина в группе пациентов с осложненным ожирением способствовала снижению массы тела, улучшению показателей липидного спектра, нормализации гликемии и уровня АД. Положительная динамика показателей

ЭД по результатам функциональной холодной пробы произошла только у лиц, достигших целевых показателей гликемии, артериального давления (АД) и снижения массы тела более 5% от исходного.

### **Практическая значимость работы**

Установлена компенсаторная гиперлептинемия на фоне снижения количества свободных рецепторов к лептину у пациентов с ожирением, ассоциированным с артериальной гипертензией, гипергликемией, дислипидемией. Показано значение индекса свободного лептина для диагностики лептинрезистентности.

У пациентов с осложненным ожирением выявлено снижение variability ритма сердца, характерное для автономной кардиальной нейропатии.

Апробирована новая методика диагностики и мониторинга нарушения функции эндотелия при использовании вейвлет-анализа колебаний кожной температуры с проведением холодной пробы. Установлены статистические связи между лабораторными и расчетными показателями.

Комплексное 6-месячное воздействие, включающее рациональное питание, адекватную физическую нагрузку, применение препаратов лизиноприла и метформина, приводит к положительной динамике показателей АД, гликемии, массы тела, липидного спектра.

Улучшение эндотелиальной дисфункции через 6 месяцев происходит при достижении целевых значений артериального давления и гликемии и снижения массы тела на 5% от исходного. Температурная функциональная проба является более чувствительной для оценки эффективности восстановления функции эндотелия.

Установлена связь между степенью эндотелиальной дисфункции и снижением variability ритма сердца. Варианты ожирения, ассоциированные с артериальной гипертензией или метаболическими

состояниями, сопровождаются развитием эндотелиальной и вегетативной дисфункции и не различаются по степени их выраженности.

### **Методология и методы исследования**

При выполнении работы использовались клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования. Объект исследования – пациенты с осложненным ожирением, ассоциированным с гипергликемией, гиперлипидемией и артериальной гипертензией. Предмет исследования – результаты комплексной оценки состояния сосудистого эндотелия и вегетативной регуляции у пациентов с различными формами ожирения и оценка эффективности комплексного лечения.

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

1. Метаболическая активность жировой ткани при осложненном ожирении проявляется инсулино- и лептинорезистентностью, неспецифическим субклиническим воспалением и прогрессирует с повышением артериального давления, гликемии, инсулинорезистентности и массы тела.

2. Эндотелиальная дисфункция характерна для всех форм осложненного ожирения и подтверждается как лабораторными маркерами, так и результатами функциональной холодовой пробы, коррелирует с основными метаболическими характеристиками.

3. Снижение variability ритма сердца и вегетативной реактивности при осложненном ожирении связано с ростом инсулинорезистентности. Выраженность вегетативных нарушений коррелирует со степенью эндотелиальной дисфункции.

4. Комплексное 6-месячное воздействие, включающее рациональное питание, адекватную физическую нагрузку, применение препаратов лизиноприла и метформина привело к положительной динамике показателей АД, гликемии, массы тела, липидного спектра. Восстановление функции эндотелия отмечено у лиц, достигших целевых значений АД, гликемии и 5% снижения массы тела от исходного.

### **Личный вклад автора в исследование.**

Основной вклад автора заключается в планировании, организации и проведении исследования. Обследование и наблюдение за больными в течение 6 месяцев проводилось лично в ООО «Клиника эндокринологии и диабета» г. Перми, там же осуществлялось обучение пациентов в «Школе здорового образа жизни». Процесс забора крови и приготовления образцов плазмы проводился автором самостоятельно. Статистическая обработка результатов, подготовка публикаций и написание диссертации выполнены лично.

### **Реализация результатов исследования**

Основные положения работы внедрены в практическую деятельность ГБУЗ ПК «Городская клиническая больница № 7», ГАУЗ ПК «Городская клиническая больница № 4», ООО «Клиника эндокринологии и диабета» г. Перми, ООО «Евромед» г. Перми и в учебный процесс кафедры эндокринологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А.Вагнера» Минздрава России, кафедры общей хирургии №1 ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А.Вагнера» Минздрава России, кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А.Вагнера» Минздрава России.

### **Связь работы с научными программами.**

Тема диссертации утверждена Ученым Советом ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России от 09 октября 2011 г. Номер государственной регистрации темы 115030310059. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России. Ее результаты вошли в отчеты по НИР ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России.

### **Апробация работы**

Результаты работы были доложены на «3rd Eurosummer school biorheology and symposium on micro and nanomechanics and mechanobiology of cells, tissues and systems» (Borovets, Bulgaria, 2009); на «9th World congress for microcirculation» (Paris, France, 2010); на конгрессе «Новые методы диагностики и лечения диабета» ATTD 2011 - Лондон 2011; на XVIII и XIX Зимней школе по механике сплошных сред, Пермь 2013, 2015 гг; на «4th World congress of Endocrinology and BIT's 3rd World congress of Diabetes» Китай, г. Хайкоу, 2014; на VII Всероссийском диабетологическом конгрессе «Сахарный диабет в XXI веке - время объединения усилий» Москва, 2015; на XIX Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ г. Пермь (2-3- апреля); на Второй международной научно-практической конференции «Экспериментальные и клинические аспекты микроциркуляции и функции эндотелия» (Смоленск 2016); на «6th Eurosummer school on biorheology & symposium on micro and nano mechanics and mechanobiology of cells, tissues and systems» 2st–5th september 2016, Варна, Болгария; на X и XI Международных конференциях «Микроциркуляция и гемореология» 2015, 2017 гг, Ярославль; на VII Всероссийском Конгрессе Эндокринологов Москва 2016; на Съезде терапевтов Приволжского федерального округа, Ижевск 2016.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Областью исследования представленной научной работы Лоран Е.А. является изучение функционального состояния эндотелия и особенностей вегетативных нарушений при осложненном ожирении и оценка выявленных изменений при лечении (содержание пунктов 2, 3, 4 из Паспорта специальности 14.01.04 – внутренние болезни). Указанная область и способы исследования соответствуют специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

### **Публикации.**

По материалам диссертации опубликовано 26 научных работ, в том числе 8 – в рецензируемых изданиях, рекомендованных Всероссийской

аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации, 3- журналах, индексируемых SCOPUS.

Исследование поддержано ГРАНТами РФФИ 14-04-96027, РФФИ 10-04-96103-р\_урал\_а, РФФИ 14-15-00809

### **Объемы и структура диссертации.**

Диссертация написана на 146 страницах машинописного текста и состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, списка литературы, который содержит 193 наименований работ, в том числе 98 отечественных и 95 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 35 таблицами и 38 рисунками.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

### 1.1 Факторы, инициирующие формирование ЭД при ожирении

Ожирение является одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения XXI века [72]. На сегодняшний день в мире около 1,6 миллиарда человек страдают избыточной массой тела, а около 400 миллионов человек имеют ожирение [12].

Ожирение приводит к развитию и прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сахарного диабета 2-го типа, заболеваний опорно-двигательного аппарата [61]. Именно поэтому изучение патогенетических механизмов ожирения является важной и актуальной задачей для исследователей во всем мире. Жировая ткань состоит из гетерогенной смеси адипоцитов, стромальных преадипоцитов, клеток эндотелия и быстро реагирует на избыточное потребление пищи гиперплазией и гипертрофией адипоцитов [42, 10].

Жировая ткань является активным эндокринным органом, продуцирующим гормоны - адипокины, которые являются биологически активными низкомолекулярными белками, причем считается, что висцеральная жировая ткань обладает наибольшей метаболической активностью, и является предиктором развития инсулинорезистентности [134]. Адипокины участвуют в регуляции чувствительности к инсулину, оксидативного стресса, энергетического обмена и воспалительных реакций [115, 139].

Увеличение массы висцеральной жировой ткани приводит к гипертрофии адипоцитов, вследствие чего нарушаются процессы кровоснабжения жировых клеток, что приводит к их гипоксии. В ответ на ишемию в жировой ткани появляются очаги некроза, инфильтрация макрофагами, в большом количестве начинают образовываться провоспалительные цитокины, свободные жирные кислоты, фактор некроза



опухолей альфа, интерлейкин-6 (ИЛ-6), ингибитор активатора плазминогена-1, С-реактивный белок [80, 180]. Вследствие всего этого в жировой ткани формируются и постоянно поддерживаются очаги хронического воспаления, что постепенно приводит и к системному воспалению, нарушается регуляция и выработка адипокинов, одних - повышается, а других наоборот снижается. Возникает и поддерживается эндотелиальная дисфункция, способствующая, в свою очередь, развитию и прогрессированию атеросклероза [132].

В 1994 году был открыт лептин - первый адипокин, гормон белковой природы, именно с его открытием жировой ткани стали приписывать свойства гормонально активной. Лептин называли «гормоном голода» так как он участвует в регуляции насыщения, контроле аппетита и потребления энергии [77]. Секреция лептина в адипоцитах имеет импульсный характер выработки с циркадным ритмом, максимальная его концентрация определяется в ранние утренние часы, а минимальная в 13-17 часов [15].

Лептин, связываясь со своими рецепторами в гипоталамусе, стимулирует анорексигенный и уменьшает орексигенный пептидный синтез, т.е. повышение уровня лептина приводит к снижению аппетита [120]. Таким образом временное повышение уровня лептина обеспечивает наступление чувства насыщения во время еды, стимулирует термогенез, глюконеогенез в печени, скорость обменных процессов, способствует утилизацию глюкозы тканями [115].

У большинства пациентов с избыточным весом и ожирением отмечается повышенный уровень лептина крови, при этом подавления аппетита не наблюдается, то есть имеется резистентность к лептину. Лептинорезистентность считается одной из основополагающих патофизиологических составляющих при ожирении [135]. Лептинорезистентность может проявиться как результат нарушения связывания лептина с его растворимыми рецепторами. Eckel R.H. с соавт. показали важность индекса свободного лептина в качестве неблагоприятного фактора развития инсулинорезистентности у детей. Многими авторами

показано, что уровень лептина в крови пропорционален количеству жировой ткани в организме и ИМТ и считается независимым фактором риска развития ожирения, а также фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений при ожирении [185, 115, 99; 113].

Лептин, действуя на уровне гипоталамуса, способствует активации симпатической нервной системы, тем самым повышая АД [107]. Лептин является NO зависимым вазодилататором, он также увеличивает периферическое сосудистое сопротивление за счет пролиферации гладкомышечных клеток и активности симпатической нервной системы [151]. В исследовании Allison M.A было показано, что лептин способствовал повышению систолического, диастолического, среднего и пульсового давления [101].

Лептин является проатерогенным фактором, он влияет на продукцию NO-синтазы в эндотелиальных клетках, приводит к накоплению активных форм кислорода, что стимулирует пролиферацию эндотелиальных и гладкомышечных клеток и ангиогенез. Показано, что уровень лептина коррелировал с уровнем СРБ и PAI-1 в плазме крови. Кроме того, лептин активирует агрегацию тромбоцитов и способствует образованию тромба [15, 48, 145]. В итоге лептин вызывает и поддерживает оксидативный стресс и процесс воспаления, снижает концентрацию оксида азота, ухудшает сосудистую релаксацию и вызывает сужение сосудов, увеличивает их жесткость, совокупность всех этих факторов и приводит к дисфункции эндотелия.

Считается, что лептин ингибирует секрецию инсулина и является его антагонистом в печени и жировой ткани, способствуя развитию инсулинорезистентности. Однако данные о взаимосвязи уровней лептина и инсулина весьма противоречивы. Одни авторы утверждают, что инсулин является регулятором секреции лептина и повышение уровня инсулина в крови выше физиологического стимулирует секрецию лептина [106, 104].

Другие авторы показывают отрицательную корреляцию между уровнями лептина и инсулина в крови в течение суток [74].

Антагонистом лептина является адипонектин, который был открыт в 1995 году. Адипонектин синтезируется и секретируется только жировой тканью. Снижение уровня высокомолекулярного олигомера адипонектина является предиктором прогрессирования МС. Данный адипонектин обладает антиатерогенными и противовоспалительными свойствами. Уровень адипонектина имеет обратную корреляцию с ИМТ и количеством висцерального жира [63, 57]. Адипонектин уменьшает содержание печеночных ферментов, принимающих участие в глюконеогенезе, снижает образование эндогенной глюкозы в печени, увеличивает транспорт глюкозы в мышцах и усиливает окисление жирных кислот, снижает инсулинорезистентность [190].

Эндотелийзависимая вазорелаксация нарушена у пациентов с гипoadипонектинемией, которую считают одной из причин ожирения. Адипонектин индуцирует выработку оксида азота NO, подавляя активацию эндотелиальных клеток, ингибируя свободные радикалы и апоптоз, что способствует восстановлению эндотелиальных клеток [192].

Адипонектин принимает участие в клеточных механизмах антиатерогенной защиты. При повреждении эндотелиального барьера агрессивными факторами (окисленные липопротеины низкой плотности, химические вещества или механическое воздействие), адипонектин откладывается в субэндотелиальном пространстве путем связывания с субэндотелиальным коллагеном, затем в сосудистой стенке он подавляет связывание моноцитов с клетками эндотелия путем ингибирования экспрессии молекул адгезии ICAM-1 (молекула межклеточной адгезии), VCAM-1 (молекула адгезии сосудистых клеток), и E-селектина. Также адипонектин способствует снижению пролиферации клеток гладкой мускулатуры сосудистой стенки, вызванной повышением факторов роста, и подавляет образование пенистых клеток [155, 133, 82].

Он обладает антигипертензивным, антиатерогенным, гипогликемизирующим и противоопухолевым действием. Некоторые авторы продемонстрировали, что при дефиците адипонектина усиливается инсулинорезистентность, нарушается эндотелий-зависимая вазодилатация, развивается ишемическая неоваскуляризация и диастолическая дисфункция левого желудочка [178]. Концентрическая гипертрофия миокарда и диастолическая дисфункция часто встречаются при ожирении и артериальной гипертензии, адипонектин в свою очередь способствует ремоделированию кардиомиоцитов, и напротив низкий уровень адипонектина вносит вклад в развитие гипертрофии сердца [100].

При ожирении адипонектин активизирует окисление жирных кислот, и это приводит к уменьшению массы жира в организме. В исследованиях показано, что введение адипонектина в кровь уменьшает объем жировой ткани, увеличивает расход энергии и окисление жирных кислот, а постоянное введение адипонектина уменьшает потребление пищи, снижает вес, уровень глюкозы и липидов у тучных крыс [190]. Индекс лептин- адипонектин (Л/А) рассматривается в настоящее время как возможный маркер воспаления, он связан с риском развития сахарного диабета 2 типа, метаболического синдрома и ишемической болезни сердца сильнее, чем уровни лептина и адипонектина по отдельности [153].

ИЛ 6 –является гликопротеином, состоящим из 184 аминокислот, этот провоспалительный цитокин с молекулярной массой 26 кДа может синтезироваться лимфоидными клетками: Т- и В-лимфоцитами, а также фибробластами, миоцитами, эндотелиальными клетками, макрофагами, мезангиальными клетками, клетками синовиальной оболочки сустава, жировой и опухолевой ткани [160], 10-35% циркулирующего в плазме крови ИЛ-6 синтезируется в жировой ткани. Колебания его концентрации объясняются циркадианными изменениями: днем секреция ИЛ-6 в жировой ткани составила 15-25%, а вечером – 25-35% от системного уровня [92]. Стимуляторами синтеза ИЛ 6 при ожирении служат ИЛ 1, ФНО  $\alpha$ , а

снижает синтез – ИЛ 4, ИЛ-10, ИЛ- 13, эндотоксины и интерферон  $\gamma$ . Концентрация его в висцеральном жире выше по сравнению с подкожным жиром [65]. Рецепторы ИЛ-6 расположены в гипоталамусе, где он усиливает термогенез и чувство сытости за счет увеличения синтеза простагландинов и высвобождения кортиколиберина.

ИЛ-6 является неблагоприятным фактором риска развития и прогрессирования заболеваний сердечно-сосудистой системы при ожирении [42]. В исследованиях показано повышение риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) при увеличении концентрации ИЛ- 6 и взаимосвязь увеличения концентрации ИЛ- 6 с риском общей летальности [148].

Патологический эффект ИЛ-6 проявляется преждевременным развитием атеросклероза, что реализуется через активацию эндотелиальных клеток, а также пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток. Экспрессия ИЛ- 6 повышается в зонах сосудистого русла, наиболее подверженных атеросклеротическому повреждению (коронарные артерии, сосуды головного мозга, периферические артерии) [131].

При ожирении и метаболическом синдроме, которые сопровождаются воспалением жировой ткани, секреция ИЛ-6 повышается, при этом цитокин синтезируется не только в адипоцитах, но и в макрофагах, инфильтрирующих жировую ткань. Причиной повышенной продукции ИЛ-6 является гипертрофия адипоцитов, типичная для воспаления жировой ткани. В исследовании [160] показано, что гипертрофированные адипоциты продуцируют больше цитокина, чем негипертрофированные. Также при ожирении степень повышения уровня ИЛ-6 напрямую связана с выраженностью ИР [117]. Некоторые авторы считают степень повышения концентрации ИЛ-6 в крови более важным фактором увеличения массы жировой ткани в организме по сравнению с выраженностью ИР [180]. Снижение веса при ожирении сопровождается уменьшением продукции ИЛ- 6 [120].

Секреция ИЛ-6 повышается при активной работе скелетных мышц, при хроническом и слабом воспалительном процессе, каким является ожирение и метаболический синдром, и максимально проявляется при острой воспалительной реакции (сепсис), так как все эти состояния сопровождаются сдвигами энергетического баланса и изменениями чувствительности тканей к инсулину [92]. ИЛ-6 снижает образование адипонектина и тем самым снижает чувствительность тканей к действию инсулина. В клетках печени ИЛ-6 способствует высвобождению глюкозы, стимулирует расщепление гликогена за счет активации гликогенфосфорилазы и тормозит синтез гликогена [142].

Действие ИЛ-6 на инсулинорезистентность неоднозначно, в клетках печени и адипоцитах она нарастает под его воздействием, а в мышечных клетках при физической активности уменьшается. Такое разнонаправленное воздействие было продемонстрировано не только у здоровых, но и у больных с ожирением и СД-2. Этот эффект может быть обусловлен разницей эффектов острого и хронического повышения секреции ИЛ-6. Так, при хроническом воспалении жировой ткани его умеренное и постоянное повышение ведет к развитию ИР, а эпизодическое увеличение образования цитокина при мышечной активности объясняет потребность в энергии и способствует липолизу, гликогенолизу, окислению жирных кислот и утилизации глюкозы [182]. Показано, что ИЛ-6 стимулирует окисление жирных кислот как в адипоцитах, так и в мышечных клетках [160]. Эти данные демонстрируют то, что ИЛ-6 является липолитическим фактором и может снижать содержание жира в организме.

Нарушение баланса между противо- и провоспалительными молекулами приводит к развитию дисфункции эндотелия и в последующем сердечно-сосудистых заболеваний и ожирения.

## **1.2 Определение эндотелиальной дисфункции**

Эндотелий представляет собой тонкий одноклеточный слой, который выстилает внутреннюю поверхность кровеносных сосудов, тем самым

разделяя циркулирующую кровь от тканей [54], и обеспечивает адаптацию сосудов к действию гемодинамических, биохимических и иммунных факторов. Эндотелий является гормонально-активной тканью, особое положение клеток которой на границе между циркулирующей кровью и тканями делает ее наиболее восприимчивыми к воздействию патологических факторов, находящихся в кровотоке [168].

К таким повреждающим факторам относят: отложение на эндотелии ЛПНП с последующим их окислением и выделением кислородных радикалов, гиперактивацию РААС и патологическое воздействие на эндотелий АТ II; повышение концентрации глюкозы крови, приводящее к усилению образования разнообразных вазоконстрикторных субстанций. В настоящее время известно, что эндотелий регулирует сосудистый тонус, процессы гемостаза, пролиферации, миграции клеток крови в сосудистую стенку, рост гладкомышечных клеток и другие процессы. Дисфункция эндотелия выражается в дисбалансе между продукцией вазодилаторов и вазоконстрикторов, ангиогенных факторов и их ингибиторов, атромбогенных факторов и способствующих тромбообразованию. Выделяют вазомоторную, тромбофилическую, адгезивную и ангиогенную формы дисфункции эндотелия [60; 163].

Тромбофилическая форма ЭД возникает при нарушении нормального соотношения факторов, образующихся в эндотелии и участвующих в гомеостазе. К таким тромбогенным веществам относят фактор Виллебранда, тромбоксан А<sub>2</sub>, ингибиторы тканевого активатора плазминогена. Атромбогенными субстанциями являются оксид азота (NO), тромбомодулин, тканевой активатор плазминогена. В норме атромбогенные факторы преобладают над тромбогенными, что обеспечивает жидкое состояние крови при незначительных повреждениях сосудистой стенки.

Адгезивная форма ДЭ проявляется в неконтролируемой адгезии лейкоцитов, что имеет большое значение в патогенезе воспаления и развития атеросклероза.

Ангиогенная форма проявляется нарушением неоангиогенеза, при котором сначала появляются увеличение проницаемости эндотелия и разрушение базальной мембраны, затем миграция эндотелиальных клеток, пролиферация и ремоделирование сосудов. При этой форме ЭД важную роль играют факторы, образующиеся в эндотелии: сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), эндотелиальный фактор роста (EGF), кроме этого, на поверхности эндотелия имеются рецепторы, с которыми взаимодействуют регуляторы ангиогенеза (ангиопоэтины, ангиостатин, вазостатин и прочие), образующиеся в других клетках [32].

В основе возникновения вазомоторной формы ДЭ лежит нарушение соотношения между эндотелиальными вазоконстрикторами и вазодилататорами. Она имеет большое значение в развитии системного повышения артериального давления и локального ангиоспазма. К эндотелиальным вазодилаторам относятся: фактор гиперполяризации эндотелия, простаглицлин, простаглицлин I<sub>2</sub>, оксид азота (NO), натрийуретический пептид С-типа, кинины. К факторам констрикции – эндотелин-1, тромбоксан А<sub>2</sub>, простаглицлин H<sub>2</sub>, ангиотензин II [66].

Можно выделить несколько стадий развития эндотелиальной дисфункции. Начальная стадия характеризуется повышением синтетической активности эндотелиоцитов. Следующая развёрнутая стадия проявляется дисбалансом выработки факторов, регулирующих тонус сосудов, систему гемостаза, что проявляется в нарушении барьерной функции эндотелия и ведет к повышению ее проницаемости для различных компонентов плазмы. Последняя стадия истощения эндотелия представляет собой результат патологического воздействия и проявляется дистрофией, гибелью клеток, их слущиванием и замедлением процессов регенерации.

Нарушение функции эндотелия стоит в основе ожирения и МС, что приводит к развитию ремоделирования сосудов и сердца, развитию или прогрессированию АГ, нарушениям углеводного и жирового обменов,



которые, в свою очередь, вновь негативно влияют на сосудистую стенку, замыкая порочный круг [87; 147]. Существуют разные точки зрения на причину развития ЭД при метаболическом синдроме. Одни авторы утверждают, что дисфункция эндотелия является следствием факторов, характеризующих инсулинорезистентность – гипергликемии, артериальной гипертензии, дислипидемии. При гипергликемии в эндотелии активируется протеинкиназа-С и процессы перекисного окисления, что способствует повышению проницаемости сосудистых клеток для белков и нарушает эндотелий-зависимую релаксацию сосудов. Артериальная гипертензия приводит к повышенному механическому давлению на стенки сосудов, их ремоделированию, повышенной проницаемости для белка, нарушению архитектоники эндотелиальных клеток и усилению секреции сосудосуживающих факторов. Дислипидемия повышает экспрессию адгезивных молекул на поверхности эндотелия, что приводит к образованию атеромы. Другие авторы считают, что эндотелиальная дисфункция является причиной развития инсулинорезистентности (ИР) и связанных с ней состояний, так как для того, чтобы соединиться со своими рецепторами, инсулин должен пройти через эндотелий и попасть в межклеточное пространство. В случае первичного дефекта эндотелиальных клеток трансэндотелиальный транспорт инсулина нарушается и развивается ИР [93]. В этом случае ЭД является ранним маркером сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), и может иметь прогностическое значение.

Микроальбуминурия (МАУ) является фактором, характеризующим системную ЭД и поражение сосудистой системы в целом [3, 25 169]. Микроальбуминурия связана с нарушением капиллярной стенки клубочка, которая приводит к трансапикалярной потере альбумина, является важнейшим ранним признаком поражения почек, отражающим начальные стадии патологии сосудов (эндотелиальной дисфункции, атеросклероза), и связана с увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. В различных исследованиях было показано, что микроальбуминурия является

независимым фактором риска ишемической болезни сердца, сердечно-сосудистых и других причин смертности при сахарном диабете, артериальной гипертензии [37, 137]. Еще в 1999 г. Всемирная организация здравоохранения определила микроальбуминурию как один из компонентов метаболического синдрома.

При ожирении МАУ в большей степени связана с гиперфльтрацией, также определенную роль играет и повышенная эндокринная активность жировой ткани. Лептин способствует повреждению структуры почечной ткани путем активации фиброгенеза за счет пролиферации мезангиоцитов увеличения экспрессии на их поверхности рецепторов к трансформирующему фактору роста- $\beta$  и повышенной продукции коллагена I типа, а также пролиферации гладкомышечных клеток внутрипочечных сосудов [91]. Повышенная выработка лептина способствует повреждению почечных эндотелиоцитов перекисями и свободными кислородными радикалами, и увеличению экспрессии эндотелина-1. Все эти факторы приводят к ухудшению внутрипочечной гемодинамики фильтрационной функции почек. Одновременно с этим МАУ оказывает локальный токсический эффект, приводящий к развитию асептического воспаления, что ведет к стимуляции локального синтеза АТ II, а он в свою очередь замыкает порочный круг еще большим спазмом уносящей артерии, ишемией почечного фильтра и потерей белка. Доказано, что ожирение и гипергликемия, дислипидемия и артериальная гипертензия способствуют развитию МАУ [25]. Так, у больных с артериальной гипертензией МАУ встречается в 16 раз, а при гипергликемии в 21 раз чаще, чем у здоровых людей, отмечено также, МАУ чаще встречается у пациентов с преимущественным повышением диастолического артериального давления (ДАД) и отсутствием адекватного снижения АД ночью. В исследованиях были получены данные о наличии ЭД в пробе с реактивной гиперемией на плечевой артерии у пациентов без клинически доказанного атеросклероза и ССЗ, но имеющих МАУ [4].

Главное активное вещество, которое вырабатывается в эндотелии это оксид азота, он является не только самым мощным вазодилататором, но еще и тормозит процессы ремоделирования сосудистой стенки, предотвращает адгезию и агрегацию тромбоцитов, соответственно дефицит оксида азота рассматривается как проатерогенный фактор [41, 86, 134]. Однако при ожирении важное значение имеет не только уменьшение высвобождения оксида азота, но и повышенная его деградация и активация эндотелина-1. Эндотелин-1(ЭТ-1) был открыт японским ученым Янагисава и соавт. в 1989 г, он является самый мощным вазоконстриктором в организме человека, и представляет собой остаток 21-пептидной аминокислоты. В норме ЭТ-1 синтезируется только при стимуляции эндотелия различными факторами, такими как адреналин, тромбин, ангиотензин, вазопрессин [172, 117] и регулирует две разнонаправленные сосудистые реакции (сокращение и расслабление) за счет воздействия на разные рецепторы. При воздействии на ЕТА-рецепторы, расположенные в мышечных клетках, происходит сокращение сосудов. В тоже время, активация ЕТВ-рецепторов стимулирует синтез NO [89, 186]. В норме стимуляция ЕТВ-рецепторов должна преобладать, а эффект вазоконстрикции возникать только при его избыточном высвобождении ЭТ-1 в ответ на симпатическую стимуляцию. Другими авторами также показано, что физиологические концентрации ЭТ-1 вызывают ингибирование высвобождения норадреналина из симпатических нервных окончаний, что приводит к вазорелаксации [40].

В исследованиях было продемонстрировано прогностическое значение ЭТ-1 при явлениях сердечной недостаточности, инфаркте миокарда [96,97]. Кроме того, эндотелин-1 является маркером коронарного атеросклероза, имеет прогностическое и диагностическое значение при развитии ишемии и некроза миокарда [164, 84].

Фактор Виллебранда (ФВ) представляет собой сульфитированный гликопротеид с большим молекулярным весом (1000 цД), который участвует в первичном (сосудисто-тромбоцитарном) гемостазе за счет обеспечения

адгезии тромбоцитов к коллагену сосудистой стенки, и выделяется в кровообращение только активизированными эндотелием. Он играет важную роль в качестве медиатора адгезии тромбоцитов к поврежденным артериальным стенкам. В норме циркулирующий ФВ не связывает тромбоциты, но при повреждении стенки сосуда он связывается с первичным матриксным компонентом, облегчая агрегацию тромбоцитов и образование тромбоцитарной пробки. Рядом исследователей показано значимое увеличение фактора Виллебранда у больных стабильной стенокардией напряжения [24, 19].

В настоящее время увеличение содержания ФВ в плазме крови можно рассматривать как основной предиктор гиперкоагуляции [19] и как стандарт для оценки эндотелиального повреждения [102]. В клиническом исследовании показано, что данный маркер может также использоваться для оценки функции эндотелия у больных с заболеваниями почек [187].

На сегодняшний день васкулоэндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF от англ. vascular endothelial growth factor) рассматривают как маркер ЭД, который повышается в ответ на повреждение клеток эндотелия [176, 171]. Впервые открыт он был в 1983 году как фактор, способствующий сосудистой проницаемости в опухолях. По своей структуре он является гликопротеином, и на сегодняшний день известно несколько его изоформ (А, В, С, D) [184], наиболее изученным является VEGF-А. В норме VEGF синтезируется активированными макрофагами, клетками висцерального эпителия почечных клубочков, гепатоцитами и гладкомышечными клетками. Выработку VEGF стимулируют гипоксия, ишемия, обширные травматические поражения [118].

VEGF стимулирует митоз и осуществляет контроль апоптоза эндотелиальных клеток, также самих подоцитов и мезангиальных клеток, он играет ключевую роль в микрососудистых взаимодействиях, неоангиогенезе и ремоделировании сосудов. За счет стимуляции деления и пролиферации он

вызывает миграцию клеток эндотелия во внесосудистое пространство с последующим образованием и развитием новых кровеносных сосудов [128]. В нормальных условиях VEGF необходим для процессов эмбриогенеза и раннего постнатального ангиогенеза. У взрослых VEGF во-первых действует как фактор, обеспечивающий выживание эндотелиальных клеток, усиливает сосудистую проницаемость, а во-вторых действует как мощный вазодилататор [118]. Также VEGF запускает механизмы образования коллатерального кровообращения, для выживания клеток под действием гипоксии, и нормализации трофики в процессе заживления ран.

Актуальность поиска новых методов диагностики ЭД подтверждается исследованиями, в которых продемонстрировано, что уровень циркулирующих эндотелиальных биомаркеров только косвенно отражает наличие ЭД и не позволяет точно определять степень, характер и место активации интактного эндотелия [173].

На сегодняшний день все существующие методы диагностики нарушений микроциркуляторного русла можно разделить на инвазивные и неинвазивные. К инвазивным исследованиям относят вживление прозрачной камеры в ухо, применение микросъёмки и телевизионной микроскопии, прижизненную люминесцентную микроскопию (используется только на лабораторных животных), биомикроскопию конъюнктивы, капилляроскопию ногтевого ложа, рентгеноконтрастную ангиографию с внутрикоронарным введением ацетилхолина [1].

При помощи метода биомикроскопии конъюнктивы глазного яблока выявляются нарушения архитектоники сосудистого русла, запустевание капилляров и периваскулярный отек, системность этих изменений в микроциркуляторном русле подтверждается наличием аналогичных изменений в биоптатах кожи. [94]. Однако данный метод наряду с капилляроскопией ногтевого ложа не позволяет определять функциональное состояние эндотелия, а в повседневной клинической практике практически не используется из-за субъективной оценки результатов, отсутствия

специфичности для конкретной нозологии и недостаточной информативности [89]. Рентгеноконтрастная ангиография с внутрикоронарным введением ацетилхолина долгое время считалась «золотым стандартом» для регистрации эндотелий-зависимой вазодилатации, но, несмотря на высокую точность метода, широкое применение в клинической практике ограничивается сложностью проведения ангиографии [62].

Методы неинвазивной оценки ЭД основаны на измерении диаметра сосуда и скорости кровотока в периферических сосудах в ответ на эндотелий-зависимые стимулы. Эта группа методов включает определение эндотелий-зависимой вазодилатации, жесткости сосудистой стенки и распространения пульсовой волны. В настоящее время потокзависимая вазодилатация плечевой артерии, определяемая при помощи ультразвуковых датчиков, является наиболее широко используемым тестом для оценки ЭД [127]. Ультразвуковые методы исследования основаны на двух принципах работы: эффекте Допплера и измерениях разности времени распространения ультразвука по потоку и против него, также для определения эндотелий-зависимой вазодилатации часто используются различные фармакологические вещества, такие как ацетилхолин, который в физиологических условиях вызывает эндотелий-зависимый вазодилататорный ответ, а при повреждении-патологическую вазоконстрикцию. Данный метод имеет ряд недостатков: необходимость дорогостоящего ультразвукового сканера высокого разрешения и опытного оператора, который сможет оценить прирост диаметра сосуда. Так как прирост диаметра сопоставим с погрешностью измерений, и составляет доли миллиметра, метод можно назвать оператор-зависимым. [62].

Для оценки свойств эндотелия интерес представляет изучение кровотока в мелких сосудах, для регистрации кровотока в них наиболее широко используются оптические методы, такие как фотоплетизмография и лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ). Плетизмография позволяет оценить

изменения параметров пульсовой волны, периферического артериального тонуса при реактивной гиперемии также с целью изучения вазомоторной функции эндотелия [38]. Оценка функции эндотелия возможна также при помощи позитронно-эмиссионной томографии, которая дает возможность оценить коронарный резерв перфузии, однако данный метод является дорогостоящим, поэтому проведение такого исследования возможно не в каждой клинике.

Метод ЛДФ основан на зондировании ткани лазерным излучением, регистрации отраженного доплеровского сигнала и регистрации изменения потока крови в микроциркуляторном русле – флоуметрии [46, 47]. При взаимодействии лазерного излучения с тканью получают отраженный сигнал, который имеет две составляющие: постоянную (отражение от неподвижных структур зондируемой ткани) и переменную (сигнал от эритроцитов).

Спектральный анализ переменной составляющей ЛДФ сигнала позволяет оценивать состояние сосудистого тонуса и действие механизмов регуляции кровотока в микроциркуляторном русле. В спектре колебаний кожного кровотока выделяют пять поддиапазонов, соответствующих различным факторам регуляции сосудистого тонуса: пульсовая волна (0,5–2 Гц), волна дыхания (0,14–0,5 Гц), миогенные колебания (0,05–0,14 Гц), нейрогенная активность (0,02–0,05 Гц) и функционирование эндотелия (0,0095–0,02 Гц) [174, 14]. Колебания кровотока с частотой в области 0,01 Гц связаны с эндотелиальной активностью, в частности с активностью синтеза оксида азота NO. Исследования, основанные на результатах тестов по ионофорезу ацетилхолина (эндотелий зависимого вазодилатора) и нитропрусида натрия (эндотелий независимого вазодилатора) подтверждают, что осцилляции в области 0,01 Гц связаны с активностью эндотелия [146].

Однако метод ЛДФ имеет ряд недостатков, ограничивающих его применение в клинической практике. Прежде всего, это высокий уровень артефактов, связанных с чувствительностью к механическим смещениям

зонда, что является принципиальным ограничением возможностей метода при длительных измерениях, проведении функциональных проб и последующем спектральном анализе. В современных публикациях также обсуждается вопрос о низкой воспроизводимости результатов измерений ЛДФ [166].

На сегодняшний день можно констатировать, что пока не создана оптимальная методика для выявления дисфункции эндотелия, удовлетворяющая основным критериям, сформулированным в работе Flammer A.J. et al., а именно: предлагаемая методика должна быть воспроизводимой, неинвазивной, недорогой, простой в использовании, отражать тяжесть заболевания и стратификацию риска осложнений и летальности [122].

Новым методом, разработанным для оценки эндотелиальной дисфункции, является вейвлет-анализ низкоамплитудных ( $\sim 0.01$  град С) колебаний кожной температуры. Температурные колебания на поверхности кожи возникают вследствие периодического изменения тонуса поверхностных сосудов и скоррелированы с ними по амплитуде. Установлена статистически значимая корреляция между колебаниями температуры кожи и изменениями кровотока, регистрируемыми доплеровским флоуметром [161, 175]. Высокочастотные колебания температуры (дыхательная и пульсовая волны) затухают на поверхности кожи, и зафиксировать изменение температуры с такой частотой на поверхности не представляется возможным, однако спектральный анализ колебаний температуры на поверхности кожи позволяет выделить вклад механизмов регуляции тонуса сосудистой системы, обусловленных миогенной, нейрогенной и эндотелиальной активностью. Для оценки параметров кожного кровотока нами использованы приборы серии Микротест. Наибольший интерес представляет изучение реакции сосудистой системы на внешние воздействия - функциональные пробы. Одним из наиболее часто используемых тестов для функциональной оценки эндотелия



является холодовая проба, которая создает условия для выявления нарушений микроциркуляции уже на ранних этапах. В некоторых исследованиях описывается локальное охлаждение, однако, наиболее информативным является применение холодового прессорного теста, при котором осуществляется охлаждение большой поверхности кожи. Представляет интерес изучение микроциркуляторных реакций контрлатеральной конечности (непрямая холодовая проба), как системного ответа организма на холодовый прессорный тест [46,47].

### **1.3 Вегетативный статус при ожирении**

На сегодняшний день считается, что наличие ожирения и МС ассоциируется с риском развития фибрилляции предсердий. Одним из факторов, способствующих развитию аритмий, является нарушение деятельности вегетативной нервной системы. Доказано, что дисфункция вегетативной нервной системы наравне с повышением частоты сердечных сокращений и нарушениями ритма является корригируемым фактором, увеличивающим риск кардиальной смерти [50].

По литературным данным, при осложненном ожирении существует самостоятельная патология сердца, не связанная с ишемической болезнью сердца или артериальной гипертензией. При этом часто регистрируются всевозможные электрофизиологические аномалии (расстройства реполяризации, изменение рефрактерности миокарда предсердий, дисфункция синусового узла). Причиной возникновения аритмий являются свободны жирные кислоты (СЖК) и их липотоксическое действие на мембраны кардиомиоцитов. При этом высвобождаются лизофосфолипиды, оказывающие проаритмогенное действие с последующим развитием кардиомиопатии с гипертрофией миокарда, нарушением функциональной активности левого желудочка, апоптозом кардиомиоцитов. СЖК – источник образования ацетилхолина, который ингибирует кальциевые насосы

эндоплазматического ретикулума и ионные насосы клеточной мембраны, что приводит к повышению уровня свободного  $Ca^{2+}$  в цитоплазме кардиомиоцитов и провоцирует развитие аритмии [129, 156, 159].

