

**Национальная медицинская академия  
последипломного образования  
им. П. Л. Шупика МЗ Украины  
Центральная научно-исследовательская  
лаборатория**

## **Отчет**

**о проведении клинического исследования изучения эффективности и  
переносимости мультинутриентной функциональной композиции  
«GRINIZATION»  
у больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом,  
у больных диабетом II типа**

### **Актуальность**

По данным эпидемиологических исследований артериальная гипертензия (АГ) в 50% случаев сопровождается нарушениями метаболизма углеводов и липидов, в большинстве случаев определяемым как метаболический синдром (МС) [1, 2]. Согласно современным представлениям, под МС понимают сочетание ряда факторов риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, включая ожирение, нарушение толерантности к углеводам, дислипидемию, наличие провоспалительного и протромботического состояния [3, 4, 5]. Наличие признаков МС свидетельствует об увеличении вероятности развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений в 2–4 раза по сравнению со здоровой популяцией [6, 7, 8]. Возрастание числа лиц с признаками МС в популяции индустриализованных стран, в том числе Украины, в последние годы заставляет более внимательно относиться к этой проблеме.

#### **История вопроса**

Термин «Х-синдром» используется для описания двух различных состояний: так называемого «кардиального Х синдрома», впервые описанного Ketr в 1973 году, включающего в себя типичную ангинозную боль, ишемические изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) после стимуляции предсердий и нормальные коронарные ангиограммы, и «метаболический Х синдром», описанный Reaven в 1988 году [9].

Он впервые объединил ожирение, артериальную гипертензию (АГ), изменение липидного состава крови, нарушение переносимости глюкозы и ишемическую болезнь сердца (ИБС) в единый причинно связанный «Синдром Х» [9, 10], причем в основе этих сочетаний предполагалось снижение чувствительности тканей к инсулину [9].

В 1989 году N. Kaplan акцентировал внимание на ожирении в области живота, введя образное понятие «смертельный квартет» (ожирение + сахарный диабет 2 типа + АГ + гипертриглицеридемия), который значительно увеличивает показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [9]. У людей с избыточным весом риск развития перечисленных выше заболеваний значительно превосходит таковой у лиц с нормальной массой тела [11,12,13].

В 1992 году S.M. Haffner выдвигает термин «синдром инсулинорезистентности» (ИР), как наилучшим образом выражающий механизм «смертельного квартета».

В 1993 году L.M. Resnick представляет свое видение развития «синдрома X». Он вводит понятие «генерализованной сердечно-сосудистой метаболической болезни», которая проявляется АГ, инсулиннезависимым сахарным диабетом (ИНСД), ожирением, атеросклерозом и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ).

Начиная с середины 90-х гг., начинает преобладать термин «метаболический синдром» (МС), предложенный M. Henefeld и W. Leonhardt еще в 1980 г. В отечественных работах чаще всего используется термин «метаболический синдром X» [9].

### **Распространенность**

В западных странах распространенность МС составляет 25–35 % населения. В возрасте старше 60 лет доля лиц с МС составляет 42–43,5%. В целом в США от него страдают примерно 47 млн. граждан [9,14]. Общее число взрослых, страдающих от синдрома, было оценено в 22%, при этом уровень соматического неблагополучия среди людей в возрасте 20–29 лет составил 6,7%, среди 60-летних – 43,5%. Распространенность МС среди мужчин – 24%, среди женщин – 23,4% [15].

Частота встречаемости АГ у больных с МС составляет 30,5%. По данным Р. Г. Оганова и соавт., АГ в подавляющем большинстве случаев (90%) сопряжена с различными компонентами МС [16, 17].

### **Виды метаболического синдрома**

По критериям компонентов МС больные распределяются на группы: с полным МС (сочетание АГ, дислипидемии, ожирения, ИНСД) и с неполным МС (который не включает одну из вышеперечисленных составляющих) [18,19]. Частое сочетание АГ с различными компонентами МС можно считать неблагоприятным прогностическим признаком в отношении развития заболеваний, связанных с атеросклерозом [20]. Ряд исследователей предлагают говорить о наличии МС при регистрации любых из двух перечисленных ниже критериев: абдоминально-висцерального ожирения, инсулинорезистентности (ИР) и гиперинсулинемии (ГИ), дислипидемии (липидной триады), АГ, НТГ/СД 2 типа, раннего атеросклероза/ИБС, нарушения гемостаза, гиперурикемии (ГУ) и подагры, микроальбуминурии, гиперандрогении. По данным других авторов, сочетание отдельных компонентов синдрома может рассматриваться в рамках МС только при наличии обязательного установления факта ИР [18]. Сложность ситуации заключается в том, что ни одна из этих точек зрения не может быть ни полностью подтверждена, ни полностью опровергнута [21].

### **Патогенез**

МС вызывается сочетанием генетических факторов и стиля жизни. Снижение физической активности и высокоуглеводный характер питания являются главными причинами того, что заболеваемость МС приобретает характер эпиде[9,15].

До настоящего времени нет единого мнения о первопричине метаболических нарушений в патогенезе МС. Считается, что наследственная предрасположенность к ИР и ожирению в сочетании с низкой физической активностью и избыточным питанием определяет развитие ожирения и тканевой ИР и как следствие – компенсаторной ГИ с последующим развитием нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) и формированием МС [22].

Глюкоза является основным энергетическим веществом, используемым организмом для синтеза жиров, заменимых аминокислот, органических кислот, гликопротеинов, гликолипидов и других соединений. Поэтому содержание глюкозы в крови человека поддерживается на определенном уровне независимо от его возраста и пола. На ранних стадиях развития МС наблюдаются скачки в концентрации глюкозы в крови: от гипергликемии после приема пищи до гипогликемии через несколько часов после приема пищи и в состоянии натощак. На поздних стадиях развития МС отмечается стойкое увеличение уровня глюкозы в крови натощак. МС является стадией преддиабета.

У здорового человека при приеме углеводосодержащей пищи через 20–30 минут в крови начинает увеличиваться уровень глюкозы. Это способствует ее повышенному метаболизму в организме, в том числе и синтезу маннозы из глюкозы. Увеличение концентрации маннозы в крови способствует выведению из  $\beta$ -клеток поджелудочной железы инсулина. В клетках печени, мышечной ткани инсулин участвует в переводе глюкозы в гликоген (полисахарид), в результате чего к 60–й минуте уровень глюкозы в крови снижается до нормы [15, 13].

При голодании, во время дальнейшего снижения глюкозы в крови ниже нормы, из  $\alpha$ -клеток поджелудочной железы выводится глюкагон. Уже с помощью других клеточных рецепторов он вводится в клетки печени и мышц, что способствует гидролизу гликогена до глюкозы и выведению глюкозы в кровь [10].

Метаболические процессы в организме больных ожирением существенно отличаются от таких же процессов у здорового человека. После приема углеводосодержащей пищи при ожирении через 20–30 минут в крови больного также начинает увеличиваться уровень глюкозы, что приводит к ее повышенному метаболизму, в том числе и к синтезу маннозы. Увеличение концентрации маннозы в крови приводит к выведению из  $\beta$ -клеток поджелудочной железы инсулина. Инсулин переносится с кровью к клеткам печени, мышечной ткани, но не может вступить во взаимодействие с измененными рецепторами клеток печени, мышечной ткани. В результате этого избыток глюкозы в крови не может превратиться в гликоген. Поэтому повышение содержания глюкозы в крови при ожирении продолжается, и к 60–й минуте оно достигает уже больших, чем в норме, значений. Чтобы не было гипергликемии, глюкоза метаболизируется в жирные кислоты (ЖК) с последующим синтезом жира и отложением его в жировых клетках [18, 23].

В 90% случаев излишки жира образуются из-за избыточного поступления углеводов, а не из-за употребления жира [9]. Отложение жира в клетках организма – это вынужденный энергетический резервный запас глюкозы при нарушении рецепции инсулина в организме человека. Нарушение рецепции инсулина в мышечных клетках и клетках печени приводит к развитию гиперинсулинизма (ГИ).

У больных ожирением формируется ИР, которая представляет собой неспособность инсулинзависимых тканей усваивать часть глюкозы при нормальном содержании инсулина в организме. Она может быть обусловлена дефектом рецепторов к инсулину [9], нарушением механизмов пострецепторного транспорта глюкозы в клетку через клеточную мембрану, а также внутриклеточного ее метаболизма из-за избыточного содержания в клетках цитозольного кальция или пониженного содержания магния, уменьшения мышечного кровотока [24].

В качестве основных причин ИР могут быть: гормональные и метаболические факторы, аутоиммунизация с выработкой антител к инсулину и инсулиновым рецепторам, изменение молекулы инсулина, изменение структуры рецепторов к инсулину. Существует ряд заболеваний и состояний, при которых возможно снижение числа рецепторов к инсулину (ожирение, акромегалия, болезнь Иценко–Кушинга, СД 2 типа, глюкокортикоиды и др.). При СД 2 типа уменьшается не только количество рецепторов к инсулину, но и число транспортеров глюкозы. Считается, что инсулинорезистентность связана с генотипом, возрастом, массой тела, физической активностью, наличием артериальной гипертензии, других заболеваний сердечно–сосудистой системы и т.д. Наиболее выражена инсулинорезистентность в скелетных мышцах, и физическая активность может ее уменьшить. Низкая физическая активность способствует раннему проявлению сопротивляемости клеток к инсулину [9]. Поэтому клетки, для функционирования которых необходимо присутствие инсулина, сигнализируют о недостатке инсулина через центральные механизмы и инсулин начинает вырабатываться в больших количествах. Возникает синдром «Х» – гиперинсулинизм. При синдроме «Х» количество инсулина в крови больного ожирением может повышаться до 90–100 мкЕД/мл (при норме у здорового человека 5–15 мкЕД/мл), то есть в

десятки раз. Это позволяет утверждать, что нарушение рецепции инсулина у больных ожирением связано с нарушением углеводного обмена в организме [25].

### **Инсулин и обмен веществ**

Роль инсулина в регуляции обмена веществ выходит за рамки регуляции уровня глюкозы в крови. В мышечных клетках инсулин активизирует синтез гликогена. В жировой ткани инсулин, с одной стороны, стимулирует образование жиров – в норме 30–40% поглощенной глюкозы превращается в жир. С другой стороны, инсулин является мощным блокатором распада жиров. Жировая ткань – одна из самых инсулин-чувствительных тканей. В мышцах инсулин способствует переходу аминокислот в клетки. Инсулин стимулирует синтез белков и препятствует их распаду, активизирует синтез АТФ, ДНК и РНК и таким образом стимулирует размножение клеток. Он способствует увеличению внутриклеточной концентрации ионов натрия и калия [9].

В целом действие инсулина направлено на накопление организмом энергии и структурных материалов. Действию инсулина противостоят такие гормоны, как глюкагон, кортизол, адреналин.

ИР развивается постепенно, в первую очередь в мышцах и печени, и только на фоне накопления большого количества поступающих с пищей глюкозы и жира в адипоцитах и увеличения их размеров (сопровождающееся уменьшением плотности инсулиновых рецепторов на их поверхности) развивается ИР в жировой ткани [25]. Уже после 30 лет клетки начинают терять чувствительность к инсулину [9]. Наличие ИР жировой ткани способствует ГИ, необходимому для преодоления порога сниженной чувствительности к инсулину. Возникший ГИ длительное время поддерживает нормогликемию [25]. С другой стороны, ГИ подавляет распад жиров, что способствует прогрессированию ожирения [22]. Развивается порочный круг: инсулинорезистентность – гиперинсулинемия (способствующая ожирению за счет подавления распада жиров) – ожирение – инсулинорезистентность и т.д. [25, 22]. Постоянная ГИ истощает секреторный аппарат  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, что приводит к развитию НТГ [22]. Существует и другая гипотеза, которая предполагает, что центральный тип ожирения является причиной развития ИР, ГИ и других метаболических нарушений [23]. Адипоциты висцеральной жировой ткани секретируют свободные жирные кислоты непосредственно в воротную вену печени. Высокие концентрации свободных жирных кислот подавляют поглощение инсулина печенью, что приводит к ГИ и относительной ИР. По последним данным, ИР выявляется задолго (минимум за 15 лет) до появления клиники СД. Гипергликемия натощак, ГИ, нарушение инсулинового ответа, ИР, дислипидемия, абдоминальное ожирение, АГ, макроангиопатия, микроальбуминурия, протеинурия и ретинопатия появляются задолго до клиники и установления диагноза СД 2 типа [14].

Ряд исследований свидетельствует о развитии МС вследствие длительного течения АГ, которая приводит к снижению периферического кровотока и развитию ИР [22].

### **Артериальная гипертензия и метаболический синдром**

АГ часто является одним из первых клинических проявлений МС. В основе патогенеза АГ при МС лежит ИР и вызванная ею компенсаторная ГИ в сочетании с сопутствующими метаболическими нарушениями [18]. ГИ приводит к развитию АГ посредством следующих механизмов.

ИР повышает уровень инсулина плазмы, который, в свою очередь, находится в прямой связи с увеличением уровня катехоламинов и играет важную роль в патогенезе АГ [22,10] за счет симпатической стимуляции сердца, сосудов и почек [16].

ИР способствует развитию АГ преимущественно через активацию симпатoadrenalной системы, а увеличение фильтрации глюкозы клубочками почек приводит к усилению обратного всасывания глюкозы вместе с натрием в проксимальных канальцах нефрона [24,16]. Это приводит к гиперволемии и повышению содержания натрия и кальция

в стенках сосудов, вызывая спазм последних и повышение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС).

Инсулин повышает активность симпатической нервной системы (СНС), тем самым увеличивая сердечный выброс, а на уровне сосудов вызывает их спазм и повышение ОПСС /

Инсулин, как митогенный фактор, усиливает пролиферацию фибробластов и гладкомышечных клеток сосудов за счет стимуляции тканевых факторов роста и синтеза коллагена в атеросклеротических бляшках, сужая их просвет и еще более повышая ОПСС [21,22].

ГИ играет существенную роль в атерогенезе. Хроническая ГИ в ответ на систематически избыточное питание приводит к переполнению липидами (триглицеридами) жировой ткани и снижению числа рецепторов инсулина в качестве защитной реакции клетки, вследствие чего возникает ИР, гипер- и дислипидемия и гипергликемия с отложением липидов в стенке артерий. Появление в стенке артерий аномальных липидных отложений вызывает развитие реакций иммунологической защиты в самой сосудистой стенке. Этим может объясняться формирование пенистых клеток и морфологическое сходство процесса атероматоза с картиной асептического воспаления. Т.о. формируется «порочный круг», имеющий своим следствием развитие атеросклероза [16].

Повышенное ОПСС приводит к снижению почечного кровотока, что вызывает активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и формирование АГ [22].

Инсулин является прямым вазодилатирующим агентом, поэтому ИР сама по себе способствует повышению ОПСС [22, 26].

Инсулининдуцируемая вазодилатация является полностью NO-зависимой [10]. Определенный вклад в генез и становление АГ при МС вносит дисфункция эндотелия сосудов.

Одним из основных биохимических маркеров дисфункции эндотелия является дефицит оксида азота – NO (либо недостаточная его продукция, либо его инактивация). При АГ к дефициту NO может привести образование избыточного количества свободных радикалов и деградация брадикинина [27]. Поскольку биохимические изменения, лежащие в основе дефицита NO и дисфункции эндотелия, ведут к атеротромбозу, их также можно отнести к метаболическим нарушениям [16].

