

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(ФГБОУ ВО КУБГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ)

*На правах рукописи*

**Гордеева Елена Керимовна**

**КОРРЕКЦИЯ ЦИТОКИНОВОГО И ГОРМОНАЛЬНОГО  
ДИСБАЛАНСА ПРИ ЛЕЧЕНИИ  
СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ НАПРЯЖЕНИЯ**

14.03.03 – патологическая физиология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
**А.Х. Каде**

Краснодар – 2018

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Введение</b> .....	4
 <b>Глава 1. Обзор литературы</b> .....	 14
1.1. Основные понятия, факторы риска и классификация ишемической болезни сердца .....	14
1.2. Механизмы развития и способы предотвращения ишемического и реперфузионного повреждения миокарда .....	16
1.3. Основные аспекты патогенеза стабильной стенокардии напряжения ..	17
1.4. Роль воспаления в патогенезе ишемической болезни сердца .....	21
1.5. Изменение цитокинового статуса у пациентов со стабильной стенокардией напряжения .....	25
1.6. Понятие о нейроиммуноэндокринной системе. Роль активности стресс-реализующей и стресс-лимитирующих систем в патогенезе стенокардии .....	34
1.7. Влияние опиоидной системы на сердечно-сосудистую систему организма .....	41
1.8. Основные принципы консервативного лечения ишемической болезни сердца (Клинические рекомендации Стабильная ишемическая болезнь сердца, 2016) .....	46
1.9. Применение транскраниальной электростимуляции при стенокардии напряжения .....	48
 <b>Глава 2. Материалы и методы исследования</b> .....	 54
2.1. Материалы исследования .....	54
2.2. Методы исследования пациентов со стабильной стенокардией напряжения (Клинические рекомендации. Стабильная ишемическая болезнь сердца, 2016) .....	58
2.3. Статистическая обработка данных .....	71

<b>Глава 3. Результаты собственных исследований</b> .....	72
3.1. Динамика уровня провоспалительных цитокинов при лечении стабильной стенокардии напряжения II–III функционального класса ....	72
3.2. Динамика уровня противовоспалительных цитокинов при лечении стабильной стенокардии напряжения II–III функционального класса .....	77
3.3. Динамика уровней адренокортикотропного гормона и кортизола при лечении стабильной стенокардии напряжения II–III функционального класса .....	81
3.4. Динамика уровня $\beta$ -эндорфина при лечении стабильной стенокардии напряжения II–III функционального класса .....	85
3.5. Динамика содержания белков острой фазы у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса при стандартном лечении и комбинированном использовании транскраниальной электростимуляции .....	88
3.6. Динамика изменений артериального давления, показателей ЭКГ и ЧСС у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса при стандартном лечении и комбинированном использовании транскраниальной электростимуляции .....	91
<b>Глава 4. Обсуждение полученных результатов</b> .....	94
<b>Выводы</b> .....	115
<b>Практические рекомендации</b> .....	117
<b>Список использованных сокращений</b> .....	119
<b>Список литературы</b> .....	121
<b>Приложения</b> .....	149

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования**

Основным фактором социально-экономического развития является численность трудоспособного населения и состояние его здоровья. По прогнозам Росстата в ближайшие десятилетия ожидается снижение численности трудоспособного населения. К 2025 г. предполагается снижение общей численности населения России на 22 млн человек, включая трудоспособное население (Аузан А.А., Бобылев С.Н., 2011). Данная ситуация обусловлена растущим уровнем смертности и инвалидизации населения трудоспособного возраста (Измеров Н.Ф., Тихонова Г.И., 2010; Прохоров Б.Б. и др., 2011). В структуре смертности трудоспособного населения лидируют хронические неинфекционные заболевания, главным образом, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) (Бойцов С.А., Чучалин А.Г., 2013).

ССЗ являются ведущей причиной смертности, унося в год 4 млн жизней в Европе, около 1 млн из которых приходится на Россию (Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., 2012), приводя к значительному экономическому ущербу (Оганов Р.Г. и др., 2011). Расходы на лечение ССЗ составляют в некоторых странах до 15 % всех затрат на здравоохранение.

Распространенность ССЗ, главным образом ишемической болезни сердца (ИБС), постоянно растет. В России почти 10 млн трудоспособного населения страдают ИБС, более трети из них имеют стабильную стенокардию и только 40–50 % пациентов знают о своем заболевании и получают соответствующее лечение, тогда как в 50–60 % случаев заболевание остается нераспознанным (Трухан Д.И., Викторова И.А., 2013).

В общей структуре смертности населения РФ ССЗ составляют 56 %, среди которых около 85 % связаны с ИБС и цереброваскулярными заболеваниями (Оганов Р.Г., 2015). ИБС занимает одно из ведущих мест среди

причин смертности взрослого населения (Бойцов С.А., Самородская И.В., 2014). В РФ ИБС является самой частой причиной обращаемости в медицинские учреждения по поводу всех ССЗ – 28 % случаев (Карпов Ю.А. и др., 2013). По данным ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра профилактической медицины» Минздрава России, в РФ, согласно данным эпидемиологических исследований, распространенность стенокардии среди населения увеличивается с возрастом: у женщин – с 5–7 % в возрасте 45–64 лет до 10–12 % в возрасте 65–84 лет, у мужчин – с 4–7 % до 12–14 % соответственно. Ежегодно общая смертность у пациентов со стенокардией составляет 1,2–2,4 % (Оганов Р.Г., 2015).

В большинстве случаев, основной причиной формирования стенокардии является атеросклероз коронарных артерий (КАр), в патогенезе которого большое значение имеют иммуновоспалительные реакции (Закирова Н.Э. и др., 2007).

В некоторых литературных источниках приводятся данные, касающиеся оценки уровня продукции отдельных про- и противовоспалительных цитокинов при отдельных формах ИБС (Рагозина Е.Ю., 2015), но в них отсутствует информация о комплексной оценке этих показателей, а также не установлена клинико-диагностическая значимость разных про- и противовоспалительных цитокинов при оценке тяжести течения ИБС. Не определено их прогностическое значение у пациентов со стабильной стенокардией напряжения (ССН) при длительном проспективном наблюдении.

В связи с этим оценка особенности иммуновоспалительных реакций, при течении ССН, для установления диагностического и прогностического значения маркеров воспаления представляется актуальной. Достоверная оценка отдаленного прогноза при ССН имеет важное клиническое и социальное значение.

Лечение ССН представляет значительные трудности, что объясняет интерес практических врачей к выбору оптимальных методов лечения этой

патологии. В основе стратегии лечения лежат: улучшение прогноза и качества жизни (КЖ) пациента, уменьшение частоты приступов стенокардии и степени ишемии миокарда.

ССН можно рассматривать с позиции стрессового повреждения сердца с включением адаптационно-компенсаторных механизмов. Избирательная активация защитных механизмов мозга, которые могут купировать стресс, осуществляется посредством транскраниальной электростимуляции. Транскраниальной электростимуляция улучшает адаптацию организма при стрессе. Ее воздействие на организм носит комплексный, системный, гомеостатический характер. В настоящее время известны: антигипоксический, противоотечный и иммуномодулирующий, противовоспалительный, нейропротекторный эффекты транскраниальной электростимуляции, а также её влияние на синтез гипофизарных гормонов (Губарева Е.А., 2009; Борисенко В.Г., 2009; Тиликин В.С., 2012; Апсалямова С.О., 2013; Курзанов А.Н. и др., 2013; Трофименко А.И., 2014; Небогатиков В.О., 2015; Нехай Ф.А., 2016; Байкова Е.Е., 2017).

Предполагаемой мишенью лечебного воздействия транскраниальной электростимуляции на течение ССН являются цитокиновые сети, стресс-реализующая система (СРС) и стресс-лимитирующие системы (СЛС) организма человека.

### **Степень разработанности темы**

Существующие направления в лечении ССН на сегодняшний день недостаточно эффективны, поэтому необходим поиск альтернативных способов коррекции цитокинового дисбаланса и нарушений гормонального статуса с целью повышения эффективности лечения этой нозологии. В качестве немедикаментозного метода, используемого в комплексном лечении ССН, может стать транскраниальная электростимуляция.

Метод транскраниальной электростимуляции предложен профессором Лебедевым В.П. и др. (Байкова Е.Е., 2017; Занин С.А. и др., 2017). Он

основан на избирательной активации антиноцицептивной системы (АНС) головного мозга (ГМ). Этот метод обладает гомеостатическим эффектом, общей направленностью которого является коррекция цитокинового и гормонального гомеостаза. Транскраниальной электростимуляция способствует развитию двух видов эффектов, которые традиционно делят на: центральные – анальгезия, стабилизация гемодинамики и периферические – модуляция динамики реакции острой фазы при воспалении, ускорение заживления кожных ран и ожогов, язв желудка и двенадцатиперстной кишки (Шапоренко Р.В., 2008; Тиликин В.С., 2012; Занин С.А. и др., 2017). Транскраниальная электростимуляция применяется при инфаркте миокарда (ИМ), ишемическом инсульте и закрытой черепно-мозговой травме (Губарева Е.А., 2009; Борисенко В.Г., 2009; Трофименко А.И., 2014; Нехай Ф.А., 2016; Байкова Е.Е., 2017), показывая высокую эффективность в нормализации цитокинового и гормонального дисбаланса. Проводимые в настоящее время экспериментальные исследования указывают на то, что все эффекты транскраниальной электростимуляции обусловлены, в основном, стимуляцией образования и секреции опиоидных пептидов (ОП) (Губарева Е.А., 2009; Борисенко В.Г., 2009; Тиликин В.С., 2012; Апсалямова С.О., 2013; Курзанов А.Н. и др., 2013; Трофименко А.И., 2014; Небогатилов В.О., 2015; Нехай Ф.А., 2016; Байкова Е.Е., 2017; Занин С.А. и др., 2017).

Указанные эффекты в значительной мере обусловлены возрастанием в крови содержания  $\beta$ -эндорфина, который выделяется при активации структур АНС (Лебедев В.П. и др., 2014; Занин С.А. и др., 2017).

Учитывая вышеизложенное, применение транскраниальной электростимуляции для коррекции цитокинового и гормонального дисбаланса при ССН представляется актуальным, что может при комплексном лечении повысить эффективность медикаментозной терапии этой нозологической формы.

Целью настоящего исследования была оценка возможностей транскраниальной электростимуляции в коррекции цитокинового, гормонального дисбаланса и поддержания уровня  $\beta$ -эндорфина в процессе комплексного лечения стабильной стенокардии напряжения II–III функционального класса.

### **Задачи исследования**

1. Выявить степень дисбаланса про- (интерлейкин-1 $\beta$ , интерлейкин-6) и противовоспалительных цитокинов (интерлейкин-4, интерлейкин-10)) в плазме крови пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса при лечении согласно стандарту и при комбинированном лечении с применением транскраниальной электростимуляции.

2. Оценить выраженность дисбаланса гормонов стресс-реализующей системы (адренокортикотропного гормона и кортизола) в плазме крови пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса при лечении согласно стандарту.

3. Изучить влияние транскраниальной электростимуляции на динамику гормонов стресс-реализующей системы (уровень адренокортикотропного гормона и кортизола) при стабильной стенокардии напряжения II–III функционального класса.

4. Исследовать характер изменения уровня  $\beta$ -эндорфина в плазме крови пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса на фоне лечения согласно стандарту и комбинированном лечении с включением транскраниальной электростимуляции.

### **Научная новизна. Впервые:**

1. Проведен анализ изменений показателей цитокинового статуса в плазме крови при комбинированном лечении пациентов со стабильной

стенокардией напряжения II–III функционального класса с использованием транскраниальной электростимуляции.

2. Выявлена динамика уровня гормонов стресс-реализующей системы (адренкортикотропного гормона и кортизола) в плазме крови при комбинированном лечении пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса с использованием транскраниальной электростимуляции.

3. Установлено изменение уровня  $\beta$ -эндорфина в плазме крови при комбинированном лечении пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса с использованием транскраниальной электростимуляции.

4. Дано патогенетическое обоснование эффективности коррекции цитокинового и гормонального дисбаланса с помощью транскраниальной электростимуляции при лечении пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса.

### **Теоретическая значимость работы**

Результаты исследования вносят вклад в изучение патогенеза стенокардии напряжения, расширяют представление о нарушениях цитокинового и гормонального гомеостаза, а также изменениях активности опиоидергической стресс-лимитирующей системы при данной нозологии и оценивают возможности коррекции этих нарушений с помощью транскраниальной электростимуляции.

Полученные представления указывают на важную роль цитокинового и гормонального дисбаланса, а также нарушений в активности стресс-реализующей и стресс-лимитирующей системы в патогенезе стабильной стенокардии напряжения II–III функционального класса и результатах ее лечения.

Проведенные исследования указывают на возможность применения транскраниальной электростимуляции в комбинированном лечении

стабильной стенокардии напряжения II–III функционального класса с целью улучшения его результатов.

### **Практическая значимость работы**

Показана эффективность использования транскраниальной электростимуляции при комбинированном лечении стабильной стенокардии напряжения II–III функционального класса для эффективной коррекции цитокинового и гормонального дисбаланса.

Метод транскраниальной электростимуляции не требует больших экономических затрат, прост в исполнении и общедоступен для большинства медицинских учреждений.

### **Методология и методы исследования**

Сбор данных и обработка полученных результатов проводились в соответствии с разработанным диссертантом дизайном исследования, в котором четко сформулированы задачи, определены современные методы диагностики и лечения стабильной стенокардии напряжения II–III функционального класса, статистические методы обработки данных.

Исследовались показатели про- (интерлейкина (ИЛ)-1 $\beta$ , -6) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, -10), гормонов (адренкортикотропный гормон (АКТГ) и кортизол) и  $\beta$ -эндорфина у 60 пациентов со ССН II–III функционального класса (ФК), находившихся на стационарном лечении в кардиологическом отделении ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края. Эти же показатели оценивались у 10 условно здоровых (контрольная группа).

Все пациенты со ССН II–III ФК в соответствии с поставленной целью и задачами случайным образом были рандомизированы на 2 группы:

1 группа – сравнения (n = 30) пациенты с ССН, получавшие стандартное лечение согласно рекомендациям лечения стенокардии

напряжения (Клинические рекомендации. Стабильная ишемическая болезнь сердца, 2016).

2 группа – основная – (n = 30), пациенты, которым наряду со стандартным лечением ССН согласно рекомендациям (Клинические рекомендации. Стабильная ишемическая болезнь сердца, 2016) проводили транскраниальную электростимуляцию по 40 минут в течение 8 суток, начиная со 1 суток.

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

1. При стабильной стенокардии напряжения II–III функционального класса у пациентов отмечен повышенный, по сравнению с условно здоровыми, уровень про- и противовоспалительных цитокинов. При лечении согласно стандарту у пациентов не было достигнуто статистически значимого снижения уровня про- и противовоспалительных цитокинов. Применение транскраниальной электростимуляции в комбинированном лечении пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса позволило снизить уровень про- и противовоспалительных цитокинов.

2. Стабильная стенокардия напряжения II–III функционального класса у пациентов характеризуется сниженным уровнем адренокортикотропного гормона, по сравнению с условно здоровыми, с последующим падением его уровня и содержания кортизола на фоне терапии согласно стандарту. Добавление транскраниальной электростимуляции к стандартному лечению пациентов позволяет повысить уровень адренокортикотропного гормона и избежать падения уровня кортизола.

3. При лечении стабильной стенокардии напряжения II–III функционального класса согласно стандарту у пациентов происходило прогрессирующее снижение уровня  $\beta$ -эндорфина, которое корригировалось при комбинированном применении транскраниальной электростимуляции.

4. Транскраниальной электростимуляция может быть рекомендована для использования в комбинированном лечении пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса в качестве немедикаментозного метода для коррекции цитокинового и гормонального дисбаланса, для снижения выраженности системного воспаления и нормализации основных показателей активности стресс-реализующей и стресс-лимитирующих систем.

### **Степень достоверности**

Статистическая значимость полученных данных подтверждена методами математической непараметрической статистики.

Апробация работы. Основные положения работы представлялись и обсуждались на следующих международных конференциях:

«Фундаментальные и прикладные проблемы медицины и биологии» (Дубай, 2013).

Основные положения работы представлялись и обсуждались на следующих российских конференциях:

– XII научно-практическая конференция молодых учёных и студентов юга России «Медицинская наука и здравоохранение» (Краснодар, 2014);

– XIII научно-практическая конференция молодых учёных и студентов юга России «Медицинская наука и здравоохранение» (Краснодар, 2015);

– XIV научно-практическая конференция молодых учёных и студентов юга России «Медицинская наука и здравоохранение» (Краснодар, 2016);

– «Российский национальный конгресс кардиологов» (Екатеринбург, 2016).

**Внедрение результатов работы.** Результаты диссертационной работы внедрены на кафедре общей и клинической патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего

образования Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России), Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) отдела клинической экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края и ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

**Публикации результатов исследования.** По материалам диссертации опубликовано 10 работ, из них 5 в изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и систем цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук и издания приравненные к ним.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 153 страницах компьютерного текста, который включает 29 рисунков и 7 таблиц. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы, отражающей результаты собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, списка литературы, который содержит 245 источников (179 отечественных и 66 зарубежных авторов), а также 4 приложений.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Основные понятия, факторы риска и классификация ишемической болезни сердца

ИБС – вызванная снижением кровотока по коронарным артериям (КАр), приводит к поражению миокарда. Поражение КАр бывает органическим – преходящим и не обратимым. Главная причина органического поражения КАр – стенозирующий атеросклероз (Евлахов В.И., и др., 2015). Факторы, вызывающие поражение КАр – спазм, преходящая агрегация тромбоцитов и внутрисосудистый тромбоз (Клинические рекомендации. Стабильная ишемическая болезнь сердца, 2016).

Многие факторы риска (ФР) развития ССН являются модифицируемыми, влияя на них можно с помощью медикаментозных и немедикаментозных вмешательств можно снизить риск развития нозологии.

Главные модифицируемые ФР ССН (Клинические рекомендации. Стабильная ишемическая болезнь сердца, 2016): гиперхолестеринемия, гипертоническая болезнь (ГБ), сахарный диабет (СД), курение, гиподинамия, ожирение.

Однако существуют и не модифицируемые ФР ССН: мужской пол, возраст, отягощенный семейный анамнез по ССЗ.

В XXI веке огромное внимание уделяется социальным ФР, предрасполагающим к массовому распространению ИБС в развивающихся странах: урбанизация, индустриализация, экономическая отсталость населения.

В последние годы уделяется внимание изучению таких ФР развития ССН, как психоэмоциональный стресс, воспаление, гипергомоцистеинемия, гемостазиопатии, эндотелиальная дисфункция (Трухан Д.И., Викторова И.А., 2013).

Стенокардия – одна из клинических форм ИБС, проявляющаяся приступообразно возникающей болью или ощущением дискомфорта в области сердца, обусловленной ишемией миокарда. Это связано с уменьшением притока крови по КАр или увеличением потребности миокарда в  $O_2$  (Окороков А.Н., 2014).

ССН – клиническая форма стенокардии, характеризующаяся преходящими приступами боли или ощущением дискомфорта в области сердца, которые вызваны физической или эмоциональной нагрузкой или другими факторами, ведущими к повышению метаболических потребностей миокарда (Окороков А.Н., 2014).

ССН – это стенокардия, существующая более 1 месяца и характеризующаяся стереотипными приступами боли или дискомфорта в области сердца в ответ на одну и ту же нагрузку.

В зависимости от переносимой физической нагрузки различают четыре ФК стенокардии (по классификации Канадского кардиологического общества, 1976):

– ФК I. «Латентная» стенокардия. Приступы возникают лишь при экстремальном напряжении.

– ФК II. Приступы стенокардии возникают при обычной нагрузке: быстрой ходьбе, подъеме в гору, по лестнице (более 1–2 пролетов), после обильной еды, сильных стрессов.

– ФК III. Приступы стенокардии резко ограничивают физическую активность – возникают при незначительной нагрузке: ходьбе в среднем темпе < 500 м, при подъеме по лестнице на 1–2 пролета. Изредка приступы возникают в покое.

– ФК IV. Неспособность к выполнению любой, даже минимальной нагрузки из-за возникновения стенокардии. Приступы возникают в покое. В анамнезе часто ИМ, сердечная недостаточность (СН).

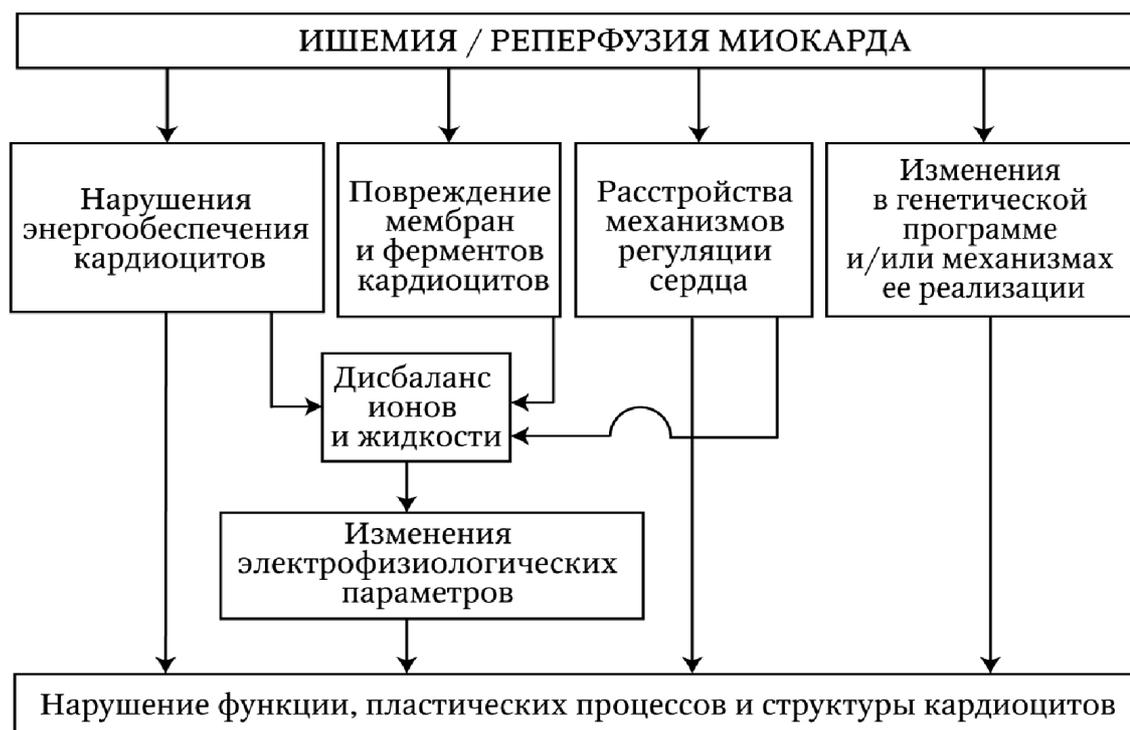
## **1.2. Механизмы развития и способы предотвращения ишемического и реперфузионного повреждения миокарда**

Основой развития ССН как одной из форм ИБС является транзиторная коронарная недостаточность, проходящая при возобновлении коронарного кровотока (КК) после периода ишемии миокарда. На сегодня известно, что нарушения сердечной деятельности и системного кровообращения у пациентов с ИБС происходят не только в условиях ишемии и/или гипоксии миокарда, но и при реперфузии миокарда.

Основные механизмы повреждения сердца при его регионарной ишемии на начальном этапе реперфузии (Черешнев В.А., Литвицкий П.Ф., 2012): нарушение энергетического обеспечения клеток миокарда, нарушение физико-химического состояния и структуры их мембран, активности ферментов, баланса ионов и электрофизиологических параметров кардиомиоцитов (КМЦ); нарушение генетической программы клеток миокарда и/или процессов ее реализации; нарушение механизмов нейрогуморальной регуляции сердца (рисунок 1.1).

При ССН II–III ФК часто отмечают появление феномена ишемического прекондиционирования (Карпова Э.С. и др., 2012).

Ишемическое прекондиционирование – это адаптивный феномен, возникающий после одного или нескольких коротких промежутков ишемии – реперфузии и заключающийся в повышении устойчивости миокарда к повреждающему действию периода ишемии и реперфузии (Цибульников С.Ю. и др., 2016). Острым прекондиционированием называется короткая обратимая ишемия, предшествующая продолжительной коронарной окклюзии. Она уменьшает степень некроза КМЦ. Поскольку острому ИМ часто предшествует стенокардия, то прекондиционирование является эндогенным механизмом, который помогает отсрочить развитие необратимого повреждения миокарда. Прекондиционирование уменьшает размер ИМ и защищает сердце от индуцируемого ишемией стенокардия.



**Рисунок 1.1** – Общие механизмы повреждения сердца при его регионарной ишемии на начальном этапе реперфузии (Черешнев В.А., Литвицкий П.Ф., 2012)

Ишемическое preconditioning благоприятно действует на коронарный резерв (Карпова Э.С. и др., 2012). Считается, что при возникновении повторных эпизодов ишемии миокарда у большинства пациентов происходит активация антиоксидантных систем, благодаря чему усиливается способность к нейтрализации свободных радикалов, образующихся в зоне ишемии (Липовецкий Б.М., 2013).

Повышение устойчивости миокарда к ишемии формируется и при помощи транскраниальной электростимуляции (Губарева Е.А., 2009; Борисенко В.Г., 2009; Апсалямова С.О., 2013).

### **1.3. Основные аспекты патогенеза стабильной стенокардии напряжения**

ССН обусловлена проходящей ишемией миокарда и развивается при несоответствии между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой по КАр (Щёкотов В.В., Мартынов А.И., 2017).

Основные причины развития стенокардии: атеросклеротическое концентрическое или эксцентрическое сужение КАр с утратой просвета более чем на 70 %; увеличенная потребность миокарда в кислороде; выброс катехоламинов (КА), увеличивающий потребность миокарда в  $O_2$ , который провоцирует еще большую секрецию КА. Таким образом, замыкается порочный круг гипоксии в миокарде (Шулутко Б.И., Макаренко С.В., 2014).

В дополнение к фиксированному стенозу КАр важный вклад в снижение доставки  $O_2$  к миокарду вносит эндотелиальная дисфункция (Лилли Л.С., 2015) (рисунок 1.2).

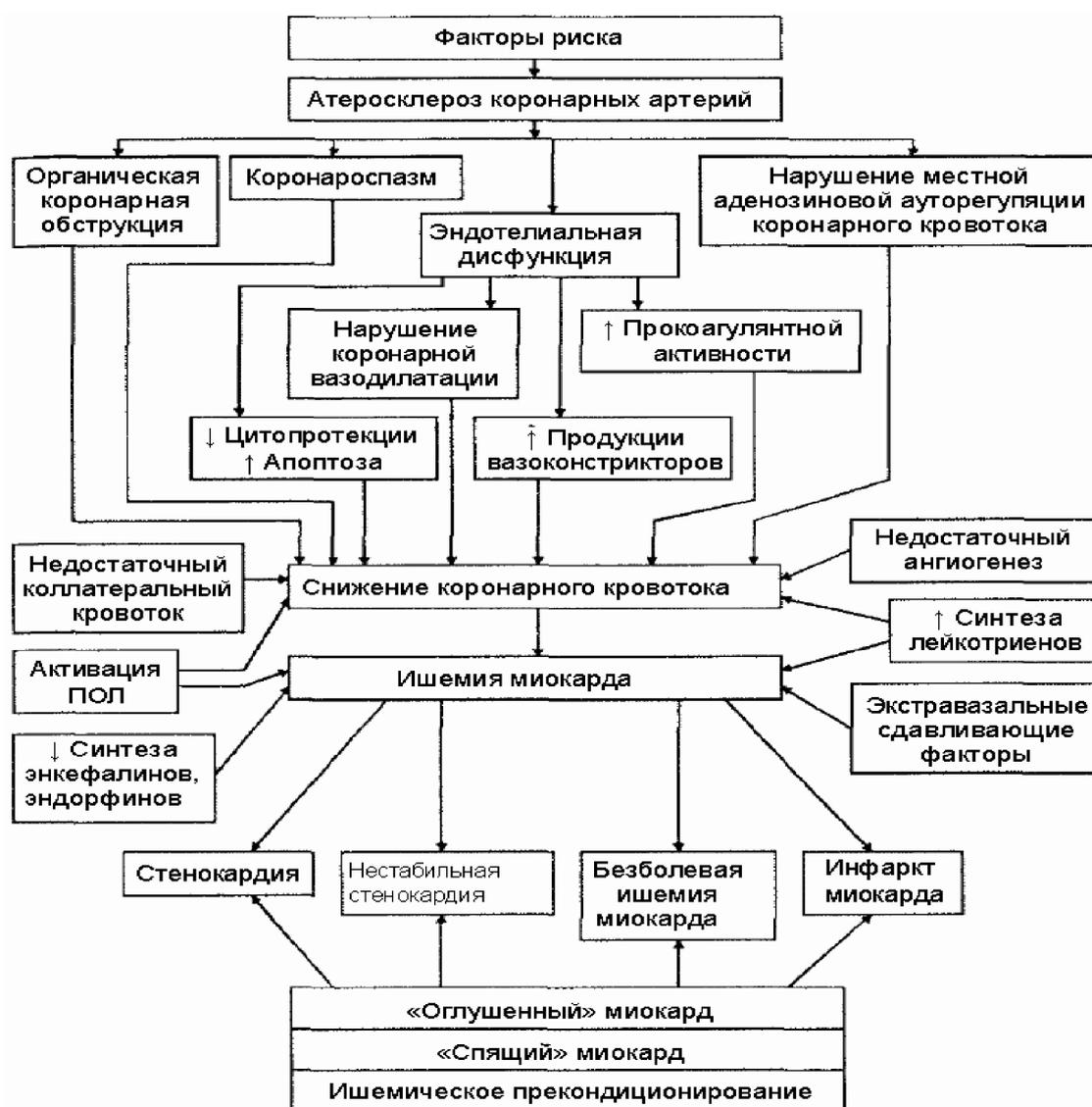


Рисунок 1.2 – Схема патогенеза ИБС (Огороков А.Н., 2014)

Главные механизмы возникновения ишемии миокарда (Клинические рекомендации. Стабильная ишемическая болезнь сердца, 2016):

1. Снижение способности к увеличению КК при повышении метаболических потребностей миокарда (снижение коронарного резерва).

Потребность миокарда в  $O_2$  определяется: напряжением стенок левого желудочка (ЛЖ), ЧСС и сократимостью миокарда. Чем выше значение каждого из этих показателей, тем выше потребление  $O_2$  миокардом.

2. Первичное уменьшение КК.

Величина КК зависит от: сопротивления КАр, ЧСС, перфузионного давления.

Последовательность изменений свойств миокарда во время ишемии – «ишемический каскад» (Карпов Ю.А., Сорокин Е.В., 2012): активация в КМЦ гликолиза (избыток продукция лактата); изменение механических свойств миокарда (нарушение диастолической функции и сократимости в зоне ишемии); нарушение электрических свойств миокарда (смещение сегмента ST и другие изменения ЭКГ); появление болевого синдрома; после восстановления кровотока в ишемизированной зоне в течение нескольких часов сохраняется постишемическая дисфункция миокарда («оглушенный» миокард) (рисунок 1.3).



**Рисунок 1.3** – «Ишемический каскад».

Примечание: последовательность событий, после возникновения несоответствия между потребностью миокарда в  $O_2$  и его доставкой (Кэмм Д.А., Люшер Т.Ф., 2011)

### Изменение метаболизма миокарда в условиях ишемии

При ССН происходит уменьшение КК и, следовательно, ухудшается снабжение миокарда  $O_2$ . Это приводит к нарушению образования энергии в митохондриях в связи с падением активности окисления как глюкозы, так и  $\beta$ -окисления жирных кислот. Вследствие дефицита  $O_2$  нарушается окислительное декарбоксилирование пировиноградной кислоты. Она не используется для синтеза ацетил-КоА, необходимого для цикла Кребса, а интенсивно превращается в лактат, который, накапливаясь, вызывает внутриклеточный ацидоз (Огороков А.Н., 2014).

Для  $\beta$ -окисления свободных жирных кислот требуется значительно больше  $O_2$ , чем для метаболизма глюкозы. Поэтому во время ишемии миокарда в КМЦ будет мало образовываться АТФ в результате нарушения  $\beta$ -окисления жирных кислот. Кроме того они, накапливаясь в избыточном количестве, оказывают токсическое влияние на миокард. Усиливается разобщение процессов гликолиза и окислительного фосфорилирования, что еще больше нарушает образование АТФ и креатинфосфата. Их содержание резко снижается, потребность в макроэргических соединениях превышает скорость их образования. Это ведет к снижению его сократительной активности и кроме того способствует падению содержания АТФ в миокарде, уменьшает поток ионов кальция через сарколемму и нарушает его высвобождение из саркоплазматического ретикулума, усугубляя тем самым падение сократимости миокарда. Значительную роль в снижении сократительной функции сердца играет также развитие метаболического ацидоза в КМЦ (Огороков А.Н., 2014).

### Патогенез болевого симптома при ишемии миокарда

В основе стенокардической боли лежит преходящая ишемия миокарда (Хохлунов С.М. и др., 2015). Основной причиной боли является накопление в зоне ишемии лактата, который раздражает нервные окончания афферентных

симпатических волокон. Кроме того, важная роль в генезе боли отводится простагландинам и брадикинину, которые в больших количествах накапливаются в ишемизированной ткани (Окороков А.Н., 2014; Хохлунов С.М. и др., 2015). Вместе с тем в организме выделяются ОП, обладающие анальгезирующим свойством (Соколов О.Ю., 2012). Следовательно, выраженность болевого синдрома может определяться «балансом» между медиаторами боли (лактат, простагландины, брадикинин) и ОП (Окороков А.Н., 2014; Хохлунов С.М. и др., 2015).

#### **1.4. Роль воспаления в патогенезе ишемической болезни сердца**

Воспаление – лежит в основе большинства болезней человека (Кумар В. и др., 2014). Атеросклероз КАр является патоморфологической основой ССН. Роль воспаления в патогенезе атеросклероза доказана многими исследователями (Либби П., 2013; Байракова Ю.В. и др., 2013; Лилли Л.С., 2015; Нажева М.И., Демидов И.А., 2015).

В патогенезе атеросклероза и ССН основное звено – воспалительная реакция, что подтверждается многочисленными экспериментальными и клиническими данными (Байракова Ю.В. и др., 2013; Либби П., 2013; Лилли Л.С., 2015). Воспалительный процесс развивается как на местном, так и на системном уровне, что способствует развитию системного воспалительного ответа (СВО).

На ранних стадиях атерогенеза – стадии липидных пятен и полосок, уже присутствуют макрофаги (МФ) и Т-лимфоциты (Viscova M. et al., 2008). При активации они секретируют большое количество цитокинов (Лилли Л.С., 2015), хемокинов и матриксных металлопротеиназ (ММП), вызывающих прогрессирование развития атеросклеротических бляшек (АСБ) (Viscova M. et al., 2008). Провоспалительные цитокины (ИЛ-6), поступая в печень, индуцируют синтез белков острой фазы (БОФ) – С-реактивного белка (СРБ), фибриногена (ФБ) и других (Лилли Л.С., 2015).

При атеросклерозе отмечается повышение экспрессии молекул клеточной адгезии (VCAM-1) на эндотелии сосудов. Это под влиянием провоспалительных хемоаттрактантов, приводит к миграции моноцитов в интиму артерий и последующей их трансформации в пенистые клетки. Т-лимфоциты, также мигрируя, выделяют провоспалительные цитокины, усиливающие местное воспаление. После формирования АСБ постоянное взаимодействие активированных лимфоцитов и МФ поддерживает хронический воспалительный процесс (Окороков А.Н., 2014) (рисунок 1.4).

