

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ЦЕНТР РЕАБИЛИТАЦИИ И КУРОРТОЛОГИИ»

---

*На правах рукописи*

**БЕНЬКОВ Андрей Александрович**

**РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ ОЦЕНКИ И ПРОГНОЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ  
СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕЧЕБНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ  
ФАКТОРОВ В ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫХ ПРОГРАММАХ  
НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ**

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

**ДИССЕРТАЦИЯ**

**на соискание ученой степени кандидата биологических наук**

**Научный руководитель:**

**доктор медицинских наук, профессор**

**Нагорнев Сергей Николаевич**

г. Москва - 2023 г.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1.ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1. Персонафицированный подход в восстановительной медицине в рамках цифровизации здравоохранения: общие предпосылки проблемы....	15
1.2. Перспективные методы аппаратной физиотерапии для изучения их сочетанного применения: механизмы действия, клиническая эффективность.....	24
1.2.1. Биологические эффекты импульсного низкочастотного электростатического поля.....	27
1.2.2. Механизмы действия транскраниальной магнитотерапии.....	30
1.3. Метаболический синдром: этиология, патогенез, методы лечения и профилактики.....	34
1.3.1. Патогенетические особенности метаболического синдрома.....	36
1.3.2. Методы лечения и профилактики метаболического синдрома.....	39
ГЛАВА 2. Общая характеристика объема и методов исследования.....	48
2.1.Дизайн и основные направления диссертационного исследования.....	48
2.2. Характеристика исследований с участием пациентов с метаболическим синдромом.....	49
2.3. Методика применения лечебных физических факторов.....	51
2.3.1.Методика применения импульсного низкочастотного электростатического поля.....	51
2.3.2. Методика применения транскраниальной магнитотерапии.....	52
2.3.3. Методика сочетанного применения лечебных физических факторов.....	52
2.4. Функциональные методы исследования.....	52
2.4.1. Оценка вариабельности сердечного ритма.....	52
2.4.2. Оценка состояния микроциркуляторно-тканевых систем организма.....	53
2. 5. Биохимические методы исследования.....	54

2.6. Гормональные методы исследования.....	55
2.7. Методы математического анализа результатов исследования и построения информационных моделей.....	55
ГЛАВА 3. Результаты собственных исследований и их обсуждение.....	57
3.1. Системный анализ патогенетических механизмов и клинических проявлений метаболического синдрома.....	58
3.2. Использование корреляционной адаптометрии для оценки выраженности корригирующего эффекта сочетанного применения лечебных физических факторов на примере метаболического синдрома.....	75
3.3. Построение математической модели оценки эффективности сочетанного применения лечебных физических факторов в условиях метаболического синдрома.....	80
3.4. Анализ механизмов реализации эффектов при сочетанном применении импульсного низкочастотного электростатического поля и транскраниальной магнитотерапии на модели метаболического синдрома.....	87
3.5. Реализация персонализированного подхода на основе информационной модели прогноза эффективности сочетанного применения транскраниальной магнитотерапии и импульсного низкочастотного электростатического поля при метаболическом синдроме..	95
3.6. Верификация прогностической модели эффективности использования транскраниальной магнитотерапии и импульсного низкочастотного электростатического поля.....	102
4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	105
5. ВЫВОДЫ.....	116
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	119
ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ.....	121
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	124

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Современные приоритеты развития отечественного здравоохранения, направленные на достижение устойчивого, динамичного и сбалансированного развития государства в долгосрочной перспективе, в соответствии со Стратегией научно-технологического развития Российской Федерации в части перехода к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения<sup>1</sup>, а также в соответствии со стратегическими направлениями в области цифровой трансформации здравоохранения<sup>2</sup>, предусматривают переход к высокоэффективным инновационным технологиям здоровьесбережения. Конкретным направлением развития цифровой медицины выступают исследования, нацеленные на разработку, апробацию и внедрение информационно-технических решений на этапах сбора и обработки медицинских данных и построение на их основе прогностических моделей, описывающих потенциальную эффективность той или иной схемы лечения [64, 115]. Продукты цифровой медицины определяются высококачественными аппаратными и программными средствами, которые поддерживают исследования в области здравоохранения и медицинскую практику в целом, включая лечение, восстановление, профилактику заболеваний и укрепление здоровья отдельных людей и целых групп населения [24, 93]. Внедрение биомедицинских информационных решений позволяет снизить количество рутинной ручной работы, упростить процессы делопроизводства, укрепить безопасность и повысить эффективность использования лечебных воздействий, повысить скорость принятия обоснованных решений [67, 102, 160].

---

<sup>1</sup>Стратегия научно-технологического развития Российской Федерации, утв. Указом Президента Российской Федерации от 01.12. 2016 г. № 642.

<sup>2</sup>Распоряжение Правительства РФ от 29.12.2021 № 3980-р «Об утверждении стратегического направления в области цифровой трансформации здравоохранения».

К задачам, которые решаются с помощью цифровых технологий в восстановительной медицине, можно отнести: изучение механизмов действия, предикторов и критериев эффективности и безопасности применения немедикаментозных лечебных факторов в целях персонализированного подхода при разработке технологий повышения функциональных и адаптивных резервов организма, профилактики заболеваний, медицинской реабилитации пациентов, индивидуальных программ реабилитации; разработку и внедрение здоровьесберегающих технологий превентивной, трансляционной, персонифицированной и цифровой медицины с использованием природных лечебных факторов и других средств немедикаментозной терапии.

Достижение качественного роста в эффективности применения лечебных физических факторов на современном этапе развития физиотерапевтической науки может быть достигнуто на основе принципа комплексного воздействия [76, 135, 169]. При этом использование нескольких физических факторов на практике реализуется в режиме параллельного (сочетанного) или последовательного (комбинированного) применения.

Сочетанное использование физиотерапевтических факторов обладает рядом преимуществ перед изолированным или комбинированным воздействием. В частности, сочетанное применение обеспечивает взаимное потенцирование физиологического и лечебного воздействия физиофакторов, активное вовлечение системы нейрогуморальной регуляции, что повышает саногенетический потенциал воздействия, редкое и медленное развитие привыкания, меньшую интенсивность и продолжительность, что улучшает переносимость пациентами [76, 119, 169].

В качестве модели патологического состояния, характеризующегося сниженными функциональными резервами и адаптивными возможностями, был определен метаболический синдром (МС) – сложный клинико-лабораторный симптомокомплекс, проявляющийся нарушением углеводного и липидного видов обмена и развитием висцерального ожирения и артериальной гипертензии, патогенетическую основу которого составляет инсулинорезистентность [13, 25, 141, 155, 205].

Среди различных физиотерапевтических факторов, обладающих потенциальной эффективностью в отношении основных проявлений МС, особого внимания заслуживает транскраниальная магнитотерапия (ТМТ) переменным магнитным полем, а также низкочастотная электростатическая терапия (ИНЭСП). Оба фактора имеют различную физическую природу, гетерогенные воспринимающие структуры-мишени, а также разные точки приложения и механизмы реализации биологической активности.

Ранее технология сочетанного применения транскраниальной магнитотерапии и импульсного низкочастотного электростатического поля не использовалась.

### **Степень разработанности темы**

Применению физических факторов различной природы в комплексной терапии заболеваний, ассоциированных с метаболическим синдромом, посвящены многочисленные исследования [17, 40, 53, 61, 94, 104, 105]. В частности, доказана эффективность использования низкоинтенсивной микроволновой терапии [179], переменного электростатического поля [82], мультифакторного полимодального аппаратного комплекса «Alpha LED Oxy Light SPA» [94], сочетания вибровоздействий, хромо- и мелотерапии, а также арома- и аэроионотерапии [13, 14]. В последние годы были разработаны алгоритмы применения транскраниальных магнитных воздействий для коррекции обменных нарушений и уровня артериального давления [109, 150]. В частности, показано, что транскраниальная магнитотерапия проявляет противовоспалительное, обезболивающее, трофико-регенераторное действие, а также обладает способностью улучшать микроциркуляцию [83, 90].

Однако исследований в области симультанной физиотерапии (одновременного применения физических факторов) относительно немного, хотя перспективность этого направления не вызывает сомнений. Так, по мнению Г.Н. Пономаренко [132], одновременное воздействие на патологический очаг несколькими физическими факторами может обладать как потенцирующим

действием (когда один фактор усиливает влияние другого физического фактора на ту или иную патологическую реакцию), так и компаральным (когда факторы действуют на различные звенья патогенеза заболевания). В настоящее время принято выделять четыре типа взаимодействия факторов различной физической природы, из которых три являются синергическими, а одно – антагонистическим [169].

Различная физическая природа транскраниального магнитного поля и импульсного низкочастотного электростатического поля, гетерогенность воспринимающих структур-мишеней, а также разные точки приложения и механизмы реализации биологической активности этих факторов служат основой для проявления функционального потенцирования их саногенетических эффектов. Ранее технология симультанного применения этих физических факторов при лечении метаболического синдрома не применялась.

Кроме того, необходимо учитывать, что биологические подходы к анализу лечебных эффектов физических факторов, включая их симультанное применение, отличаются от медицинских, поскольку основной упор делается не на оценке клинических результатов, а на механизмах их формирований. В отличие от чисто клинических исследований, биологов интересует проблема неспецифичности ответных реакций организма на разнообразные воздействия, которые во многом реализуются в рамках общего адаптационного синдрома при участии системы стресс-инициирующих и стресс-лимитирующих реакций.

### **Цель исследования**

Построение информационной модели оценки и прогноза эффективности сочетанного применения транскраниальной магнитотерапии и импульсного низкочастотного электростатического поля в персонализированных программах немедикаментозной терапии на модели метаболического синдрома.

### **Задачи исследования**

1. Провести системный анализ взаимосвязи патогенетических механизмов и клинических проявлений метаболического синдрома на основе метода корреляционных плеяд.

2. Изучить информативность метода корреляционной адаптометрии в оценке эффективности использования транскраниальной магнитотерапии, импульсного низкочастотного электростатического поля и их сочетанного применения на модели метаболического синдрома.

3. Разработать модель оценки эффективности сочетанного применения лечебных физических факторов в условиях метаболического синдрома.

4. Проанализировать механизмы реализации эффектов при симультанном применении низкочастотного электростатического поля и транскраниальной магнитотерапии на модели метаболического синдрома.

5. Разработать прогностическую модель эффективности сочетанного применения лечебных физических факторов в условиях метаболического синдрома и провести ее верификацию.

### **Научная новизна**

Проведен системный анализ патогенетических механизмов и клинических проявлений метаболического синдрома на основе метода корреляционных плеяд. Показано, что структура корреляционных плеяд по отношению к ее центру (индексу НОМА) была различной от степени выраженности инсулинорезистентности. В наибольшей степени проявления патологических констелляций отмечалась в группе пациентов с индексом НОМА от 5,1 до 6,0. Установлено, что наиболее важными целями таргетной терапии метаболического синдрома выступают проявления резистентности к инсулину, выраженность ожирения, нарушение липидного обмена и скорость потребления кислорода.

Впервые установлена высокая информативность метода корреляционной адаптометрии в оценке эффективности сочетанного использования лечебных физических факторов (ИНЭСП и ТМТ) у пациентов с метаболическим синдромом.



Снижение величины корреляционного графа, а также показателя средней абсолютной корреляции свидетельствуют о достижении лучшего терапевтического эффекта, сопряженного с повышением функциональных резервов системы, паттернами которой выступают изменения оцениваемых параметров, не связанных друг с другом.

Разработаны информационные модели оценки и прогноза эффективности сочетанного применения лечебных физических факторов в условиях метаболического синдрома, которые, достаточно хорошо описывая активность основных патогенетических факторов метаболического синдрома – висцерального ожирения и резистентность к инсулину, позволяют оценить риск развития осложнений и верифицировать эффективность мероприятий вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Построение математической модели множественной регрессии позволило идентифицировать кластер независимых переменных - предикторов в виде индекса массы тела, активности каталазы, индекса вегетативного равновесия и показателя микроциркуляции, определение которых в исходном состоянии пациента позволяет определить прогноз эффективности сочетанного применения транскраниальной магнитотерапии и низкочастотного электростатического поля у пациентов с метаболическим синдромом.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Полученные автором данные способствуют более глубокому пониманию общих саногенетических механизмов, определяющих эффективность сочетанного применения лечебных физических факторов. Определена методология персонифицированного подхода на основе выделения биомаркеров-предикторов, определяющих клиническую эффективность сочетанных физиотерапевтических воздействий.

Установлено, что в основе высокой клинической эффективности сочетанного использования физиотерапевтических факторов (ИНЭСП и ТМТ) лежит

функциональное потенцирование, представляющее собой результат их супрааддитивного взаимодействия.

Практическое значение работы состоит в том, что дополнение стандартной схемы лечения пациентов с метаболическим синдромом курсовым сочетанным применением низкочастотного электростатического поля и транскраниального магнитного воздействия, наряду с высокой клинической эффективностью, способствует регрессу показателя резистентности к инсулину - основного патогенетического проявления рассматриваемого патологического состояния.

Разработан информационный алгоритм персонализированного применения лечебных физических факторов для коррекции основных клинических проявлений метаболического синдрома, основанный на оценке выделенных биомаркеров в исходном состоянии.

Анализ предикторов эффективности сочетанного применения физиотерапевтических факторов показал, что наибольшая эффективность лечения достигается при наименьших значениях индекса массы тела и резистентности к инсулину, при сохраненной активности каталазы и высоких значений показателя микроциркуляции, определяемых до начала лечения. Высокая прогностическая информативность предикторов в отношении эффективности сочетанного применения физиофакторов позволяет определить показания и противопоказания к использованию данной технологии у пациентов с метаболическим синдромом.

### **Методология и методы исследования**

В методологическом отношении диссертационное исследование выполнено по канонам системного анализа, теории функциональных систем П.К. Анохина и базируется на строгом соблюдении принципов доказательной медицины. Субъектами исследования выступали 100 пациентов с метаболическим синдромом, которые методом простой фиксированной рандомизации были разделены на 4 исследовательские группы, включая плацебо, применение преформированных физических факторов в режимах моновоздействия и их сочетанного применения. Статистический анализ результатов исследования проведен с использованием

адекватных математических моделей, включая методы корреляционных плеяд, корреляционной адаптометрии, множественной регрессии и дискриминантный анализ.

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

1. Проведение системного анализа патогенетических механизмов и клинических проявлений метаболического синдрома с помощью метода корреляционных плеяд позволило установить, что наиболее информативными параметрами, определяющими выраженность патологического процесса и риски возможных осложнений, являются индекс массы тела, коэффициент атерогенности и концентрация малонового диальдегида.

2. Построенные информационные модели оценки эффективности сочетанного применения лечебных физических факторов учитывают выраженность основных патогенетических факторов метаболического синдрома – висцерального ожирения и резистентность к инсулину, и их информативность подтверждается методом корреляционной адаптометрии, при котором снижение параметра средней абсолютной корреляции, отмеченное в группе с сочетанным использованием импульсной низкочастотной электростатической терапии и транскраниальная магнитотерапия, указывает на формирование достаточной величины функциональных резервов.

3. В основе механизма усиления корригирующей активности при курсовом сочетанном использовании импульсного низкочастотного электростатического поля и транскраниальной магнитотерапии лежит потенцирующий тип взаимодействия физических факторов, имеющих различную модальность, точки приложения и механизмы терапевтического действия.

4. Разработанная на основе выделенного кластера биомаркеров-предикторов модель прогноза эффективности сочетанного использования импульсного низкочастотного электростатического поля и транскраниальной магнитотерапии позволяет осуществлять персонифицированное применение лечебных физических факторов. Выполненная верификация полученной информационной модели

доказывает ее адекватность и подтверждает соответствие заданным требованиям к прогнозу эффективности применения физиофакторов при метаболическом синдроме.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность результатов обеспечивается соблюдением принципов планирования научных исследований, достаточным количеством пациентов, принявших участие в исследовании (100 пациентов с метаболическим синдромом), обоснованным выбором информативных методов исследования (функциональных, физиологических, гормональных, биохимических), а также использованием методов статистического анализа первичных данных, включая методы корреляционных плеяд, корреляционной адаптометрии, множественной регрессии и дискриминантный анализ.

Основные положения и результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на XLIV Международной научной конференции: «EUROPEAN SCIENTIFIC CONFERENCE» (Анапа, 2021); LXII Международной научно-практической конференции «WORD SCIENCE: PROBLEMS AND INNOVATIONS» (Пенза, 2022); XV Международной научно-практической конференции «Научные достижения в XXI веке: модернизация, инновации, прогресс» (г.-к. Анапа, 2023 г.).

Апробация диссертации проведена на заседании научно-методического совета ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России по проблемам медицинской реабилитации, клинической восстановительной медицины, лечебной физкультуры и спортивной медицины, курортологии и физиотерапии (протокол № 10 от 04 сентября 2023 г.).

### **Личный вклад автора**

Личное участие автора состояло в обосновании основных направлений и разработке дизайна исследования. Диссертантом самостоятельно подготовлен аналитический обзор с использованием отечественных и зарубежных

литературных источников. Соискатель принимал непосредственное участие в статистической обработке первичного материала, интерпретации полученных результатов, а также разработке и построении информационных моделей оценки и прогноза эффективности сочетанного применения лечебных физических факторов в персонализированных программах медицинской реабилитации. Автором сформулированы положения, выносимые на защиту, определены научная новизна и практическая значимость. Личной заслугой автора является подготовка и опубликование 17 печатных работ, включая 8 статей в журналах, рецензируемых ВАК Минобрнауки России. Личный вклад автора является определяющим в непосредственном выполнении всех этапов диссертационного исследования.

### **Соответствие паспорту специальности**

Диссертация посвящена изучению механизмов действия, предикторов и критериев эффективности и безопасности применения немедикаментозных лечебных факторов в целях персонализированного подхода при разработке технологий повышения функциональных и адаптивных резервов организма, профилактики заболеваний и медицинской реабилитации пациентов, а также разработке и внедрению здоровьесберегающих технологий превентивной, трансляционной, персонифицированной и цифровой медицины с использованием физических лечебных факторов, что соответствует пп. 2 и 4 «Направления исследований» паспорта научной специальности 3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация (биологические науки).

### **Внедрение результатов исследования**

Полученные в диссертации результаты были положены в основу разработки: «Программы прогноза эффективности сочетанного применения лечебных физических факторов при проведении персонализированной медицинской реабилитации пациентов с метаболическим синдромом» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023666930, 2023 г.).

Результаты диссертационного исследования используются в рамках реализации образовательных программ на кафедре физической и реабилитационной медицины с курсом клинической психологии и педагогики ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УДП РФ.

### **Публикации**

По материалам диссертационного исследования опубликованы 17 работ, из них 11 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, и 1 статья на английском языке в журнале, входящем реферативные базы данных и системы цитирования Scopus (Q2/Q3).

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 156 страницах, состоит из введения, трех глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты и их обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы и списка литературы, содержащего 288 источников (199 отечественных и 89 иностранных), иллюстрирована 22 таблицами и 7 рисунками.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Персонализированный подход в восстановительной медицине в рамках цифровизации здравоохранения: общие предпосылки проблемы

Приоритетные направления развития современного отечественного и мирового здравоохранения во многом ориентированы на удовлетворение интересов пациента, связанных с прогнозом уровня его здоровья, профилактикой заболеваний и соблюдением здорового образа жизни [64, 192]. Движущей силой настоящих трендов в медицине выступают научные достижения и результаты международных исследований, начавшихся в 1990 г. и завершившихся в 2003 г. картированием генома человека [201, 207].

Применение новых, высокопроизводительных биомедицинских анализов с интенсивным использованием данных, таких как секвенирование ДНК, протеомика, протоколы визуализации и беспроводные устройства мониторинга, выявило большие межиндивидуальные различия в отношении эффектов, механизмов и факторы, способствующие развитию патологических процессов [223]. Данное обстоятельство актуализировало вопросы о степени, в которой эти межиндивидуальные различия должны влиять на решения об оптимальном способе лечения, наблюдения или профилактики заболевания у человека. Фактически, в настоящее время широко распространено мнение, что лежащая в основе гетерогенность многих патологических процессов предполагает, что стратегии лечения заболевания индивидуума, а также мониторинга или предотвращения этого заболевания должны быть приспособлены или «персонализированы» к уникальным биохимическим, физиологическим параметрам человека, воздействию на него окружающей среды и поведенческому профилю [223].

Медицинское сообщество осознало, что врожденные черты болезни и реакция на терапию часто могут уникально группироваться у отдельных лиц, семей и групп населения. Тем не менее, на протяжении большей части истории

медицинской практики применялся широкий подход к диагностике и терапии [201].

Теоретические положения, основанные на результатах изучения индивидуальной уникальности человека, легли в основу формирования и практического внедрения новой модели здравоохранения, ориентированной на оказание персонифицированной медицинской помощи, которая предусматривает выбор профилактических, диагностических и реабилитационных мероприятий, учитывающих особенности образа жизни пациента, его сано- и патогенетических процессов [192].

Термин персонализированная медицина впервые получил известность в конце 1990-х — начале 2000-х гг., когда в результате секвенирования генома человека появилась возможность связать геномные и клинические профили отдельных пациентов для более глубокого понимания патогенеза болезни и разработки целенаправленных методов лечения [222, 232].

Обещая сделать здравоохранение более эффективным и действенным за счет специализированных медицинских вмешательств, термин «персонифицированная медицина», согласно Schleidgen S. et Marckmann G., не имеет четкого определения и открыт для интерпретации [265]. Существует целый континуум представлений о персонифицированной медицине, в котором можно выделить три основные позиции [248]:

- 1) персонифицированная медицина — не новая концепция, поскольку медицина всегда была индивидуализированной;
- 2) персонифицированная медицина — целостная медицинская помощь, ориентированная на потребности пациента;
- 3) персонифицированная медицина — лечение, направленное на стратифицированные подгруппы (например, фармакогенетика).

Преобладающая неопределенность термина порождает несколько проблем. Прежде всего, это чрезмерно усложняет публичный дискурс о шансах, рисках и ограничениях персонифицированной медицины: если значение этого термина четко не определено, то становится невозможно обсуждать вопросы, касающиеся



его сути и будущего обращения. Следствием этого выступают трудности разработки регулирующих механизмов, обеспечивающих эффективность и этическую приемлемость исследований, манифестирующих персонифицированную медицину [204, 213].

На наш взгляд, наиболее цельным и правильным выступает определение, данное Schleidgen S. et al. [264]. В частности, авторы определяют персонифицированную медицину как область здравоохранения, направленную на улучшение стратификации и сроков оказания медицинской помощи на основе использования биологической информации и биомаркеров на уровне молекулярных путей заболевания, генетики, протеомики, а также метаболомики.

Важнейшим условием прорывного развития персонифицированной медицины в последние два десятилетия является внедрение цифровых информационных технологий, направленных на персональную профилактику, диагностику и терапию заболевания [64, 192]. Согласно определению, данному Steinhubl S.R. et Topol E.J. [273], цифровая медицина представляет собой инновационное направление, которое включает систему преобразующих технологий, использующую цифровые инструменты для улучшения медицинской практики на основе принципа индивидуализации и высокой точности диагностики. Цифровая медицина предусматривает использование биосенсоров для оценки параметров физиологических систем организма, а также средства для обработки огромных данных, генерируемых с помощью алгоритмов, облачных вычислений и искусственного интеллекта.

Выполняя ассистирующую функцию, продукты цифровой медицины способны улучшить медицинские измерения, диагностику и лечение [64]. В то время как многие отрасли промышленности пережили цифровую революцию, отрасли здравоохранения еще предстоит испытать улучшения результатов, доступа и экономической эффективности, которые давно обещаны цифровой революцией. Здравоохранение отстает от других отраслей отчасти из-за регуляторной среды, которая, как правило, замедляет прогресс, поскольку органы здравоохранения стремятся свести к минимуму неблагоприятные последствия.

Новые аналитические технологии, приходящие на смену рутинным методам исследования, освобождают время врача для взаимодействия с пациентом, делая медицинское обследование более ориентированным на пациента [281]. Аналогичной точки зрения придерживаются Abul-Husn N.S. et Kenny E.E. [201], заявляя, что развитие цифровизации в области медицинской информации и электронного документооборота в различных клинических учреждениях предоставляют беспрецедентные возможности для внедрения персонализированной медицины. Авторы считают, что достижения в области оцифровки медицинских данных и создание цифровых биобанков предоставляют новые возможности для широкого внедрения персонализированной медицины.

Высоко информативным инструментом клинической диагностики, основанной на информационных технологиях, выступает цифровое фенотипирование, предусматривающее персонализированную оценку фенотипа человека с помощью смартфонов, планшетов и других гаджетов с информационным модулем смартфонного устройства [66]. По мнению Warraich H.J. et al., цифровое фенотипирование направлено на информационную трансформацию медицины, что сделает систему здравоохранения более персонализированной с акцентом на безопасность и прецизионность диагностических исследований [281].

В исследовании, выполненном DeVoever C. et al., представлены данные о высокой степени корреляции между результатами цифрового фенотипирования и генетическими исследованиями [215]. Авторы делают вывод о том, что использование информации многомерного фенотипирования, полученной из анкет, опросов, телефонов, интернет-приложений и других источников позволяют обнаруживать новые генетические ассоциации, что способствует масштабированию знаний о генетических болезнях человека.

Реализация персонифицированного подхода в восстановительной медицине опирается на исследования, направленные на решение важных научно-практических задач, стоящих перед данной отраслью медицины. Прежде всего, речь идет об исследованиях, нацеленных на изучение механизмов действия

лечебных физических факторов, позволяющих избирательно, основываясь на индивидуальных особенностях организма человека, подобрать максимально эффективную терапию. В исследовании, выполненном Апхановой Т.В., такая задача была решена на примере персонализированного использования методов медицинской реабилитации у пациентов с хроническими лимфатическими отеками нижних конечностей [7]. Автором реализован индивидуальный подход к коррекции нарушенного лимфатического оттока, базирующийся на персонифицированной оценке исходного функционального состояния лимфатического транспорта, лимфодренажной функции регионарных лимфатических узлов, патогенетических мишеней и особенностей различных комбинированных форм заболевания.

Вторым направлением персонификации в восстановительной медицине выступает поиск предикторов и критериев эффективности и безопасности применения немедикаментозных лечебных факторов. В ряде выполненных исследований, посвященной данной проблеме, показано, что идентификация кластера переменных, характеризующих исходный морфофункциональный статус пациента, обладает высокой прогностической информативностью в отношении клинической эффективности при применении физиотерапевтических технологий и позволяет определить индивидуальные показания и противопоказания к применению конкретной схемы лечения [60, 92, 149].

Важное место в восстановительной медицине отводится персонифицированному подходу при разработке технологий повышения функциональных и адаптивных резервов организма, профилактики заболеваний, медицинской реабилитации пациентов [7, 199]. Реализация такого алгоритма базируется на применении индивидуальных программ реабилитации, предусматривающих вторичную профилактику метеопатических реакций.

Перспективным направлением в рамках реализации индивидуализированного подхода выступает разработка и внедрение здоровьесберегающих технологий с использованием природных лечебных факторов и других средств немедикаментозной терапии. К настоящему времени

академиком РАН Разумовым А.Н. сформирована Национальная стратегия здоровьесбережения, нацеленная на радикальное «снижение оттока» из популяции здоровых лиц в популяцию больных за счет изменения приоритетов здравоохранения и перехода от болезнецентрической (ориентированной только на лечение больных) модели к модели, ориентированной на конкретного пациента с учетом индивидуальных особенностей, ценностей, ожиданий и жизненного опыта [139]. Составными структурными компонентами Национальной стратегии здоровьесбережения выступают [151]:

- стратегия здорового образа жизни;
- программа развития здравоохранения;
- национальный проект «Демография»;
- программа и концепция охраны здоровья здоровых;
- стратегия развития СКК России;
- программа развития Центров здоровья,
- технологическое переоснащение Центров здоровья и СКО;
- доктрина здорового питания;
- экологическая доктрина.

В целом, основным методологическим положением персонифицированного подхода в рамках восстановительной медицины выступает разработка индивидуальной стратегии применения лечебных физических факторов на основе учета особенностей патогенеза заболевания и реакций пациента на воздействие, а также прогноз эффективности проведения медицинской реабилитации.

На сегодняшний день принцип персонализации в практической медицине подходы для реализации может быть реализован с помощью следующих трех технологий [49].

1) Генотипирование, проведение молекулярно-генетических исследований, заложившие основы для использования геномных данных для прогнозирования и предотвращения заболеваний, а также более целенаправленного и эффективного использования терапевтических средств [201]. Персонализированная

фармакокинетика позволила разработать новые способы использования геномной информации для принятия клинических решений существуют в таких областях, как выявление и лечение рака [216], пре- и перинатальное тестирование [229, 251], ведение тяжелобольных младенцев [218, 252], а также уход за здоровыми и больными новорожденными [228] и взрослыми [279].

2) Идентификация биологических признаков - биомаркеров, выступающих динамическими индикаторами реакции пациента на терапевтическое вмешательство [211, 250, 285]. Развитие этого направления связано достижениями с молекулярной патофизиологии, открывшей возможность напрямую связывать молекулярные события, лежащие в основе патологического процесса, с клиническим исходом болезни [263]. Большим прогностическим потенциалом, по мнению ряда исследователей, обладают биомаркеры, полученные метаболомическим путем [231]. Метаболомика, изучающая профилирование метаболитов в биологических матрицах, является ключевым инструментом для открытия биомаркеров и персонализированной медицины, поскольку позволяет определить конечный продукт геномных процессов [231]. Метаболомические стратегии и исследования, направленные на открытие биомаркеров, которые имеют «персонализированную» диагностическую, прогностическую и терапевтическую ценность, позволяющую проводить мониторинг развития заболевания и оценивать индивидуальные реакции организма на различные схемы лечения [231].

3) Использование терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ), выступающим ценным инструментом, помогающим оптимизировать терапию при самых различных патологических состояниях [200, 270]. Исследования в этом направлении ориентируются на достижение клинически значимых порогов лекарственного воздействия, которые могут быть предложены в качестве целевых показателей для персонализации лечения [240]. В настоящее время технология ТЛМ позволяет проводить персонализированный выбор наиболее эффективной дозы препарата, исходя из индивидуальных особенностей пациента. Использование ТЛМ ориентировано на минимизацию проявления токсических

эффектов препаратов с узкими терапевтическими индексами и препаратов со сложной фармакокинетикой [200]. ТЛМ помогает выработать индивидуальная стратегия лечения, при которой дозы лекарств и сроки введения доз корректируются на основе запланированных измерений уровней препарата в сыворотке крови [275]. Такой подход позволяет рассчитывать на улучшения клинических результатов по сравнению со стандартной терапией.

Развитию инновационной модели восстановительной медицины, основанной на персонализации и цифровых алгоритмах, препятствуют ряд барьеров, ведущим из которых выступает низкий уровень использования молекулярно-генетических методов диагностики и лечения, определяемый высоким уровнем затрат для его реализации [133]. В этих условиях реализация принципа персонализации возможна на основе результатов комплексной оценки индивидуальных фенотипических проявлений заболевания [80]. Как утверждает Крысюк О.Б. с соавт., для больных кардиологического профиля такими фенотипическими паттернами, определяющими персонализированное применение лечебных физических факторов, выступают гемодинамические и метаболические характеристики пациента [80]. Конечным результатом такой методологии выступает построение информационной модели прогноза эффективности использования физиофакторов с опорой на параметры исходного морфофункционального статуса конкретного больного. Для реализации данного алгоритма поиск и верификация биомаркеров позволит объективизировать целесообразность применения тех или иных лечебных физических факторов.

Рассматривая стратегические ориентиры развития персонифицированного подхода в медицине, Goetz L.H. et Schork N.J. считают, что результаты недавних клинических исследований позволяют выделить четыре таких направления [223].

1) Использование «аватаров» клеток и органоидов пациентов для определения наилучшей терапии для этого пациента. Речь идет о разработке клеточной модели состояния пациента («болезнь в чашке») [282]. Это позволит получить информацию о ключевых молекулярных механизмах, определяющих наилучший алгоритм терапии конкретного пациента. Аватары пациентов на основе

собственных клеток могут быть интегрированы с другой информацией о пациенте, что облегчит выбор наиболее эффективной диагностики состояния, а также терапевтического вмешательства на основе персонализированного скрининга лекарственных препаратов [266].

2) Интенсивный персонализированный мониторинг здоровья. Речь идет об использовании технологий генотипирования и секвенирования, направленных на оценку риска генетически обусловленных заболеваний, в сочетании с интенсивным мониторингом состояния здоровья. Это позволит выявить потенциальные генетически опосредованные патогенные механизмы и/или потенциальные мишени для их фармакотерапии [266], а также генетические обусловленные признаки изменения состояния здоровья [202].

3) Разработка персонализированных цифровых терапевтических средств. Повсеместное распространение смартфонов привело к появлению концепции «цифровой терапии» в виде приложений для смартфона, которые помогают лечению человека, облегчая его состояние [274]. Контент, предоставляемый цифровым терапевтическим приложением, для каждого пациента будет носить индивидуальный характер в зависимости от того, что известно о пациенте и его реакции на контент. Многие цифровые терапевтические средства прошли оценку на предмет их способности привлекать внимание пациентов и оказывать реальную пользу [230].

4) Персонализированные вмешательства, связанные с фертильностью и бесплодием. По мнению ряда исследователей, стратегии и подходы персонализированной медицины могут применяться для лечения бесплодия повышения фертильности [233, 287]. В частности, речь идет контролируемой стимуляции яичников за счет индивидуальной дозировки гонадотропина [233]. Дополнительные преимущества ассоциируются с достижениями геномных технологий, которые могут быть использованы для принятия решений о лечении или выявления лиц с риском репродуктивных нарушений, в том числе тех, которые могут привести к бесплодию и ранней менопаузе [287].

В целом, следует заметить, что персонифицированный подход в восстановительной медицине с учетом стоящих задач и существующих на сегодняшний день возможностей должен опираться на учет индивидуальных фенотипических паттернов, характеризующих состояние патологического процесса. Данный алгоритм базируется на определении биомаркеров-предикторов, выделенных с помощью информационных моделей прогноза эффективности применения лечебных физических факторов.

## **1.2. Перспективные методы аппаратной физиотерапии для изучения их сочетанного применения: механизмы действия, клиническая эффективность**

Современная физиотерапия предлагает огромный выбор различных методов лечения, каждый из которых реализует биологический потенциал того или иного физического фактора: магнитные или электрические поля, звуковые колебания разной частоты, ультрафиолетовое и инфракрасное излучение, температурное воздействие, озонотерапия, лечебные грязи, массаж, гирудотерапия и т.п. Предполагается, что механизмы действия этих факторов достаточно изучены, что позволяет применять их с успехом в различных комплексных программах лечения и реабилитации пациентов с ХНИЗ. Более того, в ряде случаев алгоритм лечения включает комбинированное применение физиотерапевтических факторов, при этом, чаще всего, чередуя воздействие через день [134].

Значительно меньше известно о сочетанном (одновременном, симультанном) применении методов аппаратной физиотерапии. Теоретическое обоснование этой проблемы представил В.С. Улащик [169], однако конкретных научных исследований механизмов таких воздействий практически нет.