Выявлено, что у пациентов с МС наблюдается снижение ВРС [44,45]. Изучение ВРС является доступным неинвазивным методом исследования состояния регуляторных систем организма. Анализ регулируемого вегетативной нервной системой (ВНС) сердечного ритма обеспечивает получение количественной информации о модулирующем влиянии на сердце парасимпатического и симпатического ее отделов.

Считается, что у пациентов с метаболическим синдромом нарушение вегетативной регуляции сопровождается смещением баланса в сторону преобладания симпатического отдела ВНС. Однако остается неясным, какой из многочисленных факторов (ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия, увеличение уровня глюкозы в крови) вносит решающий вклад в изменение параметров ВРС.

При ожирении риск развития артериальной гипертензии почти в 2 выше, чем у лиц с нормальной массой тела. В Фрамингемском исследовании показано, что при увеличении массы тела на 4,5 кг САД увеличивается на 4,4 мм рт. ст. у мужчин и на 4,2 мм рт. ст. у женщин, что было показано, также была выявлена прямая зависимость между массой тела и общей смертностью.

Механизмы, которые связывают ожирение и симпатическую активность, выражаются в том, что активность симпатической нервной системы определяет уровень основного обмена, который составляет 50–70% всех энергозатрат взрослого человека. Связь между уровнем основного обмена и активностью СНС была доказана по данным микронеурографии симпатических нервов, анализа вариабельности сердечного ритма и определения уровня катехоламинов в плазме крови [162]. Также была выявлена прямая связь между симпатической активностью и количеством висцерального жира [28].

ИР, характерная для ожирения и МС, приводит к развитию компенсаторной гиперинсулинемии, которая еще долгое время может поддерживать нормальный уровень гликемии. Гиперинсулинемия, в свою очередь, запускает целый ряд патологических механизмов, ведущих к развитию АГ и ожирения. Она способствует пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток, задержке натрия, активации симпатoadренальной системы. Инсулин стимулирует потребление и обмен глюкозы в регуляторных клетках, связанных с вентромедиальными ядрами гипоталамуса. Увеличение потребления глюкозы в этих нейронах ведет к уменьшению их угнетающего воздействия на ствол головного мозга. В результате расположенные там центры симпатической регуляции растормаживаются, и центральная активность СНС нарастает [29]. В условиях ИР гиперактивация СНС приводит к появлению артериальной гипертензии за счет симпатической стимуляции сердца, сосудов и почек [140].

Повышение тонуса симпатической нервной системы в свою очередь способствует вазоконстрикции и активации ренин-ангиотензиновой системы, увеличению объема циркулирующей крови за счет увеличения реабсорбции натрия и задержки жидкости, и, следовательно, к увеличению АД. Сам по себе инсулин обладает вазодилататорным действием, опосредованным рецепторами на эндотелии, и вызывает инсулин-зависимую вазодилатацию, однако при инсулинорезистентности напротив происходит уменьшение инсулин-опосредованной вазодилатации [110, 64]. Повышенный уровень лептина при ожирении также стимулирует активность симпатической нервной системы и способствует повышению артериального давления [29,140].

#### **1.4 Возможности ремоделирования и восстановления дисфункции эндотелия**

Если рассматривать ЭД как фундаментальный фактор риска формирования и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний и в качестве прогностического значения в отношении риска общей смерти, и серьезных сердечно-сосудистых событий, то становится понятным почему она становится мишенью для фармакологических вмешательств [9].

К методам лечения ЭД относят введение экзогенного L-аргинина [95], который является основным источником эндогенного оксида азота. На этом фоне улучшение функций эндотелия происходит за счет увеличения доступности оксида азота для гладкомышечных волокон, который оказывает вазорелаксирующий эффект, снижает вазоконстрикторный эффект, повышает резервные возможности артерий, способствует увеличению скорости кровотока по ним и улучшению обеспечения тканей кислородом. L-аргинин в исследованиях показал вазопротекторную и антигипертензивную активность, а также антиагрегантный, иммуномодулирующий, противовоспалительный, антиоксидантный и антипролиферативный эффекты [158, 193].

Некоторые авторы отметили способность L-аргинина улучшать утилизацию глюкозы тканями за счет снижения инсулинорезистентности, непосредственно связанной с провоспалительной активацией [193]. Также показано положительное влияние L-аргинина на состояние эндотелиальной функции у пациентов пожилого возраста, что проявлялось снижением концентрации провоспалительных цитокинов в крови, таких как интерлейкин-6 [116].

В исследованиях показан положительный эффект статинов на эндотелиальную дисфункцию, так снижение уровня холестерина ЛПНП приводило к увеличению показателя эндотелий-зависимой вазодилатации [111]. Этот эффект связан с тем, что кроме снижения уровня холестерина в

крови, они обладают холестериннезависимым – плейотропным эффектом, в основе которого лежит стабилизация сосудистой стенки [125, 13].

Описанные ранее механизмы развития ЭД подтверждают существенный вклад в этом процессе активации РААС и определяют возможность патогенетической терапии дисфункции эндотелия.

На сегодняшний день существуют группы препаратов, способных блокировать активность РААС: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II – АТ II (БРА).

Ингибиторы АПФ подавляют ангиотензинпревращающий фермент, что приводит к снижению активности РААС и симпатической нервной системы, а также повышает уровень брадикинина и снижает концентрацию АТII и альдостерона в плазме крови [85].

Основными эффектами этих препаратов являются: системная артериальная вазодилатация (снижение системного АД, общего сосудистого периферического сопротивления), обратное развитие гипертрофии миокарда левого желудочка и предотвращение гипертрофии гладкой мускулатуры и процессов ремоделирования. К нейрогуморальным эффектам ингибиторов АПФ относят: 1. повышение брадикинина и других кининов, которые повышают синтез простагландинов E2 и I2 (простаглицлина) и оказывают сосудорасширяющее и натрийуретическое действие; уменьшение синтеза и секреции альдостерона увеличивает выделение из организма Na<sup>+</sup> и воды и задерживает K<sup>+</sup>; 2. снижение активности СНС: повышение тонуса блуждающего нерва; 3. уменьшение высвобождения антидиуретического гормона, что повышает выведение жидкости из организма; 4. увеличение высвобождения NO в сосудистой стенке, почках и головном мозге; уменьшение секреции ЭТ-1 [29]. Исследования показали, что у пациентов, которым назначался ИАПФ лизиноприл, определялось более существенное снижение концентрации фактора Виллебранда в крови, чем при использовании кандесартана. Препарат лизиноприл может служить препаратом выбора для коррекции эндотелиальной дисфункции при

хроническом заболевании почек с артериальной гипертензией [39]. Другие авторы доказали рациональность и обоснованность назначения ингибиторов АПФ (зофеноприл) или  $\beta$ 1-АБ с высокой кардиоселективностью (небиволол), которые помимо антигипертензивного действия, воздействуют на негативные кардиометаболические эффекты активации адипоцитов и подавляют активность маркера ЭД эндотелина-1 [59].

Открытие специфических рецепторов АТ II способствовало созданию новой группы препаратов – БРА. В клинической практике широко применяются селективные блокаторы рецепторов АТ 1-го типа (АТ1-рецепторы), это высокоселективные непептидные соединения, которые избирательно блокируют АТ1-рецепторы. К представителям этого класса относятся лозартан, эпросартан и другие. Механизм действия этих препаратов базируется на основных нейрогуморальных звеньях регуляции сосудистого тонуса – РААС и симпатической нервной системе. БРА не только блокируют эффекты АТ II, опосредуемые через АТ1-рецепторы сосудов и надпочечников, но и взаимодействуют с пресинаптическими рецепторами норадренергических нейронов, что препятствует высвобождению норадреналина в синаптическую щель. Такое двунаправленный механизм действия БРА приводит к системной вазодилатации, снижению общего периферического сосудистого сопротивления, натрийуретическому и диуретическому эффектам. Так как БРА не оказывают прямого действия на АПФ, то и не обладают непосредственным влиянием на брадикинин. Тем не менее они способны увеличивать высвобождение NO и уменьшать его разрушение, что способствует вазодилатации. Препараты обладают также плеiotропной активностью. Проведенные рандомизированные клинические исследования доказали положительное влияние БРА на ЭД, систему антиоксидантной защиты, функцию тромбоцитов, ремоделирование левого желудочка и концентрацию мочевого кислоты [55].

В исследовании R.Benndorf [105] показано, что телмисартан усиливал

эндотелийзависимую вазодилатацию, которая оценивалась с помощью разных методов определения кровотока в сосудах предплечья. Улучшение эндотелиальной функции может быть опосредовано экспрессией и распространением белкового комплекса запирающей зоны (ZO-1), который отвечает за формирование и стабилизацию плотных соединений между смежными эндотелиоцитами, телмисартан дозозависимо повышает проницаемость эндотелия за счет подавляющего действия на ZO-1, – такой эффект, по-видимому, обусловлен независимыми от АТ II механизмами.

Так Merkovska L. с соавт. [154] показали положительное влияние статинов и фибратов на функцию эндотелия. Статины могут модулировать ряд процессов, приводящих к уменьшению накопления этерифицированного холестерина в макрофагах, увеличение эндотелиальной NO-синтетазы, уменьшение воспалительного процесса, повышение стабильности атеросклеротических бляшек, восстановление активности тромбоцитов и процесса коагуляции.

Таким образом, остается неясным, как связаны патогенетические факторы и осложнения ожирения: инсулинорезистентность, артериальная гипертензия, дислипидемия, гипергликемия, с параметрами эндотелиальной и вегетативной дисфункцией. Для диагностики дисфункции эндотелия в настоящее время не существует единого «золотого» стандарта и продолжается поиск нового метода. Мало данных о состоянии эндотелия при различных формах ожирения, а также возможности восстановления его функции. Все это делает исследование в этой области весьма актуальным.

## ГЛАВА 2

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБЪЕМ НАБЛЮДЕНИЙ

#### 2.1 Общая характеристика наблюдений

Для решения поставленных задач было обследовано на базе эндокринологического отделения Пермской Краевой клинической больницы, а также в условиях ООО «Клиника эндокринологии и диабета» города Перми 82 пациента в возрасте от 30 до 60 лет, давших добровольное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения в исследование были: ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> и окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин. На основании этого была сформирована основная группа пациентов, которую составили 66 человек в возрасте 47,3±9,9 лет.

На начальном этапе для исключения эндокринной природы ожирения определялись тиреотропный гормон, пролактин, кортизол.

Критериями исключения служили: онкологические заболевания, неврологическая патология (рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, последствия острого нарушения мозгового кровообращения), сердечно-сосудистая патология (ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца), заболевания почек (хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь почек, аномалии развития), окклюзивная болезнь периферических артерий, психические заболевания, тяжелые нарушения функции печени, беременность, лактация, постоянный прием бета-блокаторов, статинов, инсулина, длительность СД 2 типа более 5 лет.

Из основной группы пациентов с ожирением было сформировано 3 в зависимости от осложнений: наличия АГ, дислипидемии и гипергликемии. Группу 1 (гипергликемическую) составили 16 пациентов (средний возраст 52,4±8,2 года) с гипергликемией и дислипидемией, но с нормальным уровнем АД. Группа 2 (гипертоническая) состояла из 23 человек (средний возраст



44,8±10,7 года) с гипертонией, дислипидемией и нормогликемией. Группу 3 (метаболический синдром) составили 27 пациентов (средний возраст 46,4±9,3 года) с гипертонией, гипергликемией и дислипидемией.

Исследование было простым открытым нерандомизированным.

Дизайн исследования представлен на рис. 2.1

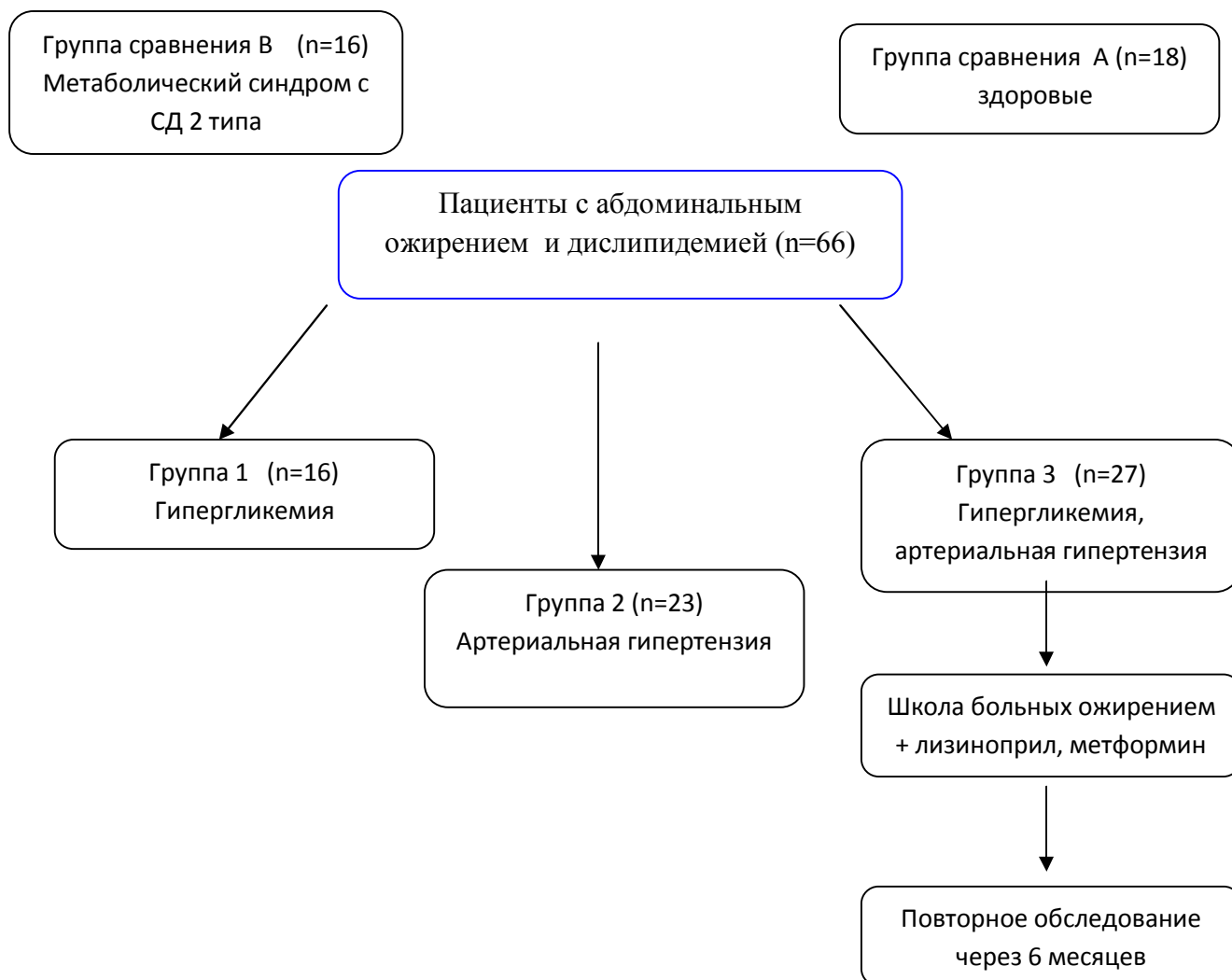


Рис. 2.1. Дизайн исследования

Для сравнения основных изучаемых показателей были сформированы 2 группы: группа сравнения А состояла из 18 практически здоровых лиц без ожирения и метаболических нарушений (в возрасте 45,3±2,3лет), группа В была представлена 16 пациентами в возрасте 50,8±8,4 лет с абдоминальным ожирением, гипертонией, дислипидемией и СД 2 типа (средний стаж СД составил 2,5 года, средний уровень А1сНв 8,0±2,2%).

Таблица 2.1 Клиническая характеристика основной группы

Параметры	Основная группа (n=66)
Женщины %	65,2%
ОТ см	109,3±14,2
ОБ см	115,8±9,8
ИМТ кг/м <sup>2</sup>	35,4 ±5,1
САД мм ст.	144,6±15,9
ДАД мм.рт.ст.	91,7±15,1
глюкоза натощак ммоль/л	5,8±0,8,6
Глюкоза постпрандиальная ммоль/л	6,8±2,2
НвА1с %	5,9±0,46

## 2.2 Лабораторные методы исследования

Для выполнения поставленных задач были проведены общеклинические и специальные методики. У всех обследуемых определялись общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические параметры: холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), глюкоза, гликированный гемоглобин (НвА1с %), мочевая кислота, креатинин, исследование проводили стандартными биохимическими методиками. Для исключения почечной патологии проводили УЗИ почек, рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕPI мл/мин/1,73 кв.м. Исследование биохимических, гормональных показателей крови и инструментальных методов исследования проводили исходно и через 6 месяцев. Для исследования использовалась кровь, взятая из локтевой вены пациентов утром натощак, образцы крови центрифугировались при 2000 об/мин в течение 15 минут для получения плазмы, затем плазма

замораживалась в специальные эпиндорфы при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$  и хранилась до 6 месяцев.

Всем пациентам, без установленного диагноза СД 2 типа, с уровнем глюкозы натощак более  $5,6$  ммоль/л проводился стандартный оральный глюкозотолерантный тест с забором крови исходно и через 120 минут после начала теста. Гликемия оценивалась по плазме венозной крови через 2 часа.

Уровень инсулина определяли методом ИФА «ELISAMonobindInc» Германия, референсные значения  $0,7-9$  мкМЕ/мл. Индекс инсулинрезистентности (IR -НОМА) рассчитывался в малой модели гомеостаза по формуле  $\text{НОМА-IR} = \text{инсулин базальный (мкЕд/мл)} \times \text{глюкозу базальную (ммоль/л)} / 22,5$ . В норме индекс НОМА равен 1-2.

Для исследования уровня лептина использовался метод иммуноферментного анализа с помощью набора тест – системы ELISA, Растворимые рецепторы лептина (sLR) набором «BioVendor» Германия. За норму приняты уровни лептина у здоровых лиц, предлагаемые разработчиком тест – системы ELISA-  $1,1-27,6$  нг/мл. Индекс свободного лептина (FLI) рассчитывали как отношение лептина (нг/мл) к лептин-рецептор (нг/мл), умноженное на 100.

Концентрацию VEGF в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием соответствующих наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск) фотометра «Stat-Fax» («AwarenessTechnologyInc.»), США), референсные значения 10-46 пг/мл.

Концентрацию ИЛ-6 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием соответствующих наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск), референсные значения 0-10, пг/мл, средняя концентрация 2 пг/мл.

Микроальбумин в моче определяли методом ИФА с использованием реагентов «ORGENTEC» (Германия). Уровень альбуминурии  $< 10$  мкг/мл считался оптимальным, 10-30 мкг/мл - высоконормальным и более 30 мкг/мл высоким.

Для исследования уровня адипонектина использовался набор ELISA. Набор предназначен для количественного определения адипонектина в образцах плазмы и сыворотки человека методом иммуноферментного анализа. За норму приняты уровни адипонектина у здоровых лиц предлагаемые разработчиком тест – системы ELISA, норма при ИМТ<25 кг/м<sup>2</sup> 8,2–19,1 нг/мл; при ИМТ=25–30 кг/м<sup>2</sup> 5,3–22,5 нг/мл.

Коэффициент лептин/адипонектин рассчитывали по отношению содержанию лептина нг/мл к адипонектину нг/мл. За норму принимали значения 0,7-1,3.

Для исследования уровня эндотелина-1 использовался иммуноферментный набор Biomedica ENDOTELIN(1-21) диапазон измерения 0,02-10 фмоль/мл.

Для определения активности фактора Виллебранда использовался иммуноферментный набор Виллебранда TECHNOZYM® vWF:Ag ELISA, за норму приняты значения 50-150%.

## **2.3 Инструментальные методы исследования**

### **2.3.1. Вариационная кардиоинтервалография**

Вариабельность ритма сердца изучалась на компьютерном электрокардиографе «Поли-Спектр Ритм 2012» компании «Нейрософт» (г. Иваново) и обрабатывалась при помощи программного обеспечения «Поли-Спектр.NET». Регистрация ЭКГ выполнялась в стандартных условиях во второй половине дня, через 2 часа после приема пищи, после 20 минут адаптации пациента. Анализ параметров variability ритма сердца осуществлялся при наличии устойчивого синусового ритма. Исходный тонус определяли согласно спектральному и временному анализу variability ритма сердца (VPC) при 5-минутной фоновой записи.

Для оценки кратковременных стационарных записей ритмограмм использовался спектральный анализ, определялись параметры:

- общей мощности спектра (TP, мс<sup>2</sup>)
- мощность в диапазоне очень низких частот (VLF, мс<sup>2</sup>) с частотой колебаний менее 0,04 Гц;
- мощность в диапазоне низких частот (LF, мс<sup>2</sup>) с частотой колебаний 0,04-0,15 Гц;
- мощность высокочастотной составляющей спектра (HF, мс<sup>2</sup>), определяемой в диапазоне 0,15-0,4 Гц.

Рассчитывали относительные значения мощностей частотных составляющих спектра:

$$VLF(\%)=VLF \times 100 / TP,$$

$$LF(\%)=LF \times 100 / TP,$$

$$HF(\%)=HF \times 100 / TP$$

Оценивали также нормализованные показатели LF-и HF- компонентов, отражающих относительный вклад каждого из них в пропорции к общей мощности за вычетом VLF-компонента:

$$LF(n.u.)=LF / (TP - VLF) \times 100,$$

$$HF(n.u.)=HF / (TP - VLF) \times 100$$

LF/HF коэффициент вагосимпатического баланса – отношение мощности волн низкой частоты (LF) к мощности волн высокой частоты (HF). Состояние сегментарных (LF, HF) и надсегментарных (VLF) механизмов ВРС оценивали по индексу централизации (IC)  $IC = (HF+LF)/VLF$ . Фактически – это количественная характеристика соотношений между влияниями центрального и автономного контуров регуляции сердечного ритма.  $IC > 1$  свидетельствовал о преобладании сегментарного контура, отражая оптимальное функционирование системы.  $IC < 1$  – говорил о преобладании

центральных (гуморальных) механизмов в управлении СР, отражая напряжение функционирования системы.

Использовались следующие рекомендуемые временные параметры для практического использования:

- RRNN (мс) – математическое ожидание,  $X_{\text{ср}}$  – среднее значение длительности всех нормальных кардиоинтервалов в выборке;
- SDNN (мс) – среднее квадратичное отклонение (стандартное отклонение всех R–R интервалов,  $\sigma$ , СКО);
- rMSSD (мс) - квадратный корень суммы разностей последовательных R–R интервалов;
- PNN50 (%) – процентная представленность эпизодов различия последовательных интервалов более, чем на 50 мс.;
- CV (%) - коэффициент вариации  $SDNN/X_{\text{ср}} \times 100\%$ .

Для выявления автономной нейропатии использовали 5 стандартных методик по D.Ewing при проведении кардио-васкулярного тестирования (КВТ) [119].

Для оценки активности парасимпатического отдела ВНС использовался коэффициент 30/15 (К30/15), вычисляемый как отношение длительности максимального и минимального R-R- интервала в переходный период активной ортостатической пробы (АОП), а также изменение ЧСС в ответ на глубокое дыхание, при частоте дыхания 6 в 1 минуту.

Активность симпатического отдела оценивали в ходе пробы с изометрическим сокращением по приросту диастолического артериального давления (дАД), а также по снижению систолического артериального давления (сАД) в ортопробе.

Коэффициент Вальсальвы (Квальс) использовался для оценки активности обоих отделов ВНС.

Критерии показателей кардиоваскулярных тестов представлены в таблице 2.2. [5,6].

Таблица 2.2- Критерии оценки кардиоваскулярных тестов.

Параметр	Норма	Пограничное значение	Патологическое значение
Изменение ЧСС в ответ на глубокое дыхание	>15	10-15	<10
К30/15	$\geq 1,04$	1,01-1,03	$\leq 1,00$
Квальс	$\geq 1,21$	1,11-1,20	$\leq 1,10$
Снижение АДс(орто)	$\leq 10$	11-29	$\geq 30$
Прирост АДд(изом)	$\geq 16$	11-15	$\leq 10$

Наличие и степень автономной нейропатии оценивались по классификации D. Ewing [119] в соответствии со следующими критериями:

- автономная нейропатия отсутствует, если результаты всех 5 тестов отрицательные или результаты одного теста пограничные;
- начальное поражение ВНС: результаты одного из трех ЧСС-тестов положительные или результаты двух тестов пограничные;
- несомненное поражение: результаты двух или более ЧСС-тестов положительные;
- грубое поражение: положительные результаты двух или более ЧСС-тестов и одного или двух АД-тестов, или пограничные результаты обоих АД-тестов;
- атипичный вариант: любая другая комбинация положительных результатов тестов.

### 2.3.2. Вейвлет-анализ колебаний кожной температуры

Для оценки реакции микрососудистого тонуса использовали метод вейвлет-анализа колебаний кожной температуры при охлаждении конечности [68,69]. Во время проведения контралатеральной холодной пробы пациент находился в положении лежа на спине, температура в помещении при проведении измерений составляла  $22,5 \pm 0,50$  С. Регистрировали температуру тыльной поверхности дистальной фаланги указательного пальца правой кисти прибором «Микротест» (Пермь, Россия, РУ Росздравнадзора № ФСР 2012/14175), обеспечивающим разрешение по температуре 0,001 С. В процессе проведения холодной пробы кисть левой руки погружалась в ванночку с водно-ледовой смесью (температура 00С) на 3 минуты. Измерение температуры проводилось непрерывно: в течение 10 минут до пробы, во время холодной пробы (3 минуты) и в течение 10 минут после проведения пробы [68].

Частотно-временной анализ колебаний температуры проводили с использованием вейвлет-анализа [161]. Для реконструкции колебаний в эндотелиальном (0,02-0,0095 Гц) и нейрогенном (0,05-0,02 Гц) частотном диапазоне [47, 166] применяли обратное вейвлет-преобразование. Предлагаемый метод обратного вейвлет-преобразования - это способ обработки экспериментальных сигналов (в нашем случае температурных колебаний), позволяющий выделить колебания в определенной области спектра. При этом в амплитудах колебаний содержится та же информация, что и в спектральной характеристике.

Для оценки вклада различных механизмов регуляции сосудистого тонуса была выбрана величина среднеквадратичных амплитуд колебаний кожной температуры  $\langle \Delta T \rangle$  в соответствующем частотном диапазоне. В каждом частотном диапазоне оценивали среднеквадратичные амплитуды колебаний (Э- в эндотелиальном диапазоне частот, Н- нейрогенном и М- миогенном) в различных временных интервалах (1- 10 мин. До проведения



холодовой пробы, 2- во время проведения пробы, 3 и 4 – в течение 3 и 10 мин. после прекращения пробы соответственно) и их изменения:  $k = ST_i/ST_1$ , где  $ST_1$  среднеквадратичные амплитуды колебаний до холодной пробы, а  $ST_i$  –среднеквадратичные амплитуды колебаний для соответствующих временных интервалов. Полученные показатели обозначены как индекс вазоконстрикции и индексы восстановления. За индекс вазоконстрикции (IVC) принято значение  $k= ST_2/ ST_1$ , где  $ST_2$  амплитуды колебаний во время холодового воздействия. За индекс постхолодовой вазодилатации -1 (IPV -1) принято значение  $k= ST_3/ ST_1$ , где  $ST_3$  –амплитуды колебаний в течение первых 3 мин после окончания холодового воздействия. За индекс постхолодовой вазодилатации -2 (IPV -2) принято значение  $k= ST_4/ ST_1$ , где  $ST_4$  –амплитуды колебаний в интервале от 3 до 10 мин после холодового теста.

#### **2.4. Методики лечения**

Всем пациентам была рекомендована гипокалорийная диета, пациентам с НТГ (нарушение толерантности к глюкозе) и СД 2 типа диета с ограничением легкоусваиваемых углеводов. Все пациенты прошли обучение в «школе больных ожирением».

Программа обучения пациентов с ожирением включала 4 занятия. Целью обучения явилось формирование мотивации к лечению и приобретение практических знаний для достижения постепенного снижения массы тела, коррекции нарушений пищевого поведения и образа жизни. На протяжении всего срока наблюдения пациенты вели дневник питания, который регулярно проверялся врачом.

Физическая активность считалась достаточной при объеме не менее 150 минут умеренной активности в неделю (быстрая ходьба, плавание, езда на велосипеде по ровной поверхности, танцы) или не менее 75 минут интенсивной физической активности в неделю (бег, занятия аэробикой, езда

на велосипеде в гору, плавание на дистанцию). Любая физическая активность отражалась в дневнике питания.

Пациенты не получали препараты бета-блокаторов, статинов, антагонистов рецепторов к ангиотензину II, ингибиторов АПФ. Группа 3 получала лечение препаратом из группы ингибиторов АПФ – лизиноприлом 10-20 мг в сутки. Пациентам с НТГ назначался метформин 1000 мг в сутки, повторно пациенты были осмотрены через 6 месяцев после лечения.

## **2.5. Статистическая обработка данных**

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ «Statistica 6.0». Для статистической обработки результатов были использованы непараметрические методы вариационной статистики (медиана и процентиля) и критерий Манна-Уитни для сравнения независимых выборок. Статистическая значимость различий оценивалась при вероятности справедливости нулевой гипотезы менее 0,05 ( $p < 0,05$ ). Данные в тексте и таблицах представлены в виде  $Me (25; 75)$  (где  $Me$  – медиана, 25 и 75 – интерквартильный размах в виде 25-й и 75-й процентилей). При анализе повторных измерений количественных признаков применяли критерий Вилкоксона. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ . Для нормально распределенных показателей данные представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  – среднее значение,  $\sigma$  – стандартное отклонение. Исследование взаимосвязи количественных признаков проводилось при помощи методов корреляционно-регрессионного анализа и дополнялось непараметрическим методом – расчетом рангового критерия корреляции Спирмена (Spearman), позволяющим уменьшить влияние случайных выбросов. Статистически значимыми считались различия групп по какому-либо признаку, если гипотеза об однородности групп отвергалась на уровне значимости менее 5% ( $p < 0,05$ ) [27, 52].

## ГЛАВА 3

### КЛИНИКО - МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ И ВЕГЕТАТИВНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП

#### 3.1 Клинико - метаболическая характеристика групп

Большинство пациентов в группах составляли женщины. Пациенты 1-ой группы, с гипергликемией, несмотря на отсутствие АГ, оказались несколько старше, имели меньшую степень ожирения по сравнению с другими (табл.3.1). Уровни САД и ДАД не различались между пациентами 2-ой и 3-ей групп.

Таблица 3.1 - Клиническая характеристика групп (M±σ)

Параметры	Группа 1 (n=13)	Группа 2 (n=23)	Группа 3 (n=27)	p
возраст	52,4±8,2	44,8±10,7	46,4±9,3	p <sub>1-2</sub> =0,01 p <sub>1-3</sub> =0,03 p <sub>2-3</sub> =0,67
ОТ см	96,3±7,7	112,9±12,2	114,0±14,3	p <sub>1-2</sub> =0,00 p <sub>1-3</sub> =0,000 p <sub>2-3</sub> =0,65
ОТ/ОБ	0,87±0,07	0,96±0,09	0,97±0,09	p <sub>1-2</sub> =0,003 p <sub>1-3</sub> =0,000 p <sub>2-3</sub> =0,68
ИМТ кг/м <sup>2</sup>	32,2±4,6	36,1±4,2	36,7 ±5,6	p <sub>1-2</sub> =0,01 p <sub>1-3</sub> =0,006 p <sub>2-3</sub> =0,9
САД мм ст.	127,6±8,2	150,9±12,8	149,2±14,1	p <sub>1-2</sub> =0,000 p <sub>1-3</sub> =0,000 p <sub>2-3</sub> =0,95
ДАД мм.рт.ст.	84,8±5,9	93,0±21,5	95,5±9,5	p <sub>1-2</sub> =0,000 p <sub>1-3</sub> =0,000 p <sub>2-3</sub> =0,31

Группы не различались между собой по показателям липидного спектра (табл.3.2.)

Таблица 3.2. Метаболическая характеристика групп (M±σ)

Параметры	Группа 1 (n=13)	Группа 2 (n=23)	Группа 3 (n=27)	p
ХС ммоль/л	5,6±0,7	5,9±1,1	5,7±1,1	p <sub>1-2</sub> =0,3 p <sub>1-3</sub> =0,7 p <sub>2-3</sub> =0,58
ЛПНП ммоль/л	3,6±0,8	3,8±0,9	3,6±0,94	p <sub>1-2</sub> =0,8 p <sub>1-3</sub> =0,9 p <sub>2-3</sub> =0,71
ЛПВП ммоль/л	1,3±0,4	1,1±0,3	1,3±0,2	p <sub>1-2</sub> =0,1 p <sub>1-3</sub> =0,8 p <sub>2-3</sub> =0,05
ТГ ммоль/л	1,5±0,7	2,2±1,3	2,2±2,2	p <sub>1-2</sub> =0,08 p <sub>1-3</sub> =0,3 p <sub>2-3</sub> =0,46
глюкоза натощак ммоль/л	5,8±0,2	5,0±0,6	6,4±0,5	p <sub>1-2</sub> =0,002 p <sub>1-3</sub> =0,06 p <sub>2-3</sub> =0,000
Глюкоза постпрандиал ьная ммоль/л	5,9±1,2	5,3±1,5	7,7±2,3	p <sub>1-2</sub> =0,4 p <sub>1-3</sub> =0,08 p <sub>2-3</sub> =0,01
НвА1с %	5,8±0,4	5,6±0,2	6,0±0,5	p <sub>1-2</sub> =0,2 p <sub>1-3</sub> =0,3 p <sub>2-3</sub> =0,04
Мочевая кислота мкмоль/л	297±55,7	408,3±104,2	372±122,4	p <sub>1-2</sub> =0,002 p <sub>1-3</sub> =0,04 p <sub>2-3</sub> =0,35

Гипергликемия в пределах НТГ выявилась в 1-ой и 3-ей группах (табл. 3.3), однако пациенты 3-ей группы имели тенденцию к более высоким показателям тощаковой и постпрандиальной гликемии. Уровень мочевой кислоты, патогенетически связанный с гипергликемией и инсулинорезистентностью, оказался выше в группах 2 и 3 с более высоким ИМТ.

Таблица 3.3 – Показатели инсулинрезистентности и СКФ

Параметры	Группа 1 (n=13)	Группа 2 (n=23)	Группа 3 (n=27)	p
Инсулин мкМЕ/мл	10,6±5,0	19,7±9,6	18,5±11,1	p <sub>1-2</sub> =0,002 p <sub>1-3</sub> =0,02 p <sub>2-3</sub> =0,43
НОМА-IR	2,7±1,4	4,5±2,1	5,3±3,4	p <sub>1-2</sub> =0,01 p <sub>1-3</sub> =0,07 p <sub>2-3</sub> =0,64
СКФ мл/мин/1,73	86,8±13,3	97,6±15,8	89±17,4	p <sub>1-2</sub> =0,04 p <sub>1-3</sub> =0,5 p <sub>2-3</sub> =0,27

Для пациентов всех групп была характерна инсулинорезистентность, проявляющаяся в повышении уровня тощакового инсулина и индекса НОМА-IR, наиболее выраженная в 2-ой и 3-ей группах. Самая низкая СКФ оказалась в первой группе, что скорее всего связано с более старшим возрастом, чем во 2 и 3 группах.

Во всех группах установлены стойкие связи ИМТ с ОТ и ОБ. В первой группе увеличение ИМТ сопровождалось ростом ОТ ( $r=0,71$ ;  $p=0,002$ ) и ОБ ( $r=0,70$ ;  $p=0,003$ ). Во второй группе с увеличением ИМТ повышался ОТ ( $r=0,84$ ;  $p=0,000$ ) и ОБ ( $r=0,71$ ;  $p=0,000$ ). В третьей группе увеличение ИМТ характеризовалось повешением ОТ ( $r=0,71$ ;  $p=0,000$ ) и ОБ ( $r=0,83$ ;  $p=0,000$ ).

В первой группе с нормальным АД повышение САД сопровождалось повышением уровня креатинина ( $r=0,61$ ;  $p=0,04$ ), а увеличение HbA1c % отрицательно коррелировало с СКФ ( $r=-0,97$ ;  $p=0,004$ ). Более высокое содержание ЛПВП ассоциировалось со снижением уровня тощаковой гликемии ( $r=-0,68$ ;  $p=0,006$ ).

Для второй группы пациентов с нормогликемией и АГ наибольшие связи установлены со значением АД: уровень ДАД коррелировал со степенью ИМТ ( $r=0,50$ ;  $p=0,01$ ), уровнем ХС ( $r=0,41$ ;  $p=0,004$ ), ТГ ( $r=0,51$ ;

$p=0,01$ ), мочевой кислоты ( $r=0,47$  ;  $p=0,04$ ) и креатинином ( $r=0,63$  ;  $p=0,002$ ). С увеличением ТГ плазмы крови связаны ИМТ ( $r=0,60$ ;  $p=0,003$ ) и ОТ ( $r=0,55$ ;  $p=0,08$ ). ОТ/ОБ коррелировал с ИА ( $r=0,57$ ;  $p=0,02$ ). С повышением степени инсулинорезистентности (инсулин и НОМА-IR) увеличивался уровень ЛПОНП ( $r=0,52$  ;  $p=0,02$  и  $r=0,60$  ;  $p=0,01$  соответственно) и мочевой кислоты ( $r=0,57$  ;  $p=0,02$ ).

В третьей группе НТГ и АГ увеличение ИМТ характеризовалось повышением уровней САД ( $r=0,42$ ;  $p=0,02$ ) и ДАД ( $r=0,42$ ;  $p=0,03$ ). Получены прямые корреляции между ОТ и ЛПОНП ( $r=0,47$ ;  $p=0,03$ ) и ТГ ( $r=0,39$ ;  $p=0,04$ ), а также между ОБ и уровнем САД ( $r=0,44$ ;  $p=0,02$ ). С увеличением уровня инсулина и НОМА-IR увеличивался уровень постпрандиальной гликемии ( $r=0,59$ ;  $p=0,02$  и  $r=0,65$ ;  $p=0,008$  соответственно). Индекс ОТ/ОБ коррелировал в свою очередь с ТГ ( $r=0,64$ ;  $p=0,000$ ), ИА ( $r=0,53$ ;  $p=0,01$ ), уровнем мочевой кислоты ( $r=0,53$ ;  $p=0,02$ ) и обратно коррелировал с ЛПВП ( $r=-0,50$  ;  $p=0,01$ ).

Таким образом, для всех трех групп была характерна инсулинорезистентность. Во всех группах выявлены взаимосвязи между антропометрическими параметрами, АД и биохимическими показателями, свидетельствующие об увеличении уровня АД, гликемии и ухудшении липидного спектра с ростом инсулинорезистентности, ИМТ и соотношения ОТ/ОБ.