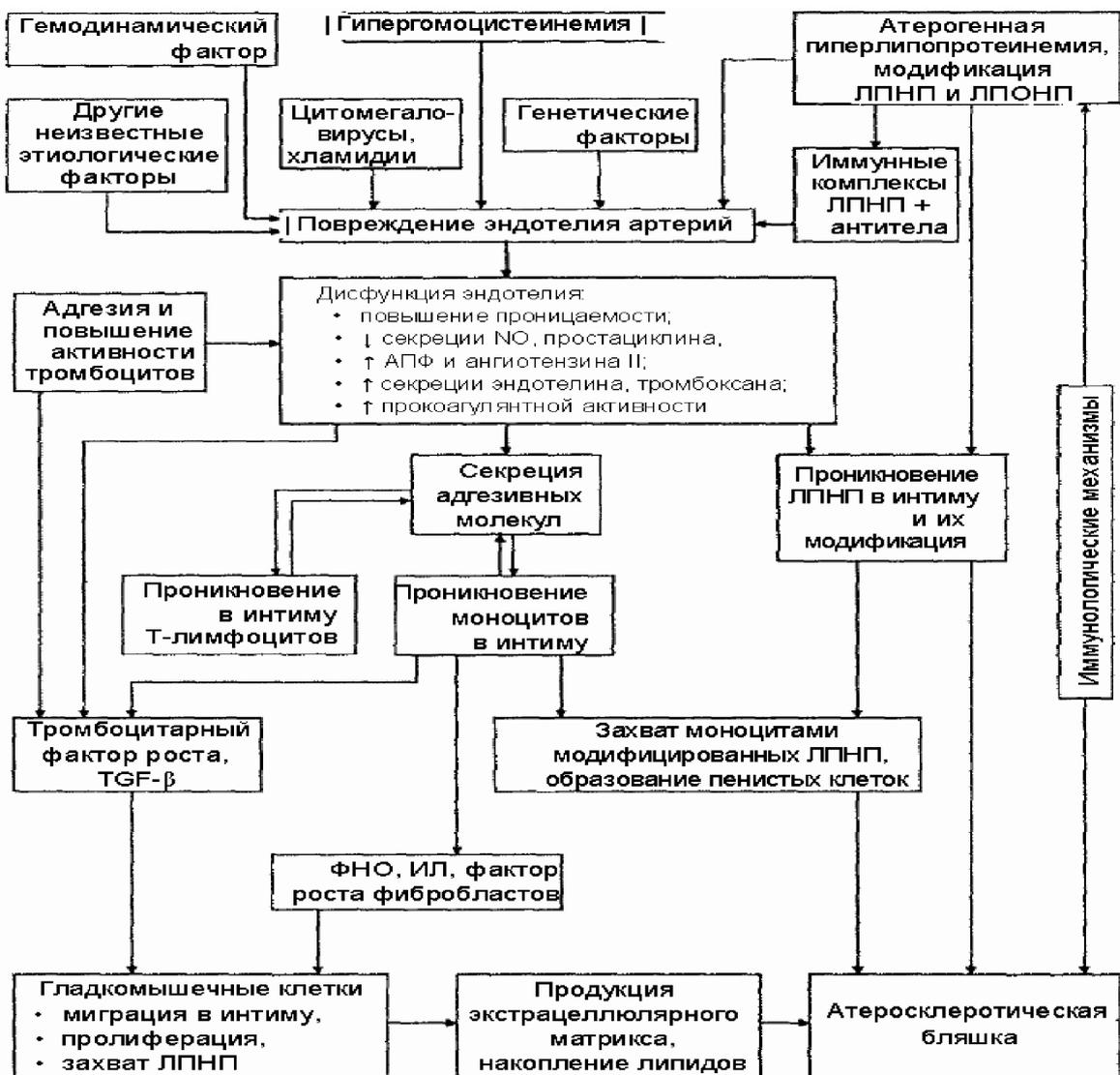


Рисунок 1.4 – Схема патогенеза атеросклероза (основные патогенетические факторы) (Окороков А.Н., 2014).

Примечание: TGF-β – трансформирующий фактор роста β; ФНО-α – фактор некроза опухоли-α; ИЛ-1,-2,-6 – интерлейкин -1,-2,-6

Известно, что цитокины оказывают разнонаправленные влияния на течение атеросклеротического процесса в КАр. Так, провоспалительные цитокины – фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8 рассматриваются как атерогенные цитокины, а противовоспалительные цитокины – ИЛ-4 и ИЛ-10 – как антиатерогенные (Iwasaki Y.K. et al., 2011). У пациентов с ССН воспалительные реакции носят системный характер и сопровождаются повышением в крови уровня маркеров воспаления, также развитием синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) (Павлов О.Н., 2011).

ССВР – это типовой, мультисиндромный, фазоспецифичный патологический процесс, развивающийся на организменном уровне и характеризующийся тотальной воспалительной активностью эндотелиоцитов, плазменных факторов, клеток крови и соединительной ткани, а также микроциркуляторными расстройствами в жизненно важных органах и тканях с развитием полиорганной недостаточности (Занин С.А. и др., 2017).

Системная воспалительная активность, согласно современным представлениям, является важным звеном патогенеза ССН (Шамсиддинова А.С. и др., 2013).

Цитокиновый дисбаланс – основа прогрессирования ССЗ с вовлечением в патогенез все новых и новых составляющих, включая нейрогуморальную систему организма человека. Таким образом, ССВР является общим патогенетическим звеном для атеросклероза, эндотелиальной дисфункции и СН и служит как предиктором его прогрессирования, так и маркером тяжести заболевания (Сметнева Н.С. и др., 2013).

ССВР приводит к развитию дислипидемии, эндотелиальной дисфункции, ремоделированию сердца, увеличению толщины комплекса интима-медиа, формированию АСБ, повышению протромбогенного потенциала, что способствует развитию сердечно-сосудистых осложнений (ССО) (Van Leuven S.I. et al., 2008).

ССВР играет важную роль в развитии нарушений, связанных с системой транспорта холестерина крови. Данные некоторых авторов указывают на прямую корреляцию между уровнем СРБ, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , молекул клеток адгезии и показателей липидного состава крови, что подтверждает концепцию о вкладе воспалительного процесса в развитие дислипидемии (Daien C.I. et al., 2012; Попкова Т.В. и др., 2016).

ССВР может протекать субклинически. Но при этом является главным фактором дестабилизации АСБ и последующего ее разрыва (Чазов Е.И., 2014). У пациентов ССН отмечается повышенное содержание в крови неспецифических маркеров воспаления: СРБ, амилоида А, ФБ. Предполагается, что это отражает активность локальной воспалительной реакции в коронарной АСБ.

По результатам многочисленных исследований установлено, что при ССН ассоциированными с атеросклерозом воспалительными маркерами являются интерлейкины ИЛ-6, 8 (Лилли Л.С., 2015), ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  (Рагино Ю.И. и др., 2007) и деструктивные металлопротеиназы (ММП-3 и ММП-9) (Adachi T. et al., 2007; White A.J. et al., 2007). Высокие уровни этих воспалительных маркеров сегодня считаются как ФР развития атеросклероза, так и предикторами обострения ИБС и СН.

СРБ является индикатором системного воспаления, выступает в качестве проатерогенного фактора, блокирует продукцию мощного вазодилататора оксида азота (NO), стимулирует продукцию молекул адгезии в эндотелиоцитах, участвует в процессах атерогенеза, является предиктором ССО и влияет на скорость прогрессирования атеросклероза (Шамес А.Б., 2013).

Были разработаны критерии стратификации риска развития ССЗ исходя из уровня СРБ в плазме крови: при концентрации < 1 мг/дл риск развития ИБС невелик; средняя величина риска ИБС соответствует концентрациям 1–3 мг/дл; риск считается высоким при стойком повышении концентрации СРБ > 3 мг/дл (Клинические рекомендации Стабильная ишемическая болезнь сердца, 2016).

ФБ, как и СРБ, является БОФ, и при воспалении его уровень повышается. ФБ стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток, агрегацию тромбоцитов, повышает вязкость крови, участвует в связывании плазминогена и вместе с тромбином опосредует последний этап образования тромба в ответ на повреждение сосудистой стенки. Кроме того, связываясь с липопротеинами в интима сосудов, ФБ усиливает накопление внеклеточных липидов в фиброзных АСБ. Гиперфибриногенемия также может быть признаком воспаления, связанного с атеросклерозом (Шамес А.Б., 2013).

Уровни СРБ и ФБ дополняют друг друга, если их используют для прогнозирования риска, хотя абсолютное значение СРБ было более значимым (Либби П. и др., 2013).

Таким образом, дальнейшее изучение динамики маркеров воспаления способствует повышению эффективности последующего лечения коронарной ишемии.

### **1.5. Изменение цитокинового статуса у пациентов со стабильной стенокардией напряжения**

При ССВР происходит усиленная секреция провоспалительных цитокинов и других медиаторов воспаления (Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., 2013).

Практически все ядродержащие клетки и тромбоциты могут секретировать цитокины, но в наибольшей степени это клетки, непосредственно участвующие в реализации воспалительной реакции и иммунного ответа (ИО) (Т-лимфоциты и моноциты) (Занин С.А. и др., 2017).

Цитокины включены в систему регуляции, осуществляющую, вместе с нервной и эндокринной системами, поддержание гомеостаза. Цитокины играют ключевую роль в развитии, как местного, так и общего воспалительного ответа (Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., 2008; Занин С.А. и др., 2017).

Цитокиновая сеть рассматривается как саморегулирующаяся система, в функционировании которой наряду с самими цитокинами принимают участие другие молекулы, в том числе антагонисты цитокиновых рецепторов, растворимые рецепторы цитокинов, антитела к цитокинам, ингибиторные белки (Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., 2008; Занин С.А. и др., 2017).

Иммунная система (ИС) организма реагирует на любое стрессовое воздействие, включая ишемию, гемодинамическую перегрузку, интоксикацию. Существует несколько взаимосвязанных компонентов ИС, которые могут быть задействованы в патогенезе ИБС, и главные из них – провоспалительные цитокины.

Исследователями установлено, что существует тесная взаимосвязь между системой иммунитета и гемостаза, образуется единая гуморальная защитная система организма, где связующими молекулами являются цитокины (Хавинсон В.Х. и др., 2013). Нормализация деятельности ИС устранит гиперкоагуляционные сдвиги, приведет к стимуляции фибринолиза, что будет способствовать снижению смертности от ССЗ и увеличению продолжительности жизни.

#### Роль провоспалительных цитокинов в патогенезе стабильной стенокардии напряжения

Согласно современным представлениям, ведущую роль в развитии воспаления при ССЗ играют провоспалительные цитокины – ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  (Новиков А.А. и др., 2010; McInnes I.B., Shett G., 2011; Драпкина О.М. и др., 2014). Известно, что атеросклеротический процесс ассоциирован с ССВР, одним из маркеров которого являются провоспалительные цитокины (Тарасов А.А. и др., 2015).

ИЛ-1 $\beta$  – плеiotропный провоспалительный цитокин, играющий фундаментальную роль в развитии многих острых и хронических иммуновоспалительных заболеваний человека (Ильина А.Е. и др., 2011; So A.

et al., 2013; Dinarello C.A. et al., 2013; Gabay G. et al., 2014; Schett G. et al., 2016; Александрова Е.Н. и др., 2016).

Особое значение придают тому, что ИЛ-1 $\beta$  индуцирует синтез других провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 и низкомолекулярных медиаторов воспаления – NO и простагландинов, хемокинов, привлекающих нейтрофилы в зону воспаления; вызывает экспрессию молекул адгезии на лейкоцитах и эндотелиоцитах; способствует высвобождению нейтрофилов из костного мозга (Насонов Е.Л., Елисеев М.С., 2016).

Обсуждается патогенетическое значение ИЛ-1 $\beta$  при различных заболеваниях, сопровождающихся развитием тяжелых клинических и лабораторных проявлений, ассоциирующихся с локальным и системным воспалением (Garlanda C. et al., 2013; Dinarello C.A., 2014; Lopalco G. et al., 2015; Schett G. et al., 2016).

Увеличение синтеза провоспалительных цитокинов или экспрессия рецепторов к ним оказывает повреждающее воздействие на миокард. Провоспалительные цитокины оказывают отрицательное инотропное действие, вызывают ремоделирование сердца (необратимая дилатация полостей и гипертрофия КМЦ) за счет активации ММП, нарушают эндотелийзависимую дилатацию артериол, усиливают процесс апоптоза КМЦ (Азова М.М., 2012).

ФНО- $\alpha$  играет решающую роль в развитии воспаления, являясь активным участником ИО (Packard R., Libby P., 2008). ФНО- $\alpha$  индуцирует апоптоз КМЦ, приводя к снижению сократительной функции миокарда, развитию и прогрессированию хронической сердечной недостаточности (ХСН) (Кароли Н.А. и др., 2016). Он стимулирует продукцию ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8. Этот цитокин считается одним из ключевых факторов, обеспечивающих взаимодействие эндотелия и лейкоцитов. По мнению ряда исследователей, длительная инфузия ФНО- $\alpha$  приводит не только к снижению сократимости миокарда, но и к необратимой дилатации желудочков сердца

крыс (Васюк Ю.А. и др., 2006), что, вероятно, связано, с нарушением кальциевого гомеостаза клеток (Terlyakov A.T., 2012) и активацией ММП, индуцирующих разрушение фибриллярного коллагенового матрикса (Anker S.D. et al., 2004; Васюк Ю.А. и др., 2006). Исследователи установили, что у пациентов с ИБС повышение уровня ФНО- $\alpha$  сопряжено с тяжестью течения стенокардии (Закирова Н.Э. и др., 2007).

Активно изучается роль ИЛ-1 $\beta$  в развитии повреждения, репарации и ремоделирования клеток миокарда (Frangogiannis N., 2015). В серии экспериментальных исследований было показано, что развитие ИМ ассоциируется с гиперпродукцией ИЛ-1 $\beta$ , который способствует развитию постинфарктного воспаления, замедляет дифференцировку миофибробластов, индуцирует апоптоз КМЦ и, как результат, активирует ремоделирование и развитие дисфункции миокарда (Белозеров Е.С. и др., 2011; Frangogiannis N., 2015; Lugrin J. et al., 2015).

При ИБС отмечено повышение содержания ИЛ-1 $\beta$ . Нарушение КК, сопровождающееся ишемией миокарда, приводит к повышению его содержания в крови (Федулаев Ю.Н. и др., 2014). Исследователи установили, что выраженность экспрессии ИЛ-1 $\beta$  зависит от тяжести течения стенокардии и наиболее значима при тяжелой стенокардии IV ФК (Закирова Н.Э. и др., 2007).

ИЛ-1 $\beta$  принимает активное участие в развитии атеросклероза и влияет на клиническое течение СН, что обусловлено его влиянием на функцию эндотелия и систему свертывания крови; способностью индуцировать синтез провоспалительных цитокинов и экспрессию адгезивных молекул, стимулировать прокоагулянтную активность и воздействовать на метаболизм липидов (Федулаев Ю.Н. и др., 2014). Синтез ИЛ-1 $\beta$  подавляется противовоспалительными цитокинами, такими как ИЛ-4 и ИЛ-10.

ИЛ-6 провоспалительный цитокин играет важную роль в системном воспалении, является главным активатором синтеза БОФ в печени (Палеев Ф.Н. и др., 2010). В повышенных концентрациях ИЛ-6 может индуцировать

атерогенез (Попкова Т.В., 2016). В некоторых исследованиях (Палеев Ф.Н. и др., 2010) показано значение ИЛ-6 как предиктора развития клинических проявлений атеросклеротического поражения сосудов у условно здоровых лиц без признаков заболевания. При воспалении последовательно секретируются ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6. Затем ИЛ-6 начинает ингибировать секрецию ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ , стимулировать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (ГГНС), что влияет на течение воспалительного процесса. В связи с этим ИЛ-6 можно рассматривать не только как провоспалительный, но и как противовоспалительный цитокин (Тиликин В.С., 2012). Основное действие ИЛ-6 связано с его участием в качестве кофактора при дифференцировке В-лимфоцитов, их созревании и преобразовании в плазмочиты, секретирующие иммуноглобулины. Помимо этого, ИЛ-6 способствует экспрессии рецептора ИЛ-2 на активированных лимфоцитах, а также индуцирует производство ИЛ-2 Т-клетками (Тиликин В.С., 2012). Исследователи подтверждают роль ИЛ-6 в дестабилизации АСБ (Кузьмин А.Г. и др., 2012). Показано, что высокий уровень ИЛ-6 способствует развитию левожелудочковой дисфункции вплоть до развития сердечной недостаточности (СН) (Федулаев Ю.Н. и др., 2014). ИЛ-6 играет важную роль в развитии ХСН за счет его непосредственного влияния на КМЦ и функцию эндотелия (Davis J.M. et al., 2011). В исследовании *in vitro* выявлено, что повышение уровня ИЛ-6 сопровождается снижением контрактильной функции КМЦ (Кузьмин А.Г. и др., 2012). ИЛ-6 может переводить острое воспаление в хроническое, с привлечением мононуклеаров. Доказано, что высокий уровень ИЛ-6 ассоциирован с неблагоприятным прогнозом, а повышенный уровень ФНО- $\alpha$  с увеличением смертности пациентов. Кроме того эти провоспалительные цитокины ассоциируются с тромбоэмболическими осложнениями. Важная роль ИЛ-6 в развитии ССО связана с тем, что он стимулирует сосудисто-тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз и тормозит фибринолиз (Hedman A. et al., 2007; Кузник Б.И., 2010; Хавинсон В.Х. и др., 2013). При повышении содержания ИЛ-6 растет риск развития тяжелых ССО (Ridker P.M. et al., 2014).

ИЛ-6 способствует развитию ССО, увеличивая уровень БОФ воспаления, негативно влияя на систему транспорта холестерина (ХС) в крови, повышая выраженность повреждения эндотелия и тромбогенную активность сосудистой стенки, ухудшая вазодилатирующую функцию эндотелия и эластические свойства артерий (Попкова Т.В. и др., 2016).

### Роль противовоспалительных цитокинов в патогенезе ИБС

Противовоспалительные цитокины (ИЛ-4, ИЛ-10) угнетают секрецию провоспалительных цитокинов, подавляют активность МФ, уменьшают экспрессию молекул клеточной адгезии и снижают цитотоксичность (Кухарчук В.В. и др., 2007; Кузьмин А.Г. и др., 2012).

Противовоспалительный цитокин ИЛ-4 продуцируется активированными Т-хелперами 2 типа, базофилами, тучными клетками, эозинофилами. Он является стимулятором гуморального звена иммунитета и развития аллергии, играет роль одного из основных негативных регуляторов развития реакций клеточного иммунитета, осуществляя это путем прямого подавления иммунологических реакций, вызываемых цитокинами Т-хелперов 1 типа (интерферон- $\gamma$  (ИФ- $\gamma$ ), ИЛ-2, ФНО- $\beta$ ) (Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., 2008; Кузьмин А.Г. и др., 2012).

Кроме того, ИЛ-4 принимает участие в ограничении активности воспалительного ответа, подавляя секрецию провоспалительных цитокинов и регулируя, таким образом, степень повреждения тканей. Согласно современным данным, у пациентов с ИБС отмечен высокий уровень ИЛ-4 в группе пациентов со стенокардией, в сравнении с условно здоровыми лицами. Наибольшее содержание данного цитокина наблюдалось у пациентов со СН II–III ФК на фоне постинфарктного кардиосклероза в сравнении с группой пациентов со СН II–III ФК без него (Прасолов А.В. и др., 2009). Повышение уровня ИЛ-4 у пациентов с ИБС, по-видимому,

является компенсаторным ответом на активацию продукции провоспалительных цитокинов и выступает в качестве фактора, стабилизирующего течение заболевания (Кузьмин А.Г. и др., 2012).

ИЛ-10 является ингибитором воспаления и цитокинового каскада. Он подавляет активность Т-хелперов 1 типа и синтез ИФ- $\gamma$  (Белозеров Е.С. и др., 2011; Чурилов Л.П., Васильев А.Г., 2014), снижает секрецию активированными моноцитами провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ФНО- $\alpha$ ), предупреждает чрезмерность ИО (Krishnamurthy P. et al., 2009). ИЛ-10 осуществляет кардиопротективную функцию путем ингибирования взаимодействия нейтрофилов с эндотелием (Бузиашвили Ю.И. и др., 2015).

ИЛ-10 способен тормозить повреждение и тромбоз АСБ благодаря тому, что угнетает активность МФ, которые являются основными триггерами гиперкоагуляции (Кузьмин А.Г. и др., 2012). Кроме того, ИЛ-4 и ИЛ-10 тормозят экспрессию тканевого фактора, обеспечивая гипокоагуляцию и усиление секреции активатора плазминогена, способствующего превращению его в плазмин – главный компонент плазменной фибринолитической системы (Шевченко А.В., 2016).

Уровень ИЛ-10 в сыворотке крови пациентов с ИБС достоверно выше в сравнении с условно здоровыми лицами. Наиболее высокое содержание ИЛ-10 определено у пациентов со СН II–III ФК на фоне постинфарктного кардиосклероза в сравнении с группой пациентов со СН II–III ФК без него (Прасолов А.В. и др., 2009).

По мере нарастания ФК стенокардии уровень провоспалительных цитокинов повышается, а содержание ИЛ-4 и ИЛ-10 снижается (Закирова, Н.Э. и др., 2007; Libby P. et al., 2009). Минимальным содержанием ИЛ-4 и ИЛ-10, при максимально повышенном уровне провоспалительных цитокинов, характеризуется стабильная стенокардия IV, что свидетельствует о более высоком риске и неблагоприятном прогнозе (Закирова Н.Э. и др., 2007).

Рост уровня ИЛ-10 ведет к развитию процессов фиброза в стенках сердца и сосудов (Прасолов А.В. и др., 2009; Кузьмин А.Г. и др., 2012).

Процесс ремоделирования миокарда обусловлен воздействием многих факторов, в том числе гибелью КМЦ путем некроза и апоптоза, а также нарушением структурно-функционального состояния внеклеточного матрикса на фоне усиления процессов фиброза (Eltyeb A. et al., 2007; Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН, четвертый пересмотр, 2013).

Выраженный фиброз миокарда и стенок сосудов препятствует их растяжению при кровенаполнении. С одной стороны, это затрудняет кровенаполнение ЛЖ и ведет к нарастанию диастолической недостаточности, но с другой стороны, это на какое-то время может предохранять оставшиеся мышечные волокна миокарда от перерастяжения в период диастолы, что позволяет им функционировать с большей эффективностью, в соответствии с законом Франка-Старлинга: сила сокращения сердца в систолу прямо пропорциональна его наполнению в диастолу (Алексеева Э.А., Шантанова Л.Н., 2013). Ограничение растяжимости сосудов, особенно в артериях эластичного типа, ведет к увеличению венозного возврата и дополнительной нагрузке на сердце (Ткаченко Б.И., 2016).

Таким образом, анализ данных литературы показал, что в патогенезе атеросклероза КАр, являющегося патоморфологической основой СН, ключевую позицию занимает воспаление.

Особое место среди воспалительных биомаркеров занимает высокочувствительный СРБ. Уровень СРБ быстро и многократно увеличивается при развитии воспаления различной природы и локализации. Индуктором синтеза СРБ является ИЛ-6, а другие провоспалительные цитокины (ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ ) опосредованно участвуют в регуляции этого процесса (Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., 2008; Кузьмин А.Г. и др., 2012; Тиликин В.С. и др., 2012). СРБ принимает участие в стимулировании

экспрессии цитокинов и молекул адгезии на поверхности эндотелия, снижении секреции ИЛ-10 и повышении секреции ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$  (Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., 2008).

Доказано, что повышение уровня СРБ может быть показателем дестабилизации АСБ (Нозадзе Д.Н. и др., 2013), а, следовательно, риска возникновения первого инфаркта миокарда и тромбоза. Так, уровень СРБ выше 5 мг/л чаще отмечался при тяжелом течении прогрессирующей стенокардии, а у значительного количества пациентов на фоне максимальных показателей СРБ развивался ИМ (Чукаева И.И. и др., 2011).

При стенокардии IV ФК развивается дисбаланс в цитокиновой сети с гиперэкспрессией ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ , оказывающих кардиодепрессивное действие, усиливающих ишемию миокарда и, следовательно, усугубляющих клиническое течение заболевания. Итак, высокий ФК стенокардии ассоциируется с повышенной экспрессией провоспалительных цитокинов, что подтверждается наличием персистирующего воспаления, повышающего риск тромботических осложнений и острого коронарного синдрома, уже на этапе стабильной стенокардии.

Противовоспалительные цитокины принимают участие в ограничении активности воспалительного ответа, подавляют секрецию провоспалительных цитокинов, а также снижают тяжесть повреждения тканей. Снижение в плазме крови уровня противовоспалительных цитокинов и выраженное повышение содержания провоспалительных цитокинов и БОФ, свидетельствует о более высоком риске возникновения и неблагоприятном прогнозе течения ССЗ.

Число возможных маркеров воспаления постоянно увеличивается. Использование этих данных в клинической практике позволит повысить качество диагностики, определить группы риска, точнее оценивать результаты лечения и прогноз течения ССЗ.

## **1.6. Понятие о нейроиммуноэндокринной системе.**

### **Роль активности стресс-реализующей и стресс-лимитирующих систем в патогенезе стенокардии**

Нейроиммуноэндокринология – это наука, основанная на современных представлениях о том, что клетки трех основных регуляторных систем организма – нервной, ИС и эндокринной – синтезируют идентичные сигнальные молекулы, обеспечивают межклеточные взаимодействия (Пальцев М.А., Кветной И.М., 2008). К таким молекулам относят пептидные гормоны, биогенные амины, полиненасыщенные жирные кислоты. В состав нейроиммуноэндокринной системы входят: APUD – система, нейроны и иммунокомпетентные клетки (Прощаев К.И., 2011).

Известно, что основная задача ИС заключается в поддержании антигенного гомеостаза внутренней среды организма. В этом процессе принимают участие полипептидные гормоны – цитокины, которые вырабатываются эффекторными иммунными клетками (Ярилин А.А., 2010; Бурместер Г.-Р., Пецутто А., 2014; Ковальчук Л.В. и др., 2014; Занин С.А. и др., 2017). Согласование взаимодействия ИС, эндокринной и нервной систем в ответ на действие стрессоров является важнейшей функцией цитокиновой системы (Байкова Е.Е., 2017; Кеттайл В.М., 2016).

ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  относятся к эндогенным регуляторам защитных функций организма, активирующим ГГНС и играющим важную роль в развитии стресс-реакции (Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., 2008; Рыбакина Е.Г., 2012; Байкова Е.Е., 2017).

ИЛ-1 $\beta$  является мощным стимулятором секреции АКТГ и активирует секрецию гипоталамического кортикотропин-рилизинг гормона (КТРГ). ФНО- $\alpha$  индуцирует процесс запрограммированной гибели КМЦ – апоптоз. Сочетанное действие ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  приводит к «острофазному ответу», который запускает синтез альбумина, повышенную продукцию ФБ (Черешнев В.А. и др., 2012; Кеттайл В.М., 2016; Байкова Е.Е., 2017).

Стрессоры вызывают нейроэндокринные сдвиги, включающие гормональные и медиаторные компоненты (Потемкин В.В., 2013; Дедов И.И., 2014), сопровождающиеся повышением уровня глюкокортикоидных гормонов (ГК) в крови (Кеттайл В.М., 2016; Корнева Е.А., 2016; Нехай Ф.А., 2016).

Под влиянием высокого уровня ГК угнетается синтез и секреция цитокинов из мононуклеаров, а также высвобождение медиаторов воспаления (Ярилин А.А., 2010; Потемкин В.В., 2013). На уровне интерлейкинов происходит смыкание иммунных и нейроэндокринных механизмов поддержания гомеостаза. Выяснилось, что между ГГНС и ИС существует двухсторонняя взаимосвязь (Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., 2008; Симбирцев А.С., 2011; Байкова Е.Е., 2017; Занин С.А. и др., 2017).

ГГНС ответственна за поддержание гомеостаза в организме, адаптацию к действию факторов внешней среды. Она включает мелкоклеточные ядра переднего гипоталамуса, гипофиз и кору надпочечников (Ермакова И.В., 2014).

Установлено, что активность ИС регулируется через увеличение секреции КТРГ, адренокортикотропного гормона (АКТГ), и глюкокортикоидов (ГК) (Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., 2008; Симбирцев А.С., 2011; Байкова Е.Е., 2017; Занин С.А. и др., 2017). ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  усиливают секрецию КТРГ с последующим возрастанием секреции АКТГ и ГК. В свою очередь, гиперпродукция ГК, с одной стороны, предупреждается или полностью устраняется продукцией АКТГ (по принципу отрицательной обратной связи), а с другой, – снижает активность иммунокомпетентных клеток и выраженность иммунной воспалительной реакции (Кеттайл В.М., 2016).

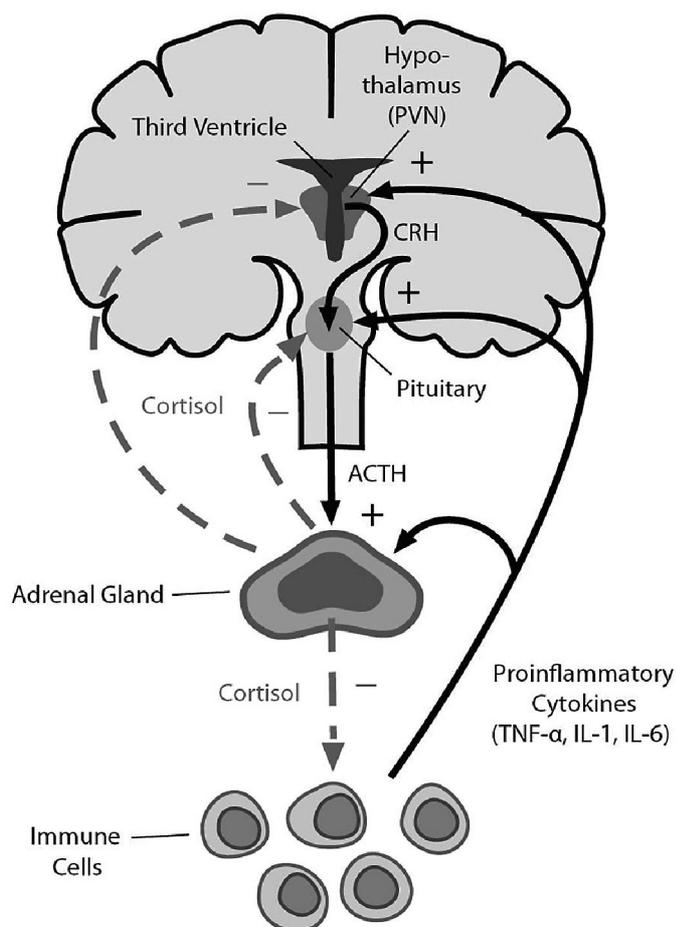
Таким образом, при стрессорном воздействии на организм в нем возникают нарушения медиаторных и иммунных механизмов, сдвиги тканевого метаболизма, энергозатрат и энергообразования. Результатом такого дисбаланса являются и структурные повреждения тканей и функций органов, которые играют существенную роль в развитии многих

заболеваний, прежде всего патологии сердечно-сосудистой системы (Занин С.А. и др., 2017). Стрессорные воздействия на организм вызывают сходные метаболические сдвиги, (нарушение процессов биологического окисления, рост энергодефицита и накопление недоокисленных соединений, подавление активности антиоксидантной системы, активация перекисного окисления липидов). Именно выяснение общих механизмов универсальной неспецифической реакции на стресс дает возможность разрабатывать новые подходы к лечению таких патологических состояний, как стрессовая ишемия миокарда. Несмотря на успехи в терапии этих заболеваний, проблема лечения СН не теряет своей актуальности (Чазов Е.И., 2014). При терапии этого заболевания основное внимание уделяется ограничению чрезмерной выраженности стрессорной реакции и ограничению избыточного выброса КА и ГК. На центральном уровне – это активация синтеза тормозных медиаторов ЦНС (ГАМК, глицина, таурина, дофамина, серотонина, аденозина, ОП), а на периферии – применение регуляторов систем адениловых соединений, антиоксидантных систем, блокаторов транспорта  $Ca^{2+}$ , ограничивающих эффекты стрессорных гормонов (Пшенникова М.Г., 2011, 2012, 2014).

ГГНС включается в ответ на стрессорные воздействия, стимулируя образование энергоресурсов за счет окисления глюкозы, жирных кислот и аминокислот. Гормоны ГГНС не только участвуют в реакциях адаптации организма к стрессу, но и являются ингибиторами или катализаторами для действия других гормонов (Нестерова А.А. и др., 2012).

ГГНС функционирует по принципу обратной связи: ГК ингибируют синтез и секрецию КТРГ и АКТГ. ГГНС лимитирует продолжительность действия ГК, пытаясь минимизировать катаболический, антирепродуктивный и иммуносупрессивный эффекты, уравнивая ответные реакции на повторные стрессоры. Основной гормон, вырабатываемый в пучковой зоне коры надпочечников – кортизол.

Между ГГНС и ИС имеют место комплексные взаимодействия (рисунок 1.5).



**Рисунок 1.5** – Взаимодействие между ГГНС и ИС (Silverman M.N. et al., 2012).

Примечание: CRH – КТРГ (кортикотропин); АСТН – адренокортикотропный гормон; cortisol – кортизол; adrenal gland – надпочечник; immune cells – иммунные клетки.

Активирующее влияние на ГГНС оказывают провоспалительные цитокины:

TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  – интерлейкин-1 $\beta$ , IL-6 – интерлейкин-6

В ответ на действие патогенных агентов МФ и лимфоциты выделяют широкий спектр регуляторных пептидов – цитокинов, которые проникают в мозг через гематоэнцефалический барьер. Затем цитокины – главным образом ИЛ-1 $\beta$ , стимулируют секрецию центрального нейрого르몬а стресса – КТРГ в нейросекреторных нейронах гипоталамуса. КТРГ стимулирует секрецию АКТГ в гипофизе, что повышает секрецию ГК в пучковой зоне коры надпочечников. При введении в системный кровоток провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6) стимулируется синтез АКТГ или усиливаются его эффекты (Болевич С.Б., Войнов В.А., 2012).

ГК при повышенной секреции способны тормозить секрецию ИЛ-1 $\beta$  в МФ и тем самым угнетать ИО, в случае его избыточности, то есть, по механизму отрицательной обратной связи. Показано, что реакция ГГНС на воспаление характеризуется активацией всех звеньев этой системы.

Провоспалительные цитокины (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6) стимулируют синтез и секрецию ГК, действуя на трех уровнях: гипоталамус, гипофиз, кора надпочечников (рисунок 1.5).

ГК угнетают активность ИС, ограничивая дальнейший синтез и секрецию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6) и медиаторов воспаления (брадикинина, серотонина, гистамина), ингибируя экспрессию генов интерлейкинов (Зилбернагель С. и др., 2015). Они регулируют собственную продукцию по принципу отрицательной обратной связи на уровне КТРГ и АКТГ (Silverman M.N. et al., 2012; Сурженко Д.М. и др., 2014; Балаболкин И.И. и др., 2015).

Наиболее демонстративно взаимодействие нейроэндокринной и ИС проявляются при реализации стресса. При активации ГГНС, центральным звеном которой являются нейроэндокринные нейроны гипоталамуса, синтезирующие КТРГ, стимулируется синтез проопиомеланокортина (ПОМК). ПОМК представляет собой многофункциональный пропептид, который подвергается процессингу до конечных пептидов, выполняющих ключевые функции в разных тканях (Silverman M.N. et al., 2012). В аденогипофизе из ПОМК образуется АКТГ и  $\beta$ -липотропин. В дугообразном ядре гипоталамуса происходит процессинг ПОМК до меланокортинов и  $\beta$ -эндорфина (Гайтон А.К. и др., 2008; Михалева О.Г. и др., 2014). При стрессе стимуляция синтеза АКТГ одновременно с  $\beta$ -эндорфином приводит к подавлению секреции АКТГ (Фролов В.А. и др., 2013).

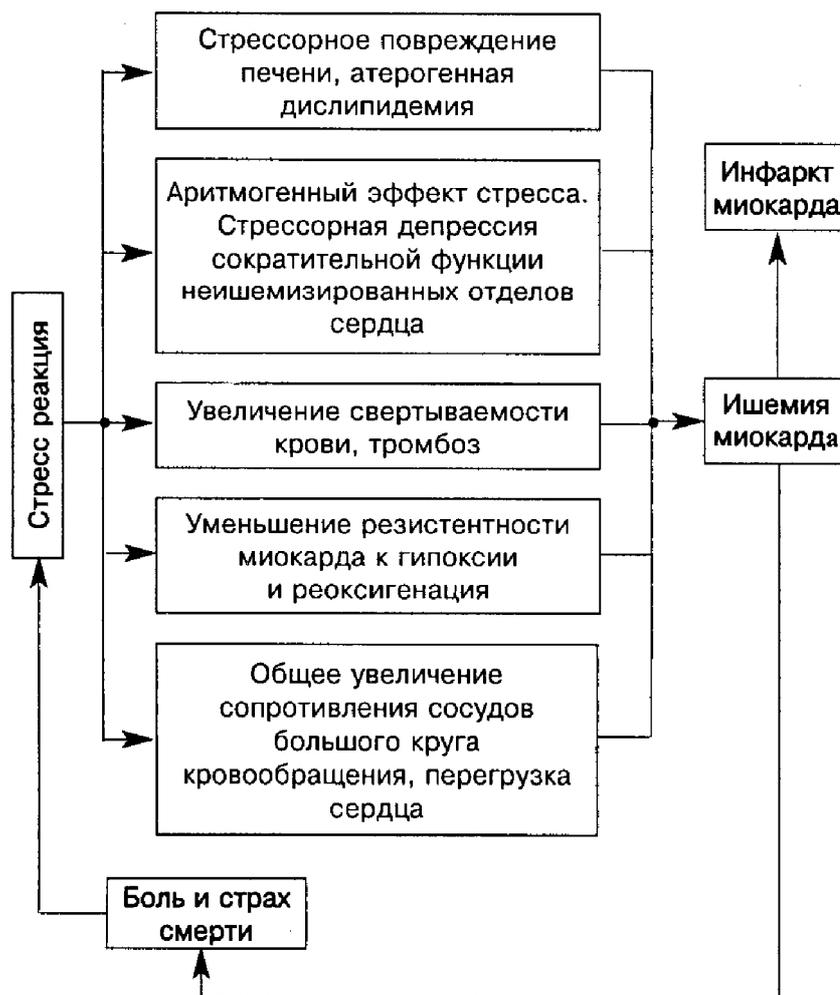
Патогенетически нарушение КК представляет собой типичное проявление стресса, ангинозный приступ – стрессовое воздействие, которое является коронарогенным (Клинические рекомендации Стабильная ишемическая болезнь сердца, 2016).