В норме инсулин подавляет стимулирующий эффект гипергликемии на экспрессию гена ангиотензиногена (АТ) в клетках проксимальных канальцев почек и препятствует увеличению секреции АТ.

При ИР подавление инсулином глюкозо-стимулируемой экспрессии гена АТ в клетках проксимальных канальцев почек не происходит, экспрессия гена растормаживается и секреция АТ усиливается [29]. По-видимому, именно этот механизм лежит в основе обнаруженного увеличения продукции АТ-II в клубочковых и канальцевых клетках почечной ткани под влиянием гипергликемии.

Ренальная гиперсимпатикотония, являясь характерной особенностью инсулининдуцированной артериальной гипертензии, возникает, как следствие ГИ стимуляции центральных механизмов СНС и как результат увеличения выделения НА в симпатических синапсах почек вследствие активизации почечной тканевой ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в условиях ИР.

Гиперсимпатикотония усиливает секрецию ренина в почках. Повышение ренина активизирует РААС. Увеличение концентрации АТ-II воздействует на рецепторы резистивных сосудов и на АТ-I рецепторы в нейромышечных синапсах скелетной мускулатуры. В результате возникает подъем АД, что приводит к ухудшению кровотока скелетных мышц и понижению транспорта глюкозы в мышцах, к дальнейшему нарастанию показателей ИР и компенсаторной ГИ [16].

В условиях ГИ происходит блокирование трансмембранных ионообменных механизмов (снижается активность трансмембранного фермента  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  – зависимой

АТФазы), тем самым повышается содержание  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  и уменьшается содержание  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ , рН внутри клетки, в том числе и в гладких миоцитах. Это приводит к увеличению чувствительности сосудистой стенки к прессорным воздействиям катехоламинов, АТ–II и повышению АД [18,21,24].

У больных с ИНСД генетическая предрасположенность к АГ подтверждается наличием АГ у родителей, что сочетается с нарушениями  $\text{Na}^+/\text{Li}^+$  противотранспорта. И наоборот – при отсутствии семейного анамнеза АГ у больных ИНСД нефропатия и гипертония развиваются реже [23].

АГ при ожирении и ИР может быть связана с гиперлептинемией. Лептин – гормон, синтезируемый адипоцитами висцеральной жировой ткани. Концентрация лептина в плазме прямо пропорциональна степени ожирения. Уровень лептина тесно коррелирует с индексом массы тела (ИМТ), артериальным давлением (АД), концентрацией АТ–II и норадреналина. Инсулин и лептин регулируют чувство насыщения на уровне дугообразного и паравентрикулярного ядер гипоталамуса, стимуляция которых приводит к активации ряда симпатических нервов (почечных, надпочечниковых и висцеральных) и повышению концентрации катехоламинов в плазме [16].

Наличие причинной связи между гиперлептинемией, повышенной активностью СНС и АГ у пациентов с ожирением, что подтверждается рядом исследований.

Согласно приведенной схеме основная триггерная роль в развитии синдрома АГ отводится ГИ и ИР. Допускается, что у разных больных ГИ и ИР, являясь первичными метаболическими эффектами, могут вызвать развитие АГ разными путями или их сочетанием. В одних случаях может преобладать задержка натрия и воды, а в других – усиление сердечного выброса и повышение ОПСС. Один и тот же механизм развития АГ может быть обусловлен разными причинами. Так, например, задержка натрия может быть вызвана как прямым действием инсулина, так и опосредовано, через активацию симпатoadrenalовой системы и РААС. И если в последнем случае активность ренина плазмы будет повышена, то в других, где ведущим является механизм непосредственной задержки натрия под действием инсулина, активность ренина плазмы может быть компенсаторно снижена. Это может служить основой для объяснения противоречивости полученных ранее данных о роли того или иного фактора (катехоламины, РАС, альдостерон) в повышении АД при АГ. С точки зрения гипотезы о первичной роли ГИ и ИР в развитии АГ популяция больных АГ гетерогенна, но эта гетерогенность заключается не в причине АГ, а в путях реализации этой причины [21].

#### **Изменения липидного состава крови**

Ожирение в области живота (мужской, абдоминальный, центральный или яблоковидный тип) является ведущим признаком МС [9]. Именно этот тип ожирения обычно связан с высоким уровнем триглицеридов (ТГ). В результате активации липолиза образуется большое количество свободных жирных кислот (СЖК) в крови, которые в избытке поступают из жировых клеток в портальную циркуляцию и печень. В условиях ГИ печень, использующая в качестве энергосубстрата ЖК, начинает синтезировать из глюкозы большое количество ТГ, что сопровождается повышением концентрации в крови липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и снижением ЛПВП. Для дислипидемии при МС характерно увеличение уровня ТГ, общего ХС, ЛПНП и снижение ЛПВП. Именно этому типу дислипидемии в последнее время придают большое значение в связи с повышенным риском сердечно–сосудистых осложнений. В 2–4 раза повышается риск развития ИБС и в 6–10 раз – острого инфаркта миокарда по сравнению с общей популяцией [11]. Дислипидемия сопровождается увеличением концентрации атерогенных липопротеидов с большой молекулярной массой, что приводит к повышению вязкости плазмы, повышению ОПСС и поддерживает высокий уровень АД.

#### **Гиперурикемия**

Гиперурикемия (ГУ) довольно часто ассоциирована с НТГ, дислипидемией и АГ у больных абдоминальным ожирением и в последние годы рассматривается в качестве со-

ставляющей синдрома ИР. Связь между ИР, уровнями инсулина в плазме и уровнями МК в сыворотке обусловлена, по-видимому, способностью инсулина замедлять клиренс мочевой кислоты в проксимальных канальцах почек [30].

Таким образом, клиническими симптомами синдрома «Х» является ожирение (абдоминальный тип), артериальная гипертензия, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, нарушение толерантности к углеводам или ИНСД, дислипидемия, гиперхолестеринемия, гиперфибриногенемия, снижение фибринолиза, гиперурикемия. Уровень АД даже при наличии всех предпосылок к его повышению может поддерживаться в норме благодаря хорошей функциональной активности депрессорной системы. Атеросклероз может длительное время не проявлять себя при хорошей способности к росту коллатералей. Причем у разных больных резервы компенсации тех или иных проявлений МС могут быть выражены по-разному. И, возможно, поэтому у одних больных проявления МС могут быть представлены нарушением толерантности к углеводам, у других – АГ, у третьих – ИБС, у четвертых – каким-либо сочетанием перечисленных выше заболеваний, а другие, имея и достаточно выраженный избыток массы тела, и абдоминальное накопление жира, и преклонный возраст, могут оставаться относительно здоровыми.

Схема обследования больных на стадии доклинических проявлений:

- выявление наследственной предрасположенности к ожирению, СД, ИБС, АГ;
- социальный анамнез (особенности образа жизни, пищевые привычки);
- антропометрические измерения (рост, вес, ИМТ, ОТ, ОБ), отношение окружностей талии и бедер – ОТ/ОБ (абдоминальное ожирение определяется при значениях ОТ/ОБ более 0,85 у женщин и более 1,0 у мужчин);
- мониторинг артериального давления, ЭКГ-исследование;
- определение биохимических показателей уровня триглицеридов, холестерина Л ЛПВП, Л ЛПНП, апо-В плазмы;
- определение глюкозы и инсулина крови натощак;
- по показаниям – проведение глюкозотолерантного теста;
- при наличии поздних проявлений метаболического синдрома, таких как НТГ или СД 2 типа, диагноз МС можно поставить при наличии двух из нижеперечисленных признаков МС.

### **Верификация диагноза**

Ранняя диагностика метаболического синдрома – это в первую очередь профилактика, предупреждение или отсрочка манифестации СД 2 типа и атеросклеротических сосудистых заболеваний.

Прямым методом измерения чувствительности тканей к инсулину является эугликемический гиперинсулинемический клэмп-тест. Но в связи с инвазивностью и методической сложностью он не нашел пока широкого применения. Выраженность компенсаторной гиперинсулинемии оценивается посредством определения уровня инсулина натощак (базальная секреция инсулина), перорального глюкозотолерантного теста (определение глюкозы и инсулина), вычисление соотношения глюкоза натощак/инсулин натощак, показатель НОМА – IR, вычисляемый, как инсулин натощак (мЕд/мл) x глюкоза натощак (ммоль/л) / 22,5 [31].

Критерии МС были наиболее полно разработаны экспертами Национального института здоровья США (2001 г.):

- – величина окружности талии (ОТ), как маркер абдоминально-висцерального ожирения – при показателях более 102 см у мужчин и более 89 см у женщин;
- – уровень ТГ более 1,69 ммоль/л, как показатель, коррелирующий с наличием мелких плотных частиц ЛПНП;

- – уровень ХС ЛПВП менее 1,29 ммоль/л – для женщин и менее 1,04 ммоль/л – для мужчин;
- – систолическое АД более 135 мм рт.ст и/или диастолическое АД более 85 мм.рт.ст.;
- – уровень глюкозы натощак более 6,1 ммоль/л.

Согласно рекомендациям Национального института здоровья США для постановки диагноза МС достаточно наличия любых трех из перечисленных ниже признаков.

На пути формирования метаболического синдрома могут быть стадии сочетания не всех, а лишь 2–3–х его компонентов, например, абдоминального ожирения, АГ и ГЛП без манифестации инсулинорезистентности в виде НТГ или ГИ. Встает вопрос, относятся ли эти сочетания к кластеру компонентов метаболического синдрома? С точки зрения интересов профилактики сердечно–сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом, ответ, вероятно, должен быть положительным, настраивая врачей на оценку этих сочетаний, как опасных состояний высокого суммарного риска СС заболеваний (ИБС, АГ).

Таким образом, верификация диагноза МС может быть сведена к проблеме критериев этого синдрома. Отталкиваясь от принятой гипотезы МС, как о самостоятельной нозологической форме, нужно диагностировать это заболевание во всех тех случаях, когда у пациента имеются признаки любого из синдромообразующих заболеваний (АГ, ИБС, и/или СД 2 типа), в явной или скрытой форме. Соответственно, дифференциальный диагноз МС должен проводиться между перечисленными заболеваниями, как формами МС, и соответствующими синдромами, как проявлениями неких иных заболеваний (симптоматические АГ, наследственные дислипидемии и т. п.), что определит пути профилактики и патогенетически обоснованной метаболической терапии.

В современных Украинских, Российских и Европейских рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению АГ особое внимание уделяется определению степени риска. В Европейских рекомендациях к факторам, определяющим дополнительный риск, относятся абдоминальное ожирение, в Российских – нарушение толерантности к глюкозе, в тех и других – дислипидемия. Такие нарушения в настоящее время принято называть метаболическим синдромом. Само это сочетание АГ и метаболических нарушений было известно давно. Еще в 1922 году классик отечественной терапевтической школы Георгий Федорович Ланг указывал на связь гипертонической болезни с нарушениями углеводного обмена, ожирения и подагры. Он писал: «Считается, что гипертония чаще наблюдается у людей крепких, полнокровных, склонных к ожирению и подагре, отличающихся повышенной психической и нервной возбудимостью, обильно питающихся богатой белками (мясными) пищей и злоупотребляющих алкоголем». Тогда же еще молодые ученики Г.Ф. Ланга А.Л. Мясников и Д.Л. Гротэль отмечали, что у гипертоников часто повышена мочевиная кислота и холестерин крови. В 1948 году другой выдающийся отечественный клиницист Евгений Михайлович Тареев в монографии «Гипертоническая болезнь» указывал: «Представление о гипертонике особенно часто ассоциируется с ожирелым гиперстеником, с нарушением белкового обмена, с засорением крови продуктами неполного метаморфоза – холестерином, мочевой кислотой и т.д.».

Невозможно не признать, что АГ является одним из самых сильных факторов риска (ФР) таких тяжелейших органических поражений, как мозговой инсульт, инфаркт миокарда, сердечная и почечная недостаточность. Так, анализ эпидемиологических данных показал, что повышение уровня систолического АД обуславливает около 65% случаев инсульта у мужчин и около 80% – у женщин. В 1989 г. Norman Kaplan показал, что у большинства пациентов с синдромом Х имеется центральное ожирение, а для развернутой клинической картины данного вида метаболических нарушений предложил термин «смертельный квартет» (абдоминальное ожирение, АГ, сахарный диабет, гипертриглицеридемия) – из-за очень высокого риска коронарной смерти у данной группы больных.

Еще в 1877 году Клод Бернар описал развитие стрессовой гипергликемии при шоке. Сегодня очевидно, что критические состояния, развитие сердечно-сосудистых заболе-

ваний сопровождаются развитием инсулинорезистентности, толерантности к глюкозе и гипергликемией, что терминологически формулируется как «стрессорный диабет». Недавно полученные данные доказывают, что даже умеренная гипергликемия опасна для человеческого организма и провоцирует повреждение тканей по типу ишемия\реперфузия в миокарде и головном мозге. Размер инфаркта сердечной мышцы всегда больше в условиях гипергликемии и гиперлипидемии вне зависимости от наличия или отсутствия у пациента сахарного диабета. Аналогично, гипергликемия и гиперлипидемия сопровождается неблагоприятный неврологический исход после черепно-мозговой травмы и инсульта. У экспериментальных животных было доказано, что гипергликемия и гиперлипидемия усиливают проявления эндотоксического шока и терапия инсулином может снижать летальность. Имеются убедительные доказательства того факта, что стрессовая гипергликемия и гиперлипидемия вносит существенный вклад в более высокие уровни осложнений и летальности при термической травме и у хирургических пациентов. Существует несколько гипотез, объясняющих механизмы повреждающего воздействия гипергликемии. Критическое состояние или травматическое повреждение повышают внутрипеченочный синтез глюкозы (глюконеогенез), несмотря на имеющуюся гипергликемию и нормальный синтез инсулина. Также в скелетной мускулатуре и миокарде нарушаются процессы потребления глюкозы. В целом, захват глюкозы у больных в критических состояниях повышен, но данный механизм имеет место в тех тканях, которые независимо от инсулина потребляют глюкозу, таких как нервная система и клетки крови. Наиболее тяжелые варианты стрессовой гипергликемии характерны для пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода заболевания. Также известно, что под воздействием гормонов (катехоламинов, кортизола, глюкагона и фактора роста), провоспалительных цитокинов и сигналов нервной системы происходит повреждение функции рецепторов к инсулину на поверхности клеток. В частности, выброс провоспалительных медиаторов нарушает процессы фосфорилирования тирозина в рецепторе инсулина и подавляет передачу сигнала, а также способствует разрушению субстрата на инсулиновом рецепторе. Гипергликемия может повышать активацию нейтрофилов и их взаимодействие с эндотелием после ишемии\реперфузии. Также известно, что гипергликемия способна вызвать и усиливать явления протеолиза даже на фоне гиперинсулинемии, что было продемонстрировано на добровольцах. Подробно описано воздействие гипергликемии и гиперлипидемии на метаболические пути в митохондриях, что приводит к развитию оксидантного стресса и повышению продукции продуктов перекисного окисления, инициацию апоптоза кардиомиоцитов. Свободные радикалы запускают выброс эндогенного оксида азота, что вызывает электрическую нестабильность мембран миокардиоцитов и нарушает тонус периферических сосудов. Избыточный гликолиз и окислительное фосфорилирование может приводить к еще большей выработке пероксинитрита при метаболическом синдроме. Под воздействием оксида азота и его производных на структуры митохондрии происходит подавление активности цепочки электронов в митохондриях, нарушаются процессы детоксикации перекисей, повышается выраженность процессов апоптоза. После проведения ряда клинических исследований - "Лейденское исследование" - было установлено, что возникновение и сохранение гипергликемии у больного гипертонической болезнью, который не страдает сахарным диабетом, тесно взаимосвязано с достоверным ухудшением клинического исхода заболевания. По сути, такой простой критерий, как сахар крови, указывает на тяжесть состояния и на большую вероятность неблагоприятного исхода. Более того, было доказано (в исследовании вошло 1548 реанимационных больных), что те пациенты, у которых сахар крови был выше 6,1 ммоль/л (все они не болели диабетом!) более 2-3 суток от начала заболевания, дольше находились в реанимации и стационаре, дольше находились на ИВЛ, у них чаще развивались инфекционные осложнения, они достоверно чаще погибали.