По мнению Г.Н. Пономаренко [132], синергетический эффект при одновременном воздействии на патологический очаг несколькими физическими факторами может быть реализован путем потенцирующего механизма (когда один фактор усиливает влияние другого физического фактора на ту или иную патологическую реакцию) или за счет компаритного действия (когда факторы



действуют на различные звенья патогенеза заболевания). Автор объяснил высокую эффективность симультанной физиотерапии шестью принципами:

- синергизмом биопотенциалов физических факторов;
- потенцированием их терапевтического действия;
- появлением новых лечебных эффектов;
- устранением нежелательных эффектов одного фактора другим;
- влиянием на большее число систем организма и звеньев патологического процесса;
- увеличением продолжительности последствия.

В реализации сочетанного применения физических факторов принято выделять четыре типа взаимодействия, из которых три являются синергическими, а одно – антагонистическим [169]. Вариант аддитивного взаимодействия, сопровождающийся эффектом потенцирования, привлекает внимание большинства ученых, пытающихся проанализировать внутренние механизмы этого явления. Безусловно, кроме теоретического интереса этой проблемы, изучение механизмов взаимопотенцирующего влияния различных физических факторов может иметь огромный практический интерес, поскольку на этой основе могут быть созданы новые технологии немедикаментозной терапии ХНИЗ.

Клинические работы по проблеме симультанной физиотерапии появились почти 30 лет назад, когда Л.А. Комарова и Г.Н. Егорова в 1994 году опубликовали монографию «Сочетанные методы аппаратной физиотерапии и бальнеолечения» [73]. Далее, в исследованиях Ф.Е. Горбунова с соавт. [42] было доказано, что повышение эффективности трансцеребральной магнитной и электроимпульсной терапии при их сочетанном применении на состояние мозговой и центральной гемодинамики у больных с мозговым инсультом в раннем периоде реабилитации. Необходимо также отметить исследования Э.М. Ореховой с соавт. [117, 118], в которых было обосновано сочетанное применение электро- и магнитотерапии для повышения резервов здоровья у практически здоровых лиц, которые по роду деятельности связаны с эмоциональными и физическими

перегрузками. Авторами установлено, что сочетанные воздействия низкочастотным переменным магнитным полем и синусоидальными модулированными токами на воротниковую область способствуют повышению функциональных резервов физического и психического здоровья у лиц опасных профессий. Несколько позже Д.Б. Кульчицкая с соавт. [85] доказала более выраженный противовоспалительный эффект комбинированного применения низкоэнергетического лазерного излучения и импульсного низкочастотного электростатического поля. Однако во всех клинических работах этого направления отмечается только факт большей эффективности симультанного воздействия физиофакторов, тогда как подробное рассмотрение механизмов этого явления не приводится.

Анализ литературных источников проблемы симультанной физиотерапии свидетельствует о том, что чаще всего клиницисты применяют сочетанное воздействие магнитным и электрическим полем. По-видимому, это связано с тем, что электромагнитные воздействия относительно легко переносятся пациентами, имеют достаточно выраженный клинический эффект, физическая природа этих факторов различна, аппаратное обеспечение таких процедур доступно для широких слоев населения.

Из достаточно большого перечня воздействий нами были выбраны два: импульсное низкочастотное электростатическое поле и транскраниальная магнитотерапия. Данный выбор обусловлен тем, что эти факторы достаточно хорошо изучены, давно и успешно применяются в физиотерапии соматических заболеваний, а также они легко интегрируются в единую лечебную технологию и с технической точки зрения могут применяться одномоментно.

### **1.2.1. Биологические эффекты импульсного низкочастотного электростатического поля**

Применение энергии электрических полей в современной физиотерапии занимает доминирующее положение в спектре немедикаментозных технологий лечения соматических заболеваний. В настоящее время считается доказанным, что электротерапия эффективна при различных патологических состояниях, однако основной точкой приложения ее биопотенциала являются механизмы генерации болевого синдрома различного генеза и коррекция патологических изменений в центральной и вегетативной нервной системе [134, 170].

Обобщенная картина клинических представлений о влиянии этого метода физиотерапии на центральные регуляторные системы представлена на рисунке 1.

Такой широкий спектр действия, по мнению К.И. Ашурова [9], обеспечивает показания к использованию низкочастотного электростатического поля практически во всех областях клинической медицины, медицинской профилактики и реабилитации.

В плане достижения цели и задач настоящего исследования необходимо акцентировать внимание на реализации иных свойств электростатического поля, применяемого с низкой частотой в импульсном режиме для усиления терапевтического эффекта массажных процедур за счет сагиттальных возвратно-поступательных вибраций подлежащих тканей тела пациента в зоне воздействия. Эта технология была предложена около 40 лет назад немецкими физиотерапевтами – специалистами по массажу Н.Seidl и Н.Waldner и реализована в многофункциональной терапевтической системе Nivamat-200 [цит. по 82].

Техническая сторона этой лечебной процедуры крайне проста: тело пациента и лечащего врача подсоединяется к разным полюсам аппарата, и подача импульсов тока разной частоты генерирует глубокую осцилляцию тканей в месте воздействия, которые «встряхиваются» в заданном ритме достаточно широкого

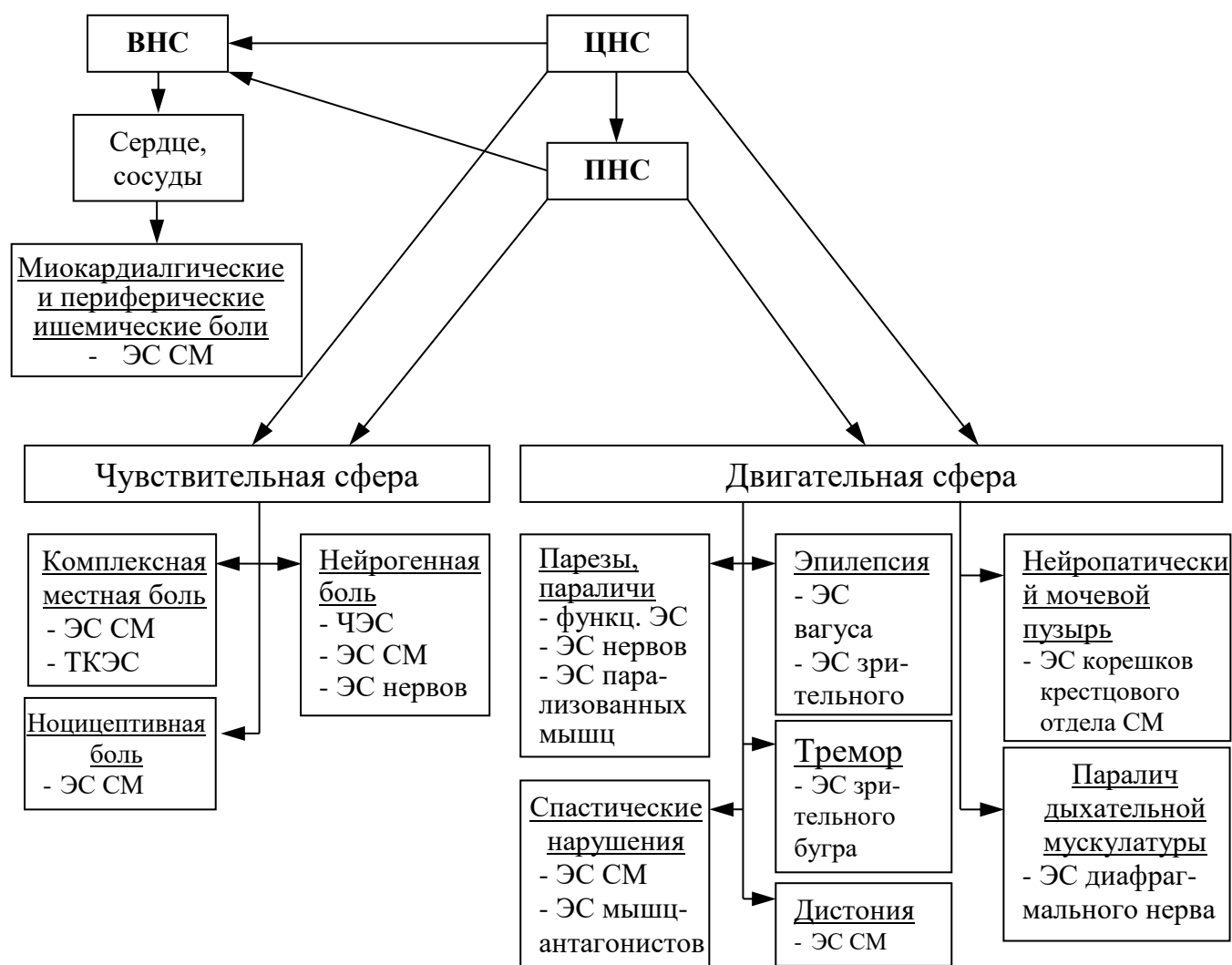


Рисунок 1 – Области клинического применения электростатического поля [47]

диапазона: от 5 до 200 Гц [77]. Такая частота колебаний приближается к верхней границе физиологической возбудимости органов и тканей и в отличие от воздействия постоянным током не оказывает раздражающего действия и не вызывает неприятных ощущений у пациента.

В настоящее время реализация биологического потенциала электростатического поля на местном уровне (в точке приложения) представляется следующим образом. При повторении импульсов тока происходит ритмичная деформация тканей, усиливается трение между различными частями тканей пациента в области зоны воздействия. Такая осцилляция приводит к улучшению эластичности мышечных волокон, усилению микроциркуляции и, как следствие,

активации саногенетических процессов [272]. Кроме того, в практическом плане важно подчеркнуть, что электростатический импульсный массаж может быть осуществлен на любую область тела пациента, включая различные рефлексогенные зоны.

Вместе с тем, трудно отрицать тот факт, что электростатическое поле оказывает свое влияние на организм пациента не только за счет имитации массажа, но и путем модуляции иных процессов и реакций пато- и саногенетического характера. Более того, современная электротерапия пестрит многочисленными фактами ее полимодальности. Доказано, что этот физический фактор оказывает анальгетическое и противовоспалительное действие, обладает релаксирующим эффектом на мышцы и сосуды, стимулирует трофику тканей и процессы адаптогенеза [75, 82, 116, 172].

На наш взгляд, эти разнообразные клинические эффекты трудно объяснить только электромассажем, хотя воздействие на определенные рефлексогенные зоны безусловно усилит системность терапевтического воздействия. К таковым можно отнести и воротниковую зону, массаж которой позволяет снять напряжение с шейных и плечевых мышц, а также устранить болевые ощущения в этой области. С этих позиций вполне объясним терапевтический эффект электромассажа при лечении остеохондроза, невралгии и профилактики их осложнений. Но главное, электростатическое поле, проецируемое на воротниковую зону, способствует улучшению кровоснабжения головного мозга и тем самым улучшает его кислородное и энергетическое обеспечение [42]. Не вызывает сомнений, что это усиливает регуляторные возможности ЦНС и активизирует формирование саногенетических реакций что, впрочем, еще требует проведения специальных исследований, выполненных в соответствии с принципами доказательной медицины.

По мнению ряда авторов, основу импульсного режима применения электростатического поля составляет схожесть с физиологическими нервными импульсами, поступающими к органам и тканям организма и вызывающими возбуждение [35]. Таким образом, применение ИНЭСИ имитирует ритмические

нервные импульсы в физиологических границах и тем самым стимулирует нервную регуляцию различных процессов в организме пациента.

К сожалению, исследований, позволяющих проследить всю цепочку реакций в организме пациента, начиная с зоны воздействия ИНЭСП и заканчивая системными проявлениями ответных реакций организма пациента, не много. Основная масса исследований в этом направлении носит выраженный клинический характер, в которых доминирует оценка применения физического фактора в зависимости от степени развивающегося антигипертензивного эффекта, регресс болевого синдрома и т.д. В связи с этим теоретические представления о том, как импульсное электростатическое поле реализует свой терапевтический эффект, не совсем ясны.

В полной мере это относится и к проблеме применения ИНЭСП у пациентов с МС, который характеризуется множественными патологическими проявлениями в различных функциональных системах и в основе которых лежит появление резистентности к инсулину. Примечательно, что в обобщающих работах, посвященных клиническим эффектам импульсной электротерапии, отсутствует какая-либо информация о ее применении для коррекции нарушений обмена веществ [35, 81, 82].

### **1.2.2. Механизмы действия транскраниальной магнитотерапии**

В процессе эволюции живых организмов огромную роль сыграло магнитное поле (МП) Земли, которое способно оказывать влияние на различные процессы жизнедеятельности клеток, активность биохимических реакций, формирование внутренних биоритмов [168]. Это, в конечном счете, привело к появлению новой науки – магнитобиологии, датой рождения которой считается конец XVIII века, когда французские врачи Анри и Туре сообщили о лечебных свойствах магнитов [132]. Через 100 лет этот интерес усилился после появления данных о наличии металлоферментов и других биологически активных соединений, в состав которых входят магниточувствительные элементы (например, гемоглобин и др.). Наконец,

было установлено, что ЦНС на физиологическом уровне трансформирует биологический потенциал магнитных полей в различные регуляторные реакции [8, 15, 168].

Перспективность воздействия МП на ЦНС отмечается в ряде работ, посвященных формированию и выраженности адаптивных реакций целостного организма [23, 27, 143].

К числу наиболее перспективных системотропных методов физиотерапии относится транскраниальная магнитотерапия бегущим магнитным полем [108, 109]. Осуществляя корригирующее действие на центральные структуры головного мозга, эта физиотерапевтическая методика потенциально может оказать терапевтическое влияние на многие функции организма. К настоящему времени накоплено огромное число клинических исследований, доказывающих лечебную эффективность ТМТ при соматических заболеваниях с принципиально различным этиопатогенезом: при лечении артериальной гипертонии [40, 95], для уменьшения выраженности моторных и немоторных нарушений при болезни Паркинсона [164], коррекции вегетативных нарушений у детей с сахарным диабетом 1-го типа [22], лечении синдрома хронической усталости [194], у больных первичной открытоугольной глаукомой для активации внутриглазной гемодинамики и восстановления электрофизиологических параметров зрительного анализатора [63], нарушений обмена углеводов и липидов, а также микроциркуляторно-тканевых систем [105, 109], проведении медицинской реабилитации пациентов с распространенными неинфекционными заболеваниями [83], при комплексной терапии пациентов с депрессивными расстройствами [43], в лечении хронического тонзиллита и острой нейросенсорной тугоухости сосудистого генеза [51, 99] и др.

Однако до настоящего времени до конца не ясен механизм взаимодействия МП с живым организмом. Ряд ученых полагают, что практически все органы и ткани человека магнитовосприимчивы и магнитоиндуктивны, но наибольший диамагнетизм присущ ткани головного мозга [120, 190]. Вместе с тем, следует отметить ряд исследовательских работ, в которых были предприняты попытки понять механизмы действия МП на теплокровные организмы. В магнитобиологии

уже накоплен огромный опыт о влиянии МП на живые объекты. При этом большое количество гипотез и теорий на эту тему свидетельствует, по-видимому, об отсутствии единого мнения в этом вопросе [153]. Этому мешает также и неоднозначные оценки некоторых биологических эффектов магнитного воздействия. Так, при воздействии МП в крупных кровеносных сосудах зарегистрировано снижение скорости кровотока [30], тогда как в многочисленных клинических исследованиях доказывается обратное [1, 108, 119].

Весьма интересна гипотеза о важной роли МП в функционировании электрохимического переноса ионов через клеточные мембраны [5], что может иметь отношение к некоторым вопросам патогенеза МС, в частности, изменения взаимодействия инсулина с рецепторами на клеточной мембране.

В исследовании А.С. Плетнева [127] установлено, что МП может активировать противосвертывающую систему крови, а это очень важно для предупреждения тромбообразования, характерного для многих сердечно-сосудистых заболеваний. Однако, во-первых, не анализируются механизмы этого феномена, и, во-вторых, нет соответствующих ссылок на результаты научных исследований.

В настоящее время наиболее подробно проблему изучения влияния транскраниального магнитного воздействия на пациентов с МС исследовал А.В. Кулиш [83], который доказал регресс снижения индекса инсулинорезистентности при применении этого физического фактора. Более того, в своем диссертационном исследовании этот автор изучил механизмы ноцицептивного и гипотензивного влияния транскраниального магнитного воздействия, а также его влияния на микроциркуляторно-тканевую систему, дислипидемические нарушения, систему перекисного окисления липидов, что свидетельствует о большом системном биологическом потенциале МП, сфокусированных на головной мозг.

Обращают на себя внимание и факты о стимулирующем влиянии МП на процессы адаптации [38, 39, 171, 175], что весьма интересно в плане интеграции сведений о биологическом потенциале ТМТ с воззрениями ряда авторов о роли головного мозга в формировании адаптивного поведения [144]. Как уже



упоминалось нами выше, способность адаптироваться к стрессорным воздействиям в процессе эволюции сформировали у человека весь спектр целесообразных ответных реакций организма, включая и саногенетические реакции неспецифического характера.

Этот тезис был убедительно подтвержден работами Н.Д. Полушиной с соавт. [130], которая детально рассмотрела хронологическую последовательность ответных реакций организма при действии стрессорного фактора (в данном случае, питьевой минеральной воды).

1. На первом этапе изменяется эволюционно отработанная ритмичность деятельности пищеварительной системы в виде мягкого демпинг-синдрома, что запускает развитие стресс-инициирующего сигнала.

2. Увеличивается продукция стресс-гормонов (адренкортикотропного гормона, глюкагона, кортизола).

3. Активируются механизмы энергогомеостаза (возрастает концентрация в крови субстратов для образования АТФ – глюкозы и неэстерифицированных жирных кислот).

4. Увеличивается секреция гормонов желудка и кишечника, многие из которых обладают мощным инсулинотропным действием, что приводит к оптимизации метаболических реакций и усилению трофики тканей.

5. Снижается чувствительность организма к патогенным воздействиям разной природы.

6. В течение 5-6 месяцев после завершения курсового воздействия первично-профилактический эффект постепенно ослабевает.

Не исключено, что подобная последовательность имеет место быть и при курсовом применении ТМТ, однако этот вопрос требует проведения специальных исследований. Более того, имеются отдельные работы, подтверждающие наличие саногенетического потенциала у магнитотерапии, что открывает возможности для ее применения с целью повышения физической работоспособности здорового человека [84, 127].

Таким образом, есть много оснований полагать, что ТМТ обладает широким спектром регуляторного влияния на различные функциональные системы организма, реализуемые, по-видимому, за счет изменения архитектоники состояния ЦНС и ее отдельных компонентов. Вместе с тем, технология применения ИНЭП за счет локального воздействия на воротниковую зону стимулирует кровоснабжение головного мозга и активирует вегетативную регуляцию различных функций. Таким образом, эти два физических фактора могут дополнять (или даже усиливать) свой терапевтический потенциал, что может стать теоретической основой для создания новой технологии немедикаментозной коррекции различных патогенетических реакций МС.

### **1.3. Метаболический синдром: этиология, патогенез, методы лечения и профилактики**

Проблема нарушений метаболических реакций при многих заболеваниях давно привлекает внимание клиницистов и теоретиков медицины, и этот интерес обусловлен несколькими обстоятельствами. Во-первых, чаще всего эти нарушения представлены выраженной дислипидемией с развитием ожирения абдоминального типа, которое встречается все чаще и в развитых странах число таких пациентов приближается к 35-40% от общего населения [56, 89, 227, 268]. Более того, ВОЗ прогнозирует, что уже в ближайшее время половина всего населения нашей планеты будут страдать ожирением и ассоциированными с ним заболеваниями. Во-вторых, хроническая дислипидемия в виде гипертриглицеридемии и гиперхолестеринемии предъявляет повышенные требования к деятельности сердечно-сосудистой системы, что рано или поздно трансформируется в артериальную гипертензию, которая наряду с дисбалансом в системе гемостаза становится причиной фатальных осложнений в виде инсульта и инфаркта [21, 156, 267, 277, 288]. В-третьих, в неменьшей степени у пациентов с ожирением страдает обмен углеводов, который рано или поздно приводит к формированию сахарного диабета, смертность от осложнений которого занимает 3-е место в мире после

сердечно-сосудистых катастроф и онкологических заболеваний [254, 260]. В четвертых, уже не вызывает сомнений, что спектр патологических реакций при метаболических нарушениях значительно шире, чем казалось вначале. У этих пациентов выявляются изменения в микроциркуляторно-тканевом звене гемодинамики, в системе перекисного окисления липидов, в пуриновом обмене, в гомеостазе основных макро- и микроэлементов [225, 269, 283]. Не исключено, что это лишь вершина айсберга, основная часть которого будет лишь увеличиваться с внедрением новых аналитических и диагностических методов обследования.

Анализ первопричины этого явления привел исследователей к единодушному мнению, что основная роль этих нарушений заключена в гиперинсулинемии, которая как бы «компенсирует» снижение биологической активности этого гормона. В настоящее время не вызывает никаких сомнений, что в основе повышения секреции инсулина при ожирении лежит резистентность к нему тканей за счет нарушения инсулинрецепторного взаимодействия на клеточной мембране [246, 284]. Более того, эта проблема стала рассматриваться с позиции наномолекулярных механизмов формирования ведущих клинических проявлений и компонентов данного заболевания, таких как атеросклероз, неалкогольная жировая болезнь печени, эндотелиальная дисфункция, артериальная гипертензия, нарушения гемостаза, синдром апноэ сна, гормональный дисбаланс [154].

Понимая всю важность медицинской проблемы последствий таких нарушений, было сформировано представление о МС [257, 258], распространения которого в мире приобрело характер пандемии, поскольку счет пациентов этого профиля идет на сотни миллионов [89, 226]. А если вернуться к поздним осложнениям этого синдрома в виде БСК и СД2, то получается, что МС является предиктором 70-75% всех смертельных исходов. Этот факт требует особого внимания со стороны общественного здравоохранения к проблеме МС и разработке эффективных методов его лечения и профилактики, что невозможно без глубокого понимания механизмов возникновения и развития патологических реакций в системе регуляции обмена углеводов и липидов.

Кроме того, есть еще одна сложность на этом пути, состоящая в полимодальности патологических проявлений этого синдрома в различных функциональных системах, что с позиции преобладающего в настоящее время аналитического подхода требует назначения большого числа фармакологических препаратов [163]. Но в этом случае возникает явление полипрагмазии, прямым следствием которой выступает появление серьезных побочных эффектов [98, 210, 227].

Определенной альтернативой классическим подходам в лечении МС может стать методический арсенал восстановительной медицины, основанный на применении природных и преформированных физических факторов, оказывающих активирующее влияние на саногенетические процессы и повышающих функциональные резервы организма пациентов [131, 140]. Эти вопросы будут подробно рассмотрены после анализа механизмов возникновения и развития МС.

### **1.3.1. Патогенетические особенности метаболического синдрома**

О том, что при ожирении зачастую отмечается повышение кровяного давления известно достаточно давно, но только в конце XX века было сформулировано представление о метаболическом синдроме (смертельном квартете, синдроме X и т.п.), который включает ожирение по абдоминальному типу, артериальную гипертензию, дислипидемию и гипергликемию, в основе которых лежит резистентность к инсулину [141]. Несмотря на то, что этот термин был сформулирован зарубежными учеными [234, 257], справедливости ради напомним, что приоритет в ассоциации гипертонии и ожирения принадлежит отечественному врачу Г.Ф. Лангу, который обратил на это внимания еще в 1922 году [цит. по 193].

В настоящее время установлено, что первопричиной множественных биохимических и клинических проявлений МС является резистентность к инсулину [25, 155, 205, 246]. Общепринято считать, что снижение чувствительности тканей к инсулину сопровождается уменьшением

проникновения глюкозы внутрь клетки, что приводит к нарушению неокислительного пути утилизации глюкозы, т.е., снижается синтез гликогена, в основном, в скелетной мускулатуре. С другой стороны, возникающий глюкозный «голод» внутри клетки провоцирует снижение образования АТФ - универсального источника энергии. А это, в свою очередь, приводит к угнетению качества энергетического обеспечения различных функций, включая и восстановительные саногенетические реакции [159, 244].

Причинными факторами инсулинорезистентности могут быть дефект рецепторов к этому гормону, нарушение механизмов их взаимодействия с инсулином, пострецепторные нарушения, а также ожирение, снижение объемного кровотока вследствие вазоконстрикции, преобладании недостаточно эффективного, но эволюционно более древнего диффузионного пути поступления глюкозы в клетку через микроканалы [33, 205]. Хроническая гиперинсулинемия на фоне активации симпатической нервной системы сопровождается сужением просвета кровеносных сосудов, усилением реабсорбции ионов натрия и воды в проксимальных и дистальных канальцах нефронов [88]. Кроме того, длительное повышение концентрации инсулина в крови приводит к увеличению концентрации ионов натрия и калия в клетке, вследствие чего повышается чувствительности артериол к прессорному влиянию норадреналина и ангиотензина, что, в конечном счете, приводит к стойкой артериальной гипертензии [129, 154, 212, 244].

Другой особенностью инсулина является его способность регулировать в печени синтез ЛПОНП, обладающих высокой атерогенной активностью, и при стойкой гиперинсулинемии происходит рост синтеза этих липопротеинов. Далее, доказано, что гиперинсулинемия непосредственно стимулирует катаболизм ЛПВП. Все это, вместе с увеличением концентрации триглицеридов в крови, объясняет возросшую атерогенность дислипидемии [242].

Наконец, атерогенные потенции гиперинсулинемии проявляются и в том, что усиливается пролиферация гладкомышечных клеток и фибробластов, увеличивается синтез холестерина в клетках сосудистой стенки и коллагена. Все это является предиктором мощного атеросклеротического повреждения. Учитывая

тот факт, что повышенная продукция инсулина также ассоциируется с гиперфибриногенемией и снижением фибринолиза [191, 253], не удивительно, что МС приводит к развитию ИБС, острого инфаркта миокарда и ишемического инсульта [21, 156].

Анализируя наномолекулярные механизмы инсулинорезистентности, Серебренникова С.Н. с соавт. [154] акцентирует внимание на следующих моментах. Во-первых, инсулинорезистентность является следствием разобщения гормона с его рецептором на клеточной мембране. Во-вторых, при ожирении и гиподинамии падает активность фермента АМФ-зависимой протеинкиназы, что приводит к дисбалансу в системе энергетического гомеостаза. В-третьих, абдоминальный тип ожирения предшествует развитию различных сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт и др.). При этом резистентность к инсулину, сочетающаяся с повышенной активностью симпатической нервной системы и возросшей концентрацией инсулина, ускоряет развитие висцерального ожирения. В-четвертых, в патогенезе ожирения (и инсулинорезистентности) большая роль отводится воспалительным процессам в жировой ткани [255]. Увеличение поступления в организм основных энергетических субстратов (глюкозы и жирных кислот) приводит к увеличению концентрации в крови продуктов их метаболизма, что является одной из ведущих причин воспаления жировой ткани. В этих условиях формируется оксидативный стресс, стресс эндоплазматической сети, активируются воспалительные киназы и рецепторы врожденного иммунитета [286]. Наконец, в-пятых, МС характеризуется выраженными нарушениями глюкозной толерантности [241].

Проблеме изучения нарушений глюкозной толерантности и роли в этом инсулина (особенно в пищеварительный период) уже более полувека. Еще в 1969 году R.H. Unger и A.M. Eisentraut [278] сформулировали представление об «энтероинсулярной оси» – функциональной системе, обеспечивающей оптимальный гликогомеостаз при пероральных нагрузках. Ими было доказано, что алиментарная гипергликемия контролируется скоростью поступления в кровь инсулина уже в первые 20-30 минут пищеварительного цикла. Снижение ранней

фазы секреции инсулина приводит к резкому росту алиментарной гипергликемии, что отмечено не только у пациентов с инсулиннезависимым сахарным диабетом [165], но и при МС [17]. Примечательно, что активация энтероинсулярной оси путем внутреннего применения питьевых минеральных вод существенно улучшает гомеостаз гликемии при пероральных нагрузках у пациентов с различными соматическими заболеваниями [175, 178].

Таким образом, большинство исследований, посвященных этиопатогенезу МС, практически не противоречат друг другу, ставя во главу угла нарушение инсулинрецепторного взаимодействия, хотя сам механизм этого нарушения пока не ясен. Кроме того, патологические и клинические проявления МС весьма обширны и по мере разработки современных методов диагностики этот спектр будет только увеличиваться. Это значительно осложняет проблему выбора оптимального терапевтического комплекса, поскольку патологические изменения во многих функциональных системах организма (артериальная гипертензия, вазоконстрикция, повышенный риск тромбообразования, дислипидемии, злокачественная гипергликемия и др.) могут стать причиной скорых фатальных осложнений.

### **1.3.2. Методы лечения и профилактики метаболического синдрома**

#### **Лекарственная терапия.**

Пандемийный характер распространения МС и его негативные медико-социальные последствия стимулировали разработку различных схем его лечения и профилактики. Клинические проявления заболевания «требовали» применения соответствующих препаратов, тем более, что современная фармакология могла предложить огромное число лекарственных средств с ярко выраженным специфическим корригирующим потенциалом для каждой патологической реакции МС.

Никто не станет отрицать эффективность гипотензивной терапии, в арсенале которой есть возможность воздействовать практически на все звенья патогенеза

артериальной гипертензии. В настоящее время предпочтение отдается следующим группам препаратов:  $\beta$ -блокаторы, диуретики, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы  $\alpha_1$ -адренэргических рецепторов и блокаторы рецепторов ангиотензина II [52, 71]. Для снижения артериального давления у пациентов с МС чаще всего назначают диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента,  $\beta$ -адреноблокаторы, агонисты имидазолиновых рецепторов [161].

Алгоритм назначения гипотензивных препаратов состоит из несколько последовательных этапов, каждый из которых, по мере выявления низкой эффективности лечения, включает монотерапию низкими дозами, увеличение дозы препарата, комплексное применение двух (или более) препаратов в низких дозах, многокомпонентное воздействие с высокими дозами [54]. Поскольку у пациентов с МС показатели АД могут достигать 160-170/100-110 мм рт. ст., то становится ясной необходимость применения не одного, а комплекса препаратов. Следует, впрочем, отметить, что длительное применение различных гипотензивных препаратов может вызывать побочные реакции в виде головокружения, головной боли, изменения частоты пульса, нарушения водно-солевого обмена и пищеварительных функций, потливости и даже импотенции.

Доказано, что при гиперхолестеринемии успешно применяются различные препараты:

– статины различных поколений, механизм действия которых основан на подавлении активности 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А-редуктазы [152];

– никотиновая кислота и ее производные снижают мобилизацию свободных жирных кислот, снижает концентрацию в крови липопротеинов низкой и очень низкой плотности, тогда как уровень липопротеинов высокой плотности повышается [166, 167];



- секвестранты желчных кислот ингибируют их энергетический потенциал, способствуют истощению запасов холестерина в печени, стимулируют распад липопротеинов низкой плотности [159];
- ингибиторы абсорбции холестерина в кишечнике [26];
- фибраты ускоряют переход холестерина липопротеинов очень низкой плотности в липопротеины высокой плотности, активируют липопротеидлипазу и тем самым стимулируют катаболизм триглицеридов [162];
- антиоксиданты тормозят окисление липопротеинов и активируют не рецепторные пути их метаболизма [100].

Однако большое число побочных эффектов этих препаратов накладывает серьезные ограничения для их длительного применения [98, 210, 226]. Так, для статинов характерно нарушение функций печени, миопатия, повышение уровня трансаминаз в крови и билирубина [182]. Производные никотиновой кислоты могут вызывать тахикардию, покраснение кожи, нарушение толерантности к углеводам [167]. Секвестранты жирных кислот нарушают процесс пищеварения, могут вызывать запоры, рвоту, абдоминальные боли [32]. Ингибиторы абсорбции холестерина в кишечнике также нарушают деятельность пищеварительной системы, могут вызывать головную боль, появление ангионевротического отека, провоцировать утомляемость [97]. Фибраты также не лишены недостатков: они могут способствовать образованию камней в желчном пузыре, повышают риск развития панкреатита, вызывают миалгию [65]. Среди побочных эффектов антиоксидантов замечено снижение холестерина липопротеинов высокой плотности, патологические изменения кардиограммы [100].

В диабетологии накоплен огромный опыт лечения пациентов с гипергликемией, начиная с «примитивной» инсулинотерапии и кончая гипогликемическими препаратами последнего поколения [112, 142, 146]. Не рассматривая лекарственные средства парентерального введения, остановимся на пероральных фармакологических препаратах. Их классифицируют по механизму гипогликемического действия: препараты, стимулирующие продукцию инсулина

(глибенкламид, гликвидон, гликлазид, глимепирид, глипизид, хлорпропамид, натеглинид, репаглинид); влияющие на чувствительность тканей к инсулину (буформин, метформин, фенформин, пиоглитазон, росиглитазон, циглитазон, энглитазон, троглитазон), и лекарства, тормозящие всасывание углеводов в кишечнике (акарбоза, миглитол) [96]. В последнее время разработана инкретин-ассоциированная терапия, которая основана на патогенетических эффектах инкретинов – гормонов желудочно-кишечного тракта, обладающих мощным инсулинотропным действием [87]. К препаратам этого типа действия относятся эксенатид, лираглутид, ликсенатид, ситаглиптин, вилдаглиптин, линаглиптин и др.

Имеются убедительные факты целесообразности применения антиоксидантов в комплексной терапии метаболических нарушений, что априори (по мнению разработчиков) снижает активность оксидативного стресса, часто дополняющего картину многих заболеваний [48, 158]. Достаточно эффективна лекарственная терапия нарушений системы гемостаза, существенно снижающая риск образования тромбов [10].

Значительно меньше известно об успехах фармакологии в области активизации инсулинрецепторного взаимодействия – основного патогенетического механизма МС. Есть предположения, что метформин способствует увеличению сродства инсулина с рецептором [221], однако конкретных доказательств (например, проведение радиорецепторного анализа) в этой области нет. Вместе с тем метформин, безусловно, оказывает комплексное воздействие на различные стороны обмена глюкозы, в частности, тормозит ее образование за счет ингибирования глюконеогенеза и гликогенолиза, а в пищеварительный период уменьшает всасывание глюкозы в кишечнике. Кроме того, этот препарат активизирует гликогенсинтетазу и тем самым стимулирует синтез гликогена, а также обладает гиполипидемическим эффектом [74, 203]. Показано также лечебное действие сибутрамина для оптимизации углеводного и липидного обмена за счет снижения резистентности к инсулину [261].

### **Немедикаментозные методы.**

Серьезной альтернативой лекарственной терапии МС и его клинических проявлений выступают методы, основанные на применении природных и преформированных физических факторов, диеты и физических нагрузок. Одним из самых простых, на первый взгляд, методов борьбы с ожирением является диета и изменение пищевого поведения человека. Исследований в этом направлении было проведено очень много и, казалось бы, результаты были вполне обнадеживающими в плане снижения массы тела [68, 91, 185, 206, 209, 249, 280], однако в стратегическом плане проблему МС они не решают, поскольку длительная диетотерапия сама по себе не всегда безопасна, поскольку могут развиваться аллергические реакции и нарушения психики.

Существенная роль в развитии ожирения и МС отводится снижению физической активности – гиподинамии. В условиях отсутствия регулярных физических нагрузок развивается ожирение по абдоминальному типу, нарушается энергостаз, повышается уровень триглицеридов и свободных жирных кислот и все это в комплексе приводит к уменьшению инсулинозависимого транспорта глюкозы и развитию резистентности тканей к инсулину и, как следствие, формируются необратимые метаболические нарушения, клинически ассоциируемые с МС. В свою очередь адекватные физические нагрузки активируют энергетический обмен, увеличивают транспорт глюкозы в мышечные клетки, способствуют коррекции АД, предотвращают развитие дислипидемии, и, в конечном счете, увеличивают чувствительность тканей к инсулину [208, 237].