В основе стресса лежит взаимодействие двух систем: СРС и СЛС. При стрессе практически все органы и системы вовлекаются в адаптационный процесс (Кривошеков С.Г., 2012).

Возникновение при стрессе ишемии играет ведущую роль в возникновении СН. Стрессорное повреждение миокарда и эндотелиальная дисфункция составляет основу патогенеза атеросклероза, тромбоза кровеносных сосудов, коронароспазма, аритмий, ИМ, ГБ (Борисенко В.Г., 2009; Губарева Е.А., 2009; Занин С.А. и др., 2017). Вместе с тем, сама ишемия миокарда, вызванная окклюзией КАр, потенцирует уменьшения резистентности КМЦ к гипоксии. Стрессорная реакция, возникающая при действии на организм экстремальных факторов окружающей среды, определяет развитие биохимических и функциональных изменений миокарда при ишемическом или постишемическом реперфузионном повреждении сердца (Борисенко В.Г., 2009). На рисунке 1.6 представлена схема, показывающая реализацию действия основных повреждающих факторов при экзогенно и эндогенно обусловленном стрессе.

Стрессорное повреждение печени приводит к нарушению в ней процессов окисления ХС, превращению его в желчные кислоты, что обуславливает гиперхолестеринемию и может способствовать развитию атеросклероза КАр и соответственно СН.

Появление ишемического очага индуцирует боль. Это усиливает стрессорную реакцию, приводит к расширению неишемизированных участков миокарда, увеличивает нагрузку на сердце и может осложнять течение и исход первичного ишемического повреждения (Чазов Е.И., 2014). Кроме того, ишемия миокарда сопровождается исключением дыхательной цепи митохондрий и активацией гликолиза в зоне ишемии, торможением цикла трикарбоновых кислот и дефицитом макроэргических соединений (Опи Л.Х., 2010; Галенко-Ярошевский П.А., 2012; Каде А.Х., Занин С.А. и др., 2017). Все перечисленное приводит к развитию болевого синдрома, который усиливает или вновь вызывает стресс-реакцию, увеличивая активность симпато-адреналовой системы (САС) и выброс КА (рисунок 1.6).



**Рисунок 1.6** – Роль стресса в патогенезе СН (Хныченко Л.К., Сапронов Н.С., 2003)

Итак, установлено, что в развитии стрессового или ишемического повреждения сердца большое значение имеет нарушение нейрогормональной регуляции функций этого органа.

Эндокринная регуляция играет ведущую роль в адаптации организма к действию разных факторов (Каладзе Н.Н. и др., 2010). Эффективность адаптации зависит от функционального состояния СРС и СЛС организма (Байкова Е.Е., 2017). СРС представлена ГГНС и САС, работа которых обеспечивается нейронными структурами гипоталамуса и других отделов ствола мозга (Байкова Е.Е., 2017).

Активация САС сопровождается гиперсекрецией КА. Активация ГГНС ведет к временной гиперкортизолемии, которая может вызывать негативные

последствия. В связи с этим в процессе эволюции организма человека и животных с высокоразвитой ЦНС сформировались механизмы, лимитирующие выраженность стресс-реакции.

СЛС лимитируют как центральные механизмы активации нервной и эндокринной систем, так и периферические, определяющие повреждение органов-мишеней. Важнейшими центральными ограничителями стресс-реакции являются ОП, серотонин, ГАМК. К периферическим – относят антиоксидантную, простагландиновую системы и систему адениннуклеотидов.

СЛС представлена нейронами, продуцирующими ГАМК,  $\beta$ -эндорфин, субстанцию-Р, серотонин и мелатонин, а также локальными СЛС в самих органах (Корепанов А.Л. и др., 2014). Адаптационный потенциал организма определяется соотношением активности СРС и СЛС, формирующийся генотипически и под влиянием внешней среды. По динамике различных биохимических параметров можно судить о выраженности стресс-реакции и её тяжести.

### **1.7. Влияние опиоидной системы на сердечно-сосудистую систему организма**

Опиоидная система (ОС) – одна из систем поддержания гомеостаза (Небогатиков В.О., 2015). Физиологическая роль ОС связана, в первую очередь, со снижением болевой чувствительности и участием в реализации стресса (Соколов О.Ю., 2012).

ОС регуляции боли включает опиатные рецепторы (ОР) и ОП. ОП – большая группа физиологически активных пептидов с выраженным сродством к ОР (мю-, дельта-, каппа-). Эти соединения, обладающие чрезвычайно обширным спектром биологической активности, обнаружены в различных структурах центральной и периферической нервной системы,

желудочно-кишечном тракте, сыворотке крови (Judd A.M., Hedge G.A., 2011). Большинство ОП образуется из общих белковых предшественников (ПОМК, продинорфины), из которых в результате последовательного протеолитического процессинга образуются физиологически активные молекулы (Pritchard L.E., White A., 2008).

Эндогенная ОС рассматривается как ведущий механизм СЛС, включающий различные группы пептидов: энкефалины, эндорфины, динорфины, которые обладают селективностью в отношении отдельных типов ОР (Солин А.В., Ляшев Ю.Д., 2016). ОР и ОП влияют на ГНС, обеспечивая тесное взаимодействие нервной и ИС (Корнева Е.А., 2016).

Эндорфины ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -) – пептиды, образующиеся в результате процессинга ПОМК. Наиболее активным из них является  $\beta$ -эндорфин. Он оказывает широкий спектр эффектов на различные системы организма и является связующим звеном в механизмах взаимодействия нервной, иммунной и эндокринной систем (Небогатиков В. О., 2015).

Существует три основные группы ОР –  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ , которые экспрессируются на клетках многих тканей и органов, но плотность их различна. Максимальная плотность ОР обнаруживается на соответствующих нейронах. Однако рецепторы к опиоидам обнаруживаются не только в ГМ, но и надпочечниках, передней доле гипофиза, печени, клетках слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и других органах и тканях, в том числе и на клетках ИС, хотя экспрессия на них значительно ниже, чем на нейронах.

$\beta$ -эндорфин в равной степени взаимодействует с  $\mu$ - и  $\delta$ -опиатными рецепторами, экспрессия которых на клетках ИС доказана на транскрипционном и трансляционном уровнях (Pasternak G.W., 2011). Плотность  $\mu$ - и  $\delta$ -рецепторов на клетках ИС существенно возрастает после антигенной или митогенной активации (Ковалицкая Ю.А., Наволоцкая Е.В., 2011).

На продукцию ИФ- $\gamma$ , ИЛ-2, ИЛ-4 опиоидные соединения ( $\beta$ -эндорфин и энкефалины) оказывают в основном стимулирующий эффект (Небогатиков В.О., 2015).

Разными авторами было показано стимулирующее влияние  $\beta$ -эндорфина на фагоцитарную активность спленоцитов, активность стимулированных В- и Т-лимфоцитов (Ковалицкая Ю.А., Наволоцкая Е.В., 2011; Небогатиков В.О., 2015). Некоторые исследователи отмечают стимулирующее действие  $\beta$ -эндорфина на Т-лимфоциты, МФ и моноциты. (Ковалицкая Ю.А., Наволоцкая Е.В., 2011). Показана дозозависимая стимуляция активности нейтрофилов.  $\beta$ -эндорфин, связываясь с  $\mu$ -рецепторами иммунных клеток, проявляет ингибиторную активность в отношении воспалительного ответа (Небогатиков В.О., 2015).

Введение агонистов ОР оказывает выраженное антистрессорное действие на уровне целостного организма. В частности, ОП при стрессе подавляют выработку АКТГ, ГК и КА, уменьшают тяжесть постстрессорных нарушений в различных органах и тканях. Ингибирующий эффект ОП на продукцию гормонов СРС зависит от их способности проникать через гемато-энцефалический барьер (Солин А.В., Ляшев Ю.Д., 2016).

Стрессор, одновременно с увеличением продукции АКТГ гипофизом, стимулирует и образование  $\beta$ -эндорфина. Это объясняется тем, что оба этих вещества имеют один и тот же предшественник, ПОМК, синтез которого во время стресса увеличивается в гипофизе (Порядин Г.В. и др., 2013).

Отмечена роль ОП в высшей нервной деятельности: регуляция многообразных поведенческих реакций, стрессорные адаптивные процессы, модуляция болевой чувствительности (Lee M., Silverman S.M. et al., 2011). Существенна их роль в регуляции кардиоваскулярной и респираторной активности (Tsuchimochi H. et al., 2010). По данным многих исследователей агонисты ОР проявляют кардиопротекторные свойства (Борисенко В.Г., 2009; Губарева Е.А., 2009; Маслов Л.Н., 2010).

ОС – универсальный механизм опосредующий выживаемость клеток сердца при гипоксии. ОР принимают участие в формировании ишемического пре- и посткондиционирования (Борисенко В.Г., 2009; Губарева Е.А., 2009; Апсалямова С.О., 2013; Ласукова Т.В. и др., 2014; Fraessdorf J. et al., 2015; Neusch G., 2015; Xu Y.C. et al., 2015). Кардиопротекторное действие хронической нормобарической гипоксии реализуется через активацию  $\delta$ 2- и  $\mu$ -ОР, расположенных на сарколемме КМЦ (Нарыжная Н.В., Маслов Л.Н., 2016).

Контроль ОП за осуществлением центральных и периферических функций организма, происходит, как правило, при соучастии с другими пептидами и/или низкомолекулярными медиаторами (Mousa S.A. et al., 2010).

Известно, что  $\beta$ -эндорфин модулирует функции лимфоцитов, нейтрофилов, МФ и дендритных клеток, а блокада ОР нивелирует угнетающее действие стресса на продукцию цитокинов (Гейн С.В., Шаравьева И.Л., 2016). Действие ОП на клеточно-органном уровне определяется видом и плотностью специфических ОР на цитоплазматической мембране клеток-мишеней (Борисенко В.Г., 2009; Губарева Е.А., 2009).

В ГМ и спинном мозге – высокая плотность ОР (Homberg J.R. et al. 2009; Lalanne L. et al., 2014). Транскрипты все трех типов ОР ( $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ ) были обнаружены в периферических тканях (надпочечники, почки, легкие, кишечник, селезенка и др.) (Маслов Л.Н. и др., 2016). Стало известно, что агонисты  $\mu$  и  $\kappa$  ОР могут участвовать в регуляции секреции кортизола и альдостерона в клетках коры надпочечников (Krazinski V.E. et al., 2011).

Sobanski P. et al. с помощью иммуногистохимического анализа  $\delta$ ,  $\kappa$  и  $\mu$  ОР были выявлены в сердце человека (Sobanski P. et al., 2014). Было обнаружено, что  $\mu$  и  $\delta$  ОР расположены в основном на сарколемме КМЦ и на отдельных нервных волокнах, а  $\kappa$  ОР преимущественно в КМЦ и на мембранах адренергических нейронов в сердце (Sobanski P. et al., 2014). Показано, что  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$  и ОР расположены на парасимпатических, симпатических и сенсорных нейронах в сердце (Mousa S.A., 2010).

Таким образом, в КМЦ были обнаружены все 3 типа опиоидных рецепторов ( $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ ). При этом для КМЦ характерно высокое содержание  $\delta$  и  $\kappa$  ОР. ОР были обнаружены на сенсорных нервных окончаниях, а также на поверхности клеток адренергических нейронов в сердце. Активация этих рецепторов может существенно влиять на деятельность сердца (Маслов Л.Н. и др., 2016).

Циркулирующие в крови и синтезирующиеся в клетках сердца ОП могут активировать ОР на КМЦ. В миокарде были обнаружены следующие ОП: энкефалины (Maslov L.N. et al., 2013), динорфин А, эндоморфины,  $\beta$ -эндорфин (Maslov L.N. et al., 2013), ноцицептин (Han Y. et al., 2013). Эти ОП способны выполнять ауто- и паракринную регуляцию функционального состояния сердца и сосудов. Энкефалины, динорфины и  $\beta$ -эндорфин могут синтезироваться в сердце, где обнаружены их предшественники.

Выяснено, что агонисты  $\delta$  ОР усиливают выживаемость КМЦ при действии гипоксии-реоксигенации. Блокирование  $\beta_2$ -адренорецепторов устраняло их цитопротекторное действие (Huang M.H. et al., 2007). Авторы пришли к выводу, что  $\delta$  Р вызывают цитопротекцию путем активации сигнального пути, вызывающего выделение эндогенного агониста  $\beta_2$ -адренорецепторов – адреналина адренергическими клетками сердца.

ОП могут участвовать в регуляции функционального состояния сердца путем воздействия на вегетативную нервную систему. ОР, локализованные в ГМ, способны регулировать деятельность вегетативной и сердечно-сосудистой систем. Показано, что антиаритмическое действие опиоидов может реализовываться через центральные  $\mu$  и  $\delta$  ОР (Ласукова Т.В. и др., 2014). ОП способны снижать активность блуждающего нерва, но и ингибировать симпатические влияния на сердце. Таким образом, ОП обладают кардиопротекторным действием.

Мозговое вещество надпочечников также может участвовать в реализации сердечно-сосудистых эффектов ОП. Исследователи

предположили, что сердечно-сосудистые эффекты агонистов к ОР опосредуются через мозговое вещество надпочечников и связаны со стимуляцией периферических к ОР (Маслов Л.Н. и др., 2016).

Таким образом, кардиоваскулярные эффекты ОП могут быть связаны с активацией ОР, расположенных на сарколемме КМЦ, на клеточных мембранах адренергических клеток сердца и эндотелиоцитах, на симпатических и парасимпатических нервных окончаниях в сердце и надпочечниках. Сердечно-сосудистые эффекты ОП могут быть связаны с их действием на центральные ОР (Маслов Л.Н. и др., 2016).

Эндогенные ОП (энкефалины и эндорфины), продуцируемые как в норме, так и при патологии, уменьшают ишемию миокарда и обеспечивают кадиопротекцию от избытка КА. Отмечено, что при ИБС продукция энкефалинов и эндорфинов недостаточна (Окорочков А.Н., 2014).

Таким образом,  $\beta$ -эндорфин действует в стадию индукции и в эффекторный период ИО.  $\beta$ -эндорфин стимулирует продукцию ИЛ-4 и угнетает спонтанную и индуцированную липополисахаридом продукцию ИЛ-2 (Небогатиков В.О., 2015). Блокада  $\mu$ -рецепторов налоксоном нивелирует эффект  $\beta$ -эндорфина на продукцию ИЛ-4.  $\beta$ -эндорфин ингибирует продукцию ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-10 и не влияет на продукцию ФНО- $\alpha$  (Небогатиков В.О., 2015).

### **1.8. Основные принципы консервативного лечения ишемической болезни сердца (Клинические рекомендации Стабильная ишемическая болезнь сердца, 2016)**

*Консервативное лечение.* Основой консервативного лечения стабильной ИБС являются устранение или модификация ФР, а также комплексная медикаментозная терапия (Клинические рекомендации Стабильная ишемическая болезнь сердца, 2016). Рекомендуется информировать пациентов о заболевании, факторах риска и стратегии лечения.

При выявлении избыточного веса настоятельно рекомендуется его снижение с помощью дозированных физических нагрузок и низкокалорийной диеты.

Всем пациентам со стабильной ИБС рекомендуется соблюдение специальной диеты и регулярный контроль за массой тела. Курящим больным настоятельно рекомендуется отказ от курения. При сопутствующей артериальной гипертензии рекомендуется включать в состав медикаментозной терапии гипотензивные средства для достижения целевого уровня артериального давления (АД < 140/90 мм рт. ст.).

При сопутствующем СД рекомендуют достижение целевых уровней гликемии (гликозилированного гемоглобина) с помощью диеты и медикаментозных средств.

*Медикаментозное лечение стабильной ИБС (Клинические рекомендации. Стабильная ишемическая болезнь сердца, 2016).*

Основные цели медикаментозного лечения.

1. Устранение симптомов заболевания.
2. Профилактика ССО.

В качестве оптимальной медикаментозной терапии рекомендуется назначать, как минимум, один препарат для устранения стенокардии/ишемии миокарда в сочетании с препаратами для профилактики ССО (Клинические рекомендации. Стабильная ишемическая болезнь сердца, 2016).

Для устранения приступа стенокардии назначают препараты нитратов короткого действия. При стабильной стенокардии II ФК в качестве препарата 1 линии назначают  $\beta$ -адреноблокатор или ритмурежающий антагонист  $\text{Ca}^{2+}$ . При стабильной стенокардии III ФК назначают комбинацию  $\beta$ -адреноблокатор с дигидропиридиновым антагонистом  $\text{Ca}^{2+}$ . При недостаточной эффективности препаратов 1 линии к применяемому лечению добавляют один из препаратов 2 линии – в зависимости от уровня АД, ЧСС и переносимости. При недостаточной эффективности антиангинальных препаратов 1 линии добавляют к лечению триметазидин.

*Лечение, направленное на профилактику ССО (Клинические рекомендации. Стабильная ишемическая болезнь сердца, 2016).*

Для профилактики ССО в качестве антитромбоцитарного средства назначают ацетилсалициловую кислоту в низких дозах всем пациентам со стабильной ИБС. При непереносимости ацетилсалициловой кислоты для профилактики ССО в качестве антитромбоцитарного средства назначают клопидогрел. Всем пациентам со стабильной ИБС назначают статины для достижения целевого уровня ХС липопротеидов низкой плотности ( $< 1,8$  ммоль/л).

При сопутствующих заболеваниях, имеющих существенное значение для прогноза ИБС (ГБ, СН), для профилактики ССО назначают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или антагонисты рецепторов к ангиотензину II.

### **1.9. Применение транскраниальной электростимуляции при стенокардии напряжения**

Терапия стенокардии, согласно рекомендациям, недостаточно подавляет развитие воспалительного процесса, поэтому целесообразно включение транскраниальной электростимуляции в комплексное лечение пациентов, страдающих стабильной СН II–III ФК, с целью коррекции цитокинового и гормонального дисбаланса, что позволит повысить эффективность лечения и будет способствовать снижению риска развития ССО (Попкова Т.В. и др., 2016).

Транскраниальная электростимуляция действует комплексно и гомеостатически. Метод разработан группой российских ученых во главе с доктором медицинских наук, профессором, лауреатом Государственной премии СССР и дважды лауреатом премии Правительства РФ в области науки и техники (2004; 2012) Лебедевым В.П. и представляет собой воздействие электрическим током на мозг через покровы черепа, приводящее

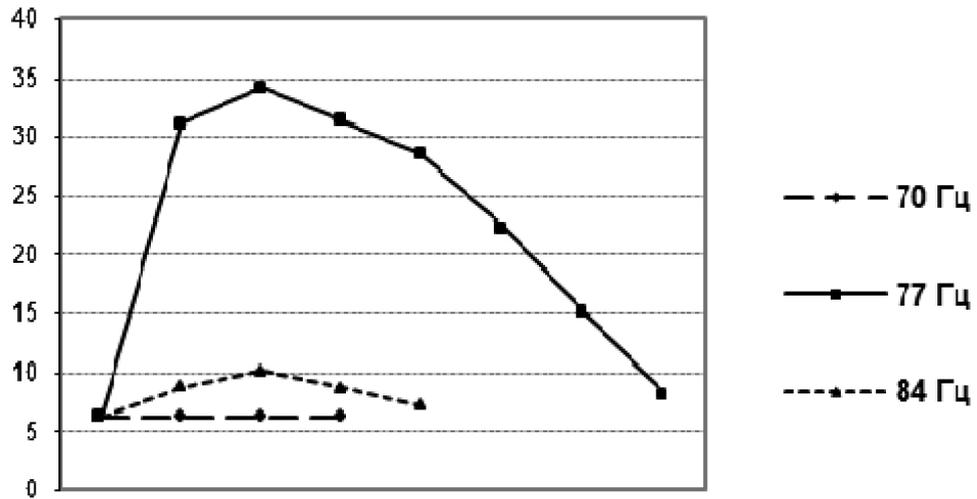
к селективной активации структур центральной нервной системы, относящихся к АНС ствола мозга (Лебедев В.П. и др., 2009; 2014). Метод активно используется в современной практике, как российской (Лебедев В.П. и др., 2009, 2014; Агеева А.И. и др., 2016), так и в зарубежной (Gabis L. et al., 2009; Angelakis E. et al., 2011; Paulus W., 2011; Guleyupoglu B. et al., 2013).

В соответствии с принципами доказательной медицины в основу исследования эффектов транскраниальной электростимуляции были положены результаты наиболее современных (ауторадиография, радиоиммуноцитохимия и др.) многолетних рандомизированных и скрининговых экспериментов на научно-экспериментальных и клинических моделях с применением двойного слепого контроля с пассивным и активным плацебо.

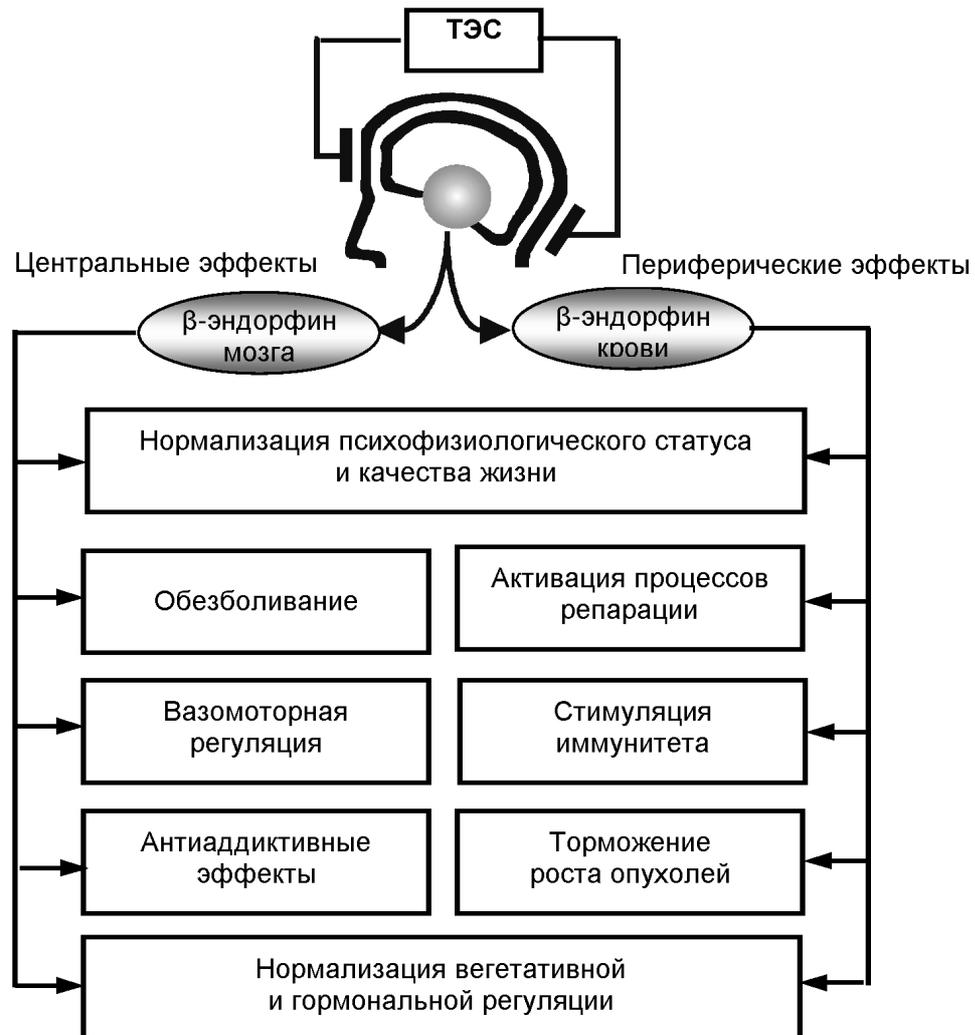
При помощи ЯМР-томографии было установлено, что активация защитных механизмов мозга осуществляется только при сагиттальном направлении стимулирующего тока – фронтально-ретромастоидальное расположение электродов на коже головы.

Показано, что максимум наблюдаемых позитивных эффектов (стимуляционная анальгезия, ускорение репарации поврежденных тканей и др.) совпадает с пиками выявленных квазирезонансных характеристик тока, а эти пики соответствуют максимальному увеличению уровня  $\beta$ -эндорфина в мозге, ликворе и плазме крови (рисунок 1.7). Отмечено также повышение содержания серотонина в спинномозговой жидкости.

Все эффекты транскраниальной электростимуляции, в зависимости от механизмов осуществления, разделяют на центральные, а также периферические, связанные с воздействием веществ, поступивших в системный кровоток (рисунок 1.8). Периферические эффекты – ускорение заживления кожных ран, стрессорных и токсических язв желудка, ускорение регенерации перерезанного нерва, стимуляция клеточного иммунитета, снижение чувствительности кожных рецепторов (Лебедев В.П. и др., 2014).



**Рисунок 1.7** – Изменение уровня  $\beta$ -эндорфина в плазме крови (пмоль/л – ось ординат) при разных частотах транскраниального воздействия (ось абсцисс – время после окончания воздействия) (Лебедев В.П. и др., 2009)



**Рисунок 1.8** – Основные лечебные эффекты транскраниальной электростимуляции (Лебедев В. П. и др., 2014)

В патогенезе многих заболеваний сердечно-сосудистой системы: ГБ, ИБС, нарушений сердечного ритма, важную роль играют нарушения адаптации и формирование комплекса функциональных и структурных стрессиндуцированных повреждений (Хлынова О.В. и др., 2013). Поэтому для лечения этой патологии применяются методы, обладающие стресслимитирующим действием, в частности, физиотерапевтические методы в виде транскраниальных импульсных электровоздействий (Радзиевский С.А. и др., 2016).

Изучены стресслимитирующий, кардио-, нейропротекторный и сосудорегулирующий эффекты транскраниальной электростимуляции (Губарева Е.А., 2009; Борисенко В.Г., 2009; Апсалямова С.О., 2013; Радзиевский С.А. и др., 2016; Нехай Ф.А., 2016; Байкова Е.Е., 2017; Занин С.А. и др., 2017).

Актуально применение транскраниальной электростимуляции в кардиологии: при лечении ИМ (Губарева Е.А., 2009; Борисенко В.Г., 2009; Апсалямова С.О., 2013), артериальной гипертензии (Зюзина Н.А. и др., 2009; Занин С.А. и др., 2017).

Кроме того, транскраниальная электростимуляция является перспективным методом борьбы с ангинозной болью и применяется для повышения эффективности консервативного лечения пациентов с ИБС. Эффективное обезболивание в первые часы развития острого коронарного синдрома способно разомкнуть порочный круг повреждающих эффектов стресс-реакции. Одним из механизмов развития анальгезии при транскраниальной электростимуляции является активация эндорфинных структур АНС (Корниенко Е.А., Иванов Д.В., 2014). Она используется для повышения адаптационных возможностей у пациентов с вегетососудистой дистонией (Майсак Е.В., Борсуков А.В., 2014).

Воздействие транскраниальной электростимуляции на эндогенную опиоидергическую систему ведет к повышению фагоцитарной активности

нейтрофилов, активации механизмов неспецифической резистентности организма и сопровождается стимуляцией иммунитета (Занин С.А. и др., 2017). Это обусловлено наличием специфических ОР на различных клетках периферической крови: лимфоцитах, моноцитах, нейтрофилах, тромбоцитах, активирующихся при стимуляции АНС ГМ (Вавилова Т.А., 2014).

Транскраниальная электростимуляция оказывает положительные иммуномодулирующие эффекты (Рубцовенко А.В., 1996), в том числе при вторичной иммунодепрессии, вызванной термической травмой (Богданова Ю.А. и др., 2003).

Транскраниальная электростимуляция в режиме анальгезии обладает противовоспалительным эффектом и поэтому используется в комплексной терапии воспалительных заболеваний в различных системах организма (Тиликин В.С. и др., 2012; Апсалямова С.О., 2013, Трофименко А.И., 2014; Нехай Ф.А., 2016; Байкова Е.Е., 2017; Занин С.А. и др., 2017). Изучается эффективность Транскраниальной электростимуляции в комплексной терапии вялотекущих флегмон челюстно-лицевой области (Мороз Б.Т. и др., 2014; Фомичев Е.В., Яковлев А.Т. и др., 2015). Рассмотрена возможность применения Транскраниальной электростимуляции в ревматологии с целью восстановительного лечения ревматических заболеваний (Каде Е.А., Елисева Л.Н., 2008; Борисова О.А., Беляева Е.А., 2015; Занин С.А. и др., 2017).

Транскраниальная электростимуляция активно используется в гастроэнтерологии: с целью стимуляции регенеративных процессов, ускорения заживления язвенных повреждений слизистой, оказывает нормализующее влияние на моторику желудка, иммуностимулирующий эффект, необходимый для борьбы с хеликобактерной инфекцией (Шапоренко Р.В., 2008; Касаткин С.Н. и др., 2009; Лебедев В.П. и др., 2009, 2014; Занин С.А. и др., 2017).

Транскраниальная электростимуляция успешно применяется для лечения ожогов и операционных травм, что позволило предотвратить

появление грубых рубцов и сократило сроки пребывания пациентов в стационаре (Богданова Ю.А., 2003).

Транскраниальной электростимуляция оказывает положительный эффект при лечении таких аллергических заболеваний как полинозы, диатезы, вазомоторный ринит в 82 % случаев достигается стойкий эффект лечения, проявляющийся ремиссией в течение полугода (Вавилова Т.А., 2014). В последнее время с помощью транскраниальной электростимуляции достигнуты значительные успехи в лечении и реабилитации пациентов с бронхиальной астмой (Малявин А.Г., 2005; Дракина С.А. и др., 2016).

Таким образом, результаты мониторинга эффективности транскраниальной электростимуляции свидетельствуют о том, что данный метод воздействия на опиоидные структуры ГМ оказывает сложное комплексное влияние на организм. Симпатоингибирующее действие и экстракардиальное влияние транскраниальной электростимуляции улучшают проводимость и трофику миокарда.

Все эффекты транскраниальной электростимуляции: носят системный характер; имеют гомеостатическую (саногенетическую) направленность и проявляются комплексно.

Учитывая сложность синтеза ОП в искусственных условиях, крайнюю их нестойкость в организме (слишком быстрый распад), рационально использовать транскраниальную электростимуляцию как стимулятор образования эндогенного  $\beta$ -эндорфина при лечении ИБС (Лебедев В.П. и др., 2014; Занин С.А. и др., 2017).

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Материалы исследования

Все пациенты ( $n = 60$ ) поступали в стационар кардиологического отделения ГБУЗ «ККБ № 2» (г. Краснодар) из-за появления ангинозного приступа, где в 1 сутки нахождения в стационаре устанавливался диагноз: «ИБС. Стабильная стенокардия напряжения II–III ФК». Диагноз и ФК подтверждались клиническими, лабораторными и инструментальными данными. Спектр лабораторных исследований включал исследование цитокинового статуса и гормонального профиля.

#### **Общая характеристика групп пациентов**

Все пациенты со ССН II–III ФК были рандомизированы на две группы случайным образом:

1 группа (сравнения) – ( $n = 30$ ) пациенты с СН, получавшие только стандартное лечение согласно рекомендациям (Клинические рекомендации. Стабильная ишемическая болезнь сердца, 2016);

2 группа (основная) – ( $n = 30$ ) пациенты, которым наряду со стандартным лечением (Клинические рекомендации. Стабильная ишемическая болезнь сердца, 2016) проводили сеансы транскраниальной электростимуляции.

Выделена также контрольная группа, в которую вошли 10 условно здоровых.

#### *Критерии включения в исследование:*

– возраст 50–75 лет, коронарный анамнез не менее 2 лет, наличие дислипотеинемии;

– стабильная СН II–III ФК, верифицированная по характерному болевому синдрому, данным тредмил-теста.

- наличие правильного сердечного ритма.
- наличие информированного согласия больного на проведение исследования.

*Критерии исключения из исследования:*

- опухоли ГМ, психические заболевания, эпилепсия, повреждения кожи в местах наложения электродов;
- наличие сложных нарушений ритма сердца, ИМ в анамнезе, СД, состояние после оперативного лечения (аорто-коронарное шунтирование);
- наличие ГБ 3 степени, при которой на фоне лечения у больного АД не достигает целевых значений, ХСН III–IV ФК (NYHA)
- отсутствие информированного согласия больного на исследования.

В 1 группу – сравнения было включено 30 пациентов, из которых 19 женщин (63 %) и 11 мужчин (37 %). Средний возраст пациентов в группе составил  $62,18 \pm 6,23$  года (таблица 2.1). Средняя продолжительность заболевания у пациентов этой группы составила  $4,34 \pm 1,38$  года.

Основным показателем, характеризующим систолическую функцию ЛЖ, является фракция выброса (ФВ) ЛЖ, которая составила в данной группе  $50,18 \pm 3,65$  %, что соответствовало незначительным изменениям данного показателя (при норме ФВ ЛЖ 55 % и более) (Воробьев А.С, Зимина В.Ю., 2015). Уровень АДср. в группе составлял  $165,5 \pm 10,28/96 \pm 4,76$  мм рт. ст., ЧСС ср.  $79,7 \pm 2,47$  уд/мин.

Уровень БОФ составлял: СРБ –  $6,68 \pm 1,08$  мг/мл, ФБ –  $3,7 \pm 0,33$  г/л. Уровень общего ХС составил в среднем по 1 группе  $5,38 \pm 0,26$  ммоль/л (при норме не более 5 ммоль/л).

Среднее содержание лейкоцитов, по данным общего анализа крови (ОАК), в группе было  $7,92 \pm 0,97$  Г/л (при норме 4,00–9,00 Г/л) (таблица 2.1).

У всех пациентов данной группы, для исключения признаков некроза миокарда, определяли уровень тропонина Т (у всех отрицательный результат) (таблица 2.1).

**Таблица 2.1** – Характеристика пациентов 1 группы при поступлении в стационар

Стандартная терапия стенокардии по протоколу (Клинические рекомендации. Стабильная ишемическая болезнь сердца, 2016)	
Количество пациентов	n = 30
Пол	63 % – женщины (19 чел) 37 % – мужчины (11 чел)
Средний возраст, годы	62,18 ± 6,23
Анамнез ИБС, годы	4,34 ± 1,38
ФВ ЛЖ (%)	50,18 ± 3,65
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	32,63 ± 2,10
АД ср. (САД/ДАД), мм рт. ст.	165,5 ± 10,28/96 ± 4,76
ЧСС ср., уд/мин	79,7 ± 2,47
СРБ, мг/л	6,68 ± 1,08
Общий ХС, ммоль/л	5,38 ± 0,26
ФБ, г/л	3,7 ± 0,33
Лейкоциты, Г/л	7,92 ± 0,97
Тропонин Т, нг/мл	отрицательный

Пациентам 1 группы проводилась стандартная терапия стенокардии, согласно действующим на сегодняшний день рекомендациям (Клинические рекомендации. Стабильная ишемическая болезнь сердца, 2016). Период наблюдения составил 1–8 сутки.

Группу 2 – основную (n = 30) составили пациенты со ССН, которым в комплексе со стандартной терапией согласно рекомендациям (Клинические рекомендации. Стабильная ишемическая болезнь сердца, 2016), проводили курс транскраниальной электростимуляции по 40 минут в течение 8 суток, начиная с 1 дня нахождения в стационаре. В эту группу включено 30 пациентов, из которых 17 мужчин (57 %) и 13 женщин (43 %). Средний возраст пациентов в группе составил 65,71 ± 10,68 лет. Средняя продолжительность заболевания ИБС в группе составила 5,19 ± 1,48 лет (таблица 2.2).