С одной стороны, использование интенсивной инсулинотерапии, которую предлагают авторы "Лейденского исследования", у больных со стрессовой гипергликемией представляется достаточно опасным именно в группе нейро и кардио реанимационных

больных в связи с высоким риском развития и сложностями своевременной диагностики гипогликемических состояний. С другой стороны, данные некоторых исследований указывают на перспективность оценки эффективности нутритивной поддержки для коррекции метаболического статуса организма, уровня сахара крови и клинического состояния при гипертонической болезни и при метаболическом синдроме [25].

Одним из важных факторов, влияющих на здоровье населения страны и уровень заболеваемости, является качество питания и прежде всего его физиологическая полноценность. Сбалансированное питание необходимо не только для гармоничного роста и нормального функционирования состояния организма, но и для создания устойчивости к воздействию неинфекционного начала.

В условиях существующей экологической и социально-экономической обстановки, нарастающего влияния техногенной нагрузки, загрязнения продуктов питания химическими веществами, радионуклидами обеспечение здоровья населения возможно лишь при комплексном подходе к проблеме питания.

Недавно появился новый подход к питанию человека – функциональное питание, которое, по мнению одного из ведущих специалистов в этой области Б.А. Шендерова, является одним из выдающихся достижений конца XX в. “Продукты функционального питания – это такие продукты естественного или искусственного происхождения, которые предназначены для систематического ежедневного употребления и оказывают регулирующее действие на физиологические функции, биохимические реакции и психосоциальное поведение человека через нормализацию его микроэкологического статуса” [32]. Основным механизмом профилактического действия функциональных пищевых продуктов является их положительное влияние на такие процессы, как повышение иммунитета, физической выносливости, улучшение функции пищеварения.

В настоящее время биологически активные вещества, применяемые для улучшения функционирования пищеварительного тракта, регуляции микробиоценоза ЖКТ, профилактики и лечения некоторых специфических инфекционных заболеваний, подразделяют на диетические добавки, функциональное питание, пробиотики, пребиотики, синбиотики, бактериофаги и биотерапевтические агенты. По данным литературы, первые три группы объединяются в одну – пробиотики [33]. К функциональным пищевым продуктам в мире относят все пищевые продукты, которые имеют доказанное влияние на здоровье человека и способствуют профилактике распространенных заболеваний человека и улучшают его здоровье и работоспособность.

В настоящее время одной из основных задач лечения МС при заболеваниях органов пищеварения является разработка и совершенствование методов эффективной коррекции метаболических нарушений в рамках программы комплексной терапии заболеваний в целях достижения ремиссии, обеспечения надежного противорецидивного эффекта и снижения риска развития осложнений.

Существенное место в программе лечения таких больных занимают немедикаментозные методы, наиболее важными из которых являются диета и физические тренировки. Важным разделом является использование лечебного питания, обеспечивающего условия для нормализации обмена веществ (прежде всего углеводного и липидного), восстановления нарушенных нервно-вегетативных и гуморальных взаимоотношений, регрессии воспалительных проявлений в организме. Рацион питания больных должен включать оптимальное количество белков, витаминов, максимально ограничивать углеводы (особенно легкоусвояемые) и животные жиры. Использование в этих целях диеты, по мнению ряда авторов, не всегда обеспечивало адекватное течение репаративного процесса и снижало риск сосудистых осложнений. В этой связи вполне обоснованным представляется использование в качестве добавок к питанию веществ, нормализующих метаболический статус. Предполагалась высокая клиническая эффективность использования в качестве основной лечебной диеты полного или дополнительного перорального сбалансированного искусственного питания как альтернативы обычно используемому диетическому питанию в

составе комплексной терапии заболеваний органов пищеварения, протекающих с МС. Преимущества такого питания (точное знание химического состава и питательной ценности, содержание всех необходимых для организма веществ в сбалансированных соотношениях, наличие в составе этих смесей белков с высокой биологической ценностью, отсутствие холестерина, лактозы, сахарозы, глютена) дают возможность его использования у различных категорий пациентов, прежде всего с избыточной массой тела. Использование адекватной нутриционной терапии обеспечивает коррекцию ключевых звеньев метаболизма, нарушенных в результате патологического процесса, формирование адаптации и компенсации нарушенных функций, нормализацию нарушенного обмена веществ, иммуномодулирующий эффект.

В связи с указанным выше, актуальным следует считать организацию исследования, в котором будет проведена корректная оценка более безопасного (в отличие от активной инсулинотерапии) метода коррекции гипергликемии и гиперлипидемии, метаболического статуса клеток организма у больных гипертонической болезнью в сочетании с метаболическим синдромом с помощью легкоусвояемой мультинутриентной функциональной композиции «GRINIZATION», оптимизированной по содержанию полноценных полипептидов и незаменимых аминокислот, углеводов, липидов, макро и микроэлементному, витаминному составу.

В исследование были включены пациенты в возрасте 18–65 лет с АГ и диагнозом МС и ДТ согласно критериям АТР III [34]. У всех пациентов была диагностирована мягкая или умеренная АГ согласно классификации ВОЗ (1999). Критериями определения степени АГ были следующие: средняя величина офисного систолического артериального давления (АД) (САД), измеренного в первой половине дня в положении сидя, в конце семидневного периода отмены всех антигипертензивных препаратов – 140 мм рт. ст. и более, диастолического АД (ДАД) – 90 мм рт. ст. и более. Также учитывали два любые из следующих критериев: окружность талии у мужчин более 102 см, у женщин более 88 см, уровень триглицеридов плазмы крови (ТГ) 150 мг/дл и более, уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) у мужчин менее 40 мг/дл, у женщин менее 50 мг/дл, уровень глюкозы плазмы крови натощак 110 мг/дл и более. Всем пациентам проводили 2-часовой пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с использованием 75 г глюкозы [35]. Толерантность к глюкозе считали нормальной, если уровень глюкозы при проведении ПГТТ (0 мин) составлял менее 6,1 ммоль/л, а при ПГТТ (2 ч) – менее 7,8 ммоль/л. Толерантность к глюкозе натощак считали нарушенной, если уровень глюкозы при проведении ПГТТ (0 мин) составлял 6,1 ммоль/л и более, но менее 7,0 ммоль/л, а при ПГТТ (2 ч) – менее 7,8 ммоль/л. Толерантность к глюкозе считали нарушенной, если уровень глюкозы при проведении ПГТТ (0 мин) составлял менее 7,0 ммоль/л, а при ПГТТ (2 ч) – 7,8 ммоль/л и более, но менее 11,1 ммоль/л [36, 37].

На 8-е сутки отмены антигипертензивных препаратов всем пациентам измеряли офисное среднее САД и ДАД, согласно рекомендациям Американской ассоциации кардиологов: трехкратно с интервалом 2 мин в состоянии покоя и в положении сидя стандартным сфигмоманометром. Частоту сокращений сердца (ЧСС) измеряли непосредственно после второго измерения АД [38], а также проводили амбулаторное суточное мониторирование АД (СМАД).

СМАД проводили с помощью аппарата «АВРМ-04М» («Meditech», Венгрия). Стандартную манжету накладывали на среднюю часть плеча. Монитор активировали по стандартному протоколу каждые 15 мин в дневное время (06.00–22.00) и каждые 30 мин в ночное время (22.00–06.00). Анализ полученных данных с вычислением изучаемых показателей проводили с использованием программного обеспечения данного аппарата. Рассчитывали следующие суточные показатели: среднесуточные, среднедневные и ночные САД, ДАД, среднее АД (АДср.), пульсовое АД (ПАД), ЧСС, индексы variability (Ст. от.) САД, ДАД, АДср., ЧСС, суточный индекс (СИ) САД, ДАД, временной индекс (ВИ) САД, ДАД, АДср., индекс нагрузки давлением (ИП) САД, ДАД.

После исходного обследования пациенты были разделены на основные и контрольные группы.

#### Дизайн и структура исследования

№ п/п	Параметры	Данные
1.	Клиническая база	Центральная научно-исследовательская лаборатория Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика. Кафедра геронтологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика
2.	Название исследования:	Открытое исследование по изучению эффективности и переносимости мультинутриентной функциональной композиции «GRINIZATION» у больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом, у больных гипертонической болезнью с диабетом II типа.
3.	Критерии эффективности:	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Динамика клинических проявлений заболевания;</li> <li>◆ Динамика биохимических показателей крови;</li> <li>◆ Динамика микроальбуминурии;</li> <li>◆ Оценка иммунного статуса;</li> <li>◆ Оценка инструментальных методов исследования;</li> <li>◆ Оценка апоптоза МНК, индекса индукции апоптоза;</li> </ul>
4.	Вид исследования:	Открытое, сравнительное, параллельное исследование по ограниченной программе.
5.	Исследуемый препарат	Мультинутриентная функциональная композиция «GRINIZATION»
6.	Референтный препарат:	Традиционная 5 диета, обогащенная поливитаминным комплексом.
7.	Пациенты	Пациенты обоего пола в возрасте от 18 до 65 лет с диагнозом: гипертоническая болезнь с метаболическим синдромом, больные гипертонической болезнью с диабетом II типа.
8.	Количество пациентов:	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Основная группа - 10 больных ГБ, МС</li> <li>◆ Контрольная группа - 10 больных ГБ, МС                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Основная группа – 5 больных ГБ, ДТ</li> <li>• Контрольная группа – 5 больных ГБ, ДТ</li> </ul> </li> </ul>
9.	График исследования:	◆ Продолжительность лечения для пациента 4 недели

В данный отчет вошли исследования 10 пациентов с гипертонической болезнью и метаболическим синдромом, получавших МНФК на фоне базовой терапии и 10 контрольных исследуемых, получавших только базовую терапию; 5 больных гипертонической болезнью с диабетом II типа, получавших МНФК на фоне базовой терапии и 5 контрольных исследуемых, получавших только базовую терапию. При этом нозологические характеристики контрольных и основных групп были идентичны.

Проведение нутритивной поддержки регламентировалось протоколом исследования.

#### Протоколы нутритивной поддержки в исследуемых группах

Контрольная группа	Основная группа
1 сутки- 30 сутки: базовая терапия (рампиприл и амлодипин)	1 сутки- 30 сутки: базовая терапия (рампиприл и амлодипин), а также сочетанное применение в течение

пин).	дня по 100 мл «ГРИНИЗАЦИЯ МИКС» и 50 г «ГРИНИЗАЦИЯ ПРО».
-------	--

### Результаты исследования

Проведен сравнительный анализ критериев эффективности оцениваемой методики коррекции метаболического статуса больных гипертонической болезнью в сочетании с метаболическим синдромом и ли в сочетании с диабетом II типа. Средний возраст и нозологическая структура больных основной и контрольной групп не имели каких-либо отличий.

Не было получено существенных различий при оценке исходных значений и динамики общей тяжести состояния, а также при исходной оценке и динамике нарушения функции сердца по данным электрокардиографии, эхокардиографии, суточном мониторинге артериального давления.

**Таблица 1**

Улучшение клинической симптоматики у больных гипертонической болезнью в сочетании с метаболическим синдромом при применении МНФК «Гринизация»

Симптомы	Больные принимавшие базовую терапию и МНФК	Больные принимавшие только базовую терапию
Общая слабость	90 %	20 %
Головная боль	90 %	60 %
Дневная сонливость	60 %	10 %
Снижение физ. активности	50 %	20 %
Головокружения	70 %	30 %
Шум в ушах	70 %	10 %
Боль в области сердца	70 %	30 %
Нарушение зрения	40 %	0 %
Нормализация повышенного АД	100 %	70 %
Избыточный вес	50 %	0
Абдоминальное ожирение	40 %	0
Общее количество положительных изменений по всем показателям	56 из 100	29 из 100

Таблица 1а

Улучшение клинической симптоматики у больных гипертонической болезнью в сочетании с диабетом при применении МНФК «Гринизация».

Симптомы	Больные принимавшие базовую терапию и МНФК	Больные принимавшие только базовую терапию
Общая слабость	80 %	60 %
Головная боль	100 %	90 %
Дневная сонливость	100 %	60 %
Снижение физ. активности	80 %	40 %
Головокружения	40 %	20 %
Шум в ушах	40 %	20 %
Боль в области сердца	40 %	40 %
Нарушение зрения	0 %	0 %
Нормализация повышенного АД	80 %	40 %
Избыточный вес	0 %	0%
Абдоминальное ожирение	0 %	0%
Общее количество положительных изменений по всем показателям	31 из 55	11 из 55

Следует отметить, что при комплексной оценке тяжесть состояния была ниже в группе больных, получавших МНФК «GRINIZATION» на 30 сутки исследования, чем в группе контрольных больных.

Артериальная гипертензия часто является одним из первых клинических проявлений метаболического синдрома. Хотя взаимосвязь между артериальной гипертензией, инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией при метаболическом синдроме до сих пор продолжает активно обсуждаться. В развитии артериальной гипертензии при синдроме инсулинорезистентности ведущее значение имеет комплексное влияние гиперинсулинемии и сопутствующих метаболических нарушений [16].

Самые значимые механизмы воздействия хронической гиперинсулинемии на артериальное давление:

- блокирует трансмембранные ионообменные механизмы ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимой АТФазы), повышая тем самым содержание внутриклеточного  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$ , уменьшая содержание  $\text{K}^+$ , приводящее к увеличению чувствительности сосудистой стенки к прессорным воздействиям.
- повышает реабсорбцию  $\text{Na}^+$  в проксимальных и дистальных канальцах нефрона, способствуя задержке жидкости и развитию гиперволемии, а также повышению содержания  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  в стенках сосудов.
- стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, влекущее за собой сужение артериол и увеличение сосудистого сопротивления.
- стимулирует активность симпатической нервной системы, что приводит к увеличению сосудистого тонуса.
- стимулирует активность ренин-ангиотензиновой системы.

Все эти эффекты в совокупности способствуют повышению артериального давления.

**Таблица 2**

Изменение АД у больных гипертонической болезнью в сочетании с метаболическим синдромом при применении МНФК «Гринизация»

	<b>Больные, принимавшие базовую терапию и МНФК</b>	<b>Больные, принимавшие только базовую терапию</b>
Эффективное снижение АД	80 %	10 %
Умеренное снижение АД	10 %	70 %
АД без изменений	10 %	20 %

**Таблица 2а**

Изменение АД у больных гипертонической болезнью в сочетании с диабетом при применении МНФК «Гринизация».

	<b>Больные, принимавшие базовую терапию и МНФК</b>	<b>Больные, принимавшие только базовую терапию</b>
Эффективное снижение АД	60 %	40 %
Умеренное снижение АД	40 %	20 %
АД без изменений	0 %	40 %

Как видно из данных, представленных в табл. 2 и 2а, гипотензивная терапия на фоне приема МНФК оказывает более выраженный эффект.

Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия являются одним из основных факторов, ведущих к развитию СД 2 типа, особенно у лиц с наследственной предрасположенностью [9]. Известно, что одними из важнейших последствий инсулинорезистентности являются гиперинсулинемия и гипергликемия. В условиях инсулинорезистентности происходит снижение утилизации глюкозы периферическими тканями, повышается продукция глюкозы печенью, что способствует развитию гипергликемии. При адекватной способности  $\beta$ -клеток реагировать на повышение глюкозы в крови компенсаторной гиперинсулинемией сохраняется состояние нормогликемии. тем не менее постоянная стимуляция  $\beta$ -клеток в сочетании с вероятными генетическими нарушениями, влияющими на их функциональные возможности, и воздействием повышенной концентрации СЖК на  $\beta$ -клетки (феномен липотоксичности), способствуют развитию секреторной дисфункции  $\beta$ -клеток, прогрессирующему нарушению секреции инсулина. С течением времени развивается НТГ и СД 2 типа.

При развитии СД 2 типа возникающая гипергликемия способствует дальнейшему прогрессированию нарушения секреции инсулина  $\beta$ -клетками (феномен глюкозотоксичности) и усугублению периферической инсулинорезистентности.

При синдроме инсулинорезистентности развивается дисфункция эндотелия сосудов и, в частности, нарушается синтез оксида азота в сосудистой стенке (оксид азота является мощным вазодилататором). Он оказывает сдерживающее влияние на пролиферацию гладкомышечных клеток, тормозит адгезию моноцитов к эндотелию сосудистой стенки, снижает перекисное окисление липидов, т.е. предохраняет стенки сосудов от повреждения. Поэтому развивающаяся дисфункция эндотелия способствует ускорению развития атеросклеротических повреждений сосудов, что и подтверждено многочисленными исследованиями [34]. По данным литературы, среди больных с метаболическим синдромом смертность от ИБС в 2-3 выше, чем в общей популяции.

Таким образом инсулинорезистентность и гиперинсулинемия при метаболическом синдроме самостоятельно или опосредованно (через сопутствующие метаболические нарушения), оказывая патологическое воздействие на сердечно-сосудистую систему, в конечном итоге ускоряют развитие атеросклеротических сосудистых недугов.

**Таблица 3**

Глюкозотолерантный тест у больных гипертонической болезнью в сочетании с метаболическим синдромом до и после 30 дней применения МНФК «Гринизация».

Изменения глюкозотолерантного теста	Больные принимавшие базовую терапию и МНФК	Больные принимавшие только базовую терапию
Без изменений	10 %	30 %
Нормализация	70 %	20 %
Улучшение	20 %	30 %
Ухудшение	-	20 %

**Таблица 3а**

Глюкозотолерантный тест у больных гипертонической болезнью в сочетании с метаболическим синдромом до и после 30 дней применения МНФК «Гринизация».

Изменения глюкозотолерантного теста	Больные принимавшие базовую терапию и МНФК	Больные принимавшие только базовую терапию
Без изменений	0 %	60 %
Нормализация	0 %	0 %
Улучшение	100 %	40 %
Ухудшение	0%	0 %

**Таблица 4**

Изменение Нв-гликолизированного гемоглобина у больных гипертонической болезнью в сочетании с диабетом при применении МНФК «Гринизация»

	Больные, принимавшие базовую терапию и МНФК	Больные, принимавшие только базовую терапию
Без изменений	40%	40%
Уменьшение	60%	0%
Увеличение	0%	60%

Динамическая оценка уровней сахара крови, сахарной нагрузки, отражающей толерантность к глюкозе, гликозилированного гемоглобина, в группах основной и контрольной показала выраженную положительную динамику на 30 сутки исследования после приема мультинутриентной функциональной композиции «GRINIZATION».

По многочисленным литературным данным именно снижение инсулинорезистентности, которое отражается в улучшении глюкозотолерантного теста является основополагающим патогенетическим звеном метаболических изменений при лечении диабета и метаболического синдрома.

В 1988 г. G. Reaven впервые выдвинул гипотезу о том, что нарушения, объединенные рамками синдрома, связаны единым происхождением инсулинорезистентностью и компенсаторной гиперинсулинемией, а также отметил важность описанных изменений для развития ИБС. Reaven не отнес абдоминальное ожирение к числу обязательных признаков синдрома, тем не менее уже в 1989 г. J. Kaplan, описав смертельный квартет, определил абдоминальное ожирение, наряду с НТГ, АГ и гипертриглицеридемией, в качестве существенной составляющей синдрома. Более поздние работы G. Reaven, других исследователей показали и подтвердили тесную связь абдоминального ожирения с инсулинорезистентностью, другими гормональными и метаболическими нарушениями, которые в большинстве своем являются факторами риска развития СД 2 типа и атеросклеротических недугов [39]. Клиническая значимость нарушений и недугов, объединенных рамками синдрома, заключается в том, что их сочетание в значительной степени ускоряет развитие и прогрессирование атеросклеротических сосудистых недугов, которые, по оценкам ВОЗ,

занимают первое место среди причин смертности населения индустриально развитых стран. Важную роль в развитии и прогрессировании инсулинорезистентности и связанных с ней метаболических расстройств играет жировая ткань абдоминальной области, нейрогормональные нарушения, сопутствующие абдоминальному ожирению, повышенная активность симпатической нервной системы.

Применение компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволили изучить топографию жировой ткани в абдоминальной области и разделить ее на висцеральную (интраабдоминальную) и подкожную. Удалось подтвердить и взаимосвязь между висцеральной жировой тканью, инсулинорезистентностью и нарушениями метаболизма. Исследования показали, что значительное увеличение массы висцеральной жировой ткани (по данным КТ соответствующее площади 130 см<sup>2</sup>), как правило, сочетается с метаболическими нарушениями [40]. Интенсивный липолиз в висцеральных адипоцитах приводит к выделению большого количества свободных жирных кислот (СЖК), преимущественно в порталную циркуляцию и печень. В печени СЖК препятствуют связыванию инсулина гепатоцитами, обуславливая развитие инсулинорезистентности на уровне печени, снижение экстракции инсулина печенью и развитие системной гиперинсулинемии [41].

В свою очередь, гиперинсулинемия через нарушение ауторегуляции инсулиновых рецепторов усиливает периферическую инсулинорезистентность. СЖК также подавляют тормозящее действие инсулина на глюконеогенез, способствуя увеличению продукции глюкозы печенью. В мышечной ткани, согласно гипотезе Randle, СЖК, конкурируя с субстратом в цикле глюкоза жирные кислоты, препятствуют утилизации глюкозы миоцитами, что также способствует развитию гипергликемии и компенсаторной гиперинсулинемии [42].

Как показали исследования последних лет, жировая ткань обладает ауто-, пара- и эндокринной функцией и секретирует большое количество веществ, обладающих различными биологическими эффектами, которые могут вызвать развитие сопутствующих ожирению осложнений, в том числе и инсулинорезистентности. Избыточное потребление животных жиров, содержащих насыщенные жирные кислоты, приводит к структурным изменениям фосфолипидов мембран клеток и нарушению экспрессии генов, контролирующей проведение инсулинового сигнала внутрь клетки, т.е. к развитию инсулинорезистентности [43]. Гипертриглицеридемия, в особенности постпрандиальная, часто наблюдаемая у пациентов с абдоминальным типом ожирения, сопровождается избыточным отложением липидов в мышцах, которое нарушает активность ферментов, участвующих в метаболизме глюкозы. Иначе говоря, вызывает инсулинорезистентность [44]. Это далеко не полный перечень возможных механизмов развития инсулинорезистентности при абдоминально-висцеральном ожирении, что, несомненно, диктует необходимость дальнейших исследований в этой области. В условиях инсулинорезистентности при абдоминально-висцеральном ожирении, вследствие изменения активности липопротеинлипазы и печеночной триглицеридлипазы, замедляется распад липопротеидов, богатых триглицеридами, развивается гипертриглицеридемия, что приводит к обогащению триглицеридами ЛВП и ЛНП; происходит увеличение концентрации мелких плотных частиц ЛНП и снижение уровня ХЛ ЛВП плазмы. Избыточное поступление СЖК в печень способствует усилению синтеза триглицеридов и секреции ЛОНП и аполипотеина В. В целом дислипидемия при абдоминально-висцеральном ожирении характеризуется:

- повышением уровня СЖК
- гипертриглицеридемией
- снижением ХЛ ЛВП
- повышением ХЛ ЛНП
- увеличением содержания мелких плотных частиц ЛНП
- повышением уровня аполипотеина В
- увеличением соотношения ХЛ ЛНП/ХЛ ЛВП

- выраженным подъемом уровня липопротеинов, богатых триглицеридами.

Наиболее частым вариантом дислипидемии при метаболическом синдроме является липидная триада: сочетание гипертриглицеридемии, низкого уровня ХЛ ЛВП и повышения фракции мелких плотных частиц ЛНП [45].

Наличие такой триады у пациентов без СД 2 типа увеличивает риск развития коронарной болезни сердца в 35 раз.

**Таблица 5**

Изменение показателей липидного обмена при лечении МНФК «Гринизация»

№ п/п	Группа исследования				Группа контроля			
	ОХ до лечения	ОХ после лечения	ТГ до лечения	ТГ после лечения	ОХ до лечения	ОХ после лечения	ТГ до лечения	ТГ после лечения
1	5,48	5,2	1,69	1,2	4,7	4,4	1,6	0,9
2	6,55	6,1	1,45	1,25	5,9	5,7	2,05	1,87
3	6,67	6,1	1,07	0,6	5,6	5,6	1,34	1,43
4	7,38	5,9	2,95	2,22	5,5	5,1	0,59	0,49
5	6,4	5,8	1	0,77	5,3	5,3	1,45	0,86
6	5,3	4,8	0,62	0,42	6	5,9	2,01	1,98
7	6,1	5,8	2,05	1,38	6,1	6,2	1,19	0,76
8	4,25	3,04	1,86	1,02	4,6	4,5	1,46	0,95
9	6,18	4,11	3,05	1,02	4,8	4,9	0,66	0,62
10	7,7	7,3	1,62	1,28	5,85	5,6	1,02	0,84

**Таблица 5а**

Изменение показателей липидного обмена у больных диабетом при лечении МНФК «Гринизация»

№ п/п	Группа исследования				Группа контроля			
	ОХ до лечения	ОХ после лечения	ТГ до лечения	ТГ после лечения	ОХ до лечения	ОХ после лечения	ТГ до лечения	ТГ после лечения
1	6,3	6,19	2,22	1,92	6,5	6,49	2,19	2,18
2	6,27	6,37	3,01	2,22	5,4	5,6	1,36	1,45
3	6,2	5,8	1,47	1,42	5,6	5,5	1,55	1,52
4	6,8	6,37	2,05	1,87	6,48	6,3	3,66	3,4
5	5,1	4,88	1,52	1,42	6,4	6,38	1,94	1,9





Таблица 7

Парный двухвыборочный t-тест для средних контрольной и исследовательской групп изменений показателей липидного обмена при лечении МНФК «Гринизация»

	ОХ до лечения		ОХ после лечения		ТГ до лечения		ТГ после лечения	
	Группа контроля	Группа исслед.	Группа контроля	Группа исслед.	Группа контроля	Группа исслед.	Группа контроля	Группа исслед.
Среднее	5,435	6,201	5,32	5,415	1,337	1,736	1,07	1,116
Дисперсия	0,315583	1,018566	0,350667	1,421272	0,24409	0,626938	0,263667	0,247693
Наблюдения	10	10	10	10	10	10	10	10
Корреляция Пирсона	0,491443		0,557311		-0,80746		-0,59074	
Гипотетическая разность средних	0		0		0		0	
df	9		9		9		9	
t-статистика	-2,7482		-0,30269		-1,02927		-0,1613	
P(T<=t) одностороннее	0,011272		0,384504		0,165111		0,43771	
t критическое одностороннее	1,833114		1,833114		1,833114		1,833114	
P(T<=t) двухстороннее	0,022543		0,769007		0,330221		0,87542	
t критическое двухстороннее	2,262159		2,262159		2,262159		2,262159	

Таблица 7а

Парный двухвыборочный t-тест для средних контрольной и исследовательской групп изменений показателей липидного обмена у больных диабетом при лечении МНФК «Гринизация»

	ОХ до лечения		ОХ после лечения		ТГ до лечения		ТГ после лечения	
	Группа контроля	Группа исслед.	Группа контроля	Группа исслед.	Группа контроля	Группа исслед.	Группа контроля	Группа исслед.
Среднее	6,076	6,134	6,054	5,922	2,14	2,054	2,09	1,77
Дисперсия	0,28288	0,39078	0,21748	0,39347	0,82735	0,39193	0,6237	0,12
Наблюдения	5	5	5	5	5	5	5	5
Корреляция Пирсона	-0,08942		-0,21232		-0,12824		0,111943	
Гипотетическая разность средних	0		0		0		0	
df	4		4		4		4	
t-статистика	-0,15147		0,344243		0,164575		0,866163	
P(T<=t) одностороннее	0,443469		0,374		0,43863		0,217632	
t критическое одностороннее	2,131846		2,131846		2,131846		2,131846	
P(T<=t) двухстороннее	0,886938		0,748		0,87726		0,435264	
t критическое двухстороннее	2,776451		2,776451		2,776451		2,776451	

Таблица 8

Парный двухвыборочный t-тест для средних динамики контрольной и исследовательской групп изменений показателей липидного обмена при лечении МНФК «Гринизация»

	Группа исследования				Группа контроля			
	ОХ до лечения	ОХ после лечения	ТГ до лечения	ТГ после лечения	ОХ до лечения	ОХ после лечения	ТГ до лечения	ТГ после лечения
Среднее	5,435	5,32	1,337	1,07	6,201	5,415	1,736	1,116
Дисперсия	0,315583	0,350667	0,24409	0,263667	1,018566	1,421272	0,626938	0,247693
Наблюдения	10	10	10	10	10	10	10	10
Корреляция Пирсона	0,957927		0,857172		0,864893		0,732798	
Гипотетическая разность средних	0		0		0		0	
df	9		9		9		9	
t-статистика	2,138571		3,12831		4,150765		3,597067	
P(T<=t) одностороннее	0,030582		0,006077		0,001241		0,002887	
t критическое одностороннее	1,833114		1,833114		1,833114		1,833114	
P(T<=t) двухстороннее	0,061163		0,012155		0,002482		0,005775	
t критическое двухстороннее	2,262159		2,262159		2,262159		2,262159	

Таблица 8а

Парный двухвыборочный t-тест для средних динамики контрольной и исследовательской групп изменений показателей липидного обмена у больных диабетом при лечении МНФК «Гринизация»

	Группа исследования				Группа контроля			
	ОХ до лечения	ОХ после лечения	ТГ до лечения	ТГ после лечения	ОХ до лечения	ОХ после лечения	ТГ до лечения	ТГ после лечения
Среднее	6,134	5,922	2,054	1,77	6,076	6,054	2,14	2,09
Дисперсия	0,39078	0,39347	0,39193	0,12	0,28288	0,21748	0,82735	0,6237
Наблюдения	5	5	5	5	5	5	5	5
Корреляция Пирсона	0,939221		0,975249		0,968094		0,998547	
Гипотетическая разность средних	0		0		0		0	
df	4		4		4		4	
t-статистика	2,171192		2,129508		0,346812		0,87171	
P(T<=t) одностороннее	0,047841		0,050132		0,373105		0,216282	
t критическое одностороннее	2,131846		2,131846		2,131846		2,131846	
P(T<=t) двухстороннее	0,095682		0,100263		0,74621		0,432564	
t критическое двухстороннее	2,776451		2,776451		2,776451		2,776451	