Исследованиями А.Н. Елизарова [53] доказана важная роль физических нагрузок в коррекции нарушений метаболизма углеводов и липидов – соответственно, оздоровительного бега у студентов с ожирением и прохождение терренкура в горной местности пациентами с МС. Доказано, что физические упражнения в водной среде (в бассейне) также эффективны при лечении МС [177].

Интересны факты о применении об активации саногенетических процессов при применении крио- и озонотерапии в условиях низкогорного курорта при комплексной терапии больных с МС [189].

Показана перспективность обогащения минеральных вод различными фитопрепаратами в комплексной терапии артериальной гипертензии, ассоциированной с метаболическими нарушениями [104].

Установлено также, что некоторые методы восточной медицины, в частности, акупунктура и рефлексотерапия, также может эффективно применяться для коррекции основных патогенетических механизмов МС [3, 57].

Более того, появились единичные исследования о возможности коррекции метаболических нарушений световым потоком, генерируемым лампой с полым катодом [136].

Значительно больше известно о важности внутреннего приема минеральных вод в комплексном лечении метаболического синдрома [17, 53, 62, 104, 175]. Убедительно доказано, что метаболические эффекты минеральных вод реализуются через сложную цепочку эволюционно сформировавшихся реакций: при внутреннем приеме минеральной воды нарушается временная архитектура пищеварительного цикла, возникает микро-демпинг синдром, развивается стрессорная реакция, увеличивается секреция гормонов стресса (кортикотропина, глюкагона и кортизола), поднимается концентрация в крови энергетических субстратов (глюкозы и неэстерифицированных жирных кислот). Далее увеличивается секреция гастроинтестинальных гормонов, которые активируют энтероинсулярную ось [175]. Возрастает ранняя фаза секреции инсулина, увеличивается число рецепторов к инсулину на клеточной мембране, что приводит к оптимизации метаболических реакций [175, 178].

О возможности применения питьевых минеральных вод при их курсовом приеме для профилактики метаболических нарушений свидетельствуют исследования, проведенные Н.Д. Полушиной с соавт. [130], в которых доказана важная роль активации гормональных механизмов пищеварительной системы в формировании неспецифических механизмов повышения резистентности организма к различным патогенным воздействиям.

Особо выделим научные исследования в области применения методов аппаратной физиотерапии при лечении пациентов с МС и, в частности, ТМТ.

Установлен выраженный клинический эффект этого физического фактора у пациентов с МС [176], при этом в основе механизмов реализации биологического потенциала магнитных полей была активация системы гормональной регуляции обмена углеводов и липидов [83]. Более того, выявлен полимодальный характер лечебного транскраниального магнитного воздействия и на другие патологические проявления МС: микроциркуляторно-тканевую систему [105, 147], систему перекисного окисления липидов [106, 107, 111, 136]. Было высказано предположение о том, что этот физический фактор при его транскраниальном применении оказывает системное воздействие на организм пациентов [109]. Примечательно, что, как и однократном внутреннем приеме минеральных вод (об этом упоминалось выше), так и при однократном транскраниальном магнитном воздействии ответная реакция организма была примерно одинаковой – последовательная активация стресс-иницирующих процессов и стресс-лимитирующих механизмов [174].

Отметим также, что практически ничего неизвестно о возможном лечебном применении ИНЭСП у пациентов с МС. Вместе с тем, и мы это уже отмечали выше, воздействие этого фактора на воротниковую зону улучшает кровоснабжение головного мозга, что, безусловно, увеличивает регуляторный потенциал ЦНС и поэтому сочетанное применение ТМТ и электростатического поля весьма актуально как с теоретической, так и с практической точки зрения при разработке более эффективных методов лечения МС.

Таким образом, анализ литературных источников по проблеме МС, его формировании, лечении и профилактике путем применения различных технологий свидетельствует о следующих важных моментах.

Во-первых, несмотря на то, что изучением МС занимаются уже более 30 лет, эта проблема далека от своего решения. Справедливости ради укажем, что МС весьма сложен по своей структуре, многие причинно-следственные связи его возникновения и развития, особенно на начальном этапе, плохо изучены, хотя в патофизиологическом смысле его исход ясен – тяжелые осложнения в сердечно-сосудистой системе и СД2 рано или поздно приведут к ранней смерти. Может быть

поэтому, несмотря на всю мощь современной фармакологии, реальных успехов в лечении МС пока мало.

Во-вторых, есть основания полагать, что МС - это не только нарушение обмена углеводов и липидов на фоне инсулинорезистентности и артериальной гипертензии. Более того, В.Б. Гриневиц с соавт. [44] полагает, что формирование МС хронобиологически протекает следующим образом: ГЭРБ, неэрозивный и эрозивный хронический гастрит, синдром раздраженного кишечника, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хронический панкреатит, СД2. Другими словами, механизмы формирования МС могут иметь много общего с другими заболеваниями. Поэтому разработка методов его лечения и профилактики может иметь огромные перспективы для общественного здравоохранения.

В-третьих, с точки зрения современной фармакологии остается нерешенной проблема вынужденной полипрагмазии в отношении пациентов с МС, для которого характерна множественность проявлений патологических реакций. Следовательно, кроме коррекции этих реакций необходимо бороться с побочным действием лекарственных препаратов. Поэтому возрастает роль немедикаментозных методов лечения и профилактики метаболических нарушений, тем более, что в этом направлении достигнуты определенные успехи в рамках научного направления «восстановительная медицина».

В-четвертых, весьма привлекательна идея сочетанных воздействий разных факторов со специфическим биопотенциалом, что может усиливать терапевтические эффекты. С этих позиций исследования механизмов симультанной физиотерапии весьма актуальны.

Все это свидетельствует об обоснованности поставленной цели и задач перед настоящим исследованием и целесообразности их достижения и выполнения.

## ГЛАВА 2.

### ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБЪЕМА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1. Дизайн и основные направления диссертационного исследования

Выполненное диссертационное исследование является рандомизированным проспективным плацебо-контролируемым сравнительным исследованием, соответствующим II классу (уровень B) доказательности в рейтинговой системе оценки.

Исследование выполнено на базе Медицинского центра «ИММА» (г. Москва) с участием 100 пациентов в возрасте от 21 до 40 лет (в среднем  $30,5 \pm 0,37$  года) с установленным диагнозом «метаболический синдром». Все лица, принявшие участие в настоящем исследовании, дали информированное письменное согласие согласно требованиям ГОСТ Р ИСО 14155-2014.

Анализ полученных первичных данных был нацелен на решение основных задач диссертационного исследования, что позволило выделить следующие его направления:

- проведение системного анализа патогенетических механизмов и клинических проявлений МС на основе метода корреляционных плеяд;
- проведение корреляционной адаптометрии для оценки выраженности корригирующего эффекта сочетанного применения лечебных физических факторов на примере МС;
- построение математической модели оценки эффективности сочетанного применения лечебных физических факторов в условиях МС;
- анализ механизмов реализации эффектов при сочетанном применении ИНЭСП и ТМТ на модели МС;
- реализация персонализированного подхода на основе информационной модели прогноза эффективности сочетанного применения ИНЭСП и ТМТ при МС;

– проведение верификации прогностической модели эффективности использования ИНЭСП и ТМТ.

## **2.2. Характеристика исследований с участием пациентов с метаболическим синдромом**

В диссертационном исследовании приняли участие 100 пациентов с МС. Ниже представлены критерии включения, невключения и исключения пациентов из исследования.

### **Критериями включения пациентов с МС в исследование являлись:**

- возраст от 18 до 55 лет;
- установленный диагноз МС, согласно Клиническим рекомендациям [141];
- наличие лабораторных анализов крови, мочи, ЭКГ, указывающих на отсутствие острых и хронических заболеваний, не требующих дополнительного клинического обследования;
- отсутствие противопоказаний к выполнению физиотерапевтического лечения (проведению транскраниальной магнитотерапии и импульсной низкочастотной электростатической терапии);
- наличие информированного согласия пациента.

### **Критерии невключения пациентов с МС:**

- беременность;
- невозможность или нежелание подписывать информированное согласие на участие в исследовании или на выполнение требований исследования;
- клинически значимые отклонения лабораторных параметров, указывающих на наличие неизвестного заболевания или требующие дополнительного клинического исследования (по оценке исследователя);
- наличие клинически значимых аллергических реакций в анамнезе;



- наличие тяжёлых клинически значимых неврологических, сердечно-сосудистых, эндокринных, желудочно-кишечных заболеваний, болезней печени и органов мочевыделительной системы, иммунных и др. заболеваний в анамнезе;
- сопутствующие заболевания кожи, препятствующие проведению физиотерапевтических процедур;
- психические заболевания, которые делают неприемлемым участие пациента в исследовании;
- наркомания, тяжёлые судорожные расстройства в анамнезе.

**Критерии исключения пациентов с МС из исследования:**

- отказ от исследования и от выполнения предписаний врача (отказ от подписания информированного согласия);
- добровольный отказ пациента от участия в исследованиях;
- участие в других клинических исследованиях;
- индивидуальная непереносимость факторов лечения и появление осложнений.

При распределении пациентов с МС по четырем группам была использована простая фиксированная рандомизация, когда пациент распределялся в ту или иную группу на основании случайных чисел, сгенерированных с помощью компьютерной программы.

На основании проведенной рандомизации были сформированы 4 группы, сопоставимые между собой по оцениваемым клинико-функциональным показателям:

- первая группа (контрольная группа, 25 пациентов с МС) получала плацебо-воздействие (имитация физиотерапевтического воздействия при выключенном аппарате) в течение 10 дней наблюдения;
- вторая группа (основная группа 1, 25 пациентов), подвергалась воздействию ИНЭСП;
- третья группа (основная 2, 25 пациентов) получала ТМТ БМП;

– четвертая группа (основная 3, 25 пациентов) получала сочетанное воздействие ТМТ и ИНЭСП.

Качество проведенной рандомизации подтверждается данными, представленными в Таблице 1.

Таблица 1 – Основные характеристики пациентов в четырех исследовательских группах

Показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Возраст, годы	$30 \pm 0,84$	$31 \pm 0,82$	$29 \pm 0,78$	$32 \pm 0,89$
Индекс массы тела	$29,6 \pm 0,20$	$30,4 \pm 0,22$	$30,8 \pm 0,25$	$30,0 \pm 0,18$
САД, мм.рт.ст.	$147 \pm 3,02$	$144 \pm 2,89$	$143 \pm 2,67$	$145 \pm 3,00$
ДАД, мм.рт.ст.	$91 \pm 1,94$	$94 \pm 2,11$	$90 \pm 1,85$	$91 \pm 1,88$
Коэффициент атерогенности, усл. ед.	$5,15 \pm 0,14$	$5,05 \pm 0,12$	$4,97 \pm 0,10$	$5,29 \pm 0,16$
Индекс инсулино-резистентности, усл. ед.	$6,03 \pm 0,18$	$5,90 \pm 0,16$	$6,14 \pm 0,21$	$5,87 \pm 0,15$

## 2.3. Методика применения лечебных физических факторов

### 2.3.1. Методика применения импульсного низкочастотного электростатического поля

Воздействие ИНЭСП выполняли с помощью многофункциональной терапевтической системы «Хивамат-200» (РУ от 12.04.2017 № РЗН 2017/5597). Процедуру осуществляли на воротниковую область, используя ручной вариант, с частотой 100 Гц, интенсивностью 50% в течение 10 мин, курсом 10 процедур.

### **2.3.2. Методика применения транскраниальной магнитотерапии**

Для осуществления ТМТ БМП использовали аппарат «Амо-Атос» с приставкой «Оголовье» (РУ от 18.11.2011 № ФСР 2011/12325), состоящей из двух полуцилиндрических излучателей переменного магнитного поля, расположенных битемпорально. Терапию проводили в положении сидя, начиная процедуру с частоты 1 Гц, продолжительности 7 мин и напряженности поля 10-30 мТл. Затем постепенно увеличивали частоту и продолжительность процедуры до 10 Гц и 12 мин соответственно, что позволяло добиться состояния адаптации к данному физическому фактору и исключить индивидуальную непереносимость. Величина магнитной индукции в 10-30 мТл обеспечивает достаточную глубину проникновения магнитного поля при воздействии на диэнцефальные структуры мозга. Курс магнитотерапии включал 10 процедур, проводимых ежедневно.

### **2.3.3. Методика сочетанного применения лечебных физических факторов**

Сочетанное применение физиотерапевтических факторов было реализовано путем проведения процедур с использованием ТМТ БМП и ИНЭСР в один день, курсом 10 дней.

## **2.4. Функциональные методы исследования**

### **2.4.1. Оценка вариабельности сердечного ритма**

Для оценки стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем организма проводили анализ вариабельности сердечного ритма (ВРС), позволяющего определить тонус симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы (ВНС) [31, 113, 219]. В интерпретации результатов были использованы следующие статистические и спектральные показатели ВРС:

- индекс напряжения (ИН);
- квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар RR интервалов (RMSSD);
- вариационный размах (MxDMn);
- мощность спектра высокочастотного компонента ВСР (HF);
- мощность спектра низкочастотного компонента ВСР (LF);
- коэффициент вагосимпатического баланса (LF/ HF);
- индекс централизации в управлении сердечным ритмом (IC).

#### **2.4.2. Оценка состояния микроциркуляторно-тканевых систем организма**

В оценке динамики параметров микроциркуляторно-тканевой системы (МТС) в зоне РИК был реализован мультипараметрический подход на основе лазерного диагностического комплекса «ЛАЗМА-МЦ» (НПП «ЛАЗМА», Россия). Данный комплекс позволяет определять параметры микрокровотока в исследуемой зоне с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), оптической тканевой оксиметрии (ОТО) и лазерной флуоресцентной спектроскопии (ЛФС) [37, 55, 79, 114]. Перечень основных показателей, характеризующих МТС, определяемых с помощью диагностического комплекса «ЛАЗМА-МЦ», представлен в Таблице 2.

Таблица 2 – Перечень показателей микроциркуляторно-тканевой системы, определяемых с помощью лазерного диагностического комплекса «ЛАЗМА-МЦ»

Метод	Показатели
Метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ)	- показатель микроциркуляции крови ( $I_m$ , пф. ед.); - доля нутритивного кровотока ( $I_{mnutr}$ , пф. ед.); - показатель шунтирования ( $VI(I_m)$ , отн. ед.); - величина эндотелиального тонуса (ЕТ, отн. ед.); - величина нейрогенного тонуса (NT, отн. ед.); - величина миогенного тонуса (MT, отн. ед.).
Метод оптической тканевой оксиметрии (ОТО)	- сатурация $SO_2$ крови в микроциркуляторном русле; - показатель экстракции $O_2$ ; - скорость потребления кислорода (ОС, отн. ед.).
Метод лазерной флуоресцентной спектроскопии (ЛФС)	- амплитуды флуоресценции НАДН и ФАД; - показатель окислительного метаболизма (ОМІ, отн. ед.).

## 2. 5. Биохимические методы исследования

Материалом для проведения биохимических исследований выступала венозная кровь, которую брали дважды: утром натощак до и после курса физиотерапевтических воздействий. В крови определяли:

- показатели липопероксидации и активность антиоксидантных ферментов;
- показатели липидного обмена (ТГ, ОХС, ЛПНП, ЛПВП);
- уровень гликемии.

Показатели липопероксидации и активность антиоксидантных ферментов в сыворотке и эритроцитах.

Оценка показателей перекисного метаболизма предусматривала определение вторичного продукта ПОЛ малонового диальдегида (МДА) (в сыворотке крови) по методу Гаврилова В.Б. с соавт. [34], конечного продукта ПОЛ основания Шиффа (ОШ)(в сыворотке крови) с помощью методики, предложенной Дерюгиной А.В. с соавт.[50], активности супероксиддисмутазы (СОД) (в лизате эритроцитов) по методу Katz A. et al. [235], а также активности каталазы (в лизате эритроцитов) по методу М.А. Королюка с соавт. [78].

Параметры липидного профиля крови и уровень гликемии определяли на биохимическом анализаторе «Spectrum II», используя наборы компании «Ольвекс Диагностикум».

Дополнительно расчетными методами определяли коэффициент атерогенности (КА) [69] и индекс инсулинорезистентности (НОМА) [245].

## **2.6. Гормональные методы исследования**

Гормональные показатели (АКТГ, кортизол, инсулин, глюкагон) определяли в сыворотке крови, взятой у пациентов с МС утром натощак до и после курсового применения лечебных физических факторов.

Оценку показателей гормонального статуса проводили с помощью наборов для ИФА (ЗАО «ДРГ Техсистемс», ЗАО «Биохиммак»).

## **2.4. Методы математического анализа результатов исследования и построения информационных моделей**

Первичные данные, полученные при выполнении исследования, были обработаны с помощью пакета прикладных программ «Statistica v. 10.0» (Statsoft, США). Перед расчетом показателей описательной статистики анализировали характер распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Достоверность различий средних значений или медианы при сравнении признаков

в группах рассчитывали с применением параметрических и непараметрических методов (критериев Краскелу-Уоллесу, Манна-Уитни, Вилкоксона и Стьюдента).

Статистическая оценка взаимосвязи между различными показателями оценивалась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Системный анализ патогенетических механизмов и клинических проявлений метаболического синдрома был выполнен с помощью метода корреляционных плеяд.

Оценка эффективности выраженности корректирующего эффекта при применении лечебных физических факторов базировалась на результатах метода корреляционной адаптометрии [41, 157].

Построение информационных моделей предусматривало проведение дискриминантного анализа [46], а также расчет предикторов эффективности применения лечебных физических факторов, который был выполнен с привлечением возможностей множественного регрессионного анализа [128, 198].

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Современный этап развития физиотерапии характеризуется активным внедрением инновационных технологий, направленных на достижение качественного роста эффективности применения преформированных физических факторов на основе их комплексного использования. Рассматривая варианты комбинированного или симультанного воздействия, ряд авторов сходятся во мнении, что сочетанные методы обладают преимуществами перед комбинированием лечебных физических факторов [118, 169, 187]. В частности, одновременное использование физических факторов обеспечивает более выраженное взаимное потенцирование их физиологического и лечебного потенциалов. К сочетанному режиму применения физиотерапевтических воздействий значительно реже развивается привыкание. Немаловажным является и тот факт, что сочетанное применение физиофакторов сопровождается общим неспецифическим ответом организма, обусловленным активным участием системы нейрогуморальной регуляции. Последнее обстоятельство позволяет рассматривать одновременно воздействующие физические факторы в качестве раздражителя, запускающего в организме человека механизмы срочной адаптации, направленные на формирование состояния повышенной резистентности [169]. При этом в структуре адаптационного процесса важное место отводится неспецифическому компоненту, патофизиологическое проявление которого составляет содержание стресс-реакции [148].

Объективизировать неспецифические механизмы адаптации на начальной стадии в условиях сочетанного применения физиотерапевтических факторов позволяет оценка двух реципрокных по своей физиологической направленности систем: стресс-реализующей и стресс-лимитирующей. Каждая из этих систем имеет свой набор функциональных элементов, объединенных взаимодействием в достижении конечного стратегического результата в виде выживания организма человека [28, 29]. Динамика биомаркеров этих систем в условиях воздействия



факторов, в том числе и физиотерапевтических, выступает информативным критерием формирования состояния повышенной резистентности и клинической эффективности.

При выборе сочетанных воздействий мы исходили из того, что реакция организма на их применение должна затрагивать системные нейрогуморальные механизмы. К числу наиболее перспективных системотропных методов физиотерапии относятся ТМТ бегущим магнитным полем и воздействие ИНЭСП [82, 109].

### **3.1. Системный анализ патогенетических механизмов и клинических проявлений метаболического синдрома**

Биологические подходы к анализу лечебных эффектов физических факторов (тем более, при их сочетанном применении) несколько отличаются от медицинских, поскольку основной упор делается не на оценке, безусловно, важных клинических результатов, а на механизмах их формирований. Кроме того, в отличие от чисто клинических исследований, биологов интересует проблема неспецифичности ответных реакций организма на разнообразные воздействия (включая как патологические, так и терапевтические), которые во многом реализуются в рамках общего адаптационного синдрома при участии системы стресс-инициирующих и стресс-лимитирующих реакций.

Естественно, что в качестве своеобразной модели для изучения этих явлений желательно выбрать заболевание, которое, во-первых, характеризуется множественностью (системностью) патологических проявлений, во-вторых, длительным характером своего формирования и относительно не острым его течением, в-третьих, высокой социально-медицинской значимостью последствий этого заболевания. Лучше всего этим трем критериям соответствует метаболический синдром, при котором наблюдается дискоординация деятельности различных функциональных систем, его формирование длится много лет, распространенность приобретает характер пандемии, а исход грозит тяжелейшими

последствиями – ранней смертностью от сердечно-сосудистых катастроф [186, 262].

В связи с этим биологическая оценка особенностей сочетанного применения лечебных физических факторов у пациентов с МС может внести определенный вклад в такие отрасли медицинской науки, как физиотерапия, патологическая физиология, терапия неинфекционных заболеваний. Применительно к теории медицины такого рода исследования позволят, во-первых, расширить наши знания об управлении саногенетическими реакциями относительно безопасными методами – применением лечебных физических факторов, а во-вторых, дополнительно обосновать перспективность сочетанного воздействия с максимально выраженным полимодальным терапевтическим эффектом.

Следует отметить, что настоящее исследование по своей сути не посвящено изучению лечебного эффекта сочетанной физиотерапии, поскольку это является прерогативой практической медицины. С точки зрения биолога в большей степени актуальной является проблема информационной поддержки врача-физиотерапевта с целью индивидуализации физиотерапевтического алгоритма и построения модели профилактики рисков трансформации МС в жизнеугрожающие патологические состояния, в основном, в рамках сердечно-сосудистой патологии летального характера (инсульты, инфаркты и т.п.). В методологическом плане этой цели можно достигнуть путем симбиоза особенностей вариабельности основных патофизиологических признаков заболевания и многомерных алгоритмов статистического анализа, что, в принципе, позволит разработать информационные модели оценки и прогноза эффективности сочетанного применения лечебных физических факторов при проведении медицинской реабилитации ХНИЗ.

Не вызывает сомнений, что на роль ключевого звена патогенеза МС претендует резистентность к инсулину, которая провоцирует нарушение не только обмена глюкозы, но и липидов. В итоге формируются негативные изменения в системе энергостатуса, которые приводят к развитию атеросклеротических изменений кровеносных сосудов, что вкупе с активацией протромбических

процессов становится прямым предиктором ишемической болезни сердца, мозгового инсульта и инфаркта миокарда [86].

В связи с этим, на первом этапе наших исследований мы проанализировали изменение состояния различных функциональных систем организма пациентов с МС в зависимости от степени выраженности инсулиновой резистентности (ИР). Для этого мы разделили участников наших исследований на 5 подгрупп с разными диапазонами варьирования индекса ИР - НОМА. Естественно, в первую подгруппу попали здоровые добровольцы, у которых индекс НОМА был менее 3,0. В следующие 4 подгруппы вошли пациенты с МС, у которых индекс НОМА был соответственно в следующих диапазонах: менее 5,0; от 5,1 до 6,0; от 6,1 до 7,0 и более 7,0. Прежде, чем приступить к этому анализу отметим очень важное обстоятельство. По данным анамнеза у пациентов с МС выраженность резистентности к инсулину ассоциировалась с патологией сердечно-сосудистой системы у ближайших родственников (Таблица 3).

Таблица 3 – Заболевания сердечно-сосудистой системы у родственников пациентов с различной степенью выраженности инсулиновой резистентности

Заболевания сердечно-сосудистой системы	Здоровые добровольцы (n=18)	Пациенты с метаболическим синдромом			
		Диапазон варьирования индекса НОМА			
		Менее 5,0 (n=27)	5,1-6,0 (n=23)	6,1-7,0 (n=30)	Более 7,0 (n=20)
АГ	2 (11%)	5 (19%)	6 (26%)	12 (40%)	10 (50%)
ИБС	0	2 (7%)	4 (17%)	6 (20%)	5 (25%)
Инфаркты	0	0	1 (4%)	2 (7%)	3 (10%)
Инсульты	0	1 (4%)	1 (4%)	3 (10%)	3 (10%)

При всей условности такой таблицы, эти данные совпадают с мнением большинства исследователей о важной роли резистентности к инсулину в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы (см. раздел 1.3.).

Поскольку нами контролировались в общей сложности 33 параметра, то необходимо было выбрать наиболее информативные из них, которые, во-первых, коррелировали бы с индексом инсулинорезистентности, и, во-вторых, объективно отражали состояние различных функциональных систем. Для этого был проведен матричный корреляционный анализ, проанализированы 495 коэффициентов парной корреляции и выбраны 8 показателей, отвечающих указанным требованиям: индекс массы тела (ИМТ), систолическое (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД), коэффициент атерогенности (КА), малоновый диальдегид (МДА), кортизол, скорость потребления кислорода (СПК) и коэффициент вагосимпатического баланса (LF/HF). Таким образом, мы контролировали состояние макро- и микрогемодинамики, вариабельность сердечного ритма, показатели стресс-иницирующих систем, липидный и углеводный обмен.

Установлено, что по мере увеличения степени выраженности ИР состояние других функциональных систем существенно изменяется в сторону усиления патологических реакций (Таблица 4). При этом важно отметить несколько фактов, основанных на анализе выявленных трендов изменения показателей в зависимости от нарастания индекса инсулинорезистентности (Рисунок 2).

Во-первых, отчетливо виден параллелизм между коэффициентом атерогенности и НОМА, что лишний раз свидетельствует о важной роли инсулина в регуляции углеводного и липидного обмена. В несколько меньшей степени этот феномен отмечается и для малонового диальдегида с кортизолом – параметров активности стрессорной реакции.

Таблица 4 – Основные параметры различных функциональных систем организма пациентов в зависимости от степени выраженности инсулинорезистентности

Показатели, ед. изм.	Группа 1 Здоровые (n=18) НОМА <3,0	Пациенты с метаболическим синдромом				Критерий Краскера- Уоллиса
		Группа 2 (n=27) НОМА <5,0	Группа 3 (n=23) НОМА 5,1-6,0	Группа 4 (n=30) НОМА 6,1-7,0	Группа 5 (n=20) НОМА >7,1	
Индекс инсулино- резистентности	2,32 [2,09; 2,67]	4,71 [4,35; 4,94] <sup>1</sup>	5,79 [5,13; 5,98] <sup>1,2</sup>	6,45 [6,10; 6,95] <sup>1,2,3</sup>	7,70 [7,29; 8,02] <sup>1,2,3,4</sup>	H=24,58 p=0,0000
Индекс массы тела	23,0 [21,3; 23,9]	28,1 [26,9; 28,9] <sup>1</sup>	30,5 [29,2; 31,4] <sup>1,2</sup>	31,9 [31,1; 32,5] <sup>1,2</sup>	32,6 [32,1; 33,9] <sup>1,2,3</sup>	H=15,59 p=0,0014
САД, мм рт. ст.	125 [119; 128]	133 [130; 138] <sup>1</sup>	138 [132; 141] <sup>1</sup>	141 [138; 144] <sup>1,2</sup>	145 [140; 152] <sup>1,2,3</sup>	H=13,04 p=0,0045
ДАД, мм рт. ст.	83 [79; 86]	88 [85; 92] <sup>1</sup>	94 [90; 96] <sup>1,2</sup>	95 [90; 101] <sup>1,2</sup>	97 [93; 103] <sup>1,2,3</sup>	H=9,15 p=0,0247
Коэффициент атерогенности	2,35 [2,19; 2,48]	3,81 [3,64; 3,98] <sup>1</sup>	4,55 [4,18; 4,78] <sup>1,2</sup>	5,30 [5,09; 5,64] <sup>1,2,3</sup>	6,94 [6,33; 7,29] <sup>1,2,3,4</sup>	H=22,32 p=0,0001
Малоновый диальдегид, ммоль/л	4,26 [4,09; 4,78]	6,65 [6,32; 6,87] <sup>1</sup>	6,85 [6,69; 7,02] <sup>1</sup>	7,73 [7,44; 8,03] <sup>1,2,3</sup>	8,48 [8,08; 9,14] <sup>1,2,3,4</sup>	H=14,76 p=0,0033
Кортизол, нмоль/л	319 [296; 337]	380 [352; 404] <sup>1</sup>	443 [400; 475] <sup>1,2</sup>	490 [466; 521] <sup>1,2,3</sup>	563 [532; 601] <sup>1,2,3,4</sup>	H=19,80 p=0,0002
Скорость потребления кислорода, отн. ед.	445 [416; 462]	346 [315; 366] <sup>1</sup>	237 [210; 251] <sup>1,2</sup>	206 [194; 220] <sup>1,2,3</sup>	190 [177; 204] <sup>1,2,3,4</sup>	H=16,28 p=0,0009
LF/HF, ед.	1,54 [1,38; 1,72]	1,69 [1,53; 1,77]	1,92 [1,80; 2,05] <sup>1,2</sup>	1,96 [1,88; 2,07] <sup>1,2</sup>	2,12 [2,01; 2,27] <sup>1,2,3,4</sup>	H=9,73 p=0,0198

Примечание: надстрочные индексы указывают достоверность различия между соответствующими группами пациентов по критерию Манна-Уитни.

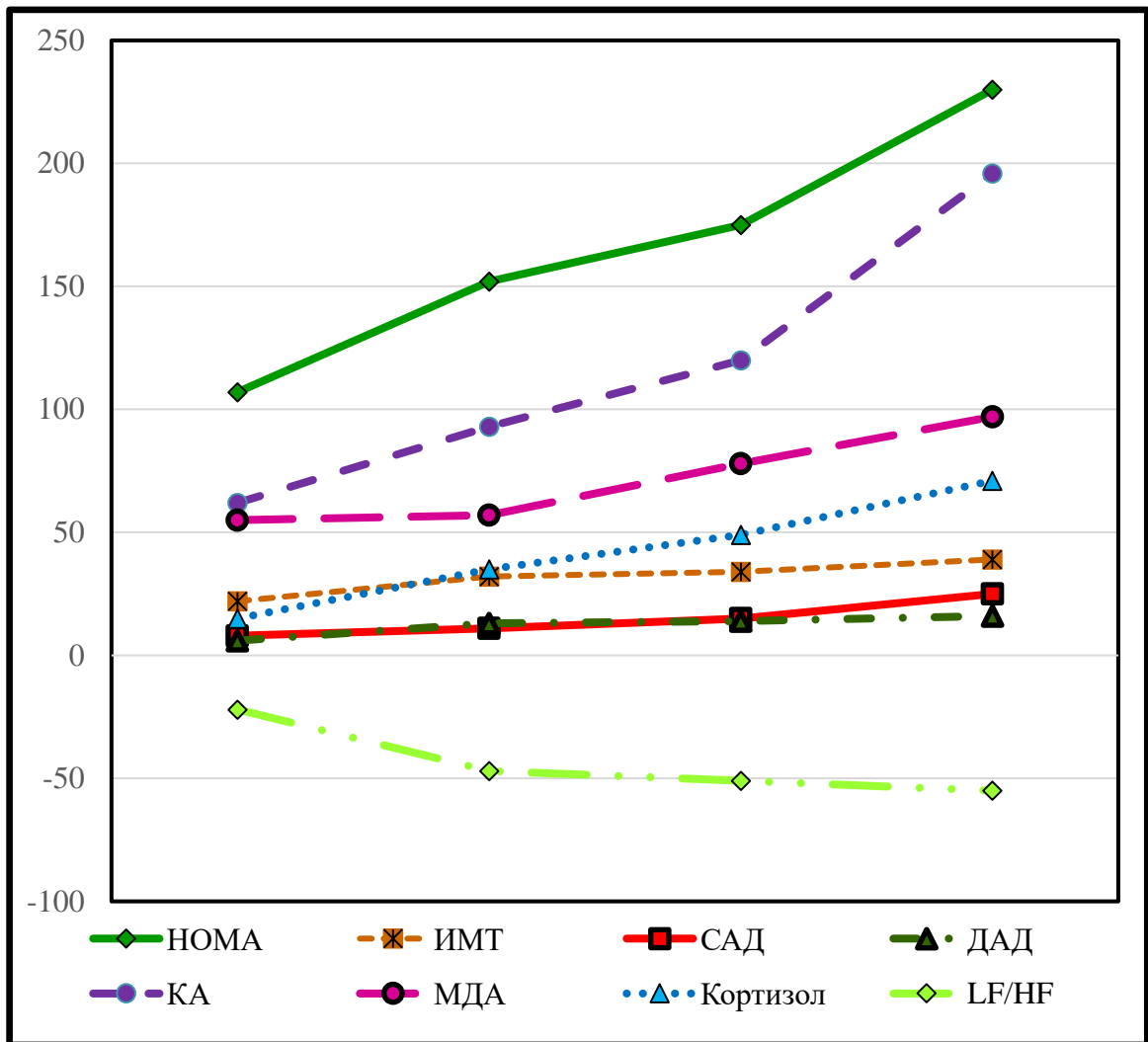


Рисунок 2 – Изменения параметров, интегрирующих состояние различных функциональных систем организма пациентов с метаболическим синдромом, при нарастании индекса инсулинорезистентности (по оси ординат – проценты к референсным значениям у здоровых добровольцев)

Во-вторых, не менее отчетливо видна ассоциация обратной зависимости между резистентностью к инсулину и скоростью потребления кислорода, что, на наш взгляд, однозначно свидетельствует о том, что при прогрессировании инсулинорезистентности отмечается снижение функциональной активности процессов, связанных с метаболизмом веществ и энергии.

В-третьих, тренды таких важных для здоровья человека показателей, как АД, ИМТ и вагосимпатический баланс были выражены минимально (в процентном отношении к референсным значениям).

Значительный объем дополнительной информации был получен при проведении матричного корреляционного анализа внутри групп пациентов с различной степенью выраженности инсулиновой резистентности (Таблицы 5-9). Установлено, что у здоровых добровольцев было выявлено только 2 достоверных коэффициента корреляции, тогда как у пациентов с МС таких значений было больше и их количество ассоциировалось со степенью выраженности резистентности к инсулину. При диапазонах варьирования индекса НОМА (менее 5,0; от 5,1 до 6,0; от 6,1 до 7,0 и более 7,1) число достоверных значений коэффициентов корреляции соответственно составило 8, 12, 20 и 22.

Оценка этих закономерностей с помощью метода корреляционных плеяд несколько дополнило представления о роли отдельных показателей в общей картине патологических изменений при метаболическом синдроме (Таблица 10). Установлено, что, как и ожидалось, абсолютным лидером по количеству достоверных значений коэффициентов корреляции и их абсолютной величине стал индекс инсулинорезистентности (НОМА). Далее в этом плане расположились скорость потребления кислорода (ОС), индекс массы тела (ИМТ) и коэффициент атерогенности (КА).

Можно полагать, что в процессе развития МС, приближающего пациента к жизнеугрожающим состояниям, в организме больного формируются патологические констелляции (корреляционные плеяды), которые необходимо «разрушить» тем или иным терапевтическим воздействием. Наиболее важными целями таргетной терапии МС выступают проявления резистентности к инсулину, выраженность ожирения, нарушение липидного обмена и скорость потребления кислорода.