**Таблица 2.2** – Характеристика пациентов 2 группы при поступлении в стационар

Стандартная терапия стенокардии по протоколу (Клинические рекомендации. Стабильная ишемическая болезнь сердца, 2016) + транскраниальная электростимуляция	
Количество пациентов	n=30
Пол	57 % – мужчины (17 чел) 43 % – женщины (13 чел)
Средний возраст, годы	65,71 ± 10,68
Анамнез ИБС, годы	5,19 ± 1,48
ФВ ЛЖ (%)	53,00 ± 1,02
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	33,69 ± 1,99
АДср. (САД/ДАД), мм рт. ст.	173,57 ± 8,02/97,85 ± 3,80
ЧСС ср., уд/мин	78,57 ± 2,48
СРБ, мг/л	7,85 ± 2,21
Общий ХС, ммоль/л	5,8 ± 0,28
ФБ, г/л	3,87 ± 0,30
Лейкоциты, Г/л	7,53 ± 0,52
Тропонин Т, нг/мл	отрицательный

ФВ ЛЖ во 2 группе составила в среднем  $53,00 \pm 1,02$  %, что соответствовало незначительным изменениям данного показателя и было сопоставимо с данными показателями пациентов 1 группы (норма ФВ ЛЖ 55 % и более) (Воробьев А.С, Зимина В.Ю., 2015). Уровень АДср (САД/ДАД) в группе составлял  $173,57 \pm 8,02/97,85 \pm 3,80$  мм рт. ст., ЧСС ср.  $78,57 \pm 2,48$  уд/мин.

Уровень БОФ: СРБ –  $7,85 \pm 2,21$  мг/мл, ФБ –  $3,87 \pm 0,30$  г/л. Уровень общего ХС составил  $5,8 \pm 0,28$  ммоль/л в среднем по группе.

Среднее содержание лейкоцитов крови в группе по данным ОАК –  $7,53 \pm 0,52$  Г/л (норма 4,00–9,00 Г/л), что сопоставимо с аналогичными показателями, полученными у пациентов 1 группы.

Кроме того, у всех пациентов основной группы, для исключения признаков некроза миокарда, определяли содержание кардиоспецифического

белка – тропонина Т (результат отрицательный) (Вялов С.С., 2013; Камышников В.С., 2014).

Всем пациентам 2 группы проводилась стандартная терапия стенокардии, согласно действующим на сегодняшний день рекомендациям (Клинические рекомендации. Стабильная ишемическая болезнь сердца, 2016) и одновременно курс транскраниальной электростимуляции по 40 минут в течение 8 суток, начиная с 1 суток нахождения в стационаре. Период наблюдения составил с 1 по 8 сутки.

Количество мужчин и женщин в обеих группах было сопоставимо, статистически значимых отличий по возрасту не выявлено ( $p > 0,05$ ). Обе группы были сопоставимы по длительности заболевания ИБС, функциональному классу СН, ФВ ЛЖ, индексу массы тела, АДср. и ЧСС ср., исходному уровню СРБ и ФБ, общему ХС. Содержание лейкоцитов в ОАК, не выходило за пределы нормативных значений, и было сопоставимо в обеих группах.

Каждому больному разъяснены цели и задачи клинических исследований и предоставлялось на подпись «Информированное согласие пациента».

## **2.2. Методы исследования пациентов со стабильной стенокардией напряжения (Клинические рекомендации. Стабильная ишемическая болезнь сердца, 2016)**

1. Сбор анамнеза, анализ документации, оценка КЖ.
2. Физикальный осмотр.
3. Регистрация 12-канальной ЭКГ в покое.
4. Регистрация 12-канальной ЭКГ во время или сразу после приступа болей в грудной клетке.
5. Рентгенография грудной клетки при подозрении на недостаточность кровообращения.

6. Рентгенография грудной клетки при нетипичных симптомах и при подозрении на болезни легких.

7. Эхокардиография трансторакальная: 1) для исключения некоронарных причин; 2) для оценки локальной сократимости миокарда; 3) для оценки фракции выброса ЛЖ с целью стратификации риска; 4) для оценки диастолической функции ЛЖ.

8. Амбулаторное мониторирование ЭКГ при подозрении на сопутствующую пароксизмальную аритмию.

9. Амбулаторное мониторирование ЭКГ при подозрении на вазоспастическую стенокардию.

10. Ультразвуковое исследование сонных артерий для выявления внекардиального атеросклероза (утолщение стенок, атеросклеротические бляшки) у лиц с подозрением на ИБС.

11. ОАК с определением уровня гемоглобина и лейкоцитарной формулы.

12. Скрининг на СД 2 типа. При неинформативности – тест толерантности к глюкозе.

13. Уровень креатинина плазмы для расчета клиренса креатинина с целью оценки почечной функции.

14. Липидный спектр крови натощак.

15. При подозрении на заболевания щитовидной железы – лабораторное исследование функции щитовидной железы

16. У лиц, недавно начавших принимать статины, исследование функции печени.

17. У лиц, предъявляющих жалобы на симптомы миопатии на фоне приема статинов, активность креатинфосфокиназы крови.

18. При подозрении на СН – уровни мозгового натрий-уретического пептида / концевого натрий-уретического пептида крови.

19. В рамках нашего исследования определяли уровни СРБ, ФБ, цитокинов (ИЛ-1,-6,-4,-10), кортизола, АКТГ,  $\beta$ -эндорфина (Кишкун А.А., 2014).

Диагностические критерии ССН (Окороков А.Н., 2014).

1. Соответствие боли в области сердца следующим критериям:

- характер боли – приступообразная, сжимающая, давящая;
- локализация – загрудинная или по левому краю грудины;
- четкая связь с физической или психоэмоциональной нагрузкой и быстрое прекращение боли (в течение 3–5 мин после прекращения нагрузки);
- длительность боли не дольше 15–20 мин;
- быстрый (в течение 3–5 мин) и полный купирующий эффект нитроглицерина;
- стереотипность боли.

2. Выявление электрокардиографических признаков ишемии миокарда (подъем или депрессия сегмента S-T), часто удается выявить только во время ангинозного приступа, но в межприступном периоде изменения на ЭКГ могут отсутствовать.

3. Данные суточного электрокардиографического мониторинга, когда удается записать ЭКГ во время эпизодов ишемии, проведении нагрузочных проб, при которых постепенно увеличивается работа сердца и повышается потребность миокарда в кислороде.

4. Содержание в крови кардиоспецифических ферментов (лактатдегидрогеназа-1, креатинфосфокиназа-МВ, аспаратаминотрансфераза) и тропонина в пределах нормы.

При постановке диагноза стенокардии руководствовались Международной статистической классификацией болезней (десятый пересмотр; МКБ-10,1992; русский перевод – 1995), рекомендациями экспертов ВОЗ, 1998.

### **2.2.1. Методика забора крови**

Биохимические исследования проводились в 1 сутки и на 8 сутки пребывания в стационаре. Забор крови у пациентов проводился натощак, в утренние часы. Кровь в объеме 4 мл набирали из кубитальной вены в пластиковые вакуумные пробирки «Vacuette» с пробкой содержащие EDTA. Далее образцы центрифугировали на центрифуге ОП-12 (Россия) в течение 15 минут со скоростью 1500 об/мин. Полученную плазму крови помещали в эпиндорфы и замораживали при температуре – 20 °С.

Иммуноферментный анализ (ИФА) проводили на базе ЦНИЛ отдела клинической экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Количественное определение уровня интерлейкинов и кортизола в плазме крови проводили с помощью набора для иммуноферментного определения интерлейкинов и кортизола в плазме крови человека (ЗАО «Вектор-Бест», Россия, Новосибирск). Количественное определение уровня АКТГ в плазме крови проводили иммуноферментным методом с помощью набора «DRG International Inc. ACTH ELISA» (США). Уровень  $\beta$ -эндорфина в плазме крови определяли методом ИФА с помощью набора «Uscn Life Science Inc.» (США).

### **2.2.2. Методика определения уровня интерлейкина-1 $\beta$ в плазме крови**

Количественное определение уровня ИЛ-1 $\beta$  в плазме крови проводили иммуноферментным методом с помощью набора «Вектор-Бест» (Новосибирск).

Набор представляет собой комплект, основным реагентом которого являются моноклональные антитела к ИЛ-1 $\beta$ , сорбированные на поверхности лунок разборного полистирольного планшета, конъюгаты поликлональных антител с биотином и калибровочные образцы, содержащие ИЛ-1 $\beta$  в известных концентрациях.

На 1 стадии анализа исследуемые и контрольные образцы инкубировали в лунках с иммобилизованными антителами. ИЛ-1 $\beta$ , имеющийся в образцах, связывался с иммобилизованными антителами. Удаление не связавшегося материала проводили отмывкой фосфатно-солевым буферным раствором с твином. Связавшиеся молекулы ИЛ-1 $\beta$  взаимодействовали с конъюгатом № 1 (антитела с биотином). Не связавшийся конъюгат № 1 удаляли отмывкой. На 3 стадии анализа связавшийся конъюгат № 1 взаимодействует при инкубации с конъюгатом № 2 (стрептавидин с пероксидазой хрена). Количество связавшегося после 3 отмывки конъюгата № 2 определяли цветной реакцией с использованием субстрата пероксидазы хрена – H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> и хромогена – тетраметилбензидина.

Останавливали реакцию добавлением раствора стоп-реактанта – 0,1N HCl и измеряли оптическую плотность растворов в лунках при длине волны 450 нм. Интенсивность окрашивания раствора в лунке пропорциональна количеству содержащегося в образце ИЛ-1 $\beta$ . Все этапы реакции проходили в термостатируемых условиях на шейкерах-инкубаторах ST-3 (Латвия), учет реакции, построение калибровочных графиков и определение концентрации аналитов проводили на фотометре вертикального сканирования «ANTHOS 2010» (Австрия) с помощью программного обеспечения Auswerte-Software anthos labtec, версия 2.3.0.7.

### **2.2.3. Методика определения уровня интерлейкина-6 в плазме крови**

Количественное определение уровня ИЛ-6 в плазме крови проводили методом ИФА с помощью набора «Вектор-Бест» (Новосибирск).

Набор представляет собой комплект, основным реагентом которого являются моноклональные антитела к ИЛ-6, сорбированные на поверхности лунок разборного полистирольного планшета, конъюгаты поликлональных антител с биотином и калибровочные образцы, содержащие ИЛ-6 в известных концентрациях.

На 1 стадии анализа исследуемые и контрольные образцы инкубировали в лунках с иммобилизованными антителами. ИЛ-6, имеющийся в образцах, связывался с иммобилизованными антителами. Удаление не связавшегося материала проводили отмывкой фосфатно-солевым буферным раствором с твином. Связавшиеся молекулы ИЛ-6 взаимодействовали с конъюгатом № 1 (антитела с биотином). Не связавшийся конъюгат № 1 удаляли отмывкой. На 3 стадии анализа связавшийся конъюгат № 1 взаимодействует при инкубации с конъюгатом № 2 (стрептавидин с пероксидазой хрена). Количество связавшегося после третьей отмывки конъюгата № 2 определяли цветной реакцией с использованием субстрата пероксидазы хрена –  $H_2O_2$  и хромогена – тетраметилбензидина.

Останавливали реакцию добавлением раствора стоп-реагента – 0,1N HCl и измеряли оптическую плотность растворов в лунках при длине волны 450 нм. Интенсивность окрашивания раствора в лунке пропорциональна количеству содержащегося в образце ИЛ-6. Все этапы реакции проходили в термостатируемых условиях на шейкерах-инкубаторах ST-3 (Латвия), учет реакции, построение калибровочных графиков и определение концентрации аналитов проводили на фотометре вертикального сканирования «ANTHOS 2010» (Австрия) с помощью программного обеспечения Auswerte-Software anthos labtec, версия 2.3.0.7.

#### **2.2.4. Методика определения уровня интерлейкина-4 в плазме крови**

Количественное определение уровня ИЛ-4 в плазме крови проводили методом ИФА с помощью набора «Вектор-Бест» (Новосибирск). Набор представляет собой комплект, основным реагентом которого являются моноклональные антитела к ИЛ-4, сорбированные на поверхности лунок разборного полистирольного планшета, конъюгаты поликлональных антител с биотином и калибровочные образцы, содержащие ИЛ-4 в известных концентрациях.

На 1 стадии анализа исследуемые и контрольные образцы инкубировали в лунках с иммобилизованными антителами. ИЛ-4, имеющийся в образцах, связывался с иммобилизованными антителами. Удаление не связавшегося материала проводили отмывкой фосфатно-солевым буферным раствором с твином. Связавшиеся молекулы ИЛ-4 взаимодействовали с конъюгатом № 1 (антитела с биотином). Не связавшийся конъюгат № 1 удаляли отмывкой. На 3 стадии анализа связавшийся конъюгат № 1 взаимодействует при инкубации с конъюгатом № 2 (стрептавидин с пероксидазой хрена). Количество связавшегося после третьей отмывки конъюгата № 2 определяли цветной реакцией с использованием субстрата пероксидазы хрена –  $H_2O_2$  и хромогена – тетраметилбензидина.

Останавливали реакцию добавлением раствора стоп-реагента – 0,1N HCl и измеряли оптическую плотность растворов в лунках при длине волны 450 нм. Интенсивность окрашивания раствора в лунке пропорциональна количеству содержащегося в образце ИЛ-4. Все этапы реакции проходили в термостатируемых условиях на шейкерах-инкубаторах ST-3 (Латвия), учет реакции, построение калибровочных графиков и определение концентрации аналитов проводили на фотометре вертикального сканирования «ANTHOS 2010» (Австрия) с помощью программного обеспечения Auswerte-Software anthos labtec, версия 2.3.0.7.

### **2.2.5. Методика определения уровня интерлейкина-10 в плазме крови**

Количественное определение уровня ИЛ-10 в плазме крови проводили методом ИФА с помощью набора «Вектор-Бест» (Новосибирск). Набор представляет собой комплект, основным реагентом которого являются моноклональные антитела к ИЛ-10, сорбированные на поверхности лунок разборного полистирольного планшета, конъюгаты поликлональных антител с биотином и калибровочные образцы, содержащие ИЛ-10 в известных концентрациях.

На 1 стадии анализа исследуемые и контрольные образцы инкубировали в лунках с иммобилизованными антителами. ИЛ-10, имеющийся в образцах, связывался с иммобилизованными антителами. Удаление не связавшегося материала проводили отмывкой фосфатно-солевым буферным раствором с твином. Связавшиеся молекулы ИЛ-10 взаимодействовали с конъюгатом № 1 (антитела с биотином). Не связавшийся конъюгат № 1 удаляли отмывкой. На 3 стадии анализа связавшийся конъюгат № 1 взаимодействует при инкубации с конъюгатом № 2 (стрептавидин с пероксидазой хрена). Количество связавшегося после третьей отмывки конъюгата № 2 определяли цветной реакцией с использованием субстрата пероксидазы хрена –  $H_2O_2$  и хромогена – тетраметилбензидина.

Останавливали реакцию добавлением раствора стоп-реактива – 0,1N HCl и измеряли оптическую плотность растворов в лунках при длине волны 450 нм. Интенсивность окрашивания раствора в лунке пропорциональна количеству содержащегося в образце ИЛ-10. Все этапы реакции проходили в термостатируемых условиях на шейкерах-инкубаторах ST-3 (Латвия), учет реакции, построение калибровочных графиков и определение концентрации аналитов проводили на фотометре вертикального сканирования «ANTHOS 2010» (Австрия) с помощью программного обеспечения Auswerte-Software anthos labtec, версия 2.3.0.7.

#### **2.2.6. Методика определения уровня адренокортикотропного гормона в плазме крови**

Количественное определение уровня АКТГ в плазме крови проводили методом ИФА с помощью набора «DRG International Inc. ACTH ELISA» (США).

Набор представляет собой комплект, основным реагентом которого являются моноклональные антитела к АКТГ, сорбированные на поверхности лунок разборного полистирольного планшета, конъюгаты поликлональных

антител с биотином и калибровочные образцы, содержащие АКТГ в известных концентрациях.

На 1 стадии анализа исследуемые и контрольные образцы инкубировали в лунках с иммобилизованными антителами. АКТГ, имеющийся в образцах, связывался с иммобилизованными антителами. Удаление не связавшегося материала проводили отмывкой фосфатно-солевым буферным раствором с твином. Связавшиеся молекулы АКТГ взаимодействовали с конъюгатом №1 (антитела с биотином). Не связавшийся конъюгат № 1 удаляли отмывкой. На 3 стадии анализа связавшийся конъюгат № 1 взаимодействует при инкубации с конъюгатом № 2 (стрептавидин с пероксидазой хрена). Количество связавшегося после 3 отмывки конъюгата № 2 определяли цветной реакцией с использованием субстрата пероксидазы хрена –  $H_2O_2$  и хромогена – тетраметилбензидина.

Останавливали реакцию добавлением раствора стоп-реактива – 0,1N HCl и измеряли оптическую плотность растворов в лунках при длине волны 450 нм. Интенсивность окрашивания раствора в лунке пропорциональна количеству содержащегося в образце АКТГ. Все этапы реакции проходили в термостатируемых условиях на шейкерах-инкубаторах ST-3 (Латвия), учет реакции, построение калибровочных графиков и определение концентрации аналитов проводили на фотометре вертикального сканирования «ANTHOS 2010» (Австрия) с помощью программного обеспечения Auswerte-Software anthos labtec, версия 2.3.0.7.

### **2.2.7. Методика определения уровня кортизола в плазме крови**

Количественное определение уровня кортизола в плазме крови проводили методом ИФА с помощью набора «Вектор-Бест» (Новосибирск).

Набор представляет собой комплект, основным реагентом которого являются моноклональные антитела к кортизолу, сорбированные на поверхности лунок разборного полистирольного планшета, конъюгаты

поликлональных антител с биотином и калибровочные образцы, содержащие кортизол в известных концентрациях.

На 1 стадии анализа исследуемые и контрольные образцы инкубировали в лунках с иммобилизованными антителами. Кортизол, имеющийся в образцах, связывался с иммобилизованными антителами. Удаление не связавшегося материала проводили отмывкой фосфатно-солевым буферным раствором с твином. Связавшиеся молекулы кортизола взаимодействовали с конъюгатом № 1 (антитела с биотином). Не связавшийся конъюгат № 1 удаляли отмывкой. На 3 стадии анализа связавшийся конъюгат № 1 взаимодействует при инкубации с конъюгатом № 2 (стрептавидин с пероксидазой хрена). Количество связавшегося после третьей отмывки конъюгата № 2 определяли цветной реакцией с использованием субстрата пероксидазы хрена –  $H_2O_2$  и хромогена – тетраметилбензидина.

Останавливали реакцию добавлением раствора стоп-реактива – 0,1N HCl и измеряли оптическую плотность растворов в лунках при длине волны 450 нм. Интенсивность окрашивания раствора в лунке пропорциональна количеству содержащегося в образце кортизола. Все этапы реакции проходили в термостатируемых условиях на шейкерах-инкубаторах ST-3 (Латвия), учет реакции, построение калибровочных графиков и определение концентрации аналитов проводили на фотометре вертикального сканирования «ANTHOS 2010» (Австрия) с помощью программного обеспечения Auswerte-Software anthos labtec, версия 2.3.0.7.

#### **2.2.8. Методика определения уровня $\beta$ -эндорфина в плазме крови**

Количественное определение уровня  $\beta$ -эндорфина в плазме крови проводили иммуноферментным методом с помощью набора «Usen Life Science Inc.» (США).

Набор представляет собой комплект, основным реагентом которого являются моноклональные антитела к  $\beta$ -эндорфину, сорбированные на

поверхности лунок разборного полистирольного планшета, конъюгаты поликлональных антител с биотином и калибровочные образцы, содержащие  $\beta$ -эндорфин в известных концентрациях.

На 1 стадии анализа исследуемые и контрольные образцы инкубировали в лунках с иммобилизованными антителами.  $\beta$ -эндорфин, имеющийся в образцах, связывался с иммобилизованными антителами. Удаление не связавшегося материала проводили отмывкой фосфатно-солевым буферным раствором с твином. Связавшиеся молекулы  $\beta$ -эндорфина взаимодействовали с конъюгатом № 1 (антитела с биотином). Не связавшийся конъюгат № 1 удаляли отмывкой. На 3 стадии анализа связавшийся конъюгат № 1 взаимодействует при инкубации с конъюгатом № 2 (стрептавидин с пероксидазой хрена). Количество связавшегося после 3 отмывки конъюгата № 2 определяли цветной реакцией с использованием субстрата пероксидазы хрена –  $H_2O_2$  и хромогена – тетраметилбензидина. Останавливали реакцию добавлением раствора стоп-реагента – 0,1N HCl и измеряли оптическую плотность растворов в лунках при длине волны 450 нм. Интенсивность окрашивания раствора в лунке пропорциональна количеству содержащегося в образце  $\beta$ -эндорфина. Все этапы реакции проходили в термостатируемых условиях на шейкерах-инкубаторах ST-3 (Латвия), учет реакции, построение калибровочных графиков и определение концентрации аналитов проводили на фотометре вертикального сканирования «ANTHOS 2010» (Австрия) с помощью программного обеспечения Auswerte-Software anthos labtec, версия 2.3.0.7.

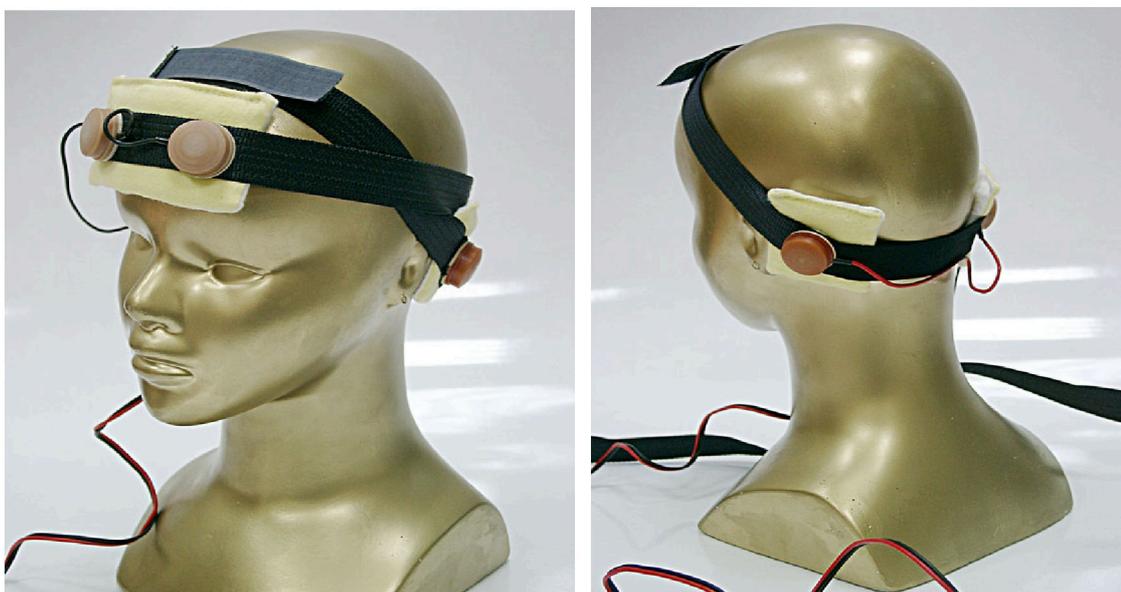
### **2.2.9. Методика проведения транскраниальной электростимуляции**

Пациентам 2 группы (n = 30), дополнительно к стандартному лечению согласно рекомендациям, проводили курс транскраниальной электростимуляции импульсным электростимулятором «ТРАНСАИР-03» (ООО «Центр транскраниальной электростимуляции», г. Санкт-Петербург) в анальгетическом режиме (рисунок 2.1).



**Рисунок 2.1** – Аппарат транскраниальной электростимуляции «Трансаир-03»

Аппарат «ТРАНСАИР-03» осуществляет стимуляцию прямоугольными импульсами электрического тока фиксированной частоты и длительности (рисунок 2.1). Расположение электродов фронто-мастоидальное, то есть катод помещен на лоб в надбровной области, а сведенный анод – на сосцевидные отростки (рисунок 2.2).



**Рисунок 2.2** – Фронто-мастоидальное расположение электродов при транскраниальной электростимуляции

Общие методические положения:

– пациент находился в удобном положении, предпочтительно лежа на спине с приподнятым головным концом или сидя;

- прокладки под электродами обильно смачивались теплой водопроводной водой;

- увеличение тока в процессе процедуры производили плавно и постепенно под постоянным контролем ощущений пациента;

- во время процедуры, как правило, происходит быстрая адаптация к действию электрического тока, и пациент перестает его ощущать. За период проведения процедуры постепенно увеличивали силу тока;

- количество процедур на курс лечения составляло 8, с 1 суток нахождения в стационаре;

- после окончания процедуры в течение 15–20 минут пациенты отдыхали в удобном положении лежа или сидя.

Сеансы транскраниальной электростимуляции в режиме биполярного импульсного тока осуществляли ежедневно в дневные часы в течение 8 дней, с 1 дня нахождения в стационаре.

Под электроды укладывали прокладки из 16 слоев белой фланели, которые смачивались теплой водопроводной водой. Во избежание неприятных ощущений в месте локализации электродов до их наложения с пациента снимали с головы и шеи все металлические предметы. Кожу лба предварительно протирали салфеткой смоченной водопроводной водой.

Сеансы транскраниальной электростимуляции проводили в режиме биполярного импульсного тока. Силу тока подбирали индивидуально (от 1 до 2,4 мА). Постоянными оставались частота (77 Гц) и длительность прямоугольных импульсов (3,5–4 мс) (Лебедев В.П. и др., 2009). Забор крови у пациентов проводился на 1 и 8 сутки после поступления.

Противопоказания к проведению транскраниальной электростимуляции:

- судорожные состояния, эпилепсия;
- острые инфекционные поражения ЦНС, опухоли ГМ;
- ГБ 3 ст., в период гипертонических кризов;
- острые психические расстройства;

- мерцательная аритмия и наличие имплантированного кардиостимулятора;
- повреждения кожи в местах наложения электродов;
- отсутствие информированного согласия на проведение процедуры.

### **2.3. Статистическая обработка данных**

Статистическую обработку полученных данных осуществляли методами непараметрической статистики с помощью программы «Statistica 6.0 for Windows» фирмы «Stat Soft, Inc.» и «Microsoft Office Excel 2010».

Результаты, полученные после статистической обработки, выражали в виде средних значений ( $M$ ) и ошибки среднего ( $m$ ). Сравнение зависимых выборок проводилось по непараметрическому критерию Вилкоксона, независимых – непараметрическим критерием Манна-Уитни с установлением уровня значимости  $*p \leq 0,05$  и  $**p \leq 0,01$ .

### ГЛАВА 3.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Для определения эффективности лечения проводилась оценка динамики цитокинового (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10) и гормонального статуса (АКТГ, кортизол,  $\beta$ -эндорфины) плазмы крови, а также оценка динамики клинических проявлений, АД и показателей ЭКГ и ЧСС у пациентов со ССН II–III ФК.

До основного исследования проводилась оценка цитокинового статуса плазмы крови у 10 условно здоровых, сопоставимых по основным параметрам с набранными группами, у которых, по результатам многочисленных исследований, включая лабораторные и инструментальные, не было выявлено патологии внутренних органов. Данные их цитокинового профиля представлены в таблице 3.1.

**Таблица 3.1** – Содержание цитокинов в плазме крови условно здоровых, (M  $\pm$  m)

Цитокин (плазма крови), пг/мл	Содержание у условно здоровых (n = 10), M $\pm$ m
ИЛ-1 $\beta$	0,3 $\pm$ 0,02
ИЛ-6	1,4 $\pm$ 0,28
ИЛ-4	1,5 $\pm$ 0,90
ИЛ-10	1,5 $\pm$ 0,28

#### **3.1. Динамика уровня провоспалительных цитокинов при лечении стабильной стенокардии напряжения II–III функционального класса**

В зависимости от воздействия на течение воспалительного процесса цитокины условно подразделяют на две группы – провоспалительные (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ) и противовоспалительные (ИЛ-4, ИЛ-10) (Ковальчук Л.В. и др., 2014).

Провоспалительные цитокины – хорошо изученный класс биологически активных веществ, оказывающих иммунорегуляторное и провоспалительное действие. К основным изучаемым провоспалительным цитокинам относились ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6.

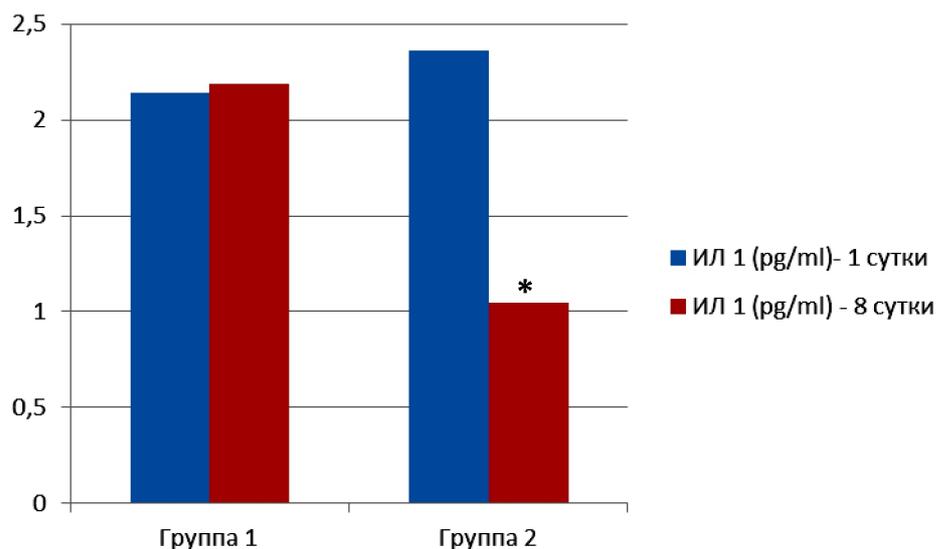
Провоспалительные цитокины оказывают отрицательное инотропное действие, вызывают ремоделирование сердечной мышцы (необратимую дилатацию полостей и гипертрофию КМЦ), нарушение эндотелийзависимой дилатации артериол, усиление процесса апоптоза КМЦ (Васюк Ю.А. и др., 2006; Насонов Е.Л., Елисеев М.С., 2016).

Возникающее вслед за повреждением миокарда падение сердечного выброса стимулирует экстрамиокардиальную продукцию медиаторов. В развитии иммуновоспалительной активации участвуют компоненты гуморального и клеточного иммунитета. Кроме того, функция сердца, по видимому, может изменяться не только в связи с повреждением КМЦ, но и изменением активности кардиофибробластов. Кардиофибробласты обеспечивают физиологическое постстрессовое ремоделирование (Волкова И.И., 2010).

В эксперименте подтверждено участие провоспалительных цитокинов в развитии хронического воспаления у пациентов с ИБС (Мухаметова Э.Т. и др., 2013).

При поступлении в стационар у пациентов 1 группы отмечено статистически значимое ( $p \leq 0,01$ ) повышение содержания ИЛ-1 $\beta$  до  $2,14 \pm 0,87$  пг/мл (при норме  $0,3 \pm 0,02$  пг/мл) т.е. в 7,1 раза (рисунок 3.1).

По данным литературы нарушение КК, сопровождающееся ишемией миокарда, приводит к повышению содержания ИЛ-1 $\beta$  в крови (Кузьмин А.Г. и др., 2012). При этом выраженность экспрессии ИЛ-1 $\beta$  зависит от тяжести течения стенокардии и наиболее значима при стенокардии IV ФК (Закирова, Н.Э. и др., 2007).



**Рисунок 3.1** – Динамика уровня ИЛ-1 $\beta$  в группах пациентов со ССН II–III ФК при стандартном лечении стенокардии (1 группа) и при добавлении к стандартному лечению транскраниальной электростимуляции (2 группа).

ИЛ-1 $\beta$  принимает активное участие в развитии атеросклероза и определяет клиническое течение ИБС, что, обусловлено его влиянием на функции эндотелия и систему свертывания крови, способностью индуцировать синтез провоспалительных цитокинов и экспрессию адгезивных молекул, стимулировать прокоагулянтную активность и воздействовать на метаболизм липидов (Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., 2008; Кузьмин А.Г. и др., 2012).

На 8 сутки стандартной терапии ССН уровень ИЛ-1 $\beta$  у пациентов этой группы составлял  $2,19 \pm 0,68$  пг/мл.

Таким образом, за период лечения у пациентов 1 группы, получавших только стандартное лечение ССН, статистически значимых изменений уровня ИЛ-1 $\beta$  в крови не происходило (рисунок 3.1).

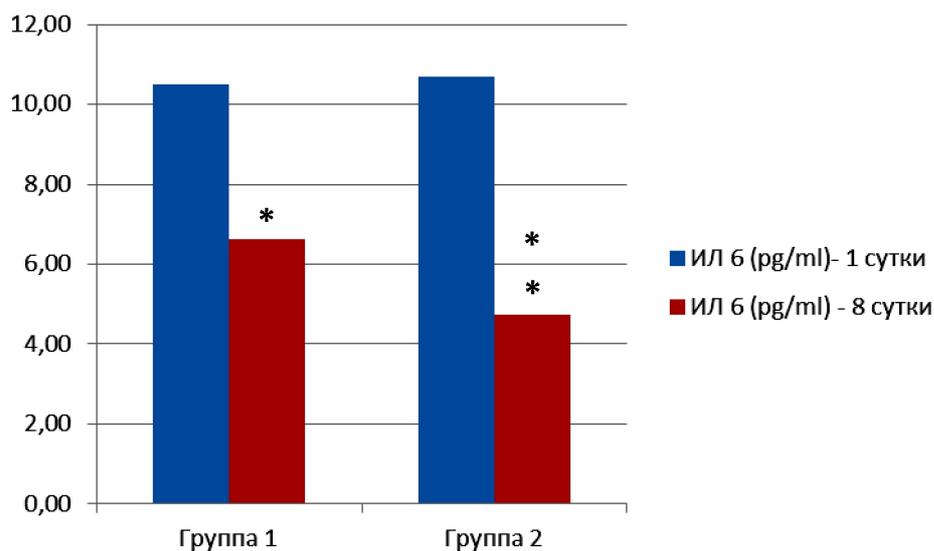
Во 2 группе пациентов при поступлении в стационар уровень ИЛ-1 $\beta$  составлял  $2,36 \pm 1,05$  пг/мл, что было статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) в 7,9 раза выше по отношению к условно здоровым и было сопоставимо с его содержанием у пациентов 1 группы.

На 8 сутки наблюдения его содержание статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) снизилось до  $1,05 \pm 0,07$  пг/мл, т.е. в 2,3 раза (рисунок 3.1). Однако

оставалось в 3,4 раза выше контрольной величины (таблица 3.1). Полной нормализации уровня ИЛ-1 $\beta$  не происходило, так как этот цитокин обладает плейотропными эффектами.

Таким образом, применение транскраниальной электростимуляции вместе с терапией по стандарту способствовало статистически значимому ( $p \leq 0,01$ ) снижению уровня ИЛ-1 $\beta$  в 2,3 раза по отношению к 1 суткам у пациентов этой группы.

Содержание ИЛ-6 в плазме крови у пациентов 1 группы при поступлении в стационар составило  $10,51 \pm 1,88$  пг/мл (при норме  $1,4 \pm 0,28$  пг/мл). Это статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) выше нормы в 7,5 раз (рисунок 3.2).



**Рисунок 3.2** – Динамика уровня ИЛ-6 в группах пациентов со ССН II–III ФК при стандартном лечении стенокардии (1 группа) и при добавлении к стандартному лечению транскраниальной электростимуляции (2 группа)

По данным литературы ИЛ-6 играет важную роль в развитии системного воспаления. Он является главным активатором синтеза БОФ в печени. С помощью ИЛ-6 активируются эндотелиоциты, моноциты и запускаются прокоагулянтные реакции (Палеев Ф.Н. и др., 2010). Он является предиктором развития клинических проявлений атеросклеротического поражения сосудов у здоровых лиц без признаков

заболевания (Палеев Ф.Н. и др., 2010). Исследователи подтверждают главную роль ИЛ-6 в дестабилизации АСБ (Федулаев Ю.Н. и др., 2014).

Высокий уровень ИЛ-6 способствует развитию левожелудочковой дисфункции вплоть до развития СН (Васюк Ю. А. и др., 2006; Борисенко В.Г., 2009; Губарева Е.А., 2009). В исследованиях *in vitro* установлено, что значительное повышение уровня ИЛ-6 сопровождается снижением контрактильной функции миоцитов (Кузьмин А.Г. и др., 2012).