Таблица 9

Изменение показателей липидного обмена при лечении МНФК «Гринизация»

№ п/п	Группа исследования				Группа контроля			
	ЛПНП до лечения	ЛПНП после лечения	ЛПВП до лечения	ЛПВП после лечения	ЛПНП до лечения	ЛПНП после лечения	ЛПВП до лечения	ЛПВП после лечения
1	3,06	2,93	1,65	1,72	2,2	2,2	1,7	1,8
2	4,17	3,8	1,72	1,73	3,3	3,2	1,64	1,67
3	4,48	4,04	1,7	1,78	3,47	3,49	1,52	1,46
4	4,4	4,35	1,63	1,74	3,5	3,15	1,71	1,72
5	4,1	3,6	1,81	1,85	2,78	2,8	1,86	1,9
6	3,3	2,8	1,76	1,82	3,6	3,55	1,46	1,45
7	3,6	3,5	1,56	1,6	4,07	4,4	1,48	1,46
8	3,5	2,7	1,73	1,86	1,98	2,08	1,96	1,99
9	3,8	2,3	1,73	1,78	2,57	2,97	1,93	1,94
10	5,35	5	1,61	1,68	3,59	3,4	1,8	1,82

Таблица 9а

Изменение показателей липидного обмена у больных диабетом при лечении МНФК «Гринизация»

№ п/п	Группа исследования				Группа контроля			
	ЛПНП до лечения	ЛПНП после лечения	ЛПВП до лечения	ЛПВП после лечения	ЛПНП до лечения	ЛПНП после лечения	ЛПВП до лечения	ЛПВП после лечения
1	3,66	3,65	1,63	1,67	4,3	4,5	1,68	1,69
2	3,33	3,8	1,57	1,56	3,26	3,44	1,52	1,5
3	4,18	3,74	1,35	1,41	3	3	1,83	1,8
4	4,16	3,82	1,71	1,7	3,35	3,61	1,47	1,58
5	2,89	2,67	1,51	1,56	3,24	3,38	1,47	1,52





Таблица 11

Парный двухвыборочный t-тест для средних контрольной и исследовательской групп изменений показателей липидного обмена при лечении МНФК «Гринизация»

	ЛНП до лечения		ЛНП после лечения		ЛВП до лечения		ЛВП после лечения	
	Группа контроля	Группа исслед.	Группа контроля	Группа исслед.	Группа контроля	Группа исслед.	Группа контроля	Группа исслед.
Среднее	3,106	3,976	3,124	3,502	1,706	1,69	1,721	1,756
Дисперсия	0,46836	0,452182	0,455404	0,69544	0,033093	0,005778	0,042299	0,00636
Наблюдения	10	10	10	10	10	10	10	10
Корреляция Пирсона	0,428929		0,369725		0,308559		0,393858	
Гипотетическая разность средних	0		0		0		0	
df	9		9		9		9	
t-статистика	-3,79426		-1,39455		0,290488		-0,58546	
P(T<=t) одностороннее	0,002127		0,098306		0,389013		0,286312	
t критическое одностороннее	1,833114		1,833114		1,833114		1,833114	
P(T<=t) двухстороннее	0,004255		0,196613		0,778025		0,572624	
t критическое двухстороннее	2,262159		2,262159		2,262159		2,262159	

Таблица 11а

Парный двухвыборочный t-тест для средних контрольной и исследовательской групп изменений показателей липидного обмена у больных диабетом при лечении МНФК «Гринизация»

	ЛПНП до лечения		ЛПНП после лечения		ЛПВП до лечения		ЛПВП после лечения	
	Группа контроля	Группа исслед.	Группа контроля	Группа исслед.	Группа контроля	Группа исслед.	Группа контроля	Группа исслед.
Среднее	3,43	3,644	3,586	3,536	1,594	1,554	1,618	1,58
Дисперсия	0,2533	0,30523	0,31078	0,23873	0,02483	0,01848	0,01582	0,01305
Наблюдения	5	5	5	5	5	5	5	5
Корреляция Пирсона	-0,05503		0,120529		-0,6615		-0,42976	
Гипотетическая разность средних	0		0		0		0	
df	4		4		4		4	
t-статистика	-0,62344		0,160731		0,334146		0,418518	
P(T<=t) одностороннее	0,283392		0,440048		0,377527		0,348531	
t критическое одностороннее	2,131846		2,131846		2,131846		2,131846	
P(T<=t) двухстороннее	0,566785		0,880096		0,755054		0,697062	
t критическое двухстороннее	2,776451		2,776451		2,776451		2,776451	

Таблица 12

Парный двухвыборочный t-тест для средних динамики контрольной и исследовательской групп изменений показателей липидного обмена при лечении МНФК «Гринизация»

	Группа исследования				Группа контроля			
	ЛПНП до лечения	ЛПНП после лечения	ЛПВП до лечения	ЛПВП после лечения	ЛПНП до лечения	ЛПНП после лечения	ЛПВП до лечения	ЛПВП после лечения
Среднее	3,976	3,502	1,69	1,756	3,106	3,124	1,706	1,721
Дисперсия	0,452182	0,69544	0,005778	0,00636	0,46836	0,455404	0,033093	0,042299
Наблюдения	10	10	10	10	10	10	10	10
Корреляция Пирсона	0,8622		0,899974		0,94626		0,984003	
Гипотетическая разность средних	0		0		0		0	
df	9		9		9		9	
t-статистика	3,526853		-5,9591		-0,25525		-1,13031	
P(T<=t) одностороннее	0,003223		0,000106		0,402133		0,143784	
t критическое одностороннее	1,833114		1,833114		1,833114		1,833114	
P(T<=t) двухстороннее	0,006446		0,000213		0,804266		0,287567	
t критическое двухстороннее	2,262159		2,262159		2,262159		2,262159	

Таблица 12а

Парный двухвыборочный t-тест для средних динамики контрольной и исследовательской групп изменений показателей липидного обмена у больных диабетом при лечении МНФК «Гринизация»

	Группа исследования				Группа контроля			
	ЛПНП до лечения	ЛПНП после лечения	ЛПВП до лечения	ЛПВП после лечения	ЛПНП до лечения	ЛПНП после лечения	ЛПВП до лечения	ЛПВП после лечения
Среднее	3,644	3,536	1,554	1,58	3,43	3,586	1,594	1,618
Дисперсия	0,30523	0,23873	0,01848	0,01305	0,2533	0,31078	0,02483	0,01582
Наблюдения	5	5	5	5	5	5	5	5
Корреляция Пирсона	0,766634		0,978785		0,988339		0,942761	
Гипотетическая разность средних	0		0		0		0	
df	4		4		4		4	
t-статистика	0,669607		-1,72949		-3,58266		-0,93704	
P(T<=t) одностороннее	0,269888		0,079388		0,011556		0,200894	
t критическое одностороннее	2,131846		2,131846		2,131846		2,131846	
P(T<=t) двухстороннее	0,539777		0,158776		0,023113		0,401788	
t критическое двухстороннее	2,776451		2,776451		2,776451		2,776451	

Данные, представленные в табл. 5 –12 свидетельствуют о достоверном гиполипидемическом эффекте МНФК по всем исследуемым параметрам липидограммы.

Инсулинорезистентность повышает уровень инсулина плазмы, который, в свою очередь, находится в прямой связи с увеличением уровня катехоламинов и играет важную роль в патогенезе АГ за счет симпатической стимуляции сердца, сосудов и почек [46].

Инсулинорезистентность способствует развитию АГ преимущественно через активацию симпатoadреналовой системы, а увеличение фильтрации глюкозы клубочками почек приводит к усилению обратного всасывания глюкозы вместе с натрием в проксимальных канальцах нефрона [47]. Одним из значимых диагностических показателей нарушения функции почек при метаболическом синдроме является уровень микроальбуминурии.

**Таблица 13**

Изменение микроальбуминурии у больных гипертонической болезнью в сочетании с метаболическим синдромом при применении МНФК «Гринизация».

<b>Микроальбуминурия</b>	<b>Больные принимавшие базовую терапию и МНФК</b>	<b>Больные принимавшие только базовую терапию</b>
Без изменений	10 %	20 %
Нормализация	60 %	20 %
Улучшение	30 %	60 %
Ухудшение	-	-

Представленные данные убедительно свидетельствуют о значительном улучшении работы почек у больных, получавших МНФК. У контрольной группы больных применение только базовой терапии нормализация почечной функции была не столь значительной. На фоне улучшения липидного и углеводного метаболизма отмечалось выраженное снижение исходно повышенного показателя микроальбуминурии.

Важную роль в развитии и прогрессировании инсулинорезистентности играет сама висцеральная жировая ткань. Экспериментальные и клинические исследования с использованием клэмп-метода показали прямую зависимость между степенью развития абдоминально-висцеральной жировой ткани и выраженностью инсулинорезистентности. Применение компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволили изучить топографию жировой ткани в абдоминальной области и разделить ее на висцеральную (интраабдоминальную) и подкожную. Удалось подтвердить и взаимосвязь между висцеральной жировой тканью, инсулинорезистентностью и нарушениями метаболизма. Исследования показали, что значительное увеличение массы висцеральной жировой ткани (по данным КТ соответствующее площади 130 см<sup>2</sup>), как правило, сочетается с метаболическими нарушениями [42,48]. тем не менее высокая стоимость КТ и МРТ исследований ограничивает их использование в клинической практике. Установлена четкая корреляция между степенью развития висцеральной жировой ткани и величиной окружности талии (ОТ). Висцеральной жировой ткани, имеющей площадь 130 см<sup>2</sup> как у мужчин, так и женщин в возрасте до 40 лет, соответствует окружность талии  $\leq 100$  см, в возрасте 40-60 лет  $\leq 90$  см. Висцеральная жировая ткань, в отличие от жировой ткани другой локализации, богаче иннервирована, имеет более широкую сеть капилляров и непосредственно сообщается с портальной системой. Висцеральные адипоциты имеют высокую плотность  $\beta$ -адренорецепторов (особенно  $\beta_3$ -типа), кортикостероидных и андрогенных рецепторов и относительно низкую  $\alpha_2$ -адренорецепторов и рецепторов к инсулину. Эти особенности определяют высокую чувствительность висцеральной жировой ткани к липолитическому действию катехоламинов и низкую к антилиполитическому действию инсулина (особенно в постпрандиальный период), обеспечивая хорошую восприимчивость к гормональным

изменениям, часто сопровождающим абдоминальное ожирение. Как показали исследования последних лет, жировая ткань обладает ауто-, пара- и эндокринной функцией и секретирует большое количество веществ, обладающих различными биологическими эффектами, которые могут вызвать развитие сопутствующих ожирению осложнений, в том числе и инсулинорезистентности. Для больных с висцеральным ожирением характерно также сочетание гиперинсулинемии, повышения аполипопротеина В и фракции мелких плотных частиц ЛНП, которое выделяют под названием атерогенной метаболической триады [49]. Исследования Quebec Cardiovascular Study показали, что наличие такой триады увеличивает риск развития сердечно-сосудистых недугов в 20 раз. Маркерами этой триады являются окружность талии >90 см и уровень триглицеридов >2,3 ммоль/л.

Нарушения метаболизма липопротеинов, сопровождающие абдоминальное ожирение, как показали исследования, способствуют раннему развитию ИБС [50,51].

**Таблица 14**

Динамика индекса массы тела (ИМТ) у больных гипертонической болезнью в сочетании с метаболическим синдромом при применении МНФК «Гринизация».

<b>ИМТ</b>	<b>Больные принимавшие базовую терапию и МНФК</b>	<b>Больные принимавшие только базовую терапию</b>
Без изменений	-	60 %
Уменьшение	100 %	10 %
Увеличение	-	30 %

Особенно наглядно действие МНФК проявилось на суммарном показателе нормализации метаболизма – ИМТ. Эффект базовой терапии без МНФК на этот показатель был выражен намного меньше.

Ведущее место в комплексном лечении больных должны занимать мероприятия, направленные на уменьшение массы абдоминально-висцерального жира. Это прежде всего рациональное питание. Рацион составляется с учетом массы тела, возраста, пола, уровня физической активности и пищевых пристрастий больных. Ограничивается потребление жира до 25-30 процентов от суточной нормы калорий (уменьшение поступления насыщенных жиров до 8-10 процентов от общего количества жира, полиненасыщенных менее 10 процентов, мононенасыщенных 15 процентов от нормы потребления жира). Снижение потребления холестерина до 250 мг в сутки. Ограничение потребления быстроусвояемых углеводов. Введение в рацион большого количества пищевых волокон. Таким требованиям и отвечают продукты МНФК «Гринизация». При этом необходимы также снижение потребления алкоголя, отказ от курения, увеличение физической активности. Без соблюдения всех условий эффективность лечения препаратами базовой терапии и применения МНФК «Гринизация» снижаются. Снижение массы тела на 10-15 процентов от исходной сопровождается уменьшением массы висцеральной жировой ткани. Это, как правило, приводит к улучшению чувствительности к инсулину, уменьшению системной гиперинсулинемии, улучшению показателей липидного и углеводного обменов, снижению артериального давления.

В соответствии с последними эпидемиологическими исследованиями, выявление сверхнормального уровня мочевой кислоты в плазме крови (гиперурикемии) составляет в среднем 2-12% (до 25%) в мировой популяции. Отмечается стабильное возрастание этого показателя и «омоложения» популяции больных подагрой. Хорошо известно, что на протяжении продолжительного времени до появления суставного синдрома или патогномичных для подагры тофусов у больных с нарушением обмена пуриновых нуклеотидов имеет место «асимптомное» увеличение содержания МК в плазме крови. Сегодня уже не имеет никаких сомнений в том, что описанный Reaven еще 1988 года метаболический синдром не ограничивается лишь компонентами, которые составляют так называемый фатальный квартет, – резистентность к инсулину с развитием сахарного диабета (СД) 2 типа,

абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия (АГ) и атерогенная дислипидемия. Много исследователей подчеркивали частое объединение гиперурикемии из указанными составными синдрома Х. При этом гиперурикемии отводится не только роль фактора – детектора метаболического синдрома. Так же гиперурикемия не может рассматриваться как нейтральный маркер течения многих процессов, которые влияют на продолжительность жизни, в организме этих больных, а является важным фактором, который формирует прогноз у пациентов с метаболическим синдромом. В многочисленных исследованиях доказано, что повышение уровня МК в плазме крови может предшествовать появлению АГ у практически здоровых лиц. Также выявлена четкая ассоциация гиперурикемии и АГ. Так, гиперурикемия зафиксирована у 25% пациентов АГ до назначения лечения, у 50% больных, которые получали диуретики, и у 75% пациентов со злокачественной АГ. Schmidt и соавт. обнаружили, что гиперурикемия чаще возникает у лиц с АГ (20,1%), чем у лиц с нормальным артериальным давлением (АО; 6,7%). Кроме того, АГ чаще проявляется у лиц с гиперурикемией (60,7%), чем с нормальным уровнем МК в плазме крови (30,5%). За данными проспективного наблюдения (г. Окинава, Япония), которое проводилось на протяжении 3 лет у 4489 лиц обоих полов с нормальным исходным АО, АГ развилась в большем количестве у пациентов с гиперурикемией сравнительно с лицами с нормальным уровнем МК: соответственно в 8,6 и 6,0% мужчин и в 11,4 и 5,1% женщин. Важно, что риск развития АГ при гиперурикемии не зависел от таких факторов, как возраст, семейный анамнез АГ, алкоголизм, курение, ожирение, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности, СД и т.п.. В случае наличия АГ повышение концентрации МК в плазме крови также достоверно приводит к увеличению риска развития сердечно-сосудистых событий. В одном из последних исследований выявлено, что повышенный уровень МК у лиц с эссенциальной гипертензией ассоциируется с более быстрым и выраженным возможным поражением органов-мишеней, в частности гипертрофией левого желудочка, уплотнением стенок артерий (определяли ультрасонографично по индексу массы левого желудочка и толщины комплекса интима-медиа) а также микроальбуминурией.