Таблица 5– Матрица корреляционных взаимосвязей у здоровых добровольцев

Показатель	НОМА	КА	САД	ДАД	МДА	Кортизол	ОС	LF/HF
ИМТ	+0,233	-0,185	-0,133	-0,088	+0,042	+0,008	-0,031	+0,201
НОМА		<b>+0,436**</b>	-0,170	-0,202	-0,081	-0,346	-0,117	+0,108
КА			-0,013	-0,044	+0,215	-0,056	-0,159	+0,186
САД				<b>+0,592**</b>	+0,277	-0,194	-0,191	-0,177
ДАД					+0,303	-0,094	-0,212	-0,085
МДА						-0,267	-0,315	-0,166
Кортизол							-0,054	+0,178
ОС								-0,157

Примечание: жирным шрифтом выделены достоверные значения коэффициентов ранговой корреляции Спирмена, звездочками обозначена вероятность ошибки (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ )



Таблица 6 – Матрица корреляционных взаимосвязей у пациентов с индексом инсулинорезистентности менее 5,0

Показатель	НОМА	КА	САД	ДАД	МДА	Кортизол	ОС	LF/HF
ИМТ	<b>+0,484*</b>	-0,021	+0,330	+0,216	<b>+0,467*</b>	+0,031	<b>-0,445**</b>	+0,043
НОМА		<b>-0,496*</b>	+0,303	+0,280	+0,237	+0,038	<b>-0,462*</b>	+0,102
КА			-0,306	+0,272	+0,134	+0,175	-0,226	+0,287
САД				<b>+0,681**</b>	<b>+0,493*</b>	+0,234	-0,289	-0,066
ДАД					+0,370	+0,167	-0,113	+0,051
МДА						-0,237	-0,219	-0,228
Кортизол							<b>-0,447*</b>	+0,079
ОС								-0,257

Примечание: жирным шрифтом выделены достоверные значения коэффициентов ранговой корреляции Спирмена, звездочками обозначена вероятность ошибки (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ )

Таблица 7 – Матрица корреляционных взаимосвязей у пациентов с индексом инсулинорезистентности от 5,1 до 6,0

Показатель	НОМА	КА	САД	ДАД	МДА	Кортизол	ОС	LF/HF
ИМТ	<b>+0,852**</b>	<b>+0,497*</b>	-0,052	+0,095	<b>+0,437*</b>	+0,326	<b>-0,505*</b>	<b>+0,448**</b>
НОМА		<b>+0,480*</b>	-0,079	-0,103	<b>+0,598**</b>	+0,409	<b>-0,565**</b>	<b>+0,594**</b>
КА			+0,142	+0,166	+0,332	-0,270	<b>-0,691**</b>	+0,349
САД				<b>+0,516*</b>	-0,080	-0,025	-0,157	-0,108
ДАД					-0,041	+0,077	-0,101	-0,135
МДА						+0,207	-0,384	+0,187
Кортизол							-0,080	+0,192
ОС								<b>-0,427*</b>

Примечание: жирным шрифтом выделены достоверные значения коэффициентов ранговой корреляции Спирмена, звездочками обозначена вероятность ошибки (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ )

Таблица 8 – Матрица корреляционных взаимосвязей у пациентов с индексом инсулинорезистентности от 6,1 до 7,0

Показатель	НОМА	КА	САД	ДАД	МДА	Кортизол	ОС	LF/HF
ИМТ	<b>+0,702**</b>	<b>+0,447*</b>	-0,064	+0,058	<b>+0,521**</b>	<b>+0,520**</b>	<b>-0,426**</b>	<b>+0,531*</b>
НОМА		<b>+0,517**</b>	+0,141	+0,110	<b>+0,739**</b>	<b>+0,651*</b>	<b>-0,526**</b>	<b>+0,643**</b>
КА			-0,002	-0,005	<b>+0,625**</b>	+0,334	<b>-0,551**</b>	<b>+0,419*</b>
САД				+0,189	+0,063	+0,092	+0,043	-0,093
ДАД					+0,089	+0,114	+0,066	-0,044
МДА						<b>+0,537**</b>	<b>-0,685**</b>	<b>+0,548**</b>
Кортизол							<b>-0,559**</b>	<b>+0,632**</b>
ОС								<b>-0,724**</b>

Примечание: жирным шрифтом выделены достоверные значения коэффициентов ранговой корреляции Спирмена, звездочками обозначена вероятность ошибки (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ )

Таблица 9 – Матрица корреляционных взаимосвязей у пациентов с индексом инсулинорезистентности более 7,1

Показатель	НОМА	КА	САД	ДАД	МДА	Кортизол	ОС	LF/HF
ИМТ	<b>+0,610**</b>	<b>+0,449*</b>	<b>+0,482*</b>	<b>+0,427*</b>	+0,231	<b>+0,698**</b>	<b>-0,556**</b>	<b>+0,542**</b>
НОМА		<b>+0,501*</b>	<b>+0,445*</b>	+0,389	+0,310	<b>+0,629**</b>	<b>-0,552**</b>	+0,388
КА			<b>+0,589**</b>	<b>+0,477*</b>	<b>+0,520**</b>	<b>+0,443*</b>	<b>-0,600**</b>	+0,398
САД				+0,378	<b>+0,620**</b>	+0,298	-0,394	+0,317
ДАД					<b>+0,501*</b>	+0,197	-0,350	+0,283
МДА						+0,171	-0,271	<b>+0,404</b>
Кортизол							<b>-0,586**</b>	<b>+0,573**</b>
ОС								<b>-0,574**</b>

Примечание: жирным шрифтом выделены достоверные значения коэффициентов ранговой корреляции Спирмена, звездочками обозначена вероятность ошибки (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ )

Таблица 10 – Интегральный показатель корреляционной плеяды при различных значениях индекса инсулинорезистентности

Показатель	Здоровые НОМА <3,0	Пациенты с метаболическим синдромом				Интегральный показатель корреляционной плеяды при МС
		НОМА <5,0	НОМА 5,1-6,0	НОМА 6,1-7,0	НОМА >7,1	
ИМТ	0,80	1,72	2,98	3,34	3,90	11,9
НОМА	0,95	2,42	3,35	4,08	4,53	<b>14,4</b>
КА	1,38	1,89	2,81	2,59	3,96	11,2
САД	1,88	1,92	2,02	1,95	3,84	9,9
ДАД	1,77	2,25	1,27	0,94	2,85	7,3
МДА	1,74	2,52	2,01	3,66	2,79	9,9
Кортизол	1,32	1,37	1,29	2,08	3,44	8,2
ОС	0,96	2,34	2,88	3,45	3,86	12,5
LF/HF	1,12	1,33	2,40	3,11	3,15	10,0

Проведение регрессионного анализа внесло некоторую сумятицу в, казалось бы, стройные гипотезы, высказанные нами ранее. Установлено, что структура корреляционной плеяды по отношению к ее центру (индексу НОМА) была различной от степени выраженности ИР. В наибольшей степени выраженность патологических зависимостей отмечалась в группе пациентов с индексом НОМА от 5,1 до 6,0 (Таблица 11). Возможно, именно эта группа пациентов наиболее чувствительная к терапевтическим воздействиям.

Таблица 11 – Бета-коэффициенты уравнения множественной регрессии для различных группа пациентов (зависимая переменная НОМА)

Параметры	Группа 1 Здоровые НОМА <3,0	Пациенты с метаболическим синдромом			
		Группа 2 НОМА <5,0	Группа 3 НОМА 5,1-6,0	Группа 4 НОМА 6,1-7,0	Группа 5 НОМА >7,1
ИМТ	+0,12	+0,28	<b>+0,83**</b>	<b>+0,64**</b>	+0,15
КА	+0,16	+0,25	<b>+0,35*</b>	+0,24	+0,06
МДА	-0,19	-0,07	<b>+0,36*</b>	-0,13	+0,21
Кортизол	-0,20	-0,11	+0,20	+0,06	-0,05
ОС	-0,08	<b>+0,49*</b>	<b>+0,42*</b>	-0,05	<b>-0,53*</b>
Коэффициент множественной корреляции, R	0,34	<b>0,65*</b>	<b>0,95***</b>	<b>0,81***</b>	<b>0,72**</b>

Примечание: жирным шрифтом выделены достоверные значения бета-коэффициентов уравнения множественной регрессии и коэффициента множественной корреляции; звездочками обозначена вероятность ошибки для каждого показателя (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ )

Впрочем, эти нюансы не приближают нас к созданию универсальной информационной модели оценки риска развития летальных осложнений у пациентов с МС. Поэтому мы построили уравнение множественной регрессии для всех пациентов, вне зависимости от выраженности резистентности к инсулину. В процессе пошаговой оптимизации этого уравнения число значимых переменных сократилось до трех и оно приобрело следующий вид:

$$\text{НОМА} = -10,3 + 0,18 * \text{ИМТ} + 1,29 * \text{КА} + 0,743 * \text{МДА} \quad (R=0,79).$$

Тогда как для здоровых добровольцев это уравнение имело несколько другой вид:

$$\text{НОМА} = -8,2 + 0,22 \cdot \text{ИМТ} + 1,19 \cdot \text{КА} + 0,65 \cdot \text{МДА} \quad (R=0,63).$$

Обращает на себя внимание тот факт, что достаточно большое значение коэффициента детерминации свидетельствует о высоком качестве регрессионной модели для пациентов с МС ( $R^2 = 0,62$ ;  $p < 0,001$ ). Учитывая, что измерение этих трех показателей в клинических условиях не является проблемой, можно предположить, что данное регрессионное уравнение может быть использовано для оценки риска развития осложнений МС, заканчивающихся сердечно-сосудистыми катастрофами.

Для того чтобы оценить валидность последнего уравнения множественной регрессии, был проведен анализ «качества» распределения пациентов с МС по группам с различной степенью выраженности резистентности к инсулину (Таблица 12). Установлено, что вероятность правильного «предсказания» составляла для пациентов с МС от 85 до 95%, а для здоровых добровольцев – 100%.

Таблица 12 – Распределение пациентов по различным группам на основе индекса инсулинорезистентности и предсказанных значений на основе уравнения множественной регрессии

Группы	Здоровые	НОМА <5,0	НОМА 5,1-6,0	НОМА 6,1-7,0	НОМА более 7,0
По индексу НОМА	18	27	23	30	20
По уравнению множественной регрессии	18	25	21	35	19

Дополнительным доказательством высокого качества уравнения множественной регрессии стало проведение дискриминантного анализа по 9 показателям для всех 5 групп, результаты которого мы представили в графическом

виде (Рисунок 3). О корректности данной модели свидетельствуют низкие значения лямбды Уилкса (0,026) и F-критерия, равного 32,39 ( $p < 0,0000001$ ).

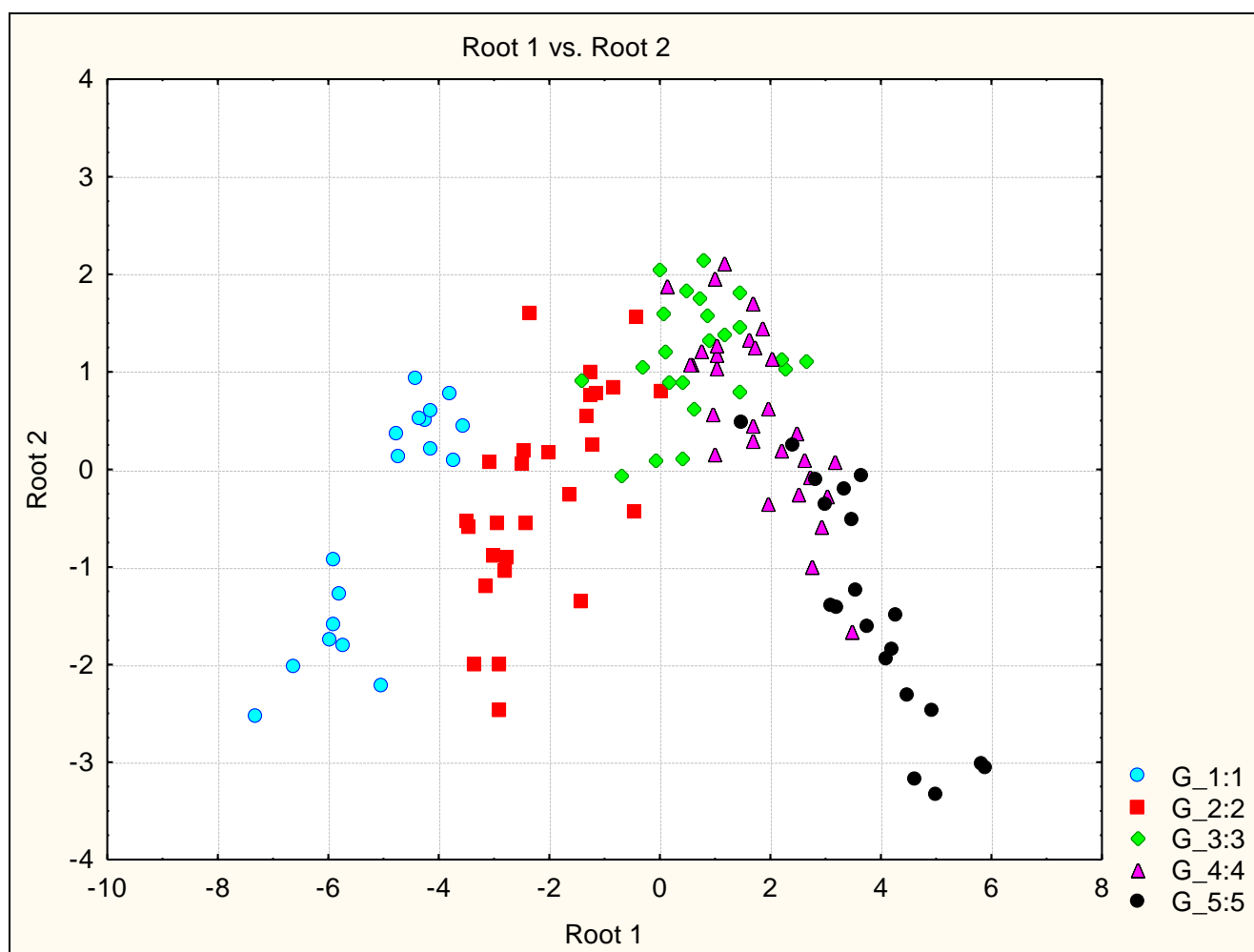


Рисунок 3 – Классификация пациентов с метаболическим синдромом по 9 показателям (G\_1:1 – здоровые добровольцы; G\_2:2 – пациенты с НОМА <5,0; G\_3:3 – пациенты с НОМА 5,1-6,0; G\_4:4 – пациенты с НОМА 6,1-7,0; G\_5:5 – пациенты с НОМА более 7,0)

Также подтверждается высокая точность классификации пациентов в ходе выполнения дискриминантного анализа (Таблица 13). Дополнительно отметим, что ее точность постепенно снижается по мере увеличения резистентности к инсулину, оставаясь при этом высоко достоверной.



Таблица 13 – Классификационная матрица по результатам дискриминантного анализа

Группы	Здоровые	Пациенты с метаболическим синдромом			
		НОМА менее 5,0	НОМА 5,1-6,0	НОМА 6,1-7,0	НОМА более 7,0
Здоровые	18	0	0	0	0
НОМА <5,0	0	26	1	0	0
НОМА 5,1-6,0	0	1	21	2	0
НОМА 6,1-7,0	0	0	1	26	4
НОМА>7,0	0	0	0	2	16
Точность классификации	100%	96,3%	91,3%	86,6%	80,0%

Результаты этих исследований позволяют приблизиться к созданию информационной модели оценки риска развития осложнений у пациентов с МС. Не вызывает сомнений, что на эту роль более всего претендует индекс инсулинорезистентности, но для его расчета требуется определять инсулин в крови, что доступно далеко не всегда. В связи с этим мы предлагаем взять уравнение множественной регрессии с тремя независимыми переменными: индексом массы тела, коэффициентом атерогенности и концентрацией малонового диальдегида, поскольку эти параметры достаточно легко могут быть получены практически во всех лечебно-профилактических учреждениях, а предлагаемое уравнение достаточно четко и достоверно позволяет прогнозировать степень выраженности индекса инсулинорезистентности.

Расчет предполагаемого индекса НОМА (в нашем случае - это величина, увеличение которой ассоциируется с возрастанием риска осложнений МС) составил в среднем для здоровых пациентов  $2,36 \pm 0,19$ . У пациентов с МС по мере нарастания нарушений в различных системах организма эта величина менялась соответственно в 4-х группах  $7,12 \pm 0,37$ ;  $8,31 \pm 0,42$ ;  $10,1 \pm 0,54$  и  $13,3 \pm 0,77$ . Полагаем,

что такое существенное различие позволяет не только оценить риски развития осложнений, но и интегрально проанализировать эффективность лечения в плане возможного снижения этого показателя.

В целом, разработанная информационная модель интегральной оценки состояния здоровья у пациентов с МС на основе переменных, характеризующих выраженность висцерального ожирения, атерогенные нарушения липидного профиля крови и усиление процессов ПОЛ, позволит врачу принять взвешенное решение о выборе эффективных методов профилактики и лечения этого заболевания.

### **3.2. Использование корреляционной адаптометрии для оценки выраженности корригирующего эффекта сочетанного применения лечебных физических факторов на примере метаболического синдрома**

Применительно к оценке эффективности корригирующих воздействий высокой информативностью обладает методика корреляционной адаптометрии, которая, подтверждая принцип эволюционной оптимальности, указывает на усиление корреляций между параметрами биологических систем в условиях экстремальных воздействий [41]. Основу корреляционной адаптометрии составляет эффект увеличения количества выраженности корреляционных зависимостей между параметрами, характеризующими функциональное состояние организма, при действии стрессора [101]. Указанный эффект оценивается весом корреляционного графа (ВКГ)  $G$ , представляющим собой сумму модулей значений коэффициентов корреляции между всеми анализируемыми параметрами. В ряде работ последнего времени показано, что в условиях роста стрессорной нагрузки организм и снижения величины функциональных резервов ВКГ  $G$  повышается, а при достижении устойчивого состояния адаптации – снижается [41]. Данная зависимость была положена в основу оценки эффективности выполненных операций на сердце [196], терапии пациентов после трансплантации [197], лечения

инфекционных заболеваний [173], коррекции ожирения и МС [70, 195], проведения спортивных тренировок и др. [59].

В связи с вышеизложенным, целью настоящего раздела исследования явилась оценка эффективности сочетанного применения транскраниальной магнитотерапии и импульсного низкочастотного электростатического поля у пациентов с метаболическим синдромом с помощью метода корреляционной адаптометрии.

Стандартный подход к проведению корреляционной адаптометрии и расчету ВКГ G, представленный в исследовании Смирновой Е.В. [157], включает 6 этапов:

1) проверка на нормальность распределения показателей в выборке по критериям Хи-квадрат, Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова, Андерсон-Дарлинга и др.;

2) стандартизация матрицы данных;

3) вычисление парных коэффициентов корреляции для всех признаков;

4) выбор порогового значения для коэффициентов корреляции;

5) расчет ВКГ G;

6) оценивание ВКГ G.

Однако, по мнению ряда сторонников метода корреляционной адаптометрии, такой алгоритм, во многом адаптированный для биоинформационного и математического моделирования, может быть применим в интересах биомедицинских исследований после определенной модификации [101]. В частности, авторы предлагают редуцировать этапы 1-3, поскольку часто биологические параметры распределяются не нормально, а ассиметрично, смещаясь в сторону логарифмического распределения. Для них характерны нелинейные зависимости, поэтому более информативной корреляцией выступает корреляция Спирмена, которая, в отличие от линейной корреляции Пирсона, позволяет оценивать степень (монотонность) взаимосвязи.

Что же касается четвертого этапа, то, на наш взгляд, расчет ВКГ G должен базироваться на учете всех полученных взаимосвязей, поскольку в построении корреляционной матрицы участвовали все исследованные переменные. Введение

пороговых значений для коэффициентов корреляции оставляет за пределами последующих расчетов «слабые» связи, что затрудняет проведение анализа рассматриваемой системы как единого целого. К тому же при разных объемах выборки пороговые (достоверные) значения коэффициентов корреляции будут различны. Необходимо также иметь в виду тот факт, что при использовании различных пороговых значений для коэффициентов корреляции происходит инверсия в ранжировании ВКГ G [101].

Для построения корреляционной матрицы были использованы 28 переменных, характеризующих состояние МТС, ВСР, ПОЛ, обменные процессы и уровень инсулина и кортизола. Общий перечень показателей приведен в Таблице 14.

Исходя из размеров корреляционной матрицы, для каждой из четырех групп пациентов было определено по 28 коэффициентов корреляции. Для каждой группы было подсчитано 378 коэффициентов корреляции, суммарные значения которых в виде ВКГ G приведены в Таблице 15.

Несмотря на тот факт, что использование ВКГ для оценки адаптационных ресурсов является доминирующей, тем не менее предпринимаются попытки привлечь другие функции для интерпретации величины корреляционной адаптометрии. В частности, рядом авторов предлагается использовать показатель средней абсолютной корреляции (САК) [101, 224]. Такой подход, по мнению авторов, позволит унифицировать сравнение адаптационных возможностей организма при изучении различного количества переменных в корреляционной матрице, а также сделает возможным выделить диапазоны САК, соответствующие низкой, средней и высокой адаптационной нагрузке. Рассчитанные для нашего исследования значения САК представлены на Рисунке 4.

Таблица 14 - Перечень показателей, участвующих в формировании корреляционной матрицы

Группа параметров	Показатели /независимые переменные (ед. изм.)
Параметры микроциркуляторно-тканевых систем	Показатель микроциркуляции, $I_m$ (пф. ед.)
	Доля нутритивного кровотока, $I_{mnutr}$ (пф. ед.)
	Показатель шунтирования, $VI(I_m)$ (отн. ед.)
	Величина эндотелиального тонуса, $ET$ (отн. ед.)
	Величина нейрогенного тонуса, $NT$ (отн. ед.)
	Величина миогенного тонуса, $MT$ (отн. ед.)
	Скорость потребления кислорода, $OC$ (отн. ед.)
	Показатель окислительного метаболизма, $OMI$ (отн. ед.)
Параметры variabilityности сердечного ритма	Индекс напряжения, $ИН$ (ед.)
	Квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар $RR$ интервалов, $RMSSD$ (ед.)
	Вариационный размах, $MxDMn$ (ед.)
	Мощность спектра низкочастотного компонента $BSP$ , $LF$ ( $мс^2$ )
	Мощность спектра высокочастотного компонента $BSP$ , $HF$ ( $мс^2$ )
	Коэффициент вегетативного баланса, $LF/HF$ (ед.)
	Индекс централизации в управлении сердечным ритмом, $IC$ (ед.)
Показатели ПОЛ	Малоновый диальдегид, $МДА$ (нмоль/мл)
	Основания Шиффа, $ОШ$ (отн.ед./мл)
	Супероксиддисмутаза, $СОД$ (ед.акт./г Hb)
	Каталаза, $КАТ$ (ед.акт./г Hb)
	Коэффициент антиоксидантной защиты, $КАОЗ$ (усл. ед.)
Параметры обмена веществ и гормональной регуляции	Глюкоза (ммоль/л)
	Триглицериды, $ТГ$ (ммоль/л)
	Общий холестерин, $ОХС$ (ммоль/л)
	Липопротеиды низкой плотности, $ЛПНП$ (ммоль/л)
	Липопротеиды высокой плотности, $ЛПВП$ (ммоль/л)
	Коэффициент атерогенности, $КА$ (усл. ед.)
	Кортизол (нмоль/л)
	Инсулин (мкЕд/мл)

Таблица 15 - Вес корреляционного графа G при использовании различных схем коррекции основных проявлений метаболического синдрома

Показатель, ед. изм.	Группы пациентов			
	Контрольная группа	Основная группа 1 (ИНЭСП)	Основная группа 2 (ТМТ)	Основная группа 3 (ИНЭСП+ТМТ)
ВГК G, усл.ед.	119,15	97,56	84,37	58,44

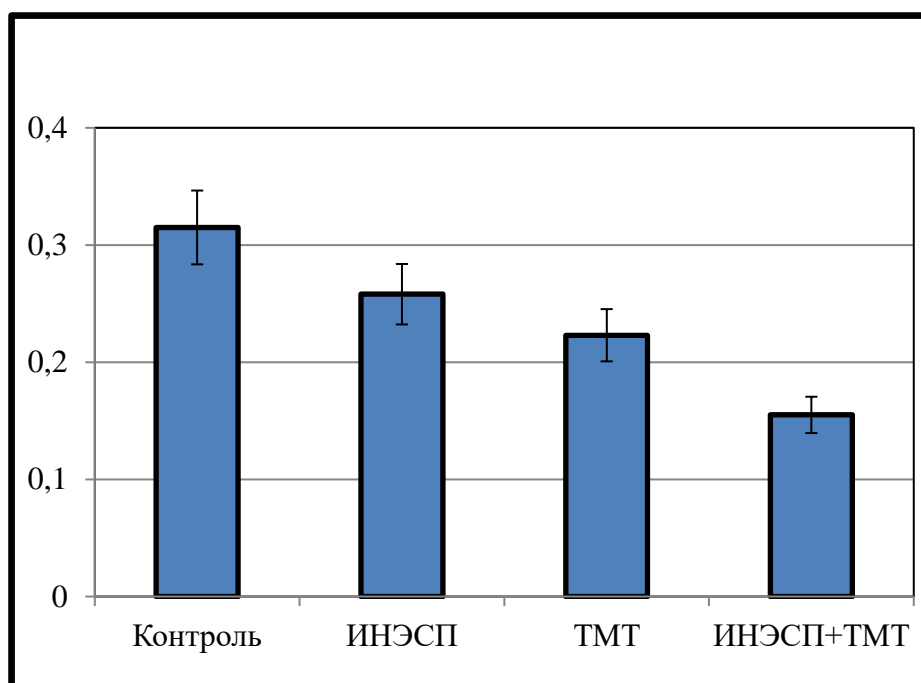


Рисунок 4 – Значения САК при проведении корреляционной адаптометрии для различных схем коррекции проявлений МС

В целом, полученные результаты свидетельствуют о том, что применение лечебных физических факторов снижает выраженность корреляции, при этом выявленная динамика убывает в ряду:

$$\text{Контроль} > \text{ИНЭСП} > \text{ТМТ} > \text{ИНЭСП} + \text{ТМТ}$$

Снижение ВГК, равно как и САК, свидетельствует о выраженности клинического эффекта, обусловленного проявлением саногенетического действия физиофакторов. Минимальные значения ВГК и САК, выявленные в группе с

сочетанным использованием ИНЭСП и ТМТ, указывают на формирование достаточной величины функциональных резервов, при которых изменения отдельных параметров гомеостаза (переменных) не влекут за собой изменения со стороны других параметров.

Самый высокий уровень САК, отмеченный в контрольной группе, знаменует собой тесный характер взаимосвязи оцениваемых переменных, при котором колебания параметров, определяющих функционирование оцениваемых систем организма, сопровождаются изменениями большого числа переменных, что указывает на высокий уровень адаптационного напряжения, характерный сниженных резервных возможностей организма.

В целом, выполненное исследование подтверждает высокую информативность метода корреляционной адаптометрии в оценке эффективности использования ИНЭСП, ТМТ и их сочетанного применения у пациентов с МС. Данный метод позволяет оценить состояние пациентов после проведенной терапии, исходя из средних значений коэффициентов корреляций между показателями, которые были использованы для изучения механизмов саногенетического действия лечебных физических факторов. Снижение показателя средней абсолютной корреляции указывает на повышение функциональных резервов системы, паттернами которой выступают изменения тех или иных оцениваемых параметров, не связанных друг с другом. Состояние корреляционной «независимости» позиционируется как достижение лучшего терапевтического эффекта, сопряженного с большей величиной резервных возможностей адаптации.

### **3.3. Построение математической модели оценки эффективности сочетанного применения лечебных физических факторов в условиях метаболического синдрома**

Проблема создания математических моделей в медицине является весьма сложной, поскольку применение хорошо разработанных алгоритмов параметрической статистики строго ограничено, а непараметрические методы не

страдают высокой содержательной информативностью. В связи с этим, зачастую врачи-исследователи, опираясь на современные методы статистического анализа, предлагают либо свои «оригинальные» способы прогнозирования рисков развития заболевания и оценки эффективности лечения, либо пытаются привлечь не всегда корректные методы параметрической статистики [72, 181, 183, 184, 199].

На наш взгляд, даже попытки в этом направлении следует считать перспективными, тем более что МС обуславливает развитие заболеваний сердечно-сосудистой системы с летальным исходом, и создание адекватной математической модели его развития, в том числе и при проведении терапевтических мероприятий, может способствовать снижению риска развития жизнеугрожающих состояний за счет персонифицированного подхода к лечению таких пациентов.

В связи с этим нами был проведен анализ полученных результатов по влиянию лечебных физических факторов на состояние пациентов с МС с несколько других позиций. Для этого, не взирая на метод лечения (применение ИНЭСП, ТМТ и их сочетания) была исследована эффективность лечения пациентов в зависимости от степени выраженности резистентности к инсулину (см. раздел 3.1). Этот прием имеет право на существование, поскольку физиофакторы оказывали разной степени выраженности однонаправленное системное воздействие на организм пациентов, что позволяет оценить степень реализации терапевтического эффекта в зависимости от тяжести патологического процесса. Провести такой анализ в каждой группе пациентов с той или иной методикой лечения практически не реально, поскольку объем группы не очень значительный (25 пациентов) и ее разделение на 4 подгруппы в зависимости от выраженности резистентности к инсулину сводит до минимума вероятность достижения достоверного результата.

Установлено, что эффективность лечения напрямую зависела от степени выраженности ИР (по индексу НОМА) и при этом были выявлены весьма интересные факты (Таблица 16).



Таблица 16 – Динамика основных параметров различных функциональных систем организма пациентов в процессе лечения в зависимости от степени выраженности инсулинорезистентности

Показатели, ед. изм.	Пациенты с метаболическим синдромом			
	Группа 2 (n=27) НОМА <5,0	Группа 3 (n=23) НОМА 5,1-6,0	Группа 4 (n=30) НОМА 6,1-7,0	Группа 5 (n=20) НОМА >7,1
Индекс инсулино- резистентности	4,71 [4,35; 4,94] 3,35[3,06; 3,61]***	5,79 [5,13; 5,98] 4,88 [4,55; 5,09]***	6,45 [6,10; 6,95] 5,84[5,37; 6,06]**	7,70 [7,29; 8,02] 6,92[6,47; 7,02]*
Индекс массы тела	28,1 [26,9; 28,9] 27,5[26,6; 28,4]	30,5 [29,2; 31,4] 29,4[29,0; 30,7]	31,9 [31,1; 32,5] 30,9[30,2; 31,8]	32,6 [32,1; 33,9] 32,1[30,7; 31,6]
САД, мм рт. ст.	133 [130; 138] 122[118; 127]***	138 [132; 141] 131[125; 136]***	141 [138; 144] 135[131; 140]**	145 [140; 152] 141[137; 146]*
ДАД, мм рт. ст.	88 [85; 92] 82[79; 86]***	94 [90; 96] 87[84; 90]***	95 [90; 101] 92[88; 97]*	97 [93; 103] 94[90; 97]*
Коэффициент атерогенности	3,81 [3,64; 3,98] 3,25[3,08; 3,41]***	4,55 [4,18; 4,78] 3,96[3,57; 4,19]***	5,30 [5,09; 5,64] 4,98[4,60; 5,27]*	6,94 [6,33; 7,29] 6,65[6,27; 7,02]
Малоновый диальдегид, ммоль/л	6,65 [6,32; 6,87] 6,12[5,84; 6,40]***	6,85 [6,69; 7,02] 6,23[6,07; 6,59]***	7,73 [7,44; 8,03] 7,29[6,92; 7,45]*	8,48 [8,08; 9,14] 7,86[7,62; 8,03]*
Кортизол, нмоль/л	380 [352; 404] 426[398; 439]**	443 [400; 475] 469[437; 492]*	490 [466; 521] 504[472; 333]	563 [532; 601] 581[542; 617]
Скорость потребления кислорода, отн. ед.	346 [315; 366] 401[378; 424]**	237 [210; 251] 275[254; 297]**	206 [194; 220] 235[212; 255]*	190 [177; 204] 206[193; 221]*
LF/HF, ед.	1,69 [1,53; 1,77] 1,52[1,41; 1,64]*	1,92 [1,80; 2,05] 1,70[1,59; 1,82]*	1,96 [1,88; 2,07] 1,90[1,83; 1,99]	2,12 [2,01; 2,27] 1,97[1,86; 2,05]

Примечание: в каждой клетке таблицы верхние значения – до лечения, нижние – после лечения; надстрочные индексы указывают достоверность динамики показателя по критерию Вилкоксона (\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ ).

Во-первых, при относительно невысоких значениях индекса НОМА (в диапазоне от 4 до 5), эффект лечения проявился по всем 9-ти показателям, в диапазоне от 5,1 до 6,0 – по 8-ми показателям, тогда как при НОМА от 6,1 до 7,0 и более 7,1 достоверно изменились только по 5-ть показателей.

Во-вторых, из всех исследованных нами параметров в процессе лечения сильнее всего отмечалось снижение индекса НОМА (от 8,5 до 29,5%), что свидетельствует о патогенетической направленности биологического потенциала физиотерапевтического воздействия у пациентов с МС.

В-третьих, вслед за индексом НОМА более всего положительные изменения после лечения отмечались в виде регресса коэффициента атерогенности (от 4,0 до 16,0%), и увеличения скорости потребления кислорода (от 6,3 до 14,5%).

В-четвертых, и это главное, при увеличении резистентности к инсулину эффективность лечения (по выраженности динамики показателей) падает и этот тренд был характерен для всех показателей (Рисунок 5).