### **3.2 Значение адипокинов и ИЛ-6 в группах**

Показатели адипонектина и коэффициент лептин/адипонектин отражают риск сердечно-сосудистых событий [12].

Концентрация адипонектина достоверно не различалась в исследуемых группах (табл.3.4), также во всех группах имелась тенденция к снижению уровня адипонектина, по сравнению с группой практически здоровых лиц. Все данные находились в пределах референсных значений. Уровень ИЛ-6 был достоверно выше у пациентов со всеми формами осложненного

ожирения, чем в группе сравнения А. Между собой анализируемые группы по уровню ИЛ-6 не отличались.

Таблица 3.4 - Концентрация адипонектина и ИЛ-6 в группах Ме [25%-75%]

Маркеры	Группа 1 (n=13)	Группа 2 (n=23)	Группа 3 (n=27)	Группа сравнения А
Адипонектин нг/мл	16,9 [15,5-18,4] * *	17,1 [16,0-18,0] * *	16,7 [15,8-18,4] * *	18,5 [17,0-27,0]
ИЛ-6 пг/мл	2,4 [1,1-2,5]*	2,4 [2,1-4,2]*	3,5 [2,2-4,5]*	0,04 [0,80-0,1]

\*отличия от группы сравнения А <0,05

\* \* отличия от группы сравнения А <0,1

В первой группе взаимосвязи между уровнями ИЛ-6, адипонектина и биохимическими и антропометрическими показателями выявлено не было.

Во второй группе выявлена обратная взаимосвязь между уровнем адипонектина и индексом атерогенности ( $r=-0,48$ ;  $p=0,04$ ) и мочевой кислотой ( $r=-0,52$ ;  $p=0,03$ ). Имелась тенденция к увеличению ИЛ-6 с увеличением ОБ ( $r=0,58$ ;  $p=0,05$ ).

В третьей группе уровень адипонектина зависел от степени нарушения углеводного обмена: снижался при повышении А1сНв ( $r=-0,64$ ;  $p=0,001$ ) и постпрандиальной гликемии ( $r=-0,58$ ;  $p=0,02$ ), а уровень ИЛ-6 увеличивался пропорционально увеличению ИМТ ( $r=0,76$ ;  $p=0,003$ ).

Концентрация ИЛ-6 у мужчин и женщин достоверно не различалась (табл. 3.5)

Таблица 3.5 - ИЛ-6 у мужчин и женщин Ме [25%-75%]

ИЛ-6 пг/мл	мужчины	женщины	p
	2,8 [2,1-3,9]	2,5 [2,1-4,5]	0,94

Уровень лептина и индекс свободного лептина оказались в исследуемых группах в несколько раз выше, чем в группе сравнения А (табл.

3.6), а число растворимых рецепторов наоборот значительно меньше, чем в группе сравнения.

Таблица 3.6 - Концентрация лептина и их индексов в группах Me [25%-75%]

Маркеры	Группа 1 (n=13)	Группа 2 (n=23)	Группа 3 (n=27)	Группа сравнения А (n=18)	р
Лептин нг/мл	49,5 [29,8- 58,9]*	38,6 [27,0- 48,5]*	33,7 [26,0- 64,0]*	8,7 [5,2-12,9]	p <sub>1-2</sub> =0,3 p <sub>1-3</sub> =0,5 p <sub>2-3</sub> =0,9
sLR нг/мл	14,5 [12,3- 16,5]*	12,9 [11,5- 14,7]*	12,3 [10,2- 15,0]*	20,4 [18,8- 20,1]	p <sub>1-2</sub> =0,3 p <sub>1-3</sub> =0,7 p <sub>2-3</sub> =0,5
FLI, ед	357*	287*	315*	27,5	p <sub>1-2</sub> =0,6 p <sub>1-3</sub> =0,3 p <sub>2-3</sub> =0,6
Л/А	2,7 [1,8-3,0]*	2,3 [1,4-2,7]*	2,1 [1,5-3,4]*	0,4 [0,3-0,7]	p <sub>1-2</sub> =0,6 p <sub>1-3</sub> =0,7 p <sub>2-3</sub> =0,9

\*отличия от группы сравнения А <0,05

Более высокий уровень лептина и индекс свободного лептина отмечались в 1-ой группе, что очевидно объясняется преобладанием в этой группе женщин.

Во всех исследуемых группах концентрация лептина, а также индекс свободного лептина и отношение лептин/адипонектин были значительно выше у женщин, чем у мужчин. Количество же растворимых рецепторов лептина достоверно не отличалось от пола (табл. 3.7, 3.8, 3.9). Концентрация адипонектина у женщин и мужчин в первой группе не различалась, а во 2 и 3-ей группах его уровень у мужчин был выше, чем у женщин.



Таблица 3.7 - Концентрация адипокинов в первой группе Ме [25%-75%]

Показатель, единица измерения	Значение медианы [25; 75%];			
	1	2	3	p
	Группа 1 (n = 13)	Женщины (n = 13)	Мужчины (n = 3)	
Лептин, нг/мл	49,5 [29,8-58,9]	55,2 [50,9-62,7]	26,0 [23,9-33,7]	p <sub>2-3</sub> =0,035
sLR нг/мл	14,5 [12,3-16,5]	13,2 [11,4-13,8]	16,2 [15,0-18,3]	p <sub>2-3</sub> =0,14
FLI, ед	357	421	173,3	p <sub>2-3</sub> =0,035
Л/А	2,7 [1,8-3,0]	2,9 [1,8-3,0]	1,6 [1,4-2,1]	p <sub>2-3</sub> =0,035
Адипонектин,нг/ мл	16,9 [15,5-18,4]	17,7 [16,3-18,7]	17,0 [16,8-17,5]	p <sub>2-3</sub> =0,3

Таблица 3.8 - Концентрация адипокинов во второй группе Ме [25%-75%]

Показатель, единица измерения	Значение медианы [25; 75%];			
	1	2	3	p
	Группа 2 (n = 23)	Женщины (n = 12)	Мужчины (n = 11)	
Лептин, нг/мл	38,6 [27,0-48,5]	56,0 [27,0-65,7]	34,9 [30,0-43,6]	p <sub>2-3</sub> =0,1
sLR нг/мл	12,9 [11,5-14,7]	13,5 [10,2-15,0]	12,0 [12,0-14,1]	p <sub>2-3</sub> =0,8
FLI, ед	287	375,9	267,5	p <sub>2-3</sub> =0,2
Л/А	2,3 [1,4-2,7]	2,7 [1,2-3,4]	2,2 [1,8-2,6]	p <sub>2-3</sub> =0,48
Адипонектин,нг/ мл	17,1 [16,0-18,0]	16,1 [15,9-16,8]	17,9 [17,1-18,5]	p <sub>2-3</sub> =0,08

Таблица 3.9 - Концентрация адипокинов в третьей группе Ме [25%-75%]

Показатель, единица измерения	Значение медианы [25; 75%];			
	1	2	3	p
	Группа 1 (n = 27)	Женщины (n = 17)	Мужчины (n = 10)	
Лептин, нг/мл	33,7 [26,0-64,0]*	57,3 [41,0-66,7]	26,0 [23,9-28,5]	p <sub>2-3</sub> =0,0011
sLR нг/мл	12,3 [10,2-15,0]*	11,7 [10,2-12,6]	15,0 [9,4-18,3]	p <sub>2-3</sub> =0,35
FLI, ед	315*	529,4	208,0	p <sub>2-3</sub> =0,04
Л/А	2,1 [1,5-3,4]*	3,3 [2,2-3,5]	1,5 [1,3-1,7]	p <sub>2-3</sub> =0,0011
Адипонектин, нг/мл	16,7 [15,8-18,4]	16,3 [15,7-19,2]	17,4 [16,1-18,8]	p <sub>2-3</sub> =0,048

В первой группе получена прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем лептина и глюкозой крови ( $r=0,9$ ;  $p=0,03$ ), а также между уровнем инсулина и индексом Л/А ( $r=0,7$ ;  $p=0,04$ ).

Во второй группе с увеличением ИМТ и ОБ возрастали уровни лептина ( $r=0,48$ ;  $p=0,04$  и  $r=0,53$  ;  $p=0,03$ ), индекса свободного лептина ( $r=0,58$  ;  $p=0,02$  и  $r=0,56$  ;  $p=0,03$ ) и индексом Л/А ( $r=0,49$  ;  $p=0,04$  и  $r=0,58$  ;  $p=0,02$ ).

В третьей группе выявлена обратная взаимосвязь: при увеличении ОБ уровень рецепторов к лептину снижался ( $r=-0,7$ ;  $p=0,03$ ).

Концентрации лептина, индекса свободного лептина, растворимых рецепторов лептина, а также адипонектин и Л/А достоверно не различались у женщин в исследуемых группах (табл 3.10).

Таблица 3.10 - Концентрация адипокинов у женщин в группах Ме [25%-75%]

Показатель, единица измерения	Значение медианы [25; 75%];			
	1	2	3	p
	Группа 1 (n = 13)	Группа 2 (n = 12)	Группа 3 (n = 17)	
Лептин, нг/мл	55,2 [50,9-62,7]	56,0 [27,0-65,7]	57,3 [41,0-66,7]	p <sub>1-2</sub> =0,6 p <sub>1-3</sub> =0,6 p <sub>2-3</sub> =0,5
sLR нг/мл	13,2 [11,4-13,8]	13,5 [10,2-15,0]	11,7 [10,2-12,6]	p <sub>1-2</sub> =0,9 p <sub>1-3</sub> =0,3 p <sub>2-3</sub> =0,3
FLI, ед	421	375,9	529,4	p <sub>1-2</sub> =0,4 p <sub>1-3</sub> =0,8 p <sub>2-3</sub> =0,3
Л/А	2,9[1,8-3,0]	2,7[1,2-3,4]	3,3 [2,2-3,5]	p <sub>1-2</sub> =0,7 p <sub>1-3</sub> =0,9 p <sub>2-3</sub> =0,4
Адипонектин,нг/ мл	17,7 [16,3-18,7]	16,1 [15,9-16,8]	16,3 [15,7-19,2]	p <sub>1-2</sub> =0,9 p <sub>1-3</sub> =0,57 p <sub>2-3</sub> =0,9

У женщин 1-ой группы сохранялась прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем лептина и глюкозой крови ( $r=0,8$  ;  $p=0,03$ ), а также между уровнем инсулина и индексом Л/А ( $r=0,5$  ;  $p=0,04$ ).

У женщин во второй группе уровень лептина увеличивался ( $r=0,69$ ;  $p=0,05$ ) с повышением ИМТ и ОБ ( $r=0,88$ ;  $p=0,02$ ), а количество растворимых рецепторов к лептину уменьшалось с увеличением ИМТ ( $r=0,-78$ ;  $p=0,03$ ) и с повышением ОТ ( $r=0,-91$ ;  $p=0,003$ ).

В третьей группе уровень лептина также повышался с увеличением ОБ ( $r=0,88$ ;  $p=0,008$ ), была выявлена прямая корреляция между концентрацией ИЛ-6 и лептином ( $r=0,88$ ;  $p=0,008$ ) и индексом свободного лептина ( $r=0,77$ ;  $p=0,04$ ).

У мужчин самый высокий уровень лептина и индекса свободного лептина, а также самый низкий уровень растворимых рецепторов лептина и Л/А наблюдался во 2-ой группе (табл.3.11 ). Концентрация адипонектина у мужчин в исследуемых группах не отличалась.

Таблица 3.11 - Концентрация адипокинов у мужчин в группах Me [25%-75%].

Показатель, единица измерения	Значение медианы [25; 75%];			
	1	2	3	p
	Группа 1 (n = 3)	Группа 2 (n = 11)	Группа 3 (n = 10)	
Лептин, нг/мл	26,0 [23,9-33,7]	34,9 [30,0-43,6]	26,0 [23,9-28,5]	p <sub>1-2</sub> =0,2 p <sub>1-3</sub> =0,6 p <sub>2-3</sub> =0,02
sLR нг/мл	16,2 [15,0-18,3]	12,0 [12,0-14,1]	15,0 [9,4-18,3]	p <sub>1-2</sub> =0,1 p <sub>1-3</sub> =0,7 p <sub>2-3</sub> =0,7
FLI, ед	173,3	267,5	208,0	p <sub>1-2</sub> =0, 0,06 p <sub>1-3</sub> =0,5 p <sub>2-3</sub> =0,2
Л/А	1,6 [1,4-2,1]	2,2 [1,8-2,6]	1,5 [1,3-1,7]	p <sub>1-2</sub> =0,1 p <sub>1-3</sub> =0,6 p <sub>2-3</sub> =0,007
Адипонектин,нг/ мл	17,0 [16,8-17,5]	17,9 [17,1-18,5]	17,4 [16,1-18,8]	p <sub>1-2</sub> =0,9 p <sub>1-3</sub> =0,9 p <sub>2-3</sub> =1,0

У мужчин во 2-ой группе получены следующие корреляции: уровень лептина и индекс свободного лептина возрастали с увеличением ИМТ ( $r=0,66$ ;  $p=0,03$  и  $r=0,84$ ;  $p=0,004$ ). Уровень адипонектина снижался при увеличении ИА ( $r=-0,82$  ;  $p=0,02$ ) и МАУ ( $r=-0,9$  ;  $p=0,03$ ).

В 3-ей группе при повышении лептина происходило увеличение концентрации ЛПНП ( $r=0,82$ ;  $p=0,02$ ), а с уменьшением количества растворимых рецепторов к лептину возрастал уровень САД ( $r=-0,85$  ;  $p=0,03$ ).

Таким образом, уровни лептина и FFI оказались высокими во всех исследуемых группах, ожидаемо у женщин был выше, чем у мужчин. Уровни sLR были низкими и не имели гендерных различий. Выявлены связи с ИМТ, ОТ и ОБ, глюкозой, ИЛ-6.

Повышенный уровень ИЛ-6 был характерен для всех пациентов с ожирением, не зависел от пола и был связан с увеличением ИМТ.

Концентрация адипонектина во всех исследуемых группах с ожирением имела тенденцию к снижению по сравнению с группой практически здоровых лиц.

### 3.3 Вариабельность ритма сердца при ожирении и в группах сравнения

Анализ исходного вегетативного статуса показал, что пациенты с ожирением достоверно не отличались от здоровых (группа сравнения А) и больных СД 2 (группы сравнения В) по частоте встречаемости эйтонии, ваготонии и симпатикотонии (рис 3.1). В группе пациентов с СД 2 типа преобладала симпатикотония ( $p_{\chi^2}=0,01$ ) и значительно снижена представленность эйтонии ( $p_{\chi^2}=0,005$ ).

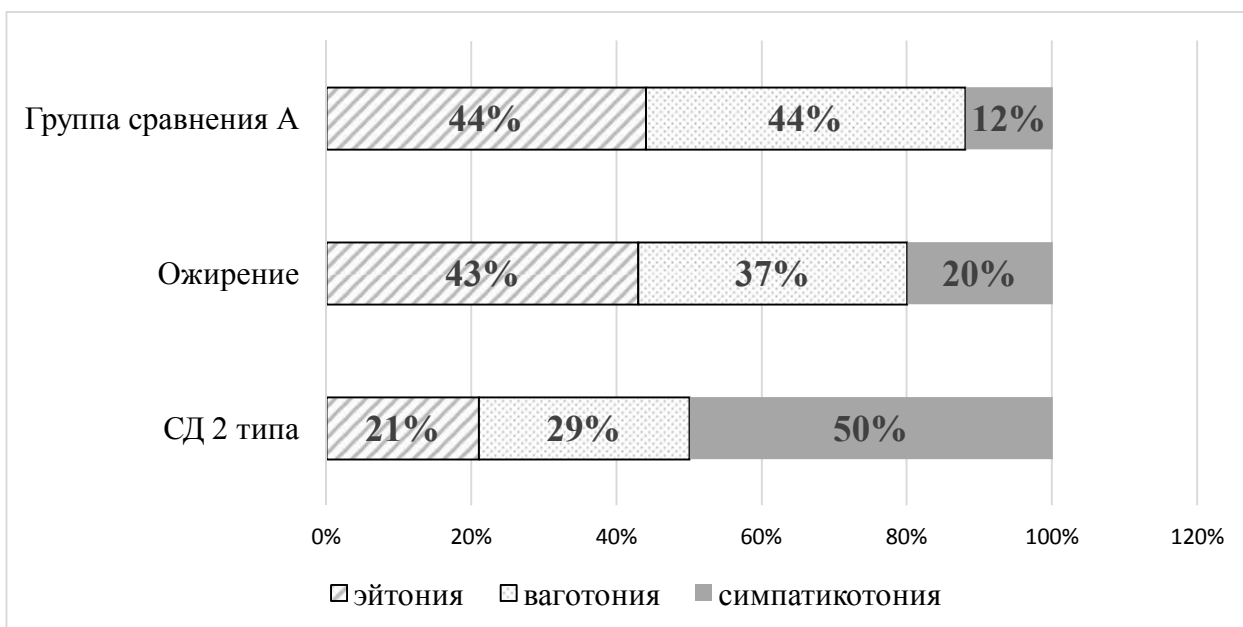


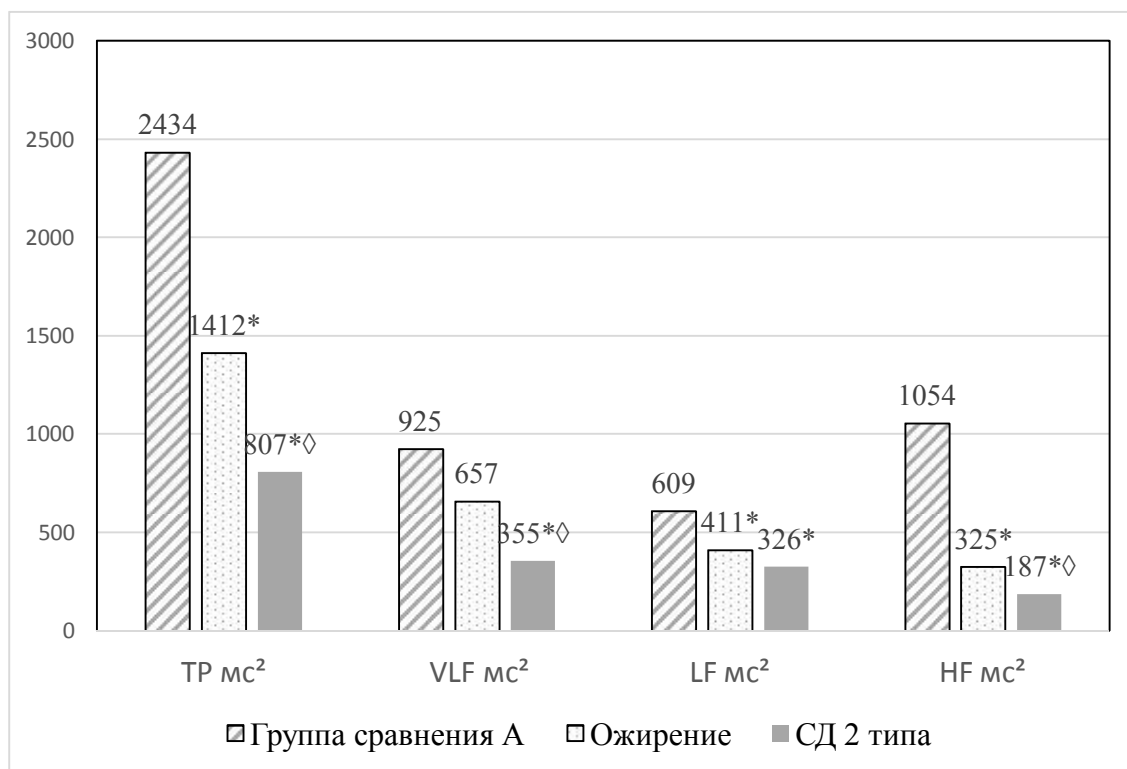
Рисунок 3.1. Распределение пациентов в группах по исходному вегетативному тону.

При оценке фоновой записи ритмограммы (табл 3.12) было выявлено достоверное снижение показателей временного анализа SDNN и CV в группах пациентов с ожирением и СД 2 типа, что свидетельствует о снижении общей вариабельности ритма сердца. Показатели, характеризующие активность парасимпатической нервной системы, RMSSD и pNN50%, также имели тенденцию к снижению в основной группе ( $p=0,08$  и  $p=0,07$ ) и продолжали снижаться при сахарном диабете ( $p=0,02$  и  $p=0,04$ ).

Таблица 3.12 - Временные показатели ритмограммы в группах Me [25%-75%]

Показатели	Группа сравнения А (n=18)	Группа ожирения (n=66)	Группа сравнения В (СД 2 типа) (n=16)	p
	1	2	3	
HR	68,1 [60,7-75,7]	67,7 [60,1-77,2]	69,3 [59,7-79,0]	$P_{1-2}=0,9$ $P_{1-3}=0,7$ $P_{2-3}=0,61$
SDNN	50,5 [39,5-67,0]	37,0 [30,0-50,0]	28,5 [21,0-37,0]	$P_{1-2}=0,01$ $P_{1-3}=0,003$ $P_{2-3}=0,05$
RMSSD	30,5 [21,5-49,5]	22,0 [17-37]	18,5 [11,0-32,0]	$P_{1-2}=0,08$ $P_{1-3}=0,02$ $P_{2-3}=0,15$
pNN50%	9,3 [2,5-30,0]	2,5 [0,6-13,5]	1,1 [0,0-12,1]	$P_{1-2}=0,07$ $P_{1-3}=0,04$ $P_{2-3}=0,3$
CV%	6,1 [4,1-8,1]	4,1 [3,3-5,4]	3,5 [2,3-4,1]	$P_{1-2}=0,008$ $P_{1-3}=0,002$ $P_{2-3}=0,05$

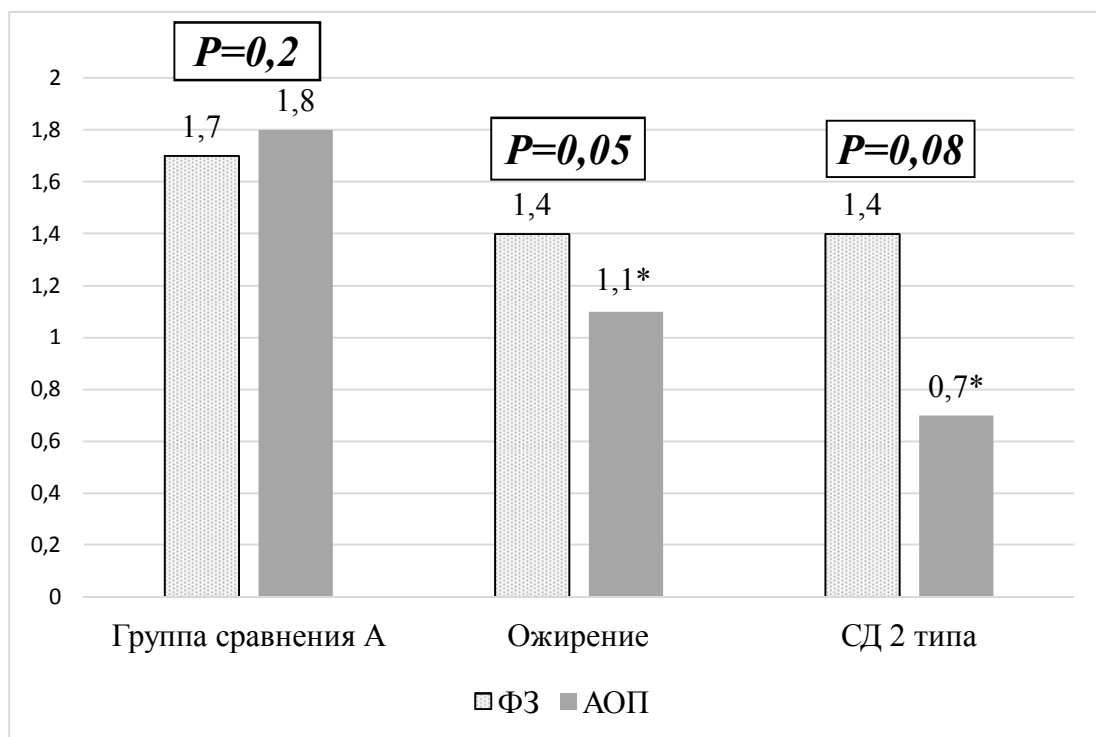
При анализе спектральных показателей было выявлено достоверное снижение общей мощности спектра ( $TP^2$ ) у пациентов с метаболическими нарушениями (рис. 3.2), более выраженные изменения наблюдались при СД. Также в группе сравнения В и при ожирении наблюдалось снижение мощности во всех частотных диапазонах по сравнению с практически здоровыми лицами.



\*-отличия от группы сравнения А <0,05 ◇- отличия от МС <0,05

Рисунок 3.2 - Спектральные показатели variability ритма сердца у пациентов в фоновой записи

Индекс централизации был выше в группе сравнения А (рис.3.3), но достоверно не отличался, что свидетельствует о преобладании высокочастотных и низкочастотных колебаний над гуморальным компонентом во всех группах.



\*- отличия от группы сравнения А <0,05

Рисунок 3.3 -Индекс централизации (IC) в подгруппах в фоновой записи (ФЗ) и активной ортостатической пробе (АОП)

При проведении ортостатической пробы в группе сравнения А происходило увеличение низкочастотного компонента 29,9% до 54,3%, индекса централизации, а также снижение вклада высокочастотного компонента спектра (рис 3.4). В группах с метаболическими нарушениями в большей степени нарастал очень низкочастотный компонент, а индекс централизации достоверно уменьшался пропорционально тяжести углеводных нарушений, что свидетельствует о преобладании нейро-гуморального компонента регуляции сердечного ритма в этих группах и относительной симпатикотонии (рис. 3.5, 3.6).



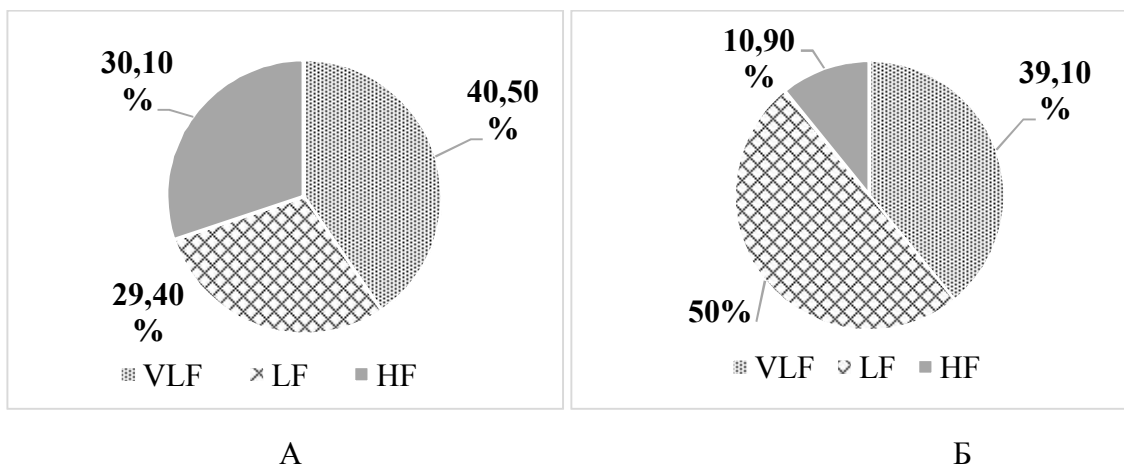


Рис 3.4 Спектральные характеристики в группе сравнения А. А- фоновая запись (ФЗ), Б- активная ортостатическая проба (АОП)

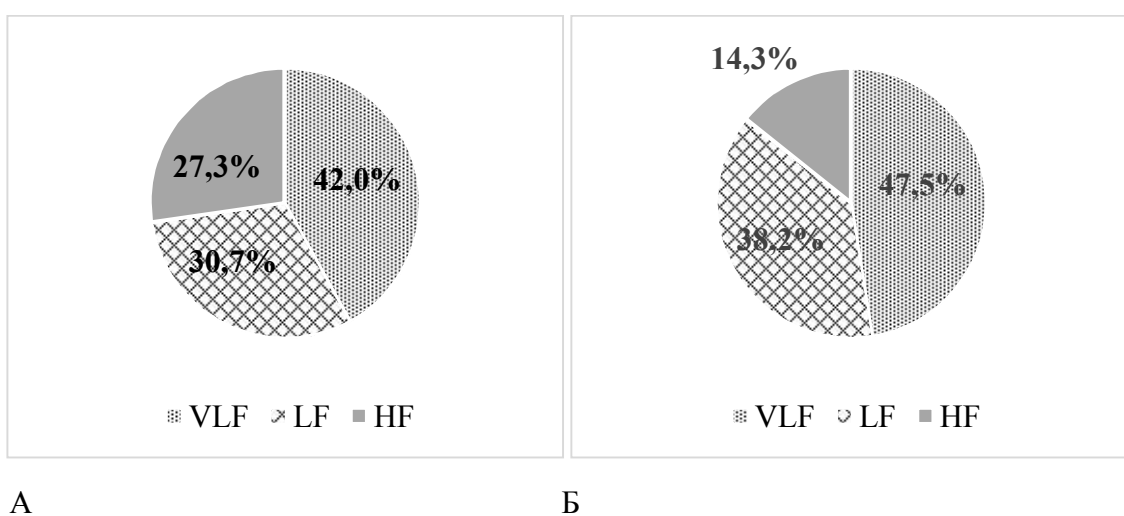


Рис 3.5 Спектральные характеристики в группе пациентов с ожирением. А- фоновая запись(ФЗ), Б- активная ортостатическая проба (АОП)

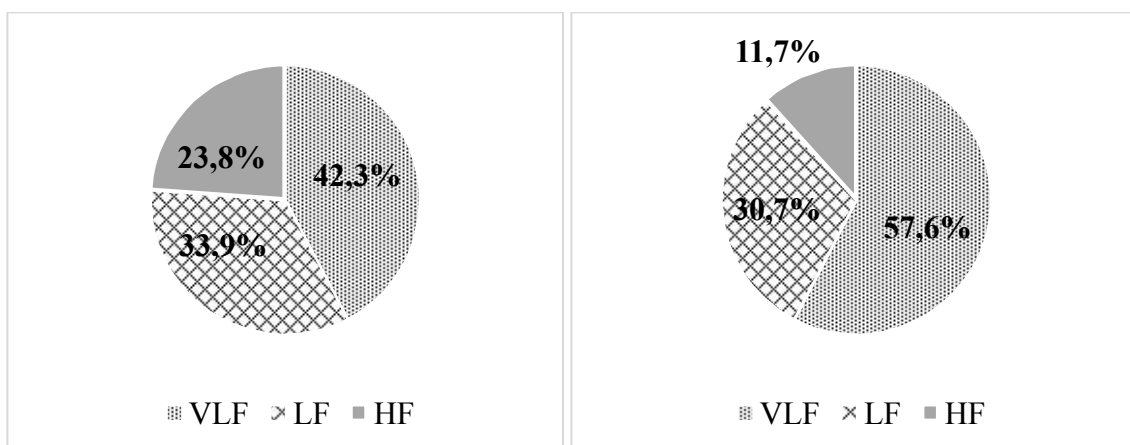


Рис. 3.6 Спектральные характеристики в группе сравнения В (СД 2 типа). А- фоновая запись(ФЗ), Б- активная ортостатическая проба (АОП)

Реактивность отделов ВНС оценивалась в ходе проведения кардиоваскулярных тестов (табл. 3.13). При проведении АОП симпатовагальный коэффициент достоверно увеличивался во всех группах, однако при ожирении и в группе сравнения В его прирост оказался недостаточным (2,7 и 1,8 соответственно) и был достоверно меньше, чем в группе сравнения А, что говорит о снижении реактивности СНС в этих группах (рис. 3.7).

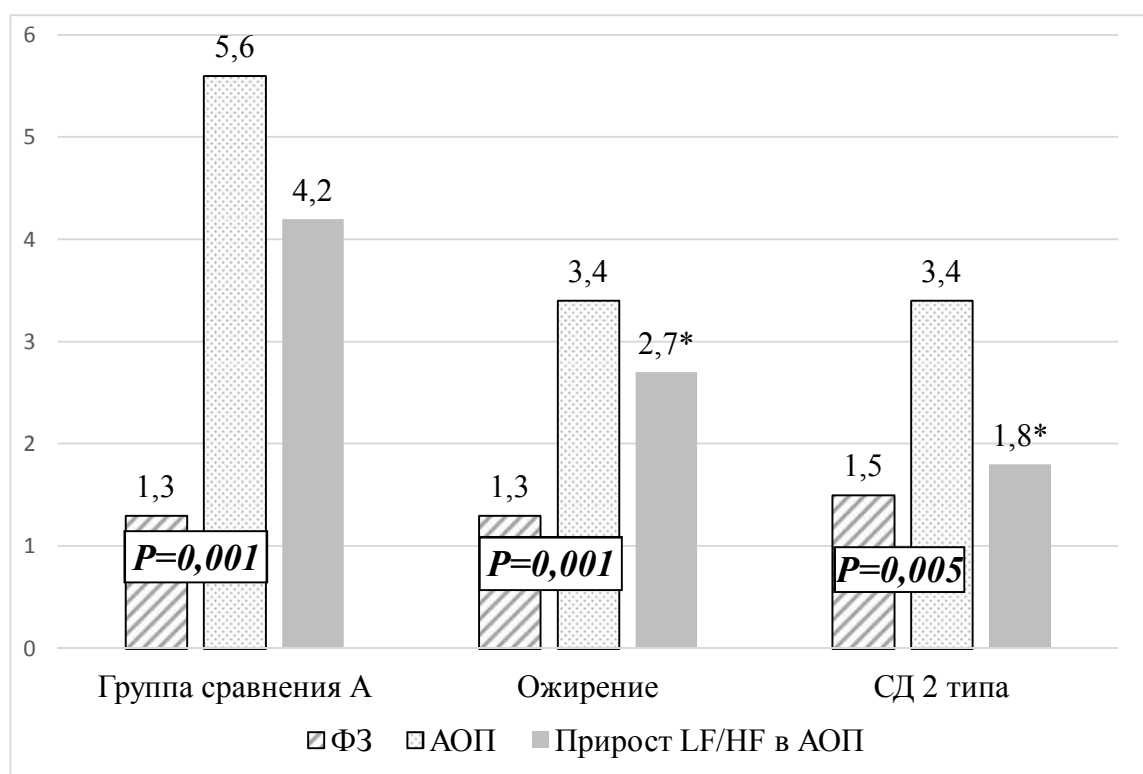


Рис 3.7 Динамика LF/HF в группах

Таблица 3.13 Показатели кардиоваскулярных тестов Me [25%-75%]

Показатель	Группа сравнения А	Группа ожирения	Группа сравнения В	p
	1	2	3	
Прирост симпатовагального коэффициента	4,2 [3,7-5,8]	2,7 [1,5-4,3]	1,8 [1,3-2,9]	$P_{1-2}=0,02$ $P_{1-3}=0,04$ $P_{2-3}=0,29$
К30/15	1,35 [1,25-1,49]	1,21 [1,13-1,30]	1,16 [1,10-1,21]	$P_{1-2}=0,00008$ $P_{1-3}=0,00006$ $P_{2-3}=0,16$
Изменение ЧСС (дыхание)	14,0 [8,0-16,0]	8,0 [5,0-10,0]	6,0 [3,0-8,0]	$P_{1-2}=0,0003$ $P_{1-3}=0,00009$ $P_{2-3}=0,03$

К Вальсальвы		1,64 [1,49-1,84]	1,35 [1,21-1,59]	1,62 [1,3-1,63]	$P_{1-2}=0,0006$ $P_{1-3}=0,1$ $P_{2-3}=0,26$
Прирост дАД (изометр.)		10,0 [7,5-10,0]	10,0 [0,0-10,0]	10,0 [5,0-10,0]	$P_{1-2}=0,3$ $P_{1-3}=0,6$ $P_{2-3}=0,63$
Снижение АД(орто)		0,0 [0,0-10,0]	5,0 [0,0-10,0]	7,5 [0,0-10,0]	$P_{1-2}=0,3$ $P_{1-3}=0,2$ $P_{2-3}=0,5$

Во всех группах медиана значений К30/15 находилась в пределах нормальных значений, но при СД 2 типа и ожирении была достоверно ниже группы сравнения.

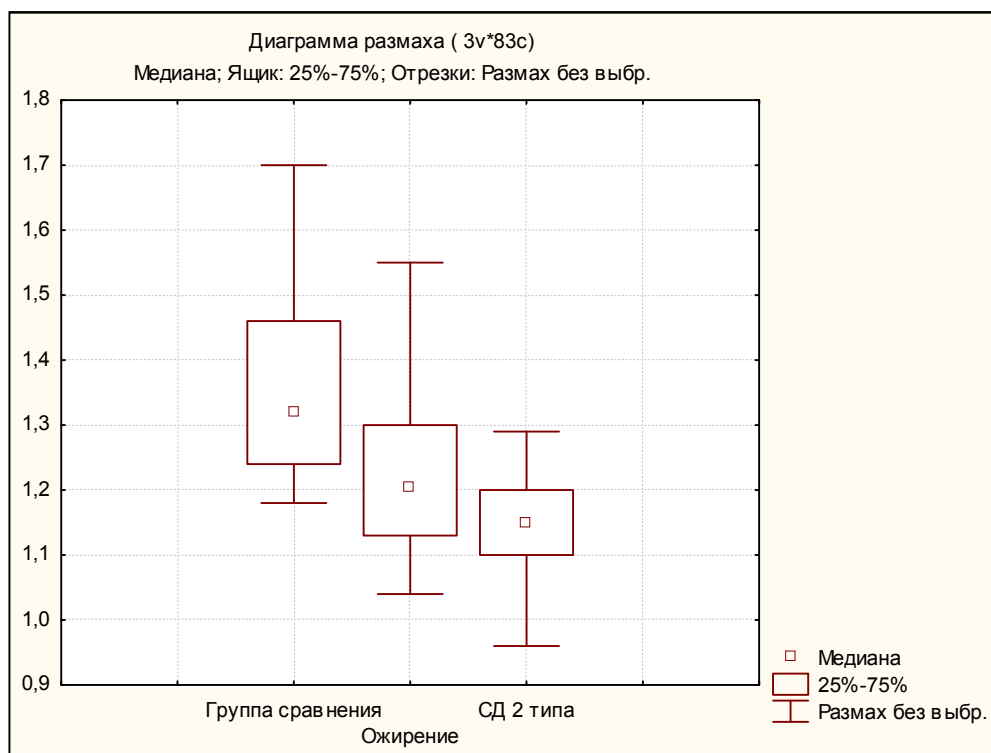


Рис 3.8 Коэффициент К30/15 в группах

При проведении пробы с глубоким управляемым дыханием в группах с метаболическими нарушениями были получены патологические значения дыхательного коэффициента, причем при СД 2 типа изменения были более выраженными (рис. 3.9).