**Таблица 15**

Изменение биохимических показателей больных с гипертонической болезнью в сочетании с метаболическим синдромом при лечении МНФК «Гринизация»

№ п/п	Группа исследования		Группа контроля	
	МК до лечения	МК после лечения	МК до лечения	МК после лечения
1	367,4	498,6	190,8	140,9
2	437	395,8	205,9	136,8
3	257,1	489,8	146,6	133,6
4	781,5	479,8	124,6	133,2
5	580,4	477	246,9	256,3
6	126,04	97,07	213,3	135,5
7	555,6	405,6	276	282
8	185,2	123,7	358,3	513
9	356	135,85	300,5	302,8
10	480	420	382,01	515,7

Таблица 15а

Изменение биохимических показателей у больных диабетом  
при лечении МНФК «Гринизация»

№ п/п	Группа исследования		Группа контроля	
	МК до лечения	МК после лечения	МК до лечения	МК после ле- чения
1	290	320	810	730
2	460	480	450	480
3	460	480	500	510
4	620	580	810	680
5	520	560	610	580

Таблица 16

Описательная статистика изменений биохимических показателей больных с гипертониче-  
ской болезнью в сочетании с метаболическим синдромом  
при лечении МНФК «Гринизация»

	Группа исследования		Группа контроля	
	МК до лечения	МК после лечения	МК до лечения	МК по- сле лече- ния
Среднее	412,624	352,322	244,491	254,98
Стандартная ошибка	62,63522	52,24766	26,93634	48,11878
Медиана	402,2	412,8	230,1	198,6
Стандартное откло- нение	198,07	165,2216	85,18017	152,1649
Дисперсия выборки	39231,71	27298,18	7255,662	23154,17
Экссесс	-0,11834	-1,25634	-0,83133	-0,24232
Асимметричность	0,336429	-0,87587	0,309638	1,048345
Интервал	655,46	401,53	257,41	382,5
Минимум	126,04	97,07	124,6	133,2
Максимум	781,5	498,6	382,01	515,7
Сумма	4126,24	3523,22	2444,91	2549,8
Счет	10	10	10	10

Таблица 16а

Описательная статистика изменений биохимических показателей у больных диабетом при лечении МНФК «Гринизация»

	Группа исследования		Группа контроля	
	МК до лечения	МК после лечения	МК до лечения	МК после лечения
Среднее	470	484	636	596
Стандартная ошибка	53,66563	45,78209	75,60423	48,02083
Медиана	460	480	610	580
Стандартное отклонение	120	102,3719	169,0562	107,3778
Дисперсия выборки	14400	10480	28580	11530
Экссесс	1,417679	1,579453	-2,83863	-2,28284
Асимметричность	-0,56279	-1,19904	0,135234	0,268483
Интервал	330	260	360	250
Минимум	290	320	450	480
Максимум	620	580	810	730
Сумма	2350	2420	3180	2980
Счет	5	5	5	5

Таблица 17

Парный двухвыборочный t-тест для средних контрольной и исследовательской групп изменений биохимических показателей больных с гипертонической болезнью в сочетании с метаболическим синдромом при лечении МНФК «Гринизация»

	МК до лечения		МК после лечения	
	Группа контроля	Группа исследования	Группа контроля	Группа исследования
Среднее	244,491	412,624	254,98	352,322
Дисперсия	7255,662	39231,71	23154,17	27298,18
Наблюдения	10	10	10	10
Корреляция Пирсона	-0,22032		-0,32541	
Гипотетическая разность средних	0		0	
df	9		9	
t-статистика	-2,28966		-1,19087	
P(T<=t) одностороннее	0,0239		0,132082	
t критическое одностороннее	1,833114		1,833114	
P(T<=t) двухстороннее	0,047801		0,264165	
t критическое двухстороннее	2,262159		2,262159	

Таблица 17а

Парный двухвыборочный t-тест для средних контрольной и исследовательской групп изменений биохимических показателей у больных диабетом при лечении МНФК «Гринизация»

	МК до лечения		МК после лечения	
	Группа контроля	Группа исследования	Группа контроля	Группа исследования
Среднее	636	470	596	484
Дисперсия	28580	14400	11530	10480
Наблюдения	5	5	5	5
Корреляция Пирсона	-0,04067		-0,32568	
Гипотетическая разность средних	0		0	
df	4		4	
t-статистика	1,757032		1,46634	
P(T<=t) одностороннее	0,076874		0,108221	
t критическое одностороннее	2,131846		2,131846	
P(T<=t) двухстороннее	0,153749		0,216441	
t критическое двухстороннее	2,776451		2,776451	

Таблица 18

Парный двухвыборочный t-тест для средних динамики контрольной и исследовательской групп изменений биохимических показателей больных с гипертонической болезнью в сочетании с метаболическим синдромом при лечении МНФК «Гринизация»

	Группа контроля		Группа исследования	
	МК до лечения	МК после лечения	МК до лечения	МК после лечения
Среднее	244,491	254,98	412,624	352,322
Дисперсия	7255,662	23154,17	39231,71	27298,18
Наблюдения	10	10	10	10
Корреляция Пирсона	0,939939		0,647084	
Гипотетическая разность средних	0		0	
df	9		9	
t-статистика	-0,42665		1,226379	
P(T<=t) одностороннее	0,339828		0,125587	
t критическое одностороннее	1,833114		1,833114	
P(T<=t) двухстороннее	0,679656		0,251173	
t критическое двухстороннее	2,262159		2,262159	

Таблица 18а

Парный двухвыборочный t-тест для средних динамики контрольной и исследовательской групп изменений биохимических показателей у больных диабетом при лечении МНФК «Гринизация»

	Группа контроля		Группа исследования	
	МК до лечения	МК после лечения	МК до лечения	МК после лечения
Среднее	636	596	470	484
Дисперсия	28580	11530	14400	10480
Наблюдения	5	5	5	5
Корреляция Пирсона	0,986344		0,972761	
Гипотетическая разность средних	0		0	
df	4		4	
t-статистика	1,363989		-1	
P(T<=t) одностороннее	0,12214		0,18695	
t критическое одностороннее	2,131846		2,131846	
P(T<=t) двухстороннее	0,24428		0,373901	
t критическое двухстороннее	2,776451		2,776451	

В настоящее время имеется достаточное число работ о значительной роли в патогенезе многих заболеваний экзо - и эндогенной интоксикации, что связано с экологическим неблагополучием, которое приводит к развитию так называемой экзотоксической патологии и изменению реактивности организма. Эндогенная интоксикация (ЭИ) может как сопровождать самые разные виды заболеваний, так и выступать в качестве самостоятельного синдрома [52]. Усугубление тяжести заболевания, его торпидное течение закономерно отмечаются на фоне разбалансированности биохимического и иммунологического гомеостаза вследствие нарушения процессов пролиферации, повреждения клеточных мембран и изменения их проницаемости, накопления в крови ЦИК и др. [53, 54]. Изучение системы крови, метаболизма, нейроэндокринной регуляций и иммунитета у пациентов в состоянии хронической интоксикации обнаруживает сдвиги гомеостаза, характерные для хронического стресса с соответствующим снижением резистентности организма. Попадающие в организм соединения и внутренние метаболиты подвергаются детоксикации. В начале процесса токсины и метаболиты поступают в кровь, лимфу, интерстициальную жидкость и распространяются из патологического очага (воспаление, травмированные ткани, опухоли и т. д.). Если защитные системы организма в состоянии обезвредить эти вещества, клинической симптоматики может и не возникнуть, хотя при любом патологическом состоянии, возможно, существует скрытый или транзиторный эндотоксикоз - так называемая нулевая стадия. При декомпенсации защитных и регуляторных систем - выделительной, детоксикационной (микросомального окисления, конъюгации), мононуклеарно - макрофагальный, начинается накопление эндогенных токсинов в организме - стадия накопления продуктов первичного аффекта. При ЭИ наблюдаются выраженные изменения иммунного статуса, проявляющиеся, как правило, иммунодепрессией [55, 56]. Ключевую роль в развитии синдрома играют активированные нейтрофилы [57, 58] и медиаторы различных типов.

Роль иммунной системы в развитии метаболических нарушений только начинает изучаться. Однако известно, что медиаторы иммунной системы активно принимают участие в регуляции метаболизма. Наиболее изученными на сегодняшний день являются фактор некроза опухоли-а (ФНО-а) и лептин. Многие исследователи рассматривают ФНО-а, как медиатор инсулинорезистентности при ожирении [59]. Экспрессия ФНО-а более всего выражена в адипоцитах висцеральной жировой ткани. ФНО-а снижает активность тирозинкиназы инсулинового рецептора и фосфорилирование тирозина субстрата инсулинового рецептора, а также тормозит экспрессию внутриклеточных переносчиков глюкозы GLUT-4 в мышечной и жировой ткани [60]. Как показано *in vivo*, ФНО-а может действовать в синергизме с другими цитокинами, секретируемыми адипоцитами - интерлейкинами-1 и 6, а также стимулировать секрецию лептина. Таким образом, состояние иммунной системы также имеет диагностическое значение при МС и ГБ.

**Таблица 19**

Показатели периферической крови (M±m)	
Категории	Ожирение
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	3,1±0,43
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	4,9±0,7
Эозинофилы, %	2,51±0,14
П/ядерные нейтрофилы, %	2,14±0,74
С/ядерные нейтрофилы, %	68,0±2,3
Моноциты, %	5,5±0,32
Лимфоциты, %	31,3±1,3
Индекс интоксикации	1,0±0,06
ЛМИ	0,8±0,05
Абсолютное кол-во лимфоцитов	1637±6,4

Применение МНФК «Гринизация» приводит к более эффективной нормализации иммунологических показателей у больных гипертонической болезнью в сочетании с метаболическим синдромом чем у больных получавших только базовую терапию. После приема МНФК улучшается соотношение CD4/CD8 (иммунологический индекс), увеличивается функциональная активность Т-лимфоцитов, функция антигенной презентации, оцениваемая по экспрессии CD HLA-DR. В некоторых случаях, при сниженном исходном уровне, у больных, принимавших МНФК увеличивалось количество В-лимфоцитов, отвечающих за гуморальный иммунитет. Отмечалась и позитивная динамика рецептора эндотоксина – CD14.

**Таблица 20**

Эффективность иммуномодулирующего воздействия МНФК «Гринизация» у больных гипертонической болезнью в сочетании с метаболическим синдромом, изменения иммунограммы после лечения.

Больные, принимавшие МНФК		Контрольная группа больных	
Без изменений	- 0	Без изменений	- 40%
Улучшение	- 100%	Улучшение	-40%
Ухудшение	- 0	Ухудшение	- 20%

Таблица 20а

Эффективность иммуномодулирующего воздействия МНФК «Гринизация» у больных гипертонической болезнью в сочетании с диабетом II типа, изменения иммунограммы после лечения.

Больные, принимавшие МНФК		Контрольная группа больных	
Без изменений	- 20%	Без изменений	- 40%
Улучшение	- 80%	Улучшение	- 40%
Ухудшение	- 0	Ухудшение	- 20%

Таким образом, улучшение метаболических показателей углеводного и липидного обмена отразилось на функциональном состоянии и количестве иммунокомпетентных клеток организма больных, что определяет иммунокорректирующий эффект МНФК.

Концепция апоптоза как явления "запрограммированной" гибели клеток приобретает в последнее время все больше фактов и вариантов как доказательств базового вопроса современной медицины. Термин "апоптоз" впервые был предложен в 1972 г. для обозначения генетически обусловленного процесса разрушения клетки, которое характеризуется ее сжатием, агрегацией хроматина и деструкцией клеточного ядра. Апоптоз рассматривается как естественный биологический механизм, который оказывает содействие ликвидации "ненужных" клеток и тканей. Биологическая "цель" этого явления состоит в удалении нежелательных клеток в процессе индивидуального развития, при защитных реакциях, старении. Физиологическое назначение апоптоза состоит из селекции разновидностей и качества клеток внутри популяции, в том числе удалении клеток с генетическими дефектами. Закономерный характер апоптозных реакций прослеживается как на субклеточном уровне (митоптоз - ликвидация митохондрий), так и в целом организме - в процессе индивидуального развития, когда наблюдаются регрессия рудиментарных органов, перестройка клеточного пула при росте и дифференцировании тканей. В "нормальной" ткани механизмы апоптоза находятся под регулируемым генетическим контролем [69, 75, 76, 77]. Однако, кроме общебиологического (общефизиологического) значения, это явление оказывается значимым в процессах онкообразования, аутоиммунных патологиях, вирусных инфекциях, сердечно-сосудистых заболеваниях [68, 69, 70, 72, 78]. Признаки апоптоза оказываются также при разных формах сердечно-сосудистых патологий: дисфункции эндотелия, "чрезмерном" напряжении сосудистой стенки, ишемических и реперфузионных нарушениях, атеросклеротических изменениях, инфаркте миокарда, ишемическом инсульте и др. Известно также, что при кардиоваскулярных заболеваниях, которые сочетаются с диабетом, в миоцитах и эндотелиоцитах оказываются активированные апоптозные продукты. Недавно были опубликованные клинические результаты, согласно которым определенные белки апоптозного каскада могут быть использованы как маркеры повреждения миокарда при ИБС. Физиологически активные пептиды (ангиотензин II, эндотелин-1, брадикинин, адреномедуллин и натрийуретический фактор) вносят свой "вклад" в развитие процессов, связанных с дисфункцией эндотелия и развитием клеточного апоптоза. Очевидно, немаловажная роль принадлежит также нейротрофическим ростовым полипептидам (фактору роста опухолей, трансформирующему ростовому фактору, фактору роста фибробластов, эндотелиальному фактору роста сосудов, инсулиноподобному фактору роста и др.), а также специфическим белкам клеточной адгезии и мембранного взаимодействия - интегринам и селектинам. Регуляторные пептиды и нейротрофические ростовые факторы могут выполнять функцию как проапоптотических (провоцирующих), так и антиапоптотических агентов при кардиоваскулярной патологии. Их соотношение играет ключевую роль в стадийном формировании необратимых повреждений миоцитов, эндотелиальных и васкулярных клеток и превращение патологии в глобальный фенотипический процесс. Таким образом, апоптоз есть многофакторным суммарным процессом, который отображает результат взаимодействия многих регуляторных веществ [61, 64,