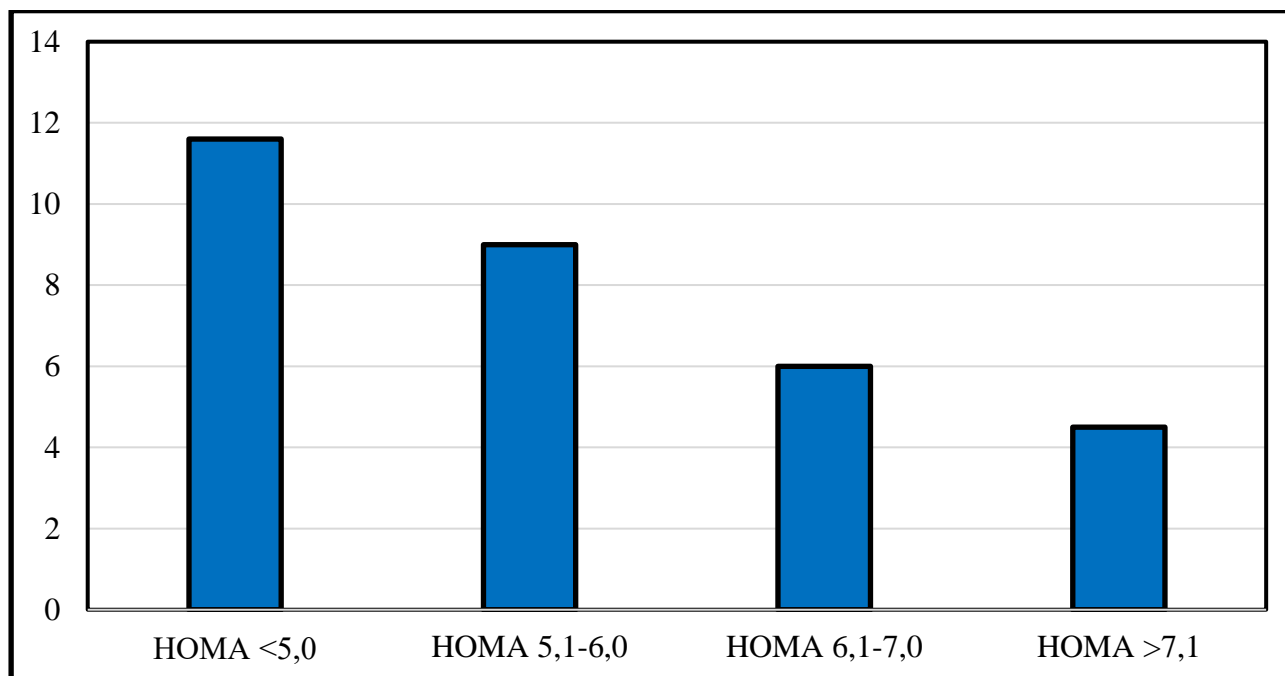


Рисунок 5 – Средний процент благоприятных изменений по 9-ти показателям в различных функциональных системах у пациентов с метаболическими синдромом в зависимости от степени выраженности резистентности к инсулину

Мы полагаем, что эти факты однозначно свидетельствуют о том, что эффективность лечения во многом определяется наличием резервных возможностей организма пациентов, и в наибольшей степени она проявляется при относительно низких значениях индекса НОМА. С другой стороны, эти факты свидетельствуют о том, что при относительно тяжелом течении МС терапевтического потенциала физиотерапевтических процедур явно недостаточно и в этом случае целесообразно усилить лечебный комплекс необходимыми лекарственными препаратами.

Следующим шагом нашего исследования явилась оценка эффективности проведенной терапии пациентов с МС на основе интегративного коэффициента. В качестве наиболее информативных переменных были выбраны индекс инсулинорезистентности НОМА и индекс Кетле (ИМТ), так как именно эти показатели обладают наибольшей информативностью в оценке патогенетических механизмов, определяющих развитие МС.

Указанные переменные, имеющие различные абсолютные значения, с помощью алгоритма, предложенного Яковлевым М.Ю. [199], были приведены к единой десятибалльной системе. Для этого автор предлагает предварительно разбить весь диапазон референсных значений на 4 уровня. При этом медиана приравнивается к 10-ти баллам, а отклонение от нее на 16,66 и 33,3 % - соответственно к 7,5 и 5 баллам. Крайние значения, соответствующие границам нормы, приравниваются к 2,5 баллам. Формула перевода абсолютного значения в десятибалльную систему имеет вид:

$$I = U - (((C - L) * 2,5) / \Delta),$$

где I – переменная в десятибалльном измерении; U – верхняя граница одного из 4-х интервалов, куда был отнесен измеренный показатель после сравнения с медианой; C – измененное значение переменной; L – значение параметра, соответствующее нижней границе того 4-х уровневого интервала, куда данный параметр был отнесен по результату сравнения с медианой; Δ - диапазон абсолютных значений параметра, определяющие границы того интервала, куда

данный параметр был отнесен по результату сравнения с медианой [46]. В Таблице 17 представлены значения выбранных переменных в десятибалльной шкале.

Таблица 17 - 10-ти балльные значения показателей, используемые для оценки эффективности применения лечебных физических факторов

Показатель, группа		Значение переменной в 10-ти балльной шкале
НОМА	Контрольная группа	1,03
	Основная группа 1 (ИНЭСП)	1,76
	Основная группа 2 (ТМТ)	1,83
	Основная группа 3 (ИНЭСП+ТМТ)	2,53
ИМТ	Контрольная группа	4,98
	Основная группа 1 (ИНЭСП)	5,56
	Основная группа 2 (ТМТ)	6,04
	Основная группа 3 (ИНЭСП+ТМТ)	6,89

Формула расчета интегрального коэффициента эффективности терапии (ИКЭТ) для двух выбранных переменных имеет следующий вид [199]:

$$\text{ИКЭТ} = 2 * K_1 * K_2 / (K_1 + K_2)$$

где:  $K_1$ - $K_2$  – значения НОМА и ИМТ в десятибалльной системе.

Полученные расчетные значения ИКЭТ для различных схем терапии представлены на Рисунке 6.

Выполненный корреляционный анализ между значениями САК и ИКЭТ показал, что между этими двумя параметрами существует сильная, отрицательная достоверная взаимосвязь ( $r = -0,89$ ;  $p < 0,05$ ).

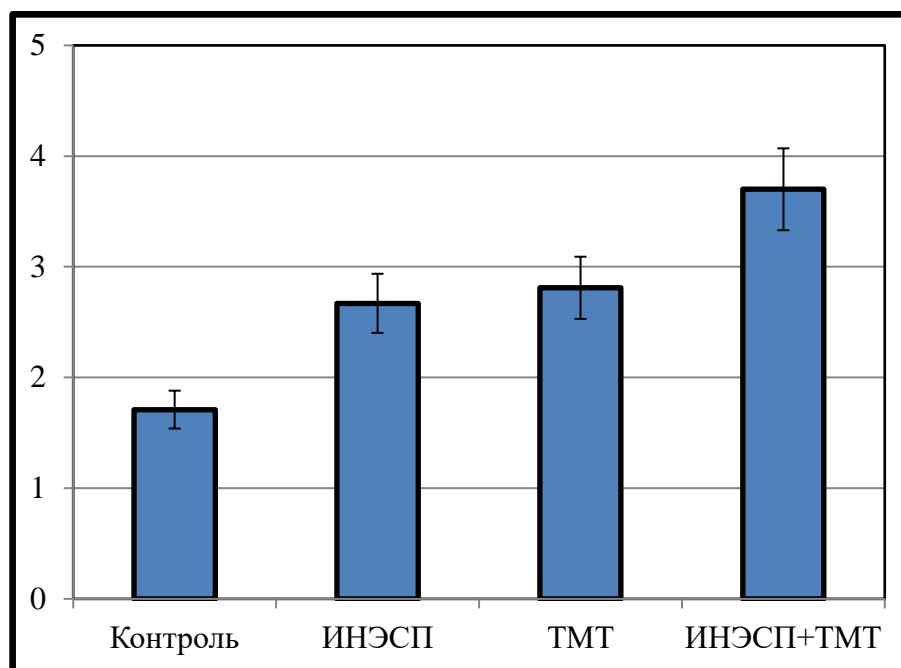


Рисунок 6 – Значения ИКЭТ при применении различных схем лечения МС

Весьма интересен еще один вариант анализа, приближающий нас как к оценке риска развития осложнений, так и к оценке эффективности профилактики этих осложнений. Для этого предлагается расчет условного коэффициента:

$$K_{(\text{риск})} = [\text{НОМА}_{(\text{пациент})} - \text{НОМА}_{(\text{здоровые добровольцы})}] / \text{НОМА}_{(\text{пациент})}$$

Расчеты показывают, что до начала лечения по мере возрастания индекса НОМА у пациентов с метаболическим синдромом (в 4-х группах) значения этого коэффициента составили соответственно 0,52; 0,60; 0,64; 0,70. Предположим, что в некоторой мере это свидетельствует о степени выраженности риска осложнений МС по мере усиления резистентности к инсулину. Примечательно, что в процессе лечения в этих же группах пациентов  $K_{(\text{риск})}$  уменьшался соответственно с 0,52 до 0,32, с 0,60 до 0,51, с 0,64 до 0,60 и с 0,70 до 0,68. Другими словами, есть все основания полагать, что в наибольшей степени профилактическим эффектом обладает физиотерапия при относительно низких значениях индекса НОМА.

В принципе, такого рода анализ мог бы стать предтечей персонализации прогноза эффективности лечения, если бы не одно «но»: определение индекса НОМА в условиях обычной поликлиники или стационара далеко не всегда возможно. Однако напомним, что в подразделе 3.1 мы предложили

математическую модель косвенной оценки выраженности резистентности к инсулину средствами регрессионного анализа, поэтому мы повторили расчеты с предсказанными значениями индекса НОМА. Установлено, что применение формулы:

$$\text{НОМА} = -10,3 + 0,18 * \text{ИМТ} + 1,29 * \text{КА} + 0,743 * \text{МДА}$$

позволило получить следующее уменьшение значения  $K_{(\text{риск})}$  для пациентов с МС вышеозначенных групп: в процессе лечения при нарастании предсказанного индекса НОМА: с 0,45 до 0,34; с 0,59 до 0,48; с 0,67 до 0,55 и с 0,76 до 0,74. Отчетливо видно достаточно хорошая воспроизводимость расчета гипотетического риска при использовании предсказанных значений индекса НОМА и более высокая эффективность лечения при начальных формах развития заболевания.

Таким образом, разработанные информационные модели, достаточно хорошо описывая активность основных патогенетических факторов МС – висцерального ожирения и резистентность к инсулину, позволяют оценить риск развития осложнений и верифицировать эффективность мероприятий вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

#### **3.4. Анализ механизмов реализации эффектов при сочетанном применении импульсного низкочастотного электростатического поля и транскраниальной магнитотерапии на модели метаболического синдрома**

Исследования по взаимовлиянию биопотенциалов транскраниальной магнитотерапии и низкочастотного электростатического поля мы провели, используя принципы, изложенные В.С. Улащиком [169], и его формулы для расчета коэффициента синергизма. Кроме того, дополнительно был проведен расчет интегрального показателя состояния системы перекисного окисления липидов –

коэффициента антиоксидантной защиты, предложенный С.Н. Нагорневым с соавт. [110]:

$$\text{КАОЗ} = \sqrt{\frac{\left(\frac{\text{КАТ}_{\text{л}}}{\text{КАТ}_{\text{ф}}}\right)^2 + \left(\frac{\text{СОД}_{\text{л}}}{\text{СОД}_{\text{ф}}}\right)^2}{\left(\frac{\text{МДА}_{\text{л}}}{\text{МДА}_{\text{ф}}}\right)^2 + \left(\frac{\text{ОШ}_{\text{л}}}{\text{ОШ}_{\text{ф}}}\right)^2}}$$

где индексы «л» и «ф» соответствуют значению параметра в точках «после лечения» и «исходное состояние»; КАТ – каталаза, СОД – супероксиддисмутаза, МДА – малоновый диальдегид, ОШ – основания Шиффа.

Анализ динамики этого показателя после курсового применения исследуемых физиотерапевтических факторов у пациентов с МС позволяет прийти к заключению о том, что антиоксидантные потенции рассматриваемых факторов количественно выражаются ростом коэффициента антиоксидантной защиты на практически одинаковые величины: на 23% (для низкочастотного электростатического поля) и на 25% (для транскраниальной магнитотерапии). Однако сочетанный вариант их курсового использования повышает этот показатель на 67 %, что существенно превосходит сумму эффектов каждого из факторов (Рисунок 7).

В Таблице 18 представлены результаты анализа различных вариантов взаимодействия биопотенциалов импульсного низкочастотного электростатического поля и транскраниальной магнитотерапии при их сочетанном применении, которые мы оценивали по величине коэффициента синергизма. Установлено, что значения  $K_c > 1,0$ , свидетельствующие о проявлении супрааддитивного синергизма (потенцировании), были зарегистрированы для 19 параметров из 26. Напомним, что при  $K_c = 1,0$  речь идет об аддитивном взаимодействии, когда результат равен сумме эффектов каждого из физиофакторов. О субаддитивном взаимодействии идет речь, когда  $K_c < 1,0$ . Таким

образом, динамика всех оцениваемых параметров, характеризующих состояние различных функциональных систем организма в условиях сочетанного применения физиофакторов, свидетельствует об их взаимопотенцирующем действии.

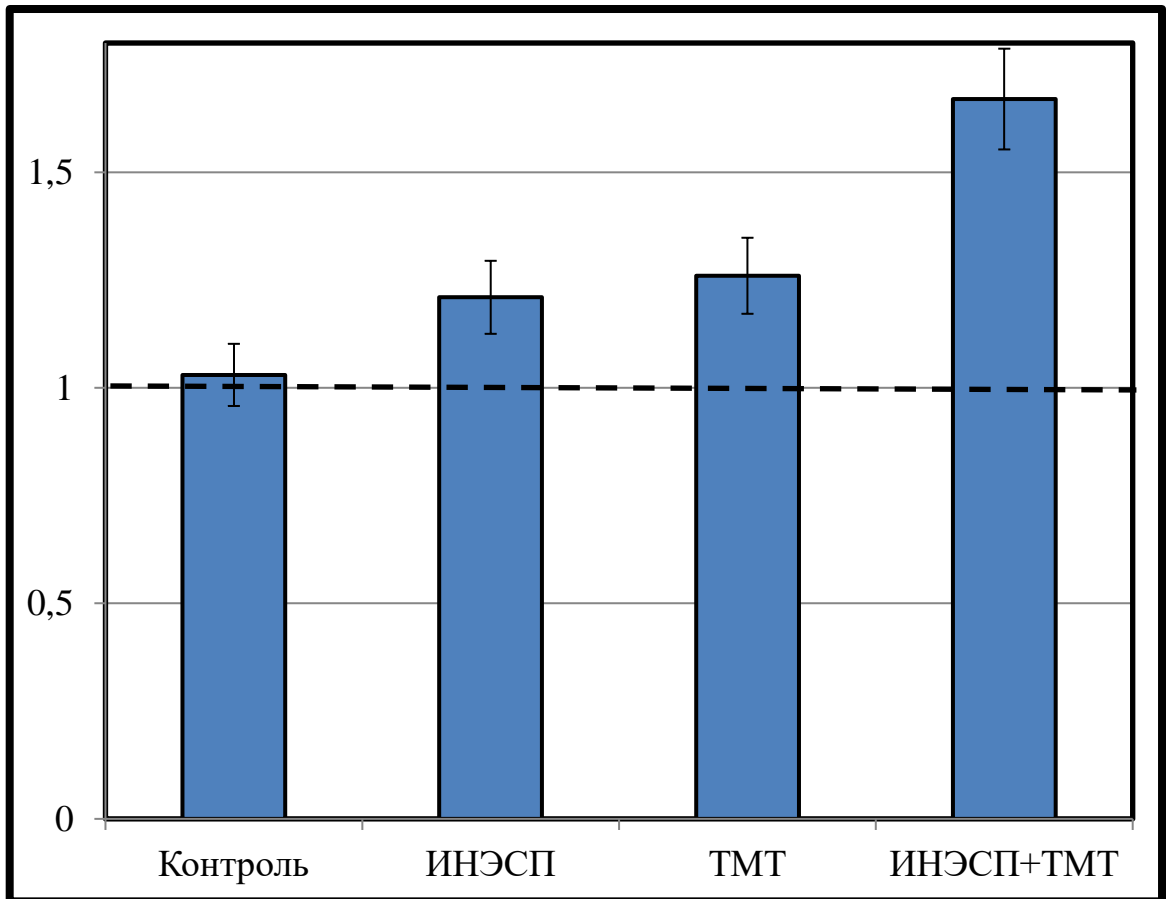


Рисунок 7 –Динамика коэффициента антиоксидантной защиты при курсовом применении преформированных физических факторов (пунктирная линия – значение показателя до курсового воздействия)



Таблица 18 – Значения коэффициентов синергизма сочетанного применения импульсного низкочастотного электростатического поля и транскраниальной магнитотерапии у пациентов с метаболическим синдромом

Показатель, ед. изм.		Эффективность применения ( $\Delta$ , %)			К <sub>с</sub>
		ИНЭСП	ТМТ	ИНЭСП+ТМТ	
Показатели ВСР	ИН	-15,9	-21,2	-29,8	0,80
	RMSSD	18,1	17,9	41,3	<b>1,14</b>
	MxDMn	10,0	10,6	20,2	0,98
	LF	-16,4	-18,0	-19,0	0,55
	HF	21,7	18,6	28,9	0,72
	LF/ HF	-29,8	-28,0	-35,1	0,61
	IC	-8,3	-7,2	-9,6	0,62
Индекс массы тела		-1,4	-3,5	-5,1	<b>1,06</b>
САД		-3,5	-6,9	-9,7	0,85
ДАД		-2,3	-8,7	-9,8	0,89
Холестерин общий		-1,61	-3,88	-6,82	<b>1,24</b>
ЛПВП		2,91	5,88	9,71	<b>1,10</b>
КА		-5,26	-11,05	-18,09	<b>1,11</b>
Глюкоза		-4,93	-7,09	-16,01	<b>1,33</b>
Инсулин		-7,11	-12,40	-28,22	<b>1,45</b>
НОМА		-11,69	-18,61	-39,71	<b>1,31</b>
МДА		6,10	13,25	24,10	<b>1,25</b>
ОШ		-12,70	-8,06	-22,58	<b>1,09</b>
СОД		12,90	9,53	27,83	<b>1,24</b>
Каталаза		9,41	13,79	27,91	<b>1,20</b>

Таблица 18 (продолжение)

КАОЗ		23,00	25,00	67,00	<b>1,40</b>
Показатели МТС	ПМ ( $I_m$ )	17,9	10,8	33,9	<b>1,18</b>
	$I_{mnutr}$	19,4	17,1	58,1	<b>1,59</b>
	ВI( $I_m$ )	-6,9	-6,2	-18,4	<b>1,40</b>
	ЕТ	16,7	9,1	20,0	0,78
	NT	-9,1	-8,3	27,2	<b>1,56</b>
	MT	-8,1	-8,3	-19,1	<b>1,16</b>
	OC	26,7	10,9	57,2	<b>1,52</b>
	OMI	33,3	26,3	52,3	0,88

Примечание: жирным шрифтом выделен потенцирующий (супрааддитивный) эффект сочетанного применения физиофакторов.

Рассмотрение теоретических основ, определяющих ту или иную степень синергетического взаимодействия факторов, а также построение математического описания наблюдаемых эффектов достаточно подробно разработаны в ряде научных публикаций [122-125]. В частности, в работах, посвященных комбинированному воздействию радиационного и термического факторов, для объяснения возникающего синергического усиления и его количественного выражения используется метод математического моделирования [214, 271]. Данный подход, по мнению авторов, позволяет не только описать и спрогнозировать эффект синергизма, но и определить максимальную величину и условия его достижения. Ниже представлены наиболее распространенные концепции и теории математического моделирования, учитывающие комплексное воздействие двух физических факторов. Мы же попытаемся критически проанализировать возможность их применения для объяснения эффектов, полученных при сочетанном применении физиотерапевтических технологий.

Согласно кинетической модели комбинированного действия физических факторов, основанной на анализе скорости наступления эффекта, итоговая эффективность представляет собой сумму эффектов каждого из факторов и добавочного эффекта (обусловленного энергией внутренней активации), рассчитываемого эмпирически [259, 276]. В результате совершенствования кинетического подхода была предложена кибернетическая модель, представленная системой дифференциальных уравнений, описывающих состояние объекта после воздействия [220, 236]. На основании полученных математических уравнений авторам удалось обосновать и предложить новый метод лучевой терапии рака. Однако данные модели имели очень узкую область применения, не позволяя сделать общие выводы.

К числу наиболее убедительных математических моделей синергического взаимодействия физических факторов относятся молекулярные модели [238, 239]. Основу данных моделей составляет конкретный молекулярный механизм реализации синергического эффекта посредством сигнального пути в виде передачи информации от внешнего по отношению к клетке сигнала через рецепторный аппарат на внутриклеточные структуры. Наряду со своей точностью, данные модели весьма специфичны и далеки от универсальных подходов в описании синергических эффектов, включая условия их максимального проявления.

Определенного внимания заслуживают формализованные модели, построение которых предусматривает формально-логический переход от описания существенных признаков синергического взаимодействия факторов к построению информационных моделей на основе формального языка кодирования (математических функций). Примером такой модели выступает представленное Dikomey E. et al. [217] математическое описание подавление гипертермией восстановления клеток от сублетальных повреждений при фракционном воздействии ионизирующего излучения. К сожалению, такие модели способны наглядно демонстрировать взаимодействие двух конкретных факторов и не обладают способностью описывать и объяснять любые другие взаимодействия.

Общие проявления синергического взаимодействия факторов окружающей среды наиболее полно описывает модель, предложенная радиобиологами Жураковской Г.П. [58] и Петиним В.Г. [124] на примере воздействия ионизирующего излучения в сочетании с гипертермией, ультрафиолетом или ультразвуком. В основу данной модели положен постулат о том, что синергизм комбинированного действия двух факторов обусловлен образованием дополнительных эффективных повреждений за счет взаимодействия субповреждений, формируемых каждым из используемых в комбинации фактором, не являющихся эффективными при раздельном действии факторов.

Применительно к анализу эффектов потенцирования (супрааддитивного синергизма) лечебных физических факторов при сочетанном применении можно, пользуясь аналогией, предположить, что основу синергизма в этом случае составляет дополнительная эффективность, возникающая в результате взаимодействия субэффективных сдвигов оцениваемых параметров, индуцированных каждым из факторов. Такая точка зрения, в частности, высказана Улащиком В.С. [169]. Однако, на наш взгляд, такой подход во многом может объяснить происхождение эффектов однократного воздействия, когда адаптационная перестройка и формирование структурного следа долговременной адаптации не задействованы. В условиях курсового сочетанного применения физиотерапевтических факторов, обладающих системотропным влиянием на организм, результатом синергизма выступает феномен функциональной кумуляции, при котором наряду с эффектами каждого из факторов формируется накопительный эффект.

В основе наблюдаемого дополнительного прироста клинической эффективности лежат механизмы долговременной адаптации, связанные с процессами эпигенетического регулирования и экспрессией генов [145, 247]. Под эпигенетическим регулированием в настоящее время понимается совокупность геномных изменений, которые не связаны с изменениями в последовательности ДНК, но позволяют выбрать и реализовать программу экспрессии генов – в соответствии с этапом онтогенетического развития, или как адаптивный ответ на

действие средовых факторов [121]. Основными биохимическими проявлениями эпигенетических влияний являются метилирование ДНК, модификация гистонов и экспрессия генов регуляторных РНК, приводящие к изменению статуса транскрипции [121, 145].

Важнейшей характеристикой функциональной кумуляции лечебных эффектов физиотерапевтических факторов выступает длительность последствия, когда положительная клиническая динамика, достигнутая во время сочетанного использования факторов, продолжается и после прекращения комплексного воздействия.

В целом, результаты выполненного исследования позволяют заключить, что курсовое сочетанное воздействие импульсным низкочастотным электростатическим полем и транскраниальной магнитотерапией сопровождается развитием синергического эффекта, объективно оцененного по совокупности параметров, характеризующих микроциркуляторно-тканевую систему, обменные процессы и перекисное окисление липидов. Количественная оценка, проведенная с помощью коэффициента синергизма, позволила классифицировать тип взаимодействия физических факторов как потенцирование. Теоретический анализ внутренних механизмов супрааддитивного взаимодействия позволил установить, что наиболее точно этот феномен может быть объяснен с позиций эпигенетического регулирования, представляющего собой изменение экспрессии генов с сохранением последовательности ДНК и определяющего эффект функциональной кумуляции при курсовом применении физиофакторов. Эпигенетическая модель реализации синергизма выступает молекулярной доказательной базой саногенетических сдвигов, наблюдаемых у пациентов с МС при системотропном воздействии физиотерапевтических факторов.

### **3.5. Реализация персонализированного подхода на основе информационной модели прогноза эффективности сочетанного применения транскраниальной магнитотерапии и импульсного низкочастотного электростатического поля при метаболическом синдроме**

Основу персонализированной медицины в настоящее время составляет совокупность индивидуальных объективных характеристик человека, выступающих в качестве индикатора физиологических и патологических процессов и определяющих эффективность проведения лечения, в том числе с использованием фармакологических средств и нелекарственных технологий<sup>3</sup>. Персонализированный подход к лечению патологических процессов зиждется на доказанном утверждении о том, что стратегия терапии отдельно взятого заболевания у конкретного человека должна быть реализована с учетом уникальных биохимических и физиологических особенностей и поведенческого профиля этого человека. Это убеждение утвердилось благодаря внедрению высокотехнологичных omic-технологий (геномики, транскриптомики, протеомики и метаболомики), а также протоколов визуализации и беспроводных устройств мониторинга состояния здоровья, которые выявили большие межиндивидуальные различия в протекании процессов заболевания, выздоровления и ответных реакций организма на проводимую терапию [64].

Существующие на сегодняшний день подходы для реализации принципа персонализации в медицине опираются на три известные технологии: генотипирование, определение уровня биомаркеров и терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) [103]. Внедрение в клиническую практику молекулярно-генетических исследований, послужившее основой для развития фармакогенетики, фармакогеномики и фармакопротеомики, послужило толчком для оптимизации терапевтического процесса, связанного с

---

<sup>3</sup>Приказ Минздрава России от 24 апреля 2018 г. № 186 «Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины».

индивидуализированным лечением. Согласно данным, представленным в исследовании Pulley J.M. et al., геномно-информированное назначение лекарств представляет собой одно из первых направлений, демонстрирующих возможности персонализированной медицины [256]. По мнению Хадарцева А.А. с соавт. [180], принцип персонализированного подхода реализуется в выделении индивидуальных биомаркеров, отвечающих за развитие заболевания, и поиске лекарственных средств, блокирующих те или иные установленные при диагностике рецепторы. В исследовании, выполненном Апхановой Т.В., на примере хронических лимфатических отеков нижних конечностей показано, что персонифицированный подход может быть основан на учете этиопатогенетических вариантов и морфофункциональных изменений лимфатической системы [7]. Использование ТЛМ в качестве методологии персонифицированной терапии стало возможно с внедрением в клиническую практику математического моделирования, позволяющего определять уровни лекарственных веществ в крови с учетом индивидуальных особенностей пациента [126]. Метод ТЛМ позволяет на основе персонализированного подхода устанавливать начальную дозу препарата, а также проводить адекватную коррекцию этой дозы в текущем режиме [103].

Широкие возможности внедрения персонифицированного подхода открывают цифровые технологии, внедрение которых призвано повысить эффективность использования лечебных воздействий за счёт целенаправленной терапии, исключая врачебные ошибки и развитие побочных реакций организма на лекарственные средства. Продукты цифровой медицины, базируясь на высококачественных аппаратных и программных средствах обработки информации, позволяют оценить и определить прогноз эффективности применения того или иного корректирующего воздействия. Применительно к реализации принципов персонифицированной медицины при использовании лечебных физических факторов заслуживает внимания точка зрения Пономаренко Г.Н., согласно которой максимальная эффективность использования лечебных физических воздействий достижима в случае их назначения с учетом детерминант эффективности, определяющих базовые функции организма [133].

В связи с вышеизложенным, целью настоящего раздела исследования явилось выявление биомаркеров, обладающих предикторной информативностью для реализации персонализированного применения транскраниальной магнитотерапии в сочетании с импульсным низкочастотным электростатическим полем у пациентов с метаболическим синдромом.

Прежде чем перейти к рассмотрению результатов выполненного исследования, отметим, что успехи в реализации персонифицированного подхода во многом определяются технологиями молекулярно-клеточной диагностики, ориентированной на идентификацию генетической мишени с последующим воздействием на нее методами лекарственной терапии [6]. К сожалению, к настоящему времени такой алгоритм таргетной терапии заболевания на основе персонифицированного подхода пока не получил широкого практического применения. В сложившихся условиях Крысюк О.Б. с соавт. [80] предлагает рассматривать категорию персонифицированной медицины с учетом фенотипических особенностей пациента. Применительно к пациентам с МС такими фенотипическими признаками может выступать совокупность гормонально-метаболических и гемодинамических характеристик.

Результаты абсолютных динамических изменений определяемых показателей, представленных в Таблице 19, убедительно свидетельствуют о большей эффективности технологии сочетанного применения физиотерапевтических факторов. Однако обращает на себя внимание факт высокой вариабельности этих изменений, оцениваемых по коэффициенту вариации: значение  $C_v$  находилось в диапазоне от 163 до 210 %. Это указывает на то, что динамические изменения параметров, характеризующих состояние различных функциональных систем организма пациентов с МС после применения физиотерапевтических методов, определяются не только видом воздействующего фактора, но и исходными индивидуальными особенностями пациентов.



Таблица 19 - Изменение показателей пациентов с метаболическим синдромом после курсового воздействия физиотерапевтических факторов

Показатели	Группа 1 (плацебо)	Группа 2 ТМТ	Группа 3 НЭСП	Группа 4 ТМТ+НЭСП
Индекс массы тела	+0,20±0,13	-0,88±0,24	-0,21±0,10	-1,47±0,33*
САД, мм рт.ст.	-2,0±1,12	-8,9±2,74*	-3,9±2,0	-13,2±3,41*
ДАД, мм рт.ст.	-1,8±0,97	-5,1±1,98*	-4,8±1,87*	-8,9±2,86*
Холестерин, ммоль/л	-0,18±0,14	-0,14±0,10	-0,15±0,09	-0,35±0,14*
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	+0,02±0,01	+0,08±0,05	+0,04±0,03	+0,12±0,06
Коэффициент атерогенности	-0,26±0,13	- 0,59±0,18*	- 0,37±0,14*	-0,94±0,27*
Глюкоза, ммоль/л	-0,02±0,04	- 0,44±0,16*	-0,25±0,13	-1,00±0,30*
Инсулин, мкЕ/мл	+0,71±0,24 *	- 2,83±0,44*	-0,59±0,26	-7,32±0,56*
НОМА (индекс инсулинорезистентности)	+0,13±0,08	- 0,88±0,29*	-0,40±0,21	-2,58±0,67*
Кортизол, нмоль/л	-9,2±5,74	+27,3±11,9 *	+5,7±7,9	+37,2±14,4*
Малоновый диальдегид, ммоль/л	-0,24±0,13	+0,24±0,16	-0,22±0,10	+0,59±0,25*
Основания Шиффа, ммоль/л	+0,08±0,07	+0,19±0,09	+0,12±0,07	+0,49±0,22*
Каталаза, ед.акт./г Нб	-25±14,2	+73±28,4*	+43±20,6*	+137±39,5*
Супероксиддисмутаза, ед.акт./г Нб	+6,2±3,37	+25,0±5,62 *	+4,0±2,77	+30,5±8,97*
Показатель микроциркуляции, пф. ед.	-0,19±0,13	+0,64±0,33	+1,22±0,59 *	+3,11±0,86*
Доля нутритивного кровотока, пф. ед.	+0,12±0,08	+0,19±0,10	+0,94±0,26 *	+1,51±0,45*
Величина эндотелиального тонуса, отн. ед.	+0,06±0,04	+0,16±0,09	+0,62±0,23 *	+0,84±0,37*
Величина нейрогенного тонуса, отн. ед.	-0,09±0,05	+0,09±0,06	+0,17±0,07 *	+0,36±0,12*
Скорость потребления кислорода, отн. ед.	+8,2±7,63	+9,9±8,17	+81,4±21,6 *	+147,3±59,5 *

Примечание: Динамика показателей представлена в виде разницы после курса и до курса воздействия. Звездочкой отмечена достоверная динамика показателя.

Данное заключение послужило основанием для поиска и выделения биомаркеров, обладающих прогностической информативностью в отношении эффективности использования лечебных физических факторов. В решении этого вопроса мы исходили из того, что наиболее адекватно решает данную проблему построение математической модели множественной регрессии (ММР), которая позволяет по принципу аддитивной накопительной информативности учитывать вклад ряда независимых переменных, добиваясь максимума в объяснении дисперсии зависимой переменной (результатирующего признака) [36, 45, 188].

Первый этап ММР предусматривал выделение результирующего признака (зависимой переменной), итоговое значение которого по окончании терапии определяет степень достигнутой эффективности. В нашем исследовании зависимой переменной выступал индекс инсулинорезистентности НОМА (Homeostasis Model Assessment), определяемый по формуле, предложенной Matthews D.R. et al. [245]:

$$[\text{Инсулин натощак (мкЕд/мл)} \cdot \text{глюкоза натощак (ммоль/л)}] / 22,5.$$

На следующем этапе алгоритма построения ММР был проведен интеркорреляционный анализ, который позволил исключить из модели переменные, обладающие высокой коллинеарностью, поскольку они снижают долю интерпретированной дисперсии и качество прогноза в целом. Критерием коллинеарности выступал модуль значения коэффициента корреляции:  $|r| \geq 0,7$ . В результате была выделена следующая совокупность независимых переменных, которые не были связаны друг с другом:

- индекс массы тела;
- активность каталазы;
- показатель микроциркуляции;
- САД;
- липопротеиды высокой плотности;
- кортизол;
- скорость потребления кислорода.

Заключительный этап выбора переменных был реализован с помощью метода последовательного ввода, который в отличие от других алгоритмов (одновременного или иерархического ввода) обладает большей информативностью, достигаемой наименьшим количеством переменных [188]. Методом последовательного ввода было выделено 4 независимых переменных, определение которых в исходном состоянии пациента позволяет определить эффективность применения лечебных физических факторов. Этими переменными с функцией предикторов явились:

- индекс массы тела до лечения (ИМТ);
- активность каталазы до лечения (КАТ);
- индекс вегетативного баланса (LF/HF)
- показатель микроциркуляции до лечения (ПМ).

В обобщенном виде ММР имеет следующий вид:

$$\text{НОМА} = \beta_0 + \beta_1 * \text{ИМТ} - \beta_2 * \text{КАТ} - \beta_3 * \text{LF/HF} - \beta_4 * \text{ПМ}$$

Коэффициенты ММР, доверительный интервал и уровень ошибки представлены в Таблице 20.

Таблица 20 - Биомаркеры-предикторы эффективности сочетанного применения ТМТ и ИНЭСП у пациентов с МС и их математическая характеристика при построении ММР

Биомаркер-предиктор	$\beta$	95 % ДИ для коэффициентов регрессии	Ошибка, р
Константа ( $\beta_0$ )	23,28	[22,00; 24,56]	$p < 0,05$
ИМТ ( $\beta_1$ )	0,14	[0,13; 0,15]	$p < 0,05$
КАТ ( $\beta_2$ )	-0,1	[-0,11; -0,09]	$p < 0,05$
LF/HF ( $\beta_3$ )	-6,6	[-7,00; -6,2]	$p < 0,05$
ПМ ( $\beta_4$ )	-0,69	[-0,73; -0,65]	$p < 0,05$

Примечание:  $R^2 = 0,73$  ( $p < 0,05$ )

В конечном варианте ММР прогноза эффективности терапии МС с помощью сочетанного применения физиофакторов имеет вид:

$$\text{НОМА} = 23,28 + 0,14 \cdot \text{ИМТ} - 0,1 \cdot \text{КАТ} - 6,6 \cdot \text{LF/HF} - 0,69 \cdot \text{ПМ}$$

Коэффициент детерминации ( $R^2$ ), равный 0,73, используемый для оценки эффективности ММР, указывает на значительную долю предсказанной вариации зависимого атрибута (результатирующего признака) при достоверном характере построенной регрессионной модели.

Выделенный кластер независимых переменных позволяет с персонифицированных позиций подойти к прогнозу ожидаемой эффективности. В частности, высокая эффективность сочетанного применения ТМТ и ИНЭСП будет достигнута с вероятностью не менее 95 % у пациентов с МС, исходное состояние которых характеризуется значениями ИМТ ниже  $29 \text{ кг/м}^2$ , активностью каталазы выше  $90 \text{ ммоль H}_2\text{O}_2/\text{гHb} \cdot \text{мин}$ , уровнем индекса вегетативного баланса ниже 1,7 усл. ед. и параметром тканевой перфузии (более 14 перф. ед.).