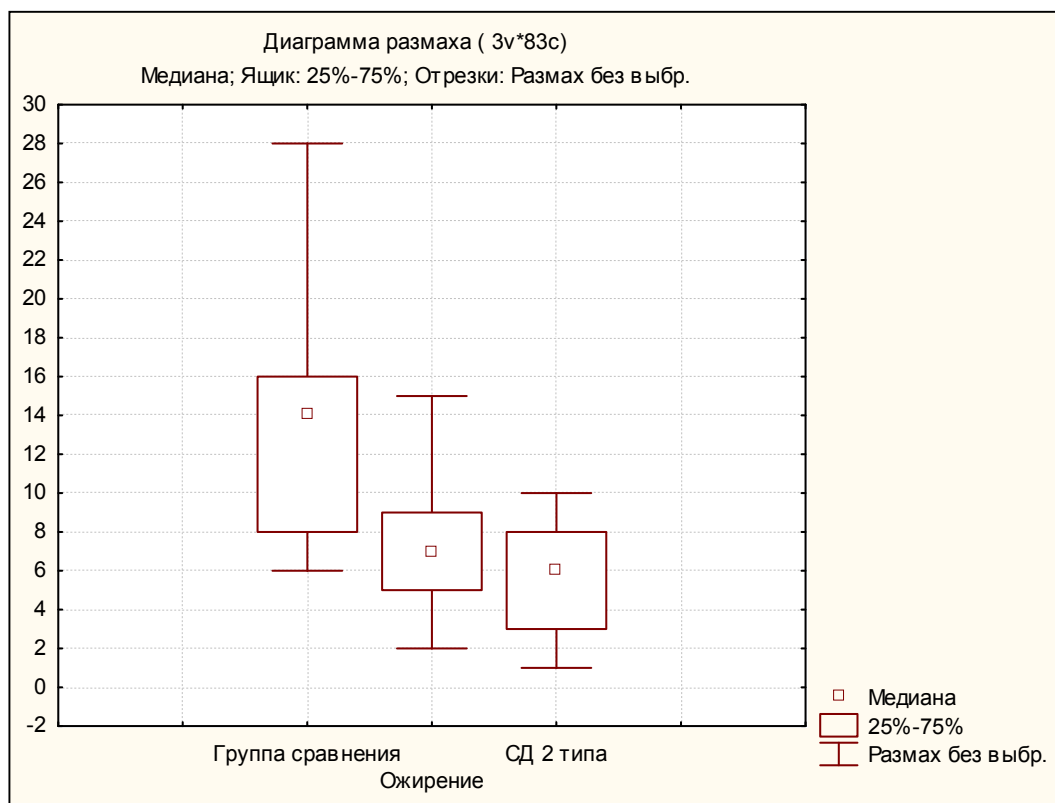


Рис 3.9 Изменение ЧСС в пробе с глубоким дыханием

Коэффициент Вальсальвы, отражающий реактивность обоих отделов ВНС, был в норме при СД 2 типа и в группе сравнения А, при МС он оказался пограничным и был достоверно ниже. При проведении пробы с изометрической нагрузкой достоверных отличий между группами выявлено не было. Медиана снижения АД в ортостатической пробе была минимальной в группе сравнения А и постепенно увеличивалась при МС и СД, однако изменения носили недостоверный характер.

В основной группе были получены следующие корреляционные взаимосвязи: показатель HR возрастал с увеличением степени инсулинорезистентности (инсулин и HOMA-IR) ( $r=0,27$  ;  $p=0,04$  и  $r=0,31$  ;  $p=0,02$  соответственно ), с увеличением ОТ ( $r=0,25$  ;  $p=0,04$ ). Коэффициент Вальсальвы снижался при повышении гликемии тощаковой ( $r=-0,35$  ;  $p=0,005$ ) и постпрандиальной ( $r=-0,39$  ;  $p=0,04$ ).

В группе пациентов с СД 2 типа получена прямая корреляция между ЛПВП и TP мс2 ( $r=0,78$  ;  $p=0,02$ ) и SDNN( $r=0,78$  ;  $p=0,02$ ).

Таким образом, пациенты с МС не отличались от групп сравнения по исходному вегетативному тону. Было выявлено снижение временных показателей у пациентов основной группы и в группе сравнения В, более выраженное при СД 2 типа. Сравнительный анализ показал, что у пациентов с ожирением и СД 2 типа парасимпатическая недостаточность регистрировалась в пробе с глубоким управляемым дыханием (патологические значения изменения ЧСС), в пробе с натуживанием (пограничные значения коэффициента Вальсальвы) и в ортостатической пробе (снижение коэффициента 30/15 при СД 2 типа). Симпатическая недостаточность определялась по недостаточному приросту LF/HF в АОП при МС и СД 2 типа.

### 3.3.1 Вариабельность ритма сердца по группам с различными признаками МС

Анализ исходного вегетативного тону показал, что в первой группе преобладали пациенты с ваготонией- 50%, а во 2-ой т 3-ей пациенты с эйтонией-45% и 50% соответственно (рис 3.10).

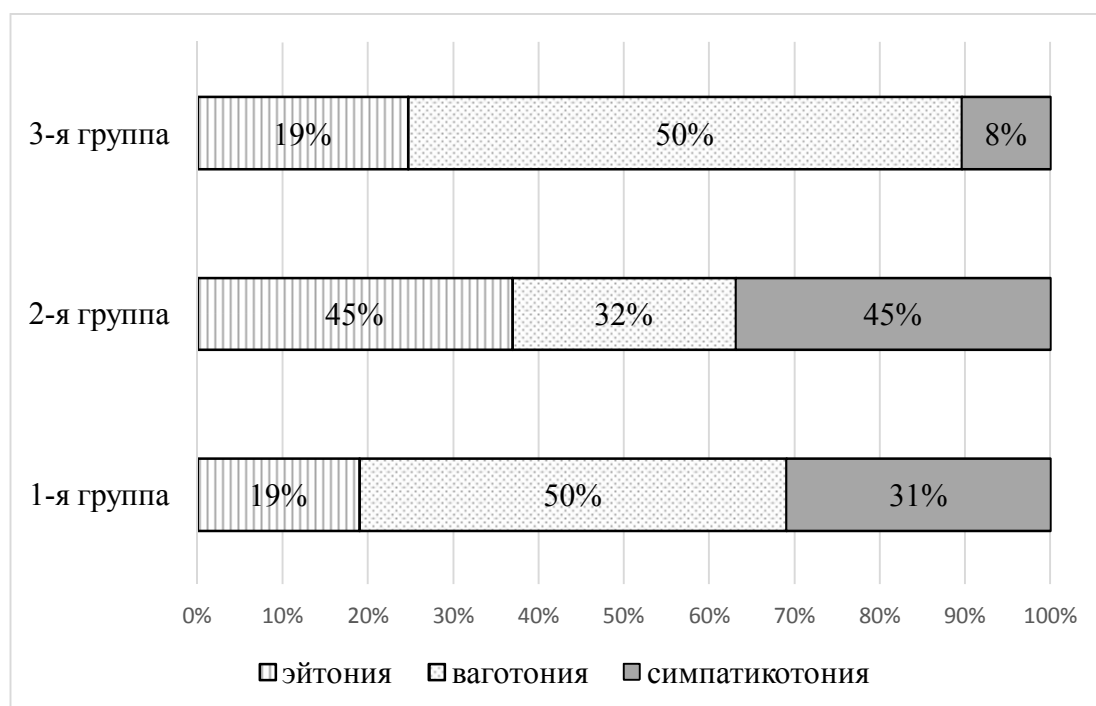


Рисунок 3.10 Распределение пациентов в группах по исходному вегетативному тону.

При оценке временных показателей в ФЗ медиана значения ЧСС (HR) во всех группах была в пределах нормальных значений (табл. 3.14), однако, в группе 1 HR в фоновой записи была ниже, чем в группах 2 и 3, коэффициент вариации CV%, характеризующий общую вариабельность ритма сердца, оказался ниже в 1-ой группе, остальные показатели между группами не различались.

Таблица – 3.14 Временные показатели ритмограммы в группах Me [25%-75%]

Показатели	Группа 1 с нормотензией	Группа 2 с нормогликемией	Группа 3 с гипергликемией	p
HR	65,2 [59,0-70,4]	66,6 [60,1-79,1]	70,1 [63,5-78,8]	P <sub>1-2</sub> =0,3 P <sub>1-3</sub> =0,03 P <sub>2-3</sub> =0,5
SDNN	34,5 [28,0-42,0]	38,5 [26,0-51,0]	39,5 [31,5-50,5]	P <sub>1-2</sub> =0,3 P <sub>1-3</sub> =0,4 P <sub>2-3</sub> =0,9
RMSSD	21,5 [18,0-29,5]	23,0 [14,0-38,0]	21,5 [15,0-42,0]	P <sub>1-2</sub> =0,6 P <sub>1-3</sub> =0,8 P <sub>2-3</sub> =0,8
pNN50%	1,7 [0,8-6,9]	3,4 [0,5-18,8]	2,5 [0,6-16,5]	P <sub>1-2</sub> =0,4 P <sub>1-3</sub> =0,6 P <sub>2-3</sub> =0,7
CV%	3,8 [2,8-4,6]	4,3 [3,4-5,8]	4,2 [3,9-5,7]	P <sub>1-2</sub> =0,1 P <sub>1-3</sub> =0,07 P <sub>2-3</sub> =0,7

При анализе спектральных показателей ВРС не было выявлено достоверной разницы по показателю общей мощности спектра (TP мс<sup>2</sup>), а также по мощности во всех частотных диапазонах между исследуемыми группами (рис 3.11).

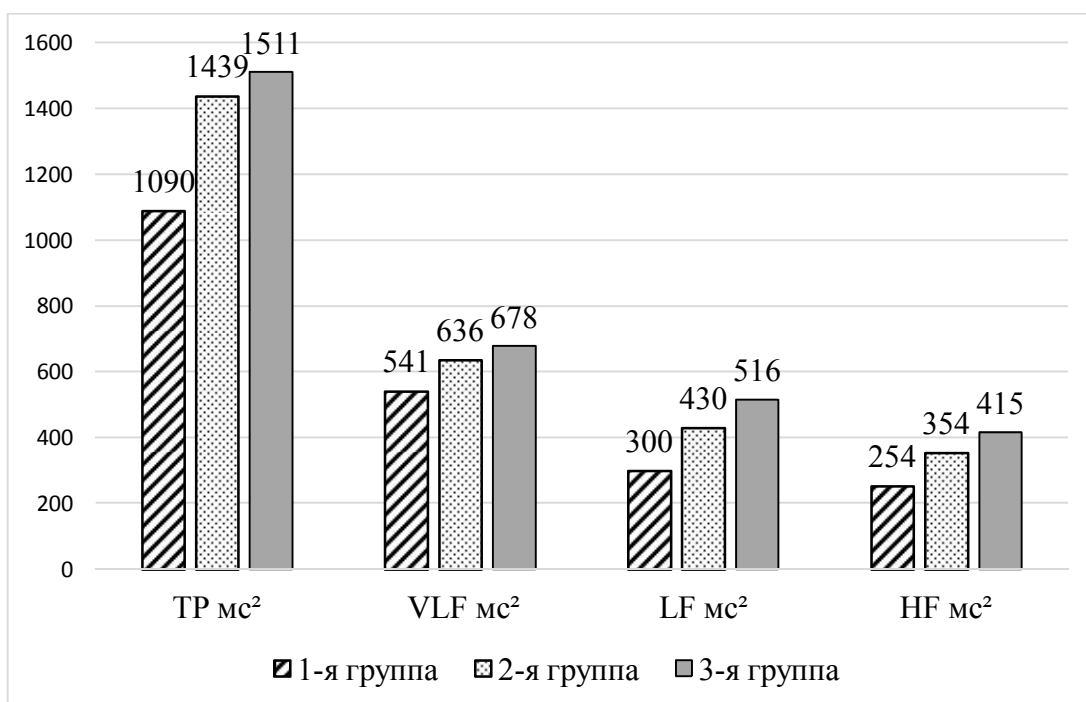


Рис 3.11 Спектральные показатели variability ритма сердца у пациентов с ожирением в фоновой записи

Во всех группах суммарное влияние низкочастотного и высокочастотного компонента регуляции преобладало над очень низкочастотным компонентом - индекс централизации был выше 1 (рис.3.12).

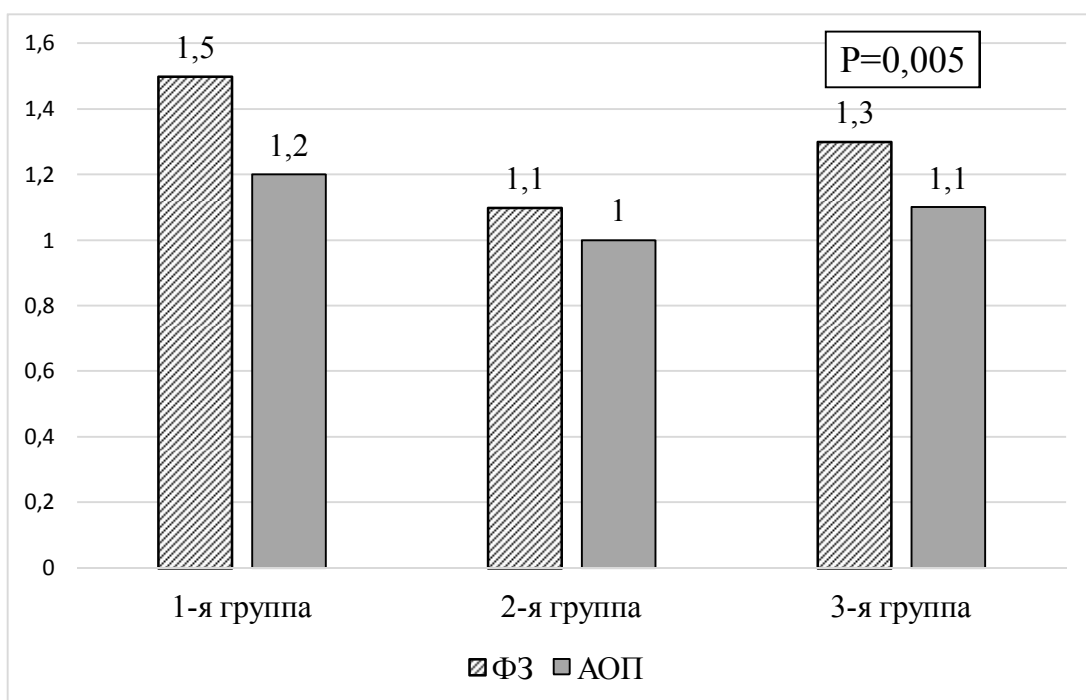


Рисунок 3.12 Индекс централизации (IC) в подгруппах в ФЗ и АОП

При проведении АОП во всех группах доля высоко- и низкочастотного спектра уменьшалась, а нарастал вклад нейро-гуморальных колебаний, что проявлялось снижением индекса централизации (рис. 3.13, 3.14, 3.15).

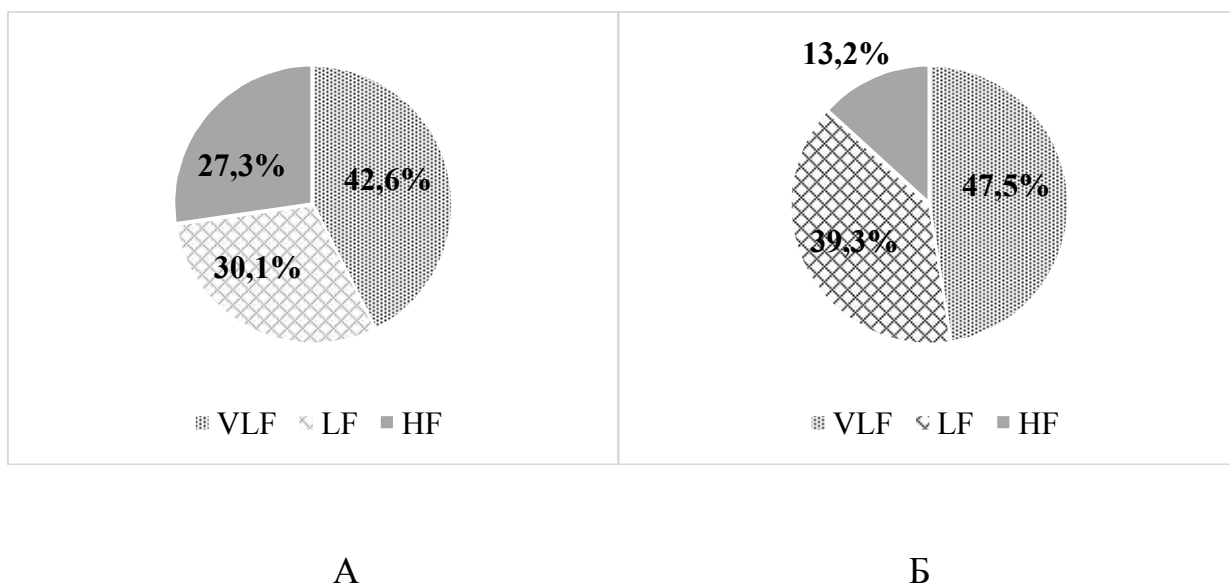


Рис.3.13 Спектральные характеристики в 1-ой группе. А- фоновая запись (ФЗ), Б- активная ортостатическая проба (АОП)

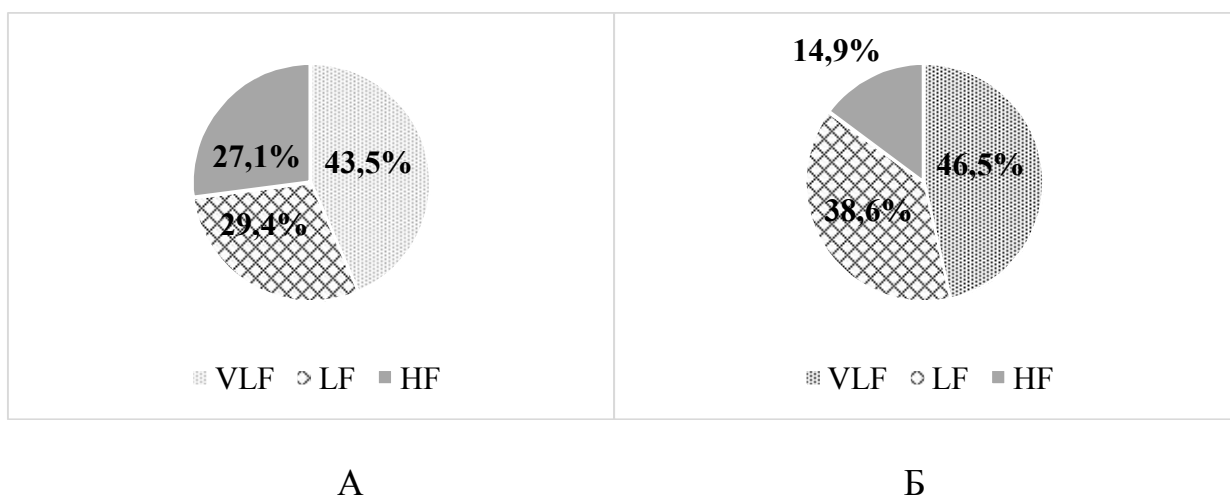
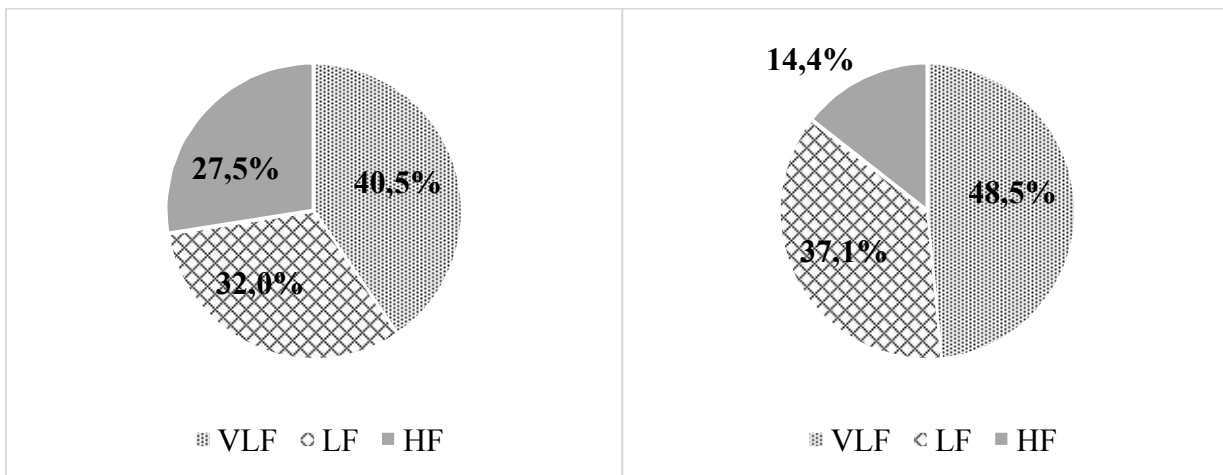


Рис. 3.14 Спектральные характеристики в 2-ой группе. А- фоновая запись (ФЗ), Б- активная ортостатическая проба (АОП)





А Б

Рис.3.15 Спектральные характеристики в 3-ей группе. А- фоновая запись (ФЗ), Б- активная ортостатическая проба (АОП)

Во всех группах индекс вагосимпатического равновесия достоверно увеличивался во время проведения АОП, в первой группе в 4 раза, во 2-ой и 3-ей в 2,5 раза, но только в 1-ой медиана прироста оказалась в пределах нормальных значений (3.16).

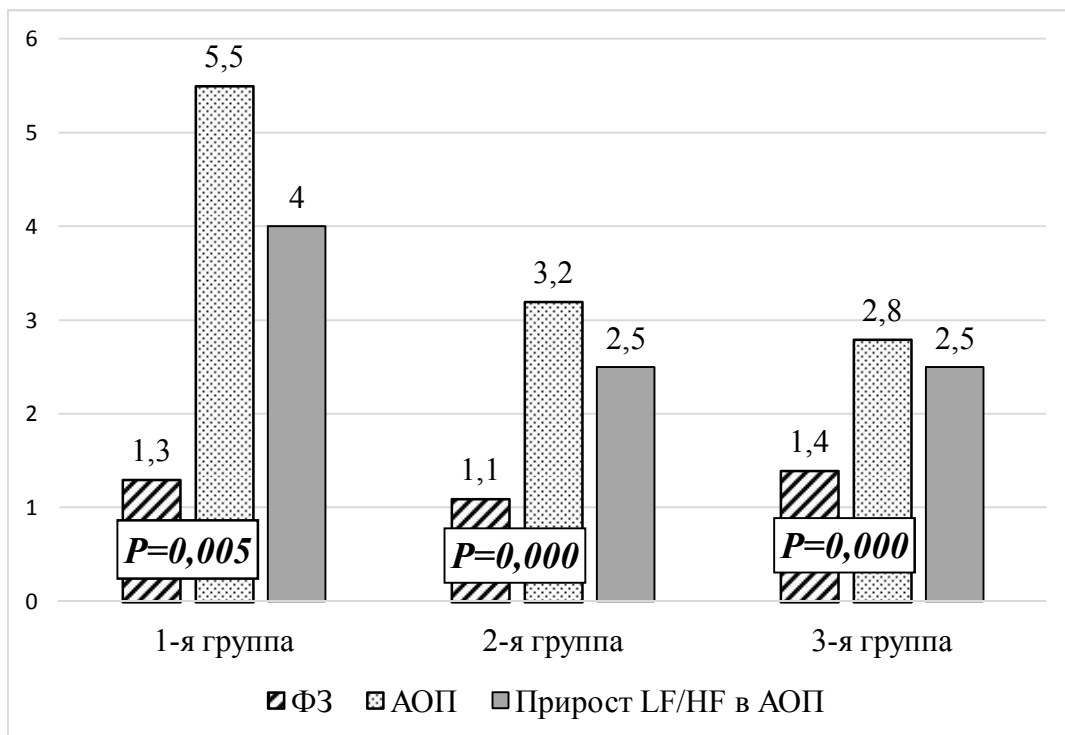


Рис. 3.16 Динамика LF/HF в группах

Исследуемые группы с ожирением существенно не отличались между собой по результатам проведения кардиоваскулярных тестов (табл 3.15).

Таблица 3.15 Показатели кардиоваскулярных тестов Me [25%-75%]

Показатель	Группа 1 с нормотензией	Группа 2 с нормогликемией	Группа 3 с гипергликемией	p
Прирост симпатовагального коэффициента	4,0 [1,15-7,6]	2,5 [1,0-5,8]	2,5 [1,6-3,5]	$P_{1-2}=0,4$ $P_{1-3}=0,2$ $P_{2-3}=0,5$
К30/15	1,20 [1,10-1,30]	1,21 [1,13-1,31]	1,21 [1,15-1,30]	$P_{1-2}=0,5$ $P_{1-3}=0,4$ $P_{2-3}=0,9$
Изменение ЧСС (дыхание)	6,0 [5,0-10,0]	8,0 [5,0-10,0]	7,5 [5,0-10,0]	$P_{1-2}=0,7$ $P_{1-3}=0,7$ $P_{2-3}=0,8$
К Вальсальвы	1,46 [1,16-1,67]	1,45 [1,26-1,69]	1,31 [1,18-1,40]	$P_{1-2}=0,4$ $P_{1-3}=0,3$ $P_{2-3}=0,03$
Прирост дАД (изометр.)	5,0 [5,0-10,0]	10,0 [0,0-10,0]	10,0 [0,0-15,0]	$P_{1-2}=0,8$ $P_{1-3}=0,1$ $P_{2-3}=0,9$
Снижение АД(орто)	0,0 [0,0-10,0]	5,0 [0,0-10,0]	10,0 [0,0-10,0]	$P_{1-2}=0,9$ $P_{1-3}=0,8$ $P_{2-3}=0,7$

При проведении ортостатической пробы, медиана К30/15 имела нормальные значения во все группах и достоверно не отличалась между исследуемыми группами (рис 3.17).

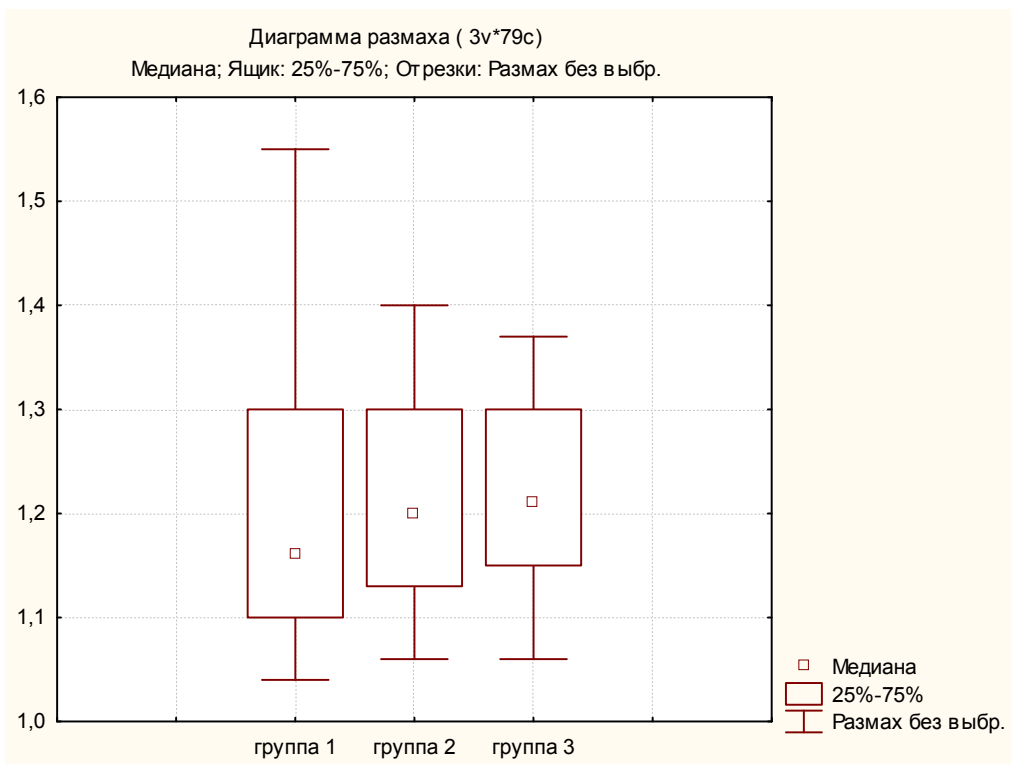


Рис 3.17 Коэффициент K30/15 в группах

При выполнении теста с глубоким управляемым дыханием изменение ЧСС имело низкие патологические значения во всех группах и не отличалось между ними (рис 3.18).

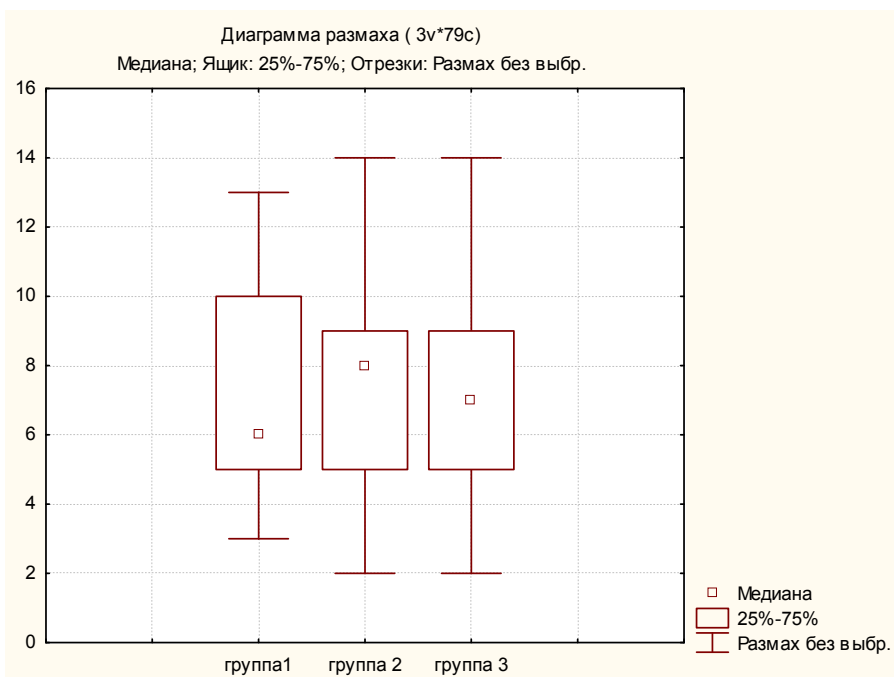


Рис 3.18 Изменение ЧСС в пробе с глубоким дыханием

Коэффициент Вальсальвы (Квальс) во всех группах находился в пределах нормальных значений, хотя в 3-ей группе был достоверно ниже, чем во 2-ой (рис. 3.19).

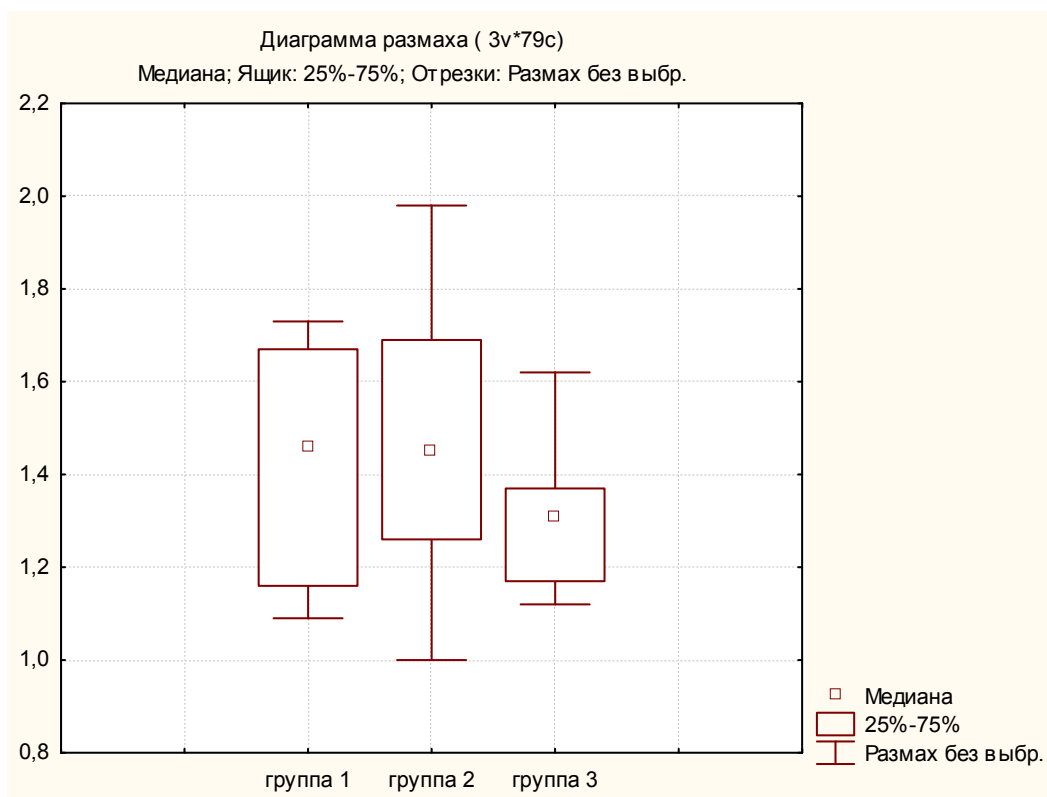


Рис 3.19 Коэффициент Вальсальвы в группах

При проведении пробы с изометрическим сокращением медиана прироста дАД находилась в пределах патологических значений во всех группах. По снижению сАД в ортопробе не выявлено достоверной разницы между группами, минимальное снижение АД отмечалось в 1-ой группе.

В первой группе значение ЧСС (HR) коррелировало с уровнями сАД ( $r=0,57$  ;  $p=0,02$ ) и дАД( $r=0,71$  ;  $p=0,002$ ). Показатель рNN50% снижался с повышением уровня мочевой кислоты ( $r=-0,66$ ;  $p=0,04$ ). С увеличением степени инсулинорезистентности (НОМА-IR) уменьшался показатель парасимпатической активности RMSSD ( $r=-0,61$ ;  $p=0,03$ ), была тенденция к снижению рNN50%( $r=-0,47$ ;  $p=0,09$ ) и мощности высокочастотной составляющей спектра (HF,  $ms^2$ ) ( $r=-0,48$ ;  $p=0,09$ ). Индекс вагосимпатического равновесия смещался в сторону преобладания

симпатических влияний с увеличением ИЛ-6 ( $r=0,9$ ;  $p=0,03$ ). Коэффициент Вальсальвы имел тенденцию к снижению при повышении тощаковой гликемии ( $r=-0,45$  ;  $p=0,09$ ).

Во второй группе также сохранялась тенденции к уменьшению показателя RMSSD с повышением уровня мочевой кислоты ( $r=-0,45$  ;  $p=0,08$ ) и индекса HOMA-IR( $r=-0,49$  ;  $p=0,03$ ). Показатель pNN50% также снижался с повышением уровня HOMA-IR( $r=-0,46$  ;  $p=0,04$ ). Общая мощность спектра( $r=-0,39$  ;  $p=0,08$ ), колебания высокочастотного спектра ( $r=-0,42$  ;  $p=0,07$ ) и индекс централизации ( $r=0,-41$  ;  $p=0,07$ ) имели тенденцию к снижению с повышением уровня инсулина, а вклад колебаний в диапазоне очень низких частот наоборот имели тенденцию к увеличению с повышением индекса HOMA-IR ( $r=0,41$  ;  $p=0,07$ ). Имелась тенденция к уменьшению индекса вагосимпатического равновесия с увеличением числа растворимых рецепторов к лептину ( $r=0,41$  ;  $p=0,06$ ). Коэффициент 30/15 снижался с повышением постпрандиальной гликемии ( $r=-0,85$  ;  $p=0,01$ ). При выполнении теста с глубоким управляемым дыханием изменение ЧСС возрастало с увеличением уровня адипонектина( $r=0,43$  ;  $p=0,04$ ).

В третьей группе исследуемых имелась тенденция к уменьшению общей мощности спектра с увеличением уровня ТГ ( $r=-0,37$  ;  $p=0,08$ ) и увеличению индекса вагосимпатического равновесия с увеличением ИЛ-6 ( $r=0,6$ ;  $p=0,05$ ) и уменьшению индекса централизации с ростом постпрандиальной гликемии ( $r=-0,48$  ;  $p=0,06$ ). Получена прямая связь между коэффициент Вальсальвы и уровнем адипонектина ( $r=0,55$  ;  $p=0,006$ ).

Таким образом, пациенты с осложненным ожирением имели более низкие значения показателей ВРС и кардио-васкулярных тестов, характеризующих поражение обоих отделов ВНС.

Найденные корреляции между уровнями гликемии, ТГ, ИЛ-6, индексом HOMA-IR, инсулина, мочевой кислотой и временными, а также спектральными характеристиками, подтверждают роль гипергликемии и

дислипидемии и инсулинорезистентности в развитии вегетативной дисфункции.

## ГЛАВА 4. СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ОСЛОЖНЕННОМ ОЖИРЕНИИ

### 4.1 Эндотелиальная дисфункция при ожирении и в группах сравнения

У пациентов с ожирением уровень МАУ был значимо выше, чем в группе сравнения А (табл 4.1).

Таблица 4.1 - Уровень микроальбуминурии в группах ( $M \pm \sigma$ )

Показатель	Группа ожирения	Группа сравнения А	p
Микроальбумин мкг/мл	24,6±15,3	9,41±2,7	0,001

У 19% уровень МАУ соответствовал оптимальному ( $< 10$  мкг/мл), у 50% - высоконормальному (10-30 мкг/мл), а у 31 % был высоким ( $>30$  мкг/мл). В группе сравнения А среднее значения микроальбуминурии соответствовало оптимальным значениям. Активность фактора Виллебранда (табл. 4.2) в группах не различалась и находилась в пределах референсных значений, наименьшая концентрация его определялась в группе сравнения А.

Таблица 4.2 - Концентрация маркеров эндотелиальной дисфункции в группах Me [25%-75%]

Маркер	Группа ожирения	Группа сравнения А	p
Фактор Виллебранда, %	110 [90-1210]	104 [95-120]	P=0,16
VEGF	180 [96,2-288,0]	75 [0-96]	P=0,001
ЭТ-1 фмоль/мл	0,6 [0,3-3,2]	0,3 [0,1-0,4]	P=0,007

Уровень VEGF и ЭТ-1 были достоверно выше при ожирении. Получена прямая зависимость между уровнем МАУ и фактором Виллебранда ( $r=0,39$ ;  $p=0,04$ ), и обратная с уровнем адипонектина ( $r=-0,50$ ;  $p=0,01$ ). Уровень ЭТ-1 коррелировал с ЛПВП ( $r=-0,36$ ;  $p=0,005$ ), также имелась тенденция к увеличению ЭТ-1 с увеличением индекса атерогенности ( $r=0,24$ ;  $p=0,08$ ). Повышение инсулинорезистентности (инсулин и IR-НОМА) характеризовалось повышением уровня VEGF ( $r=0,42$ ;  $p=0,01$  и  $r=0,40$ ;  $p=0,01$ ), наблюдалась тенденция к повышению VEGF с увеличением ОТ ( $r=0,41$ ;  $p=0,08$ ) и постпрандиальной гликемии ( $r=0,58$ ;  $p=0,06$ ).