65, 66, 73]. Как известно, патология "гипертонического сердца" сопровождается гипертрофией левого желудочка, который ведет к ремоделированию миокарда, недостаточной васкуляризации, фиброзу, уменьшению числа функционирующих кардиомиоцитов и сократительной способности сердца в целом. За все эти явления ответственны апоптозные процессы, спровоцированные хронической ишемией и перегрузкой больного сердца. Исследования последнего периода показывают, что апоптозная гибель кардиомиоцитов служит решающим фактором в переходе к компенсаторной гипертрофии и нарушению насосной функции сердца при артериальной гипертензии. Условия, которые провоцируют экспрессию химических механизмов апоптоза в "перегруженном" сердце, включают чрезмерное механическое напряжение миоцитов, гипоксию и окислительный стресс, активацию нейрогуморальных факторов и цитокинов. Все эти явления соединены между собою и составляют звенья единого патогенетического процесса. В особенности значимы исследования, связанные с ангиотензином II и образующим его ферментом АПФ. Исследования роли ангиотензина II в механизмах окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции логически привели к рассмотрению роли этого пептида в индукции апоптоза кардиальных, васкулярных и эндотелиальных клеток. Принципиальным оказывается вывод, в котором повышенный уровень ангиотензина II соединен с активностью некротического и трансформирующего ростовых факторов, а также специфических апоптозных белков (bcl-2, p53), особых ферментов (каспаз), каскадная динамика которых приводит к деградации молекулы ДНК на фрагменты и следующей "запрограммированной" гибели клетки. Проапоптозный, патогенетичный, эффект ангиотензина II может быть заблокирован использованием соответствующих препаратов [ 65, 79]. Апоптоз - базовый биохимический механизм неврологических, кардиоваскулярных, онкологических и других патологий. Последующие работы и исследования специфической роли апоптоза представят новые возможности диагностики и терапии сердечно-сосудистых заболеваний [61, 63, 64, 74, 78 ]. Стремительно накапливаются данные о ключевой роли апоптотической гибели клеток при самых различных заболеваниях [68,69]. Сегодня нет сомнений в том, что биологическая и патофизиологическая роль апоптоза столь же велика, как и в случае некротической гибели клеток. Апоптоз – многоэтапный процесс. Первый этап – прием сигнала, предвестника гибели в виде информации, поступающей к клетке извне или возникающей в недрах самой клетки. Сигнал воспринимается рецептором и подвергается анализу. Далее через рецепторы или их сочетания полученный сигнал последовательно передается молекулам-посредникам (мессенджерам) различного порядка и в конечном итоге достигает ядра, где и происходит включение программы клеточного самоубийства путем активации летальных и/или репрессии антилетальных генов. Во многих ведущих лабораториях мира проводятся исследования с целью изучения механизмов активации или угнетения апоптоза, его временного и пространственного распространения в клеточной популяции ткани. Выясняются индукторы, супрессоры и исполнители программы апоптоза, а также возможные пути влияния на этот процесс, и, прежде всего, его торможения, с целью повышения жизнеспособности клеток. Тот факт, что апоптоз есть физиологическим процессом клеточной гибели и имеет обратные этапы, разрешает рассматривать вопрос о возможной коррекции апоптоза. В то время, как некроз представляет собой необратимую гибель клеток, смерть в результате апоптоза на определенных этапах может быть задержана или предупреждена.

Наоборот, угнетение апоптоза, согласно современной теории онкогенеза, есть основным фактором возникновения опухолей. Снижения апоптоза обеспечивает жизнедеятельность аутореактивных клонов при аутоиммунных состояниях, а также при заболеваниях с наличием аллергического компонента [64, 65, 66, 67, 68]. Поэтому, возможность влияния на процесс апоптоза - как активацию, так и угнетение, являются актуальной для медицинской теории и практики.

По нашей новой концепции именно апоптоз клеток сердечно-сосудистой системы есть одним из основных фундаментальных механизмов развития патологических процессов, таких как внезапная сердечная смерть, инфаркт миокарда, при невыраженной, но

продолжительному действию патогенных факторов, таких как хронический стресс. Прогноз хода заболевания направления зависит от силы стресса, формирования энергодефицита, интенсивности апоптоза кардиомиоцитов. Классическая диагностика инфаркта миокарда и выявление группы риска базируется на выявлении зон и маркеров только одного вида смерти - некроза. То есть, идет констатация уже необратимой клеточной смерти. Вместе с тем, за современными представлениями некроз не всегда может быть морфологической основой и причиной болезни. В случаях, когда в основе развития патологии лежит апоптоз, или ранние стадии некроза, эти методы не могут быть информативными. А такие случаи уже описаны при инфаркте миокарда, атеросклерозе, сердечной недостаточности, инсульте, гипертонии, внезапной смерти. Знания всех механизмов развития повреждения миокарда и сосудов разрешают не только правильно поставить диагноз заболеваний, а и раньше времени предупредить их дальнейшее прогрессирование.

Апоптоз лежит в основе ранних, клинически и лабораторно не выявляемых этапов развития или обострения патологических процессов. Хотя апоптоз является генетически запрограммированным видом клеточной смерти, своевременная диагностика поможет его приостановить - значить спасти и продлить жизни человека. Нужно отметить, что процесс апоптоза имеет индивидуальный характер у каждого больного и подчиненный фундаментальному закону золотого сечения. В норме отношения функциональной активности клеток к их резерву отвечает значению золотого сечения. При истощении резерва клетки развивается ее апоптоз. В наших экспериментальных и клинических исследованиях была показанная информативность изучения апоптозного индекса, который показывает не только соответствие работы клеток их потенциальным возможностям, а и направление изменений метаболизма в целом организме, то есть имеет диагностическое и прогностическое значения.

Известно, что мембрана клетки имеет асимметричное строение. Одним из ранних "маркеров" апоптических изменений эукариотических клеток служит утрата асимметрии плазматической мембраны, вызванная перемещением на ее внешнюю сторону мембранного фосфолипида — фосфатидилсерина [65]. Установлено, что такое изменение можно выявлять с помощью белка аннексина V, который связывается с фосфатидилсерином с высокой степенью сродства [65]. Предложено использовать конъюгат аннексина V в сочетании с пропидий иодидом при проведении проточной цитофлуометрии [62].

Проведенный сравнительный анализ критериев эффективности оцениваемой методики позволил выявить, что после применения мультинутриентной функциональной композиции «GRINIZATION» в течение 30 дней у наблюдаемых больных улучшились показатели иммунограммы – количество и функциональная активность Т-лимфоцитов, что может быть связанным со снижением уровня апоптоза иммунокомпетентных клеток, повышенного до начала исследования.

Таблица 21

Изменение ИИА при лечении МНФК «Гринизация»

№ п/п	Группа исследования		Группа контроля	
	ИИА до лечения	ИИА после лечения	ИИА до лечения	ИИА после лечения
1	1,256	0,813	0,904	0,969
2	1,036	0,803	0,897	0,882
3	0,827	0,676	0,917	0,832
4	0,821	0,72	0,827	0,796
5	0,82	0,681	0,843	0,906
6	0,925	0,861	0,824	0,901
7	0,905	0,795	0,632	0,83
8	0,94	0,75	0,687	0,694
9	0,8	0,691	0,864	0,889
10	0,964	0,801	0,598	0,636

Таблица 21а

Изменение ИИА у больных диабетом при лечении МНФК «Гринизация»

№ п/п	Группа исследования		Группа контроля	
	ИИА до лечения	ИИА после лечения	ИИА до лечения	ИИА после лечения
1	0,879	0,698	0,845	0,734
2	0,804	0,712	0,928	0,71
3	0,779	0,978	0,897	0,768
4	1,036	0,797	0,987	0,842
5	0,907	0,727	0,921	0,846

Таблица 22

Описательная статистика изменений ИИА при лечении МНФК «Гринизация»

	Группа исследования		Группа контроля	
	ИИА до лечения	ИИА после лечения	ИИА до лечения	ИИА после лечения
Среднее	0,9294	0,7591	0,7993	0,8335
Стандартная ошибка	0,043577	0,020416	0,036962	0,032231
Медиана	0,915	0,7725	0,835	0,857
Стандартное отклонение	0,137802	0,064563	0,116884	0,101922
Дисперсия выборки	0,018989	0,004168	0,013662	0,010388
Экссесс	3,033087	-1,40668	-0,81978	0,317927
Асимметричность	1,605742	-0,00386	-0,8832	-0,91953
Интервал	0,456	0,185	0,319	0,333
Минимум	0,8	0,676	0,598	0,636
Максимум	1,256	0,861	0,917	0,969
Сумма	9,294	7,591	7,993	8,335
Счет	10	10	10	10

Таблица 22а

Описательная статистика изменений ИИА у больных диабетом при лечении МНФК «Гринизация»

	Группа исследования		Группа контроля	
	ИИА до лечения	ИИА после лечения	ИИА до лечения	ИИА после лечения
Среднее	0,881	0,7824	0,9156	0,78
Стандартная ошибка	0,045298	0,051779	0,023034	0,027713
Медиана	0,879	0,727	0,921	0,768
Стандартное отклонение	0,101289	0,115781	0,051505	0,061968
Дисперсия выборки	0,01026	0,013405	0,002653	0,00384
Экссесс	0,562988	2,771646	1,054764	-2,72222
Асимметричность	0,891612	1,709125	0,023566	0,146666
Интервал	0,257	0,28	0,142	0,136
Минимум	0,779	0,698	0,845	0,71
Максимум	1,036	0,978	0,987	0,846
Сумма	4,405	3,912	4,578	3,9
Счет	5	5	5	5

Таблица 23

Парный двухвыборочный t-тест для средних контрольной и исследовательской групп изменений ИИА при лечении МНФК «Гринизация»

	ИИА до лечения		ИИА после лечения	
	Группа контроля	Группа исследования	Группа контроля	Группа исследования
Среднее	0,7993	0,9294	0,8335	0,7591
Дисперсия	0,013662	0,018989	0,010388	0,004168
Наблюдения	10	10	10	10
Корреляция Пирсона	0,084297		0,022432	
Гипотетическая разность средних	0		0	
df	9		9	
t-статистика	-2,37784		1,970133	
P(T<=t) одностороннее	0,020687		0,040162	
t критическое одностороннее	1,833114		1,833114	
P(T<=t) двухстороннее	0,041374		0,080325	
t критическое двухстороннее	2,262159		2,262159	

Таблица 23а

Парный двухвыборочный t-тест для средних контрольной и исследовательской групп изменений ИИА у больных диабетом при лечении МНФК «Гринизация»

	ИИА до лечения		ИИА после лечения	
	Группа контроля	Группа исследования	Группа контроля	Группа исследования
Среднее	0,9156	0,881	0,78	0,7824
Дисперсия	0,002653	0,01026	0,00384	0,013405
Наблюдения	5	5	5	5
Корреляция Пирсона	0,588995		0,129343	
Гипотетическая разность средних	0		0	
df	4		4	
t-статистика	0,940523		-0,04326	
P(T<=t) одностороннее	0,2001		0,483784	
t критическое одностороннее	2,131846		2,131846	
P(T<=t) двухстороннее	0,400201		0,967568	
t критическое двухстороннее	2,776451		2,776451	

Таблица 24

Парный двухвыборочный t-тест для средних динамики контрольной и исследовательской групп изменений ИИА при лечении МНФК «Гринизация»

	Группа контроля		Группа исследования	
	ИИА до лечения	ИИА после лечения	ИИА до лечения	ИИА после лечения
Среднее	0,7993	0,8335	0,9294	0,7591
Дисперсия	0,013662	0,010388	0,018989	0,004168
Наблюдения	10	10	10	10
Корреляция Пирсона	0,766152		0,654622	
Гипотетическая разность средних	0		0	
df	9		9	
t-статистика	-1,42063		5,019786	
P(T<=t) одностороннее	0,094565		0,00036	
t критическое одностороннее	1,833114		1,833114	
P(T<=t) двухстороннее	0,18913		0,000719	
t критическое двухстороннее	2,262159		2,262159	

Таблица 24а

Парный двухвыборочный t-тест для средних динамики контрольной и исследовательской групп изменений ИИА у больных диабетом при лечении МНФК «Гринизация»

	Группа контроля		Группа исследования	
	ИИА до лечения	ИИА после лечения	ИИА до лечения	ИИА после лечения
Среднее	0,9156	0,78	0,881	0,7824
Дисперсия	0,002653	0,00384	0,01026	0,013405
Наблюдения	5	5	5	5
Корреляция Пирсона	0,578537		-0,28862	
Гипотетическая разность средних	0		0	
df	4		4	
t-статистика	5,730351		1,263806	
P(T<=t) одностороннее	0,002296		0,137467	
t критическое одностороннее	2,131846		2,131846	
P(T<=t) двухстороннее	0,004592		0,274934	
t критическое двухстороннее	2,776451		2,776451	

Таблица 25

Изменение показателей апоптоза МНК у больных гипертонической болезнью в сочетании с метаболическим синдромом при применении МНФК «Гринизация»

Показатели апоптоза	Больные принимавшие базовую терапию и МНФК			Больные принимавшие только базовую терапию		
	Сниж.	Без изм.	Увел.	Сниж.	Без изм.	Увел.
Спонтанный апоптоз	80 %	10 %	10 %	30 %	40 %	30 %
Индукционный апоптоз	80 %	10 %	10 %	30 %	40 %	30 %
Индекс индукции апоптоза	90 %	10 %	-	20 %	30 %	60 %

Таблица 25а

Изменение показателей апоптоза МНК у больных диабетом при применении МНФК «Гринизация».

Показатели апоптоза	Больные принимавшие базовую терапию и МНФК			Больные принимавшие только базовую терапию		
	Сниж.	Без изм.	Увел.	Сниж.	Без изм.	Увел.
Спонтанный апоптоз	80 %	0 %	20 %	80 %	0 %	20 %
Индукционный апоптоз	40 %	0 %	60 %	40 %	20 %	40 %
Индекс индукции апоптоза	80 %	0 %	20 %	60 %	20 %	20 %

Абсолютные значения апоптоза мононуклеаров после проведения антигипертензивного лечения снижались почти у всех больных, хотя более выражено - в группе, получавших МНФК. Показатель индекса индукции апоптоза мононуклеарных клеток крови, отражающий уровень жизнеспособности клетки, ее функциональный резерв, у больных,

принимавших МНФК «GRINIZATION», существенно улучшался. У больных с метаболическим синдромом контрольной группы этот показатель в основном ухудшился, что может свидетельствовать о снижении клеточных резервов у этих больных и большего напряжения работы клеток - высокой цены адаптации для достижения лечебного эффекта, что в дальнейшем может привести к истощению резервных возможностей клеток и соответствующим клиническим проявлениям. При приеме МНФК только в одном случае наблюдалось увеличение апоптоза, но без изменения ИИА. В данном случае возможно влияние гормонального либо инфекционного или паразитарного фактора, что требует дополнительного исследования. Эффект улучшения жизнеспособности клеток при назначении МНФК можно связать со снижением инсулинорезистентности, что отражается на состоянии генома от которого, как известно, зависит процесс апоптоза. Для более подробных заключений нужно продолжить изучение механизма действия МНФК на апоптоз. Таким образом, после приема МНФК «Гринизация» наблюдался иммунокорректирующий и цитопротекторный, антиапоптозный эффект.

## Заключение

Использование адекватной нутриционной терапии обеспечивает коррекцию ключевых звеньев метаболизма, нарушенных в результате патологического процесса, формирование адаптации и компенсации нарушенных функций, нормализацию нарушенного обмена веществ, иммуномодулирующий, антиоксидантный и другие эффекты питания. Применение полного перорального питания МНФК «Гринизация» способствует повышению клинической эффективности лечения пациентов с сопутствующим МС за счет уменьшения инсулинорезистентности, нормализации ряда гомеостатических показателей, в том числе углеводного и липидного обмена, и обеспечивает значимое приращение интегрального показателя – качества жизни пациентов. Высокую клиническую и метаболическую эффективность показало совместное использование МНФК «Гринизация» в сочетании с интенсивной медикаментозной терапией. Наиболее показанным в этом случае является применение МНФК «Гринизация» у пациентов с сахарным диабетом, гиперурикемией, и тем более с выраженным метаболическим синдромом.