На 8 сутки наблюдения за пациентами 1 группы уровень ИЛ-6 в крови статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) снизился в 1,6 раза и составил  $6,62 \pm 2,64$  пг/мл. Однако он статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) оставался в 4,7 раза выше нормы.

Во 2 группе пациентов при поступлении в стационар уровень ИЛ-6 составил  $10,68 \pm 6,83$  пг/мл, что было статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) выше, в 7,6 раза, по отношению к условно здоровым.

К 8 суткам наблюдения за пациентами этой группы его содержание статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) снижалось в 2,2 раза по отношению к 1 суткам и составляло  $4,75 \pm 1,87$  пг/мл. Однако оставалось статистически значимо выше в 3,4 раза по отношению к контролю ( $1,4 \pm 0,28$  пг/мл) (рисунок 3.2). В сравнении между 1 и 2 группами снижение этого цитокина на 8 сутки у пациентов 2 группы было статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ).

ИЛ-6 также обладает плеiotропностью, вероятно, поэтому он не возвращается к показателям условно здоровых.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что транскраниальная электростимуляция позволяет снизить степень активности системного воспалительного ответа при стенокардии более значительно, чем только стандартное лечение. Это позволяет снизить выраженность дальнейшего повреждения, происходящего при высокой активности провоспалительных цитокинов.

Итак, при стандартном лечении пациентов 1 группы со ССН II–III ФК не отмечено нормализации уровня провоспалительного цитокина ИЛ-1 $\beta$  и

имело место не выраженное снижение уровня ИЛ-6, поэтому, включение транскраниальной электростимуляции в комбинированное лечение пациентов со ССН II–III ФК целесообразно, так как это позволяет снизить степень активности системного воспалительного ответа.

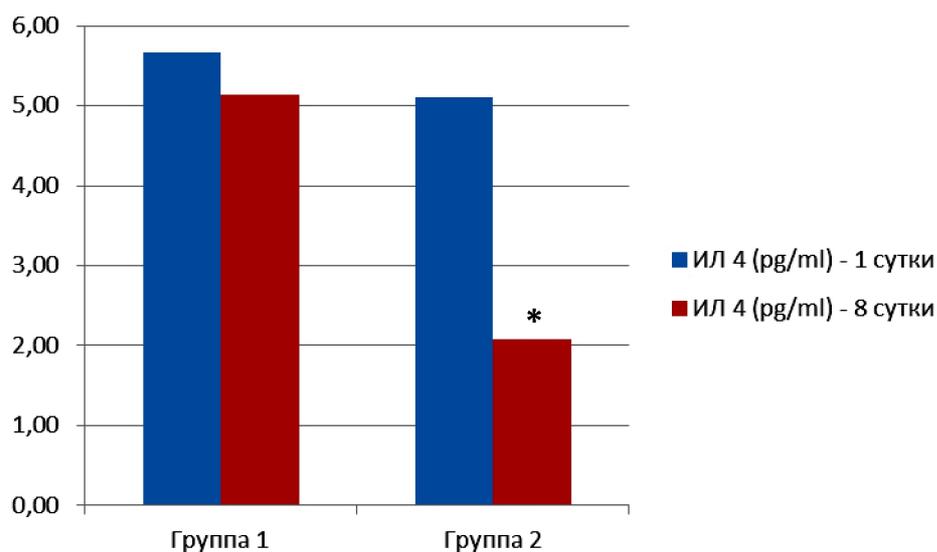
### **3.2. Динамика уровня противовоспалительных цитокинов при лечении стабильной стенокардии напряжения II–III функционального класса**

Противовоспалительные цитокины (ИЛ-4, ИЛ-10) угнетают секрецию провоспалительных цитокинов, подавляют активность МФ, уменьшают экспрессию молекул адгезии и снижают цитотоксичность (Кухарчук В.В. и др., 2007; Нехай Ф.А., 2016; Байкова Е.Е., 2017; Занин С.А., 2017).

ИЛ-4 является стимулятором гуморального звена ИО, играет роль в торможении реакций клеточного ИО, осуществляя это путем прямого подавления иммунологических реакций, вызываемых цитокинами Т-хелперов 1 (ИФ- $\gamma$ , ИЛ-2, ФНО- $\alpha$ ) (Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., 2008).

Содержание ИЛ-4 в плазме крови пациентов 1 группы при поступлении в стационар составило  $5,66 \pm 1,25$  пг/мл (при норме  $1,5 \pm 0,90$  пг/мл), что статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) выше нормы в 3,8 раза (рисунок 3.3).

Согласно современным данным, у пациентов с ИБС наиболее высокий уровень ИЛ-4, в сравнении с контролем, выявлен при наличии стенокардии. Его высокое содержание в крови наблюдалось у пациентов при наличии стенокардии II–III ФК на фоне постинфарктного кардиосклероза в сравнении с группой пациентов со стенокардией II–III ФК без него (Прасолов А.В. и др., 2009). По мере нарастания ФК стенокардии содержание ИЛ-4 и ИЛ-10 снижается (Закирова Н.Э. и др., 2007). ИЛ-4 принимает участие в ограничении активности воспалительного ответа, регулируя, таким образом, тяжесть повреждения тканей. Повышение уровня ИЛ-4 у пациентов с ИБС, по-видимому, стабилизирует течение заболевания (Кузьмин А.Г. и др., 2012).



**Рисунок 3.3** – Динамика уровня ИЛ-4 в группах пациентов со ССН II–III ФК при стандартном лечении стенокардии (1 группа) и при добавлении к стандартному лечению транскраниальной электростимуляции (2 группа)

На 8 сутки стандартной терапии у пациентов 1 группы содержание ИЛ-4 статистически значимо не изменилось и составило  $5,13 \pm 1,40$  пг/мл, что было статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) выше (в 3,3 раза) по отношению к условно здоровым (рисунок 3.3). Это имело место на фоне отсутствия падения содержания провоспалительного цитокина ИЛ-1 $\beta$  и не выраженного снижения уровня ИЛ-6.

Степень активности АСБ определяется соотношением между содержанием про- и противовоспалительных цитокинов (Libby P. et al., 2009) которое, следовательно, влияет на течение ИБС.

У пациентов 2 группы на 1 сутки содержание ИЛ-4 составило  $5,10 \pm 1,04$  пг/мл, что было статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) выше (в 3,4 раза) по отношению к контролю. Статистически значимых отличий его уровня в сравнении с пациентами 1 группы не отмечено.

К 8 суткам наблюдения за пациентами уровень ИЛ-4 статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) снизился (в 2,5 раза) по отношению к 1 суткам и составил  $2,07 \pm 0,50$  пг/мл. Однако оставался статистически значимо выше в 1,4 раза по отношению к условно здоровым (рисунок 3.3). Это имело место на фоне

выраженного снижения содержания провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6.

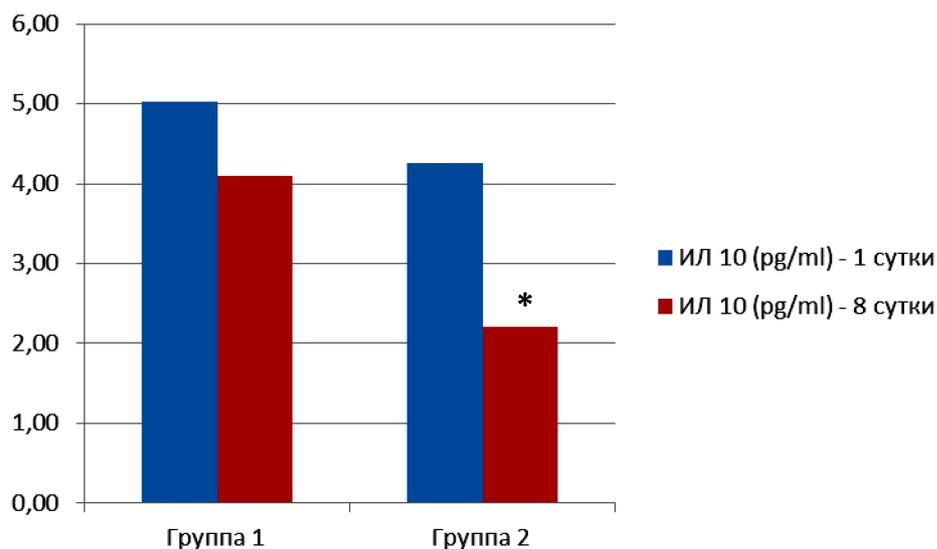
При дисбалансе между содержанием про- и противовоспалительных цитокинов с наличием гиперэкспрессии ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 усиливается ишемия миокарда и имеет место их кардиодепрессивное действие (Борисенко В.Г., 2009; Губарева Е.А., 2009). Таким образом, существенно меняется клиническое течение заболевания.

ИЛ-10 – один из наиболее чувствительных маркеров воспаления при ССЗ (Кузьмин А.Г. и др., 2012; Мухаметова Э.Т. и др., 2013). Он снижает секрецию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6), ограничивая чрезмерность ИО (Krishnamurthy P. et al., 2009).

У пациентов 1 группы уровень ИЛ-10 в плазме крови составил  $5,02 \pm 1,25$  пг/мл (при норме  $1,5 \pm 0,28$  пг/мл). Это было статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) выше в 3,3 раза в сравнении с контролем (рисунок 3.4).

Уровень ИЛ-10 в плазме крови пациентов с ИБС повышается. Наиболее высокое содержание ИЛ-10 отмечено у пациентов со ССН II–III ФК на фоне постинфарктного кардиосклероза в сравнении с группой пациентов со стенокардией II–III ФК без него (Прасолов А.В., Князева Л.А. и др., 2009). ИЛ-10 угнетает активность МФ, которые являются основными триггерами гиперкоагуляции, снижает повреждение и тромбоз АСБ (Кузьмин А.Г. и др., 2012). Однако при ССН IV ФК отмечено минимальное содержание ИЛ-4 и ИЛ-10, при максимально повышенном содержании провоспалительных цитокинов (Закирова Н.Э. и др., 2007; Борисенко В.Г., 2009; Губарева Е.А., 2009).

На 8 сутки наблюдения за пациентами содержание ИЛ-10 статистически значимо не изменилось и составило  $4,10 \pm 1,10$  пг/мл, что было в 2,7 раза выше, чем у условно здоровых. При этом содержании провоспалительных цитокинов оставалось повышенным (рисунок 3.4).



**Рисунок 3.4** – Динамика уровня ИЛ-10 в группах пациентов со ССН II–III ФК при стандартном лечении (1 группа) и при добавлении к стандартному лечению транскраниальной электростимуляции (2 группа)

Во 2 группе пациентов, которым, комбинировано со стандартным лечением, проводилась транскраниальная электростимуляция, уровень ИЛ-10 в день госпитализации составил  $4,26 \pm 0,91$  пг/мл, что было статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) выше (в 2,8 раза) по отношению к условно здоровым (рисунок 3.4).

В той же группе пациентов на 8 сутки наблюдения он статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) снизился в 1,9 раза: до  $2,21 \pm 0,24$  пг/мл (рисунок 3.4), хотя оставался выше в 1,5 раза контрольного уровня (рисунок 3.4). Повышенное содержание ИЛ-10, как основного противовоспалительного цитокина, обусловлено активностью провоспалительных интерлейкинов.

Итак, применение транскраниальной электростимуляции наряду с терапией согласно рекомендациям способствовало статистически значимому снижению уровня ИЛ-10 почти в 2,0 раза (наряду со снижением уровня ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6) по отношению к 1 суткам у пациентов этой группы.

Таким образом, при стандартном лечении пациентов 1 группы со СН II–III ФК статистически значимого снижения уровня противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10), на фоне повышенного содержания

провоспалительных цитокинов, не отмечено. Во 2 группе пациентов, при добавлении к стандартному лечению транскраниальной электростимуляции, уровень противоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) снизился, но сохранился выше, чем у условно здоровых, что ограничивало активность ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что транскраниальная электростимуляция позволяет уменьшить степень активности СВО при стенокардии более значительно, чем стандартное лечение, снижая дальнейшее повреждающее действие провоспалительных цитокинов.

Следовательно, целесообразно включение транскраниальной электростимуляции в стандартное лечение пациентов со ССН II–III ФК.

### **3.3. Динамика уровней адренокортикотропного гормона и кортизола при лечении стабильной стенокардии напряжения II–III функционального класса**

Нарушение КК является стрессорным фактором, поэтому ангинозный приступ, всегда приводит к развитию стресса, который оценивается как коронарогенный (Михайлис А.А., 2013). Вне зависимости от локализации повреждения, всякий раз в организме срабатывает стандартный механизм ответа, носящего системный характер, за его развитие отвечает СРС (Морозов В.Н., Хадарцев А.А., 2010).

В основе стресса, как экстремального состояния, лежит реципрокное взаимодействие СРС и СЛС, потому закономерным представляется вовлечение в адаптационный процесс при стрессе в той или иной мере многих органов и систем организма (Порядин Г.В. и др., 2013).

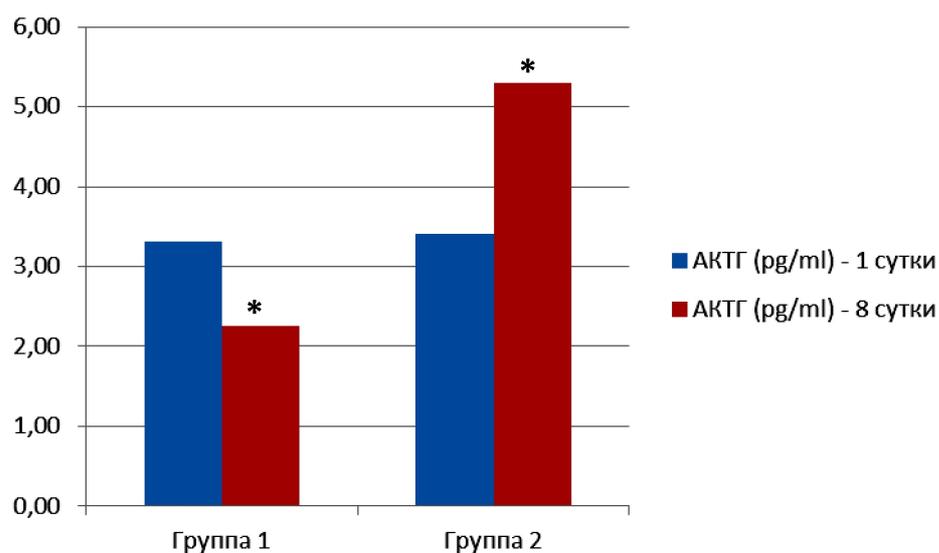
Эндокринная система играет ведущую роль в адаптации организма к действию различных экстремальных факторов (Каладзе Н.Н. и др., 2010). Эффективность адаптации зависит от взаимодействия СРС и СЛС организма (Каладзе Н.Н. и др., 2010).

Содержание АКТГ и кортизола исследовали в плазме крови у 10 условно здоровых. Данные представлены в таблице 3.2.

**Таблица 3.2** – Содержание АКТГ и кортизола в плазме крови здоровых волонтеров, (M ± m)

Показатель (плазма крови)	Здоровые волонтеры (n = 10), M ± m
АКТГ, пг/мл	4,9 ± 1,0
Кортизол, нмоль/л	336,8 ± 34,33

При поступлении в стационар у пациентов 1 группы отмечено статистически значимое ( $p \leq 0,01$ ) снижение содержания АКТГ до  $3,31 \pm 0,81$  пг/мл (при норме  $4,9 \pm 1,0$  пг/мл), то есть в 1,5 раза по сравнению с условно здоровыми (рисунок 3.5).



**Рисунок 3.5** – Динамика уровня АКТГ в группах пациентов со ССН II–III ФК при стандартном лечении стенокардии (1 группа) и при добавлении к стандартному лечению транскраниальной электростимуляции (2 группа)

На 8 сутки стандартной терапии у пациентов этой группы уровень АКТГ составил  $2,26 \pm 0,63$  пг/мл. Таким образом, за весь период лечения у пациентов 1 группы продолжалось статистически значимое ( $p \leq 0,01$ ) снижение уровня АКТГ в 1,5 раза по отношению к его уровню при поступлении ( $3,31 \pm 0,81$  пг/мл) (рисунок 3.5).

Во 2 группе пациентов при поступлении в стационар уровень АКТГ составил  $3,41 \pm 2,10$  пг/мл, что было статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) ниже (в 1,4 раза) по отношению к условно здоровым (рисунок 3.2, 3.5).

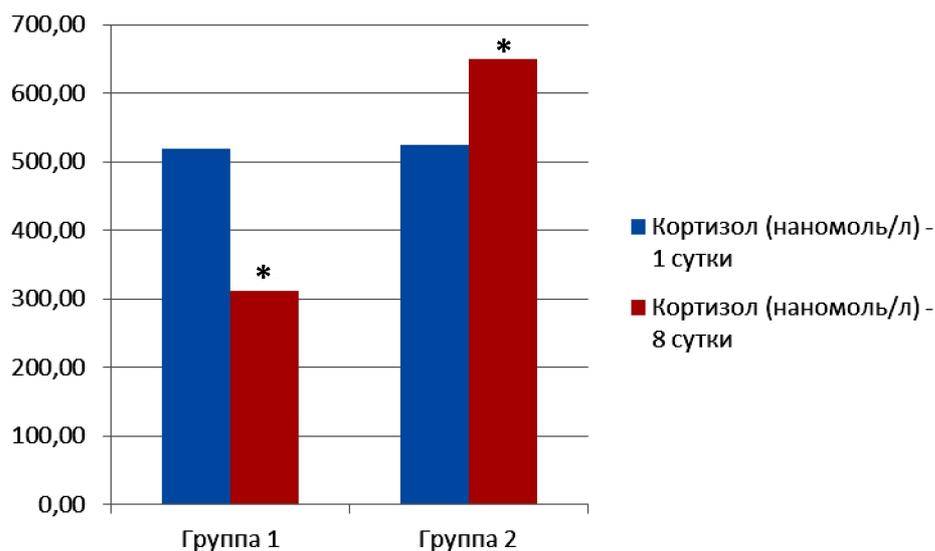
На 8 сутки комбинированного лечения с использованием транскраниальной электростимуляции он статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) повысился до  $5,30 \pm 3,46$  пг/мл – в 1,6 раза по отношению к 1 суткам и вернулся к уровню условно здоровых (рисунок 3.2, 3.5).

Таким образом, введение транскраниальной электростимуляции в комбинированное лечение пациентов со ССН II–III ФК позволяет избежать дальнейшего падения уровня АКТГ.

Содержание кортизола в плазме крови у пациентов 1 группы при поступлении в стационар составило  $519,41 \pm 68,37$  нмоль/л (при норме  $336,8 \pm 34,33$  нмоль/л). Это статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) выше нормы в 1,5 раза (рисунок 3.6). Гиперкортизолемиа, в данном случае, была обусловлена кортикотропин-независимыми механизмами стимуляции коры надпочечников, возможно повышенным уровнем ИЛ-6, учитывая его плеiotропность, это обеспечивает более долговременную адаптацию организма (Boonen E., 2015).

На 8 сутки наблюдения у пациентов 1 группы уровень кортизола в крови статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) снизился в 1,7 раза и составил  $311,16 \pm 73,96$  нмоль/л (рисунок 3.6). У пациентов с ИБС имеет место значимая взаимосвязь активности эндокринной и цитокиновой систем. Под влиянием выраженной секреции провоспалительных цитокинов подавляется продукция кортизола (Бондарь С.С. и др., 2015).

Во 2 группе пациентов при поступлении в стационар также наблюдалась гиперкортизолемиа – уровень кортизола составлял  $524,79 \pm 151,44$  нмоль/л, что было статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) выше (в 1,6 раза) по отношению к контролю (рисунок 3.6).



**Рисунок 3.6** – Динамика уровня кортизола в группах пациентов со ССН II–III ФК при стандартном лечении стенокардии (1 группа) и при добавлении к стандартному лечению транскраниальной электростимуляции (2 группа)

На 8 сутки наблюдения на фоне проводимой транскраниальной электростимуляции его содержание статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) повысилось (в 1,2 раза) по отношению к 1 суткам и составило  $648,90 \pm 180,58$  нмоль/л. Оставаясь статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) выше в 1,9 раза по отношению к условно здоровым ( $336,8 \pm 34,33$  нмоль/л) (рисунок 3.6). Это происходило на фоне повышения уровня АКТГ в 1,6 раза по отношению к 1 суткам.

Таким образом, применение транскраниальной электростимуляции во 2 группе пациентов с ССН II–III ФК вместе со стандартной терапией предупреждает падение содержания кортизола в крови, поддерживая его высоком уровне (рисунок 3.6). Это способствует угнетению воспалительной реакции, ограничению синтеза и секреции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6), ингибируя экспрессию генов интерлейкинов (Зилбернагель С. и др., 2015).

### **3.4. Динамика уровня $\beta$ -эндорфина при лечении стабильной стенокардии напряжения II–III функционального класса**

СЛС представлены группами нейронов, продуцирующими  $\gamma$ -аминомасляную кислоту,  $\beta$ -эндорфин, субстанцию-Р, серотонин и эпифизарный гормон мелатонин. Кроме того локальные СЛС функционируют в самих органах (Корепанов А.Л. и др., 2014). Адаптационный потенциал организма определяется соотношением активности СРС и СЛС, активность которых формируется генотипически и под влиянием внешней среды (Корепанов А.Л. и др., 2014). По динамике различных биохимических параметров можно судить о выраженности стресс-реакции и её тяжести (Криштафор А.А., 2015).

В группу ОП, входят энкефалины, эндорфины, динорфины, геморфины, дельторфины, дерморфины, орфанин FQ (ноцицептин), ноцистатин, эндоморфины, а также сравнительно малоизученные нейропептиды FF, AF и SF. Их роль в регуляции кардиоваскулярной и респираторной активности существенна (Tsuchimochi H. et al., 2010). Они участвуют в регуляции многообразных поведенческих реакций, стрессорных адаптивных процессов, модуляции болевой чувствительности и др. (Lee M. et al., 2011).

В различных структурах ЦНС и периферической нервной системы, желудочно-кишечном тракте, сыворотке крови обнаружены ОР (морфинного) типа ( $\mu$ -,  $\sigma$ -,  $\kappa$ -рецепторы) (Judd A.M., Hedge G. A., 2011).

Количественное определение уровня  $\beta$ -эндорфина в плазме крови проводили иммуноферментным методом с помощью набора «Usen Life Science Inc.» (США).

Содержание  $\beta$ -эндорфина исследовали в плазме крови у 10 условно здоровых. Данные представлены в таблице 3.3. Уровень  $\beta$ -эндорфина, выявленный у условно здоровых, согласуется с данными литературы (Макешова А. Б., 2012).

**Таблица 3.3** – Содержание  $\beta$ -эндорфина в плазме крови у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК при поступлении в стационар

Группа / показатель	Условно здоровые (n = 10), М $\pm$ m	1 группа пациентов со ССН II–III ФК (n = 30), М $\pm$ m	2 группа пациентов со ССН II–III ФК (n = 30), М $\pm$ m
$\beta$ -эндорфины (пг/мл)	7,22 $\pm$ 1,75	2,51 $\pm$ 0,67*	2,89 $\pm$ 1,23*

Примечание: \* –  $p \leq 0,01$  по сравнению с условно здоровыми.

Сравнивая средние значения содержания у пациентов двух групп, поступивших в стационар, можно заключить, что группы пациентов, поступивших в стационар, статистически значимо не отличались по исследуемым показателям (таблица 3.3).

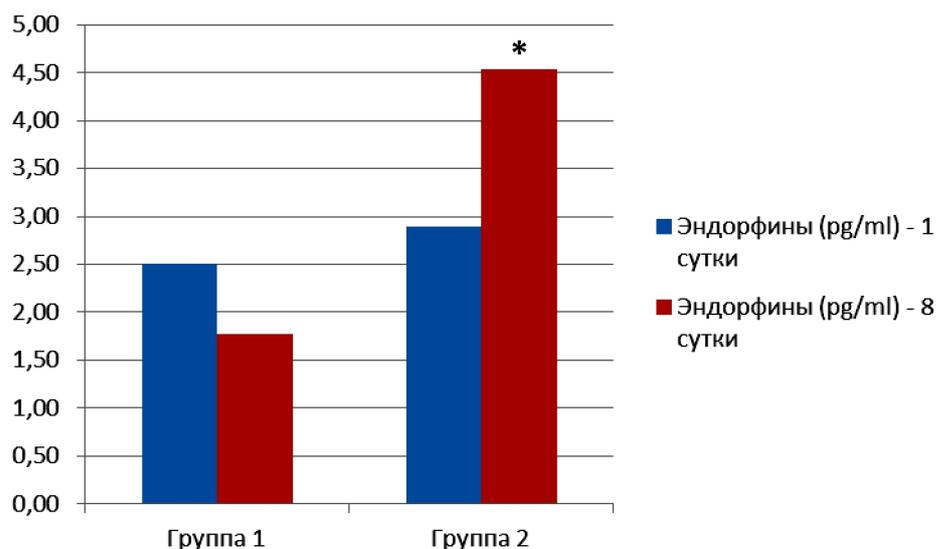
У пациентов 1 группы при поступлении в стационар уровень  $\beta$ -эндорфина в плазме крови составил 2,51  $\pm$  0,67 пг/мл (при норме 7,22  $\pm$  1,75 пг/мл). Это было статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) ниже нормы в 2,9 раза, что свидетельствует о его важной роли в патогенезе ИБС, нарушении адаптации и формировании комплекса структурных и функциональных стресс-индуцированных повреждений (Хлынова О.В. и др., 2013) (таблица 3.4, рисунок 3.7).

Низкий уровень  $\beta$ -эндорфина обусловлен гиперактивацией СРС организма с развитием адрено-кортикоидной фазы стресса или стадии «шока» по Г. Селье (Трофименко А.И., 2014).

**Таблица 3.4** – Динамика уровня  $\beta$ -эндорфина у пациентов разных групп со ССН II–III ФК при стандартной терапии и комбинированном использовании транскраниальной электростимуляции

Группа / Показатель	1 группа пациентов со ССН II–III ФК (1 сут.) (n = 30), М $\pm$ m	1 группа пациентов со ССН II–III ФК (8 сут.) (n = 30), М $\pm$ m	2 группа пациентов со ССН II–III ФК (1 сут.) (n = 30), М $\pm$ m	2 группа пациентов со ССН II–III ФК (8 сут.) (n = 30), М $\pm$ m
$\beta$ -эндорфин, пг/мл	2,51 $\pm$ 0,67	1,77 $\pm$ 0,46*	2,89 $\pm$ 1,23	4,54 $\pm$ 1,64*

Примечание: \* –  $p \leq 0,01$  по сравнению с 1 сутками.



**Рисунок 3.7** – Динамика уровня  $\beta$ -эндорфина в группах пациентов с ССН II–III ФК при стандартном лечении стенокардии (1 группа) и при добавлении к стандартному лечению транскраниальной электростимуляции (2 группа)

На 8 сутки наблюдения за пациентами его содержание продолжало статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) снижаться и составило  $1,77 \pm 0,46$  пг/мл (в 4,1 раза ниже условно здоровых) и в 1,4 раза ниже по отношению к 1 суткам. Это свидетельствует о формировании порочного круга при осуществлении чрезмерной стресс-реакции (таблица 3.4).

Во 2 группе пациентов которым, проводилась транскраниальная электростимуляция, уровень  $\beta$ -эндорфина в день госпитализации составил  $2,89 \pm 1,23$  пг/мл (как и в 1 группе пациентов), что было статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) ниже (в 2,5 раза) по отношению к условно здоровым.

В той же группе пациентов на 8 сутки наблюдения он статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) повышался (в 1,6 раза) до  $4,54 \pm 1,64$  пг/мл по отношению к 1 суткам, хотя и оставался в 1,6 раза ниже контрольного уровня (таблица 3.3).

Таким образом, применение транскраниальной электростимуляции наряду со стандартной терапией способствовало статистически значимому повышению уровня  $\beta$ -эндорфина, что обуславливает стресслимитирующий и кардиопротективный эффекты транскраниальной электростимуляции.

Транскраниальная электростимуляция, за счет активации эндогенных опиоидных структур, оказывает стимулирующий эффект на продукцию  $\beta$ -эндорфина. Увеличение содержания  $\beta$ -эндорфина оказывает выраженный противовоспалительный эффект (Трофименко А.И., 2014; Нехай Ф.А., 2016; Байкова Е.Е., 2017). Поэтому ее использование при лечении пациентов со стенокардией является патогенетически оправданным.

Одним из механизмов развития аналгезии при транскраниальной электростимуляции является активация эндорфинных структур АНС (Корниенко Е.А., Иванов Д.В., 2014). Она является перспективным методом борьбы с ангинозной болью и может применяться для повышения эффективности консервативного лечения пациентов ИБС. Эффективная активация АНС способна разомкнуть порочный круг повреждающих эффектов стресс-реакции.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что проведение транскраниальной электростимуляции, комбинированно со стандартным лечением, позволяет снизить активность СВО и нормализовать показатели гормонального и цитокинового статуса у пациентов со ССН II–III ФК. Поэтому транскраниальную электростимуляцию целесообразно включать в рекомендованное лечение пациентов со ССН II–III ФК.

### **3.5. Динамика содержания белков острой фазы у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса при стандартном лечении и комбинированном использовании транскраниальной электростимуляции**

В последние годы уделяется внимание изучению таких ФР развития ИБС и ее осложнений, как воспаление (СРБ), нарушение в системе гемостаза (ФБ) (Трухан Д.И., Викторова И.А., 2013).

ИЛ-6 индуцируют синтез БОФ, таких как СРБ и ФБ. Наиболее достоверным маркером вялотекущего воспалительного процесса, характерного для атеросклероза, является уровень СРБ. Крупномасштабные исследования, проведенные на группе условно здоровых лиц обоего пола, показали, что повышенный базальный уровень СРБ, независимо от содержания ХС в сыворотке, соответствует большей степени риска развития неблагоприятных последствий атеросклероза. Недавно проведенные проспективные исследования подтвердили достаточно высокую чувствительность уровня СРБ как независимого прогностического показателя развития ИМ, инсульта, поражения периферических артерий и внезапной сердечной смерти (Лилли Л.С., 2015).

В течение многих лет считалось, что СВО отсутствует при содержании СРБ менее 5 мг/л. Поэтому диагностическое значение уровня СРБ соотносили с показателями, превышающими 5 мг/л (Андреевская Е.М., Минушкина Л.О., 2014).

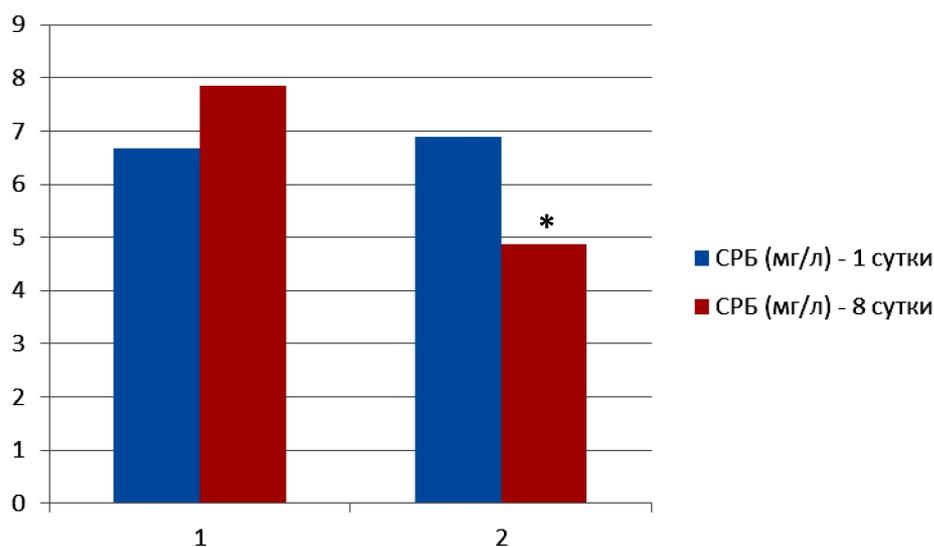
Однако при проведении скрининга риска ССЗ необходимо осуществлять оценку базового содержания СРБ в крови, поскольку при превышении его уровня до 3 мг/л создаются условия для трансформации низкого риска развития атеросклероза в высокий (Нажева М.И. и др., 2015).

Наряду со способностью выступать в качестве маркера риска, СРБ может выполнять роль медиатора атерогенеза. Полученные недавно данные подтверждают возможность использования уровня СРБ для формирования направленности лечения (Ройтман А.П. и др., 2012).

По решению Американской Ассоциации Сердца оценку уровня СРБ рекомендуется включить в план скринингового обследования пациентов с умеренным риском сердечно-сосудистой патологии (более 20 %) (Kotseva K. et al., 2010).

В наших исследованиях у пациентов со ССН II–III ФК 1 группы при поступлении в стационар уровень СРБ в плазме крови составил  $6,68 \pm 1,08$  мг/л

(при норме  $1,12 \pm 0,14$  мг/л). Это было статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) выше в 5,9 раз его содержания у условно здоровых (рисунок 3.8).



**Рисунок 3.8** – Динамика уровня СРБ в группах пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК при стандартном лечении стенокардии (1 группа) и при добавлении к стандартному лечению транскраниальной электростимуляции (2 группа)

На 8 сутки наблюдения за пациентами этой группы содержание СРБ составило  $6,89 \pm 1,53$  мг/л (рисунок 3.8). Таким образом, за весь период стандартного лечения пациентов 1 группы статистически значимых изменений уровня СРБ не происходило.

Во 2 группе пациентов, которым проводилась транскраниальная электростимуляция, уровень СРБ при поступлении в стационар составлял  $7,85 \pm 2,21$  мг/л, что было статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) выше (в 7,0 раз) по отношению к условно здоровым (рисунок 3.8). Статистически значимых отличий от уровня у пациентов 1 группы не отмечено.

В той же группе пациентов на 8 сутки наблюдения он статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) снижался (в 1,6 раза) до  $4,88 \pm 1,36$  мг/л по отношению к 1 суткам у пациентов этой группы, оставаясь в 4,3 раза выше, чем у условно здоровых (рисунок 3.8).

Итак, применение транскраниальной электростимуляции наряду со стандартной терапией способствовало статистически значимому ( $p \leq 0,01$ )

снижению уровня СРБ, что говорит о снижении выраженности воспаления у пациентов этой группы и согласуется с динамикой цитокинового профиля этих же пациентов.

Таким образом, применение транскраниальной электростимуляции способствует положительным изменениям уровня СРБ, что в свою очередь сочетается с таким же влиянием на цитокиновый дисбаланс, лимитирует выраженность стресс-реакции и корректирует активность воспаления, развивающегося при ССН.

### **3.6. Динамика изменения артериального давления, показателей ЭКГ и ЧСС у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса при стандартном лечении и комбинированном использовании транскраниальной электростимуляции**

У всех пациентов в обеих исследуемых группах за 8 суток исследования наблюдалась регрессия клинических симптомов стенокардии: снижение интенсивности и частоты рецидивирования ангинозных болей, улучшение общего самочувствия, уменьшение слабости, уменьшение выраженности отечного синдрома и хрипов в нижних отделах легких. Но в группе пациентов со стандартной терапией (1 группа) приходилось более длительно подбирать дозы необходимых препаратов, в результате, чего увеличивалось время пребывания пациентов в стационаре. Именно поэтому необходимо активно внедрять метод транскраниальной электростимуляции в лечение таких пациентов.

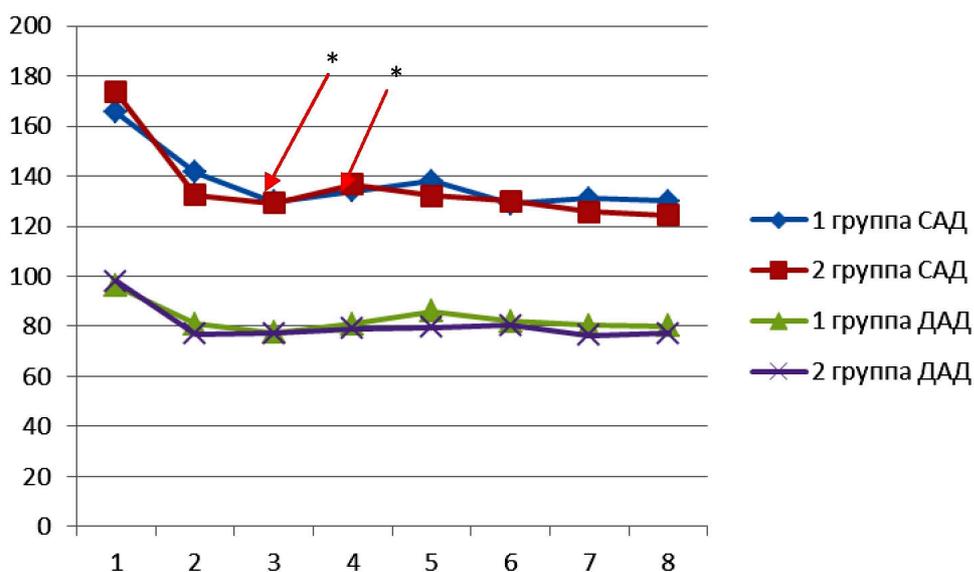
В обеих группах оценивались показатели АД при поступлении и в ходе лечения (САД/ДАД).