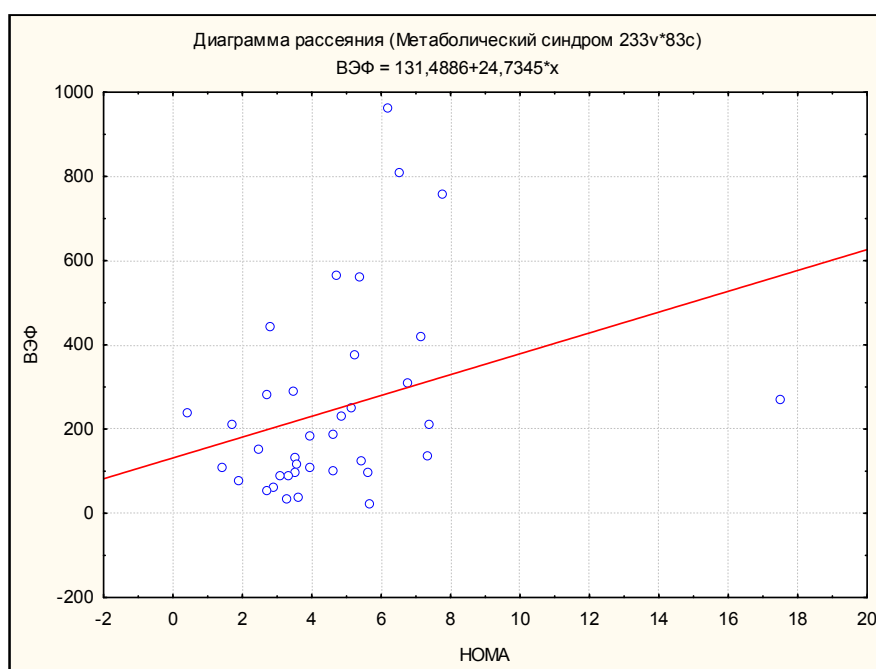


Рис 4.1 – Взаимосвязь индекса НОМА и VEGF в группе ожирения

Уровень ЭТ-1 коррелировал с уровнем лептина ( $r=0,33$ ;  $p=0,03$ ), соотношением лептин/адипонектин ( $r=0,35$ ;  $p=0,02$ ) и уровнем VEGF ( $r=0,46$ ;  $p=0,002$ ). Также выявлена взаимосвязь между уровнем VEGF и фактором Виллебранда ( $r=0,48$ ;  $p=0,002$ ) и ИЛ-6 ( $r=0,41$ ;  $p=0,02$ ).



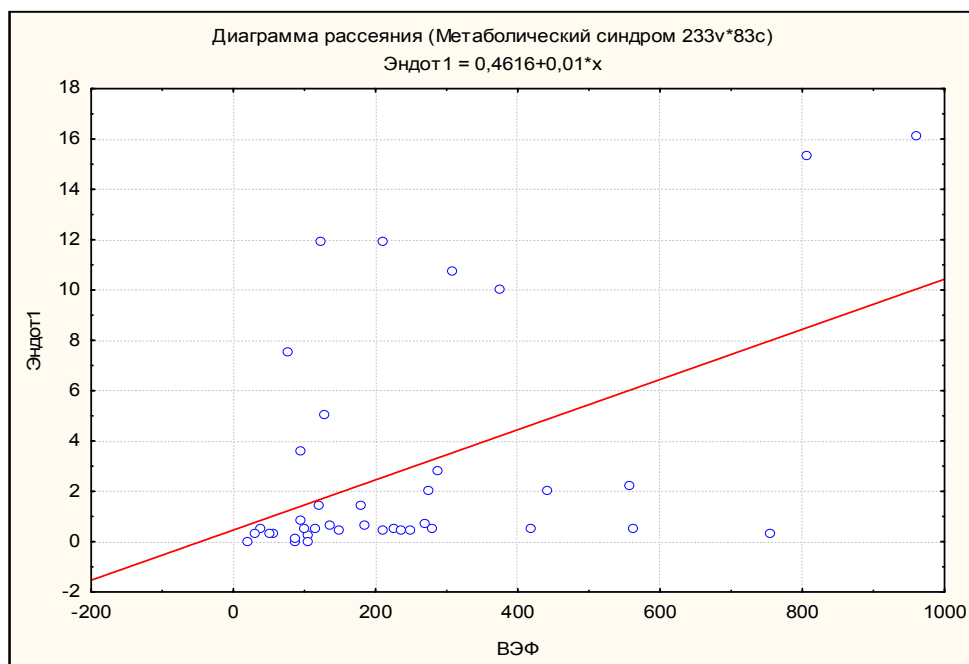


Рис. 4.2 – Взаимосвязь между VEGF и ЭТ-1 в группе ожирения

В группе пациентов ожирением получена обратная связь между уровнем МАУ и К30/15 ( $r=-0,48$ ;  $p=0,02$ ) и изменением ЧСС при проведении пробы с глубоким управляемым дыханием ( $r=-0,51$ ;  $p=0,01$ ). Фактор Виллебранда также обратно коррелировал с К 30/15 ( $r=0,-31$ ;  $p=0,02$ ).

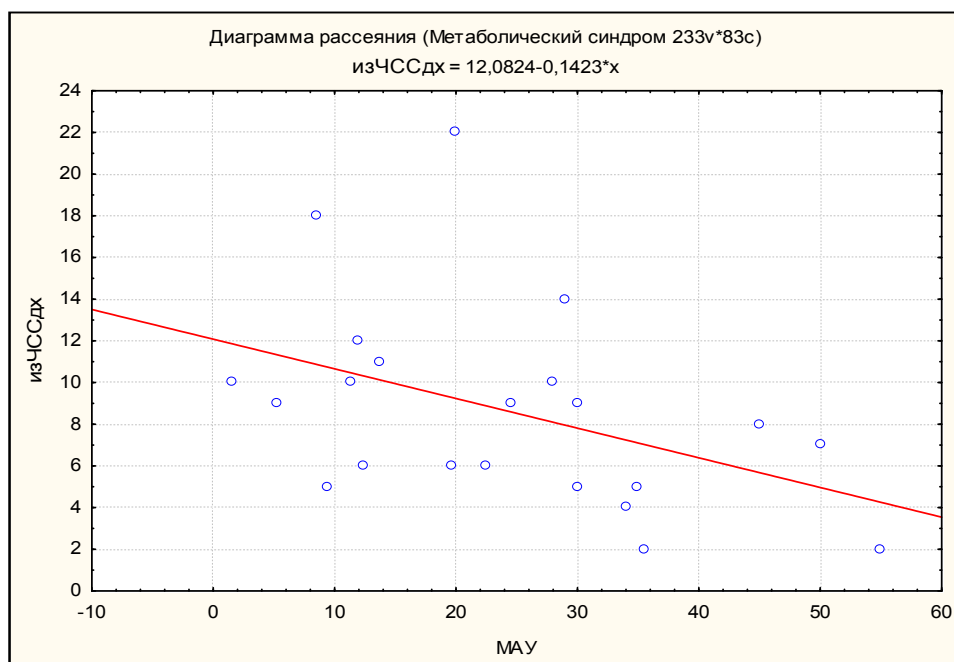


Рис. 4.3 – Взаимосвязь между МАУ и изменением ЧСС в пробе с глубоким управляемым дыханием в группе ожирения

Таким образом, повышение маркеров дисфункции эндотелия в группе ожирения подтверждается повышением VEGF и ЭТ-1, а также взаимосвязью маркеров между собой. Влияние компонентов синдрома на развитие ЭД проявляется в наличии связи с постпрандиальной гликемией, ОТ, индексом атерогенности, инсулином и индексом НОМА. Наличие корреляции между МАУ, фактором Виллебранда и коэффициентами при проведении кардиоваскулярных тестов показывает, что повышение маркеров дисфункции эндотелия ведет к снижению реактивности парасимпатического отдела ВНС.

При проведении холодной пробы в группе сравнения А в эндотелиальном диапазоне частот происходило снижение амплитуд колебаний кожной температуры почти 2 раза (табл. 4.3), после чего происходило их восстановление до исходного уровня.

У пациентов в группе ожирения и СД 2 типа реакция на холодной воздействию значительно отличалась. После достоверного снижения амплитуд колебаний во время холодной пробы у пациентов с ожирением происходило увеличение амплитуд колебаний кожной температуры, однако восстановления до исходного уровня не происходило. Более выраженный характер изменений наблюдался при СД 2 типа - восстановление полностью отсутствовало.

Таблица 4.3- Амплитуды колебаний кожной температуры ( $\cdot 10^3$ ,  $^{\circ}\text{C}$ ) при проведении холодного теста в эндотелиальном диапазоне частот Me [25%-75%].

Подгруппа	до пробы	во время пробы	через 3 мин	через 10 мин
	Э1	Э2	Э3	Э4
Группа сравнения А	21,1 [16,0-29,5]	12,0 [9,2-15,2] $p_{1-2}=0,0001$	18,5 [13,3-18,7] $p_{2-3}=0,009$	23,3 [18,5-33,3] $p_{2-4}=0,0001$ $p_{3-4}=0,03$
Группа ожирения	21,7 [13,4-35,4]	12,0 [7,1-16,6] $p_{1-2}=0,000000$	13,2 [7,8-22,2] $p_{1-3}=0,0007$ $p_{2-3}=0,003$	13,6 [6,9-19,7] * $p_{1-4}=0,000000$
Группа	18,3 [14,3-28,8]	12,9 [7,2-21,1]	9,5 [7,1-11,9]*	13,9 [5,9-15,5] *

сравнения В (СД 2 типа)		$p_{1-2}=0,0009$	** $P_{1-3}=0,01$	$p_{1-4}=0,003$
----------------------------	--	------------------	----------------------	-----------------

\*отличия от группы сравнения А

\*\*отличия группы с ожирением от группы сравнения В

В нейрогенном диапазоне колебаний (табл. 4.4) наблюдалась та же тенденция, что и в эндотелиальном. В группе сравнения А происходило восстановление амплитуд колебаний через 10 минут после холодной пробы, у пациентов с ожирением наблюдалось частичное восстановление, которое не достигало исходного уровня к моменту окончания исследования. В группе сравнения В полного восстановления также не наблюдалось. Кроме того, восстановление происходило медленнее - амплитуды колебаний через 3 минуты после прекращения холодного воздействия были достоверно меньше, чем при ожирении и в группе сравнения А.

Таблица 4.4 - Амплитуды колебаний кожной температуры ( $\cdot 10^3$ ,  $^{\circ}\text{C}$ ) при проведении холодного теста в нейрогенном диапазоне частот Me [25%-75%]

Подгруппа	до пробы	во время пробы	через 3 мин	через 10 мин
	H1	H2	H3	H4
Группа сравнения А	8,4 [5,8-11,2]	2,8 [2,5-4,4] $p_{1-2}=0,0001$	7,5 [5,0-12,4] $p_{2-3}=0,0004$	7,8 [5,2-11,7] $p_{2-4}=0,0004$
Группа ожирения	9,4 [5,4-12,6]	3,8 [1,9-6,5] $p_{1-2}=0,000000$	7,4 [4,6-10,1] $P_{1-3}=0,01$ $P_{2-3}=0,000002$	6,1 [3,0-10,7] $p_{1-4}=0,0003$ $p_{2-4}=0,0003$ $p_{3-4}=0,03$
Группа сравнения В (СД 2 типа)	7,8 [6,2-13,6]	3,5 [1,9-5,6] $p_{1-2}=0,0007$	4,9 [4,0-6,5]* ** $P_{1-3}=0,003$	6,1 [4,4-7,3] $P_{1-4}=0,04$ $p_{2-4}=0,008$

\*отличия от группы сравнения А \*\*отличия группы с ожирением от группы сравнения В

В миогенном диапазоне колебаний (табл. 4.5) в группе сравнения А и у пациентов с ожирением наблюдалась схожая динамика при проведении холодного теста: амплитуды колебаний после уменьшения имели тенденцию к восстановлению, но не достигали исходных значений.

Обращает на себя внимание, что амплитуды колебаний до и после проведения пробы при ожирении были достоверно меньше, чем в группе сравнения. При СД 2 типа восстановления после проведенного холодового воздействия не происходило.

Таблица 4.5 - Амплитуды колебаний кожной температуры ( $\cdot 10^3$ , 0С ) при проведении холодового теста в миогенном диапазоне частот Me [25%-75%].

Подгруппа	до пробы	во время пробы	через 3 мин	через 10 мин
	M1	M2	M3	M4
Группа сравнения	2,5 [1,3-4,3]	0,8 [0,6-0,9] p <sub>1-2</sub> =0,0004	1,9 [1,3-2,9] p <sub>2-3</sub> =0,0009	1,9 [1,3-3,2] p <sub>2-4</sub> =0,001 p <sub>1-4</sub> =0,01
Группа ожирения	2,0 [1,1-2,4] *	0,9 [0,6-1,4] p <sub>1-2</sub> =0,000000	1,3 [1,0-1,9] P <sub>1-3</sub> =0,0004 P <sub>2-3</sub> =0,0001	1,3 [0,9-2,1]* (0,07) p <sub>1-4</sub> =0,00002 p <sub>2-4</sub> =0,0004
СД 2 типа	1,8 [1,1-2,6]	1,0 [0,7-1,3] p <sub>1-2</sub> =0,004	1,4 [0,7-2,1] P <sub>1-3</sub> =0,06	1,4 [0,8-2,2] p <sub>1-4</sub> =0,05

\*отличия от группы сравнения А

Индекс вазоконстрикции (IVC) отражает выраженность сосудистой реакции на холодовое воздействие при уменьшении амплитуды температурных колебаний по сравнению с исходными данными. Индексы постхолодовой вазодилатации (IPV -1 и IPV -2) отражают увеличение амплитуды колебаний после прекращения холодового воздействия и демонстрируют активность вазодилаторных механизмов.

В эндотелиальном, нейрогенном и миогенном диапазонах частот индекс вазоконстрикции достоверно не отличался во всех группах (табл. 4.6). В эндотелиальном и нейрогенном диапазонах индексы IPV -1 и IPV -2 в группе сравнения А были достоверно выше, чем у пациентов с ожирением и в группе сравнения В. Индекс IPV -1 у пациентов с СД 2 типа был ниже, чем в

группе с ожирением, что говорит о более медленном увеличении амплитуд колебаний после холодовой пробы. В миогенном диапазоне индексы постхолодовой вазодилатации также были выше в группе сравнения А, однако изменения носили недостоверный характер.

Таблица 4.6 - Значения индексов вазоконстрикции и постхолодовой вазодилатации в группах Me [25%-75%]

Диапазон колебаний	Группа	IVC	IPV -1	IPV-2
Эндотелиальный	Группа сравнения А	0,55 [0,41-0,69]	0,98 [0,84-1,07]	0,91 [0,86-1,06]
	Группа ожирения	0,59 [0,46-0,75]	0,61 [0,44-0,91] *	0,61 [0,44-0,79] *
	СД 2 типа	0,73 [0,35-0,84)	0,38 [0,28-0,46] ***	0,62 [0,33-0,88] *
Нейрогенный	Группа сравнения А	0,46 [0,19-0,59]	0,81 [0,62-1,42]	0,96 [0,75-1,09]
	Группа ожирения	0,44 [0,27-0,65]	0,83 [0,61-0,93]	0,63 [0,46-0,91] *
	СД 2 типа	0,43[0,29-0,67]	0,65[0,37-0,71] * **	0,55[0,55-0,67] *
Миогенный	Группа сравнения А	0,55 [0,27-0,76]	0,95 [0,60-1,18]	0,81 [0,65-1,01]
	Группа ожирения	0,50 [0,39-0,71]	0,77 [0,63-1,01]	0,72 [0,59-0,95]
	СД 2 типа	0,71 [0,44-0,97]	0,80 [0,55-1,07]	0,73 [0,62-1,03]

\*отличия от группы сравнения А \*\*отличия группы с ожирением от группы сравнения В

На рисунке 4.4 представлены корреляционные взаимосвязи между, индексами, характеризующими сосудистую реактивность в эндотелиальном диапазоне частот и биохимическими параметрами.

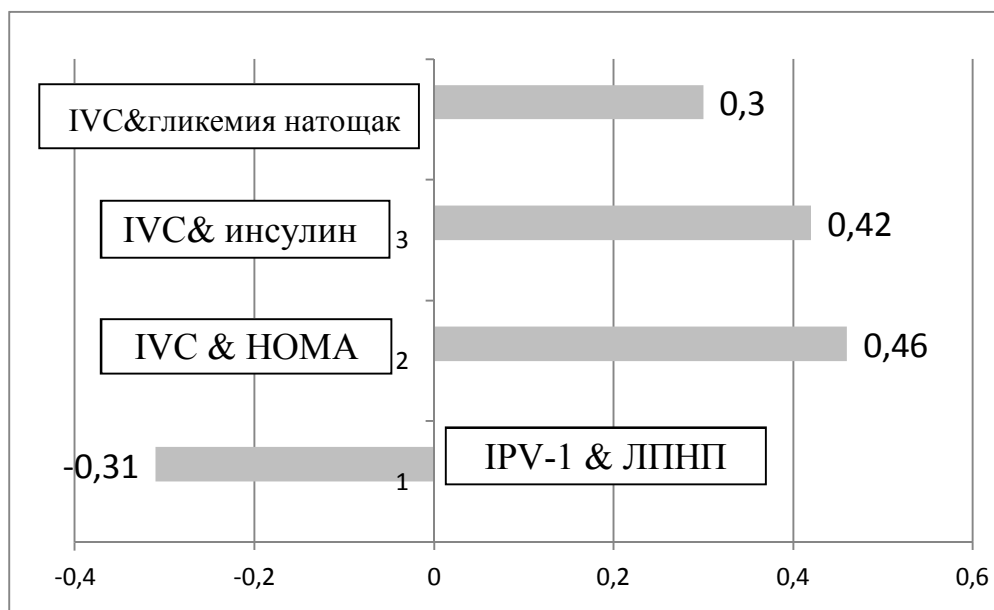


Рисунок 4.4 – Корреляционные взаимосвязи индексов сосудистой реактивности в эндотелиальном диапазоне.

Найдены тенденции к увеличению индексов постхолодовой вазодилатации с увеличением временными показателями ритмограммы: IPV -1 и CV% ( $r=0,28$ ,  $p=0,08$ ), IPV -2 и SDNN ( $r=0,25$ ,  $p=0,07$ ), IPV -2 и CV% ( $r=0,27$ ,  $p=0,06$ ) и коэффициентами при проведении кардиоваскулярных тестов: IPV -1 и К30/15 ( $r=0,28$ ,  $p=0,08$ ), IPV -2 и приросту АДд в пробе с изометрической нагрузкой ( $r=0,42$ ,  $p=0,002$ ).

Индекс вазоконстрикции в нейрогенном диапазоне коррелировал с уровнем общего холестерина ( $r=0,31$ ;  $p=0,03$ ), коэффициентом LF/HF ( $r=0,32$ ;  $p=0,02$ ).

В миогенном диапазоне имелась тенденция к увеличению индекса IPV -1 с увеличением общего холестерина ( $r=0,23$ ;  $p=0,09$ ), временных показателей ритмограммы SDNN ( $r=0,23$ ,  $p=0,09$ ), CV% ( $r=0,24$ ,  $p=0,09$ ), RMSSD ( $r=0,23$ ;  $p=0,09$ ) и прямая корреляция с коэффициентом 30/15 ( $r=0,30$ ;  $p=0,03$ ).

Таким образом, по результатам холодовой пробы получены данные свидетельствующие о наличии ЭД при осложненном ожирении и в группе сравнения В, более выраженные изменения наблюдались при СД 2 типа.

Корреляционных связей между биохимическими маркерами и индексами вазоконстрикции и вазодилатации получено не было. Однако, также, как и биохимические маркеры ЭД, индексы IVC и IPV были связаны с выраженностью инсулинорезистентности, гликемией и показателями липидного спектра и ритмограммы.

#### 4.2 Особенности эндотелиальной дисфункции в подгруппах с ожирением

Концентрация микроальбумина, VEGF и эндотелина-1 в группах достоверно не различались (табл. 4.7). Активность фактора Виллебранда в группах находилась в пределах референсных значений, с некоторым его превышением в группе 2.

Таблица 4.7 - Концентрация маркеров эндотелиальной дисфункции в группах Me [25%-75%]

Показатели	Группа 1 с нормотензией	Группа 2 с нормогликемией	Группа 3 с гипергликемией	p
Микроальбумин мкг/мл	16,1 [11,9-24,8]	26,3 [14,3-32,7]	21,9 [11,4-35,0]	p <sub>1-2</sub> =0,43 p <sub>1-3</sub> =0,6 p <sub>2-3</sub> =0,9
Фактор Виллебранда, %	110 [90-120]	120 [110-130]	108 [90-120]	p <sub>1-2</sub> =0,08 p <sub>1-3</sub> =0,9 p <sub>2-3</sub> = <b>0,02</b>
VEGF	115,0 [76,5 - 276,0]	180,1 [100,0 - 309,1]	185,0 [96,2- 418,5]	p <sub>1-2</sub> =0,5 p <sub>1-3</sub> =0,4 p <sub>2-3</sub> =0,8
Эндотелин-1 фмоль/мл	0,8 [0,1-2,5]	0,5 [0,3-9,5]	0,5 [0,3-2,2]	p <sub>1-2</sub> =0,9 p <sub>1-3</sub> =0,7 p <sub>2-3</sub> =0,7

В первой группе были получены следующие корреляции (рис 4.5): уровень ЭТ-1 обратно коррелировал с ЛПВП ( $r=-0,72$ ;  $p=0,005$ ), с количеством растворимых рецепторов к лептину ( $r=-0,70$ ;  $p=0,04$ ), имелась

тенденция к увеличению уровня ЭТ-1 с увеличением постпрандиальной гликемии ( $r=0,76$ ;  $p=0,07$ ). Фактор Виллебранда коррелировал с уровнем VEGF ( $r=0,93$ ;  $p=0,001$ ). Коэффициент Вальсальвы уменьшался с увеличением активности фактора Виллебранда ( $r=-0,58$ ;  $p=0,02$ ) и VEGF ( $r=-0,85$ ;  $p=0,01$ ). Уровень МАУ обратно коррелировал изменением ЧСС в пробе с глубоким управляемым дыханием ( $r=-0,94$ ;  $p=0,05$ ).

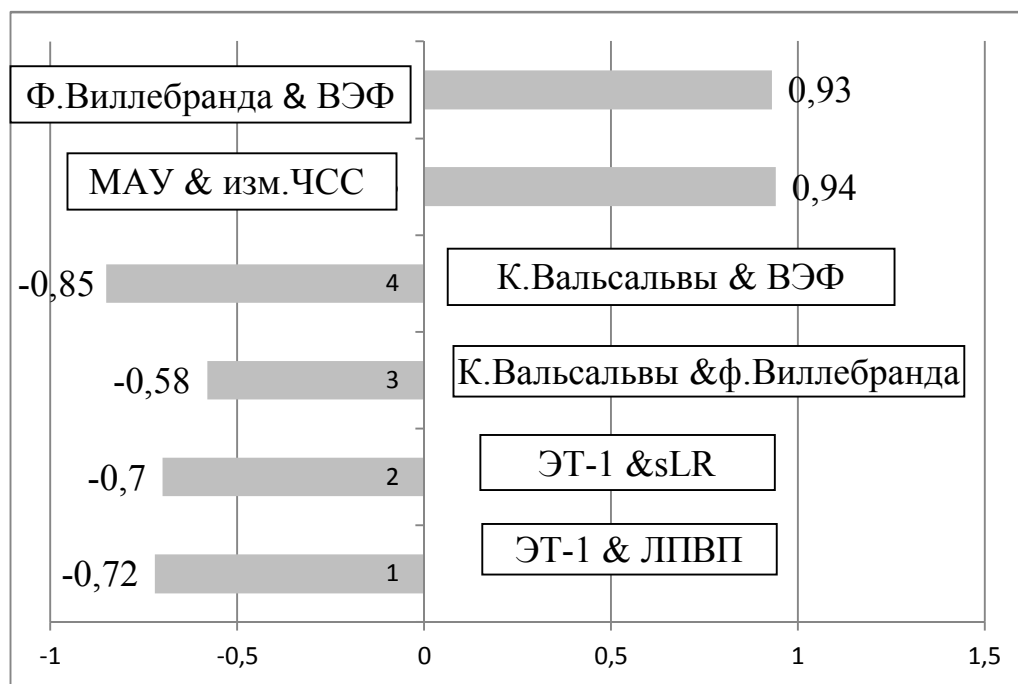


Рисунок 4.5 – Корреляционные взаимосвязи маркеров дисфункции эндотелия в 1-ой группе

Во второй группе пациентов (рис. 4.6) уровень ЭТ-1 коррелировал с инсулином ( $r=0,49$ ;  $p=0,02$ ), индексом НОМА ( $r=0,55$ ;  $p=0,01$ ), отношением Л/А ( $r=0,64$ ;  $p=0,005$ ), VEGF ( $r=0,80$ ;  $p=0,0001$ ), уровнем лептина ( $r=0,54$ ;  $p=0,02$ ). Уровень VEGF в свою очередь также коррелировал с отношением Л/А ( $r=0,58$ ;  $p=0,02$ ), лептином ( $r=0,51$ ;  $p=0,04$ ) и ИЛ-6 ( $r=0,66$ ;  $p=0,02$ ). С увеличением активности фактора Виллебранда уменьшался коэффициент 30/15 ( $r=-0,57$ ;  $p=0,008$ ), Уровень МАУ обратно коррелировал с уровнем адипонектина ( $r=-0,75$ ;  $p=0,007$ ) и коэффициентом 30/15 ( $r=-0,87$ ;  $p=0,004$ ).



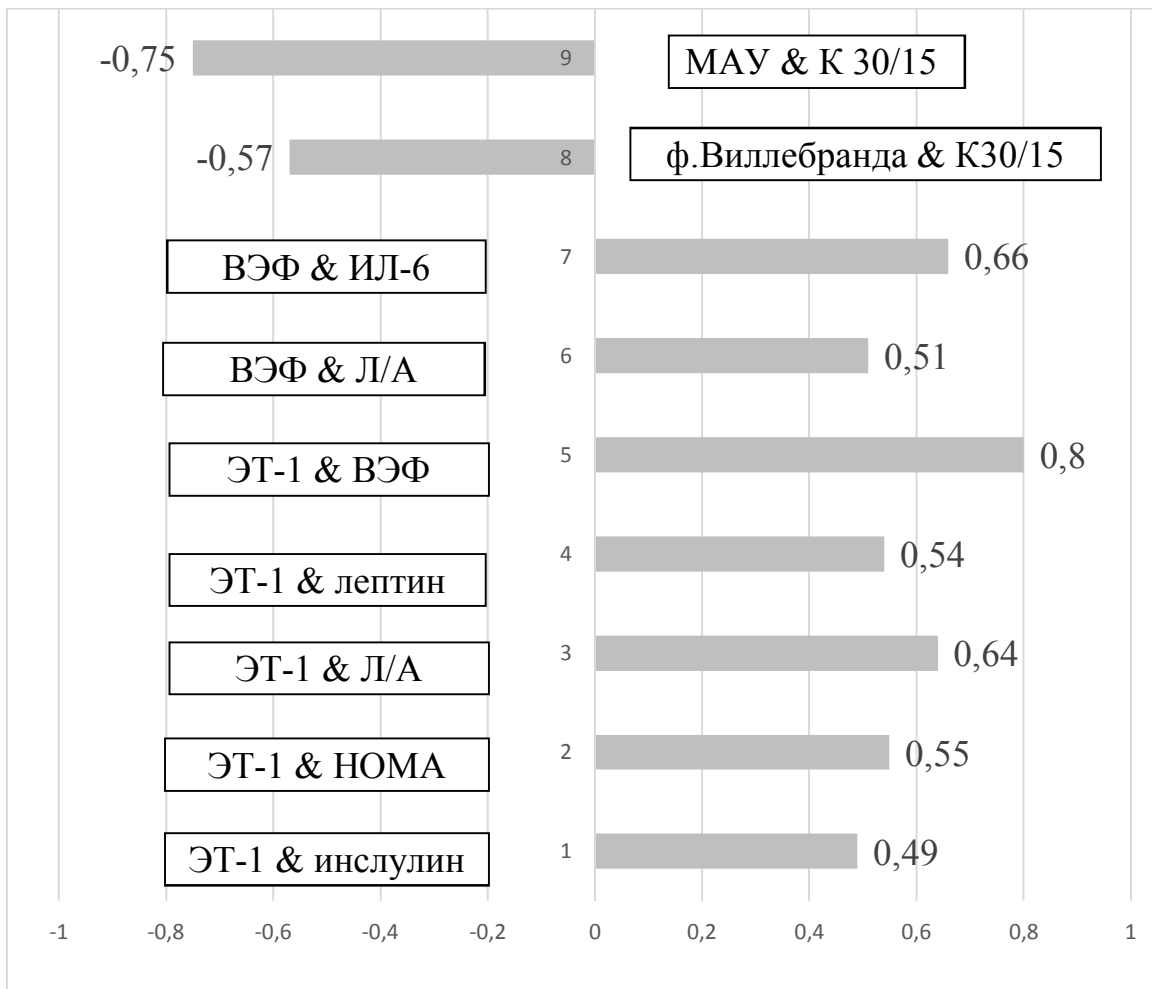


Рисунок 4.6 – Корреляционные взаимосвязи маркеров дисфункции эндотелия в 2-ой группе

В третьей группе (рис. 4.7) имелась тенденция к увеличению уровня VEGF с увеличением мочевого кислоты ( $r=0,54$ ;  $p=0,06$ ). Активность фактора Виллебранда коррелировала с уровнем МАУ ( $r=0,76$ ;  $p=0,009$ ) и VEGF ( $r=0,87$ ;  $p=0,000$ ), а VEGF в свою очередь с МАУ ( $r=0,80$ ;  $p=0,004$ ). Уровень эндотелина-1 повышался при увеличении коэффициента LF/HF ( $r=0,80$ ;  $p=0,004$ ). При увеличении концентрации VEGF, коэффициент Вальсальвы снижался ( $r=-0,65$ ;  $p=0,02$ ). Уровень МАУ коррелировал также с тощакковой гликемией ( $r=0,70$ ;  $p=0,02$ ). Корреляционные взаимосвязи представлены на рис.4.7.

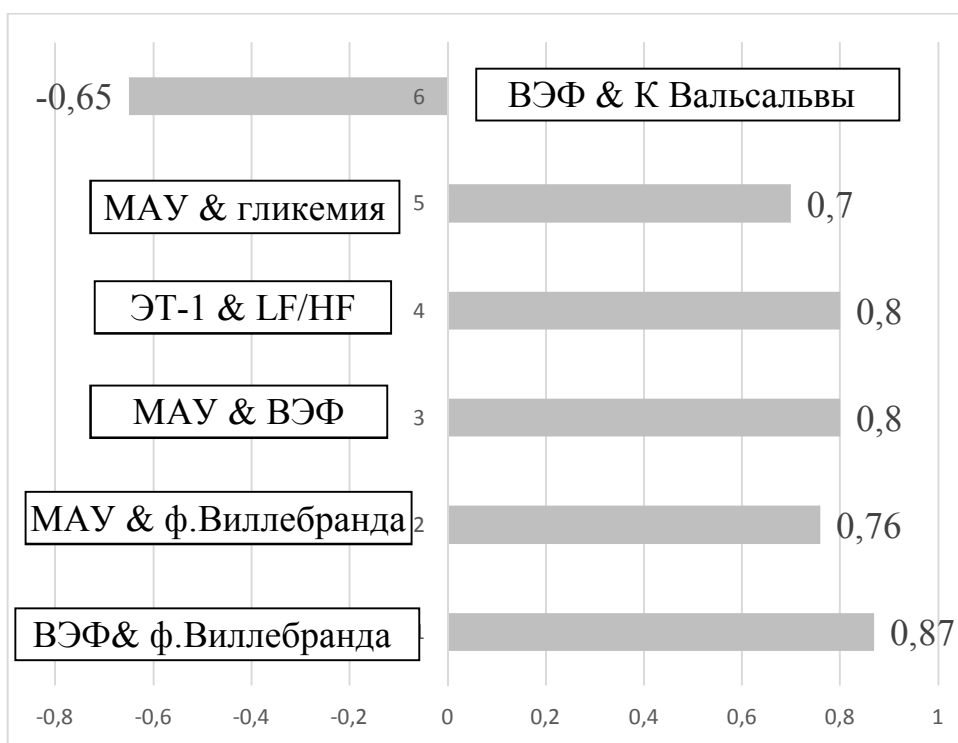


Рисунок 4.7 – Корреляционные взаимосвязи маркеров дисфункции эндотелия в 3-ой группе.

Таким образом, уровень биохимических маркеров ЭД в группах не отличался. Во всех группах были получены взаимосвязи между маркерами, что подтверждает правильность определения и наличие дисфункции эндотелия в группах с ожирением. Также полученные корреляционные связи свидетельствуют о повышении маркеров ЭД с увеличением гликемии, индекса LF/HF степени инсулинорезтенности, лептина, ИЛ-6 как маркера сосудистого воспаления.

При проведении холодной пробы в эндотелиальном диапазоне (табл. 4.8) частот во всех группах наблюдалась схожая динамика: после уменьшения амплитуд колебаний кожной температуры во время нагрузочного теста полного восстановления не происходило, наиболее выраженные нарушения прослеживались в первой группе.

Таблица 4.8 - Амплитуды колебаний кожной температуры (\*10<sup>3</sup>,0 С) при проведении холодого теста в эндотелиальном диапазоне частот Ме [25%-75%].

Подгруппа	до пробы	во время пробы	через 3 мин	через 10 мин
	Э1	Э2	Э3	Э4
Группа 1 с нормотензией	21,1 [18,2-31,3]	12,2 [7,0-14,5] $p_{1-2}=0,002$	11,5 [6,7-17,0] $P_{1-3}=0,01$	9,7 (5,5-13,8) $P_{1-4}=0,007$
Группа 2 с нормогликемией	22,7 [13,9-36,0]	11,7 [7,2-16,6] $p_{1-2}=0,00009$	16,9 [9,2-21,9] $P_{1-3}=0,001$ $P_{2-3}=0,03$	15,6 [7,8-21,1] $P_{1-4}=0,002$
Группа 3 с гипергликемией	21,0 [11,0-37,8]	12,4 [8,3-18,7] $p_{1-2}=0,0003$	13,2 [7,8-28,7] $p_{2-3}=0,05$	13,9 [7,2-19,5] $p_{1-4}=0,003$ $p_{3-4}=0,06$

В нейрогенном диапазоне частот во всех трех группах амплитуды колебаний через 10 минут после прекращения холодого воздействия были достоверно меньше, чем до проведения пробы (табл. 4.9).

Таблица 4.9 - Амплитуды колебаний кожной температуры ( $\cdot 10^3$ ,  $^{\circ}\text{C}$ ) при проведении холодого теста в нейрогенном диапазоне частот Ме [25%-75%].

Подгруппа	до пробы	во время пробы	через 3 мин	через 10 мин
	Н1	Н2	Н3	Н4
Группа 1 с нормотензией	6,1 [5,4-11,4]	2,4 [1,8-4,6] $p_{1-2}=0,004$	7,5 [3,6-9,3] $p_{2-3}=0,002$	4,0 [3,2-6,2] $P_{1-4}=0,02$ $P_{2-4}=0,01$ $p_{3-4}=0,02$
Группа 2 с нормогликемией	10,4 [5,4-12,5]	5,5 [2,6-7,8] $p_{1-2}=0,002$	8,1 [4,7-9,7] $p_{2-3}=0,02$	7,4 [2,9-10,8] $P_{1-4}=0,01$ $P_{2-4}=0,05$
Группа 3 с гипергликемией	8,8 [5,9-12,7]	4,7 [1,7-6,4] $p_{1-2}=0,0002$	6,9 [4,9-10,4] $p_{2-3}=0,008$	6,1 [2,3-12,1] $P_{1-4}=0,01$ $P_{2-4}=0,04$

Та же тенденция сохранялась и в миогенном диапазоне: ни в одной из групп амплитуды колебаний через 3 и 10 минут после пробы не достигли исходного уровня (табл 4.10).

Таблица 4.10 - Амплитуды колебаний кожной температуры ( $\cdot 10^3$ ,  $^{\circ}\text{C}$ ) при проведении холодого теста в миогенном диапазоне частот Me [25%-75%]

Подгруппа	до пробы	во время пробы	через 3 мин	через 10 мин
	M1	M2	M3	M4
Группа 1 с нормотензией	2,1 [1,4-2,4]	0,8 [0,7-1,0] $p_{1-2}=0,003$	1,5 [0,9-2,3] $P_{1-3}=0,09$ $p_{2-3}=0,012$	1,1 [0,7-1,9] $p_{1-4}=0,002$
Группа 2 с нормогликемией	2,0 [1,1-2,3]	0,9 [0,6-1,7] $p_{1-2}=0,0007$	1,2 [1,0-1,8] $P_{1-3}=0,009$ $p_{2-3}=0,04$	1,3 [0,9-2,0] $p_{1-4}=0,02$ $p_{2-4}=0,04$
Группа 3 с гипергликемией	2,0 [0,9-2,3]	1,1 [0,7-1,5] $p_{1-2}=0,002$	1,4 [0,9-2,5] $P_{1-3}=0,04$ $p_{2-3}=0,03$	1,7 [0,9-2,6] $p_{1-4}=0,07$ $p_{2-4}=0,03$

По индексам вазоконстрикции и вазодилатации в эндотелиальном диапазоне видно (табл. 4.11), что восстановление отсутствовало в равной мере во всех группах, однако индекс вазоконстрикции в 3-ей группе был достоверно выше, чем в группе 1, что может свидетельствовать о снижении реактивности сосудов на фоне артериальной гипертензии.