При отсутствии деструктивных осложнений язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, обострения хронического панкреатита диетические мероприятия должны органично сочетаться с адекватной возрасту и состоянию сердечно-сосудистой системы физической нагрузкой, нормализующей гликемический профиль, повышающей чувствительность тканей к инсулину. Лекарственная терапия должна быть комплексной, направленной как на коррекцию метаболических расстройств, так и на достижение скорейшей ремиссии заболеваний органов пищеварения и обеспечение стойкого противорецидивного эффекта.

Проведенное открытое контролируемое исследование по оценке эффективности методики у пациентов с гипертонической болезнью и метаболическим синдромом, показало, что проведение нутритивной поддержки с помощью МНФК «GRINIZATION» имеет преимущества в сравнении с традиционной диетой. Для оптимального использования МНФК необходимы разработки индивидуальных схем лечения с учетом биохрональных, конституциональных и психосоматических особенностей.

Оцениваемая методика применения МНФК «GRINIZATION» по сравнению с нутритивной поддержкой стандартными диетами в сочетании с традиционным лечением является более эффективным методом коррекции и позволяет добиться уменьшения выраженности синдрома гиперкатаболизма и воспаления, повысить уровень жизнеспособности клеток организма, улучшить клиническое состояние больных с гипертонической болезнью в сочетании с метаболическим синдромом или в сочетании с диабетом II типа.

Зав. ЦНИЛ НМАПО им. П.Л. Шупика,  
ст.н.с.

Игрунова К.М.

## Список литературы

1. Перова Н.В., Метельская В.А., Оганов Р.Г. Метаболический синдром: патогенетические взаимосвязи и направления коррекции // Кардиология. – 2001. – № 3. – С. 4-9.
2. Перцева Н.О. Метаболический синдром у больных артериальной гипертензией // Матеріали XIV з'їзду терапевтів України. – К., 1998. – С. 217-218.
3. Aleman G., Torres N., Tovar A.R. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in obesity and insulin resistance development // Rev. Invest. Clin. – 2004. – Vol. 56. – P. 351-367.
4. Kashiwabara H., Inaba M., Maruno Y. et al. Insulin levels during fasting and the glucose tolerance test and Homa's index predict subsequent development of hypertension // J. Hypertension. – 2000. – Vol. 18. – P. 83-88.
5. Reaven G.M., Hoffman B.B. A role for insulin in the aetiology and course of hypertension // Lancet. – 1987. – Vol. 2. – P. 435-437.
6. Целуйко В.И., Чернышов В.А., Малая Л.Т. Метаболический синдром // Харьков. – 2002. – С. 10-16
7. Landsberg L. Insulin resistance and hypertension // Clin. Exp. Hypertension. – 1999. – Vol. 21. – P. 885-894.
8. O'Shaughnessy I.M., Kotchen T.A. Epidemiologic, physiologic, and clinical implications of hypertension and insulin resistance // Curr. Opin. Cardiol. – 1993. – Vol. 8. – P. 757-764.
9. Алешин С. Метаболический синдром X: состояние высокого риска. Ортомолекулярная медицина 2003.
10. Russo, Kaski J. C. Hospital practice: Cardiac syndrome X: Overview; 2000;2.
11. Bray G. Obesity: a time bomb to be defused. Lancet 1998; 352; 18: 160 – 161.
12. Kannel W. Fifty years of Framingham Study contributions to understanding hypertension. J Hum Hypertens 2000; 14 (2): 83 – 90.
13. Lean M. E. Clinical handbook of weight management. Martin Dunitz 1998: 113.
14. Перова Н.В., Метельская В.А., Оганов Р.Г. Патогенетические основы метаболического синдрома как состояния высокого риска атеросклеротических заболеваний. Международный медицинский журнал 2001;7(3):6 – 10.
15. Ford A. Metabolic syndrome. Всемирные новости 2002.
16. Оганов Р. Г., Александров А. А. Гиперинсулинемия и артериальная гипертензия: возвращаясь к выводам United Kingdom Prospective Diabetes Study. Русский медицинский журнал 2002; 10; 11: 486 – 491.
17. Weidmann P.r Ferrari P. Diabet Care 1991; 14:220 – 232.
18. Бутрова С. А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. Русский медицинский журнал 2001; 2: 56 – 60.
19. Прекина В. И., Тюряхина Н. А. Актуальные проблемы современной медицины 1999; 1: 164.
20. Мамедов М. Н. Компоненты метаболического синдрома у больных с артериальной гипертензией. Дисс. ...к. м. н. Москва
21. Гинзбург М. М., Крюков Н. Н. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение. 2002: 39 – 47.
22. Чазова И. Е., Мычка В. Б. Метаболический синдром и артериальная гипертензия. Consilium medicum 2002; 11; 587 – 590.
23. Felber J. P. et al. Insulin and blood pressure in the obesity. Diabetologia 1995; 1220–1228.
24. Зимин Ю. В. Артериальная гипертензия при сахарном диабете: особенности патогенеза и лечения (обзор). Терапевтический архив 1998; 10: 15–20.

25. Метаболический синдром: актуальные проблемы современности, роль рационального питания в его коррекции. *Unicity Eurasia*.
26. Anderson E. A., Mark A. L. The vasodilator action of insulin: implication for the insulin hypothesis of hypertension. *Hypertension* 1993; 21:136 – 141.
27. Taddei S., Virdis A., Chiadoni L, Salvetti A. The pivotal role of endothelium in hypertension. *Medicographia* 1999; Issue 59; 21:22– 29.
28. Оганов Р. Г., Небиеридзе А. В. Метаболические эффекты блокаторов рецепторов ангиотензина II. *Кардиология* 2002; 3; 42: 35–39.
29. Zang S. L., Chen X., Hsieh T. J. et al. Hyperglycemia induces insulin resistance on angiotensinogen gene expression in diabetic rat kidney proximal tubular cells. *J Endocrinol* 2002; 172; 2; 333–334.
30. Zavaroni I., Mazza S., Fantuzzi M. et al. Changes in insulin and lipid metabolism in males with asymptomatic hyperuricemia. *J Intern Med* 1993; 234: 24 – 30.
31. Шостак Н.А., Аничков Д.А. К вопросу о диагностических критериях метаболического синдрома. *Русский медицинский журнал* 2002; 27; 1255 – 1257.
32. Храмов А.Г., Харитонов В.Д., Евдокимов И.А. // *Молочная промышленность*. – 2002. – № 5.
33. Каширская И.Ю. // *Русский медицинский журнал*. – 2000. – № 13-14.
34. Gress T.W., Nieto F.J., Shahar E. et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis Risk in Communities Study // New Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 342. – P. 905-912.
35. Landsberg L. Insulin sensitivity in the pathogenesis of hypertension and hypertensive complications // *Clin. Exp. Hypertension*. – 1996. – Vol. 18. – P. 337-346.
36. Hayashi T., Boyko E.J., Leonetti D.L. et al. Visceral adiposity and the risk of impaired glucose tolerance. A prospective study among Japanese Americans // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol. 26. – P. 650-655.
37. Rao R.H. Effects of angiotensin II on insulin sensitivity and fasting glucose metabolism in rats // *Amer. J. Hypertension*. – 1994. – Vol. 7. – P. 655-660.
38. Nagaretani H., Nakamura T., Funahashi T. et al. Visceral fat is a major contributor for multiple risk factor clustering in Japanese men with impaired glucose tolerance // *Diabetes Care*. – 2001. – Vol. 24. – P. 2127-2133.
39. Бутрова С.А. Сибутрамин (Меридиа) в лечении ожирения: опыт применения в России, *Клиническая фармакология и терапия*, 2001, 10 (2), стр. 55-58.
40. Bray G.A. Clinical evaluation and introduction to treatment of overweight. In: *Contemporary Diagnosis and Management of Obesity*, 1998, 131-166.
41. Colditz G. A. Nurses Health Study, *Ann Intern Med*, 1995, 122, 481-486.
42. Моисеев С.В. Орлистат (Ксеникал) в лечении ожирения. *Проблемы эндокринологии*, 2001, № 10 (2), стр. 80-84.
43. Stephan Rossner et al. Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with Orlistat for Obesity, *Obesity research*, 2000, 8 (1), 49-61.
44. P Mustajoki & T Pekkarinen Very low energy diets in the treatment of obesity, *Obesity reviews*, 2001, 2 (1), 61 - 72.
45. Mark Bessler *Multidisciplinary Management of Obesity*, 1999, 85th Clinical Congress of the American College of Surgeons.
46. Арутюнов Г.П., Кафарская Л.И., Власенко В.К., Покровский Ю.А. и др. Биоценоз кишечника и сердечно-сосудистый континуум. // *Ж-л. Сердечная недостаточность*. 2004.- Т.5, №5, С. 224-229.
47. Opie L.H. Metabolism of free fatty acids, glucose and catecholamines in acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1975; 36:938-953.
48. Мельниченко Г.А. Ожирение в практике эндокринолога, *РМЖ*, 2001, 9 (2), стр. 8287.

49. Lopaschuk GD. Abnormal mechanical function in diabetes: relationship to altered myocardial carbohydrate-lipid metabolism. *Coron. Artery Dis.* 1996; 7: 116-123.
50. Neely JR, Morgan HE. Relationship between carbohydrate and lipid metabolism and the energy balance of heart muscle. *Ann. Rev. Physiol.* 1974; 36: 413-459.
51. Stone PH, Muller JE, Hartwell T. et al. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction: contribution of base coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction in the adverse prognosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1989; 14: 49-57.
52. Эндогенные интоксикации. Тезисы международного симпозиума. - СПб.; 1994.
53. Малахова М.Я. Метод регистрации эндогенной интоксикации. Пособие для врачей. Санкт-Петербург СПбМАПО; 1995; 6: 4-6.
54. Долгушин И.И., Эберт Л.Я., Лифшиц Р.И. Иммунология травмы. Свердловск: 1989; 269.
55. Макарова Н.П., Коничева И.Н. Синдром эндогенной интоксикации при сепсисе. *Анестезиол. и реаниматол.* 1995; 6: 4-6
56. Судаков К.В. Теория функциональных систем. Под ред. Нувахова Б. Ш. М.; 1996. 89.
57. Fujishima S., Aikava N. Neutrophil - mediated tissue injury and its modulation. *Intens. Care Med.* 1995; 21: 3, 277-285.
58. Schlag G., Redl H. Mediators of injury and inflammation. *World J. Surg.* 1996; 20: 4, 406-410.
59. Земсков А.М., Караулов А.В., Земсков В.М. Комбинированная иммунокоррекция. - М., Наука, 1994.
60. Camps MA, Castello P, Munoz M, et al. Effect of diabetes and fasting on GLUT-4 (muscle-fat) glucose-transporter expression in insulin-sensitive tissues. *Biochem. J.* 1992; 282: 765-772
61. Bredesen D. E. Neuronal apoptosis: genetic and biochemical modulation. //In. *Apoptosis II: The molecular basis of apoptosis in disease.* Ed Tomei L. D., Cope F. O. 1994. Cold Spring Harbor Lab. Press p. 397-421.
62. Darzynkiewicz Z., Juan G., Li X., Gorczyca W., Murakami T., and Traganos F. (1997). *Cytometry*, 27, 1.
63. Фильченков А.А., Залесский В.Н. Апоптоз кортикальных нейронов при развитии ишемических инсультов // *Нейрофизиология.* —2002. —Т.34, №6. —С. 468–484.
64. Фрейдлин И.С. Структура, функции и регуляция иммунной системы / в кн.- Иммунодефицитные состояния. Под ред. проф. В.С.Смирнова и проф. И.С.Фрейдлин. - СПб.: Фолиант, 2000. - С.17–89.
65. Fadok V.A., Voelker D.R., Champbel P.A. et al. Exposure of phosphatidylserine on the surface of apoptotic lymphocytes triggered specific recognition and removal by macrophages // *J. Immunol.* —1992. —48, №15. —P. 2207–2216.
66. Kunisada K., Hirota H., Fujio Y. et al. Activation of JAK-STAT and MAP kinase by leukemia inhibitory factor through gp130 in cardiac myocytes // *Circulation.* - 1996. - 94. - P.2626–2632.
67. Малышев И.Ю., Зубин М., Норкин М. Стресс ответ и апоптоз про- и противовоспалительных макрофагов // *Бюлл. экспер. биологии и медицины.* - 2004. - Т.138, №8. - С. 162–165.
68. Постнов Ю. В., Бакеева Л. Е., Цыпленкова В. Г., Постнов А. Ю. Нарушение ультраструктуры митохондриального аппарата кардиомиоцитов крыс со спонтанной гипертензией (SHR) // *Кардиология.* - 2000. - № 1. - С. 75–80.
69. Сепиашвили Р.И., Шубич М.Г., Н.В.Колесникова Н.В. Апоптоз в иммунологических процессах // *Аллергология и иммунология.* - 2000. - № 1. - С.15–23.
70. Симоненко В.Б., Бойцов С.А., Глухов А.А. Апоптоз и патология миокарда // *Клин.мед.* - 2000. - Т.78, №8. - С.12–15.

71. Стойка Р.С., Фильченков А.А., Залесский В.Н. Трансформирующий фактор роста в патогенезе атеросклероза. //Укр. кардиологический журнал. —2003. —№1. —С. 122–127.
72. Shulte H.R., Bursch W., Grasl K.B. Active cell death (apoptosis) in liver biology and disease. In: Boyer J.L., Ockuer R.K.(Eds) Progress in Liver Diseases, vol. 13. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1995. —P. 1–35.
73. Susin S.A., Zazjani N., Castedo M.m, Daygas E., Hong-Zang W., Zeley S., Fassy F., Reed J.C., Kroemer Z. The Central Executioner in Apoptosis: Multiple Connections Between Protease Activation and Mitochondria in Fas/APO-1/CD95 – and Ceramide – induced Apoptosis//J.Exp. Med. 1997., V. 186., P. 25-37.
74. Takemura G., Ohno M., Hayakawa Y. et al. Role of apoptosis in the disappearance of infiltrated and proliferated interstitial cells after myocardial infarction // Circulat.Res. - 1998. - V.82. - №11. - P.1130–1138.
75. Зайнуллин В.Г., Москалев А.А. Роль апоптоза в возрастных патологиях // Онтогенез.- 2001. - Т. 32.-С. 245-251.
76. Залесский В.Н., Великая Н.В. Механизмы апоптоза при заболеваниях печени // Совр. проблемы токсикологии. —2002. —№4. —С. 27–32.
77. Залесский В.Н., Великая Н.В. Механизмы цитотоксических эффектов активных молекул кислорода и развития апоптоза // Совр. проблемы токсикологии. —2003. —№1. —С. 11–17.
78. Залесский В.Н., Гавриленко Т.И. Апоптоз при ишемии и реперфузии миокарда // Врач. дело. —2002. —№1. —С. 8–15.
79. Залесский В.Н., Фильченков А.А. Перспективы патофизиологически обоснованного применения модуляторов апоптоза в качестве нейро-, кардио-, гепато- и нефроцитопротекторов // Совр. пробл. токсикол. —2002. —№4. —С. 64–70.