В 1 группе АД<sub>ср.</sub> составило  $165,5 \pm 10,28/96 \pm 4,76$  мм рт. ст. На 8 сутки лечения оно снизилось до целевых значений  $130 \pm 4,88/80 \pm 2,1$  мм рт. ст.

Во 2 группе АДср. составило  $173,57 \pm 8,02/97,85 \pm 3,8$  мм рт. ст. На 8 сутки после стандартной терапии совместно с транскраниальной электростимуляцией оно уменьшилось до целевых значений и составило  $124,28 \pm 2,71/77,14 \pm 2,2$  мм рт. ст.

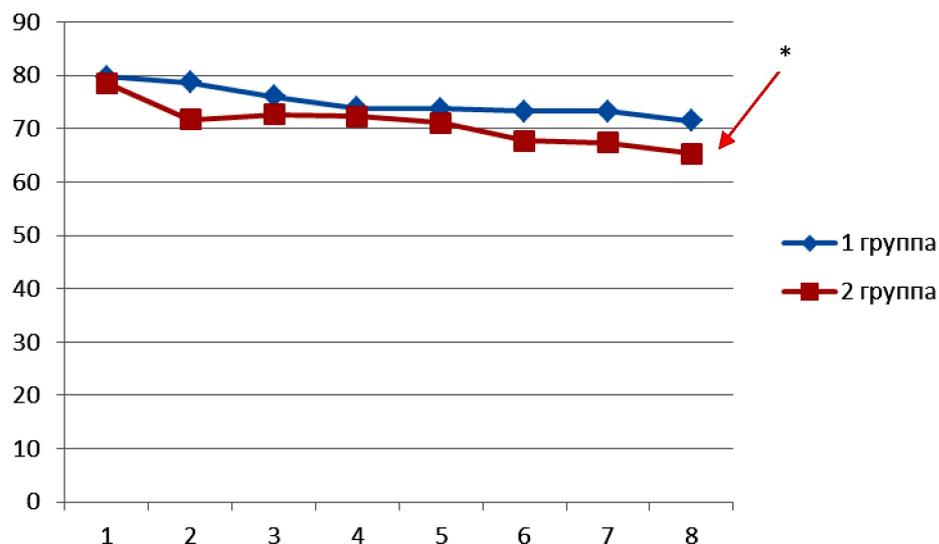
Это говорит о сопоставимости групп по исходным данным АД и о статистически значимом ( $p \leq 0,01$ ) достижении целевых значений АДср. (рисунок 3.9).

Стоит обратить внимание, что уже на 2 сутки наблюдения в 1 группе пациентов наблюдается статистически значимое снижение АД на 3 сутки на 15 %, а во 2 группе пациентов – на 2 сутки также статистически значимое на 24 % (рисунок 3.9) от АДср, что является статистически значимым ( $p \leq 0,05$ ) (рисунок 3.9).



**Рисунок 3.9** – Динамика АДср. (САД/ДАД) при поступлении и в ходе лечения ССН II–III ФК

По данным ЭКГ также отмечена положительная динамика. Она заключалась в уменьшении ЧСС до целевых значений в группе с транскраниальной электростимуляцией. Это немаловажно в плане улучшения прогноза для этих пациентов.



**Рисунок 3.10** – Динамика уровней ЧСС у 1 и 2 группы пациентов по дням наблюдения

В 1 группе пациентов, находящихся на стандартном лечении, ЧСС при поступлении в стационар составила  $79,7 \pm 2,47$  уд/мин. В ходе стандартного лечения стенокардии в течение 8 суток не достигнуто статистически значимого снижения ЧСС от исходной величины (всего 10 %) (рисунок 3.10).

Во 2 группе пациентов при поступлении в стационар исходная ЧСС составила  $78,57 \pm 2,48$  уд/мин. При стандартном лечении, с применением транскраниальной электростимуляции, на 8 сутки она статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) снижалась до целевых значений и составляла  $65,28 \pm 1,36$  уд/мин (рисунок 3.10). Снижение ЧСС достигало 17 % от исходного, что улучшало прогноз для пациентов со ССН II–III ФК и снижало риск развития ССО.

Показано: ЧСС  $\geq 70$  уд/мин увеличивает риск смерти от сердечно-сосудистой патологии на 34 %, риск возникновения ИМ на 46 %, госпитализацию по поводу СН на 53 % (ВНОК, 2010). Кроме того известно, что высокая ЧСС является одним из важных параметров, определяющих повышенную потребность миокарда в  $O_2$  и, соответственно, замедление ритма сердца способствует предупреждению развития эпизодов ишемии миокарда и приступов стенокардии (ВНОК, 2010). Поэтому на 1 этапе лечения пациента необходимо, в соответствии с рекомендациями ВНОК, достичь целевой ЧСС (ВНОК, 2008).

## **ГЛАВА 4.**

### **ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ**

Воспалительная реакция является основным звеном патогенеза атеросклероза и ИБС. Воспалительный процесс развивается как на местном, так и на системном уровне, что определяется базисными механизмами воспаления, с формированием СВО (Черешнев В.А., Гусев Е.Ю., 2012).

Атеросклероз КАр является патоморфологической основой ИБС. При атеросклерозе признаки локального и системного неспецифического воспалительного процесса наблюдаются уже на ранних стадиях поражения стенки кровеносных сосудов в виде внутри- и внеклеточного отложения липидов и образования липидных полосок и пятен, где присутствуют МФ и Т-лимфоциты (Кузьмин А.Г. и др., 2012). Эти клетки, активируясь, секретируют большое количество цитокинов, хемокинов и ММП, что вызывает прогрессирование развития АСБ (Кузьмин А.Г. и др., 2012).

Цитокины оказывают разнонаправленные регуляторные влияния на развитие и течение ИБС. Так, провоспалительные цитокины (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8) рассматриваются как атерогенные, а противовоспалительные цитокины (ИЛ-4, ИЛ-10) – как антиатерогенные медиаторы (Iwasaki Y.K. et al., 2011). У пациентов с ИБС воспаление представляет собой не локальный процесс, ограниченный зоной АСБ. Воспалительные реакции носят системный характер, сопровождаясь повышением в крови уровня маркеров и медиаторов воспаления (Павлов О.Н., 2011).

ССВР является типовым, мультисиндромным, фазовоспецифичным патологическим процессом, развивающимся на организменном уровне и характеризующимся тотальной воспалительной активностью эндотелия сосудов, клеток крови и соединительной ткани с выделением медиаторов, а также микроциркуляторными расстройствами в жизненно важных органах и тканях с последующим развитием полиорганной недостаточности (Байкова Е.Е., 2017; Занин С.А. и др., 2017).

Развитие СВО сопровождается активацией атеросклеротического процесса. Согласно современным представлениям, важной составляющей патогенеза ИБС является системная воспалительная активность. СВО чаще всего протекает субклинически и является главным фактором, лежащим в основе формирования АСБ, ее дестабилизации и последующего разрыва (Чазов Е.И. и др., 2014). Выраженность СВО, определяется уровнем иммунологических биомаркеров. По результатам многочисленных исследований, воспалительными маркерами, ассоциированными с выраженностью атеросклероза, являются ИЛ-1 $\beta$ , -6, -8, а также ФНО- $\alpha$  (Федулаев Ю.Н. и др., 2014). Цитокиновый дисбаланс или экспрессия рецепторов к ним оказывает повреждающее воздействие на миокард. ИЛ-1 $\beta$ , -6 при избытке оказывают отрицательное инотропное влияние, вызывают ремоделирование миокарда ЛЖ, угнетение эндотелийзависимой дилатации артериол, усиление апоптоза КМЦ (Феофанова Е.С., Князева Л.А., 2007; Кравченко А.Я., Черняева Ю.М., 2013; Мацкевич С.А., 2013; Осипова О.А. и др., 2013; Салихова А.В., Фархутдинова Л.М., 2014). Возникающее вслед за повреждением миокарда снижение сердечного выброса стимулирует экстрамиокардиальную продукцию этих медиаторов. В развитии иммуновоспалительной активации участвуют компоненты гуморального и клеточного ИО (Кравченко А.Я., Черняева Ю.М., 2013).

Провоспалительные цитокины оказывают не только провоспалительное, но и иммунорегуляторное действие. ИЛ-1 $\beta$  активирует нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, стимулирует синтез БОФ печенью, ФНО- $\alpha$ , молекул клеточной адгезии, простагландинов. ИЛ-1 $\beta$  повышает хемотаксис нейтрофилов, проницаемость сосудистой стенки, цитотоксическую и бактерицидную активность, является вторичным пирогеном. Синтез ИЛ-1 $\beta$  подавляется ИЛ-4 и ИЛ-10 (Ершова О.Б. и др., 2011; Мацкевич С.А., 2013; Нехай Ф.А., 2016; Байкова Е.Е., 2017).

При поступлении в стационар у пациентов 1 группы отмечено статистически значимое ( $p \leq 0,01$ ) повышение содержания ИЛ-1 $\beta$  в 7,1 раза. Это

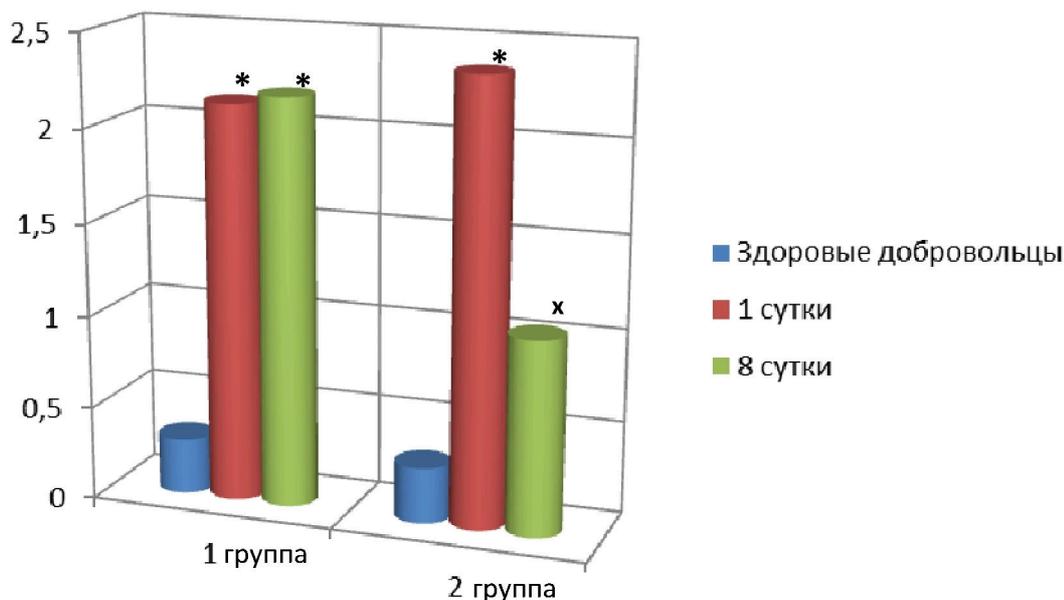
свидетельствует о том, что провоспалительные цитокины и их повышенный уровень являются основным звеном патогенеза ССН. Во 2 группе пациентов при поступлении в стационар уровень ИЛ-1 $\beta$  был статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) выше в 7,9 раза по отношению к условно здоровым (рисунок 4.1). Это говорит о сопоставимости групп, а также подтверждает факт, что повышенный уровень ИЛ-1 $\beta$  – важное звено патогенеза ССН.

На 8 сутки стандартной терапии уровень ИЛ-1 $\beta$  у пациентов 1 группы оставался прежним ( $2,19 \pm 0,68$  пг/мл). Таким образом, за весь период стандартного лечения статистически значимого снижения уровня ИЛ-1 $\beta$  не происходило. Таким образом, стандартная терапия ССН не устраняет дисбаланс провоспалительных цитокинов, в частности, ИЛ-1 $\beta$  (рисунок 4.1).

Во 2 группе пациентов на 8 сутки наблюдения уровень ИЛ-1 $\beta$  статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) снижался в 2,2 раза. Таким образом, применение транскраниальной электростимуляции наряду со стандартной терапией способствовало статистически значимому снижению уровня ИЛ-1 $\beta$  по отношению к 1 суткам (рисунок 4.1).

Таким образом, при ИБС имеет место повышение уровня ИЛ-1 $\beta$ . Содержание ИЛ-1 $\beta$  в крови повышается при ишемии миокарда, вызванной нарушением КК. Исследователи установили, что уровень ИЛ-1 $\beta$  в крови зависит от тяжести течения стенокардии. Он наиболее высок при стенокардии IV ФК (Закирова Н.Э. и др., 2007). ИЛ-1 $\beta$  принимает активное участие в развитии атеросклероза. Активность клинического течения ИБС связана с его влиянием на выраженность эндотелиальной дисфункции и систему свертывания крови, а также способностью индуцировать синтез других провоспалительных цитокинов и усиливать экспрессию адгезивных клеточных молекул и воздействовать на метаболизм липидов (Насонов Е.Л., 2016).

Следующий провоспалительный цитокин – ИЛ-6 вырабатывается активированными моноцитами и МФ, фибробластами, эндотелиоцитами. Он выполняет основополагающую роль в развитии СВО и является главным стимулятором синтеза БОФ печенью. ИЛ-6 активирует эндотелиоциты, моноциты и прокоагулянтные реакции.



**Рисунок 4.1** – Динамика уровня ИЛ-1 $\beta$  в группах пациентов со ССН II–III ФК при стандартном лечении (1 группа) и при добавлении к стандартному лечению транскраниальной электростимуляции (2 группа).

Примечание: \* $p \leq 0,01$  – статистически значимо по отношению к контролю;  
<sup>x</sup> $p \leq 0,01$  – статистически значимо к 1 суткам

Содержание ИЛ-6 в плазме крови пациентов 1 группы при поступлении в стационар было статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) выше в 7,5 раз (рисунок 4.2). У пациентов 2 группы уровень ИЛ-6 был статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) выше (в 7,6 раза) по отношению к условно здоровым. Это говорит о сопоставимости групп и свидетельствует о важной роли ИЛ-6 в патогенезе ССН. Повышенный уровень этого провоспалительного цитокина определяет течение и прогрессирование ССН.

К концу наблюдения за пациентами 1 группы (8 сутки) его содержание статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) снижалось в 1,6 раза по отношению к 1 суткам. Однако он статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) остался в 4,7 раза выше, чем у условно здоровых. Таким образом, проводимая стандартная терапия значительно не повлияла на дисбаланс ИЛ-6, а соответственно, на основное звено патогенеза ССН.

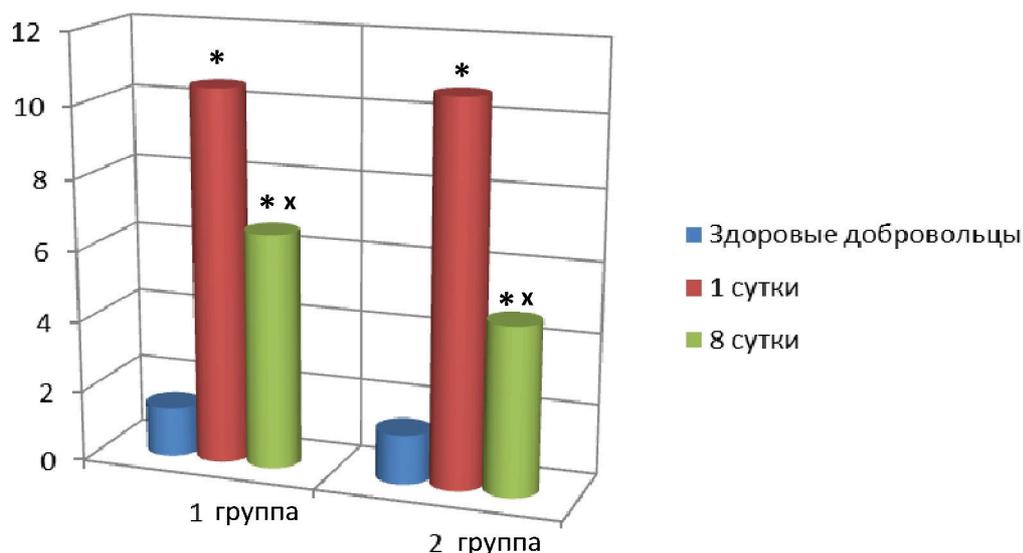
У пациентов 2 группы содержание ИЛ-6 также статистически значимо снизилось, по отношению к 1 суткам, однако в 2,2 раза. Оставаясь

статистически значимо выше в 3,4 раза по отношению к условно здоровым. Таким образом, применение транскраниальной электростимуляции во 2 группе пациентов вместе со стандартной терапией обеспечивает более значительное снижение уровня провоспалительного цитокина ИЛ-6, что уменьшает его повреждающее действие на миокард (рисунок 4.2).

Некоторые исследователи, Палеев Ф. Н. и др. (2010), считают, что ИЛ-6 – предиктор развития клинических проявлений атеросклероза сосудов у здоровых лиц без признаков заболевания. При воспалительном процессе последовательно синтезируются ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6. В последующем ИЛ-6 начинает ингибировать секрецию ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ , активировать продукцию печенью БОФ и стимулировать ГГНС. В исследовании *in vitro* повышение уровня ИЛ-6 сопровождалось снижением контрактильной функции миоцитов (Кузьмин А.Г. и др., 2012). Показана также способность ИЛ-6 привлечением мононуклеаров хронизировать воспаление. Доказано, что высокий уровень ИЛ-6 ассоциирован с неблагоприятным прогнозом, а повышенный уровень ФНО- $\alpha$  – с увеличением смертности пациентов от ССЗ (Попкова Т.В. и др., 2016).

Таким образом, при добавлении к стандартному лечению транскраниальной электростимуляции уровень ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 к концу периода наблюдения становился статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) ниже, чего не наблюдалось при стандартном лечении (рисунок 4.1, 4.2).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что комбинированное применение транскраниальной электростимуляции позволяет снизить степень активности СВО при стенокардии более значительно, чем одно стандартное лечение, предупреждая тем самым дальнейшее повреждающее действие провоспалительных цитокинов на миокард и снижая их активность на системном уровне. Таким образом, включение Транскраниальной электростимуляции в стандартное лечение пациентов со ССН II–III ФК целесообразно.

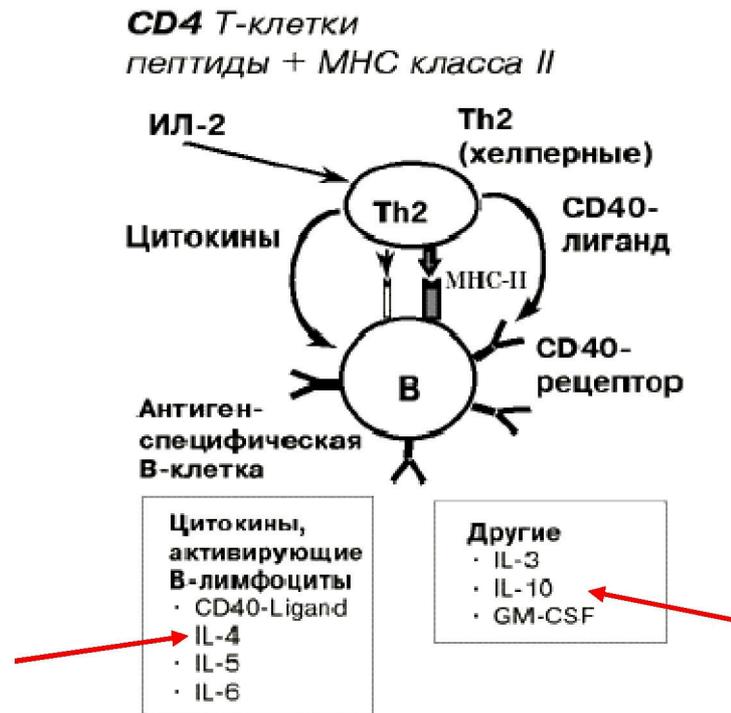


**Рисунок 4.2** – Динамика уровня ИЛ-6 в группах пациентов со ССН II–III ФК при стандартном лечении (1 группа) и при добавлении к стандартному лечению транскраниальной электростимуляции (2 группа).

Примечание: \* $p \leq 0,01$  – статистически значимо по отношению к контролю;  
\* $x$   $p \leq 0,01$  – статистически значимо к 1 суткам

Классический противовоспалительный цитокин – ИЛ-4 продуцируется активированными Th2, базофилами, тучными клетками, эозинофилами. Он является стимулятором гуморального ИО и участвует в развитии реакций клеточного ИО (Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., 2008). ИЛ-4 угнетает секрецию провоспалительных цитокинов, подавляет активность МФ, уменьшает экспрессию молекул клеточной адгезии и снижает цитотоксичность (Кухарчук В.В., 2007). Он принимает участие в ограничении активности воспалительного ответа регулируя, таким образом, степень повреждения тканей (рисунок 4.3).

Согласно нашим данным, высокий уровень ИЛ-4 был выявлен у пациентов с ССН II–III ФК в сравнении с условно здоровыми. По данным литературы наибольшее содержание данного цитокина наблюдалось у пациентов со ССН II–III ФК на фоне постинфарктного кардиосклероза в сравнении с группой пациентов со стенокардией II–III ФК без него (Прасолов А. В. и др., 2009).

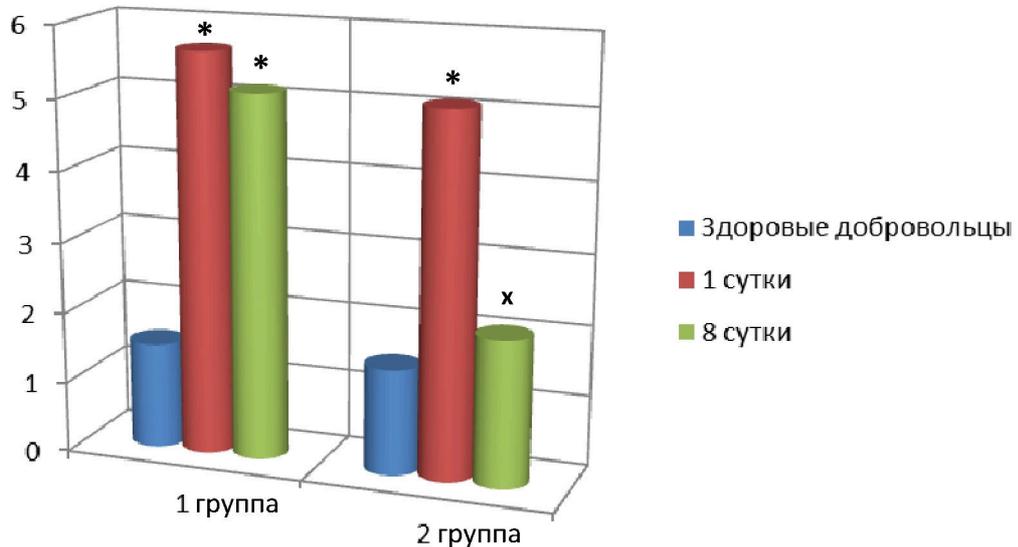


**Рисунок 4.3** – Роль ИЛ-4, -10 в развитии гуморального иммунного ответа

При поступлении в стационар содержание ИЛ-4 в плазме крови пациентов 1 группы было статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) выше, чем у условно здоровых в 3,8 раза. Во 2 группе пациентов содержание ИЛ-4 в плазме крови было статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) выше в 3,4 раза по отношению к условно здоровым (рисунок 4.3). Высокий уровень ИЛ-4 у пациентов со ССН II–III ФК, по-видимому, носит компенсаторный характер в ответ на активацию продукции провоспалительных цитокинов и обеспечивает осуществление гуморального ИО, выступая в качестве фактора, стабилизирующего течение заболевания (Мухаметова Э.Т., 2013).

На 8 сутки стандартной терапии содержание ИЛ-4 у пациентов 1 группы статистически значимо не изменилось по отношению к их уровню в 1 сутки (рисунок 4.3, 4.4). Во 2 группе пациентов, которым одновременно проводили транскраниальную электростимуляцию, к концу наблюдения его уровень статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) снизился в 2,5 раза по отношению к 1 суткам, но оставался выше в 1,4 раза по отношению к условно здоровым

(рисунок 4.4). Таким образом, применение транскраниальной электростимуляции уменьшало его дисбаланс, что позволяет адекватно осуществляться ИО (рисунок 4.3).



**Рисунок 4.4** – Динамика уровня ИЛ-4 в группах пациентов со ССН II–III ФК при стандартном лечении (1 группа) и при добавлении к стандартному лечению транскраниальной электростимуляции (2 группа).

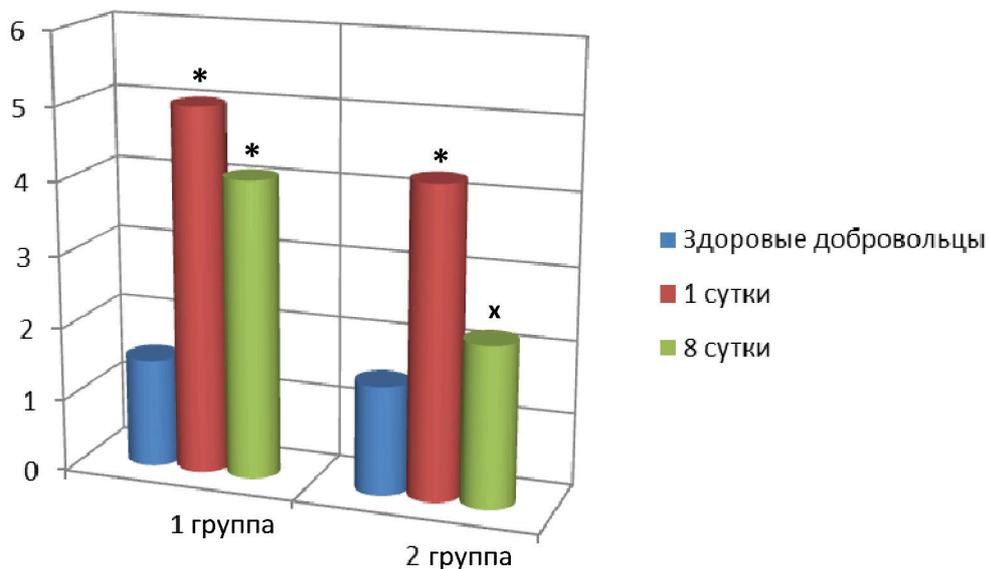
Примечание: \* $p \leq 0,01$  – статистически значимо по отношению к контролю;  
<sup>x</sup> $p \leq 0,01$  – статистически значимо к 1 суткам

Показано, что по мере повышения уровня провоспалительных цитокинов нарастает ФК стенокардии (Закирова Н.Э. и др., 2007). При стабильном течении ССН II–III ФК повышение содержания ИЛ-4 и ИЛ-10 подавляет развитие воспалительного процесса в АСБ за счет угнетения продукции провоспалительных цитокинов. При стенокардии IV ФК механизмы регуляции в цитокиновой сети нарушаются, развивается гиперэкспрессия ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  и снижение содержания ИЛ-4 и ИЛ-10 (Закирова Н.Э. и др., 2007). Провоспалительные цитокины способны оказывать кардиодепрессивное действие (Борисенко В.Г., 2009; Губарева Е.А., 2009), усиливать ишемию миокарда и, таким образом существенно ухудшать клиническое течение заболевания.

Основным противовоспалительным цитокином является ИЛ-10. Он один из наиболее чувствительных маркеров воспалительного процесса. ИЛ-10 угнетает активность МФ, которые являются основными триггерами гиперкоагуляции, тормозит повреждение и тромбоз в АСБ. При ССЗ он снижает секрецию ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ФНО- $\alpha$  и ограничивает избыточную интенсивность ИО (Krishnamurthy P. et al., 2009).

У пациентов 1 группы при поступлении в стационар уровень ИЛ-10 в плазме крови был статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) выше, чем у условно здоровых, в 3,3 раза (рисунок 4.5). Во 2 группе пациентов уровень ИЛ-10 в день госпитализации также был статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) выше в 2,8 раза по отношению к условно здоровым (рисунок 4.5). Это соответствует данным литературы (Кузьмин А.Г. и др., 2012) и приводит к угнетению ГИО.

На 8 сутки наблюдения у пациентов 1 группы содержание ИЛ-10 статистически значимо не изменилось и оставалось в 2,7 раза выше, чем у условно здоровых (рисунок 4.5). У пациентов 2 группы его уровень статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) снизился в 1,9 раза по отношению к 1 суткам.



**Рисунок 4.5** – Динамика уровня ИЛ-10 в группах пациентов со ССН II–III ФК при стандартном лечении (1 группа) и при добавлении к стандартному лечению транскраниальной электростимуляции (2 группа).

Примечание: \* $p \leq 0,01$  – статистически значимо по отношению к контролю;  
<sup>x</sup> $p \leq 0,01$  – статистически значимо к 1 суткам

Таким образом, применение транскраниальной электростимуляции наряду с рекомендованной терапией способствовало статистически значимому снижению уровня ИЛ-10 почти в 2,0 раза по отношению к 1 суткам этой группы. Содержание этого цитокина по отношению к условно здоровым статистически значимым не было (рисунок 4.5).

Таким образом, при рекомендованном лечении пациентов 1 группы со ССН II–III ФК статистически значимых изменений уровней основных противовоспалительных ИЛ-4, ИЛ-10 за период наблюдения не отмечено. При добавлении к рекомендованному лечению транскраниальной электростимуляции, содержание ИЛ-4, ИЛ-10 статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) снижалось.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение транскраниальной электростимуляции позволяет снизить степень активности СВО при стенокардии более значительно, чем рекомендованное лечение, предупреждая дальнейшее повреждающее действие провоспалительных цитокинов (Кузьмин А.Г. и др., 2012; Федулаев Ю.Н., 2014). Таким образом, целесообразно включение транскраниальной электростимуляции в рекомендованное лечение пациентов со ССН II–III ФК.

Для пациентов со ССН, с учетом рассмотренных нами ранее особенностей патогенеза данного заболевания, характерны исходно повышенный уровень про- и противовоспалительных интерлейкинов, которые превышают нормативные показатели, для провоспалительных цитокинов в среднем в 7,5 раз, для противовоспалительных – примерно в 3,3 раза.

На фоне стандартного лечения у пациентов 1 группы статистически значимого снижения показателей про- и противовоспалительных интерлейкинов не наблюдается, за исключением ИЛ-6, уровень которого статистически значимо снижался лишь в 1,6 раза. Это снижение может быть обусловлено назначением в стандарте лечения либо нитратов, либо

ацетилсалициловой кислоты как компонента препятствующего тромботическим осложнениям ССН. Снижение ИЛ-6 ограничивает, прежде всего, его кардиодепрессивное действие (Кузьмин А.Г. и др., 2012; Федулаев Ю.Н., 2014).

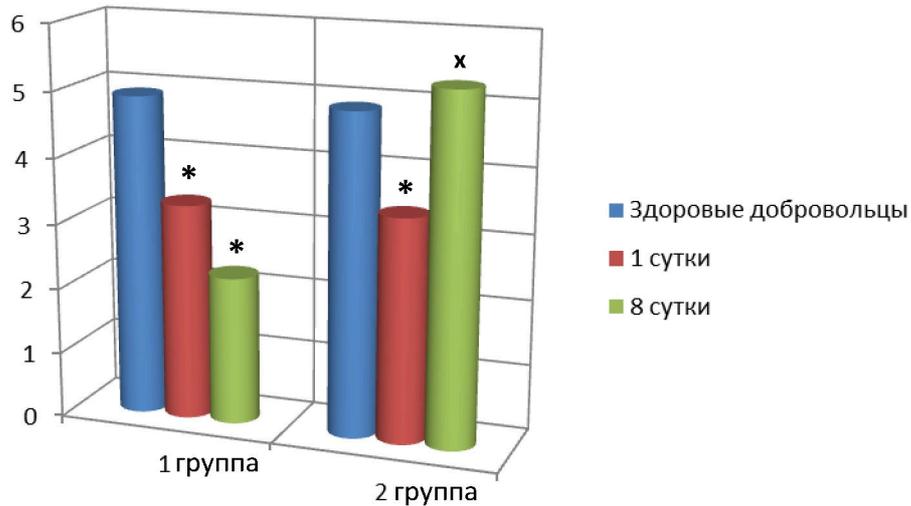
В то время как у пациентов 2 группы, которым добавляли к рекомендованному лечению транскраниальную электростимуляцию, происходило статистически значимое снижение уровня всех исследуемых цитокинов в среднем в 2,2 раза по отношению к условно здоровым в соответствующих группах.

Итак, полученные нами результаты показывают, что у пациентов 2 группы, под влиянием проводимой в этой группе транскраниальной электростимуляции, уменьшение цитокинового и гормонального дисбаланса проходило более эффективно, сопровождаясь снижением уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, в отличие пациентов 1 группы. Результаты проведенного исследования подтверждают выдвинутую ранее гипотезу о гомеостатическом влиянии транскраниальной электростимуляции на цитокиновый дисбаланс имеющий место при ССН.

В основе стресса, возникающего у пациентов с ССН, как типового патологического процесса, лежит взаимодействие СРС и СЛС (Байкова Е.Е., 2017).

При поступлении в стационар у пациентов 1 группы отмечено статистически значимое ( $p \leq 0,01$ ) снижение содержания АКТГ в 1,5 раза. У пациентов 2 группы при уровне АКТГ был статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) ниже в 1,4 раза по сравнению с условно здоровыми. Это свидетельствует о развитии второй стадии стресса, как показывает уровень кортизола у пациентов этой группы.

На 8 сутки стандартной терапии у пациентов 1 группы уровень АКТГ статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) снизился по отношению к 1 суткам и к условно здоровым (рисунок 4.6).



**Рисунок 4.6** – Динамика уровня АКТГ в группах пациентов со ССН II–III ФК при стандартном лечении (1 группа) и при добавлении к стандартному лечению транскраниальной электростимуляции (2 группа).

Примечание: \* $p \leq 0,01$  – статистически значимо по отношению к контролю;

<sup>x</sup> $p \leq 0,01$  – статистически значимо к 1 суткам

Таким образом, за период лечения у пациентов 1 группы, получавших только стандартное лечение ССН, происходило дальнейшее статистически значимое ( $p \leq 0,01$ ) снижение уровня АКТГ в 1,5 раза по отношению к его уровню при поступлении (рисунок 4.6). У пациентов 2 группы на 8 сутки наблюдения содержание АКТГ статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) повысилось в 1,6 раза по отношению к 1 суткам и практически достигло показателя у условно здоровых (рисунок 4.6).

На фоне изменений содержания АКТГ происходило изменение уровня кортизола. Уровень кортизола в плазме крови у пациентов 1 группы при поступлении в стационар был статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) выше в 1,5 раза, чем у условно здоровых (рисунок 4.8). Во 2 группе пациентов уровень кортизола также был статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) выше (в 1,6 раза) по отношению к условно здоровых. Статистически значимых различий между группами не отмечено (рисунок 4.8).

Таким образом, при исследовании активности ГГНС у пациентов со ССН II–III ФК до начала лечения наблюдался исходно повышенный (по

отношению к показателям условно здоровых) уровень кортизола в обеих группах. Это, вероятно, связано с психоэмоциональным стрессом, имеющим место у пациентов с ИБС, при этом повышается продукция всех стероидов, в том числе кортизола – гиперкортизолемиа (Оганов Р.Г., Погосова Г.В., 2007).

Кроме того, в ответ на действие антигенов. Благодаря активации клеточного и гуморального ИО МФ и лимфоциты выделяют широкий спектр регуляторных пептидов – цитокинов, главным образом, ИЛ-1, -6, которые проникают в мозг через гематоэнцефалический барьер, повышают секрецию КТРГ и далее кортизола в пучковой зоне коры надпочечника. Это считается альтернативным механизмом активации коры надпочечников (рисунок 4.7) (Boonen E. et al., 2015).