Таблица 4.11 - Значения индексов вазоконстрикции и постхолодовой вазодилатации в группах Me [25%-75%]

Диапазон колебаний	Группа	IVC	IPV -1	IPV-2
Эндотелиальный	Группа 1 с нормотензией	0,49 [0,35-0,57]	0,46[0,38-0,68]	0,45[0,38-0,69]
	Группа 2 с нормогликемией	0,57[0,46-0,74]	0,52[0,47-0,94]	0,59[0,41-0,83]

	й			
	Группа 3 с гипергликемией	0,71[0,53-0,79] *	0,72 [0,53-1,13]	0,66 [0,53-0,79]
Нейрогенный	Группа 1 с нормотензией	0,35 [0,21-0,48]	0,73[0,61-0,88]	0,55[0,47-0,65]
	Группа 2 с нормогликемией	0,48 [0,27-0,59]	0,78[0,47-0,92]	0,63[0,44-0,88]
	Группа 3 с гипергликемией	0,46 [0,34-0,77]	0,89[0,71-1,02]	0,80[0,47-1,17]
Миогенный	Группа 1 с нормотензией	0,53[0,39-0,63]	0,64[0,48-0,89]	0,66[0,50-0,78]
	Группа 2 с нормогликемией	0,57[0,43-0,79]	0,75[0,68-0,97]	0,74[0,6-0,99]
	Группа 3 с гипергликемией	0,44[0,36-0,71]	0,89[0,74-1,11]	0,74[0,55-0,96]

\*отличия от группы 1

В нейрогенном и миогенном диапазонах достоверных различий между индексами получено не было, а динамика восстановления более активна.

В первой группе пациентов IVC в эндотелиальном диапазоне коррелировал с уровнем лептина ( $r=0,9$ ;  $p=0,03$ ), а также имел тенденцию к повышению при повышении АДс ( $r=0,51$ ;  $p=0,09$ ), инсулина ( $r=0,62$ ;  $p=0,05$ ) и индекса НОМА ( $r=0,62$ ;  $p=0,05$ ). Индекс IPV-2 обратно коррелировал с уровнем АДс ( $r=-0,55$ ;  $p=0,04$ ), ОТ ( $r=-0,57$ ;  $p=0,04$ ) и постпрандиальной гликемией ( $r=-0,87$ ;  $p=0,05$ ) (рис. 4.8).

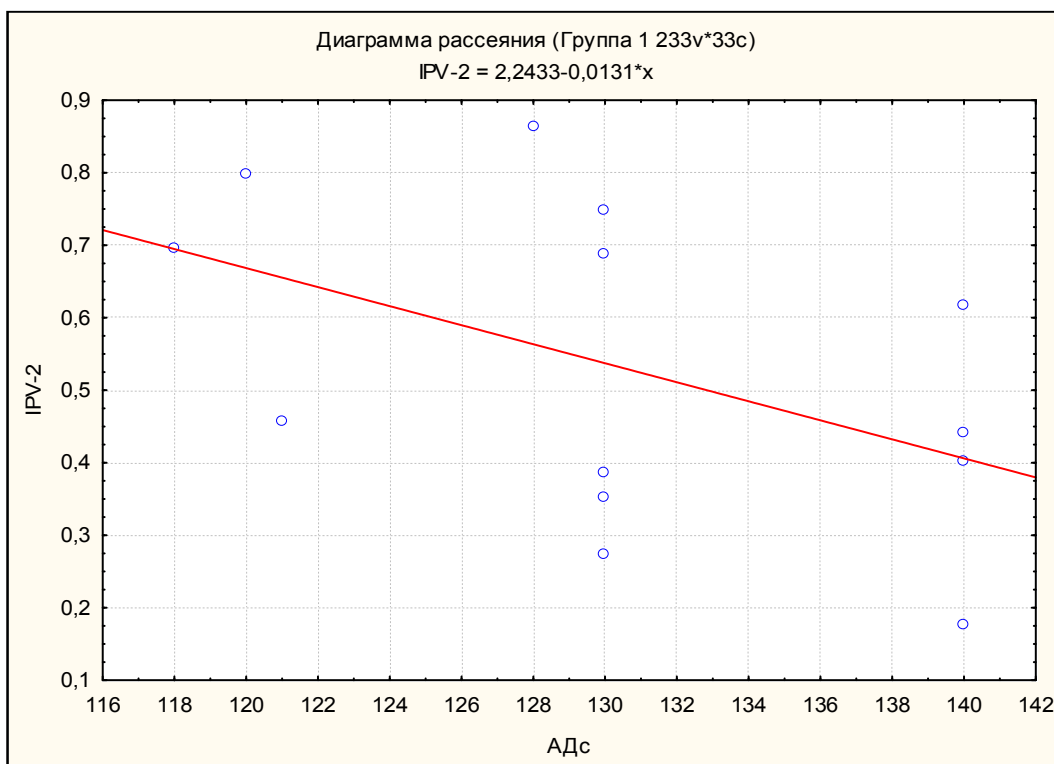


Рисунок 4.8 – Взаимосвязь между IPV-2 и АДс в эндотелиальном диапазоне

Индекс IPV-2 в нейрогенном диапазоне уменьшался при увеличении концентрации ЭТ-1 ( $r=-0,58$ ;  $p=0,04$ ) и уровня АДс ( $r=-0,58$ ;  $p=0,03$ ) (рис.4.9).

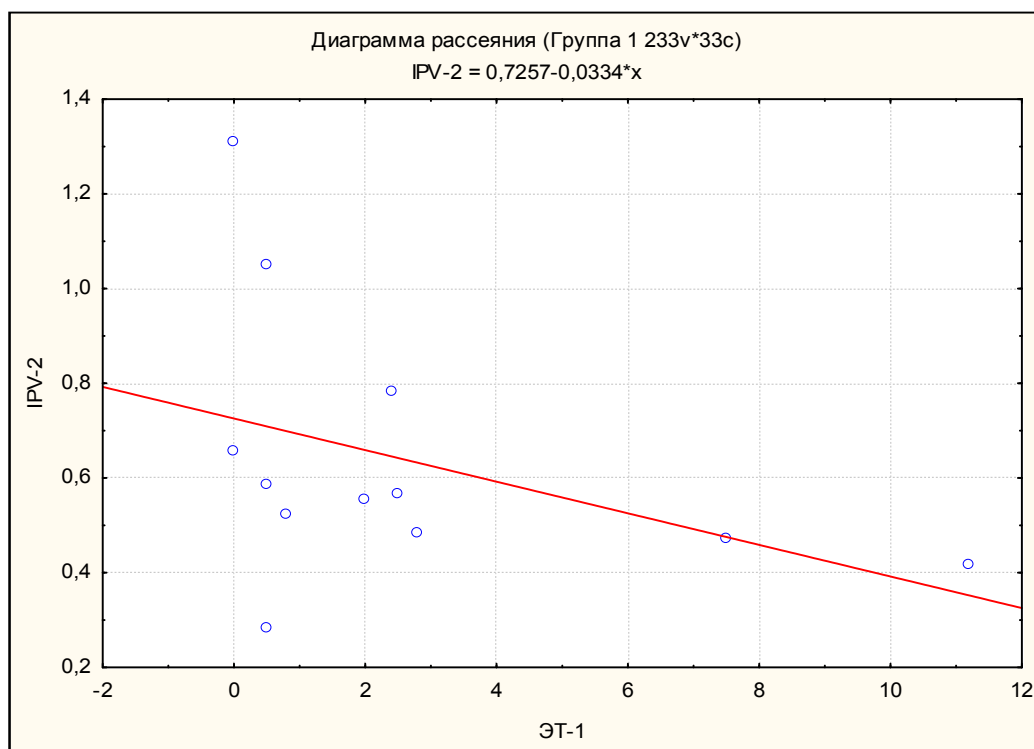


Рисунок 4.9 – Взаимосвязь между IPV-2 и ЭТ-1 в нейрогенном диапазоне

Индекс IPV-2 в миогенном диапазонах уменьшался с увеличением концентрации ЭТ-1 ( $r=-0,60$ ;  $p=0,03$ ) (рис. 4.10).

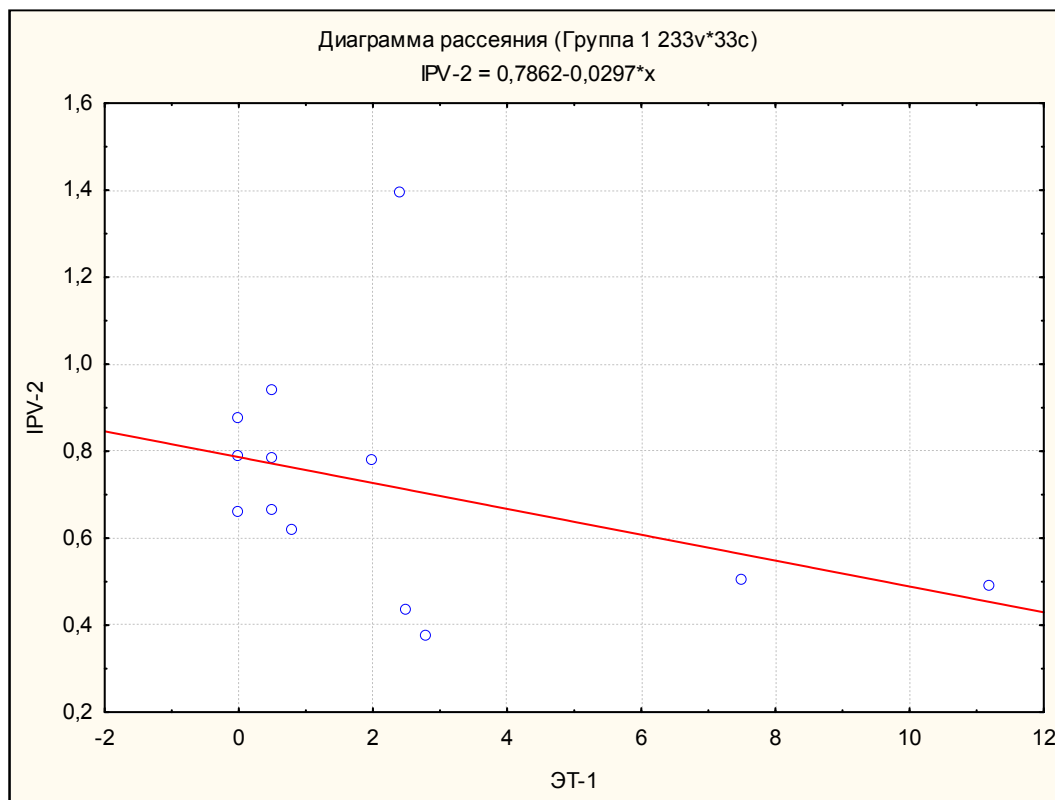


Рисунок 4.10 – Взаимосвязь между IPV-2 и ЭТ-1 в миогенном диапазоне

**Во второй группе** в эндотелиальном диапазоне получена обратная корреляция между активностью фактора Виллебранда и IPV-1 ( $r=-0,66$ ;  $p=0,002$ ). Индекс вазоконстрикции увеличивался с увеличением степени инсулинорезистентности: инсулина ( $r=0,52$ ;  $p=0,02$ ) и НОМА ( $r=0,58$ ;  $p=0,008$ ), ИЛ-6 ( $r=0,59$ ;  $p=0,05$ ). Имелась тенденция к уменьшению IPV-2 с увеличением А1сНв ( $r=-0,94$ ;  $p=0,05$ ) и постпрандиальной гликемии ( $r=-0,77$ ;  $p=0,07$ ) (рис.4.11).

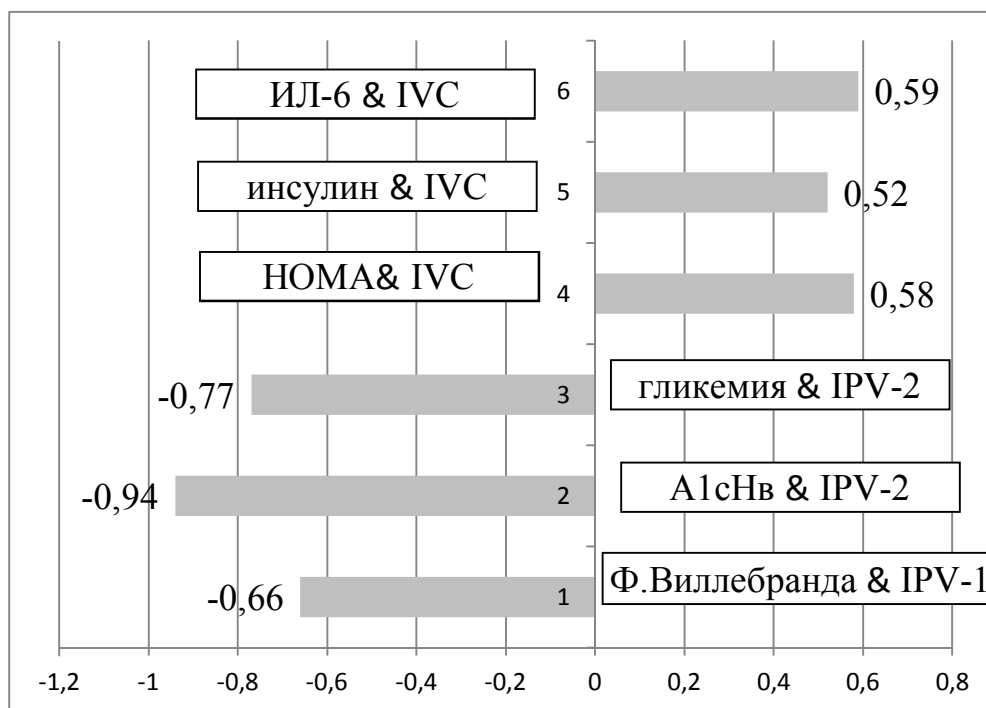


Рисунок 4.11 – Корреляционные взаимосвязь во 2-ой группе в эндотелиальном диапазоне

Индекс вазоконстрикции в нейрогенном диапазоне имел тенденцию к увеличению с повышением уровня ОХ ( $r=0,44$ ;  $p=0,06$ ) и А1сНв ( $r=0,94$ ;  $p=0,05$ ), и IPV-2 напротив имел тенденцию к снижению с увеличением А1сНв ( $r=-0,95$ ;  $p=0,05$ ).

Индекс IPV-2 в миогенном диапазоне уменьшался с повышением ОХ ( $r=-0,45$ ;  $p=0,03$ ) и ЛПНП ( $r=-0,51$ ;  $p=0,02$ ). Индекс IPV-1 коррелировал с временными показателями ритмограммы: RMSSD ( $r=0,47$ ;  $p=0,04$ ) и имел тенденцию с изменением pNN50% ( $r=0,40$ ;  $p=0,08$ ).

**В третьей группе** при увеличении активности фактора Виллебранда, VEGF и уровня мочевой кислоты индекс IPV -1 уменьшался ( $r=-0,82$ ;  $p=0,006$  и  $r=-0,92$ ;  $p=0,000$  и  $r=-0,78$ ;  $p=0,03$  соответственно). Также IPV -1 уменьшался с увеличением степени инсулинорезистентности: инсулин и НОМА-IR ( $r=-0,84$ ;  $p=0,004$  и  $r=-0,86$ ;  $p=0,002$  соответственно) и увеличивался с увеличением изменений ЧСС во время пробы с глубоким управляемым дыханием ( $r=0,81$ ;  $p=0,007$ ) (рис.4.12).



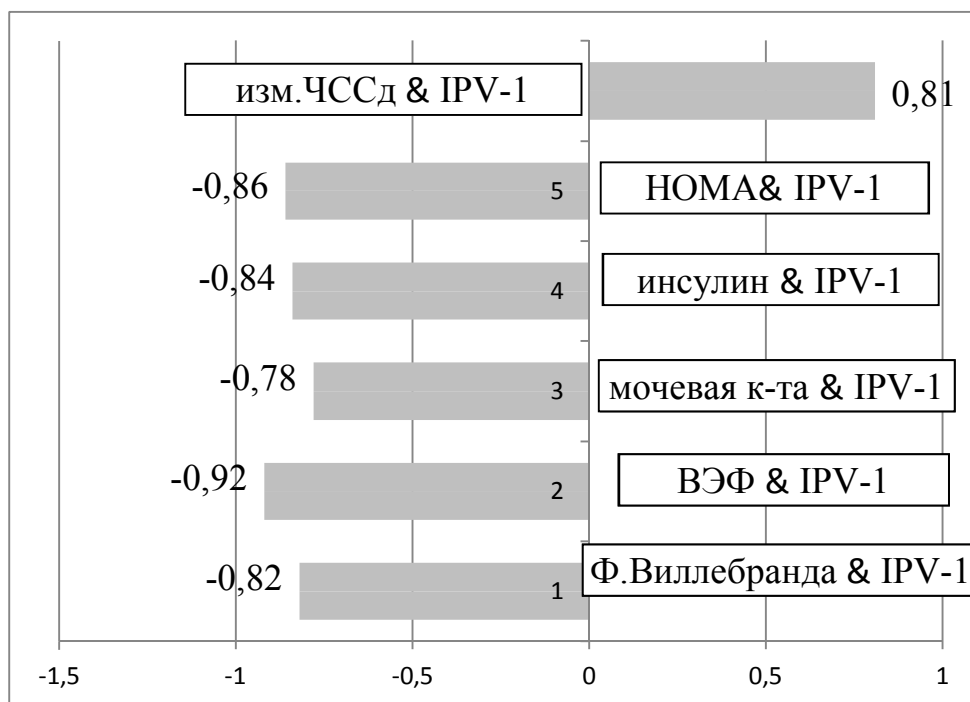


Рисунок 4.12 – Корреляционные взаимосвязи во 3-ей группе в эндотелиальном диапазоне

В нейрогенном диапазоне частот индекс IPV-1 уменьшался с увеличением концентрации VEGF ( $r=-0,86$ ;  $p=0,002$ ) и имела тенденция к его уменьшению с повышением активности фактора Виллебранда ( $r=-0,46$ ;  $p=0,07$ ), а возрастал с увеличением коэффициента вариации CV% ( $r=0,50$ ;  $p=0,04$ ) и K30/15 ( $r=0,52$ ;  $p=0,03$ ) и увеличением изменений ЧСС во время пробы с глубоким управляемым дыханием ( $r=0,59$ ;  $p=0,01$ ). Индекс вазоконстрикции увеличивался с повышением ИА ( $r=0,47$ ;  $p=0,04$ ) и снижением ЛПВП ( $r=-0,46$ ;  $p=0,04$ ) и уменьшался с увеличением изменений ЧСС во время пробы с глубоким управляемым дыханием ( $r=-0,51$ ;  $p=0,04$ ) (рис.4.13).

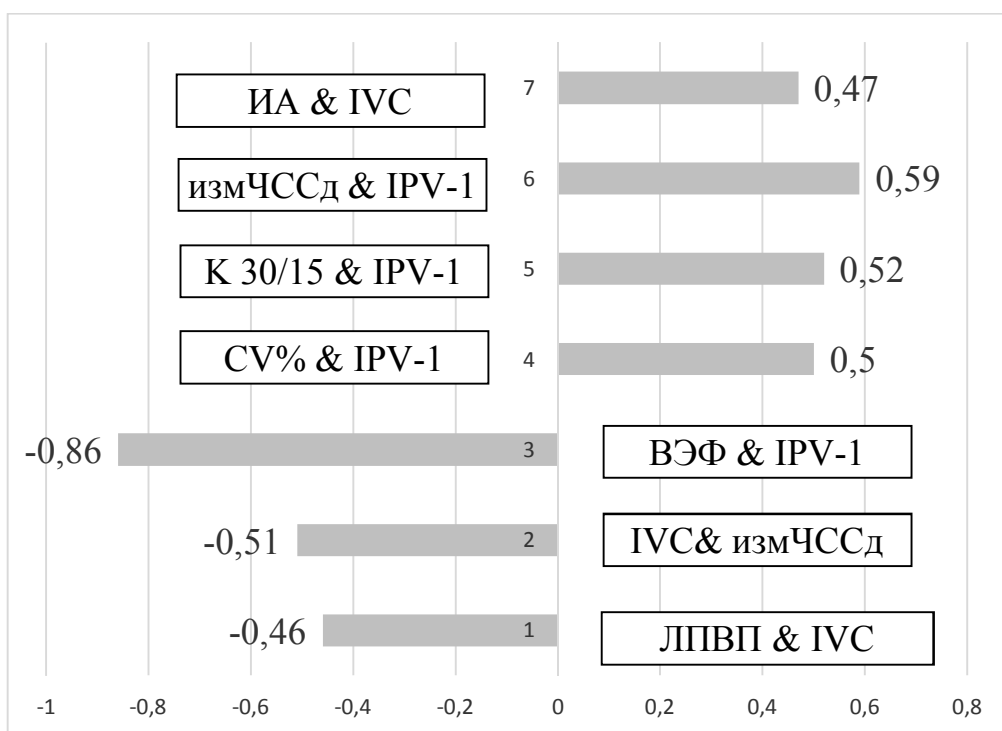


Рис.4.13 – Корреляционные взаимосвязь во 3-ей группе в нейрогенном диапазоне

Та же самая корреляционная связь наблюдалась и в миогенном диапазоне: VEGF и IPV -1 ( $r=-0,62$ ;  $p=0,02$ ) и фактор Виллебранда и IPV -1 ( $r=-0,49$ ;  $p=0,03$ ). Индекс вазоконстрикции увеличивался при снижении ЛПВП ( $r=-0,51$ ;  $p=0,03$ ).

Таким образом, установлено наличие ЭД по повышению биохимических маркером дисфункции эндотелия и данных вейвлет-анализа колебаний кожной температуры. Так, результаты холодной пробы показали отсутствие восстановления амплитуд колебаний кожной температуры в равной степени во всех группах. Связь увеличения IVC с повышением лептина, инсулина, НОМА, ИЛ-6, гликемией, АДс свидетельствует о влиянии этих факторов на снижение сосудистой реактивности, наиболее выраженной в 3 группе. Отсутствие восстановления после проведения пробы (IPV-1, IPV-2) было связано с повышением гликемии, уровня АДс, ЭТ-1, показателей липидного спектра, активности фактора Виллебранда, VEGF, мочевой кислоты, НОМА.

## ГЛАВА 5.

### ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОСЛОЖНЕННОМ ОЖИРЕНИИ.

#### 5.1 Динамика выявленных эндотелиальных и вегетативных изменений после лечения

Повторное обследование проводилось через 6 месяцев после лечения. За полгода наблюдения достоверно снизились ИМТ, ОТ, уровни АДс и АДд, мочевой кислоты, А1сНв, гликемии (Табл 5.1). Улучшились показатели липидного спектра за счет снижения ХС и ЛПНП.

Таблица 5.1 Клиническая характеристика пациентов исходно и через 6 месяцев

Параметры	исходно n=27	Через 6 мес n=27	p
ИМТ кг/м <sup>2</sup>	36,7 ±5,6	34,0±5,2	0,008
САД мм ст.	149,2±14,1	130,9±15,7	0,0009
ДАД мм.рт.ст.	95,5±9,5	83,5±12,1	0,006
ОТ см	114,0±14,3	109,7±14,5	0,002
ОТ/ОБ	0,97±0,09	0,95±0,08	0,16
глюкоза натощак ммоль/л	6,4±0,5	5,7±0,58	0,02
ХС ммоль/л	5,7±1,1	5,3±0,7	0,001
ЛПНП ммоль/л	3,6±0,94	3,1±0,74	0,001
ЛПВП ммоль/л	1,3±0,2	1,3±0,46	0,75
ТГ ммоль/л	2,2±2,2	1,7±0,7	0,19
НвА1с %	6,0±0,5	5,2±0,2	0,003
Мочевая кислота мкмоль/л	372±122,4	325±108,6	0,009

Динамика показателей различалась. Так в среднем снижение массы тела достигло  $5 \pm 6,5$  % обследуемых, но уменьшить ее на 5% и более смогли лишь 38% человек. Уровень АД нормализовали 89 %. Гликемии менее 6,1 ммоль натощак достигли - 84 % чел.

Снижение массы тела характеризовалось достоверным снижением уровня лептина, повышением его растворимых рецепторов и, как следствие, снижением индекса свободного лептина почти в 2 раза (Табл 5.2).

Таблица 5.2 - Концентрация адипокинов и их индексов в группах Me [25%-75%]

Маркеры	исходно (n=27)	через 6 мес (n=27)	p
Лептин нг/мл	33,7 (26,0-64,0)	22,5 (11,3-32,3)	0,017
sLR нг/мл	12,3 (10,2-15,0)	14,7 (12,6-21,0)	0,02
FLI, ед	315	153	0,017

Обращает на себя внимание отсутствие уменьшения уровня маркеров эндотелиальной дисфункции после лечения. Уровень эндотелина -1 и фактор Виллебранда не изменились, а VEGF увеличился (Табл. 5.3). При сравнении пациентов через 6 месяцев после лечения также не была получена достоверная разница по маркерами ЭД среди пациентов, кому удалось снизить массу тела на 5% и более от исходной и тем, чья потеря массы тела составила менее 5 %.

Таблица 5.3 - Концентрация маркеров эндотелиальной дисфункции в группах Me [25%-75%]

Показатели	исходно	через 6 мес	p
Фактор	108 [90-120]	130,0 [110-140]	0,1

Виллебранда, %			
VEGF	185,0 [96,2-418,5[	300,0 [104,0-545,0]	0,04
Эндотелин-1 фмоль/мл	0,6 [0,3-2,9]	0,6 [0,4-2,2]	0,8

При оценке временных показателей ритмограммы в фоновой записи показатели HR, RMSSD, pNN50%, CV% достоверно не изменились через 6 месяцев после проведенного лечения. Имелась тенденция к небольшому снижению показателя SDNN (табл. 5.4).

Таблица 5.4 - Временные показатели ритмограммы до и после лечения Me [25%-75%]

Показатели	исходно	через 6 мес	p
HR	70,1 [63,5-78,8]	66,0 [60,3-70,4]	0,6
SDNN	39,5 [31,5-50,5]	34,0 [27,0-43,0]	0,07
RMSSD	21,5 [15,0-42,0]	24,0 [17,0-36,0]	0,2
pNN50%	2,5 [0,6-16,5]	3,4 [0,3-17,2]	0,5
CV%	4,2 [3,9-5,7]	4,1 [3,4-5,5]	0,1

При анализе спектральных показателей ВРС не было выявлено достоверной разницы по показателю общей мощности спектра (TP мс<sup>2</sup>), а также по мощности во всех частотных диапазонах у пациентов до лечения и после проведенного лечения (рис 5.1).

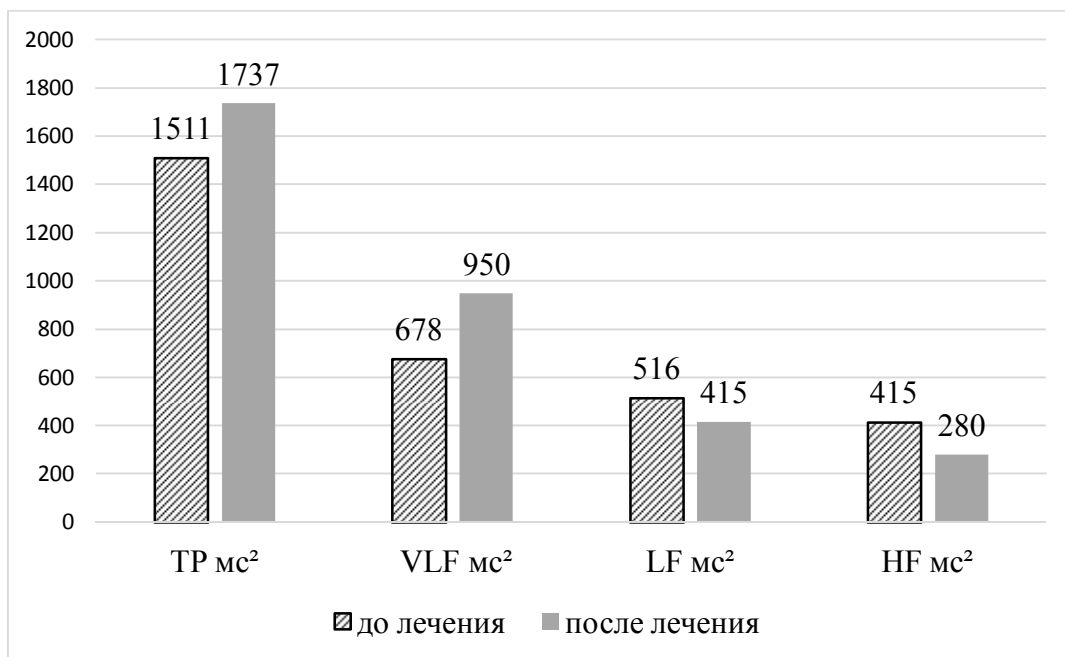


Рис. 5.1 Спектральные показатели variability ритма сердца у пациентов до и после лечения фоновой записи

При исследовании индекс централизации оказался выше 1 исходно и через 6 месяцев наблюдения, что свидетельствует о преобладании низкочастотного и высокочастотного компонента регуляции над очень низкочастотным компонентом - (рис. 5.2). Однако во время проведения АОП до лечения он уменьшался, хотя должен был увеличиваться за счет низкочастотного компонента, а после лечения достоверно не изменялся.

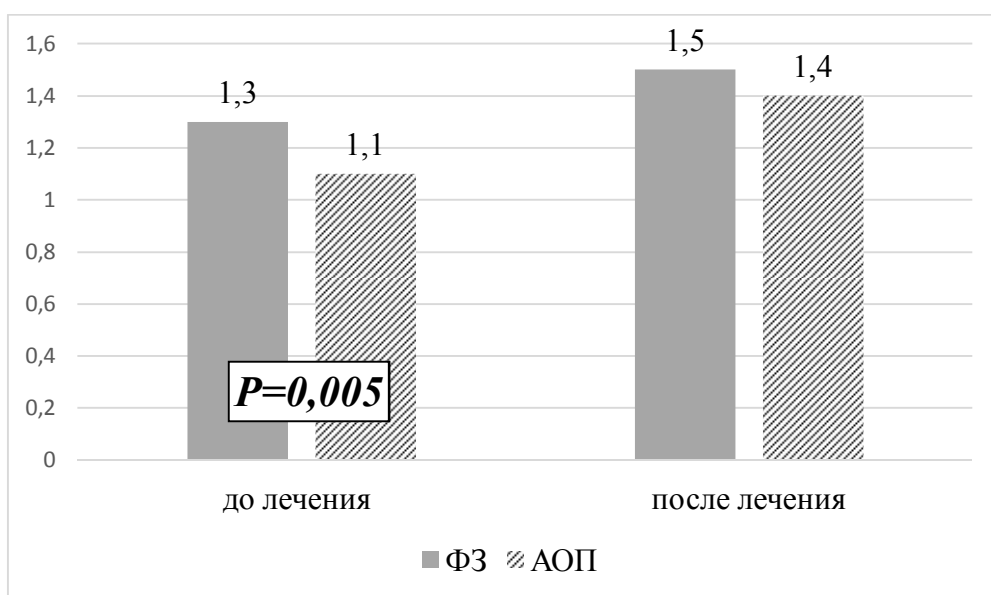


Рис. 5.2 Индекс централизации (IC) в подгруппах в ФЗ и АОП

При проведении АОП исходно доля высоко- и низкочастотного спектра уменьшалась, а нарастал вклад нейро-гуморальных колебаний, что проявлялось снижением индекса централизации (рис. 5.3, 5.4), после лечения вклад VLF% напротив несколько уменьшился.

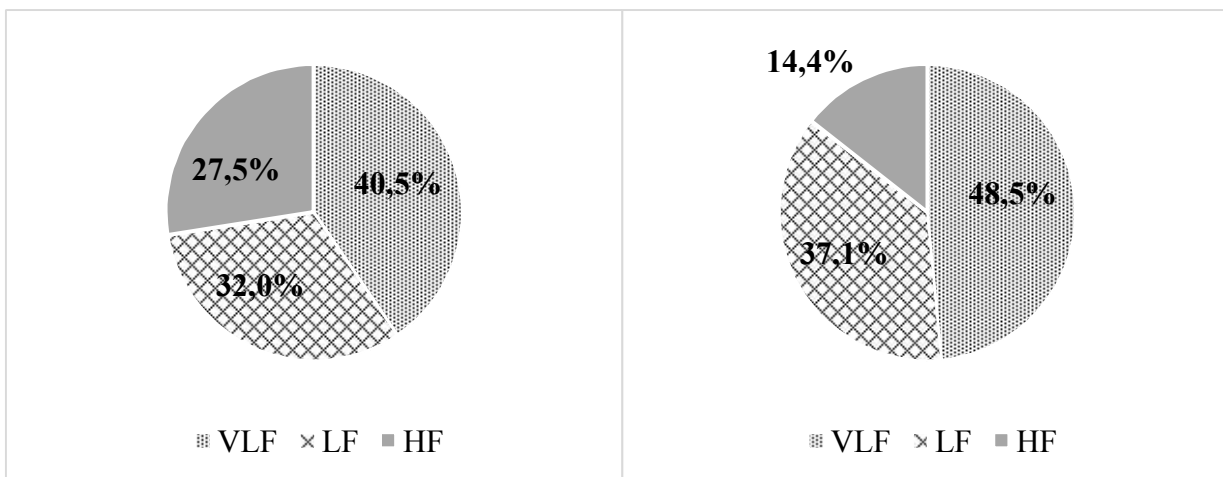


Рис. 5.3 Спектральные характеристики в 3-ей группе до лечения. А- фоновая запись, Б-АОП

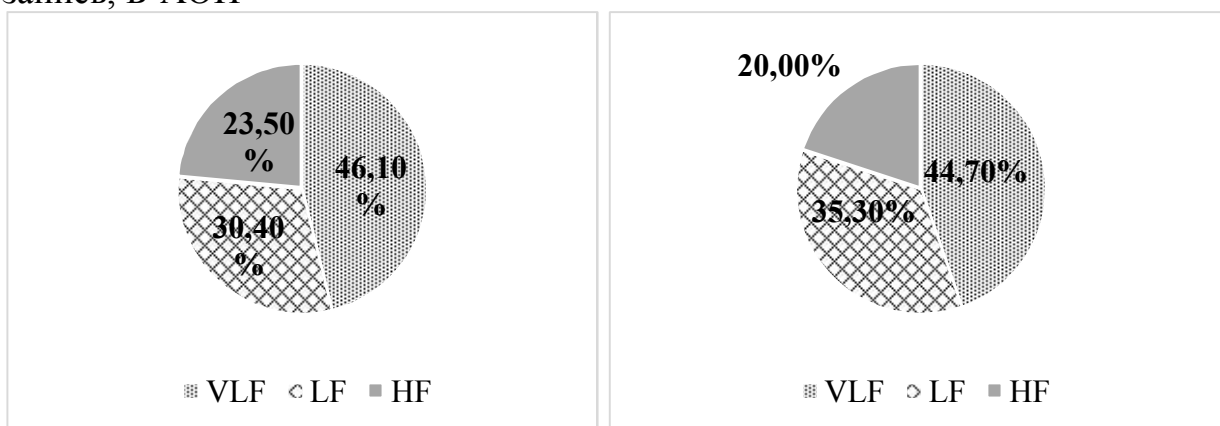


Рис. 5.4 Спектральные характеристики после лечения. А- фоновая запись, Б-АОП

Через 6 месяцев медиана индекса вагосимпатического равновесия (рис.5.5) увеличивалась в 1,6 раза, она не изменилась по сравнению с исходным уровнем и не достигла предела нормальных значений (3,5-10 раз).

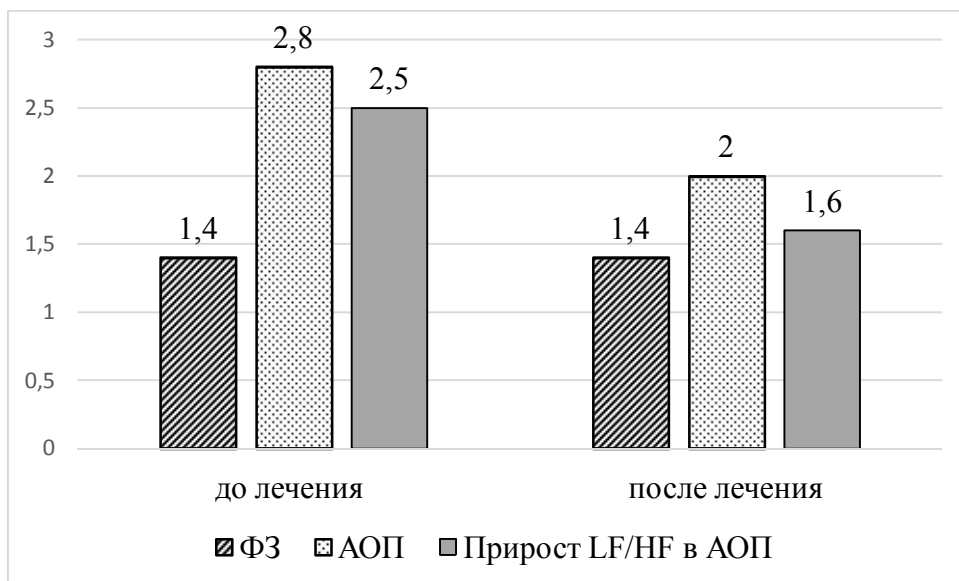


Рис 5.5. Динамика LF/HF исходно и через 6 месяцев.

При проведении кардиоваскулярных тестов (табл. 5.5) показатели до и после лечения достоверно не изменились.

Таблица 5.5 Показатели кардиоваскулярных тестов Me [25%-75%]

Показатель	исходно	через 6 мес	p
Прирост симпатовагального коэффициента	2,5 [1,6-3,5]	1,6 [0,9-2,9]	0,2
КЗ0/15	1,21 [1,15-1,30]	1,20 [1,10-1,32]	0,2
Изменение ЧСС (дыхание)	7,5 [5,0-10,0]	9,0 [6,0-12,0]	0,32
К Вальсальвы	1,31 [1,18-1,40]	1,47 [1,30-1,60]	0,4
Прирост дАД (изометр.)	10,0 [0,0-15,0]	10,0 [10,0-20,0]	0,06
Снижение АД(орто)	10,0 [0,0-10,0]	0,0 [0,0-10,0]	0,5

Показатели вариабельности ритма сердца и кардиоваскулярных тестов не отличались через 6 месяцев после проведенного лечения у пациентов с различной степенью снижения массы тела.

При проведении холодной пробы амплитуды колебаний кожной температуры во всех диапазонах частот до лечения не восстанавливались до



исходного уровня (табл. 5.6). Через 6 месяцев после на фоне комплексной терапии результаты вейвлет-анализа были оценены отдельно в группах, кто достиг значимого снижения массы тела (более 5%) и тех пациентов, что снижение массы тела было незначительным (менее 5%). Как видно из таблицы, в группе с более выраженным снижением массы тела амплитуды колебаний кожной температуры имели тенденцию к восстановлению (в эндотелиальном диапазоне) или восстанавливались до исходного уровня (в нейрогенном и миогенном диапазонах).