Эффективность сочетанного применения ТМТ и ИНЭСП считалась высокой, если расчетное значение индекса НОМА было ниже или равно 4,0 усл. ед. В том случае, если индекс инсулинорезистентности был выше 4,0, то клинический результат проведенной сочетанной терапии расценивался как низкий.

В целом, результаты выполненного исследования позволяют оценить достоверность и информативность персонифицированного подхода на основе выделенных биомаркеров-предикторов, способных определять показания к применению физиотерапевтических факторов. Построение математической модели множественной регрессии позволило идентифицировать кластер независимых переменных в виде индекса массы тела, активности каталазы, индекса вегетативного равновесия и показателя микроциркуляции, определение которых в исходном состоянии пациента позволяет определить прогноз эффективности сочетанного применения ТМТ и ИНЭСП у пациентов с МС по исходным параметрам.

### **3.6. Верификация прогностической модели эффективности использования транскраниальной магнитотерапии и импульсного низкочастотного электростатического поля**

Проведение процедуры верификации полученной информационной модели прогноза было выполнено на 38 пациентах с МС, клинико-физиологическая характеристика которых была сопоставима с пациентами основных групп.

Пациентам, участвующим в верификации, был проведен курс процедур сочетанного воздействия ТМТ и ИНЭСП. В исходном состоянии у них были определены показатели, выделенные в качестве предикторов, а именно: индекс массы тела, активность каталазы, индекс вегетативного баланса и показатель микроциркуляции. После окончания курсового воздействия для расчета индекса инсулинорезистентности НОМА в крови пациентов определяли уровень инсулина и концентрацию глюкозы.

Для верификации прогностической модели, построенной с помощью множественной регрессии, были использованы следующие характеристики информативности:

- чувствительность прогностической модели (Se), характеризующая ее способность давать правильные результаты;
- специфичность прогностической модели (Sp), характеризующая ее способность не давать ложноположительные результаты при их отсутствии.

Дополнительными характеристиками информативности прогностической модели выступали:

- точность (Ac), указывающая на долю правильных результатов, полученных при проведении обследования всех пациентов, участвующих в исследовании;
- прогностичность положительного результата (PVP), определяемая как частота совпадений с правильным прогностическим заключением;

– прогностичность отрицательного результата (PNP), определяемая как частота совпадений с неправильным прогностическим заключением.

Результаты проведенной верификации, а также расчет показателей информативности прогностической модели представлены в Таблицах 21 и 22 соответственно.

Таблица 21 - Результаты верификации информационной модели прогноза эффективности сочетанного использования ТМТ и ИНЭСП

Прогноз эффективности	Высокая эффективность лечения	Низкая эффективность лечения
Фактически полученный результат	32	6
Результат, полученный с помощью модели	30	8
Истинно положительный результат (TP)	29	6
Истинно отрицательный результат (TN)	5	30
Ложноположительный результат (FP)	1	1
Ложноотрицательный результат (FN)	3	1

Полученные количественные результаты характеристик построенной информационной модели убедительно доказывают ее адекватность и объективно подтверждают соответствие тем требованиям, которые были определены к алгоритму прогноза эффективности применения ТМТ и ИНЭСП в сочетанном режиме при проведении курсовой терапии пациентов с МС.

Таким образом, выполненная верификация полученной информационной модели множественной регрессии убедительно доказывает ее адекватность и объективно подтверждает соответствие заданным требованиям к прогнозу эффективности применения физиофакторов при МС.

Таблица 22 - Характеристики информативности модели для прогноза высокой и низкой эффективности лечения метаболического синдрома

Показатели информативности	Модель прогноза высокой эффективности лечения	Модель прогноза низкой эффективности лечения
Чувствительность (Se)	90,6 %	85,7 %
Специфичность (Sp)	83,3 %	96,8 %
Точность (Ac)	89,5 %	94,7 %
Прогностичность положительного результата (PVP)	90,6 %	85,7 %
Прогностичность отрицательного результата (PNP)	83,3 %	96,8 %

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одна из основных проблем современной медицины, несмотря на огромные успехи в области фармакологии, хирургии, создания диагностических систем и т.п. заключается в том, что лечение соматических (неинфекционных) заболеваний недостаточно эффективно в силу многих причин, главные из которых это недостаточность знаний в области патологической физиологии и наличие у лекарственных препаратов тех или иных побочных эффектов. Не вызывает сомнений, что многие заболевания характеризуются множественностью патологических реакций, затрагивающих деятельность различных функциональных систем организма, в связи с чем угроза полипрагмазии только нарастает.

Классическим примером этого является метаболический синдром, который кроме «смертельного» квартета [234] – абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, нарушенная толерантность к глюкозе, гипертриглицеридемия) характеризуется и другими патологическими реакциями – гиперурикемией, нарушением реологических свойств крови, угнетением микроциркуляторно-тканевой системы, дисбалансом в вегетативной нервной системе и этот перечень, похоже далеко не полный. При этом в основе этого синдрома лежит относительно простая, но плохо изученная реакция – нарушение связывания инсулина с рецепторами на клеточной мембране, в связи с чем не работает переносчик глюкозы GLUT-4 и клетка испытывает энергетическое голодание.

При хронизации этого процесса развивается гиперинсулинемия со всеми вытекающими из этого патологическими последствиями: происходит накопление висцерального жира, нарушение глюкозной толерантности, повышение артериального давления, развивается дислипидемия с гиперхолестеринемией, изменяется вязкость крови с увеличением риска тромбообразования и т.д. В финале этой патологической цепочки – сахарный диабет 2 типа, инфаркт, инсульт, преждевременная смерть. Нужно также добавить, что распространение метаболического синдрома приобрело характер пандемии и в настоящее время этот



диагноз можно поставить от 20 до 30% населению нашей планеты. Все это свидетельствует об огромной социальной и медицинской значимости проблемы метаболического синдрома, его лечению и профилактике.

В этой связи весьма актуальной становится еще одна проблема – разработка методологии и методического арсенала прогнозирования развития метаболического синдрома и эффективности его лечения. Решение этой проблемы – непростая задача в силу нескольких причин.

Во-первых, метаболический синдром характеризуется множественностью патологических проявлений и в силу того, что эффективных методов воздействия на его основное патогенетическое звено – инсулинорезистентность немного, основные усилия практических врачей направлены на коррекцию многочисленных симптомов этого заболевания: артериальную гипертензию, дислипидемию, нарушение глюкозной толерантности, гиперурикемию и т.д. и т.п. При этом, учитывая полиморбидность метаболического синдрома, каждый специалист (кардиолог, диетолог, эндокринолог, физиотерапевт и т.д.) имеет свое представление о выборе лечебного алгоритма. Естественно, что эти условия не способствуют созданию единой системы оценки и прогноза эффективности терапевтических воздействий.

Во-вторых, до настоящего времени не разработан универсальный алгоритм создания математической модели прогнозирования развития заболевания и интегральной оценки эффективности лечебно-профилактических мероприятий. Между тем, современная вариационная статистика и ее реализация на мощных компьютерах, казалось бы, предоставляет врачам-исследователям все необходимые возможности для решения этой проблемы. Более того, предпринимались попытки математизировать оценку риска развития осложнений при метаболическом синдроме и эффективности его лечения на огромном материале [183] – был проведен катамнестический анализ более 6000 историй болезней при оценке динамики нескольких десятков показателей). Однако далеко не все из этих показателей были корректно включены в математические модели,

поскольку их распределение не соответствовало нормальному, в связи с чем есть сомнения в адекватности примененных статистических методов.

Тем не менее проблема цифровизации научных исследований в области медицины остается весьма актуальной и, по-видимому, в настоящее время происходит только накопление первичного материала и формирование гипотез о создании модели информационной поддержки врача для выбора оптимальной тактики лечения и профилактики соматических заболеваний, включая и метаболический синдром.

Для того, чтобы в какой-то мере создать базу для корректного статистического анализа огромного объема информации, накопленного по проблеме метаболического синдрома, необходимо в качестве приоритете выделить основополагающий тезис – главная патогенетическая реакция этого заболевания заключается в развивающейся резистентности к инсулину, которая как снежный ком, несущейся с горы, обрастает многочисленными нарушениями в различных функциональных системах. Следовательно, на первый план выходит статистические манипуляции с индексом инсулинорезистентности, определение которого в условиях практической деятельности врача далеко не всегда возможно.

Между тем прогностическая значимость этого показателя весьма серьезная и это доказывают не только многочисленные литературные данные, но и результаты наших исследований, в которых по анамнестическим данным выявляется четкая зависимость между величиной индекса инсулинорезистентности НОМА-IR и вероятностью развития заболеваний летального характера (см. Таблицу 3).

Поскольку, повторимся, определение НОМА у каждого пациента далеко не всегда возможно, мы провели анализ его виртуального расчета на основании регрессионной модели с использованием параметров, определение которых не представляет особых трудностей. Проведение матричной корреляции 33 показателей выявило, что более всего ассоциируются с индексом инсулинорезистентности 8, которые в процессе построения регрессионной модели сократились до трех: индекса массы тела, коэффициента атерогенности и уровня малонового диальдегида. Подтверждением правильности этого выбора стали

результаты корреляционной адаптометрии – вес корреляционного графа для этих показателей был максимальным. При этом валидность уравнения множественной регрессии в этом случае при ее проверке у всех 100 пациентов с метаболическим синдромом составила от около 90%. Дополнительным доказательством правильности такого подхода стали результаты дискриминантного анализа, который правильно классифицировал пациентов в зависимости от уровня индекса НОМА в диапазоне от 80 до 100%.

Особо также отметим, что предложенный нами достаточно простой метод оценки рисков трансформации метаболического синдрома в заболевания с жизнеугрожающим исходом (инфаркты, инсульты и т.п.) имеет право на существование, поскольку было установлено, что применение формулы:

$$K_{\text{(риск)}} = [\text{НОМА}_{\text{(пациент)}} - \text{НОМА}_{\text{(здоровые добровольцы)}}] / \text{НОМА}_{\text{(пациент)}},$$

как для истинных значений индекса инсулинорезистентности, так и его расчетных значений при использовании уравнения множественной регрессии показывает практически одинаковые результаты.

Таким образом, есть много оснований полагать, что при разработке патогенетических методов лечения метаболического синдрома, основанных на коррекции индекса инсулинорезистентности, можно использовать его виртуальные (предполагаемые) значения, рассчитанные в ходе регрессионного анализа.

В целом, разработанная информационная модель интегральной оценки состояния здоровья у пациентов с метаболическим синдромом на основе переменных, характеризующих выраженность висцерального ожирения, атерогенные нарушения липидного профиля крови и усиление процессов ПОЛ, позволит врачу принять взвешенное решение о выборе.

Не вызывает сомнений, что идеальная технология лечения метаболического синдрома должна включать множественные воздействия на весь спектр патологических проявлений заболевания и современная фармакология предлагает огромный спектр лекарственных препаратов для купирования различных патогенетических реакций. Однако, повторимся, не стоит забывать о побочных эффектах лекарственных средств и возможной их несовместимости, хотя каждый

из них в отдельности, безусловно, обладает своим специфическим эффективным воздействием.

В этом плане определенную альтернативу лекарственной медицине могут составить немедикаментозные технологии из арсенала восстановительной медицины, включая методы аппаратной физиотерапии. И хотя терапевтических потенциал природных и преформированных физических факторов несопоставим с фармакологическими препаратами (особенно, в их влиянии на ту или иную патологическую реакцию), но зато методы современной физиотерапии, как правило, безопасны, практически не имеют побочных эффектов и в ряде случаев обладают системным воздействием на организм пациента.

С другой стороны, несмотря на огромное число клинических исследований, доказывающих целесообразность включения физиотерапевтических методов в комплексную терапию распространенных заболеваний, многие вопросы физиотерапии остаются не до конца изученными, что вызывает определенный скепсис как у практических врачей, так и у исследователей. В первую очередь, и это, по-видимому, главная проблема физиотерапии, детализация механизмов действия преформированных физических факторов на организм пациента и, во-вторых, сложность объяснения лечебных эффектов этих методов при заболеваниях, патогенез которых принципиально различен.

Вместе с тем, в клинических исследованиях достаточно редко встречаются фрагменты, посвященные изучению механизма лечебного действия физиофакторов, и далеко не всегда они соответствуют всем требованиям доказательной медицины – это и отсутствие группы пациентов с плацебо воздействием, и недостаточная методологическая и методическая оснащенность врача-исследователя, и достаточно узкая направленность области изучения, в основном связанное с необходимостью коррекции специфических для данного заболевания патогенетических реакций и, конечно, неумелое использование современных методов статистического анализа.

С другой стороны, в рамках восстановительной медицины очень мало исследований биологического профиля, которые, не акцентируя внимания на

клинических аспектах проблемы, могли бы подойти к проблеме изучения механизмов действия природных и преформированных физических факторов с более общих позиций, и не только у пациентов с тем или иным заболеванием, но и у здоровых добровольцев, что существенно расширяет спектр возможных ответных реакций организма в ответ на воздействие. Кроме того, также недостаточно внимание уделяется вопросам внедрения в научные исследования положений общей теории систем, по крайней мере, теории функциональных систем акад. П.К.Анохина [4].

Между тем, на наш взгляд, весьма плодотворным может быть изучение механизмов действия физических факторов с позиции общего адаптационного синдрома, поскольку в процессе эволюции сформировалась практически идеальная взаимосвязь стресс-иницирующих и стресс-лимитирующих процессов, когда на первое место выходят неспецифические реакции, управление которыми может быть перспективным направлением современной восстановительной медицины.

В рамках этой парадигмы были проведены исследования возможных механизмов действия транскраниальной магнитотерапии в сочетании с низкочастотным электростатическим полем, в которых мы принимали участие, хотя эти данные и не были включены в настоящее диссертационное исследование [11].

Выбор этих факторов очевиден с биологических позиций: точки приложения их биопотенциала принципиально различны, что априори предполагает воздействие на большее число функциональных систем. Кроме того, и мы это детально обсуждали в аналитическом обзоре, достаточно перспективным выглядит идея сочетанного (симультанного) применения физических факторов, тем более что в теории этого вопроса большое участие принял ведущий специалист в области физиотерапии В.С. Улащик [169], и в отдельных клинических исследованиях ранее была доказана перспективность этого подхода [118, 132, 187].

Мы полагаем, что результаты наших исследований дополнили современные представления о механизмах действия преформированных физических факторов, поскольку, с одной стороны, впервые достаточно подробно были исследованы

стресс-инициирующие и стресс-лимитирующие реакции при моно- и сочетанном применении транскраниальной магнитотерапии и низкочастотного электростатического поля у здоровых добровольцев. Кроме того, было проанализирована роль изменений в таких функциональных системах, как инсулиновая регуляция углеводного и липидного и энергетического обмена, система липопероксидации, состояние вегетативной нервной системы, микрогемодинамика. Далее этот же алгоритм исследования был применен у пациентов с метаболическим синдромом, для которого характерны патологические изменения именно в этих системах. Матричный корреляционный анализ позволил проанализировать особенности формирования патологических систем у пациентов с метаболическим синдромом, что стало основой для применения корректирующих возможностей транскраниальной магнитотерапии и низкочастотного электростатического поля. Наконец, регрессионный анализ предикторов эффективности симультанной физиотерапии убедительно доказал целесообразность ее применения при наличии определенных резервных возможностей, тогда как при более тяжелом течении метаболического синдрома эффективность применения исследуемых нами физических факторов снижается.

Одним из перспективных методов оценки эффективности лечебных мероприятий может стать корреляционная адаптометрия. В ее основе лежит анализ степени взаимосвязи между многими параметрами по величине корреляционного графа и его изменение в процессе лечения. Применение этого методологического подхода позволило установить важный факт.

Выявлено, что по мере утяжеления метаболического синдрома (т.е., при увеличении степени выраженности инсулинорезистентности) существенно возрастает число достоверных коэффициентов корреляции внутри матрицы из 8 основных показателя: если у здоровых добровольцев выявлялось только 2 достоверных значения коэффициента парной корреляции из 28 возможных, то у пациентов с метаболическим синдромом при значениях НОМА выше 7 – 22. Следовательно, одной из целей реабилитационных мероприятий может стать «разрушение» патологической корреляционной плеяды, что, на наш взгляд,

является одним из элементов научной новизны настоящего диссертационного исследования. Эта теоретическая предпосылка в дальнейшем подтвердилась при изучении корригирующих влияний физиотерапевтических факторов.

Основным результатом наших научных изысканий стало подтверждение важности роли неспецифических реакций организма на сочетанную физиотерапию в механизмах реализации ее лечебного действия. Более того, удалось доказать, что в большинстве случаев биологический потенциал транскраниальной магнитотерапии и низкочастотного электростатического поля не суммируется, а взаимопотенцируется (т.е., возникает супрааддитивный эффект), что само по себе требует проведения отдельных специальных исследований, поскольку этот феномен может иметь не только теоретическое, но и большое практическое значение.

Справедливость этого постулата в некоторой степени подтверждается результатами наших совместных исследований с Е.Г. Челомбитько [12], в которых было установлено, что у пациентов, перенесших инфекцию COVID-19, течение постковидного синдрома усугубляется наличием нарушений в гормональной регуляции углеводного и липидного обмена. Симультанное применение транскраниальной магнитотерапии и низкочастотного электростатического поля не только способствует метаболической коррекции, но и снижает выраженность воспалительных реакций (концентрация в крови С-реактивного белка уменьшается на 28,1%), а также увеличивает сатурацию крови кислородом на 2%.

Эти феномены, на наш взгляд, являются теоретической основой для обоснования новых технологий коррекции гемоциркуляторных и дисметаболических нарушений, обладающих высокой эффективностью в лечении постковидного синдрома.

Возвращаясь к проблеме симультанного применения физических факторов, отметим, что объективизация изменения состояния пациентов с метаболическим синдромом в лучшую сторону была достигнута не только традиционным анализом динамики различных параметров, но и применением корреляционной адаптометрии. Поскольку в нашем исследовании была возможность исследовать

достаточно много показателей, то проведение матричного корреляционного анализа позволило проанализировать динамику изменения структуры патологических корреляционных плеяд, что объективно представлено весом корреляционного графа.

Установлено, что при применении различных методов лечения (стандартной терапии, низкочастотного электростатического поля, транскраниальной магнитотерапии и их комбинированного применения) вес корреляционного графа в корреляционной плеяде с ее центром в виде индекса инсулинорезистентности существенно изменялся: его значения соответственно составили 119,2; 97,6; 84,4 и 58,4. Эти факты убедительно свидетельствуют не только о том, что терапевтические воздействия приводят к регрессу выраженности патологических корреляционных плеяд, но и том, что симультанная физиотерапия в этом плане имеет огромные преимущества.

Важно отметить, что в процессе лечения пациентов с метаболическим синдромом снижается риск трансформации этого заболевания в жизнеугрожающие состояния, при этом степень этого снижения определялась исходными значениями индекса инсулинорезистентности. Так при постепенно возрастающих значениях индекса инсулинорезистентности НОМА-IR (менее 5,0; от 5,1 до 6,0; от 6,1 до 7,0 и выше 7,1) этот риск снизился соответственно с 0,52 до 0,32; с 0,60 до 0,51; с 0,64 до 0,60 и с 0,70 до 0,68. Отчетливо видно, что более тяжелые формы метаболического синдрома менее подвержены терапевтическим воздействиям. Мы полагаем, что эти факты приближают нас к разработке персонифицированных подходов к выбору адекватных методов лечения этого заболевания.

Для дальнейшего развития идеи такой персонификации мы применили множественный регрессионный анализ динамических изменений патогенетически значимых параметров метаболического синдрома в процессе лечения. Установлено, что наиболее адекватной моделью явилась следующее уравнение множественной регрессии, валидность которого подтверждается высоким значением коэффициента детерминации ( $R^2$ ), равный 0,73:

$$\text{НОМА} = 23,28 + 0,14 \cdot \text{ИМТ} - 0,1 \cdot \text{КАТ} - 6,6 \cdot \text{LF/HF} - 0,69 \cdot \text{ПМ}.$$



Выделенный кластер независимых переменных позволяет с персонифицированных позиций подойти к прогнозу ожидаемой эффективности. В частности, высокая эффективность сочетанного применения физиофакторов будет достигнута с вероятностью не менее 95 % у пациентов с метаболическим синдромом, исходное состояние которых характеризуется значениями ИМТ ниже 29 усл. ед., активностью каталазы выше 90 ед. акт., уровнем индекса вегетативного баланса ниже 1,7 усл. ед. и параметром тканевой перфузии (более 14 перф. ед.).

Верификация предложенной модели была проведена стандартным методом с использованием следующих характеристик информативности: чувствительности прогностической модели и ее; специфичности. Дополнительно анализировались точность модели, указывающая на долю правильных результатов, полученных при проведении обследования всех пациентов, участвующих в исследовании; прогностичность положительного результата, определяемая как частота совпадений с правильным прогностическим заключением, и прогностичность отрицательного результата, определяемая как частота совпадений с неправильным прогностическим заключением. Точность модели прогноза высокой эффективности лечения варьировала от 83 до 91%, тогда как точность модели низкой эффективности лечения – от 86 до 97%.

Таким образом, выполненная верификация полученной информационной модели множественной регрессии убедительно доказывает ее адекватность и объективно подтверждает соответствие заданным требованиям к прогнозу эффективности комбинированного применения физиофакторов при лечении пациентов с метаболическим синдромом.

Мы полагаем, что результаты наших исследований дополнили современные представления о механизмах действия преформированных физических факторах, поскольку была проанализирована роль изменений в таких функциональных системах, как инсулиновая регуляция углеводного и липидного и энергетического обмена, система липопероксидации, состояние вегетативной нервной системы, микрогемодинамика. Матричный корреляционный анализ позволил проанализировать особенности формирования патологических систем у пациентов

с метаболическим синдромом, что стало основой для применения корректирующих возможностей транскраниальной магнитотерапии и низкочастотного электростатического поля. Регрессионный анализ предикторов эффективности симультанной физиотерапии убедительно доказал целесообразность ее применения при наличии определенных резервных возможностей, тогда как при более тяжелом течении метаболического синдрома эффективность применения исследуемых нами физических факторов снижается. Кроме того, нами предприняты попытки обосновать методы персонафицированного подхода к симультанному физиотерапевтическому лечению пациентов с метаболическим синдромом.

Безусловно, результаты настоящих исследований только приоткрывают основные проблемы информатизации практических врачей в плане выбора адекватных и персонафицированных методов лечения и, возможно, внесут некоторый вклад в теорию и практику восстановительной медицины.

**С учетом полученных в диссертационном исследовании научных фактов перспектива дальнейшего развития темы прогноза эффективности комплексного использования лечебных физических факторов в персонализированных программах немедикаментозной терапии может быть реализована по следующим направлениям:**

- применение информационных технологий на основе нейронных сетей и машинного обучения (искусственного интеллекта) для построения индивидуальной стратегии немедикаментозного воздействия;
- использование данных молекулярно-генетических исследований для прогноза эффективности использования немедикаментозных факторов;
- оценка прогностической значимости биомаркеров, полученных метаболическим путем на основе профилирования метаболитов в биологических матрицах.

## ВЫВОДЫ

1. Кластеризация факторов патогенеза метаболического синдрома с помощью метода корреляционных плеяд позволило установить, что по мере снижения интегрального показателя корреляционной плеяды центром корреляционных связей выступают индекс инсулинорезистентности (14,4 ед.), скорость потребления кислорода (12,5 ед.), индекс массы тела (11,9 ед.) и коэффициент атерогенности (11,2 ед.). Проведение матричного корреляционного анализа внутри групп пациентов с различной степенью выраженности инсулинорезистентности выявило значительный рост патологических корреляционных плеяд (в 2,75 раза), мощность которых прямо коррелирует с индексом инсулинорезистентности НОМА-IR.

2. Оценка эффективности применения лечебных физических факторов с помощью метода корреляционной адаптометрии показала, что использование импульсной низкочастотной электротерапии, транскраниальной магнитотерапии и их сочетания снижает показатель средней абсолютной корреляции по сравнению с контролем на 18%, 22% и 51%. Достижение корреляционной «независимости» в основной группе указывает на лучший терапевтический эффект, обусловленный снижением адаптационного напряжения и повышением величины функциональных резервов организма.

3. Разработанная модель оценки эффективности применения лечебных физических факторов, основанная на интегральном коэффициенте эффективности терапии, позволила установить повышение эффективности в группах с импульсной низкочастотной электротерапией, транскраниальной магнитотерапией и сочетанного применения данных факторов по отношению к контрольной группе на 56%, 64% и 116% соответственно; между значениями интегрального коэффициента и средней абсолютной корреляции выявлена сильная, отрицательная достоверная взаимосвязь ( $r = -0,89$ ;  $p < 0,05$ ).

4. Применение импульсного низкоинтенсивного электростатического поля на модели метаболического синдрома оказывает свой корригирующий эффект

преимущественно на процессы микроциркуляции, усиливая тканевую перфузию на 17,9%, нутритивный кровоток на 19,4% и потребление тканями кислорода на 26,7%. Основным механизмом реализации саногенетического эффекта транскраниальной магнитотерапии выступает корректирующее воздействие на обменные процессы и гормональные факторы их регуляции в результате чего снижается выраженность инсулинорезистентности на 18,6% и атерогенный потенциал крови на 11,1%. Сочетанное воздействие физиофакторов оказывает супрааддитивный эффект на динамику основных патогенетических проявлений метаболического синдрома, в основе которого лежат процессы функциональной кумуляции и потенцирования саногенетических изменений.

5. Выделенный кластер предикторов, включающий индекс массы тела, активность каталазы, индекс вегетативного баланса и показатель микроциркуляции, обладая высокой прогностической информативностью, позволяет персонифицировать применение лечебных физических факторов. Высокая эффективность сочетанного применения импульсного низкоинтенсивного электростатического поля и транскраниальной магнитотерапии с вероятностью не менее 95 % достигается у пациентов с метаболическим синдромом, исходное состояние которых характеризуется значениями индекса массы тела ниже 29 кг/м<sup>2</sup>, активностью каталазы выше 90 ммоль Н<sub>2</sub>О<sub>2</sub>/гНб\*мин, уровнем индекса вегетативного баланса ниже 1,7 усл. ед. и параметром тканевой перфузии более 14 перф. ед.

6. Установлено, что наиболее адекватной моделью явилась следующее уравнение множественной регрессии, валидность которого подтверждается высоким значением коэффициента детерминации (R<sup>2</sup>), равным 0,73:

$$\text{НОМА} = 23,28 + 0,14 \cdot \text{ИМТ} - 0,1 \cdot \text{КАТ} - 6,6 \cdot \text{LF/HF} - 0,69 \cdot \text{ПМ}.$$

Точность модели прогноза эффективности лечения варьировала от 83 до 97%.

7. Выполненная верификация прогностической модели эффективности сочетанного использования лечебных физических факторов подтверждает ее

высокую информативность по показателям чувствительности (85,7-90,6%), специфичности (83,3-96,8%) и точности (89,5-94,7%), что доказывает адекватность и соответствие уравнения множественной регрессии заданным требованиям к прогнозу эффективности применения физиофакторов на модели метаболического синдрома.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработанные информационные модели оценки эффективности сочетанного применения импульсного низкочастотного электростатического поля и транскраниальной магнитотерапии у пациентов с метаболическим синдромом, достаточно точно описывая активность основных патогенетических факторов, позволяют оценить риск развития осложнений и верифицировать эффективность мероприятий вторичной профилактики.

2. Разработанная информационная модель прогноза эффективности сочетанного применения импульсной низкочастотной электротерапии и транскраниальной магнитотерапии на основе выделенных биомаркеров-предикторов способна определять показания к применению физиотерапевтических факторов.

3. Сочетанное применение лечебных физических факторов в виде импульсного низкочастотного электростатического поля и транскраниальной магнитотерапии обладает наибольшей корригирующей эффективностью в отношении основных патофизиологических и клинических проявлений метаболического синдрома. Воздействие импульсным переменным низкочастотным электростатическим полем осуществляется с помощью многофункциональной терапевтической системы «Хивамат-200» (РУ от 12.04.2017 № РЗН 2017/5597). Процедуры выполняются с помощью ручного аппликатора, который располагается в области щеки в проекции очага воспаления. Используется режим воздействия с частотой 100 Гц, интенсивностью 50%, продолжительностью 7–10 мин, через день, курсом 10 процедур. Для осуществления ТМТ БМП использовали аппарат «Амо-Атос» с приставкой «Оголовье» (РУ от 18.11.2011 № ФСР 2011/12325), состоящей из двух полуцилиндрических излучателей переменного магнитного поля, расположенных битемпорально. Терапию проводят в положении сидя, начиная процедуру с частоты 1 Гц, продолжительности 7 мин и напряженности поля 10-30 мТл. Затем постепенно увеличивали частоту и продолжительность процедуры до 10 Гц и 12 мин соответственно, что позволяло

добиться состояния адаптации к данному физическому фактору и исключить индивидуальную непереносимость. Величина магнитной индукции в 10-30 мТл обеспечивает достаточную глубину проникновения магнитного поля при воздействии на диэнцефальные структуры мозга. Курс магнитотерапии включал 10 сеансов, проводимых ежедневно.

4. Персонализированное применение лечебных физических факторов (импульсного низкочастотного электростатического поля и транскраниальной магнитотерапии) достигается с помощью определения исходных значений выделенных биомаркеров (индекс массы тела, активность каталазы, индекс вегетативного баланса и показатель микроциркуляции), прогнозирующих ожидаемую клиническую эффективность и определяющих индивидуальные показания к применению физиотерапевтических процедур.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
АКТГ	– адренокортикотропный гормон
АТФ	– аденозинтрифосфат
БМП	– бегущее магнитное поле
БСК	– болезни системы кровообращения
ВКГ	– вес корреляционного графа
ВНС	– вегетативная нервная система
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ВРС	– вариабельность сердечного ритма
ГЛЮТ-4	– инсулинзависимый белок-переносчик глюкозы тип 4
Гц	– герц
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ДИ	– доверительный интервал
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИКЭТ	– интегральный коэффициент эффективности терапии
ИМТ	– индекс массы тела
ИН	– индекс напряжения
ИНЭСП	– импульсное низкочастотное электростатическое поле
ИР	– инсунорезистентность
ИФА	– иммуноферментный анализ
КА	– коэффициент атерогенности
КАОЗ	– коэффициент антиоксидантной защиты
ЛДФ	– лазерная доплеровская флоуметрия
ЛПВП	– липопротеиды высокой плотности



ЛПНП	– липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	– липопротеиды очень низкой плотности
ЛФС	– лазерная флуоресцентная спектроскопия
МДА	– малоновый диальдегид
ММР	– модель множественной регрессии
МП	– магнитное поле
МС	– метаболический синдром
МТ	– магнитотерапия
мТл	– миллитеслы
МТС	– микроциркуляторно-тканевая система
НАДФ	– никотинамидадениндинуклеотидфосфат
ОТО	– оптическая тканевая оксиметрия
ОХС	– общий холестерин
ОШ	– основания Шиффа
ПМ	–показатель микроциркуляции
ПОЛ	– перекисное окисление липидов
САД	–систолическое артериальное давление
САК	–средняя абсолютная корреляция
СД2	–сахарный диабет 2-го типа
СКК	– санаторно-курортный комплекс
СКО	– санаторно-курортная организация
СОД	– супероксиддисмутаза
ТГ	– триглицериды
ТКЭС	– транскраниальная электростимуляция
ТЛМ	–терапевтический лекарственный мониторинг
ТМТ	– транскраниальная магнитотерапия
ФАД	– флавинадениндинуклеотид
ХНИЗ	– хронические неинфекционные заболевания
ЦНС	– центральная нервная система

ЭКГ	– электрокардиография
ЭС	– электростимуляция
Ac	–точностьпрогностической модели
VI(I <sub>m</sub> )	– показатель шунтирования
Ca <sup>2+</sup>	–ион кальция
ET	– величина эндотелиального тонуса
FN	–ложноотрицательный результат
FP	–ложноположительный результат
HF	–мощность спектра высокочастотного компонента ВСР
НОМА	–индекс инсулинорезистентности
IC	–индекс централизации в управлении сердечным ритмом
I <sub>m</sub>	– показатель микроциркуляции крови
I <sub>mnutr</sub>	– доля нутритивного кровотока
LF	–мощность спектра низкочастотного компонента ВСР
LF/ HF	–коэффициент вагосимпатического баланса
MT	– величина миогенного тонуса
MxDMn	–вариационный размах
NT	– величина нейрогенного тонуса
O <sub>2</sub>	– кислород
OC	– скорость потребления кислорода
OMI	– показатель окислительного метаболизма
PNP	–прогностичность отрицательного результата
PVP	–прогностичность положительного результата
RMSSD	–квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар RR интервалов
Se	–чувствительность прогностической модели
Sp	–специфичность прогностической модели
TN	–истинно отрицательный результат
TP	–истинно положительный результат

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абрамович, С.Г. Общая магнитотерапия при артериальной гипертонии / С.Г. Абрамович, А.Г. Куликов, А.Ю. Долбилкин // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. — 2014. — № 5. — С. 50—55.
2. Агаджанян, Н.А. Адаптация, экология и восстановление здоровья / Н.А. Агаджанян, А.Т.Быков, Г.М. Коновалова. — М.; Краснодар: Пилигрим-парк, 2003. — 260 с.
3. Агасаров, Л.Г. Методы рефлексотерапии при метаболическом синдроме : учебное пособие / Л.Г. Агасаров, Т.В. Апханова, О.Ю. Киргизова [и др]. — М.: ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, 2019. — 52 с.
4. Анохин, П.К. Очерки по физиологии функциональных систем / П.К. Анохин. — М.: Медицина, 1975. — 448 с.
5. Антонов, М.Ю. Молекулярное моделирование диффузионных процессов в мембранных структурах на примере ионного канала серотонинового рецептора / М.Ю. Антонов, А.В. Попинако, И.Н. Николаев // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. — 2019. — № 3 (71). — С. 5—15.
6. Антонюк, М.В. Перспективы персонализированной восстановительной медицины / М.В. Антонюк, Н.С. Юбицкая, Т.А. Гвозденко [и др]. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. — 2021. — № 79. — С. 117—126.
7. Апханова, Т.В. Персонифицированное применение комплексных методов медицинской реабилитации у пациентов с хроническими лимфатическими отеками нижних конечностей: автореф. дис. ... докт. мед. наук : 3.1.33; 3.1.15 / Апханова Татьяна Валерьевна. — М, 2022. — 48 с.
8. Артюхина, Н.И. Реакция структурных элементов головного мозга крыс на воздействие магнитного поля / Н.И. Артюхина // Проблемы электромагнитной нейробиологии. — М.: Наука, 1988. — С. 48—64.
9. Ашуров, К.И. Импульсное низкочастотное электростатическое поле в комплексном лечении синовита височно-нижнечелюстного сустава при

ревматоидном артрите : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.11 / Ашуров Камаль Иосифович. — М., 2015. — 24 с.

10. Батищева, Г.А. Лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, в схемах и таблицах : учебное пособие / Г.А., Батищева, В.И. Болотских, Ю.Н. Чернов [и др]. — Воронеж, 2019. — 70 с.