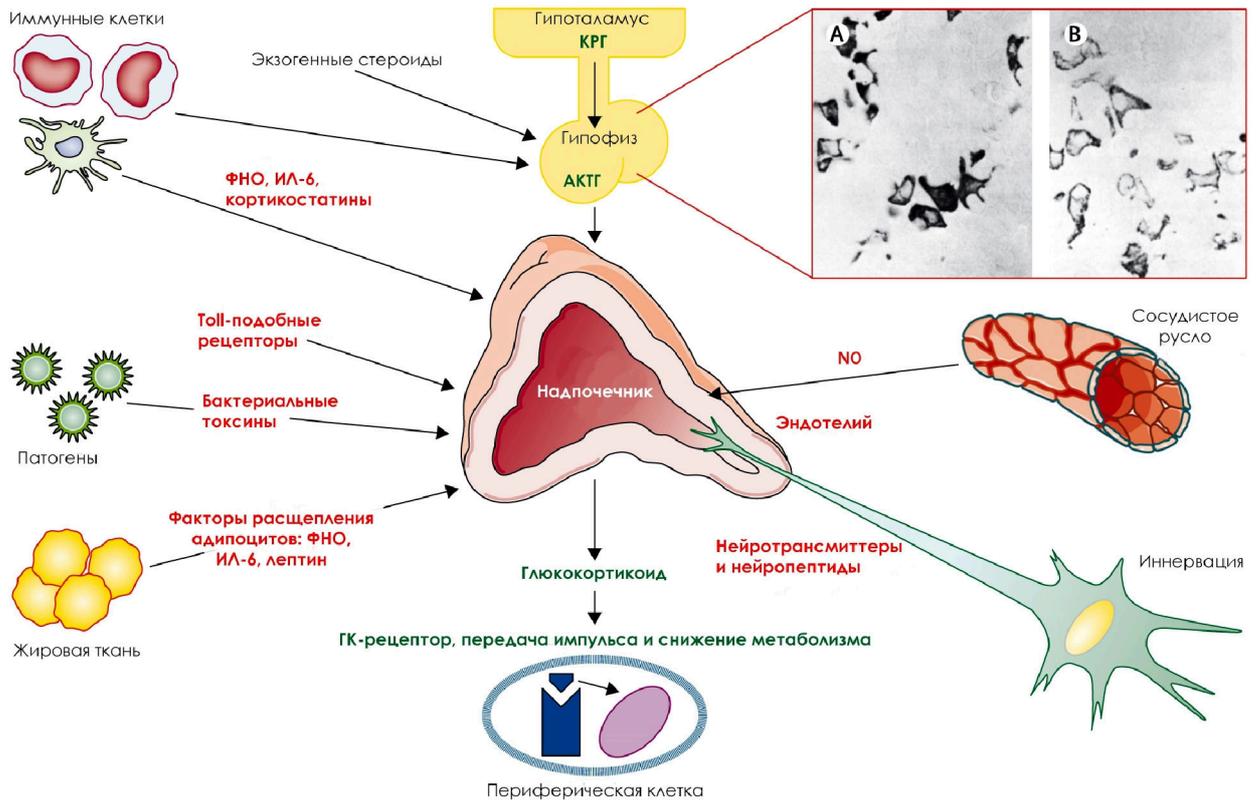
Установлено, что ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 способны непосредственно стимулировать синтез кортизола в надпочечниках и усиливать его действие (Boonen E. et al., 2015) (рисунок 4.7).

ГК, при их повышенной секреции, способны тормозить секрецию ИЛ-1 $\beta$  МФ и тем самым угнетать интенсивность ИО, в случае его избыточности, то есть в соответствии с принципом отрицательной обратной связи.

Показано, что реакция ГГНС на острое воспаление характеризуется активацией центральных и периферических звеньев этой системы (рисунок 4.7).

На 8 сутки наблюдения за пациентами 1 группы уровень кортизола в плазме крови статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) снизился в 1,7 раза (рисунок 4.8), так как уровень ИЛ-1 $\beta$  не снижался, а ИЛ-6 уменьшается, но не значительно, то высокое их содержание подавляло секрецию ГК (Бондарь С.С. и др., 2015; Boonen E. et al., 2015) (рисунок 4.7, 4.6).

У пациентов со ССН наблюдается формирование значимой взаимосвязи между эндокринной и цитокиновой системами. Под влиянием избытка выделяющихся ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 происходит подавление продукции кортизола (Бондарь С.С. и др., 2015; Boonen E. et al., 2015).

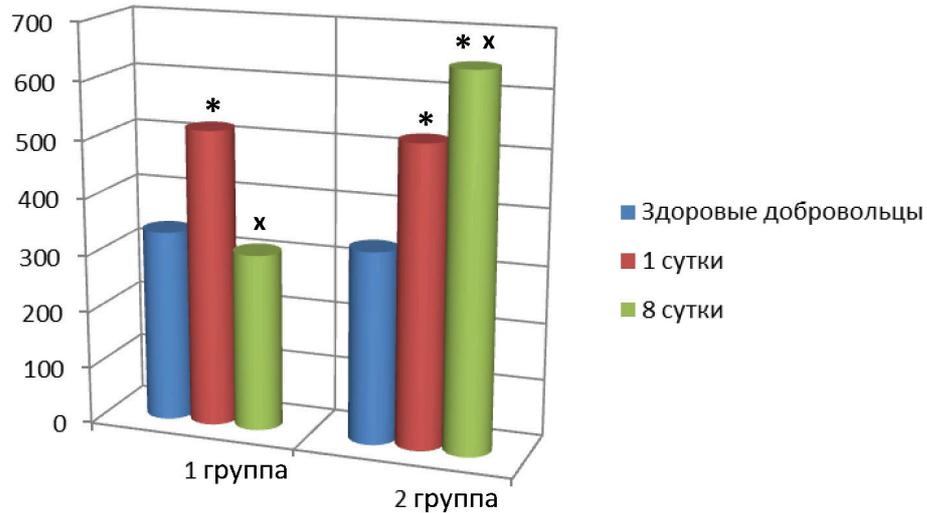


**Рисунок 4.7** – Альтернативные механизмы активации коры надпочечников  
(Boonen E. et al., 2015)

К 8 суткам наблюдения за пациентами 2 группы отмечено статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) повышение его содержания в 1,2 раза по отношению к 1 суткам. Это было выше в 1,9 раза по отношению к условно здоровым (рисунок 4.8). Повышение уровня кортизола, сочеталось с нормализацией уровня АКТГ. Это могло быть связано со стимулирующим действием  $\beta$ -эндорфина на секрецию КТРГ, а также взаимообусловлено снижением уровня ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 (Бондарь С.С. и др., 2015; Небогатиков В.О., 2015; Boonen E. et al., 2015).

Таким образом, проведение транскраниальной электростимуляции вместе со стандартной терапией предупреждает падение уровня кортизола, что может быть связано со снижением уровня ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 в этой группе.

Таким образом, дисфункция ГГНС обычно проявляется в виде начальной гиперкортизолемии, на фоне падения содержания АКТГ, которую связывают с



**Рисунок 4.8** – Динамика уровня кортизола в группах пациентов со ССН II–III ФК при стандартном лечении (1 группа) и при добавлении к стандартному лечению транскраниальной электростимуляции (2 группа).

Примечание: \* $p \leq 0,01$  – статистически значимо по отношению к контролю;  
<sup>x</sup> $p \leq 0,01$  – статистически значимо к 1 суткам

избыточным повышением уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов (Бондарь С.С. и др., 2015; Небогатилов В.О., 2015; Voonen E. et al., 2015). Цитокины могут индуцировать продукцию ГК прямо через стимуляцию пучковой зоны коры надпочечников (Сурженко Д.М., Кузик В.В., 2014) (рисунок 4.7). Гиперкортизолемиа чаще встречается на начальных стадиях развития ССН II–III ФК. По мере прогрессирования заболевания и изменения иммунного статуса, развивается состояние гипокортизолемиа (Бондарь С.С. и др., 2015).

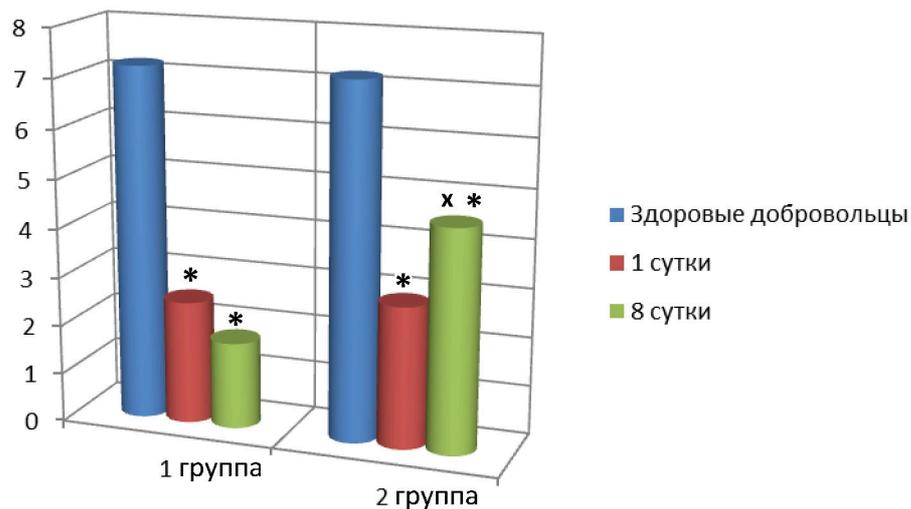
Центральное звено СЛС представлено нейронами, продуцирующими серотонин,  $\beta$ -эндорфин, субстанцию Р, ацетилхолин и норадреналин, а также периферическими СЛС в самих органах (Порядин Г.В. и др., 2013; Корепанов А.Л. и др., 2014). Контроль функций организма этой системой осуществляется, как правило, при взаимодействии ОП с другими пептидами и/или низкомолекулярными медиаторами (Соловьев В.Б., 2015).

Повышение уровня  $\beta$ -эндорфина – результат активации самой мощной СЛС. Это ограничивает кардиодепрессивное действие провоспалительных цитокинов и уменьшает повреждающее влияние стресса при ССН.

У пациентов 1 группы уровень  $\beta$ -эндорфина в плазме крови, при поступлении в стационар был статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) ниже в 2,9 раза. Во 2 группе пациентов уровень  $\beta$ -эндорфина в день госпитализации также был статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) ниже в 2,5 раза по отношению к контролю. Статистически значимых отличий между группами не отмечено (рисунок 4.9).

Это свидетельствует о важной роли этого ОП в патогенезе ССН: нарушение адаптации и формирование комплекса функциональных и структурных стрессиндуцированных повреждений миокарда (Хлынова О.В. и др., 2013) (рисунок 4.9).

При наблюдении за пациентами 1 группы содержание  $\beta$ -эндорфина продолжало статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) снижаться и на 8 сутки было в 1,4 раза ниже, чем в 1 сутки и в 4,1 раза ниже, чем у условно здоровых. Низкий уровень  $\beta$ -эндорфина обусловлен тем, что при стандартной терапии в условиях сформированного стресса не происходит активации опиоидэргической системы (Трофименко А.И., 2014) (рисунок 4.9).



**Рисунок 4.9** – Динамика уровня  $\beta$ -эндорфина в группах пациентов со ССН II–III ФК при стандартном лечении (1 группа) и при добавлении к стандартному лечению транскраниальной электростимуляции (2 группа).

Примечание: \* $p \leq 0,01$  – статистически значимо по отношению к контролю;

\* $p \leq 0,01$  – статистически значимо к 1 суткам

У пациентов 2 группы на 8 сутки наблюдения уровень  $\beta$ -эндорфина статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) повышался в 1,6 раза по отношению к 1 суткам в этой группе. Хотя и оставался в 1,6 раза ниже контроля (рисунок 4.9).

Таким образом, применение транскраниальной электростимуляции наряду со стандартной терапией способствовало статистически значимому ( $p \leq 0,01$ ) повышению уровня  $\beta$ -эндорфина со снижением активности СРС, при этом рост уровней кортизола и АКТГ связан с альтернативными механизмами (рисунок 4.7).

Состояние СРС и СЛС оценивалось по уровню гормонов СРС, включающей ГГНС (уровень АКТГ и кортизола) и опиоидэргического звена СЛС (уровень  $\beta$ -эндорфина).

На основании проведенных нами исследований, можно сделать следующее заключение. Исходные значения АКТГ в 1 и 2 группах пациентов были статистически значимо ниже (примерно в 1,5 раза) по отношению к условно здоровым. Использованием транскраниальной электростимуляции удалось нормализовать уровень АКТГ и приблизив его к нормативным значениям условно здоровых.

Содержание кортизола в исходных пробах у пациентов 1 и 2 групп было статистически значимо выше приблизительно в 1,6 раза по отношению к контролю. Однако в 1 группе пациентов на 8 сутки наблюдения имело место статистически значимое снижение уровня кортизола в 1,7 раза и достигало уровня в 4,1 раза меньшего, чем у условно здоровых. В то время как применение транскраниальной электростимуляции позволило статистически значимо увеличить в 1,2 раза уровень кортизола по отношению к 1 суткам, и статистически значимо увеличить его в 1,9 раза (почти в 2,0 раза) по отношению к условно здоровым.

При развитии ССН имеет место значительная активация СРС и снижение активности СЛС (Порядин Г.В. и др., 2013), что проявляется достаточно низким исходным уровнем  $\beta$ -эндорфина в обеих группах (примерно в 2,7 раза ниже по сравнению с условно здоровыми).

На основании выявленной ранее способности транскраниальной электростимуляции корректировать нарушения, возникающие со стороны СЛС (Нехай Ф.А., 2016; Байкова Е.Е., 2017; Занин С.А., 2017), она использовалась для увеличения продукции  $\beta$ -эндорфина, сниженной в результате естественного течения стенокардии напряжения. Известно, что достаточный уровень  $\beta$ -эндорфина снижает повреждающее действие воспалительной реакции и гормонов СРС на КМЦ, ГМ и другие жизненно-важные органы (Нехай Ф.А., 2016; Байкова Е.Е., 2017; Занин С.А. и др., 2017).

В результате проведенных исследований установлено, что у пациентов с ССН II–III ФК под влиянием транскраниальной электростимуляции происходит статистически значимое повышение уровня  $\beta$ -эндорфина (в 1,6 раза) по отношению к 1 суткам, то есть уровень  $\beta$ -эндорфина имел тенденцию к нормализации. Следовательно, под влиянием транскраниальной электростимуляции поддерживается активность СЛС и нормализуется уровень гормонов СРС (повышение до нормы содержания АКТГ и отсутствие падения уровня кортизола).

Таким образом, под влиянием транскраниальной электростимуляции исходно значительно повышенный уровень основных про- и противовоспалительных ИЛ статистически значимо снижался (примерно в 2,2 раза), а содержание гормонов статистически значимо повышалось: АКТГ – в 1,6 раза, кортизола – в 1,2 раза, и  $\beta$ -эндорфина – в 1,6 раза. Это ведет к снижению активности воспалительного процесса при данном заболевании и к нормализации активности СРС и СЛС (Нехай Ф.А., 2016; Байкова Е.Е., 2017).

Полученные факты указывают на то, что проведение транскраниальной электростимуляции, комбинированно со стандартным лечением, позволяет устранить цитокиновый и гормональный дисбаланс у пациентов с ССН. Поэтому включение транскраниальной электростимуляции в стандартное лечение пациентов с ССН II–III ФК целесообразно.

ИЛ-1 и ИЛ-6 индуцируют синтез СРБ и ФБ печенью. Уровень СРБ является кардинальным и доступным маркером вялотекущего воспаления,

характерного для атеросклероза. Недавно проведенные проспективные исследования подтвердили достаточно высокую чувствительность уровня СРБ, как независимого прогностического показателя развития ИМ, инсульта, поражения периферических артерий и внезапной остановки сердца (Лилли Л.С., 2015).

В наших исследованиях у пациентов 1 группы с ССН II–III ФК при поступлении в стационар уровень СРБ в плазме крови был статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) выше в 5,9 раза его содержания у условно здоровых. Во 2 группе пациентов уровень СРБ при поступлении в стационар был статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) выше в 7,0 раз по отношению к условно здоровым (рисунок 3.8).

На 8 сутки наблюдения за пациентами 1 группы в содержании СРБ статистически значимых изменений не происходило. Во 2 группе пациентов он статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) снижался в 1,6 раза по отношению к 1 суткам у пациентов этой группы. Итак, применение транскраниальной электростимуляции наряду со стандартной терапией способствовало статистически значимому ( $p \leq 0,01$ ) снижению уровня СРБ, что говорит об уменьшении выраженности воспаления у пациентов этой группы и согласуется с динамикой цитокинового профиля этих же пациентов (уровень ИЛ-1 и ИЛ-6 статистически значимо снижался).

Таким образом, применение транскраниальной электростимуляции способствует положительным изменениям уровня СРБ, что в свою очередь сочетается с таким же влиянием на цитокиновый дисбаланс, лимитирует выраженность стресс-реакции и корригирует активность воспаления, развивающегося при ССН.

Учитывая малый период наблюдения (8 суток) оценить регресс клинической симптоматики ССН в полной мере не представилось возможным. Об этом судили косвенно, по улучшению в обеих исследуемых группах пациентов общего самочувствия, уменьшению слабости.

Однако в 1 группе пациентов приходилось более длительно подбирать дозы необходимых препаратов, что могло увеличить время пребывания пациентов в стационаре. Во 2 группе с транскраниальной электростимуляцией при стандартном лечении такой ситуации отмечено не было.

В обеих группах пациентов инструментально оценивали показатели САД/ДАД при поступлении и в течение 8 суток наблюдения. Оказалось, что в 1 группе пациентов АД<sub>ср.</sub> при поступлении составило  $165,5 \pm 10,28/96 \pm 4,76$  мм рт. ст., а на 8 сутки стандартной терапии снизилось до  $130 \pm 4,88/80 \pm 2,1$  мм рт. ст. Во 2 группе пациентов АД<sub>ср.</sub> составляло  $173,57 \pm 8,02/97,85 \pm 3,8$  мм рт. ст. На 8 сутки после стандартной терапии совместно с транскраниальной электростимуляцией уменьшилось до  $124,28 \pm 2,71/77,14 \pm 2,2$  мм рт. ст., что говорит о сопоставимости групп по исходным данным АД и о статистически значимом ( $p \leq 0,01$ ) достижении целевых значений АД<sub>ср.</sub> (таблица 4.1). Однако стоит обратить внимание, что на 2 сутки наблюдения в 1 группе пациентов наблюдалось статистически незначимое снижение АД на 15 %, а во 2 группе пациентов на 24 %, что являлось статистически значимым ( $p \leq 0,05$ ). Достижение целевого значения АД в 1 группе пациентов произошло на 3 сутки, а во 2 группе – на 2 сутки (таблица 4.1).

По данным мониторинга ЭКГ нами также отмечена положительная динамика. Она заключалась в снижении ЧСС до целевых значений во 2 группе пациентов. Это очень важно в плане улучшения долгосрочного прогноза для этих пациентов.

В 1 группе пациентов, со стандартной терапией, ЧСС на 1 сутки составила  $79,7 \pm 2,47$  уд/мин. В ходе стандартного лечения СН в течение 8 суток не достигнуто статистически значимого снижения ЧСС от исходной величины (всего 10 %).

**Таблица 4.1** – Динамика АДср. и ЧСС в исследуемых группах

Сутки лечения	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки	6 сутки	7 сутки	8 сутки
1 группа САД (мм рт. ст.)	165,0 ± 10,0	141,0 ± 5,0	130,0 ± 5,0*	13,0 ± 4,0	138,0 ± 4,0	129 ± 3,0	131,0 ± 4,0	130,0 ± 5,0
1 группа ДАД (мм рт. ст.)	96,0 ± 5,0	81,0 ± 4,0	78,0 ± 2,0	81,0 ± 2,0	86,0 ± 3,0	82,0 ± 1,0	81,0 ± 1,0	80,0 ± 2,0
2 группа САД (мм рт. ст.)	174,0 ± 8,0	132,0 ± 4,0*	129,0 ± 3,0	137,0 ± 5,0	132,0 ± 4,0	130,0 ± 4,0	126,0 ± 3,0	124,0 ± 3,0
2 группа ДАД (мм рт. ст.)	98,0 ± 4,0	77,0 ± 2,0	77,0 ± 2,0	79,0 ± 3,0	80,0 ± 2,0	80,0 ± 2,0	76,0 ± 2,0	77,0 ± 2,0
1 группа ЧСС (уд/мин)	80,0 ± 3,0	79,0 ± 4,0	76,0 ± 2,0	74,0 ± 2,0	74,0 ± 4,0	73,0 ± 2,0	73,0 ± 3,0	71,0 ± 3,0
2 группа ЧСС (уд/мин)	79,0 ± 3,0	72,0 ± 2,0	73,0 ± 1,0	72, ± 2,0	71,0 ± 2,0	68,0 ± 2,0	67,0 ± 1,0	65,0 ± 1,0*

Во 2 группе пациентов в 1 сутки ЧСС составила  $78,57 \pm 2,48$  уд/мин. Применяя транскраниальную электростимуляцию в комбинации со стандартным лечением, на 8 сутки добивались статистически значимого ее ( $p \leq 0,01$ ) снижения до целевых значений до  $65,28 \pm 1,36$  уд/мин. Статистически значимое снижение ЧСС составляло 17 % от исходного. Это улучшает прогноз для пациентов со ССН II–III ФК и снижает риск развития ССО.

Таким образом, включение транскраниальной электростимуляции в комплекс рекомендованных лечебных мероприятий у пациентов с ССН, за счет стимуляции внутримозговых опиоидергических структур, позволяет увеличивать содержание  $\beta$ -эндорфина и обеспечивать гомеостатический эффект. Применение транскраниальной электростимуляции ограничивает выраженность стресс-реакции, восстанавливает цитокиновый дисбаланс, корректирует активность воспаления.

## ВЫВОДЫ

1. При поступлении в стационар у пациентов со стенокардией напряжения II–III функционального класса в крови отмечено статистически значимое ( $p \leq 0,01$ ) повышение содержания ИЛ-1 $\beta$  в 7,1 раза, ИЛ-6 в 7,5 раза, ИЛ-4 в 3,8 раза и ИЛ-10 в 3,3 раза. Наряду с этим имело место отмечено статистически значимое ( $p \leq 0,01$ ) снижение содержания в крови АКТГ в 1,5 раза, повышение уровня кортизола в 1,5 раза и снижение содержания  $\beta$ -эндорфина в 2,9 раза. Уровень СРБ у них был статистически значимо выше в 6,0 раз.

2. В группе пациентов со стенокардией напряжения II–III функционального класса, при стандартном лечении статистически значимых изменений в крови уровня ИЛ-1 $\beta$  не происходило. Содержание ИЛ-6 в крови статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) снизилось в 1,6 раза, оставаясь в 4,7 раза выше контроля. Уровни ИЛ-4 и ИЛ-10 статистически значимо не изменились. Статистически значимых изменений уровня СРБ также не происходило.

3. В группе пациентов со стенокардией напряжения II–III функционального класса, при проведении стандартного лечения, к 8 суткам происходило статистически значимое ( $p \leq 0,01$ ) снижение уровня АКТГ в 1,5 раза по отношению к его уровню при поступлении. Содержание кортизола в крови статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) снижалось в 1,7 раза. При этом содержание  $\beta$ -эндорфина статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) снижалось в 1,4 раза по отношению к 1 суткам, становясь в 4,1 раза ниже контрольного уровня.

4. У пациентов со стенокардией напряжения II–III функционального класса при проведении наряду со стандартным лечением транскраниальной электростимуляцией к 8 суткам имело место статистически значимое ( $p \leq 0,01$ ) снижение уровня ИЛ-1 $\beta$  в 2,2 раза, ИЛ-6 – в 2,2 раза, ИЛ-4 –

в 2,5 раза, ИЛ-10 – в 1,9 раза по отношению к 1 суткам и приближение их к уровню условно здоровых. Уровень СРБ также статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) снижался в 1,6 раза.

5. В группе пациентов со стенокардией напряжения II–III функционального класса при проведении наряду со стандартным лечением Транскраниальной электростимуляции происходило повышение содержания в крови АКТГ в 1,6 раза. Он вернулся к уровню условно здоровых. Содержание кортизола в крови статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) повысилось в 1,2 раза по отношению к 1 суткам. При этом уровень  $\beta$ -эндорфина статистически значимо повышался в 1,6 раза.

6. Полученные результаты позволяют говорить о том, что применение транскраниальной электростимуляции комбинировано в комплексе со стандартными лечебными мероприятиями у пациентов со стенокардией напряжения II–III функционального класса приводит к коррекции цитокинового и гормонального дисбаланса ограничению активности воспалительного процесса.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Применение транскраниальной электростимуляции в течение 8 суток, начиная с 1 суток по 40 мин. в день, комбинировано в комплексе со стандартными лечебными мероприятиями при стабильной стенокардии напряжения II–III ФК приводит к уменьшению дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов, поддержанию активности стресс-реализующей и стресс-лимитирующей систем, а также стабилизации некоторых параметров гемодинамики.

2. Рекомендовать применение транскраниальной электростимуляции при стабильной стенокардии напряжения II–III функционального класса комбинировано со стандартным медикаментозным лечением. Транскраниальную электростимуляцию проводить через электроды во фронто-мастоидальном положении в режиме биполярного импульсного тока ежедневно. Силу тока подбирать индивидуально (от 2 мА до 3 мА). Длительность сеанса составляет 40 минут. Стимуляцию проводить в течение 8–10 дней.

В заключении хотелось бы выразить огромную благодарность своему руководителю и учителю – доктору медицинских наук, профессору Азамату Халидовичу Каде за предоставленную тему исследования и создание всех условий для её выполнения, за помощь и поддержку на всех этапах проведения исследования, обсуждении полученных результатов. Искренне благодарю весь коллектив кафедры общей и клинической патофизиологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России за ценные советы и дельные рекомендации, которые были так полезны при выполнении работы. Отдельно хочется поблагодарить коллег кардиологического отделения ГБУЗ «ККБ № 2» во главе с заведующей отделением Веселенко Мариной Игоревной, врачом высшей категории, заслуженным работником здравоохранения Кубани, за предоставление условий для сбора материала для научной работы. А также выразить признательность сотрудникам ЦНИЛ – отдел клинической экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России за создание условий для выполнения лабораторной части работы.

**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

<b>АД</b>	– артериальное давление
<b>АСБ</b>	– атеросклеротическая бляшка
<b>АКТГ</b>	– адренокортикотропный гормон
<b>АНС</b>	– антиноцицептивная система
<b>БОФ</b>	– белки острой фазы
<b>ГБ</b>	– гипертоническая болезнь
<b>ГГНС</b>	– гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система
<b>ГК</b>	– глюкокортикоиды
<b>ГМ</b>	– головной мозг
<b>ИБС</b>	– ишемическая болезнь сердца
<b>ИЛ</b>	– интерлейкин
<b>ИМ</b>	– инфаркт миокарда
<b>ИО</b>	– иммунный ответ
<b>ИС</b>	– иммунная система
<b>ИФА</b>	– иммуноферментный анализ
<b>ИФ-γ</b>	– интерферон-γ
<b>КА</b>	– катехоламины
<b>КАр</b>	– коронарные артерии
<b>КЖ</b>	– качество жизни
<b>КМЦ</b>	– кардиомиоциты
<b>КК</b>	– коронарный кровоток
<b>КТРГ</b>	– кортикотропин-рилизинг гормон
<b>ЛЖ</b>	– левый желудочек
<b>ММП</b>	– матриксные металлопротеиназы
<b>МФ</b>	– макрофаги
<b>ОАК</b>	– общий анализ крови
<b>ОП</b>	– опиоидные пептиды

<b>ОР</b>	– опиоидные рецепторы
<b>ОС</b>	– опиоидная система
<b>ПОМК</b>	– проопиомеланокортин
<b>САС</b>	– симпато-адреналовая система
<b>СВО</b>	– системный воспалительный ответ
<b>СД</b>	– сахарный диабет
<b>СЛС</b>	– стресс-лимитирующая система
<b>СН</b>	– сердечная недостаточность
<b>СРБ</b>	– С-реактивный белок
<b>СРС</b>	– стресс-реализующая система
<b>ССВР</b>	– синдром системной воспалительной реакции
<b>ССЗ</b>	– сердечно-сосудистые заболевания
<b>ССО</b>	– сердечно-сосудистые осложнения
<b>ССН</b>	– стабильная стенокардия напряжения
<b>ТФР-β</b>	– трансформирующий фактор роста-β
<b>ФВ</b>	– фракция выброса
<b>ФБ</b>	– фибриноген
<b>ФК</b>	– функциональный класс
<b>ФНО-α</b>	– фактор некроза опухоли α
<b>ФР</b>	– факторы риска
<b>ХС</b>	– холестерин
<b>ХСН</b>	– хроническая сердечная недостаточность
<b>ЧСС</b>	– частота сердечных сокращений
<b>NO</b>	– оксид азота

## Список литературы

1. Агеева, А.И. Роль транскраниальной электростимуляции в лечении и профилактике / А.И. Агеева, В.Н. Урусова // В сб.: Санаторно-курортное лечение. II международный конгресс. – 2016. – С. 572–573.
2. Азова, М.М. Апоптоз кардиомиоцитов и гипертрофия миокарда в динамике вазоренальной артериальной гипертензии / М.М. Азова, М.Л. Благоднаров, В.А. Фролов [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. – № 3 (132). – С. 1719.
3. Александрова, Е.Н. Современные подходы к лабораторной диагностике ревматических заболеваний: роль молекулярных и клеточных биомаркеров / Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т. 54. – № 3. – С. 324–338.
4. Алексеева, Э.А. Физиология сердца : учеб. пособие для студентов медицинских вузов / Э.А. Алексеева, Л.Н. Шантанова. – Улан-Удэ, 2013. – 76 с.
5. Андреевская, Е.М. Оценка риска сердечно-сосудистых осложнений у женщин в перименопаузе: значение определения высокочувствительного С-реактивного белка / Е.М. Андреевская, Л.О. Минушкина // Российский медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 22–26.
6. Апсалямова, С.О. Оптимизация лечения инфаркта миокарда с использованием ТЭС – терапии (экспериментальное исследование) : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Краснодар, 2013. – 22 с.
7. Атеросклероз коронарных артерий и ИБС / под ред. И.Е. Ганелиной. – СПб., 2004. – 340 с.
8. Байкова, Е.Е. Патогенетическое обоснование эффективности применения транскраниальной электростимуляции в комплексном лечении пациентов с изолированной черепно-мозговой травмой : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Краснодар, 2017. – 22 с.

9. Байракова, Ю.В. Прогностическая роль С-реактивного белка в прогрессировании атеросклероза через год после коронарного шунтирования / Ю.В. Байракова и [др.] // Кардиология. – 2013. – № 6. – С. 40–45.

10. Балаболкин, И.И. Бронхиальная астма у детей / И.И. Балаболкин, В.А. Булгакова. – М. : МИА, 2015. – 144 с.

11. Белозеров, Е.С. Клиническая иммунология и аллергология: руководство / Е.С. Белозеров, О.А. Митковская [и др.]. – Элиста : Джангар, 2011. – 160 с.

12. Богданова, Ю.А. Иммуномодулирующие эффекты транскраниальной электростимуляции у больных с вторичной иммунной недостаточностью : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Краснодар, 2003. – 18 с.

13. Бойцов, С.А. Динамика сердечно-сосудистой смертности среди мужчин и женщин в субъектах Российской Федерации / С.А. Бойцов, И.В. Самородская // Кардиология. – 2014. – № 4. – С. 4–9.

14. Болевич, С.Б. Молекулярные механизмы в патологии человека: руководство для врачей / С.Б. Болевич, В.А. Войнов. – М. : МИА, 2012. – 208 с.

15. Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов / под ред. А.Д. Кэмма, Т.Ф. Люшера, Патрика В. Серруиса; пер. с англ. под ред. Е.В. Шляхто. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1480 с.

16. Болезни сердца по Браунвальду: руководство по сердечно-сосудистой медицине: в 4-х т. / под ред. П. Либби [и др.]; пер. с англ. под общ. ред. Р.Г. Оганова. – М. : Логосфера, 2013. – Т. 3, гл. 38–60. – 728 с.

17. Бондарь, С.С. Иммунонейроэндокринные взаимосвязи у пациентов с ишемической болезнью сердца / С.С. Бондарь, А.В. Логаткина [и др.] // APRIORI. Серия: Естественные и технические науки. – 2015. – № 6. – С. 8.

18. Борисенко, В.Г. Формирование прекондиционирования у больных ишемической болезнью сердца методом ТЭС-терапии : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Краснодар, 2009. – 22 с.

19. Борисова, О.А. Транскраниальная электростимуляция в восстановительном лечении ревматоидного артрита (научный обзор

литературы) / О.А. Борисова, Е.А. Беляева // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2015. – Т. 9. – № 3. – С. 30.

20. Бузиашвили, Ю.И. Динамика уровня факторов воспалительной реакции в раннем послеоперационном периоде при различных методиках коронарного шунтирования / Ю.И. Бузиашвили [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2015. – № 1. – С. 4–11.

21. Бурместер, Г.-Р. Наглядная иммунология / Г.-Р. Бурместер, А. Пецутто; пер. с англ. – 3-е изд. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014. – 320 с.

22. Вавилова, Т.А. Непсихотические психические расстройства у подростков с коморбидной хронической соматической патологией : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2014. – 28 с.

23. Васюк, Ю.А. «Цитокиновая» модель патогенеза хронической сердечной недостаточности и возможности нового терапевтического подхода в лечении декомпенсированных больных / Ю.А. Васюк, О.П. Дударенко [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2006. – № 4. – С. 63–70.

24. ВНОК. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Прил. 4. – Т. 7. – № 6. – 40 с.

25. Волков, В.И. Провоспалительные цитокины и растворимая молекула межклеточной адгезии при ишемической болезни сердца / В.И. Волков, С.А. Серик // Кардиология. – 2002. – № 9. – С. 12–16.

26. Волкова, И.И. Ремоделирование сердца и сосудов при ишемической болезни сердца / И.И. Волкова // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2010. – № 4. – С. 96–98.

27. Воробьев, А.С. Эхокардиография у детей и взрослых: руководство для врачей / А.С. Воробьев, В.Ю. Зимина. – СПб. : СпецЛит, 2015. – 590 с.

28. Вялов, С.С. Общая врачебная практика : диагностическое значение лабораторных исследований : учебн. пособ. / С.С. Вялов. – 5-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2013. – 176 с.

29. Гайтон, А.К. Медицинская физиология / А.К. Гайтон, Д.Э. Холл. – М. : Логосфера, 2008. – 1269 с.

30. Галенко-Ярошевский, П.А. Антиангинальные средства: физиологическая и молекулярная фармакология, стратегия и тактика клинического применения / П.А. Галенко-Ярошевский, Н.С. Сапронов, С.Г. Канорский; под ред. П.А. Галенко-Ярошевского. – Краснодар : Просвещение-Юг, 2012. – 1144 с.

31. Галенко-Ярошевский, П.А. Антиаритмические средства: фармакотерапевтические аспекты, методы поиска и доклинического изучения / П.А. Галенко-Ярошевский, Ю.Р. Шейх-Заде [и др.]. – Краснодар : Просвещение-ЮГ, 2012. – 431 с.

32. Гейн, С.В. Влияние холодового стресса на функциональную активность перитонеальных макрофагов мыши в условиях блокады опиатных рецепторов / С.В. Гейн, И.Л. Шаравьева // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2016. – Т. 102. – № 2. – С. 188–194.

33. Губарева, Е.А. Влияние транскраниальной электростимуляции на показатели прооксидантно-антиоксидантной системы при остром инфаркте миокарда : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Краснодар, 2009. – 22 с.

34. Гусев, Е.Ю. Методология изучения системного воспаления / Е.Ю. Гусев [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2008. – Т. 7. – № 1. – С. 15–23.

35. Гусев, Е.Ю. Варианты развития хронического системного воспаления / Е.Ю. Гусев [и др.] // Медицинская иммунология. – 2009. – Т. 11. – № 2–3. – С. 131–140.

36. Гусев, Е.Ю. Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Часть 3. Предпосылки несиндромального подхода / Е.Ю. Гусев,

В.А. Черешнев // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2013. – № 3. – С. 3–14.

37. Дедов, И.И. Эндокринология: учебник / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 432 с.

38. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца: клинические рекомендации. – М. : МЗ РФ, 2013 – 69 с.

39. Дифференциальная диагностика внутренних болезней / под ред. В.В. Щёктова, А.И. Мартынова, А.А. Спасского. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 928 с.