Таблица 5.6 Амплитуды колебаний кожной температуры (\*10<sup>3</sup>,0С) при проведении холодого теста Me [25%-75%]

	Время исследования	до пробы (1)	во время пробы (2)	через 3 мин (3)	через 10 мин (4)
Эндотелиальный	исходно	21,0 [11,0-37,8]	12,4[8,3-18,7] p <sub>1-2</sub> =0,0003	13,2[7,8-28,7] p <sub>2-3</sub> =0,05	13,9[7,2-19,5] p <sub>1-4</sub> =0,003 p <sub>3-4</sub> =0,06
	Снижение массы тела 5% и более	21,3 [12,6-30,2]	17,6 [13,9-19,9] p <sub>1-2</sub> =0,04	19,9 [9,2-34,5]	20,0 [13,5-29,7] P <sub>2-4</sub> =0,06
	Менее 5%	30,6 [25,0-31,8]	14,8 [11,7-20,9] p <sub>1-2</sub> =0,04	19,9 [11,5-25,5]	20,8 [3,5-24,0] p <sub>1-4</sub> =0,06
Нейрогенный	исходно	8,8 [5,9-12,7]	4,7 [1,7-6,4] p <sub>1-2</sub> =0,0002	6,9 [4,9-10,4] p <sub>2-3</sub> =0,008	6,1[2,3-12,1] P <sub>1-4</sub> =0,01 P <sub>2-4</sub> =0,04
	Снижение массы тела 5% и более	10,4 [6,4-15,7]	4,1[3,9-6,6] p <sub>1-2</sub> =0,04	8,3[6,2-10,4] p <sub>2-3</sub> =0,04	9,9 [9,3-14,9] P <sub>2-4</sub> =0,04
	Менее 5%	10,4 [7,1-10,5]	7,3 [5,7-9,4] p <sub>1-2</sub> =0,04	12,1 [8,3-14,3]	8,4 [4,3-10,4]

					$P_{3-4}=0,06$
Миогенный	исходно	2,0 [0,9-2,3]	1,1 [0,7-1,5] $p_{1-2}=0,002$	1,4 [0,9-2,5] $P_{1-3}=0,04$ $p_{2-3}=0,03$	1,7 [0,9-2,6] $p_{1-4}=0,07$ $p_{2-4}=0,03$
	Снижение массы тела 5% и более	2,7 [1,9-2,7]	1,8 [0,9-2,5] $p_{1-2}=0,04$	3,6 [2,6-4,5] $P_{1-3}=0,04$ $p_{2-3}=0,002$	2,6 [2,4-2,7]
	Менее 5%	1,9 [1,2-2,6]	1,5[0,6-2,1] $p_{1-2}=0,09$	1,1[0,7-2,0]	1,1[0,5-2,0] $P_{2-4}=0,09$

У пациентов с незначительным снижением веса динамика изменений амплитуд колебаний была схожа с исследованием до проведенного лечения, лишь в нейрогенном диапазоне появилась тенденция к восстановлению.

Значения индексов вазоконстрикции и постхолодовой вазодилатации в динамике также различались (табл. 5.7). Как видно из таблицы индексы постхолодовой вазодилатации были значительно выше у пациентов с выраженным снижением веса, чем исходно и у тех лиц, кто не достиг нужного снижения массы тела.

Таблица 5.7 - Значения индексов вазоконстрикции и постхолодовой вазодилатации в группах Me [25%-75%]

Диапазон колебаний	Группа	IVC	IPV -1	IPV-2
Эндотелиальный	исходно	0,71 [0,53-0,79]	0,72 [0,53-1,13]	0,66 [0,53-0,79]
	Снижение массы тела 5% и более	0,65 [0,53-0,69]	1,03 [0,58-1,3]	1,04 [0,59-1,24]*
	Менее 5%	0,63 [0,48-0,71]	0,71 [0,49-0,79]	0,51 [0,16-0,70]
Нейрогенный	исходно	0,46 [0,34-0,77]	0,89 [0,71-1,02]	0,80 [0,47-1,17]

	Снижение массы тела 5% и более	0,34 [0,24-0,66]	0,92 [0,89-0,95]	0,94 [0,84-1,02]
	Менее 5%	0,56 [0,55-0,79]	1,13[0,89-1,3]	0,71[0,42-1,01]
Миогенный	исходно	0,44 [0,36-0,71]	0,89(0,74-1,11)	0,74(0,55-0,96)
	Снижение массы тела 5% и более	0,67 [0,28-0,98]	1,13 [(0,91-1,26]	0,80 [0,61-0,97]
	Менее 5%	0,89 [0,56-1,36]	0,76 [0,59-1,07]	0,69 [0,43-1,09]

\*отличие от исходного уровня  $p < 0,05$

Таким образом, на фоне достоверного снижения массы тела, улучшения показателей липидного спектра крови, нормализации гликемии и уровня АД, отсутствовало снижение концентрации биохимических маркеров ДЭ.

При проведении кардиоваскулярных тестов отмечено снижение преобладания нейро-гуморального контура регуляции ритма сердца за счет увеличения индекса централизации.

При проведении инструментального исследования функции эндотелия на фоне холодной пробы отмечена положительная динамика во всех диапазонах колебаний кожной температуры при значимом снижении массы тела (более 5%).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая распространенность ожирения представляет серьезную медико-социальную проблему. Исследования, проведенные в России, показали, что не менее 30% трудоспособного населения нашей страны имеют избыточную массу тела и 25% – ожирение. Ожирение идентифицировано, как ключевая причина развития сахарного диабета 2 типа, метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний, которые относятся к наиболее значимым проблемам здравоохранения большинства стран мира [33]. Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность у людей с ожирением существенно выше по сравнению с лицами без него [51, 152, 112, 124].

Не случайно Американская Ассоциация Клинических Эндокринологов предложила проект новой классификации ожирения, которая предусматривает не только оценку избыточного веса, но и присоединение сосудистых и метаболических осложнений [73, 76]. Именно поэтому изучение патогенетических механизмов ожирения является важной и актуальной задачей для исследователей во всем мире. При ожирении в адипоцитах образуется большое количество провоспалительных цитокинов, свободных жирных кислот, фактор некроза опухолей альфа, ИЛ-6, ингибитор активатора плазминогена-1, С-реактивный белок, все они способствуют постоянному поддержанию хронического воспаления, нарушению регуляции и выработки адипокинов, возникновению и поддержанию эндотелиальной дисфункции [183].

Доказано, что дисфункция вегетативной нервной системы приводит к повышению частоты сердечных сокращений и нарушениям ритма, увеличивает риск кардиальной смерти, но является корригируемым фактором, [50].

Эндотелиальная дисфункция является универсальным механизмом патогенеза многих заболеваний, считается, что это – наиболее ранняя фаза повреждения сосуда, связанная с дефицитом NO.

Диагностика эндотелиальной дисфункции на сегодняшний день является важной задачей, однако, несмотря на многочисленные исследования и применяемые методики, до сих пор отсутствует единый стандарт как среди инструментальных, так и лабораторных методов. Работы, посвященные взаимосвязи параметров ВРС и эндотелиальной дисфункции, а также влиянию компонентов метаболического синдрома на их возникновение немногочисленны и противоречивы.

В ряде работ имеются указания на препараты, способствующие улучшению ЭД: на сегодняшний день к ним относят статины, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов к ангиотензину, препараты L-аргинина.

В основу работы легло предположение о различии в механизмах развития и прогрессирования эндотелиальной дисфункции и вегетативной реактивности при ожирении, ассоциированном с различными компонентами МС: артериальной гипертонией или гипергликемией. Лечебный комплекс состоял из мероприятий, поддерживающих рациональное питание и адекватную физическую нагрузку, прием препаратов лизиноприла и метформина. Методика изучения ЭД была поддержана ГРАНТами РФФИ и РНФ.

Настоящее исследование посвящено сравнительному изучению клинических, лабораторных, метаболических характеристик, особенностей эндотелиальной и вегетативной дисфункции при различных формах осложненного ожирения и возможности коррекции выявленных нарушений.

Всего в исследование вошли 82 человека в возрасте от 30 до 60 лет. Основную группу пациентов составили 66 человек в возрасте  $47,3 \pm 9,9$  лет с абдоминальным ожирением и ИМТ более  $30 \text{ кг/м}^2$ . Из основной группы пациентов с ожирением было выделено 3, в зависимости от варианта ассоциированного осложнения: наличия АГ, дислипидемии или гипергликемии. Группу 1 (гипергликемическую) составили 16 пациентов (средний возраст  $52,4 \pm 8,2$  года) с гипергликемией и дислипидемией. Группа 2 (гипертоническая) состояла из 23 человек (средний возраст  $44,8 \pm 10,7$  года)

с АГ, дислипидемией. Группу 3 составили 27 пациентов (средний возраст  $46,4 \pm 9,3$  года) с гипертонией, гипергликемией и дислипидемией (метаболический синдром).

Для сравнения основных изучаемых показателей были сформированы еще 2 группы: группа сравнения А состояла из 18 практически здоровых лиц без ожирения и метаболических нарушений (возраст  $45,3 \pm 2,3$  лет), группа В была представлена 16 пациентами с абдоминальным ожирением, гипертонией, дислипидемией и СД 2 типа (возраст  $50,8 \pm 8,4$  лет).

Обследование включало общеклинические и специальные методы. Диагностика вегетативных нарушений проводилась на аппаратном комплексе «Поли-Спектр-2012» компании «Нейрософт» (г. Иваново). Реактивность отделов вегетативной нервной системы оценивалась в ходе стандартных нагрузочных тестов. Для функциональной оценки эндотелия использовался метод вейвлет-анализа колебаний кожной температуры при охлаждении конечности.

Во всех трех группах были однонаправленные изменения липидного спектра крови, увеличение атерогенных фракций липопротеидов, без достоверных различий.

Все группы характеризовались наличием инсулинорезистентности, которая подтверждалась повышением уровня инсулина и индекса НОМА-IR. Найдены положительные корреляции между индексом НОМА-IR и МК, ДАД и МК, а также ТГ и ОТ во второй группе и ОТ/ОБ и МК, ТГ в третьей, что свидетельствует о влиянии степени ожирения на прогрессирование нарушений.

Наши данные согласуются с результатами исследования Беспаловой И.Д. с соавт., которые продемонстрировали прямую взаимосвязь между анализируемой концентрацией мочевой кислоты с одной стороны и массой тела, ИМТ, ОТ/ОБ с другой [11]. Другие исследования показали, что уровень МК в крови достоверно коррелирует с риском развития МС, а также со степенью выраженности ожирения, гиперинсулинемии, триглицеридемии и

гликемии – параметрами, отражающими состояние инсулинорезистентности [49, 170, 109], что также сочетается с нашими данными.

Дополнительное присутствие гиперурикемии при осложненном ожирении усугубляет состояние инсулинорезистентности, как следствие, способствует прогрессии нарушений углеводного обмена. В свою очередь, гиперинсулинемия вследствие инсулинорезистентности стимулирует реабсорбцию уратов в проксимальных почечных канальцах совместно с ионами натрия, что и вызывает дальнейшее нарастание гиперурикемии [56].

Мы получили положительные корреляции между степенью повышения АД и увеличением антропометрических параметров: ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ и проатерогенными составляющими липидного спектра крови. Эти данные также подтверждаются рядом работ. Показано, что систолическое и диастолическое артериальное давление достоверно и прогрессивно возрастало с повышением индекса массы тела (ИМТ). На каждые лишние 4,5 кг массы тела систолическое артериальное давление увеличивалось на 4,4 мм рт. ст. у мужчин и на 4,2 мм рт. ст. у женщин [58; 64].

Адиipoциты вырабатывают множество активных факторов, разнообразно влияющих на метаболизм веществ. Адипонектин рассматривается сегодня как антиатерогенный и противовоспалительный адипокин. В нашем исследовании концентрация адипонектина во всех исследуемых группах с ожирением имела тенденцию к снижению по сравнению с группой практически здоровых лиц. В литературе имеются противоречивые данные на этот счет. С одной стороны считается, что адипонектин обладает многофакторным антиатерогенным действием и может быть предиктором новых случаев и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. В большинстве исследований отмечают снижение адипонектина при инсулинорезистентности, ожирении, артериальной гипертензии, ИБС [178]. С другой стороны, недавно проведенный метаанализ 16 проспективных исследований с участием 14063 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями показал, что повышенный уровень

адипонектина связан с повышением риска смерти от всех причин и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [191].

Мы получили обратную корреляционную взаимосвязь между уровнем адипонектина и индексом атерогенности и мочевой кислотой во 2-ой группе. В 3-ей группе с МС адипонектин снижался при повышении А1сНв и постпрандиальной гликемии. Эти данные можно объяснить тем, что адипонектин подавляет печеночные ферменты, участвующие в глюконеогенезе, снижает скорость эндогенного образования глюкозы в печени, что увеличивает транспорт глюкозы в мышцах и усиливает окисление жирных кислот, а также повышает чувствительность тканей к инсулину [144], и соответственно при его снижении эти процессы декомпенсируются. В литературных данных также показана обратная связь адипонектина с атерогенными показателями липидного спектра крови: [149].

Многие авторы отмечают гендерные различия концентрации адипонектина в крови, у женщин он как правило выше, чем у мужчин [О. Д.Беляева, 2009,], что может быть связано с влиянием половых гормонов. В нашем исследовании мы получили отличающиеся результаты: в первой группе уровень адипонектина у мужчин и женщин не различался, в 3-ей группе уровень адипонектина у мужчин был выше, чем у женщин, во 2-ой эта тенденция сохранялась.

Уровень ИЛ-6 был достоверно выше у пациентов с ожирением всех исследуемых групп, по сравнению с группой сравнения А. Между собой анализируемые группы по уровню ИЛ-6 не отличались, что находит отражение в литературных данных, в которых показана связь ИЛ-6 с различными компонентами МС: дислипидемией, гипегликемией, инсулинорезистентностью и артериальной гипертензией [108]. Повышенное содержание ИЛ-6 при ожирении является неблагоприятным фактором риска развития и прогрессирования ССЗ.



В нашей работе уровень ИЛ-6 увеличивался пропорционально увеличению ИМТ ( $r=0,76$ ;  $p=0,003$ ), что также подтверждается другими исследованиями [12]. Поэтому высказывается предположение о супрессивном действии ИЛ-6 на продукцию адипонектина [126].

Уровни лептина и FLI оказались высокими во всех исследуемых группах, особенно у женщин, а уровни sLR были низкими и не имели гендерных различий. Лептинорезистентность может проявиться как результат нарушения связывания лептина с его растворимыми рецепторами или уменьшением количества рецепторов к лептину, что и продемонстрировано в нашем исследовании. Наши данные подтверждает теорию развития лептинорезистентности при ожирении за счет снижения количества рецепторов к лептину и появлению компенсаторной гиперлептинемии, что совпадает с мнением ряда авторов [135, 16]. Рассчитанный индекс свободного лептина у лиц с ожирением в 10 раз отличался от группы сравнения, считается, что он более достоверно может отражать истинную чувствительность к лептину, кроме того исследования показали важность индекса свободного лептина в качестве неблагоприятного фактора развития инсулинорезистентности у детей [144].

Нами выявлены положительные взаимосвязи уровня лептина с ИМТ, ОТ и ОБ, гликемией и ИЛ-6, ) и отрицательные ОТ с sLR ( $r=0,-91$ ;  $p=0,003$ ) и ИМТ ( $r=0,-78$ ;  $p=0,03$ ). Все это согласуется с результатами других авторов, показавших, что уровень лептина в крови пропорционален количеству жировой ткани в организме и ИМТ, и считается независимым фактором прогрессирования ожирения [90], а также фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений при ожирении. Взаимосвязь лептина с ИЛ-6 также находит свое подтверждение в литературе [77], оказалось, что лептин и инсулин, как по отдельности, так и в комбинации значительно повышали продукцию ИЛ-6.

Во всех исследуемых группах с ожирением коэффициент лептин/адипонектин был значительно выше, чем в группе сравнения А. Это согласуется с результатами других исследований, где показано, что из-за противоположного метаболического эффекта лептина и адипонектина индекс Л/А является не только полезным маркером для метаболических заболеваний, но и может быть более тесно связано с риском развития СД 2 типа и риском ССЗ, чем показатели лептин и адипонектин [138, 167.] по отдельности. Корреляции индекса Л/А с инсулином, ИМТ, ОБ также находят подтверждение в исследованиях других авторов [167].

Анализ исходного вегетативного статуса показал, что пациенты с ожирением достоверно не отличались от групп сравнения А и В по представленности эйтонии, ваготонии и симпатикотонии. В ряде исследований показано, что у больных с метаболическим синдромом на фоне снижения общей вариабельности сердечного ритма, отмечается абсолютное или относительное преобладание тонуса симпатического отдела НС [43, 75;141]. В других исследованиях продемонстрировано, что ожирение сопровождается снижением вариабельности ритма сердца, проявляющееся уменьшением тонуса парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной системы [44,45,165]. В нашем исследовании было выявлено достоверное снижение общей мощности спектра ( $TP^2$ ) у пациентов с метаболическими нарушениями, более выраженные при СД за счет снижения мощности во всех частотных диапазонах, что свидетельствует о снижении тонуса обоих отделов ВНС с относительным преобладанием симпатического отдела ВНС при СД 2 типа.

Известно, что снижение общей мощности спектра, главным образом за счет высоко- и низкочастотного компонентов при сахарном диабете происходит за счет нейрональной дегенерации парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной системы и является проявлением диабетической нейропатии [179].

В нашем исследовании было выявлено достоверное снижение показателей временного анализа SDNN и CV в группах пациентов с ожирением и СД 2 типа, что свидетельствует о снижении общей variability ритма сердца наряду со снижением общей мощности спектра. Показатели, характеризующие активность парасимпатической нервной системы, RMSSD и pNN50%, имели тенденцию к снижению в основной группе и продолжали снижаться при сахарном диабете, что также является признаками развития диабетической нейропатии и согласуется с данными других исследователей [26], в которых показано, что низкий показатель стандартного отклонения интервалов RR (SDNN) тесно коррелирует с риском внезапной смерти, причем даже более выражено, чем показатели фракции выброса ЛЖ и количество желудочковых аритмий.

Сравнительный анализ показал, что у пациентов с ожирением и СД 2 типа парасимпатическая недостаточность регистрировалась в пробе с глубоким управляемым дыханием (патологические значения изменения ЧСС), в пробе с натуживанием (пограничные значения коэффициента Вальсальвы) и в ортостатической пробе (снижение коэффициента 30/15 при СД 2 типа). Симпатическая недостаточность определялась по недостаточному приросту LF/HF в АОП при ожирении и СД 2 типа.

Таким образом, мы выявили сочетанное поражение симпатического и парасимпатического отделов ВНС при ожирении. По литературным данным снижение реактивности симпатического отдела может быть обусловлено сниженной барорефлекторной чувствительностью, что объясняется инволютивными изменениями сосудистой стенки [67]. С позиции учения о стресс-реакции подобные изменения необходимо трактовать как признаки истощения регуляторных механизмов в ответ на длительные неблагоприятные воздействия, которыми могут являться возраст, длительность менопаузы, нарушенный углеводный и липидный обмен.

Группы с различными компонентами метаболического синдрома не отличались между собой по показателям ВРС и кардиоваскулярным тестам,

что также находит свое отражение в исследовании Кратнова с соавт., в котором показано, что ожирение без дополнительных критериев, позволяющих диагностировать МС, ассоциируется со снижением ВРС и связано с инсулинорезистентностью. В нашей работе эта связь подтверждается статистическими связями индекса НОМА-IR с показателями RMSSD и pNN50%. В работе Indumathy были описаны корреляции между индексом НОМА-IR, атерогенными фракциями липидов и СРП и преобладанием активности симпатического отдела ВНС [136].

Другие факторы, патогенетические связанные с инсулинорезистентностью, также нашли свое отражение во взаимосвязях, характеризующих снижение вегетативной реактивности при ожирении: показатель pNN50% снижался с повышением уровня мочевой кислоты ( $r=-0,66$ ;  $p=0,04$ ), Индекс вагосимпатического равновесия смещался в сторону преобладания симпатических влияний с увеличением ИЛ-6 ( $r=0,9$ ;  $p=0,03$ ). Коэффициент Вальсальвы имел тенденцию к снижению при повышении тощачковой гликемии ( $r=-0,45$  ;  $p=0,09$ ). Коэффициент 30/15 снижался с повышением постпрандиальной гликемии ( $r=-0,85$  ;  $p=0,01$ ). При выполнении теста с глубоким управляемым дыханием изменение ЧСС возрастало с увеличением уровня адипонектина ( $r=0,43$  ;  $p=0,04$ ).

При исследовании эндотелиальной дисфункции было выявлено повышение маркеров VEGF, ЭТ-1 и МАУ в группе с ожирением по сравнению с группой сравнения А. Все они являются признанными маркерами дисфункции эндотелия и коррелируют между собой [103, 97]. Доказано, что ожирение и гипергликемия, дислипидемия и артериальная гипертензия способствуют прогрессированию МАУ [25]. При ожирении МАУ в большей степени связана с гиперфльтрацией, также определенную роль играет и повышенная эндокринная активность жировой ткани, так как лептин способствует повреждению структуры почечной ткани путем активации фиброгенеза за счет пролиферации мезангиоцитов [25].

ЭТ-1 является мощным вазоконстриктором, и показано его повышение при ожирении, а также при ожирении в сочетании с гипертонией или нарушениями углеводного обмена, что полностью согласуется с нашими данными [164, 84]. Мы обнаружили связь ЭТ-1 с уровнем лептина, соотношением лептин/адипонектин, что объясняется тем, что повышенная выработка лептина способствует повреждению эндотелиоцитов перекисями и свободными кислородными радикалами и увеличению экспрессии эндотелина-1 [48,145].

Повышение инсулинорезистентности (инсулин и IR-НОМА) сочеталось повышением уровня VEGF, также выявлена взаимосвязь между уровнем VEGF и ИЛ-6. Существуют данные, что у пациентов с ожирением уровень VEGF значительно повышен по сравнению с лицами с нормальным ИМТ, что расценивается как реакция на гипоксию и активацию ангиогенеза [130].

Связь VEGF с ИЛ-6 объясняется его патологическим эффектом, который проявляется преждевременным развитием атеросклероза, что реализуются через активацию эндотелиальных клеток, а также пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, что приводит к развитию эндотелиальной дисфункции.

Мнение о значении ИР в развитии ЭД неоднозначны. Одни авторы считают, что эндотелиальная дисфункция является причиной развития инсулинорезистентности и связанных с ней состояний, так как для того, чтобы соединиться со своими рецепторами, инсулин должен пройти через эндотелий и попасть в межклеточное пространство. Другие авторы говорят о прямом повреждающем действии ИР через повышение уровня гликемии, липидов и АГ [93].

Уровень биохимических маркеров ЭД в подгруппах с ожирением не различался, во всех группах сохранялись взаимосвязи между маркерами ЭД, а также с показателями липидного спектра, инсулинорезистентности, что подтверждает единую основу выявленных нарушений – инсулинорезистентность и абдоминальное ожирение.

Немногочисленные исследования, посвященные сопоставлению эндотелиальной и вегетативной дисфункции. В группе пациентов ожирением получена обратная связь между уровнем МАУ и К30/15 ( $r=-0,48$ ;  $p=0,02$ ) и изменением ЧСС при проведении пробы с глубоким управляемым дыханием ( $r=-0,51$  ;  $p=0,01$ ). Фактор Виллебранда также обратно коррелировал с К 30/15 ( $r=0,-31$ ;  $p=0,02$ ). Наличие корреляции между МАУ, фактором Виллебранда и коэффициентами при проведении кардиоваскулярных тестов показывает, что повышение маркеров дисфункции эндотелия связано со снижением реактивности парасимпатического отдела ВНС.

Эти данные аналогичны результатам Wu Н.Т. с соавт., где показана связь временных параметров ВРС с реактивной гиперемией у пациентов с СД 2 типа [191].

При проведении исследования вейвлет-анализа колебаний кожной температуры с проведением холодной пробы получены данные, указывающие на нарушение восстановления амплитуд колебаний у пациентов с ожирением, которые свидетельствовали о наличии ЭД. Более грубые изменения наблюдались при СД 2 типа. При анализе индексов вазоконстрикции и вазодилатации в эндотелиальном диапазоне видно, что восстановление отсутствовало в равной мере во всех группах с осложненным ожирением, однако индекс вазоконстрикции в 3-ей группе был достоверно выше, чем в группе 1, что может свидетельствовать о снижении реактивности сосудов на фоне артериальной гипертензии. В нейрогенном и миогенном диапазонах достоверных различий между индексами вазоконстрикции получено не было.

Дисбаланс между вазоконстрикцией и вазодилатацией приводит к нарушениям в поддержании сосудистого тонуса, функции сосудов и структуры, и способствует развитию гипертензии и атеросклероза [181]. Как и биохимические маркеры ЭД, индексы вазоконстрикции и вазодилатации были связаны с выраженностью инсулинорезистентности, нарушением

гликемии и показателями липидного спектра. Полученные данные согласуются с результатами ряда исследований: Walther G. С соавт. при исследовании пациентов с МС с помощью ЛДФ выявили у них нарушение эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатации, более выраженное при СД 2 типа и продемонстрировали их связь с наличием висцерального ожирения и системного воспаления [189].

Увеличение индекса вазоконстрикции IVC по мере повышения значений лептина, инсулина, НОМА, ИЛ-6, гликемии, АДс свидетельствует о многофакторном влиянии на нарушение сосудистой реактивности, наиболее выраженную при МС. Отсутствие восстановления после проведения пробы по индексам вазодилатации (IPV-1, IPV-2) также было связано с повышением гликемии, уровня АДс, ЭТ-1, показателям липидного спектра, активности фактора Виллебранда, VEGF, мочевой кислоты, НОМА. Эти данные перекликаются с рядом работ. Стаценко с соавт. показали достоверные корреляции между индексом НОМА и концентрацией NO в крови и моче, а также ЭТ-1 в крови, что подтверждают тесную связь между ДЭ и ИР [79]. В исследовании Kontinen полученные результаты, свидетельствуют о влиянии факторов сердечно-сосудистого риска, таких как избыточной массы тела, курения, ЛПНП на снижение индекса реактивной гиперемии [143].

В условиях гипоксии эндотелий начинает экспрессировать VEGF, который в норме способствует вазодилатации за счет активации простаглицлина и стимуляции выработки NO и запускает ангиогенез. Немногочисленные исследования по изучению взаимосвязи уровня VEGF и сосудистого тонуса показывают, что VEGF вызывает дозозависимый эффект на артериолы, находящиеся не только в нормотонусе, но и оказывает мощное сосудорасширяющее действие в артериолах предварительно проконтактировавших с эндотелином-1, а эффекты дилатации VEGF значительно нейтрализуются блокатором его выработки бевацизумабом

[118]. Ангиотензин 2, помимо гипоксии, стимулирует выработку VEGF. Повышенный уровень VEGF, который в норме обеспечивает вазодилатацию в ответ на спазм, в условиях патологии не приводит к расширению сосудов, возможно за счет истощения запасов NO в эндотелиоцитах. Однако, уровень VEGF остается высоким, что возможно отражает активацию другого механизма устраняющего гипоксию - ангиогенез.

Очевидно, что при ожирении увеличение уровня биомаркеров эндотелиальной дисфункции сопровождается отклонением показателей, связанных с вазоконстрикцией и вазодилатацией.

Аналогично биохимическим маркерам ДЭ индексы вазоконстрикции и постхолодовой вазодилатации коррелировали с временными показателями ритмограммы IPV -1 и CV%, IPV -2 и SDNN, IPV -2 и CV% и коэффициентами при проведении кардиоваскулярных тестов: IPV -1 и K30/15 IPV -2 и приросту АДд в пробе с изометрической нагрузкой, коэффициентом LF/HF).

Лечебный комплекс состоял из мероприятий, поддерживающих рациональное питание и физическую нагрузку, прием лизиноприла и метформина. Через 6 месяцев снижение массы в среднем достигло  $5 \pm 6,5$  %, но уменьшить ее на 5% и более смогли лишь 38% человек. Уровень АД нормализовали 89 %, гликемии менее 6,1 ммоль натощак достигли - 84 % чел.

Уровень биохимических маркеров ЭД не изменился через 6 месяцев после лечения и не зависел от степени снижения массы тела. Эти данные согласуются с результатами работы Аникиной Н.В [2]., в которой было показано снижение маркеров кардиоваскулярного риска: адипонектина, эндотелина-1, индекса Л/А только в группе метаболически здорового ожирения и в подгруппе снижения массы тела более 10% и отсутствие положительной динамики в группе осложненного ожирения.

При проведении инструментального исследования функции эндотелия на фоне холодовой пробы отмечена положительная динамика во всех



диапазонах колебаний кожной температуры при значимом снижении массы тела (более 5%), что согласуется с литературными данными.

Так, в работе Тюренкова с соав. показано, что лизиноприл улучшал эндотелий-зависимую вазодилатацию и антитромботическую функцию эндотелия при СД типа [83]. Стаценко с соавт. продемонстрировали, что на фоне 24-недельной терапии лизиноприлом и амлодипином происходит одновременное увеличение продукции NO и уменьшение секреции ЭТ-1 в сыворотке крови и в моче, что приводит к нормализации баланса между вазодилататорами и вазоконстрикторами, а также показали улучшение показателей микроциркуляции при помощи ЛДФ [79].

При проведении кардиоваскулярных тестов отмечено снижение преобладания нейро-гуморального контура регуляции ритма сердца за счет увеличения индекса централизации.

### **ВЫВОДЫ:**

1. Различные формы осложненного ожирения характеризуются наличием субклинического воспаления, инсулино- и лептинорезистентности, проявляющиеся повышением ИЛ-6, индекса НОМА, лептина, индекса свободного лептина, индекса лептин/адипонектин, снижением растворимых рецепторов к лептину, а степень изменения этих показателей определяется уровнем АД, массой тела, гликемией и гиперлипидемией.

2. Эндотелиальная дисфункция при осложненном ожирении проявляется повышением биохимических маркеров: васкулоэндотелиального фактора роста, микроальбумина, эндотелина-1, коррелирующая с недостаточностью вазодилаторных механизмов регуляции сосудистого тонуса. Усугубление дисфункции эндотелия связано с увеличением артериального давления гипергликемией, дислипидемией, лептина, инсулина и ИЛ-6.

3. Для пациентов с осложненным ожирением характерно снижение variability ритма сердца в фоновом состоянии и при проведении кардио-васкулярных тестов, коррелирующее со степенью

инсулинорезистентности. Выраженность вегетативных и эндотелиальных нарушений взаимосвязана.

4. На фоне комплексного терапевтического воздействия улучшение эндотелиальной дисфункции установлено у пациентов, достигших целевых значений АД, гликемии и 5 % снижения массы тела от исходного уровня.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Пациенты с различными формами осложненного ожирения имеют эндотелиальную и вегетативную дисфункцию, что требует проведение анализа вариабельности ритма сердца. Снижение вариабельности ритма сердца у пациентов с осложненным ожирением включает их в группу риска по развитию аритмий.
2. Методика вейвлет-анализа колебаний кожной температуры подтвердила возможность использования для диагностики и мониторинга функции эндотелия и может использоваться в качестве скринингового теста.
3. Кардиометаболические параметры осложненного ожирения напрямую связаны с гормональной активностью жировой ткани, которая в свою очередь участвует в прогрессировании эндотелиальной и вегетативной дисфункции.
4. Для улучшения функции эндотелия при лечении осложненного ожирения необходимо достижение целевых уровней АД, гликемии и 5% снижения массы тела от исходного уровня.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александров Н.П. Методы исследования микроциркуляции. Монография /Н.П. Александров, Д.А. Еникеев// Уфа.- 2004. – 302 с.
2. Аникина Н.В. Динамика гормонов крови при снижении массы тела на фоне применения сибутрамина / Н.В. Аникина, Е.Н Смирнова // Врач – Аспирант. – 2015.- №3.2(70). – С. 276-280.
3. Аракелянц А. А. Микроальбуминурия: клиническое и прогностическое значение при артериальной гипертензии / А. А. Аракелянц, Н. В. Жукова, А. С. Рязанов, А. П. Юренев // Тер. архив.— 2003.— № 12.— С. 81–83.
4. Арутюнов Г. П. Проблемы нефропротекции у пациентов с артериальной гипертензией. Значение показателя микроальбуминурии для врача общей практики / Г. П.Арутюнов, Т. К. Чернявская // Медицина.— 2005.— С. 2–7.
5. Бабунц И. В., Миradжян Э. М., Машаех Ю. А. Азбука анализа variability сердечного ритма. «Принт-Мастер». 2011. С. 71.
6. Баевский Р. М., Иванов Г. Г., Чирейкин Л. В., Гаврилушкин А. П., Довгалевский П. Я., Кукушкин Ю. А., Миронова Т. Ф., Прилуцкий Д. А., Семенов А. В., Федоров В. Ф., Флейшман А. Н., Медведев М. М. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации часть 1)//Вестник аритмологии.- 2002.- №24.- С.65.
7. Белобородова А. В. Метаболический синдром и поражение почек: рациональный выбор фармакотерапии / А. В. Белобородова, Т. Е. Морозова, Е.М. Шилов, Т. Б. Андрущишина // Лечащий врач. - 2010 (2). - С.23-29.
8. Беяева О.Д. Уровень адипонектина у пациентов с абдоминальным ожирением-носителей различных генотипов гена адипонектина / О.Д.

Беляева, Е.А.Баженова, А. В. Березина, О.О. Большакова // Вестник СПбГУ. – 2009 (11) - вып. 4.

9. Березин А.Е. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии кардиоваскулярных заболеваний: перспективы фармакологической коррекции донаторами оксида азота / А.Е. Березин // Укр.мед. часопис.- 5 (109) –2015(IX/X).- С. 50-54.

10. Березина М.В. Ожирение: механизмы развития / М.В. Березина, О.Г. Михалева, Т.П. Бардымова // Сибирский медицинский журнал. – 2012. - №7. – С. 15-18.

11. Беспалова И.Д. Бессимптомная гиперурикемия как компонент метаболического синдрома / И.Д.Беспалова, В.В Калюжин , Ю.А. Медянец // Бюллетень сибирской медицины.- 2012.- № 3.- С. 14-17.

12. Бояринова М.А. Адипокины и кардиометаболический синдром / М.А. Бояринова, О.П. Ротарь, А.О. Конради // Артериальная гипертензия. - 2014. - №5 (20).- С. 422-432.

13. Булаева Н.И. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии кардиоваскулярной патологии / Н.И.Булаева, Е.З. Голухова // Креативная кардиология.- 2013.- № 1.- С. 14-22.

14. Васильев А.П. Особенности периферической гемодинамики у больных артериальной гипертонией и ее сочетанием с сахарным диабетом при различных типах лдф-грамм / А.П. Васильев, Н.Н. Стрельцова, Е.Л. Зыкова // Лазерная медицина.- 2013.- 17(1).- С. 18-23.

15. Вербицкая О.Г. Клинико-диагностическое значение определения лептина и андрогенов у мальчиков и подростков с ожирением / О.Г. Вербицкая, В.А. Попова, А.А. Афонин // Медицинский вестник юга России. - 2013. - №2. – С. 37-43.

16. Вербова А. Ф. Адипокины и сердечно-сосудистая система / А. Ф. Вербова, Е. В. Митрошина // Эндокринология. Новости, мнения, обучение. – 2014.- 2.- С. 5–7.
17. Вербовой, А.Ф. Грелин и лептин у юношей с пубертатным ожирением до и после проведения орального глюкозотолерантного теста / А.Ф. Вербовой, О.Н. Решетова, И.А. Фомина // Фарматека. – 2015. - №17. – С.60-63.
18. Вербовой, А.Ф. Некоторые аспекты патогенеза пубертатного ожирения / А.Ф. Вербовой, Ю.А. Долгих, Е.В. Митрошина // Практическая медицина. – 2014. - №9 (85). – С. 42-46.
19. Вериго Я. И. Фактор Виллебранда и его роль в дисфункции эндотелия при ишемической болезни сердца / Я. И. Вериго, И. В. Демко, М. М. Петрова, Е. А. Собко, М. Г. Мамаева // Сибирское медицинское обозрение.- 2014.- 5.- С. 24-28.
20. Верткин А.Л. Ожирение: как оно есть / А. Л. Верткин, С. С. Сименюра, В. В. Кулаков // Амбулаторный прием. – 2015. – Т1. №1. – С. 31-41
21. Верткин А.Л. Сенсомоторная и автономная формы диабетической нейропатии / А.Л. Верткин, А.Ю. Магомедова, О.В. Ястребова // Consillium Medicum.-2013.- №4. С.34-38.
22. Верткин А.Л. Диабетическая автономная нейропатия: распространенность, патогенез, диагностика, лечение, прогноз / А.Л. Верткин, О.Н. Ткачева, Е.Г. Торшхоева, Н.Г. Подпругина, Е.Г. Работинская, И.М. Новикова, М.Х. Тамкаева // Русский медицинский журнал.- 2005.-№20.- С.1329-1333.
23. Вейн А.М. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение. М.: «Медицинское информационное агенство».-1998. С.752.
24. Галяутдинов Г.С. Особенности системы гемостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца / Г.С. Галяутдинов, Е.А. Чудакова // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93, № 1. – С. 3-7.

25. Герасимова А. С. Особенности течения артериальной гипертензии и поражения органов-мишеней при метаболическом синдроме / А. С. Герасимова, В. Э. Олейников, И. В. Елисеева // Международный Медицинский журнал.- 2008.- № 3.- С. 22-29.
26. Гимаев Р.Х. Особенности изменений электрофизиологических свойств миокарда у больных артериальной гипертензией с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа / Р.Х. Гимаев, В.А. Разин // Ульяновский медико-биологический журнал. - 2011.- № 4.- С. 7-17.
27. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика. 1998. - 432с
28. Горбань В.В. Особенности variability ритма сердца у молодых людей, ассоциированные с массой тела / В.В. Горбань, К.С. Черноглазов // Кубанский научный медицинский вестник.- 2015. - № 4 (153).- С. 63-68.
29. Гороховская Г.Н. Роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в коррекции эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией / Г.Н. Гороховская, М.М. Петина, К.В. Ульянова, Е.Ю. Майчук, А.И.Мартынов // Эффективная фармакотерапия.- 2016.- № 28.- С. 36-41.
30. Григорян, О.Р. Ожирение и репродуктивная функция / О.Р. Григорян, Е.Н. Андреева // Акушерство и гинекология. – 2015 - №9. – С.1-6.
31. Гриневич В.Б. Ожирение: взгляд гастроэнтеролога и варианты медикаментозного лечения / В.Б. Гриневич, Е.И. Сас, Ю.А. Кравчук // Альманах клинической медицины. - 2015. - №S1. - С. 24-29.
32. Дедов И. И. Дисфункция эндотелия в развитии сосудистых осложнений сахарного диабета / И. И. Дедов, М.В. Шестакова, Т.В. Кочемасова // Рос физиол журн им И.М.Сеченова.- 2001.- 87(8).- С. 1073-1084.