11. Беньков, А.А. Эффекты однократного симультанного воздействия физиотерапевтических факторов на стресс—реализующие и стресс—лимитирующие системы организма / А.А. Беньков, С.Н. Нагорнев, В.К. Фролков [и др]. // Физиотерапевт. 2021. — № 3. — С. 22—32.

12. Беньков, А.А. Медико-биологические характеристики симультанной физиотерапии метаболического и постковидного синдромов / А.А. Беньков, Е.Г. Челомбитько // XLIV International scientific conference «EUROPEAN SCIENTIFIC CONFERENCE». — Анапа: Изд-во «НИЦ ЭСП» в ЮФО, 2021. — С. 6—11.

13. Бериханова, Р.Р. Гормональный профиль женщин с метаболическим синдромом на фоне мультимодальной нелекарственной коррекции климактерических нарушений / Р.Р.Бериханова, И.А. Миненко // Успехи геронтологии. — 2020. — Т. 33, № 4. — С. 721—728.

14. Бериханова, Р.Р. Маркеры сердечно—сосудистого риска у женщин с метаболическим синдромом в периоде менопаузального перехода на фоне применения мультимодальных нелекарственных терапевтических стратегий / Р.Р. Бериханова, И.А. Миненко, С.А. Бондарев // Российский кардиологический журнал. — 2020. — № 25 (6). — С. 125—134.

15. Бинги, В.Н. Магнитобиология: эксперименты и модели / В.Н. Бинги. — М.: МИЛТА, 2002. — 592 с.

16. Блюменкранц, А.Э. Немедикаментозная коррекция метаболических нарушений после ваготомии / А.Э. Блюменкранц, В.К. Фролков, С.Н. Нагорнев // Физиотерапевт. — 2018. — № 4 (130). — С. 16—22.

17. Бобровницкий, И.П. Метаболический синдром: механизмы развития и персонализация технологий лечения и профилактики / И.П. Бобровницкий, В.К. Фролков, В.В. Шекемов [и др]. // Инновационные технологии в диагностике и

лечении внутренних болезней : Материалы Межрегиональной научно-практической конференции. — Новосибирск, 2012. — С. 61—69.

18. Бобровницкий, И.П. Новые принципы повышения неспецифической резистентности организма к климатическим условиям Арктики / И.П. Бобровницкий, В.К. Фролков, С.Н. Нагорнев // Физиотерапевт. — 2019. — № 5. — С. 75—80.

19. Бобровницкий, И.П. Фитотерапия артериальной гипертонии в сочетании с ожирением в санаторно—курортных условиях / И.П. Бобровницкий, Л.В. Михайленко, С.Н. Нагорнев [и др]. // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. — 2009. — № 5. — С. 13—17.

20. Боголюбов, В.М. Общая физиотерапия : Учебное пособие для студ. мед. вузов / В.М. Боголюбов, Г.Н. Пономаренко. —СПб.: Правда, 1998. — 480 с.

21. Бойченко, П.К. Метаболический синдром X и его сосудистые осложнения как предиктор уровня смертности / П.К. Бойченко, А.В. Жигалкина, А.А. Москвин // Тенденции развития науки и образования. — 2019. — № 46—5. — С. 36—39.

22. Болотова, Н.В. Транскраниальная магнитотерапия как метод коррекции вегетативных нарушений у детей с сахарным диабетом 1—го типа / Н.В. Болотова, А.П. Аверьянов, В.Ю. Манукян // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2007. — Т. 86, № 3. — С. 65—69.

23. Болотова, Н.В. Транскраниальные физические методы коррекции нейроэндокринных и церебральных нарушений у девушек—подростков с ожирением / Н.В.Болотова, А.П. Аверьянов, Е.Г.Дронова [др]. // Терапевтический архив. — 2012. — Т. 84, № 10. — С. 33—36.

24. Бондарева, А.Н. Внедрение цифровых инструментов в сферу здравоохранения в России / Бондарева А.Н., Гурьева М.Н. // Вестник науки. — 2022. — Т. 1, № 12 (57). — С. 26—32.

25. Борисов, И.В. Метаболический синдром: определение, патогенез и реабилитация / И.В. Борисов, В.А. Бондарь, М.В. Петрова [и др]. // Вестник

Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. — 2020. — № 4. — С. 114—125.

26. Бубнова, М.Г. Эффективность комбинации ингибиторов абсорбции и синтеза холестерина в коррекции гиперлипидемии и синдрома нарушенной толерантности к пищевым жирам у больных с коронарной болезнью сердца (исследование ЭСТЕТИКА) / М.Г. Бубнова, Н.В. Перова, Д.М. Аронов, [и др]. // Кардиосоматика. — 2013. — Т. 4, № 1. — С. 35—43.

27. Булатецкий, С.В. Динамика неспецифических адаптационных механизмов как критерий оптимизации магнитных воздействий / С.В.Булатецкий, Ю.Ю. Бяловский, Е.П. Глушкова // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. — 2013. — Т. 21, № 2. — С. 49—53.

28. Бяловский, Ю. Избирательное управление активностью стресс—реализующих и стресс—лимитирующих систем с помощью бегущего магнитного поля / Ю. Бяловский, А. Иванов, О. Лякина [и др]. // Врач. — 2019. — № 7(30). — С. 58—63.

29. Бяловский, Ю.Ю. Системная организация неспецифических механизмов адаптации в восстановительной медицине/ Ю.Ю. Бяловский, С.В. Булатецкий, Е.П. Глушкова. — Воронеж: РИТМ, 2017. — 406 с.

30. Вананг, В.К. Первичные механизмы действия магнитных полей и спиновые эффекты / В.К. Вананг, А.П. Кузнецов // Биологические эффекты электромагнитных полей. Вопросы их использования и нормирования. — Пущино, 1989. — С. 15—49.

31. Вариабельность сердечного ритма. Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования : Электрон. дан.; URL: <https://www.incart.ru/publish/learning-aids/variabelnost-serdechnogo-ritma> (дата обращения 20.02.2021).

32. Ватутин, Н.Т. Гиполипидемическая терапия при недостаточной эффективности или непереносимости статинов (обзор литературы) / Н.Т.Ватутин, Г.Г. Тарадин, И.В. Ракитская [и др]. // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. — 2020. — Т. 5, № 4. — С. 29—39.

33. Волков, В.П. Метаболический синдром: история вопроса // *Universum: Медицина и фармакология*. — 2017. — № 4 (38). — С. 36—45.
34. Гаврилов, В.Б. Анализ методов определения продуктов ПОЛ в сыворотке по тесту с ТБК / В.Б. Гаврилов, А.Р. Гаврилова, Л.М. Мажуль // *Вопросы медицинской химии*. — 1987. — № 1. — С.118—122.
35. Гафиятуллина, Г.Ш. Физиотерапия / Г.Ш. Гафиятуллина, В.П. Омельченко, Б.Е. Евтушенко [и др]. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 272 с.
36. Герасимов, А.Н. Медицинская статистика: Учебное пособие / А.Н. Герасимов. — М.: МИА, 2007. — 480 с.
37. Глаголева, Е.Н. Оценка микроциркуляторно-тканевых систем после косметологических процедур, направленных на коррекцию возрастных изменений / Е.Н. Глаголева, В.В. Сидоров, Н.Д. Подоплекина [и др]. // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. — 2020. — № 19(3). — С. 25—30.
38. Глушкова, Е.П. Влияние переменного магнитного поля на неспецифические механизмы адаптации / Е.П. Глушкова // *Актуальные проблемы клинической и экспериментальной патологии : Межрегиональный сборник научных трудов, посвященный 100-летию со дня рождения патофизиолога и аллерголога А.Д. Адо*. — Рязань: Рязанский гос. мед. ун-т им. акад. И. П. Павлова, 2009. — С. 94—100.
39. Глушкова, Е.П. Динамика физиологических систем и неспецифических адаптационных механизмов при действии магнитного поля / Е.П. Глушкова, С.В. Булатецкий // *Центральный научный вестник*. — 2017. — № 1(18). — С. 3—4.
40. Головочева, Т.В. Сравнительная эффективность различных вариантов использования «бегущего» магнитного поля при мягкой артериальной гипертонии / Т.В. Головочева, Т.В. Кончугова, В.Ф. Лукьянов [и др]. // *Транскраниальная физиотерапия (Магнитотерапия и её сочетание с электростимуляцией) : Сборник статей под ред. А.Г.Куликова, Н.В. Болотовой, Ю.М. Райгородского*. — Саратов: Изд. Сар. Мед. ун-та, 2013. — С. 368—376.

41. Горбань, А.Н. Эффект группового стресса и корреляционная адаптометрия / А.Н. Горбань, Е.В. Смирнова. — 2018. URL: <http://adaptometry.narod.ru/Index.htm> (дата обращения: 10.03.2023).

42. Горбунов, Ф.Е. Влияние сочетанной трансцеребральной магнитной и электроимпульсной терапии на состояние мозговой и центральной гемодинамики у больных с мозговым инсультом в раннем периоде реабилитации / Ф.Е. Горбунов, Э.М. Орехова, С.В.Исаев [и др]. // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. — 1996. — № 3. — С. 21—24.

43. Горяев, А.Г. Динамика качества жизни, симптомов тревоги и депрессии у пациентов с хронической инсомнией в комплексном санаторно—курортном лечении с включением транскраниальной магнитотерапии // Пермский медицинский журнал. — 2018. — Т. 35, № 1. — С. 82—87.

44. Гриневич, В.Б., Мехтиев С.Н., Ратников В.А. и др. Язвенная болезнь и метаболический синдром (механизмы формирования, клиничко-инструментальные проявления и подходы к терапии) : учебное пособие / В.Б. Гриневич, С.Н. Мехтиев, В.А. Ратников [и др]. — СПб., 2006. — 30 с.

45. Гринхальх, Т. Основы доказательной медицины / Т. Гринхальх — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 336 с.

46. Груздев, А.В. Прогнозное моделирование в IBM SPSS Statistics, R и Phytон: метод деревьев решений и случайный лес / А.В. Груздев. — М: ДМК Пресс, 2018. — 642 с.

47. Даминов, Р.Г. Общие вопросы электростимуляции больных с травмами и заболеваниями нервной системы / Р.Г. Даминов, Даминов М.Р. // Невский врачебный вестник. — 2000. — № 2—3. URL: // <http://ooo-tit.spb.ru/nvv3-4.htm>. (дата обращения 01.07.2022).

48. Данилова, Л.Г. Липидный обмен и антиоксиданты / Л.Г. Данилова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. — 2013. — № 10-1. — С. 92—92.



49. Дедов, И.И. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы / И.И.Дедов, А.Н. Тюльпаков, В.П. Чехонин [и др]. // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2012. — Т. 67, № 12. — С. 4—12.

50. Дерюгина, А.В. Методы изучения стрессовых и адаптационных реакций организма по показателям системы крови (электронное методическое пособие) / А.В. Дерюгина, А.С. Корягин, С.В. Копылова, М.Н. Таламанова — Н. Новгород: Изд-во Нижегородского госуниверситета, 2010. — 25 с.

51. Дьяконов, А.В. Эффективность сочетания общей магнитотерапии и местного магнитолазерного воздействия в консервативном лечении хронического тонзиллита / А.В. Дьяконов, Ю.М. Райгородский // Транскраниальная физиотерапия (Магнитотерапия и её сочетание с электростимуляцией) / ред. А.Г.Куликов, Н.В. Болотова, Ю.М. Райгородский. — Саратов, 2013. — С. 403—413.

52. Егоров, В.А. Комплексная терапия артериальной гипертензии / В.А.Егоров, Ю.Э.Семенова, Ю.В. Лукина // Лечащий врач. —2006. — № 3. — С. 33—36.

53. Елизаров, А.Н. Физические факторы низкогорья в лечении и профилактике метаболического синдрома : автореф. дис. ... докт. мед. наук : 14.00.51 / Елизаров Александр Николаевич. — М., 2008. — 48 с.

54. Есина, Е.Ю. Анализ рациональности назначения гипотензивной терапии у больных гипертонической болезнью / Е.Ю. Есина, А.А. Зуйкова, М.В. Есина [и др]. // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. — 2020. — № 82. — С. 64—66.

55. Жарких, Е.В. Оптическая неинвазивная диагностика функционального состояния микроциркуляторного русла пациентов с нарушением периферической микрогемодинамики / Е.В. Жарких, И.Н. Маковик, Е.В. Потапова [и др]. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2018. — № 17(3). — С. 23—32.

56. Жернакова, Ю.В. Распространенность абдоминального ожирения в субъектах Российской Федерации и его связь с социально-экономическим

статусом, результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ / Ю.В. Жернакова, Е.А. Железнова, И.Е. Чазова [и др]. // Терапевтический архив. — 2018. — Т. 90. № 10. — С. 14—22.

57. Жернов, В.А. Механизмы лечебного действия акупунктуры и питьевых минеральных вод при метаболическом синдроме / В.А. Жернов, В.К. Фролков, М.М. Зубаркина // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. — 2017. — № 2. — С. 26—33.

58. Жураковская, Г.П. Общие закономерности и прогнозирование синергического взаимодействия факторов окружающей среды : дисс. ... д-ра биол. наук : 03.01.01 / Жураковская Галина Петровна. — Обнинск, 2001. — 314 с.

59. Иванова, Е.С. Корреляционная адаптометрия как оценка эффективности тренировочных программ / Е.С. Иванова // Материалы Всероссийского конкурса студенческих научно-исследовательских работ «Студент - исследователь». — Казань: Поволжская государственная академия физической культуры, спорта и туризма, 2019. — С. 213—215.

60. Исмаилян, К.В. Информативность корреляционной адаптометрии морфофункциональных паттернов фиброзного процесса и построение математической модели прогноза эффективности применения физических факторов в терапии незрелых гипертрофических рубцов кожи / К.В. Исмаилян, С.Н. Нагорнев, В.К. Фролков [и др]. // Russian Journal of Environmental and Rehabilitation Medicine. — 2022. — № 2. — С. 11—22.

61. Казанцева, К.В. Динамика показателей перекисного метаболизма у пациентов с рубцовыми деформациями кожи в сочетании с метаболическим синдромом при комплексном применении физиотерапевтических методов лечения и питьевых минеральных вод / К.В. Казанцева, С.Н. Нагорнев, В.К. Фролков [и др]. // Физиотерапевт. — 2021. — № 2. — С. 46—57.

62. Казанцева, К.В. Сравнительная динамика клинико—функционального состояния пациентов с патологическими рубцами кожи в сочетании с метаболическим синдромом и без него при комбинированном применении

физиотерапевтических технологий / К.В. Казанцева, С.Н. Нагорнев, В.К. Фролков // Russianjournalofrehabilitationmedicine. — 2020. — № 4. — С. 59—70.

63. Каменских, Т.Г. Сравнительный анализ результатов применения различных магнитотерапевтических методик в лечении больных первичной открытоугольной глаукомой / Т.Г. Каменских, Ю.М. Райгородский, Е.В. Веселова [и др]. // Транскраниальная физиотерапия (Магнитотерапия и её сочетание с электростимуляцией) / ред. А.Г.Куликов, Н.В. Болотова, Ю.М. Райгородский. — Саратов, 2013. — С.455—467.

64. Карпов, О.Э. Информационные технологии, вычислительные системы и искусственный интеллект в медицине / О.Э. Карпов, А.Е. Храмов. — М.: ДПК Пресс, 2022. — 480 с.

65. Карпов, Ю.А. Место фенофибрата в профилактике и лечении атеросклероза: современное состояние вопроса / Ю.А. Карпов, Е.В. Сорокин // Атмосфера. Новости кардиологии. — 2015. — № 3. — С. 24—29.

66. Касьянов, Е.Д. Цифровое фенотипирование как новый метод скрининга психических расстройств / Е.Д.Касьянов, Я.В. Ковалёва, Г.Э. Мазо // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. — 2022. — Т. 56. № 4. — С. 96—100.

67. Каширская, Л.В. Цифровизация в медицине / Л.В.Каширская, И.В. Хорошева, К.О. Шамашева // Проблемы экономики и юридической практики. — 2022. — Т. 18, № 6. — С. 187—194.

68. Каюмов, Ж.А. Гипокалорийная диета в лечение метаболического синдрома при экзогенно-конституциональном ожирении / Ж.А.Каюмов, Г.Н. Рахимова, Ш.Ш. Азимова // Сахарный диабет - пандемия XXI : Сборник тезисов VIII (XXV) Всероссийского диабетологического конгресса с международным участием. — М.: УП Принт, 2018. — С.340.

69. Климов, А.Н. Оценка липидных показателей и индексов при ишемической болезни сердца / А.Н.Климов, А.Д. Деев, Д.Б. Шестов [и др]. // Кардиология. — 1983. — № 10. — С. 82.

70. Климова, Е.В. Применение метода корреляционной адаптометрии для оценки эффективности лечения больных ожирением [диетотерапия] / Е.В. Климова // Экологическая безопасность в АПК. Реферативный журнал. — 2011. — № 1. — С. 271.

71. Кобалава, Ж.Д. Современные европейские рекомендации по артериальной гипертензии: обновленные позиции и нерешенные вопросы / Ж.Д. Кобалава, Э.Л. Колесник, Е.А. Троицкая // Клиническая фармакология и терапия. — 2019. — Т. 28, №2. — С. 7—18.

72. Кольцов, А.С. Оптимизация лечения в урологической практике на основе классификационно-прогностического моделирования и рационального выбора : автореф. дисс. ... канд. тех. наук : 05.13.01 / Кольцов Андрей Сергеевич. — Воронеж, 2006. — 24 с.

73. Комарова, Л.А. Сочетанные методы аппаратной физиотерапии и бальнеотеплолечения / Л.А. Комарова, Г.Н. Егорова. — СПб: Изд-во СПбМАО, 1994. — 223 с.

74. Кононенко, И.В. Инсулинорезистентность и пути ее коррекции при сахарном диабете 2 типа / И.В. Кононенко, О.М.Смирнова // Лечащий врач. — 2006. — № 2. — С. 12—18.

75. Кончугова, Т.В. Основные достижения и направления развития аппаратной физиотерапии / Т.В. Кончугова, Э.М. Орехова // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. — 2013. — № 1. — С. 26—31.

76. Кончугова, Т.В. Перспективы нейротропной электротерапии в повышении адаптивных возможностей спортсменов (обзор литературы) / Т.В.Кончугова, Д.Б. Кульчицкая, Л.Г. Агасаров // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание.— 2019.— № 3.— С. 169—176.

77. Корнюхина, Е.Ю. Применение транскраниальной импульсной электростимуляции и переменного электростатического поля при лечении синдрома «беспокойных ног» у пациентов с болезнью Паркинсона / Е.Ю.

Корнюхина // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. — 2010. — № 2. — С. 38—41.

78. Королюк, М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова [и др]. // Клиническая лабораторная диагностика. — 1988. — № 1. — С. 16—19.

79. Крупаткин, А.И. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: Колебания, информация, нелинейность. Руководство для врачей / А.И. Крупаткин, В.В. Сидоров. — М.: Ленанд, 2016. — 496 с.

80. Крысюк, О.Б. Проблемы персонифицированной медицины в клинике внутренних болезней / О.Б. Крысюк, А.Г. Обрезан, Г.Н. Пономаренко // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. — 2006. — № 1. — С. 16—22.

81. Куликов, А.Г. Применение низкочастотного электростатического поля в клинической практике / А.Г. Куликов, Е.В. Кузовлева // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. — 2013. — № 4. — С. 44—53.

82. Куликов, А.Г. Применение низкочастотного электростатического поля в клинической практике: Учебное пособие / А.Г. Куликов, О.В. Ярустовская, Е.В. Кузовлева [и др]. — М.: ГБОУ ДПО РМАПО, 2015. — 44 с.

83. Кулиш, А.В. Системный подход в применении транскраниальных магнитных воздействий при реабилитации больных хроническими неинфекционными заболеваниями : автореф. дисс. ... д-ра мед. наук : 14.03.11 / Кулиш Александр Васильевич. — М., 2017. — 48 с.

84. Кулишова, Т.В. Саногенетические эффекты общей магнитотерапии / Т.В. Кулишова // Научные труды SWorld. — 2012. — № 3. — С.15—20.

85. Кульчицкая, Д.Б. Немедикаментозные методы лечения больных гонартрозом / Д.Б. Кульчицкая, Т.В. Кончугова, М.О. Саламадина // Вестник восстановительной медицины. — 2019. — № 2. — С. 40—43.

86. Курбанова, Н.Г. Прогнозирование осложнений при метаболическом синдроме / Н.Г. Курбанова, А.Г. Мустафаева // Актуальные проблемы современного образования. — 2022. — № 2 (33). — С. 28—36.

87. Куркин, Д.В. Система инкретинов как перспективная фармакологическая мишень для сахароснижающей терапии / Д.В. Куркин, Е.В. Волотова, Д.А. Бакулин [и др]. // Фарматека, 2016. — № 5 (318). — С. 45—50.
88. Куценко, Л.В. Роль гиперинсулинемии и инсулинорезистентности в патогенезе нефропатий при ожирении (обзор литературы) / Л.В.Куценко, И.В. Зорин, А.А. Вялкова [и др]. // Лечащий врач. — 2020. — № 1. — С. 28—31.
89. Кытикова, О.Ю. Распространенность и биомаркеры метаболического синдрома / О.Ю. Кытикова, М.В. Антонюк, Т.А. Кантур [и др]. // Ожирение и метаболизм. — 2021. — Т. 18, № 3. — С. 302—312.
90. Лаврентьева, О.В. Комплексное применение транскраниальной магнитной стимуляции и фитотерапии для коррекции метаболического синдрома : автореф. дисс. ... канд. мед. наук : 14.03.11 / Лаврентьева Оксана Владимировна. — М., 2016. — 24 с.
91. Лапик, И.А. Современные подходы к диетотерапии пациентов с ожирением и артериальной гипертензией / И.А.Лапик, Ю.Г. Чехонина, К.М. Гаппарова // Трудный пациент. — 2021. — Т. 19, № 5. — С. 30—34.
92. Лившиц, В.И. Предиктивный подход и прогностические критерии оценки эффективности комплексного физиотерапевтического лечения постпротетических воспалительных осложнений при дентальной имплантации / В.И.Лившиц, С.Н. Нагорнев, В.К. Фролков [и др]. // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. — 2022. — Т. 21. № 1. — С. 77—85.
93. Литуев, В.И. Цифровая медицина. Диагностика / В.И. Литуев. — М.: МАКС Пресс, 2022. — 268 с.
94. Лопаткина, Л.В. Влияние современных методов реабилитации на резервные и адаптивные возможности при метаболическом синдроме / Л.В. Лопаткина, К.В. Котенко, Н.Б. Корчажкина // Вестник новых медицинских технологий. — 2013. — № 1. — С. 186—187.
95. Лукьянов, В.Ф. Особенности влияния динамической магнитотерапии на микроциркуляцию при артериальной гипертензии / В.Ф. Лукьянов, Т.В. Головочева // Транскраниальная физиотерапия (Магнитотерапия и её сочетание с

электростимуляцией) / ред. А.Г. Куликов, Н.В. Болотова, Ю.М. Райгородский. — Саратов, 2013. — С. 359—367.

96. Майоров, А.Ю. Современные сахароснижающие средства в лечении сахарного диабета 2 типа / А.Ю. Майоров, И.В. Науменкова // Российский медицинский журнал. — 2001. — № 24. — С. 1105—1109.

97. Маль, Г.С. Эффективность гиполипидемической терапии с использованием ингибиторов синтеза и абсорбции холестерина в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний / Г.С. Маль, М.В. Звягина // Cardio Соматика. — 2013. — № S1. — С. 64—65.

98. Мамедов, М.Н. Проблемы использования статинов в России / М.Н. Мамедов // Consilium Medicum. — 2007. — № 9. — С. 5—11.

99. Мареев, О.В. Транскраниальная магнитотерапия в лечении острой нейросенсорной тугоухости сосудистого генеза / О.В. Мареев, Ю.М. Райгородский, В.В. Шкабров // Транскраниальная физиотерапия (Магнитотерапия и её сочетание с электростимуляцией) / ред. А.Г. Куликов, Н.В. Болотова, Ю.М. Райгородский. — Саратов, 2013. — С. 426—431.

100. Меньщикова, Е.Б. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньщикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков [и др]. — М.: Фирма «Слово», 2006. — 556 с.

101. Метаорганизм. Стресс и адаптация : коллектив. моногр. / под ред. д-ра мед. наук, проф. А. Л. Бурмистровой. — Челябинск: Изд-во Челяб. гос. ун-та, 2019. — 239 с.

102. Мигович, М.М. Основные тенденции модернизации и цифровизации системы отечественного здравоохранения / М.М. Мигович, А.В. Фролова, Г.А. Сотников // Успехи в химии и химической технологии. — 2022. — Т. 36, № 1 (250). — С. 67—69.

103. Мирошниченко, И.И. Проблемы персонализации психофармакотерапии / И.И. Мирошниченко, А.И. Платова // Психиатрия. — 2015. — № 3 (67). — С. 85—94.

104. Михайленко, Л.В. Сравнительный анализ различных методов немедикаментозной коррекции метаболического синдрома / Л.В. Михайленко, С.А. Балакин, В.К. Фролков // Медицинский вестник Башкортостана. — 2011. — № 1. — С. 29—34.

105. Нагорнев, С.Н. Влияние высокочастотной транскраниальной магнитной стимуляции на состояние микроциркуляторно-тканевых систем у больных с метаболическим синдромом / С.Н. Нагорнев, А.В. Кулиш, В.К. Фролков [и др]. // Физиотерапевт. — 2016. — № 1. — С. 23—29.

106. Нагорнев, С.Н. Влияние транскраниальной магнитной стимуляции в сочетании с фитотерапией на протекание липоперекисных процессов у больных метаболическим синдромом / С.Н. Нагорнев, О.В. Лаврентьева, В.К. Фролков [и др]. // Russian Journal of Rehabilitation Medicine. — 2015. — № 2. — С. 26—42.

107. Нагорнев, С.Н. Влияние транскраниальной магнитотерапии в сочетании с фитоэстрогенами на процессы липопероксидации у пациенток с менопаузальным метаболическим синдромом / С.Н. Нагорнев, И.П. Бобровницкий, В.К. Фролков [и др]. // Russian Journal of Rehabilitation Medicine. — 2016. — № 2. — С.50—61.

108. Нагорнев, С.Н. Методология системного применения транскраниальных магнитных воздействий в условиях гемоциркуляторных и дисметаболических нарушений / С.Н. Нагорнев, И.П. Бобровницкий, В.К. Фролков [и др]. // Russian Journal of Rehabilitation Medicine. — 2016. — № 1. — С. 32—44.

109. Нагорнев, С.Н. Системный подход и алгоритмизация применения транскраниальных магнитных воздействий при проведении медицинской реабилитации больных с гемоциркуляторными и дисметаболическими нарушениями / С.Н. Нагорнев, В.К. Фролков, А.В. Кулиш [и др]. // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. — 2016. — Т.15, № 4. — С. 651—657.

110. Нагорнев, С.Н. Фармакологическая коррекция процесса липопероксидации при гипоксии и возможность повышения высотной устойчивости человека с помощью препаратов метаболического типа действия /



С.Н. Нагорнев, С.И. Сытник, И.П. Бобровницкий [и др]. // Вестник РАМН. — 1996. — № 7. — С. 53—60.

111. Нагорнев, С.Н. Эффективность комплексного применения транскраниальной магнитной стимуляции и фитотерапии для коррекции процессов ПОЛ и факторов антиоксидантной защиты у больных метаболическим синдромом / С.Н. Нагорнев, О.В. Лаврентьева, В.К. Фролков [и др]. // Вестник неврологии психиатрии и нейрохирургии. — 2016. — № 3. — С. 72—81.

112. Недосугова, Л.В. Комбинированная пероральная сахароснижающая терапия: эффективный и безопасный выбор / Л.В. Недосугова, Н.А. Петунина // Эффективная фармакотерапия. — 2019. — Т. 15, № 5. — С. 58—64.

113. Новиков, Е.М. Методы исследования сердечного ритма по данным ЭКГ: вариабельность сердечного ритма и дисперсионное картирование (обзорная статья) / Е.М. Новиков, С.В. Стеблецов, В.Н. Ардашев [и др]. // Кремлевская медицина. Клинический вестник. — 2019. — № 4. — С. 81—89.

114. Новикова, И.Н. Возможности холодовой пробы для функциональной оценки микроциркуляторно-тканевых систем / И.Н. Новикова, А.В. Дунаев, В.В. Сидоров [и др]. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2015. — Т.14, № 2(54). — С. 47—55.

115. Оразгалиева, Э.Б. Концептуальные основы и возможности цифровизации медицинских услуг / Э.Б. Оразгалиева, М.Р. Смыкова // Central Asian Economic Review. — 2022. — № 5 (146). — С. 68—80.

116. Орехова, Э.М. Применение системы «Хивамат-200» в клинической практике : пособие для врачей / Э.М. Орехова, АА. Миненков, В.В. Портнов [и др]. — Москва, 2002. — 16 с.

117. Орехова, Э.М. Применение современных методов физиотерапии в условиях амбулаторной практики / Э.М. Орехова, Д.Б. Кульчицкая, Т.В. Кончугова [и др]. // Медицина труда и промышленная экология. — 2017. — № 8. — С. 1—6.

118. Орехова, Э.М. Роль сочетанной физиотерапии в оздоровительных и профилактических программах / Э.М. Орехова, Д.Б. Кульчицкая, Т.В. Кончугова [и др]. // Физиотерапевт. — 2015. — № 6. — С. 63—71.

119. Орехова, Э.М. Современные подходы к применению трансцеребральной магнитотерапии при артериальной гипертензии / Э.М. Орехова, Т.В. Кончугова, Д.Б. Кульчицкая // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. — 2016. — Т. 93, № 3. — С.53—55.

120. Павлович С.А. Магнитная восприимчивость организмов. — Минск: Наука и техника, 1985. — 110 с.

121. Панкова, Н.Б. Механизмы срочной и долговременной адаптации / Н.Б. Панкова // Патогенез. — 2020. — № 3. — С. 77—86.

122. Петин, В.Г. Закономерности проявления максимального синергетического взаимодействия / В.Г. Петин, Г.П.Жураковская // Радиационная биология. Радиоэкология. — 2014. — Т.54, 3 6. — С. 589—596.

123. Петин, В.Г. Концептуальные основы синергического взаимодействия ионизирующего излучения и других факторов окружающей среды / В.Г. Петин, Г.П.Жураковская // Биосфера. — 2009. — Т.1, № 1. — С. 58—64.

124. Петин, В.Г. Принципы математического моделирования комбинированных воздействий в биологии и медицине (обзор литературы) / В.Г. Петин, Г.П.Жураковская // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). — 2015. — Т. 24, № 1. — С. 61—73.

125. Петин, В.Г. Синергизм одновременного действия гипертермии с физическими и химическими агентами / В.Г. Петин, Ю.Н. Анохин // Медицинская физика. — 2014. — Т.63, № 3. — С. 57—65.

126. Платова, А.И. Популяционный подход к изучению фармакокинетики рисперидона / А.И. Платова, А.Г. Соколович // Евразийский Союз Ученых. — 2014. — № 7-3 (7). — С. 114—118.

127. Плетнев, А.С. Влияние импульсной низкочастотной магнитотерапии на повышение физической работоспособности / А.С.Плетнев, В.П. Савицкий, С.Н. Португалов [и др]. // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. — 2009. — № 2. — С. 40—41.

128. Плохинский, Н. А. Биометрия / А.Н. Плохинский. — М.: Изд-во МГУ, 1970. — 367 с.

129. Полозова, Э.И. Особенности артериальной гипертензии у больных с метаболическими нарушениями / Э.И. Полозова, Е.В. Пузанова, А.А. Сеськина // Современные проблемы науки и образования. — 2019. — № 3. — С. 179.

130. Полушина, Н.Д. Превентивная курортология (теоретические и прикладные аспекты, перспективы) / Н.Д. Полушина, В.К. Фролков, Л.А. Ботвинева. — Пятигорск: Гос. НИИ курортологии, 1997. — 241 с.

131. Пономаренко, Г.Н. Восстановительная медицина: фундаментальные основы и перспективы развития / Г.Н. Пономаренко // Физическая и реабилитационная медицина. — 2022. — Т. 4, № 1. — С. 8—20.

132. Пономаренко, Г.Н. Инновационные технологии физиотерапии / Г.Н. Пономаренко // Актуальные вопросы физиотерапии: Избранные лекции. — СПб.: ВМА, 2010. — С. 112—135.

133. Пономаренко, Г.Н. Концепция трансляционной медицины в физиотерапии и реабилитации / Г.Н. Пономаренко // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. — 2014. — № 3. — С. 4—12.

134. Пономаренко, Г.Н. Общая физиотерапия / Г.Н. Пономаренко. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 368 с.

135. Пономаренко, Г.Н. Физическая и реабилитационная медицина. Клинические рекомендации, основанные на доказательствах / Г.Н. Пономаренко, Д.В. Ковлен. — М.: Наука, 2020. — 248 с.

136. Пузырева, Г.А. Метаболические механизмы репаративного действия металлозависимого спектрального светового потока лампы с полым катодом (экспериментальное исследование) / Г.А. Пузырева, В.К. Фролков, И.П. Бобровницкий // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. — 2010. — № 3. — С. 7—10.

137. Пузырева, Г.А. Эффективность применения транскраниальной магнитной стимуляции в сочетании с фитотерапией для коррекции факторов про- и антиоксидантной защиты у больных метаболическим синдромом / Г.А. Пузырева, К.В. Рыгина, Е.В. Гусакова // Клиническая медицина и фармакология. — 2016. — Т. 2, № 1. — С. 50—57.

138. Разумов, А.Н. Восстановительная медицина - качественно новый уровень в развитии медицинской науки / А.Н. Разумов // Кто есть кто в медицине. — 2019. — № 5. — С. 6.

139. Разумов, А.Н. Научно-практическое обеспечение реализации стратегии здоровьесбережения населения в рамках реализации Указа Президента России «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» / А.Н. Разумов. Электрон. дан. Режим доступа URL: <https://rumed.ru/wpcontent...2019/06/2019-05-19...2019-1.pdf> (дата обращения 17.03.2023).

140. Разумов, А.Н. Реабилитация инвалидов: национальное руководство. Краткое издание / А.Н.Разумов, Г.Р. Абусева, А.О. Андриевская [и др]. — М.: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2020. — 544 с.

141. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом: Клинические рекомендации. — М., 2013. — 43 с.

142. Рогачев, А.Д. Химический подход к разработке эффективных противодиабетических препаратов / А.Д.Рогачев, С.О. Куранов, Н.Ф.Салахутдинов // Успехи химии. — 2016. — Т. 85, № 12. — С. 1313—1337.

143. Рогочий, С.З. Транскраниальная магнитная терапия — эффективная методика лечения нейроэндокринной патологии / С.З. Рогочий // Региональный вестник. —2019. — № 21 (36). — С. 22—23.

144. Росс Эшби, У. Конструкция мозга: происхождение адаптивного поведения / У. Росс Эшби. — М.: Изд-во иностранной литературы, 1962. — 399 с.

145. Рубинский, А.В. Эпигенетическая регуляция адаптогенеза при патологии и старении / А.В. Рубинский, Н.С. Линькова, Н.И. Чалисова [и др]. // Успехи геронтологии. — 2021. — Т. 34, № 1. — С. 10—17.