33. Демидова Т.Ю. Ожирение, как ключевая и модифицируемая причина развития сахарного диабета 2 типа / Т.Ю. Демидова, Е.Л. Круглова // РМЖ.- 2009.- 17, №7.- С. 34-39.
34. Дмитриев А.Н. Установление предрасположенности и доклинической стадии метаболического синдрома – основа превентивной терапии и профилактики / А.Н. Дмитриев, М.Ю. Якушева // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке.- 2014.- Т. 16.№ 4.- С. 7-9.
35. Дмитриев А.Н. Инновационный подход к ранней диагностике и профилактике метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа / А.Н. Дмитриев, М.Ю. Якушева, Н.Ю. Трельская // Международный научно-исследовательский журнал. - 2015. -№ 2-4 (33). - С. 36-38.
36. Емелин К.Э. Расстройства пищевого поведения, приводящие к избыточному весу и ожирению: классификация и дифференциальная диагностика / Емелин К.Э.// РМЖ. - 2015.- Т. 23. № 29.- С. 12-15.
37. Зелвеян П.А. Микроальбуминурия как ранний показатель поражения почек у больных артериальной гипертензией / Зелвеян П.А. Дгерян Л.Г. // Клиническая медицина.- 2014.- № 5.- С. 11-17.
38. Иванов А. Н. Методы диагностики эндотелиальной дисфункции / А. Н. Иванов, А.А. Гречихин, И.А. Норкин, Д.М. Пучиньян // Регионарное кровообращение и микроциркуляция.- 2014. - 13 №4 (52).- С. 4-11.
39. Капустник В.А. Особенности динамики эндотелиальной дисфункции под влиянием терапии у больных хронической болезнью почек с артериальной гипертензией / В.А. Капустник, И.Ф. Костюк, Б.А. Шелест, В.Т. Полищук // Научные ведомости Белгородского государственного университета. - 2013. - Т. 24. № 25 (168).- С. 50-54.
40. Киричук В.Ф. Дисфункция эндотелия / В.Ф. Киричук, П.В. Глыбченко, А.И. Понаморёва // Саратов: Изд-во Саратовского мед.ун-та.- 2008. –С. 140.

41. Ковалева Ю.А. Дисфункция эндотелия в динамике лечения больных с ишемической болезнью сердца и ожирением / Ю.А. Ковалева, О.А. Ефремова, Б.А. Шелест // Научные ведомости.– 2014. - №11 (182). – Вып. 26. – С.52-57 .
42. Ковалева Ю.В. Гормоны жировой ткани и их роль в формировании гормонального статуса и патогенезе метаболических нарушений у женщин / Ю.В. Ковалева // Артериальная гипертензия. – 2015.- 21(4).- С. 356–370.
43. Красильников А.В. Метаболический синдром: патогенез и гериатрические аспекты проблемы / А.В. Красильников, А.Л. Азин // Практическая медицина.-2011.-№6. Том.54.- С.31-35.
44. Кратнов А.Е. Влияние факторов метаболического синдрома на изменение вариабельности ритма сердца / А.Е. Кратнов, О.В. Климачева, С.В. Третьяков // Современная медицина.- 2011.- 3.- С. 102–105
45. Кратнов А.Е. Вариабельность ритма сердца у мужчин с метаболическим синдромом // А.Е. Кратнов, А.В. Якимова, Е.Е. Силкина Сахарный диабет. – 2013.- 1.- С. 15–18.
46. Крупаткин А.И. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно–тканевых систем. Колебания, информация, нелинейность: руководство для врачей/ А.И. Крупаткин, В.В. Сидоров. – Москва, 2014. – 498 с
47. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови // Руководство для врачей под ред. А.И. Крупаткина, В.В. Сидорова. М.: ОАО Издательство «Медицина». 2005. 256
48. Ливзан, М.А. Роль лептина и лептинорезистентности в формировании неалкогольной жировой болезни печени у лиц с ожирением и избыточной массой тела / М.А. Ливзан, И.В. Лаптева, Т.С. Миллер / Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – Вып. 108. - № 8. – С.27-33.



49. Мадянов И.В. Базальные концентрации лептина и С-пептида в крови у детей, проживающих в биогеохимическом регионе Чувашии с повышенной распространенностью метаболического синдрома / И.В. Мадянов, М.В. Будылина, Т.Н. Маркова, А.А. Кожевникова // Третий Всероссийский диабетологический конгресс: тез. докл. - Москва, 2004.- С.557.
50. Мазур Н.А. Внезапная кардиальная смерть / Мазур Н.А. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.- 2003.- 2.- С. 90—93.
51. Максимов М.Л. Сибутрамин и сибутраминсодержащие препараты в лечении пациентов с ожирением. Вопросы эффективности и безопасности/ М.Л. Максимов // Атмосфера. Новости кардиологии. 2013. - №3. – С. 32-38.
52. Мастицкий С. Э. Методическое пособие по использованию программы STATISTICA при обработке данных биологических исследований /Мн.: РУП "ИРС", 2009. - 48с
53. Михайлов В. М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода. Иваново. 2002.- С.290.
54. Мкртумян А.М. Параметры эндотелиальной дисфункции и инсулинорезистентности больных метаболическим синдромом до и после снижения массы тела / А.М. Мкртумян, Е.В. Бирюкова, Н.В. Маркина, М.А. Гарбузова // Ожирение и метаболизм. - 2008. - №1.- С. 18 - 22.
55. Мунгер М.А. Терапия блокаторами рецепторов ангиотензина и кардиоваскулярная протекция. Современная доказательная база и перспективы развития / М.А. Мунгер //Кардиоваск. терапия и профилактика. 2011.- 10 (7).- С. 93-104.
56. Недогода С.В. Возможность коррекции гиперурикемии при метаболическом синдроме / С.В. Недогода, А.С. Саласюк, И.Н. Барыкина, А.А. Ледяева, В.В. Цома, Е.В. Чумачек, В.Ю. Хрипаева // Медицинский совет.- 2014.- №2. – С. 18-24.

57. Николаев, Н.А. Гормоны жировой ткани и неалкогольная жировая болезнь печени при метаболическом синдроме / Н.А. Николаев // Дневник казанской медицинской школы. – 2014. - №I(IV). – С.44-48.
58. Олейник О.А. Клинико-метаболические и молекулярно-генетические механизмы формирования кардиоваскулярных осложнений при ожирении /Олейник О.А., Ю.Г. Самойлова, И.Н. Ворожцова Т.Н. Денисенко, М.В. Башняк, Е.Ю. Харламова // Сибирский медицинский журнал.- 2011.- Том 26, № 4 (2).- С. 16-21.
59. Ошорова С.Д. Влияние антигипертензивной терапии на активность адипокинов и эндотелина-1 у больных артериальной гипертензией с ожирением / С.Д. Ошорова, Т.И. Романцова, Т.Е. Морозова // Ожирение и метаболизм. – 2011.- №2.- С. 26-31.
60. Панина И.Ю. Особенности функции эндотелия при хронической болезни почек / И.Ю. Панина, А.Ш. Румянцев, М.А. Меншутина // Нефрология.- 2007.- 11 (4). С. 28-42.
61. Панова Е.И. Ассоциированная с ожирением патология: частота, характер и некоторые механизмы формирования / Е.И. Панова, О.В.Мартышина, В.А. Данилов // Современные технологии в медицине. – 2013. – Т.5. -№2. – С. 108-115.
62. Парфёнов, А.С. Клиническая значимость современных методов оценки функции эндотелия: достижения и перспективы / А.С. Парфёнов // Вестник «МЕДСИ» Клинические рекомендации и лекции для практикующих врачей. – 2009. – №4. – С. 22–29. 50
63. Парфенова Н.С. Адипонектин: влияние на метаболические и сердечно-сосудистые нарушения / Н.С. Парфенова, Д.А. Таянский // Артериальная гипертензия.- 2013.- Т.19. № 1.- С. 84-96.
64. Пашенцева А.В. Роль симпатoadреналовой системы и адипокинов в развитии артериальной гипертензии при сахарном диабете 2 типа и

ожирении. /А.В. Пашенцева // Ожирение и метаболизм.- 2012. - № 1.- С. 14-18.

65. Петунина Н.А. Гормоны жировой ткани их роль в нарушении репродуктивной функции у женщин с ожирением / Н.А. Петунина, И.О. Макаров, Л.В. Трухина, Н.А. Пчелинцева, И.А. Кузина // Ожирение и метаболизм.- 2011.- Т4.- С. 9-13.

66. Петухов В.А. Эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса / В.А. Петухов // Хирургия №1. приложение consilium medicum.-. 2008.- С. 3-11.

67. Писарук А.В. Вариабельность ритма сердца при старении. Нарушения ритма сердца: возрастные аспекты / А.В. Писарук // Материалы I Украинской научно-практической конференции с международным участием. Киев 19-20 октября 2000. С. 225-237.

68. Подтаев, С. Ю. Способ регистрации микроциркуляции крови: патент № 2390306 от 08.12.08 / С. И. Подтаев [и др.] // Бюл. № 15. — 27.05.10.

69. Попов А.В. Исследование низкоамплитудных колебаний кожной температуры при проведении непрямой холодовой пробы / Попов А.В., Подтаев С.Ю., Фрик П.Г., Ершова А.И., Жукова Е.А// Регионарное кровообращение и микроциркуляция.- 2011. - Т. 10. № 1.- С. 89-94.

70. Проект рекомендаций экспертного комитета Российской ассоциации эндокринологов. Диагностика и лечение ожирения у взрослых. Ожирение и метаболизм.- 2010.- 1.- С. 76–81.

71. Рекомендации экспертов всероссийского научного общества кардиологов по диагностики и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.- 2009.- № 8 (6).

72. Родионова Т.И. Ожирение – глобальная проблема современного общества / Т.И. Родионова, А.И. Тепаева // Медицинские науки. – 2012. - №12. С., 132-136.
73. Романцова Т.И. Метаболически здоровое ожирение: дефиниции, протективные факторы, клиническая значимость / Т.И. Романцова, Е.В. Островская // Альманах клинической медицины.- 2015.- Февраль; Спецвыпуск 1.- С. 75–86.
74. Рязанцева Е.М. Лептин и репродуктивная система женщины / Е. М. Рязанцева // Журнал акушерства и женских болезней.- 5/2012.- ТОМ LXI.- С. 96-103.
75. Садулаева И.А. Нарушения ритма при метаболическом синдроме / И.А. Садулаева // Медицинский вестник.- 2009.- №36.- С.9.
76. Самородская И.В., Актуальные вопросы классификации ожирения/ И.В. Самородская, Е.В. Болотов, С.А. Бойцов. // Российский кардиологический журнал.- 2015. -№14 (4).-С.103-110.
77. Сметнев С.А. Роль пептидных гормонов (адипонектин, лептин, инсулин) в патогенезе атеросклероза / С.А. Сметнев, А.Н. Мешков // Рациональная фармакотерапия в кардиологии.- 2015.- 11(5).- С. 522-528.
78. Смирнова Е.Н. Нарушение механизмов вазодилатации у больных сахарным диабетом 2 типа при проведении контралатеральной холодной пробы / Смирнова Е.Н., Подтаев С.Ю., Мизева И.А., Жукова Е.А.// Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2012.- Т. 11. № 1.- С. 30-34.
79. Стаценко М.Е. Коррекция дисфункции эндотелия у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа на фоне комбинированной антигипертензивной терапии / М.Е. Стаценко, М.В. Дервянченко // Терапевтический Архив.- 2014.- 86(8).- С. 90-93.
80. Сумеркина В.А. Цитокиновый профиль и содержание адипокинов у пациентов молодого возраста с избыточной массой тела и ожирением В.А.

Сумеркина, Л.Ф. Телешева, Е.С. Головнева, В.С. Чулков, Е.В. Ожигина, Е.А. Мезенцева, К.В. Никушкина // Сибирский медицинский журнал (Иркутск).- 2015.- Т. 135. № 4.- С. 44-47.

81. Суплотова Л.А. Нарушения углеводного обмена и секреции гормонов жировой ткани у женщин репродуктивного возраста с ожирением при наличии инсулинорезистентности / Л.А. Суплотова, С.А. Сметанина, К.А. Мурычева, Н.В. Плотников, И.В. Медведева // Терапевт. - 2015. № 1.- С. 24-29.

82. Титов В.Н. Лептин и адипонектин в патогенезе метаболического синдрома/ Титов В.Н.// Клиническая медицина.- 2014.- Т. 92. № 4. - С. 20-29.

83. Тюренков И.Н. Влияние лизиноприла на вазодилатирующую и антитромботическую функции эндотелия при сахарном диабете / И.Н. Тюренков, А. В. Воронков // Врач.- 2011.- 2. – С. 35-37.

84. Учамприна В.А. Комплексный подход в лечении метаболического синдрома / В.А. Учамприна, Т.И. Романцова, М.Ф. Калашникова // Ожирение и метаболизм. - 2014. - №1. – С. 32-37.

85. Хапалюк А.В. Клиническая фармакология ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента: что действительно важно для клинической практики / Хапалюк А.В // Лечебное дело.- 2010.- № 6 (16). – С. 54-62.

86. Хасанова А.Р. Функция эндотелиального гемостаза при хронических заболеваниях внутренних органов / А.Р. Хасанова, Т.Р. Киреев, З.М. Исламгалеева // Практическая медицина. – 2013. - №3(71). – С. 67-69.

87. Хрипун И.А. Функция эндотелия у мужчин с сахарным диабетом 2 типа, не имеющих клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний / И.А. Хрипун, С.В. Воробьев, М.Н. Моргунов, М.И. Коган // Сахарный диабет. - 2016.- № 5(19).- С. 383-387.

88. Цыпленкова Н.С. Особенности сердечного ритма у мужчин трудоспособного возраста с ожирением и артериальной гипертензией / Н.С. Цыпленкова, Е.И. Панова // Ожирение и метаболизм. – 2016.- 13(1). С. 30-35.
89. Чернеховская Н.Е. Коррекция микроциркуляции в клинической практике: монография / Н.Е. Чернеховская, В.К. Шишло, А.В. Поваляев, З.А. Шевхужев// Москва, 2013. – 208 с.
90. Чубенко Е.А. Значение лептина в формировании метаболического синдрома / Е.А. Чубенко, О.Д. Беляева, О.А. Беркович // Проблемы женского здоровья. — 2010. — Т. 5, № 1. — С. 45–56.
91. Чучелина О.А. Адипокины жировой ткани и их роль в прогрессировании патологии почек / Чучелина О.А. // Международный Медицинский журнал.- 2015.- № 2. С. 24-28.
92. Шварц В. Двойственная роль интерлейкина-6 в развитии инсулинорезистентности /Шварц В. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2010. – № 1. – С. 40–47.
93. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома? / М.В. Шестакова // РМЖ.- 2001.- 9(2).- С. 32-35.
94. Шишко О.Н. Изменения микроциркуляции бульбарной конъюнктивы у пациентов с нарушениями углеводного обмена и ожирением /Шишко О.Н., Мохорт Т.В., Константинова Е.Э., Цапаева Н.Л.// Здравоохранение (Минск). - 2015.- № 2.- С. 4-9.
95. Шодикулова Г.З. Влияние L-аргинина на дисфункцию эндотелия у больных с врожденным пролапсом митрального клапана / Г.З. Шодикулова // Казанский медицинский журнал.- 2014. - № 3(95).- С. 326-331.

96. Шурыгин, М.Г. Значение повышения продукции эндотелина при инфаркте миокарда / М.Г. Шурыгин, И.А. Шурыгина, О.В. Каня // Фундаментальные исследования. – 2015. - №1-6. - С.1281-1287.
97. Шурыгин М.Г., Экспрессия эндотелина при экспериментальном инфаркте миокарда в условиях измененной концентрации фибробластического и вазоэндотелиального факторов роста / М.Г.Шурыгин, И.А. Шурыгина, Н.Н. Дремина, О.В. Каня // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2013. – Т. 89, № 1. – С. 125–129.
98. Явелов И.С. Внезапная сердечная смерть при метаболическом синдроме/ И.С. Явелов // Трудный пациент.- 2012.- 10(6).- С.34–39.
99. Adenilda C. Adipokines, Leptin/Adiponectin Ratio and C-Reactive Protein Levels in a Population with High Prevalence of Diabetes – the Brazilian Xavante Indians/C. Adenilda, L.Amaury, D. Fabbro// Journal of Endocrinology, Diabetes & Obesity. – 2015. - №3 (1). – P. 1-6.
100. Alfadda A.A. Circulating adipokines in healthy versus unhealthy overweight and obese subjects // Int. J. Endocrinol. — 2014. — Vol.2014. — P. 170434.
101. Allison M.A. Higher leptin is associated with hypertension: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis /Allison M.A., Ix J.H., Morgan C. et al. // J. Hum. Hypertens. — 2013. — Vol. 27, № 10. — P. 617–622.
102. AL-Nuzaily M. Von Willebrand Factor: A Novel Marker of Endothelial Dysfunction in Clinical Hyperthyroidism Patients / AL-Nuzaily M, AL-Maktri L., Bamaashmoos S., Taresh S. and Faisal Ali //J Hematol Thromb Dis.- 2013.- 1.- P.- 4.
103. Ayerden Ebinc F. The relationship between vascular endothelial growth factor (VEGF) and microalbuminuria in patients with essential hypertension. /Ayerden Ebinc F., Haksun E., Ulver D. et al. // Intern. Med. – 2008.- 47(17).-P. 1511—6.
104. Ayina CN. Association of serum leptin and adiponectin with anthropomorphic indices of obesity, blood lipids and insulin resistance in a Sub-

Saharan African population. / Ayina CN, Noubiap JJ, Etoundi Ngoa LS, Boudou P, Gautier JF, Mengnjo MK, Mbanya JC, Sobngwi E. // *Lipids Health Dis.*- 2016.- May 17.- 15:96.

105. Benndorf R. Telmisartan improves endothelial function in patient with essential hypertension. / Benndorf R, Appel D, Maas R et al. // *J Cardiovasc Pharmacol.*- 2007.- 50. P. 367-71.

106. Bruning J. C. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction / Bruning J. C. // *Science.* - 2000.- P. 2122–2125.

107. Carmo JM. Obesity-Induced Hypertension: Brain Signaling Pathways./ do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Fang T, Aberdein N, de Lara Rodriguez CE, Hall JE. // *Curr Hypertens Rep.*- 2016.- 18(7).-P. 58.

108. Carrey A.L. Interleukin-6 and tumor necrosis factor – alpha are not increased in patients with Type 2 diabetes: evidence that plasma interleukin-6 is related to fat mass and not insulin responsiveness / Carrey A L, Bruce C R, Sacchetti M, et al. // *Diabetologia.* -2004. - V. 47. - P. 1029 – 1037.

109. Chen L. Relationship between hyperuricemia and metabolic syndrome /Chen L, Zhu W, Chen Z, Dai H, Ren J, Chen J.// *J Zhejiang Univ Sci B.*- 2007.- 8.-P. 593-598.

110. Cleland SJ. Insulin as a vascular hormone: implications for the pathophysiology of cardiovascular disease. / Cleland SJ, Petrie JR, Ueda S, Elliott HL, Connell J.M. // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*- 1998.- 25(3–4).- P. 175–84.

111. Deanfield J. E. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance / Deanfield J. E., Halcox J. P., Rabelink T.J. // *Circulation.*- 2007.- 115. P. 1285–95.

112. Dee A. The direct and indirect costs of both overweight and obesity: a systematic review / Dee A., Kearns K., O'Neill C., Sharp L. et al. // *BMC research notes.* – 2014. – Vol. 7. – P. 242.



113. DePaoli, A.M. 20 years of leptin: leptin in common obesity and associated disorders of metabolism/ A.M. DePaoli // J. Endocrinol. — 2014. — Vol. 223, № 1. — P. 71–81.
114. Eckel R.H. The metabolic syndrome / Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z. // Lancet. — 2005. — Vol. 365, № 9468. — P. 1415–1428.
115. El Husseny MW . Adipokines: Potential Therapeutic Targets for Vascular Dysfunction in Type II Diabetes Mellitus and Obesity. / El Husseny MW, Mamdouh M, Shaban S, Ibrahim Abushouk A, Zaki MM, Ahmed OM, Abdel-Daim MM// J Diabetes Res.- 2017.- Feb 13.- 8095926.
116. Ellis A.C. Effects of 6-month supplementation with  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -methylbutyrate, glutamine and arginine on vascular endothelial function of older adults / Ellis A.C., Patterson M.// Eur. J. Clin. Nutr..- 2015.- August.- P. 26.
117. Engin A. The Pathogenesis of Obesity-Associated Adipose Tissue Inflammation. / Engin A.// Adv Exp Med Biol.- 2017.- 960.- P. 221-245.
118. Er-Ning Su. An experimental study of VEGF induced changes in vasoactivity in pig retinal arterioles and the influence of an anti-VEGF agent. / Er-Ning Su, Stephen J Cringle, McAllister Ian L, Yu Dao-Yi. // BMC Ophthalmol. – 2012.- 12.-P. 10.
119. Ewing D. J. The value of cardiovascular autonomic function tests; 10 years experience in diabetes / Ewing D. J., Martyn C. N., Young R. J., Clarke B. F. //Diabetes Care.- 1985.- 8(5).- P. 491-498.
120. Fain JM. Comparision of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans / Fain JM, Madan A K, Hiler M L, et al. // Endocrinology. – 2004. - V. 145. - P. 2273 - 2282.
121. Flammer A.J. The Assessment of Endothelial Function: From Research Into Clinical Practice / Flammer A.J. et al. // Circulation.- 2012.- 126.- P.753-767.

122. Flegal K.M. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and metaanalysis / Flegal K.M., Kit B.K., Orpana H., Graubard B.I. // JAMA.- 2013.- 2.- P. 71–82.
123. Farooqi I.S. 20 years of leptin: human disorders of leptin action / Farooqi I.S., O'Rahilly S. // J Endocrinol.- 2014.- 223(1).- P. 63-70.
124. Fontana L. Optimal body weight for health and longevity: bridging basic, clinical, and population research / Fontana L., Hu F. // Aging. cel. – 2014. – Vol. 13. – P. 391–400.
125. Forstermann U. Nitric oxide synthases: regulation and function. / Forstermann U., Sessa W.C. // Eur. Heart J. – 2012.- 33.-P. 829–37.
126. Ge Q. Adipokines identified as new downstream targets for adiponectin: lessons from adiponectinoverexpressing or – deficient mice / Ge Q., Ryken L., Noel L., et al. // American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism – 2011. – Vol. 301. №2. – P.E326-E335.
127. Ghiadoni L. Noninvasive diagnostic tools for investigating endothelial dysfunction / Ghiadoni L., Versari D., Giannarelli C. et al. // Curr. Pharm. Des. - 2008. - № 35 (14). - P. 3715–3722.
128. Gnudi L. Vascular growth factors play critical roles in kidney glomeruli. /Gnudi L, Benedetti S, Woolf AS, Long DA. // Clin Sci (Lond).- 2015.- Dec;129(12).- P. 1225-36.
129. Goldberg IJ. Lipid metabolism and toxicity in the heart / Goldberg IJ, Trent CM, Schulze PC // Cell Metab.- 2012.- 15(6).- P. 805-812.
130. GómezAmbrosiJ. Involvement of serum vascular endothelial growth factor family members in the development of obesity in miceand humans / Gómez-Ambrosi J, Catalán V, Rodríguez A, et al.// J Nutr Biochem.- 2010.- 21.- P. 774-80.

131. Gotsman I. Serum cytokine tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 associated with the severity of coronary artery disease: indicators of an active inflammatory burden? / Gotsman I., Stabholz A., Planer D. et al. // *Isr Med Assoc J.*- 2008.- 10(7).- P. 494–8.
132. Guerrero-García J. D. J. Multiple sclerosis and obesity: possible roles of adipokines / Guerrero-García J. D. J., Carrera-Quintanar L., López-Roa R. I., et al. // *Mediators of Inflammation.*- 2016.- 24.
133. Honda H. Oxidized high-density lipoprotein as a risk factor for cardiovascular events in prevalent hemodialysis patients / Honda H., Ueda M., Kojima S. et al. // *Atherosclerosis.* — 2012. — Vol. 220, № 2. — P. 493–501.
134. Hsieh C.J. The relationship between regional abdominal fat distribution and both insulin resistance and subclinical chronic inflammation in non-diabetic adults / Hsieh C.J., Wang P.W., Chen T.Y. // *Diabetol. Metab. Syndr.* — 2014. — Vol. 6, № 1. — P. 49.
135. Hutley L. Fat as an endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome / Hutley L., Prins J.B.// *Am. J. Med. Sci.* — 2005. — Vol. 330, № 6. — P. 280–289.
136. Indumathy J. Association of sympathovagal imbalance with obesity indices, and abnormal metabolic biomarkers and cardiovascular parameters. / Indumathy J, Pal GK, Pal P, Ananthanarayanan PH, Parija SC, Balachander J, Dutta TK. // *Obes Res Clin Pract.*- 2015.- 9(1).- P. 55-66.
137. Jensen J. S. Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease / Jensen J. S., Feldt-Rasmussen B., Strandgaard S. et al. // *Hypertension.*- 2000.- № 35.-P. 898.
138. Kappelle PJ. The plasma leptin/adiponectin ratio predicts first cardiovascular event in men: a prospective nested case-control study / Kappelle PJ, Dullaart RP, van Beek AP, Hillege HL, Wolffenbuttel BH. // *Eur J Intern Med.*- 2012.- 23.- P. 755–759.

139. Kim S.-H. Tongqiaohuoxue decoction ameliorates obesity-induced inflammation and the prothrombotic state by regulating adiponectin and plasminogen activator inhibitor-1. / Kim S.-H., Park H.-S., Hong M. J., et al.// Journal of Ethnopharmacology.- 2016.- 192.- P. 201–209.
140. Kishi Takuya. Sympathoexcitation Associated with Renin-Angiotensin System in Metabolic Syndrome. / Takuya Kishi and Hirooka Yoshitaka// International Journal of Hypertension.- 2013.- P. 1-7.
141. Kiran Kumar Chintala. Heart Rate Variability in Overweight Health Care Students: Correlation with Visceral Fat./ Kiran Kumar Chintala, Bandi hari KriShna, malliKarjuna reddy n. // Journal of Clinical and Diagnostic Research. - 2015.- 9(1).- P. 6-8.
142. Klover PJ. Chronic exposure to interleukin-6 causes hepatic insulin resistance in mice. / Klover PJ, Zimmers TA, Koniaris LG, Mooney RA. // Diabetes. - 2003. - V. 52. - P. 2784–2789.
143. Kontinen Jussi. Association between lowered endothelial function measured by peripheral arterial tonometry and cardio-metabolic risk factors – a cross-sectional study of Finnish municipal workers at risk of diabetes and cardiovascular disease. / Kontinen Jussi, Lindholm Harri, Juha Sinisalo, Eeva Kuosma, Janne Halonen, Leila Hopsu and Jukka Uitti. // Cardiovascular Disorders.- 2013.- 13.- P. 83.
144. Kratzsch J. Circulating soluble leptin receptor and free leptin index during childhood, puberty, and adolescence / Kratzsch J, Lammert A, Bottner A, Seidel B, Mueller G, Thiery J et al. // J Clin Endocrinol Metab.- 2002.- 87(10).-P. 4587–94.
145. Ku, I.A. Association of low leptin with cardiovascular events and mortality in patients with stable coronary artery disease: The Heart and Soul Study./ I.A.Ku, R. Farzaneh-Far, E. Vittinghoff // Atherosclerosis. – 2011. № 217. P. 503-508.

146. Kvandal P. Regulation of human cutaneous circulation evaluated by laser Doppler flowmetry, iontophoresis, and spectral analysis: importance of nitric oxide and prostaglandines. / Kvandal P. et al. // *Microvasc. Res.*- 2003.- 65.- P.160-171.
147. Kwaśniewska M. The impact of long-term changes in metabolic status on cardiovascular biomarkers and microvascular endothelial function in middle-aged men: a 25-year prospective study / Kwaśniewska M, Kozińska J, Zaborszczyk E, Kostka T, Jegier A, Rębowska E, Orczykowska M, Leszczyńska J and Drygas W // *Diabetol Metab Syndr.*- 2015.- 7.- P. 81.
148. Lacey B. The Role of Emerging Risk Factors in Cardiovascular Outcomes / Lacey B, Herrington WG, Preiss D, Lewington S, Armitage J. // *Curr Atheroscler Rep.*- 2017.- 19(6).- P. 28.
149. Lee H.-S. Adiponectin represents an independent risk factor for hypertension in middle aged Korean women / Lee H.-S., Lee M., Joung H. // *Asia Pacific J. Clin. Nutrition.* — 2007. — Vol. 16, № 1. — P. 10–15.
150. Lekva T. Leptin and adiponectin as predictors of cardiovascular risk after gestational diabetes mellitus. / Lekva T, Michelsen E, Aukrust P, Henriksen T, Bollerslev J, Ueland T. // *Cardiovasc Diabetol.*- 2017.- 16.- 5.
151. Lembo G. Leptin induces direct vasodilation through distinct endothelial mechanisms / Lembo G., Vecchione C., Fratta L., et al. // *Diabetes.*- 2000.- 49(2).- P. 293–297.
152. Mancia G. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life bloodpressure, cardiac damage, and prognosis. / Mancia G, Bombelli M, Corrao G, Facchetti R, Madotto F, Giannattasio C, Trevano FQ, Grassi G, Zanchetti A, Sega R.// *Hypertension.*- 2007.- 49.-P. 40–47.
153. Masquio DCL de Piano A. The effect of weight loss magnitude on pro-/anti-inflammatory adipokines and carotid intima–media thickness in obese adolescents engaged in interdisciplinary weight loss therapy / Masquio DCL de

Piano A, Sanches P, Corgosinho FC, Campos RMS, Carnier J, da Silva PL, et al.// Clin Endocrinol. – 2013.- 79.- P. 55–6.

154. Merkovska L. Lipid Lowering Therapy and Endothelial Function in Patients with Metabolic Syndrome / Merkovska L, Jedlickova L, Jackova L, Fedacko J, Janicko M, Novakova B and Pella D.// J Microinflammation.- 2014.- 1:2.- P.1-5.

155. Miller T. Metabolic abnormalities and viral replication are associated with biomarkers of vascular dysfunction in HIV-infected children / Miller T., Borkowsky W., Dimeglio L. et al. // HIV Med. — 2012. — Vol. 13, № 5. — P. 264–275.

156. Mozos I. Arrhythmia Risk and Obesity / Mozos I. // Journal of Molecular and Genetic Medicine.- 2014.- s1(01).

157. Ng M. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013 / Ng M., Fleming T., Robinson M., Thomson B. et al. // Lancet. – 2014. – Vol. 384 (9945). – P. 766–781.

158. Ogino K. Association of serum arginase I with oxidative stress in a healthy population. / Ogino K., Takahashi N., Takigawa T. et al. // Free Radic. Res.- 2011.- 45(2).- P. 147–155

159. Pathak RK, Mahajan R, Lau DH, et al. The Implications of Obesity for Cardiac Arrhythmia Mechanisms and Management. Canadian Journal of Cardiology. 2015; 31(2); 203–210.

160. Pirola L. Role of pro- and anti-inflammatory phenomena in the physiopathology of type 2 diabetes and obesity. / Pirola L, Ferraz JC // World J Biol Chem. – 2017.- May 26;8(2).- P. 120-128.

161. Podtaev, S. Wavelet-based Correlations of Skin Temperature and Blood Flow Oscillations Cardiovasc. / S. Podtaev, M. Morozov, P. Frick // Eng. — 2008. — Vol. 8. — P.185–189.

162. Poehlmann ET. Sympathetic nervous system activity, body fatness, and body distribution in younger and males / Poehlmann ET, Gardner AW, Goran MI, et al. // *J. Appl. Physiol.*- 1995.- 78.- P. 802–806.
163. Rajendran P . The Vascular Endothelium and Human Diseases International / Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y. // *Journal of Biological Sciences.*- 2013.- 9(10).-P. 1057-1069.
164. Rey-Lopez, J.P. The prevalence of metabolically healthy obesity: a systematic review and critical evaluation of the definitions used / J. P. ReyLópez, L. F. de Rezende, M. Pastor-Valero // *Obesity Reviews.* – 2014. – Vol. 15. – P. 781-790.
165. Rodríguez-Colón Sol. The Circadian Pattern of Cardiac Autonomic Modulation and Obesity in Adolescents. / S. Rodríguez-Colón, F. He, E. O. Bixler, J. Fernandez-Mendoza, A. N. Vgontzas, A. Berg, Y. I. Kawasawa, and D. Liao // *Clin Auton Res.*- 2014.- 24(6).- P. 265–273.
166. Roustit M. Reproducibility and methodological issues of skin post-occlusive and thermal hyperemia assessed by single-point laser Doppler flowmetry / Roustit M.et al. // *Microvasc. Res.*- 2010.- 79.- P.102-108.
167. Rueda-Clausen CF. The presence of abdominal obesity is associated with changes in vascular function independently of other cardiovascular risk factors / Rueda-Clausen CF, Lahera V, Calderón J, Bolivar IC, Castilho VR, Gutierrez M, et al. // *Int J Cardiol.*- 2010.- 139.- P. 32-41.
168. Ruggiero D. Endothelial function as a marker of pre-clinical atherosclerosis: assessment techniques and clinical implications. / Ruggiero D, Paolillo S, Ratta GD, et al. // *Monaldi Arch. Chest. Dis.*- 2013.- 80 (3).- P. 106-110.
169. Sabharwal R. K. Incidence of microalbuminuria in hypertensive patients / Sabharwal R. K., Singh P., Arora M. M. et al. // *Indian Journal of Clinical Biochemistry.* - 2008.- № 23 (1).- P. 71–75.

170. See LC. Hyperuricemia and metabolic syndrome: associations with chronic kidney disease / See LC, Kuo CF, Chuang FH, Shen YM, Ko YS, Chen YM, Yu KH. // Clin Rheumatol.- 2011.- 30(3).- P. 323-330.
171. Senger, D.R. Vascular endothelial growth factor: much more than an angiogenesis factor / D.R. Senger //J.Mol Biol Cell. – 2010. – Vol. 21. – P. 377–379.
172. Shao, D. The role of endothelin-1 in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension/ D. Shao, J.E. Park, S.J. Wort // Pharmacol Res. – 2011. - № 63. - P. 504-511.
173. Shapiro N.I. The association of endothelial cell signaling, severity of illness, and organ dysfunction in sepsis / Shapiro N.I. et al. // Crit. Care. – 2010.- 14 (5).- P. 182.
174. Shiogai Y. Nonlinear dynamics of cardiovascular ageing. / Shiogai Y. et al. // Phys. Rep.- 2010.- 488.- P.51-110;
175. Shusterman V. Spontaneous skin temperature oscillations in normal human subjects. / Shusterman V.et al. // Am.J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol.- 1997.- 273.- P.1173-1181.
176. Siddiqi, F.S. Endothelial-podocyte crosstalk: the missing link between endothelial dysfunction and albuminuria in diabetes / F.S. Siddiqi, A. Advani //Diabetes. –2013. – Vol. 62 (11). – P.3647–3655.
177. Smirnova E. Assessment of endothelial dysfunction in patients with impaired glucose tolerance during a cold pressor test/ Smirnova E., Loran E., Podtaev S., Mizeva I.//Diabetes and Vascular Disease Research. - 2013.- №6(10).- P. 489-497.
178. Smits M.M. Adipocytokines as features of the metabolic syndrome determined using confirmatory factor analysis /M.M. Smits, P. Woudstra, K.M. Utzschneider // Ann. Epidemiol. — 2013. — Vol. 23.- № 7. — P. 415–421.



179. Sucharita S. Autonomic nervous system function in type 2 diabetes using conventional clinical autonomic tests, heart rate and blood pressure variability measures. / Sucharita S., Bantwal G., Idiculla J., Ayyar V., Vaz M. // Indian J. Endocrinol Metab.- 2011.- 15(3).- P. 198-203.
180. Tahergorabi Z. The relationship between inflammatory markers, angiogenesis, and obesity / Tahergorabi Z., Khazaei M. // ARYA Atherosclerosis. – 2013. – Vol. 9. №4. – P.247-253.
181. Thanigaimani S. The emerging role of vascular endothelial growth factor in vascular homeostasis: lessons from recent trials with anti-VEGF drugs / Thanigaimani S, Kichenadasse G, Mangoni A. // Current Vascular Pharmacology. – 2011.- 9.- P. 358-80.
182. Thomas S . Association of insulin resistance with adipocytokine levels in patients with metabolic syndrome / Thomas S, Suresh S, Sudheesh M, Vijayakumar T. // Indian J Clin Biochem.- 2015.- 30(2).- P. 155–160.
183. Trayhurn P. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue / Trayhurn P., Wood I.S. // Br. J. Nutr. — 2004. — Vol. 92, № 3. — P.347–355.
184. Tufro A. VEGF and podocytes in diabetic nephropathy / A. Tufro, D. Veron // Semin Nephrol. – 2012. –Vol. 32(4). – P. 385–393
185. Vega G.L. Metabolic risk susceptibility in men is partially related to adiponectin/leptin ratio / Vega G.L., Grundy S.M. // Journal of Obesity.- 2013.- 409679.
186. Vignon-Zellweger, N. Endothelin and endothelin receptors in the renal and cardiovascular systems / N. Vignon-Zellweger, S. Heiden, T. Miyauchi, N. Emoto// J. Life Sciences. – 2012.– Vol. 91.– P. 490–500.

187. Vischer, U.M. Von Willebrand factor, endothelial dysfunction, and cardiovascular disease / U.M. Vischer // *J. Thromb. Haemost.* — 2006. — Vol. 4, № 6. — P. 1186-1193.
188. Vysotska O. Studing the mechanisms of formation and development of overweight and obesity for diagnostic information system of obesity / Dobrorodnia G., Gordiyenko N., Klymenko V., Chovpan G., Georgiyants M.// *Eastern-European Journal of Enterprise Technologies.*- 2016. - 6. № 2 (84).- P. 15-23.
189. Walther G. Metabolic syndrome individuals with and without type 2 diabetes mellitus present generalized vascular dysfunction: cross-sectional study / Walther G, Obert P, Dutheil F, Chapier R, Lesourd B, Naughton G, Courteix D, Vinet A. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*- 2015.- 35(4).-P. 1022-9.
190. Wolfson N. Relation of adiponectin to glucose tolerance status, adiposity, and cardiovascular risk factor load / Wolfson N., Gavish D., Matas Z. et al. // *Exp. Diabetes Res.* — 2012. — Vol. 2012. — Article ID 250621. — doi: 10.1155/2012/250621.
191. Wu Z.J. Adiponectin is associated with increased mortality in patients with already established cardiovascular disease: A systematic review and metaanalysis / Wu Z.J., Cheng Y.J., Gu W.J., Aung L.H. // *Metab. Clin. Experiment.* — 2014. — Vol. 63, № 9. —P. 1157–1166.
192. Xu A. Vascular actions of adipokines molecular mechanisms and therapeutic implications / Xu A., Wang Y., Lam K.S., Vanhoutte P.M. // *Adv. Pharmacol.* — 2010. — Vol. 60. — P. 229–255.
193. Zhou L. Upregulation of arginase activity contributes to intracellular ROS production induced by high glucose in H9c2 cells. / Zhou L., Sun C.B., Liu C. et al. // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*- 2015.- 8(3).- P. 2728– 2736.