146. Русскова, Н.Е. Возможность применения и эффективность пероральных гипогликемических препаратов при гестационном сахарном диабете (обзор литературы) / Н.Е.Русскова, А.В. Шумак, Е.В. Тимохина // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. — 2021. — Т. 8, № 4. — С. 207—212.

147. Рыгина, К.В. Влияние транскраниальной магнитной стимуляции на микроциркуляторные процессы при метаболическом синдроме / К.В. Рыгина, С.Н. Нагорнев, А.В. Кулиш [и др.] // Клиническая медицина и фармакология. — 2016. — Т. 2, № 2. — С. 39—43.

148. Рыжевол, Е.В. Психофизиологические механизмы состояния напряжения и стресса (обзор российских источников, 2005—2021) / Е.В. Рыжевол, Д.С. Пархомчук, И.В. Ларькова [и др.] // Вестник психофизиологии. — 2021. — № 4. — С. 19—36.

149. Рябцун, О.И. Информационно—предиктивный подход к оценке эффективности лечения хронического генерализованного пародонтита с помощью немедикаментозных технологий / О.И.Рябцун, С.Н. Нагорнев, В.К. Фролков [и др.] // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. — 2021. — Т. 20, № 1. — С. 53—60.

150. Самсонова, О.С. Применение транскраниальной магнитотерапии в сочетании с фитострогенами в коррекции метаболических нарушений у женщин с климактерическим синдромом: автореф. дисс. ... канд. мед. наук : 14.03.11 / Самсонова Ольга Самятовна. — М., 2017. — 24 с.

151. Санаторно-курортное лечение : национальное руководство / под ред. А.Н. Разумова, В.И. Стародубова, Г.Н. Пономаренко. — М.: ГЭОТАР—Медиа, 2021. — 752 с.

152. Сергиенко, И.В. Статины - длительность приема и снижение сердечно-сосудистого риска / И.В.Сергиенко, Ю.А.Прус // РМЖ. — 2021. — Т. 29, № 1. — С. 25—28.

153. Сердюк, В.В. Магнитотерапия: Прошлое, настоящее, будущее : Справочное пособие / В.В. Сердюк. — Киев : Азимут-Украина, 2004. — 534 с.

154. Серебренникова, С.Н. Наномолекулярные механизмы формирования метаболического синдрома / С.Н. Серебренникова, Е.В. Гузовская, И.Ж. Семинский // Забайкальский медицинский вестник. — 2019. — № 2. — С. 169—187.

155. Сизова, Е.Е. Инсулинорезистентность — роль в патогенезе метаболического синдрома / Е.Е. Сизова // Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение. — 2020. — Т. 9, № 4 (33). — С. 98—100.

156. Симонова, Г.И. Метаболический синдром, риск общей и сердечно-сосудистой смертности по данным четырнадцатилетнего проспективного когортного исследования в Сибири / Г.И. Симонова, С.В. Мустафина, О.Д. Рымар [и др]. // Российский кардиологический журнал. — 2020. — Т. 25, № 6. — С. 86—94.

157. Смирнова, Е.В. Математическое моделирование адаптации к экстремальным условиям, эффект группового стресса и корреляционная адаптометрия : дис. ... д-ра физ.-мат. наук : 05.13.16 / Смирнова Елена Валентиновна. — Красноярск, 2000. — 273 с.

158. Собакарь, М.С. Антиоксидантная терапия и метаболические подходы к лечению заболеваний сердечно-сосудистой системы / М.С. Собакарь, Е.В. Ших // Биомедицина. — 2010. — № 3. — С. 10—21.

159. Сопенко, И.В. Современные аспекты гиполипидемической терапии: безопасность и эффективность / И.В. Сопенко, С.А. Расова, П.А. Семенихина [и др]. // Актуальные научные исследования в современном мире. — 2021. — № 6—3 (74). — С. 102—110.

160. Старченкова, О.Д. Анализ внедрения цифровых технологий в рамках высокотехнологичного здравоохранения / О.Д. Старченкова, Д.С. Величенкова // *π—Economy*. — 2022. — Т. 15, № 6. — С. 18—32.

161. Столярова, В.В. Кардиоваскулярная профилактика и терапия : учеб. пособие / В.В. Столярова, Н.Ю. Лещанкина, А.А. Александровский. — Саранск: Изд-во Мордов. ун-та, 2019. — 110 с.

162. Сусеков, А.В. Фенофибрат при лечении больных с гипертриглицеридемиями и атеросклерозом: новые данные / А.В. Сусеков // Лечебное дело. — 2020. — № 1. — С. 24—37.

163. Сычев, Д.А. Полипрагмазия: взгляд клинического фармаколога / Д.А. Сычев, В.А. Отделенов, Н.М. Краснова [и др]. // Терапевтический архив. — 2016. — № 12. — С. 94—102.

164. Таюпова, Г.Н. Транскраниальная магнитная стимуляция при болезни Паркинсона / Г.Н. Таюпова, А.Р. Сайтгареева, А.Р. Байтимеров и [др]. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. — 2016. — Т.116, № 6—2. — С. 82—87.

165. Топурия, Д.И. Эндокринные и метаболические эффекты минеральных вод при инсулиннезависимом сахарном диабете / Д.И. Топурия, В.К. Фролков, Н.Д. Полушина // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. — 2005. — № 5. — С. 5—8.

166. Трухачева, Е.П. Влияние никотиновой кислоты в комбинации с аторвастатином на факторы риска атеросклероза у мужчин с ишемической болезнью сердца и высоким уровнем липопротеида (а) : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.05; 03.01.04 / Трухачева Елена Павловна. — М., 2011. — 23 с.

167. Трухачева, Е.П. Значение никотиновой кислоты в современной кардиологии / Е.П.Трухачева, М.В. Ежов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2011. — Т. 7, № 3. — С. 365—370.

168. Улащик, В.С. Магнитотерапия. Теоретические основы и практическое применение / В.С.Улащик, А.С. Плетнев, Н.В. Войченко [и др]. — Минск: Белорусская наука, 2015. — 380 с.

169. Улащик, В.С. Сочетанная физиотерапия: общие сведения, взаимодействие физических факторов / В.С. Улащик // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. — 2016. — № 6. — С. 4—11.

170. Улащик, В.С. Элементы молекулярной физиотерапии / В. С. Улащик. — Минск : Беларуская навука, 2014. — 257 с.

171. Ухов, Ю.И. Синхронизирующие эффекты магнитного поля на механизмы регуляции ритма сердца у здоровых людей / Ю.И.Ухов, О.В. Крапивникова, Н.С. Косицын // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. — 2014. — Т. 22, № 1. — С. 43—49.

172. Фадеева, Н.И. Оценка профилактического влияния импульсного низкочастотного электростатического поля на метаболические показатели у лиц старше 30 лет / Н.И. Фадеева, Е.А. Турова, Т.В. Кончугова [и др]. // Физиотерапевт. — 2013. — № 3. — С. 29—33.

173. Фокина, Е.Г. Применение методики корреляционной адаптометрии для исследования эффективности лечения больных дифтерией и рожей / Е.Г. Фокина, А.Н. Герасимов, М.И. Шпитонков // Исследование операций (модели, системы, решения). — 2016. — № 2 (11). — С. 78—86.

174. Фролков, В.К. Влияние транскраниальной магнитной стимуляции на стресс-лимитирующие системы организма / В.К.Фролков, А.В. Кулиш, С.Н. Нагорнев // Клиническая медицина и фармакология. — 2015. — № 4 (4). — С. 52—53.

175. Фролков, В.К. Окружающая среда и общественное здоровье: научные основы питьевого применения минеральных вод в восстановительной и экологической медицине / В.К. Фролков, И.П. Бобровницкий, С.Н. Нагорнев. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2021. — 112 с.

176. Фролков, В.К. Применение транскраниальной магнитной стимуляции при метаболическом синдроме / В.К. Фролков, А.В. Кулиш, М.Ю. Герасименко [и др]. // Физиотерапия, бальнеология, реабилитация. — 2016. — № 1. — С. 15—19.

177. Фролков, В.К. Природные и физические факторы в коррекции обмена веществ у пациентов с метаболическим синдромом // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация / В.К. Фролков, О.В. Михайлюк // Научно-практический журнал. — 2014. — № 4. — С. 11—14.

178. Фролков, В.К. Функциональные резервы гликогомеостатической системы и их восстановительная коррекция с применением минеральных вод / В.К. Фролков, И.П. Бобровницкий. — М.: Вереск, 2007. — 192 с.

179. Хадарцев, А.А. Динамика проявлений метаболического синдрома у пациентов с артериальной гипертензией на фоне комплексного использования низкоинтенсивной микроволновой терапии / А.А. Хадарцев, А.В. Логаткина, И.В. Терехов [и др]. // Артериальная гипертензия. — 2018. — Т.24, № 2. — С.206—216.



180. Хадарцев, А.А. Парадигмальное обоснование персонализации в реабилитологии (краткий обзор по материалам отечественных исследований) А.А. Хадарцев, Б.Г. Валентинов, Э.М. Наумова [и др]. // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. — 2021. — Т. 15, № 6. — С. 137—147.

181. Цуканова, М.Н. Математические модели для выбора рациональных схем лечения и оценки эффективности дистанционной литотрипсии и литокинетической терапии при мочекаменной болезни : автореф. дисс. ... канд. мед. наук : 03.01.09. / Цуканова Маргарита Николаевна. — Курск, 2013. — 23 с.

182. Чаулин, А.М. Основные побочные эффекты статинов в клинической практике / А.М. Чаулин // Клиническая практика. — 2022. — Т. 13, № 2. — С. 98—107.

183. Чернавский, С.В. Метаболический синдром: прогнозирование вариантов течения и развития кардио-церебральных осложнений : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.04 / Чернавский Сергей Вячеславович. — М., 2012. — 49 с.

184. Черноусенко, А.Г. Рациональный выбор тактики лечения сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом на основе прогностического моделирования : автореф. дисс. ... канд. мед. наук : 05.13.01 / Черноусенко Андрей Григорьевич. — Воронеж, 2013. — 18 с.

185. Черняк, О.О. Генетические предикторы эффективности стандартной низкокалорийной диетотерапии у больных ожирением / О.О. Черняк // Вопросы питания. — 2016. — Т. 85, № S2. — С. 65.

186. Шабров, А.В. Кардиологические проявления и осложнения метаболического синдрома / А.В.Шабров, Г.А. Кухарчик // University Therapeutic Journal. — 2021. — Т. 3, № 3. — С. 77—99.

187. Шакула, А.В. Основные направления применения физических методов полифакторного лечебно-оздоровительного воздействия / А.В. Шакула, А.И. Труханов, В.Л. Банк // Вестник восстановительной медицины. — 2003. — № 4. — С. 19—25.

188. Шарашова, Е.Е. Применение множественного линейного регрессионного анализа в здравоохранении с использованием пакета

статистических программ SPSS / Е.Е. Шарашова, К.К. Холматова, М.А. Горбатова [и др]. // Наука и здравоохранение. — 2017. — № 3. — С. 5—31.

189. Шекемов, В.В. Изучение механизмов лечебного действия крио— и озонотерапии при метаболическом синдроме / В.В. Шекемов, Э.В. Алейникова, В.К. Фролков [и др]. // Вестник восстановительной медицины. — 2012. — № 4. — С. 35—39.

190. Шелякин, А.М. Микрополяризация мозга / А.М. Шелякин, И.Г. Преображенская. — СПб. : ООО «Страта», 2021. — 378 с.

191. Шишкова, В.Н. Развитие основных нарушений гемостаза у пациентов с ожирением / В.Н. Шишкова, А.Ю. Ременник, Л.И. Зотова // Кардиология. — 2012. — Т. 52, № 2. — С. 59—64.

192. Шляхто, Е.В. Научные основы персонализированной медицины: реалии и возможности / Е.В. Шляхто // Вестник Российской академии наук. — 2022. — Т. 92, № 12. — С. 1105—1118.

193. Шляхто, Е.В. Нейрофизиологическое обоснование гипотезы Г.Ф. Ланга о возникновении гипертонической болезни / Е.В. Шляхто, В.А. Цырлин, Н.В. Кузьменко [и др]. // Артериальная гипертензия. — 2021. — № 5. — С. 499—508.

194. Шоломов, И.И. Транскраниальная магнитотерапия при синдроме хронической усталости / И.И. Шоломов, Л.А. Череващенко, Н.В. Болотова [и др]. // Транскраниальная физиотерапия (Магнитотерапия и её сочетание с электростимуляцией) / ред. А.Г.Куликов, Н.В. Болотова, Ю.М. Райгородский. — Саратов, 2013. — С. 341—345.

195. Шпитонков, М.И. Использование методики корреляционной адаптометрии для оценки эффективности лечения больных с метаболическим синдромом / М.И. Шпитонков // Исследование операций (модели, системы, решения). — 2014. — № 9. — С. 31—34.

196. Шпитонков, М.И. Корреляционная адаптометрия. Оценка эффективности операций на сердце / М.И. Шпитонков // Исследование операций (модели, системы, решения). — 2020. — Т. 6. — С. 46—50.

197. Шпитонков, М.И. Корреляционная адаптометрия. Эффективность лечения пациентов после трансплантации / М.И. Шпитонков // Исследование операций (модели, системы, решения). — 2012. — № 7. — С. 59—63.

198. Юнкеров, В.Н. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.Н. Юнкеров, С.Г. Григорьев, М.В. Резванцев. — СПб.: ВМедА, 2011. — 318 с.

199. Яковлев, М.Ю. Моделирование метеопатических реакций организма и обоснование их восстановительной коррекции при распространенных болезнях системы кровообращения : дис. ... д-ра мед. наук : 14.03.11; 14.02.01 / Яковлев Максим Юрьевич. — М., 2021. — 292 с.

200. Abdul-Aziz, M.H. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper / M.H. Abdul-Aziz, J.C. Alffenaar, M. Bassetti [et al]. // Intensive Care Med. — 2020. — Vol. 46(6). — P. 1127—1153.

201. Abul-Husn, N.S. Personalized Medicine and the Power of Electronic Health Records / N.S. Abul-Husn, E.E. Kenny // Cell. — 2019. — Vol. 177(1). — P. 58—69.

202. Bai, J. Physiological Informatics: Collection and Analyses of Data from Wearable Sensors and Smartphone for Healthcare / J. Bai, L. Shen, H. Sun [et al]. // Adv Exp Med Biol. — 2017. — Vol. 1028. — P. 17—37.

203. Bailey, C.J. The current drug treatment landscape for diabetes and perspectives for the future // Clin. Pharmacol. Ther. — 2015. — Vol. 98. — P. 170—184.

204. Bondio, M.G. Individualisierte Medizin: Die neue Medizin und ihre Versprechen / M.G. Bondio, S. Michl // DÄ. — 2010. — Vol. 14. — P. A1062—A1064.

205. Bovolini, A. Metabolic Syndrome Pathophysiology and Predisposing Factors / A. Bovolini, J. Garcia, M.A. Andrade [et al]. // Int J Sports Med. — 2021. — Vol. 42 (3). — P. 199—214.

206. Camilleri, M. Combination Therapies for Obesity / M. Camilleri, A. Acosta // Metab Syndr Relat Disord. — 2018. — Vol. 16 (8). — P. 390—394.

207. Cecchin, E. Pharmacogenomics and Personalized Medicine / E. Cecchin, G. Stocco // Genes (Basel). — 2020. — Vol. 11(6). — P. 679. doi: 10.3390/genes11060679.

208. Celik, O. Obesity and physical exercise / O. Celik, B.O. Yildiz // *Minerva Endocrinol (Torino)*. — 2021. — Vol. 46 (2). — P. 131—144.

209. Chao, A.M. Dietary interventions for obesity: clinical and mechanistic findings / A.M. Chao, K.M. Quigley, T.A. Wadden // *J Clin Invest*. — 2021. — Vol. 131(1). — P. 140065. doi: 10.1172/JCI140065.

210. Chapman, M.J. Fibrates: therapeutic review / M.J. Chapman // *Brit. J. Diabet. Vascul. Dis.* — 2006. — № 6. — P. 11—20.

211. Chen, X.Q. Dysregulation of neurotrophin signaling in the pathogenesis of Alzheimer disease and of Alzheimer disease in Down syndrome / X.Q. Chen, M. Sawa, W.C. Mobley // *Free Radic Biol Med*. — 2018. — Vol. 114. — P. 52—61.

212. da Silva, A.A. Role of Hyperinsulinemia and Insulin Resistance in Hypertension: Metabolic Syndrome Revisited / A.A. da Silva, J.M. do Carmo, X. Li [et al]. // *Can J Cardiol*. — 2020. — Vol. 36(5). — P. 671—682.

213. Dabrock, P. Sozialethische und theologische Anmerkungen / P. Dabrock // *Die konstruierte Realität der sog. individualisierten Medizin* : V. Schumpelick, B. Vogel, editor. — Freiburg: Herder; 2011. — P. 239—267.

214. De Mendoza, A.M. Mathematical model for the thermal enhancement of radiation response: thermodynamic approach / A.M. De Mendoza, S. Michlíková, J. Berger [et al]. // *Sci Rep*. — 2021. — Vol. 11 (1). — P. 5503. doi: 10.1038/s41598-021-84620-z.

215. DeBoever, C. Assessing Digital Phenotyping to Enhance Genetic Studies of Human Diseases / C. DeBoever, Y. Tanigawa, M. Aguirre [et al]. // *Am J Hum Genet*. — 2020. — Vol.106(5). — P. 611—622.

216. Deng, X. Cancer Precision Medicine: From Cancer Screening to Drug Selection and Personalized Immunotherapy / X. Deng, Y. Nakamura // *Trends Pharmacol Sci*. — 2017. — Vol.38(1). — P. 15—24.

217. Dikomey, E. Molecular mechanisms of individual radiosensitivity studied in normal diploid human fibroblasts / E.Dikomey, K. Borgmann, I. Brammer [et al]. // *Toxicology*. — 2003. — Vol. 193(1-2) — P. 125—135.

218. Farnaes, L. Rapid whole-genome sequencing decreases infant morbidity and cost of hospitalization / L. Farnaes, A. Hildreth, N.M. Sweeney [et al]. // *NPJ Genom Med.* — 2018. — Vol. 3. — P.10. doi: 10.1038/s41525-018-0049-4.

219. Fouradoulas, M. Heart Rate Variability - State of Research and Clinical Applicability / M. Fouradoulas, R. von Känel, J.P. Schmid // *Praxis.* — 2019. — Vol. 108(7). — P. 461—468.

220. Franken, N.A. Cell survival and radiosensitisation: modulation of the linear and quadratic parameters of the LQ model (Review) / N.A. Franken, A.L. Oei, H.P. Kok [et al]. // *Int. J. Oncol.* — 2013. — Vol. 42 (5). — P. 1501—1515.

221. Gianarelli, R. Reducing insulin resistance with metformin: the evidence today / R. Giannarelli, M. Aragona, A. Coppelli [et al]. // *Diabetes and metabolism.* — 2003. — Vol. 29 (4 Pt 2). — P. S28—S35.

222. Ginsburg, G.S. Personalized medicine: revolutionizing drug discovery and patient care / G.S. Ginsburg, J.J. McCarthy // *Trends Biotechnol.* — 2001. — Vol.19(12). — P. 491—496.

223. Goetz, L.H. Personalized medicine: motivation, challenges, and progress / L.H. Goetz, N.J. Schork // *Fertil Steril.* — 2018. — Vol.109(6). — P. 952—963.

224. Gorban, A.N. General Laws of Adaptation to Environmental Factors: from Ecological Stress to Financial Crisis / A.N. Gorban, E.V. Smirnova, T.A. Tyukina // *Math. Model. Nat. Phenom.* — 2009. — Vol. 4, № 6. — P. 1—53.

225. Grandl, G. Hemostasis, endothelial stress, inflammation, and the metabolic syndrome / G. Grandl, C. Wolfrum // *Semin Immunopathol.* — 2018. — Vol. 40 (2). — P. 215—224.

226. Grundy, S.M. Drug therapy of the metabolic syndrome: minimizing the emerging crisis in polypharmacy / S.M. Grundy // *Nat Rev Drug Discov.* — 2006. — Vol. 5(4). — P. 295—309.

227. Grundy, S.M. Metabolic syndrome pandemic / S.M. Grundy // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* — 2008. — Vol. 28(4). — P. 629—636.

228. Holm, I.A. The BabySeq project: implementing genomic sequencing in newborns / I.A. Holm, P.B. Agrawal, O. Ceyhan-Birsoy [et al]. // BMC Pediatr. — 2018. — Vol. 18(1). — P. 225. doi: 10.1186/s12887-018-1200-1.

229. Hui, L. Noninvasive Prenatal DNA Testing: The Vanguard of Genomic Medicine / L. Hui, D.W. Bianchi // Annu Rev Med. — 2017. — Vol. 68. — P. 459—472.

230. Iacoviello, B.M. Clickotine, A Personalized Smartphone App for Smoking Cessation: Initial Evaluation / B.M. Iacoviello, J.R. Steinerman, D.B. Klein [et al]. // JMIR Mhealth Uhealth. — 2017. — Vol. 5(4). — P. e56. doi: 10.2196/mhealth.7226.

231. Jacob, M. Metabolomics toward personalized medicine / M. Jacob, A.L. Lopata, M. Dasouki [et al]. // Mass Spectrom Rev. — 2019. — Vol. 38(3). — P. 221—238.

232. Jain, K.K. Personalized medicine / K.K. Jain // Curr Opin Mol Ther. — 2002. — Vol. 4(6). — P. 548—558.

233. Jungheim, E.S. Leveraging real-world data to move toward more personalized fertility treatment / E.S. Jungheim, K.R. Carson // Fertil Steril. — 2018. — Vol. 109(4). — P. 608—609.

234. Kaplan, N.M. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension / N.M. Kaplan // Arch Intern Med. — 1989. — Vol. 149(7). — P.1514—1520.

235. Katz, A. Lipids-membrane interactions and the pathogenesis of ischemic damage in the myocardium / A. Katz, F. Messineo // Circulat.Res. — 1981. — Vol. 48, № 1. — P. 1—16.

236. Kok, H.P. Quantifying the combined effect of radiation therapy and hyperthermia in terms of equivalent dose distributions / H.P.Kok, J. Crezee, N.A.Franken [et al]. // Int. J. Radiat Oncol. Biol. Phys. — 2014. — Vol. 88(3). — P. 739—745.

237. Krist, A.H. Behavioral Counseling Interventions to Promote a Healthy Diet and Physical Activity for Cardiovascular Disease Prevention in Adults With Cardiovascular Risk Factors: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement / A.H. Krist, K.W. Davidson, C.M. Mangione [et al]. // JAMA. — 2020. — Vol. 324 (20). — P. 2069—2075.

238. Leenhouts, H.P. Dose-effect relationships, epidemiological analysis and the derivation of low dose risk / H.P. Leenhouts, K.H. Chadwick // *J. Radiol. Prot.* — 2011. — Vol. 31(1). — P. 95—105.

239. Leenhouts, H.P. The molecular basis of stochastic and nonstochastic effects / H.P. Leenhouts, K.H. Chadwick // *Health. Phys.* — 1989. — Vol. 57, Suppl. № 1. — P. 343—348.

240. Lemaitre, F. Has the Time Come for Systematic Therapeutic Drug Monitoring of First-Line and WHO Group A Antituberculosis Drugs? / F. Lemaitre // *Ther Drug Monit.* — 2022. — Vol. 44(1). — P. 133—137.

241. Lizarzaburu-Robles, J.C. A cross-sectional study of the association between the 1-hour oral glucosetolerancetest and the metabolicsyndrome in a high-risk sample with impaired fasting glucose // J.C. Lizarzaburu-Robles, L. Torres-Aparcana, R. Mansilla [et al]. // *Endocr Pract.* — 2020. — Vol. 26 (5). — P. 529—534.

242. Love, K.M. DPP4 Activity, Hyperinsulinemia, and Atherosclerosis / K.M. Love, Z. Liu // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2021. — Vol. 106 (6). — P. 1553—1565.

243. Mancusi, C. InsulinResistance the Hinge Between Hypertension and Type 2 Diabetes / C. Mancusi, R. Izzo, G. di Gioia [et al]. // *High Blood Press Cardiovasc Prev.* — 2020. — Vol. 27(6). — P. 515—526.

244. Mancusi, C. Myocardial mechano-energetic efficiency and insulinresistance in non-diabetic members of the Strong Heart Study cohort // C. Mancusi, G. de Simone, L.G. Best [et al]. // *Cardiovasc Diabetol.* — 2019. — Vol. 18 (1). — P. 56. doi: 10.1186/s12933-019-0862-9.

245. Matthews, D.R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D.R. Matthews, J.P. Hosker, A.S. Rudenski [et al]. // *Diabetologia.* — 1985. — Vol. 28, № 7. — P. 412—419.

246. McCracken, E. Pathophysiology of the metabolicsyndrome / E. McCracken, M. Monaghan, S. Sreenivasan // *Clin Dermatol.* — 2018. — Vol. 36(1). — P. 14—20.

247. McGee, S.L. Epigenetics and Exercise Trends / S.L. McGee, M. Hargreaves // *Endocrinol. Metab.* — 2019. — Vol. 30(9). — P. 636—645.

248. Müller, H. Chancen und Risiken der «individualisierten Medizin» für das Gesundheitssystem / H. Müller // *Welt Krankenversicherung*. — 2012. — Vol.14—P. 40—41.
249. Muscogiuri, G. European Guidelines for Obesity Management in Adults with a Very Low—Calorie Ketogenic Diet: A Systematic Review and Meta—Analysis / G. Muscogiuri, M. El Ghoch, A. Colao [et al]. // *Obes Facts*. — 2021. — Vol. 14 (2). — P. 222—245.
250. Ng, S.B. Epstein-Barr virus-associated primary nodal T/NK-cell lymphoma shows a distinct molecular signature and copy number changes / S.B. Ng, T.H. Chung, S. Kato [et al]. // *Haematologica*. — 2018. — Vol. 103(2). — P. 278—287.
251. Peters, D.G. Recent advances of genomic testing in perinatal medicine / D.G. Peters, S.A. Yatsenko, U. Surti [et al]. // *Semin Perinatol*. — 2015. — Vol. 39(1).— P. 44—54.
252. Petrikin, J.E. Rapid whole genome sequencing and precision neonatology / J.E. Petrikin, L.K. Willig, L.D. Smith [et al]. // *Semin Perinatol*. — 2015. — Vol. 39(8). — P. 623—631.
253. Picard, F. Diabetes Mellitus, a prothrombotic disease / F.Picard, J. Adjedj, O. Varenne // *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. — 2017. — Vol. 66(6). — P. 385—392.
254. Piché, M.E. Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases / M.E. Piché, A. Tchernof, J.P. Després // *Circ Res*. — 2020. — Vol.126 (11). — P. 1477—1500.
255. Poznyak, A. The Diabetes Mellitus-Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation / A. Poznyak, A.V. Grechko, P. Poggio [et al]. // *Int J Mol Sci*. — 2020. — Vol. 21 (5). — P. 1835. doi: 10.3390/ijms21051835.
256. Pulley, J.M. Operational implementation of prospective genotyping for personalized medicine: the design of the Vanderbilt PREDICT project / J.M. Pulley, J.C. Denny, J.F. Peterson // *Clin Pharmacol Ther*. — 2012. — Vol. 92(1). — P. 87—95.
257. Reaven, G.M. Diet and Syndrome X / G.M. Reaven // *Curr Atheroscler Rep*. — 2000. — Vol. 2(6). — P. 503—507.



258. Reaven, G.M. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? / G.M. Reaven // *Am J Clin Nutr.* — 2006. — Vol. 83(6). — P. 1237—1247.

259. Reynolds, M.C. Thermoradiation inactivation of naturally occurring bacterial spores in soil / M.C.Reynolds, K.F. Lindell, T.J.David [et al]. // *Appl Microbiol.* — 1974. — Vol. 28(3). — P. 406—410.

260. Rubio-Almanza, M. Obesity and type 2 diabetes: Also linked in therapeutic options / M. Rubio-Almanza, R. Cámara-Gómez, J.F. Merino-Torres // *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed).* — 2019. — Vol. 66(3). — P. 140—149.

261. Sabuncu, T. The effect of 1-yr sibutramine treatment on glucose tolerance, insulin sensivity and serum lipid profiles in obese subjects / T. Sabuncu, E. Ucar, F. Birden [et al]. // *Diabetes Nutr Metab.* — 2004. — Vol. 17, № 2. — P. 103—107.

262. Saklayen, M.G. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome / M.G. Saklayen // *Curr Hypertens Rep.* — 2018. — Vol. 20(2). — P. 12. doi: 10.1007/s11906-018-0812-z.

263. Salter, H. Biomarkers: refining diagnosis and expediting drug development - reality, aspiration and the role of open innovation / H. Salter, R. Holland // *J Intern Med.* — 2014. — Vol. 276(3). —P. 215—228.

264. Schleidgen, S. What is personalized medicine: sharpening a vague term based on a systematic literature review / S. Schleidgen, C. Klingler, T. Bertram [et al]. // *BMC Med Ethics.* — 2013. — Vol. 14. —P. 55. doi: 10.1186/1472-6939-14-55.

265. Schleidgen, S. Alter Wein in neuen Schläuchen? Ethische Implikationen der Individualisierten Medizin / S. Schleidgen, G. Marckmann // *Eth Med.* —2013. — Vol. 14. —P. 223—231.

266. Schork, N.J. Integrated Genomic Medicine: A Paradigm for Rare Diseases and Beyond / N.J. Schork, K. Nazor // *Adv Genet.* — 2017. — Vol. 97. —P. 81—113.

267. Sergi, G. Gender differences in the impact of metabolic syndrome components on mortality in older people: A systematic review and meta—analysis / G. Sergi, M. Dianin, A. Bertocco [et al]. // *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* —2020. —Vol.30(9). — P. 1452—1464.

268. Sherling, D.H. Metabolic Syndrome / D.H. Sherling, P. Perumareddi, C.H. Hennekens // *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* — 2017. — Vol. 22(4). — P. 365—367.
269. Shi, Y. Trace Elements, PPARs, and Metabolic Syndrome / Y. Shi, Y. Zou, Z. Shen [et al]. // *Int J Mol Sci.* — 2020. — Vol. 21(7). — P. 2612. doi: 10.3390/ijms21072612.
270. Shmais, M. Proactive versus Reactive Therapeutic Drug Monitoring: Why, When, and How? / M. Shmais, M. Regueiro, J.G. Hashash // *Inflamm Intest Dis.* — 2021. — Vol. 7(1). — P. 50—58.
271. Shuryak, I. Quantitative modeling of multigenerational effects of chronic ionizing radiation using targeted and nontargeted effects / I. Shuryak, D.J. Brenner // *Sci. Rep.* — 2021. — Vol. 11(1). — P. 4776. doi: 10.1038/s41598—021—84156—2.
272. Sporbeck, B. Effect of biofeedback and deep oscillation on Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: results of a controlled prospective randomized clinical trial / B.Sporbeck, K. Mathiske-Schmidt, S. Jahr [et al]. // *Rheumatol. Int.* — 2012. — Vol. 32, № 5. — P. 1469—1473.
273. Steinhubl, S.R. Digital medicine, on its way to being just plain medicine/ S.R. Steinhubl, E.J. Topol // *NPJ Digit Med.* — 2018. — Vol. 1:20175. doi: 10.1038/s41746-017-0005-1.
274. Sverdlov, O. Digital Therapeutics: An Integral Component of Digital Innovation in Drug Development / O. Sverdlov, J. van Dam, K. Hannesdottir [et al]. // *Clin Pharmacol Ther.* — 2018. — Vol. 104(1). — P. 72—80.
275. Syversen, S.W. Effect of Therapeutic Drug Monitoring vs Standard Therapy During Infliximab Induction on Disease Remission in Patients With Chronic Immune-Mediated Inflammatory Diseases: A Randomized Clinical Trial / S.W. Syversen, G.L. Goll, K.K. Jorgensen [et al]. // *JAMA.* — 2021. — Vol. 325(17). — P. 1744—1754.
276. Trujillo, R. Rdiasensitivity and radiation-induced mutability: an empirical relationship / R.Trujillo, V.L. Dugan // *Radiat Environ Biophys.* — 1975. — Vol. 12(3). — P. 253—256.
277. Tune, J.D. Cardiovascular consequences of metabolic syndrome / J.D. Tune, A.G. Goodwill, D.J. Sassoon [et al]. // *Transl Res.* — 2017. — № 183. — P. 57—70.

278. Unger, R.H. Entero-insular axis / R.H. Unger, A.M. Eisentraut // Arch. Intern. Med. — 1969. — Vol. 123. — P. 261—266.

279. Vassy, J.L. The MedSeq Project: a randomized trial of integrating whole genome sequencing into clinical medicine / J.L. Vassy, D.M. Lautenbach, H.M. McLaughlin [et al]. // Trials. — 2014. — Vol. 15:85. doi: 10.1186/1745-6215-15-85.

280. Wadden, A. Lifestyle modification approaches for the treatment of obesity in adults // T.A. Wadden, J.S. Tronieri, M.L. Butryn // Am Psychol. — 2020. — Vol. 75 (2). — P. 235—251.

281. Warraich, H.J. The digital transformation of medicine can revitalize the patient—clinician relationship / H.J. Warraich, R.M. Califf, H.M. Krumholz // NPJ Digit Med. — 2018. — Vol. 1:49. doi: 10.1038/s41746-018-0060-2.

282. Wu, J. Stem Cells: A Renaissance in Human Biology Research / J. Wu, J.C. Izpisua Belmonte // Cell. — 2016. — Vol. 165(7). — P. 1572—1585.

283. Yanai, H. Molecular Biological and Clinical Understanding of the Pathophysiology and Treatments of Hyperuricemia and Its Association with Metabolic Syndrome, Cardiovascular Diseases and Chronic Kidney Disease / H. Yanai, H. Adachi, M. Hakoshima [et al]. // Int J Mol Sci. — 2021. — Vol. 22 (17). — P. 9221. doi: 10.3390/ijms22179221.

284. Yaribeygi, H. Insulinresistance: Review of the underlying molecular mechanisms / H. Yaribeygi, F.R. Farrokhi, A.E. Butler [et al]. // J Cell Physiol. — 2019. — Vol. 234 (6). — P. 8152—8161.

285. Yong, W.P. Real-Time Tumor Gene Expression Profiling to Direct Gastric Cancer Chemotherapy: Proof-of-Concept «3G» Trial / W.P. Yong, S.Y. Rha, I.B. Tan [et al]. // Clin Cancer Res. — 2018. — Vol. 24(21). — P. 5272—5281.

286. Yuan, T. New insights into oxidative stress and inflammation during diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis / T. Yuan, T. Yang, H. Chen [et al]. // Redox Biol. — 2019. — № 20. — P. 247—260.

287. Yurttas Beim, P. At the dawn of personalized reproductive medicine: opportunities and challenges with incorporating multigene panel testing into fertility care

/ P. Yurttas Beim, D.E. Parfitt, L. Tan [et al]. // J Assist Reprod Genet. — 2017. —Vol. 34(12). — P. 1573—1576.

288. Zhang, F. Association of Metabolic Syndrome and Its Components With Risk of Stroke Recurrence and Mortality: A Meta-analysis / F. Zhang, L. Liu, C. Zhang [et al]. // Neurology. — 2021. — Vol. 97(7). — P. e695—e705.