40. Доклад о развитии человеческого потенциала в Российской Федерации за 2011 г. / под ред. А.А. Аузана, С.Н. Бобылева. – М. : ПРООН в РФ, 2011. – 146 с.

41. Дракина, С.А. Физиотерапия в реабилитации подростков, больных бронхиальной астмой / С.А. Дракина, Н.К. Перевощикова // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2016. – № 3 (66). – С. 45–48.

42. Драпкина, О.М. Новые акценты в изучении патогенеза хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: фокус на маркеры воспаления / О.М. Драпкина, Л.О. Палаткина // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – № 3. – С. 317–321.

43. Ермакова, И.В. Современные представления о механизмах регуляции функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы / И.В. Ермакова // Новые исследования. – 2014. – № 4 (41). – С. 77–86.

44. Ершова, О.Б. Роль цитокинов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза (обзор литературы) / О.Б. Ершова, К.Ю. Белова [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2011. – № 3. – С. 33–35.

45. Закирова, Н.Э. Иммуновоспалительные реакции при ишемической болезни сердца / Н.Э. Закирова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007. – № 2. – С. 16–19.

46. Занин, С.А. ТЭС-терапия. Современное состояние проблемы / С.А. Занин, А.Х. Каде, Д.В. Кадомцев и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 1. – С. 58.

47. Занин, С.А. «Цитокиновый шторм» в патогенезе ревматоидного артрита и деформирующего остеоартроза крупных суставов / С.А. Занин, В.В. Онищук, А.Х. Каде и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 3. – С. 9.

48. Зилбернагель, С. Клиническая патофизиология: атлас / С. Зилбернагель, Ф. Ланг; пер. с англ. под ред. П.Ф. Литвицкого. – М. : Практическая медицина, 2015. – 448 с.

49. Зюзина, Н.А. Повышение эффективности гипотензивной терапии с помощью транскраниальной электростимуляции / Н.А. Зюзина, Л.Н. Елисеева, А.Х. Каде // Транскраниальная электростимуляция. Экспериментально-клинические исследования. – СПб., 2009. – Т. 3 – С. 237–243.

50. Иванов, А.П. Феномен ишемического прекондиционирования и миокардиальный резерв у больных, перенесших инфаркт миокарда / А.П. Иванов [и др.] // Кардиология. – 2006. – № 5. – С. 17–20.

51. Измеров, Н.Ф. Актуальные проблемы здоровья трудоспособного населения в Российской Федерации / Н.Ф. Измеров, Г.И. Тихонова // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2010. – № 9. – С. 3–9.

52. Ильина, А.Е. Интерлейкин 1 как медиатор воспаления и терапевтическая мишень / А.Е. Ильина [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2011. – Т. 49. – № 5. – С. 62–71.

53. Каде, А.Х. Патофизиология острой сердечной недостаточности / А.Х. Каде, С.А. Занин // Материалы V Региональной научно-практической конференции. – 2017. – С. 301–305.

54. Каде, Е.А. Оценка влияния транскраниальной электростимуляции на микроциркуляцию у больных ревматоидным артритом / Е.А. Каде,

Л.Н. Елисеева // Кубанский научный медицинский вестник. – 2008. – № 5. – С. 68–71.

55. Каладзе, Н.Н. Состояние гормональной регуляции у больных ювенильным ревматоидным артритом / Н.Н. Каладзе [и др.] // Здоровье ребенка. – 2010. – № 3. – С. 31–37.

56. Камышников, В.С. Карманный справочник врача по лабораторной диагностике / В.С. Камышников. – 8-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2014. – 400 с.

57. Кардиология: нац. руководство: краткое издание / под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 848 с.

58. Кароли, Н.А. Некоторые аспекты формирования хронической сердечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких / Н.А. Кароли [и др.] // Кардиология. – 2016. – Т. 56. – № 8. – С. 73–79.

59. Карпов, Ю.А. Воспаление и атеросклероз: состояние проблемы и нерешенные вопросы / Ю.А. Карпов [и др.] // Сердце. – 2003. – № 4. – С. 190–192.

60. Карпов, Ю.А. Стабильная ишемическая болезнь сердца: стратегия и тактика лечения / Ю.А. Карпов, Е.В. Сорокин. – 3-е изд., перераб. и доп. – М. : МИА, 2012. – 272 с.

61. Карпова, Э.С. Ишемическое прекондиционирование и его кардиопротективный эффект в программах кардиореабилитации больных с ишемической болезнью сердца после чрескожных коронарных вмешательств / Э.С. Карпова, Е.В. Котельникова, Н.П. Лямина // Российский кардиологический журнал. – № 4. – (96). – 2012. – С. 104–108.

62. Касаткин, С.Н. Влияние транскраниальной электростимуляции на клиничко-лабораторные показатели при гастродуоденальных язвах / С.Н. Касаткин, А.А. Панов, С.Г. Касаткина // Транскраниальная электростимуляция. – СПб., 2009. – Т. 3. – С. 84–91.

63. Кетлинский, С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПб. : Фолиант, 2008. – 552 с.

64. Кеттайл, В.М. Патологическая физиология эндокринной системы / В.М. Кеттайл. – М. : Бином, 2016. – 336 с.

65. Кишкун, А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики / А.А. Кишкун. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 760 с.

66. Клинико-патологические синдромы в кардиологии : учебное пособие / С.М. Хохлунов, Т.А. Федорина, Н.И. Лясковская, В.В. Кулаков. – Самара : Офорт, 2015 – 84 с.

67. Клиническая патологическая физиология: курс лекций / под ред. В.А. Черешнева, П.Ф. Литвицкого, В.Н. Цыгана. – СПб. : СпецЛит, 2012. – 432 с.

68. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической ишемической болезни сердца, подготовленные специалистами ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России / Ю.А. Карпов, В.В. Кухарчук, А.А. Лякишев [и др.]. – М., 2013.

69. Князева, Л.А. Про- и противовоспалительные цитокины у больных ИБС и сахарным диабетом 2 типа / Л.А. Князева // Клинические и экспериментальные исследования. – 2005. – № 1 (6) – С. 102–104.

70. Ковалицкая, Ю.А. Неопиоидное действие  $\beta$ -эндорфина / Ю.А. Ковалицкая, Е.В. Наволоцкая // Биохимия. – 2011. – Т. 76. – № 4. – С. 469–486.

71. Ковальчук, Л.В. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии / Л.В. Ковальчук [и др.]. – ГЭОТАР Медиа, 2014. – 640 с.

72. Корепанов, А.Л. Динамика стресс-систем у мальчиков-подростков с нарушениями сердечного ритма в ходе курортной реабилитации / А.Л. Корепанов, А.В. Швец, И.В. Бобрик // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 2 (144). – С. 73–76.

73. Корнева, Е.А. Нейроиммунофизиология вчера и сегодня / Е.А. Корнева // Клиническая патологическая физиология. – 2016. – Т. 22. – № 1. – С. 7–19.

74. Корниенко, Е.А. Аналгезия в лечении острого коронарного синдрома (обзор литературы) / Е.А. Корниенко, Д.В. Иванов // Вестник новых медицинских технологий. – 2014. – Т. 21. – № 3. – С. 173–180.

75. Кравченко, А.Я. Роль цитокинов в развитии и течении сердечной недостаточности / А.Я. Кравченко, Ю.М. Черняева // Клиническая медицина. – 2013. – Т. 91. – № 10. – С. 11–16.

76. Кривошеков, С.Г. Стресс, функциональные резервы и здоровье / С.Г. Кривошеков // Сибирский педагогический журнал. – 2012. – № 9. – С. 104–109.

77. Криштафор, А.А. Оценка выраженности стрессовой реакции на боевую травму как элемент мониторинга состояния пациента в отделении интенсивной терапии / А.А. Криштафор // Медицина неотложных состояний. – 2015. – № 5 (68). – С. 112–117.

78. Кузьмин, А.Г. Изменения содержания некоторых цитокинов при хронической сердечной недостаточности / А.Г. Кузьмин, В.В. Горбунов, Е.В. Горяинова [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93. – № 3. – С. 494–498.

79. Кузник, Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии / Б.И. Кузник. – Чита : Экспресс, 2010. – 832 с.

80. Кумар, В. Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану : в 3-х т. / В. Кумар, А.К. Аббас [и др.]. – М. : Логосфера, 2014. – Т. 1, гл. 1–10. – 624 с.

81. Курзанов, А.Н. Опиоидэргическая модуляция висцеральных функций / А.Н. Курзанов, В.М. Покровский, И.М. Быков [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 7, ч. 3. – С. 570–574.

82. Кухарчук, В.В. Динамика воспалительного процесса у больных с острым коронарным синдромом и больных со стабильной стенокардией / В.В. Кухарчук [и др.] // Кардиологический вестник. – 2007. – № 2. – С. 48–55.

83. Ласукова, Т.В. О роли опиоидной системы миокарда в реализации кардиопротекторного эффекта посткондиционирования / Т.В. Ласукова, Л.Н. Маслов, А.С. Горбунов // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2014. – Т. 100. – № 12. – С. 1391–1398.

84. Лебедев, В.П. Применение транскраниальной электростимуляции в наркологии: методические рекомендации / В.П. Лебедев [и др.]. – 5-е изд. – СПб., 2009. – 36 с.

85. Лебедев, В.П. Применение транскраниальной электростимуляции в оздоровительных учреждениях / В.П. Лебедев, А.В. Малыгин, С.В. Трусов // В сб.: Актуальные вопросы оздоровления детей и подростков. – СПб, 2014. – С. 220–223.

86. Лебедев, В.П. Транскраниальная электростимуляция в акушерстве и гинекологии: методические рекомендации / В.П. Лебедев [и др.]. – СПб., 2009. – 39 с.

87. Лебедев, В.П. Транскраниальная электростимуляция в гастроэнтерологии: методические рекомендации / В.П. Лебедев [и др.]. – 3-е изд. – СПб, 2009. – 31 с.

88. Лебедев, В.П. Экспериментальная терапия алкогольного цирроза печени с помощью транскраниальной электростимуляции эндорфинных структур мозга / В.П. Лебедев [и др.] // Транскраниальная электростимуляция. – СПб., 2009. – Т. 3. – С. 112–119.

89. Лебедева, Е.А. Особенности изменений цитокинового статуса при сочетанной черепно-мозговой травме / Е.А. Лебедева // Цитокины и воспаление. – 2011. – Т. 10. – № 3. – С. 35–39.

90. Липовецкий, Б.М. Атеросклероз и его осложнения со стороны сердца, мозга и аорты. (Диагностика, течение, профилактика): руководство для врачей / Б.М. Липовецкий. – 2-е изд., испр. и доп. – СПб. : СпецЛит, 2013. – 143 с.

91. Лутай, М. Системное воспаление у пациентов ишемической болезнью сердца / М.И. Лутай, И.П. Голикова, С.И. Деяк // Украинский медицинский журнал. – 2006. – № 2. – С. 80–83.

92. Майсак, Е.В. Усовершенствованная методика ТЭТОС у пациентов с вегетососудистой дистонией / Е.В. Майсак, А.В. Борсуков // Ученые записки Орловского государственного университета. Серия: Естественные, технические и медицинские науки. – 2014. – № 3. – С. 223–227.

93. Малявин, А.Г. Использование физических факторов в лечении и реабилитации больных бронхиальной астмой / А.Г. Малявин // Пульмонология. – 2005. – № 2. – С. 47–56.

94. Маслов, Л.Н. Новые подходы к профилактике и терапии ишемических и реперфузионных повреждений сердца при остром инфаркте миокарда / Л.Н. Маслов // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – Т. 25. – № 2. – С. 17–24.

95. Маслов, Л.Н. Роль эндогенной опиоидной системы в регуляции функционального состояния сердца / Л.Н. Маслов [и др.] // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2016. – Т. 102. – № 9. – С. 1017–1029.

96. Мацкевич, С.А. Роль иммунной активации при хронической сердечной недостаточности / С.А. Мацкевич // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. – 2013. – № 2 (30). – С. 68–74.

97. Медведев, О.С. Экспериментальное изучение влияния транскраниальной электроанальгезии на некоторые показатели системной и регионарной гемодинамики / О.С. Медведев [и др.] // Транскраниальная электростимуляция. Экспериментально-клинические исследования : сборник статей. – СПб., 2005. – Т. 1. – С. 194–196.

98. Михайлис, А.А. Гемолитическая стойкость эритроцитов при остром коронарогенном стрессе и её функциональные взаимосвязи / А.А. Михайлис // Архивъ внутренней медицины. – 2013. – № 6(14). – С. 71–76.

99. Михалева, О.Г. Моногенные формы ожирения / О.Г. Михалева [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – № 6. – С. 5–11.

100. МКБ 10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра // Всемирная организация здравоохранения, 2007.

101. Моисеева, О.М. Патологическое ремоделирование миокарда: проблемы гипертрофии, воспаления и фиброза. Клиническая и экспериментальная кардиология / О.М. Моисеева, Н.С. Гончарова [и др.]; под ред. Е.В. Шляхто. – СПб. : Академический медицинский центр, 2005. – С. 80–88.

102. Морозов, В.Н. К современной трактовке механизмов стресса / В.Н. Морозов, А.А. Хадарцев // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – № 1. – С. 15–17.

103. Мухаметова, Э.Т. Значимость иммуновоспалительных реакций в прогнозировании течения госпитального периода при острых формах ишемической болезни сердца / Мухаметова Э.Т., Шаленкова М.А., Михайлова З.Д. // Медицинский вестник Башкортостана. – Т. 8. – № 3. – 2013. – С. 58–62.

104. Нажева, М.И. Диагностическое значение определения базовых концентраций С-реактивного белка и интерлейкина-6 в крови для оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний / М.И. Нажева, И.А. Демидов // Медицинский вестник Юга России. – 2015. – № 3. – С. 86–91.

105. Нарыжная, Н.В. Значение опиоидных рецепторов в цитопротекторном действии хронической гипоксии при аноксии-реоксигенации кардиомиоцитов / Н.В. Нарыжная, Л.Н. Маслов [и др.] // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2016. – Т. 102. – № 6. – С. 688–697.

106. Насонов, Е.Л. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека / Е.Л. Насонов, М.С. Елисеев // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т. 54. – № 1. – С. 60–77.

107. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // Сердечная недостаточность. – 2013. – Т. 14. – № 7 (81). – С. 379–472.

108. Небогатилов, В.О.  $\beta$ -эндорфин в регуляции функций клеток адаптивного и врождённого иммунитета *in vivo* : автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Челябинск, 2015. – 23 с.

109. Нестерова, А.А. Стресс-ассоциированные изменения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и соматотропного гормона у половозрелых белых крыс / А.А. Нестерова [и др.] // Вестник ВолГМУ. – 2012. – № 3 (43). – С. 84–86.

110. Нехай, Ф.А. ТЭС-терапия в комплексном лечении ишемического инсульта : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Краснодар, 2016. – 22 с.

111. Новиков, А.А. Роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита / А.А. Новиков [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2010. – № 2. – С. 71–82.

112. Нозадзе, Д.Н. Инструментальные и лабораторные методы в выявлении нестабильных атеросклеротических бляшек / Д.Н. Нозадзе, О.С. Бурмистенко [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2013. – № 3 (12). – С. 4–10.

113. Нормальная физиология : учебник / под ред. Б.И. Ткаченко. – 3-е изд., испр. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 688 с.

114. Оганов, Р.Г. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения / Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – Т. 11. – № 1. – С. 5–10.

115. Оганов, Р.Г. Национальные клинические рекомендации ВНОК / Р.Г. Оганов, М.Н. Мамедов. – М. : Силицея-Полиграф, 2008. – 512 с.

116. Оганов, Р.Г. Новые возможности улучшения качества и продолжительности жизни больных стабильной ишемической болезнью сердца / Р.Г. Оганов // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2015. – № 1. – С. 11–14.

117. Оганов, Р.Г. Сосудистая коморбидность: общие подходы к профилактике и лечению / Р.Г. Оганов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – Т. 11. – № 1. – С. 4–7.

118. Оганов, Р.Г. Стресс: что мы знаем сегодня об этом факторе риска? / Р.Г. Оганов, Г.В. Погосова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007. – № 3. – С. 60–67.

119. Оганов, Р.Г. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации / Р.Г. Оганов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 10. – С. 4–9.

120. Огороков, А.Н. Диагностика болезней внутренних органов: Т. 6. Диагностика болезней сердца и сосудов / А.Н. Огороков. – М. : Мед. лит., 2014. – 464 с.

121. Опи, Л.Х. Лекарства в практике кардиолога / Л.Х. Опи, Б.Дж. Герш; пер. с англ.; под общ. ред. и с доп. проф. В.Н. Хирманова. – М. : Рид Элсивер, 2010. – 784 с.

122. Осипова, О.А. Роль провоспалительных цитокинов в развитии хронической сердечной недостаточности / О.А. Осипова [и др.] // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2013. – № 2. – С. 130–135.

123. Основы физиологии сердца : учебное пособие / В.И. Евлахов, А.П. Пуговкин, Т.Л. Рудакова, Л.Н. Шалковская. – СПб. : СпецЛит, 2015. – 335 с.

124. Павлов, О.Н. Связь воспаления с ростом титра антител к *helicobacter pylori* при остром коронарном синдроме / О.Н. Павлов // Российский кардиологический журнал. – 2011. – Т. 92. – № 6. – С. 43–46.

125. Палеев, Ф.Н. Изменения интерлейкина-6 при различных формах ишемической болезни сердца / Ф.Н. Палеев, И.С. Абудеева [и др.] // Кардиология. – 2010. – № 2. – С. 69–72.

126. Пальцев, М.А. Руководство по нейроиммуноэндокринологии / М.А. Пальцев, И.М. Кветной. – 2-е изд. – М. : Медицина, 2008. – 512 с.

127. Патолофизиология: курс лекций : учеб. пособие / Порядин Г.В. [и др.]; под ред. Г.В. Порядина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 592 с.

128. Попкова, Т.В. Ингибирование интерлейкина-6 и сердечно-сосудистая патология у больных ревматоидным артритом / Т.В. Попкова, Д.С. Новикова, Е.Л. Насонов // Терапевтический архив. – 2016. – № 5. – С. 93–101.

129. Прасолов, А.В. Изменение показателей цитокинового статуса у больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса в зависимости от терапии / А.В. Прасолов, Л.А. Князева [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Т. 16. – № 2 – С. 146–147.

130. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний : методические рекомендации / под ред. С.А. Бойцова, А.Г. Чучалина. – М. : МЗ РФ, 2013. – 40 с.

131. Прохоров, Б.Б. Медико-демографическое прогнозирование: учебное пособие / Б.Б. Прохоров [и др.]. – М. : МАКС Пресс, 2011. – 359 с.

132. Прощаев, К.И. Локальные и системные нейроиммуноэндокринные сдвиги под влиянием поллютантов в контексте преждевременного старения: анализ состояния проблемы / К.И. Прощаев, А.Н. Ильницкий [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 6. – С. 150–153.

133. Пшенникова, М.Г. Влияние адаптации к неповреждающим стрессорным воздействиям на устойчивость к острому стрессу у крыс линии Август и популяции Вистар / М.Г. Пшенникова [и др.] // Патогенез. – 2014. – Т. 12. – № 4. – С. 31–34.

134. Пшенникова, М.Г. Роль генетических особенностей организма в устойчивости к повреждающим воздействиям и в защитных эффектах адаптации / М.Г. Пшенникова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2011. – № 4. – С. 7–16.

135. Пшенникова, М.Г. Роль генетических особенностей организма в устойчивости к опухолевым процессам у крыс линии Август и популяции

Вистар / М.Г. Пшенникова [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2014. – № 2. – С. 37–39.

136. Пшенникова, М.Г. Устойчивость к повреждающим воздействиям и защитные эффекты адаптации у животных разных генетических линий / М.Г. Пшенникова // Патогенез. – 2012. – Т. 10. – № 1. – С. 20–26.

137. Пшенникова, М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии / М.Г. Пшенникова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2001. – № 2. – С. 26–30.

138. Пыцкий, В.И. Причины и механизмы ремоделирования органов при болезнях почек, сердечно-сосудистой системы и бронхиальной астме / В.И. Пыцкий // Сердечная недостаточность. – 2010. – № 4. – С. 249–254.

139. Рагино, Ю.И. Активность воспалительно-деструктивных изменений в процессе формирования нестабильной атеросклеротической бляшки / Ю.И. Рагино [и др.] // Кардиология. – 2007. – № 9. – С. 62–67.

140. Рагозина, Е.Ю. Оценка выраженности и прогностической значимости системной воспалительной реакции у больных острым инфарктом миокарда : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Самара, 2015. – 24 с.

141. Радзиевский, С.А. Экспериментальное обоснование применения трансаурикулярной электропунктуры и низкочастотной транскраниальной электростимуляции для формирования стресспротекторного и сосудорегулирующего эффектов / С.А. Радзиевский, Э.М. Орехова [и др.] // Вестник новых медицинских технологий – 2016. – Т. 23. – № 2 – С. 110–113.

142. Ройтман, А.П. Динамика лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции при лечении больных с нестабильной стенокардией / А.П. Ройтман, Б.М. Танхилевич [и др.] // Клиническая медицина. – 2012. – № 9. – С. 43–46.

143. Рубцовенко, А.В. Иммуотропные эффекты транскраниальной электростимуляции : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Краснодар, 1996. – 21 с.

144. Руководство по кардиологии: в 4 т. Методы диагностики сердечно-сосудистых заболеваний / под ред. академ. Е.И. Чазова. – М. : Практика, 2014. – Т. 2. – 776 с.

145. Руководство по кардиологии: в 4 т. Физиология и патофизиология сердечно-сосудистой системы / под ред. академ. Е.И. Чазова. – М. : Практика, 2014. – Т. 1. – 395 с.

146. Салихова, А.В. Иммунологические аспекты кардиоваскулярных нарушений при диффузном токсическом зобе / А.В. Салихова, Л.М. Фархутдинова // Медицинская наука и образование Урала. – 2014. – Т. 15. – № 1 (77). – С. 154–156.

147. Сметнева, Н.С. Роль воспалительных факторов в развитии сердечно-сосудистой патологии при хронической обструктивной болезни легких / Н.С. Сметнева [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 3. – С. 162–166.

148. Соколов, О.Ю. Опиоидные пептиды и психомоторное развитие детей : автореф. дис. ... докт. биол. наук. – М., 2012. – 49 с.

149. Солин, А.В. Влияние опиоидных пептидов DSLET и DAGO на перекисное окисление липидов и активность антиоксидантных ферментов в ткани печени при стрессе различной продолжительности / А.В. Солин, Ю.Д. Ляшев // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2016. – Т. 102. – № 9. – С. 1066–1073.

150. Соловьев, В.Б. Нейропептиды: структурно-функциональная классификация / В. Б. Соловьев // Actual science. – 2015. – Т. 1. – № 4 (4). – С. 22–35.

151. Сурженко, Д.М. Состояние гипоталамо-гипофизарной надпочечниковой системы на фоне ВИЧ-инфекции / Д.М. Сурженко, В.В. Кузик // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2014. – Т. 6. – № 2. – С. 41–48.

152. Тарасов, А.А. Прогностическое значение оценки маркеров системного воспаления при бессимптомном атеросклерозе и ишемической

болезни сердца / А.А. Тарасов, Е.А. Слепухина [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2015. – Т. 14. – № 4. – С. 50–58.

153. Тиликин, В.С. Влияние транскраниальной электростимуляции на показатели провоспалительных цитокинов у больных с острым пиелонефритом / В.С. Тиликин, А.Х. Каде, В.П. Лебедев [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. – 1 (130). – С. 169–172.

154. Тиликин, В.С. ТЭС-терапия в комплексном лечении острого пиелонефрита : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Краснодар, 2012. – 24 с.

155. Годосийчук, В.В. Феномен ишемического прекондиционирования миокарда, желудочковая экстрасистолия и дисперсия интервала QT: оценка методом парных тредмил-тестов / В.В. Годосийчук, В.А. Кузнецов [и др.] // Вестник аритмологии. – 2005. – Т. 39. – С. 28–30.

156. Транскраниальная электростимуляция. Экспериментально-клинические исследования : сборник статей / под ред. В.П. Лебедева – СПб., 2009. – Т. 3. – 392 с.

157. Трофименко, А.И. Визуализация очага ишемии головного мозга у крысы тетразолиевым методом / А.И. Трофименко, А.Х. Каде, С.А. Занин [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – № 5. – С. 99.

158. Трофименко, А.И. Динамика цитокинового статуса у крыс при моделировании ишемического инсульта / А.И. Трофименко, А.Х. Каде, В.Д. Левичкин [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 2. – С. 326.

159. Трухан, Д.И. Внутренние болезни: Кардиология. Ревматология: учеб. пособие / Д.И. Трухан, И.А. Викторова. – М. : МИА, 2013. – 376 с.

160. Трухачева, Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н.В. Трухачева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 384 с.

161. ТЭС-терапия (транскраниальная электростимуляция) в стоматологии : методические рекомендации / под ред. Б.Т. Мороза. – СПб., 2014. – 26 с.

162. Федулаев, Ю.Н. Лабораторные и инструментальные эффекты терапии симвастатином у больных с диастолической сердечной недостаточностью ишемического генеза / Ю.Н. Федулаев, Н.В. Балтийская, Т.В. Пинчук // Лечебное дело. – № 4. – 2014. – С. 66–74.

163. Феофанова, Е.С. Цитокиновый профиль у больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с подагрой / Е.С. Феофанова, Л.А. Князева // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. 14. – № 2. – С. 34–37.

164. Фомичев, Е.В. Сравнительная эффективность полиоксидония и транскраниальной электростимуляции в комплексной терапии вялотекущих флегмон челюстно-лицевой области / Е.В. Фомичев, А.Т. Яковлев [и др.] // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2015. – № 4 (48). – С. 44–49.

165. Фролов, В.А. Общая патологическая физиология / В.А. Фролов, Д.П. Билибин [и др.]. – М. : Высшее Образование и Наука, 2013. – 568 с.

166. Хавинсон, В.Х. Влияние пептидных биорегуляторов и цитокинов на продолжительность жизни и возрастные изменения системы гемостаза (обзор литературы и собственных результатов) / В.Х. Хавинсон [и др.] // Успехи физиологических наук. – 2013. – Т. 44. – № 1. – С. 39–54.

167. Хлынова, О.В. Проблема коморбидности с учётом состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с артериальной гипертензией и кислотозависимыми заболеваниями / О.В. Хлынова, А.В. Туев // Казанский медицинский журнал. – 2013. – № 1. – С. 80–85.

168. Хныченко, Л.К. Стресс и его роль в развитии патологических процессов / Л.К. Хныченко, Н.С. Сапронов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2003. – Т. 2. – № 3. – С. 2–15.

169. Цибульников, С.Ю. Проблема конечного эффектора ишемического прекондиционирования сердца / С.Ю. Цибульников, Л.Н. Маслов [и др.] // Российский физиологический журнал. – 2016. – Т. 102. – № 4. – С. 421–435.

170. Черешнев, В.А. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления / В.А. Черешнев, Е.Ю. Гусев. – Медицинская иммунология. – 2012. – Т. 14. – № 1–2. – С. 9–20.

171. Чукаева, И.И. Новые факторы риска ишемической болезни сердца у женщин / И.И. Чукаева, М.В. Клепикова [и др.] // Лечебное дело. – 2011. – № 2. – С. 28–33.

172. Чурилов, Л.П. Патофизиология иммунной системы: учебное пособие / Л.П. Чурилов, А.Г. Васильев. – СПб. : ФОЛИАНТ, 2014. – 664 с.

173. Шамес, А.Б. Ишемическая болезнь сердца у женщин / А.Б. Шамес. – М. : БИНОМ, 2013. – 176 с.

174. Шамсиддинова, А.С. Маркеры иммунного воспаления при остром коронарном синдроме / А.С. Шамсиддинова [и др.] // Медицина: вызовы сегодняшнего дня : материалы 2 междунар. науч. конф. – М. : Буки-Веди, 2013. – С. 51–54.

175. Шапоренко, Р.В. ТЭС-терапия в лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у детей подросткового возраста : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2008. – 18 с.

176. Шевченко, А.В. Ассоциированность ряда гомозиготных генотипов генов регуляции воспаления, деструкции и ангиогенеза с лабораторными маркерами течения атеросклероза у мужчин со стабильной стенокардией напряжения / А.В. Шевченко [и др.] // Кардиология. – 2016. – Т. 56. – № 3. – С. 5–11.

177. Шестакова, М.В. Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома? / М.В. Шестакова // Русский медицинский журнал. – 2001. – № 2. – С. 88–90.

178. Шулутко, Б.И. Справочник терапевта / Б.И. Шулутко, С.В. Макаренко. – 5-е изд., перераб. и доп. – СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2014. – 528 с.

179. Ярилин, А.А. Иммунология : учебник / А.А. Ярилин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.

180. Adachi, T. Neopterin is associated with plaque inflammation and destabilization in human coronary atherosclerotic lesions / T. Adachi [et al.] // *Heart*. – 2007. – V. 93. – № 12. – P. 1537–1541.

181. Angelakis, E. Transcranial electrical stimulation: methodology and applications / E. Angelakis, E. Liouta // *Journal of Neurotherapy*. – 2011. – V. 15. – P. 337–357.

182. Anker, S.D. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview / S.D. Anker [et al.] // *Heart*. – 2004. – V. 90. – P. 464–470.

183. Arnold, M. Heart Failure: Pathophysiology. Molecular Biology and Clinical Management / M. Arnold, M.D. Katz [et al.] // Philadelphia. – 2008. – P. 143–149.

184. Black, P.H. Stress, inflammation and cardiovascular disease / P.H. Black, L.D. Garbutt // *J. Psychosom. Res.* – 2002. – V. 52. – № 1. – P. 1–23.

185. Boonen, E. New insights into the controversy of adrenal function during critical illness / E. Boonen, S.R. Bornstein, G. Van den Berghe // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2015. – № 3(10). – P. 805–815.

186. Bucova, M. C-reactive protein, cytokines and inflammation in cardiovascular diseases / M. Bucova [et al.] // *Bratisl. Lek. Listy*. – 2008. – V. 109. – № 8. – P. 333–340.

187. Chang, W.W. Association between transforming growth factor- $\beta$ 1 T869C polymorphism and rheumatoid arthritis: a meta-analysis / W.W. Chang [et al.] // *Rheumatology*. – 2010. – V. 49. – № 4. – P. 652–656.

188. Daien, C.I. Effect of TNF inhibitors on lipid profile in rheumatoid arthritis: a systematic review with meta-analysis / C.I. Daien [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2012. – V. 71. – № 6. – P. 862–868.

189. Davis, J.M. A signature of aberrant immune responsiveness identifies myocardial dysfunction in rheumatoid arthritis / J.M. Davis [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2011. – V. 63. – № 6. – P. 1497–1506.

190. Diaz, S.L. Morphine withdrawal syndrome and its prevention with baclofen: Autoradiographic study of mu-opioid receptors in prepubertal male and female mice / S.L. Diaz [et al.] // *Synapse*. – 2006. – V. 60. – № 2. – P. 132–140.

191. Dinarello, C.A. An expanding role for interleukin-1 blockade from gout to cancer / C.A. Dinarello // *Mol. Med.* – 2014. – V. 20. – Suppl. 1. – P. 43–58.

192. Dinarello, C.A. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in humans / C.A. Dinarello [et al.] // *Semin. Immunol.* – 2013. – V. 25. – № 4. – P. 69–84.

193. Eltyeb, A. Apoptosis in Chronic Heart Failure / A. Eltyeb, S. Graham // *Int. J. Cardiol.* – 2007. – V. 114. – № 3. – P. 375–379.

194. Fraessdorf, J. Role of endogenous opioid system in ischemic-induced late preconditioning / J. Fraessdorf [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – V. 10. – № 7. – P. 134–283.

195. Frangogiannis, N. Interleukin-1 in cardiac injury, repair, and remodeling: pathophysiologic and translational concepts / N. Frangogiannis // *Discoveries J.* – 2015. – № 3. – P. 41.

196. Fruchart, J.C. Pathophysiology of stages of development of atherosclerosis / *Handbook of dyslipidemia and atherosclerosis*. – France, University of Lille, 2003. – Part 1. – P. 1–65.

197. Gabay, G. IL-1 pathways in inflammation and human diseases / G. Gabay [et al.] // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2014. – № 6. – P. 232–241.

198. Gabis, L. Immediate Influence of Transcranial Electrostimulation on Pain and  $\beta$ -Endorphin Blood Levels. An Active Placebo-Controlled Study / L. Gabis, B. Shklar, D.Geva // *Транскраниальная электростимуляция*. – SPb., 2009. – V. 3. – P. 52–59.

199. Garlanda, C. The interleukin-1 family: back to the future / C. Garlanda [et al.] // *Immunity*. – 2013. – V. 39. – P. 1003–1018.

200. Guleyupoglu, B. Classification of methods in transcranial Electrical Stimulation (tES) and evolving strategy from historical approaches to

contemporary innovations / B. Guleyupoglu, P. Schestatsky [et al.] // *Journal of Neuroscience Methods*. – 2013. – Vol. 219 (2). – P. 297–311.

201. Han, Y. Antagonism of endogenous nociceptin/orphanin FQ inhibits infarction-associated ventricular arrhythmias via PKC-dependent mechanism in rats / Y. Han [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2013. – V. 170. – № 3. – P. 614–623.

202. Hedman, A. CRP, IL-6 and endothelin-1 levels in patients undergoing coronary artery bypass grafting / A. Hedman [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2007. – V. 120. – P. 108–114.

203. Heusch, G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning / G. Heusch // *Circ. Res.* – 2015. – V. 116. – № 4. – P. 674–699.

204. Homberg, J.R. Complete knockout of the nociceptin/orphanin FQ receptor in the rat does not induce compensatory changes in  $\mu$ ,  $\delta$  and  $\kappa$  opioid receptors / J.R. Homberg [et al.] // *Neuroscience*. – 2009. – V. 163. – № 1. – P. 308–315.

205. Huang, M.H. Mediating  $\delta$ -opioid-initiated heart protection via the  $\beta$ 2-adrenergic receptor: role of the intrinsic cardiac adrenergic cell / M.H. Huang [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2007. – V. 293. – № 1. – P. H376–H384.

206. Itman, C. All in the family: TGF-beta family action in testis development / C. Itman, S. Mendis [et al.] // *Reproduction*. – 2006. – V. 132. – № 2. – P. 233–246.

207. Iwasaki, Y.K. Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management / Y.K. Iwasaki [et al.] // *Circulation*. – 2011. – V. 124. – P. 2264–2274.

208. Judd, A.M. Direct Pituitary Stimulation of Thyrotropin Secretion by Opioid Peptides / A.M. Judd, G.A. Hedge // *Endocrinology*. – 2011. – V. 113. – № 2. – P. 706–710.

209. Koenig, W. Increased concentrations of C-reactive protein and IL-6 but not IL-18 are independently associated with incident coronary events in middle-

aged men and women : results from the MONICA/KORA Augsburg case-cohort study, 1984–2002 / W. Koenig [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2006. – V. 26. – № 12. – P. 2745–2751.

210. Kotseva, K. EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries / K. Kotseva, D. Wood [et al.] // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* – 2010. – V. 17. – № 5. – P. 530–540.

211. Krazinski, B.E. The expression of genes encoding opioid precursors and the influence of opioid receptor agonists on steroidogenesis in porcine adrenocortical cells in vitro / B.E. Krazinski [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2011. – V. 62. – № 4. – P. 461–468.

212. Krishnamurthy, P. IL-10 inhibits inflammation and attenuates left ventricular remodeling after myocardial infarction via activation of STAT-3 and suppression of HuR / P. Krishnamurthy, J. Rajasingh [et al.] // *Circ. Res.* – 2009. – V. 104. – P. 9–18.

213. Lalanne, L. The kappa opioid receptor: from addiction to depression, and back / L. Lalanne, G. Ayranci [et al.] // *Front. Psychiatry.* – 2014. – № 5. – P. 170.

214. Lee, M.A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia / M. Lee, S.M. Silverman [et al.] // *Pain Physician.* – 2011. – V. 14. – № 2. – P. 145–161.

215. Lishmanov, Iu.B. Blood-brain barrier permeability for the ligands of opioid receptors / Iu.B. Lishmanov, L.N. Maslov, K. Rice // *Eksp. Klin. Farmakol.* – 2002. – V. 65. – № 4. – P. 71–77.

216. Lopalco, G. Interleukin-1 as common denominator from autoinflammatory to autoimmune disorders: premises, perils, and perspectives / G. Lopalco, L. Cantarini [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2015. – V. 19. – P. 48–64.

217. Lugrin, J. Cutting edge : IL-1alpha is a crucial danger signal triggering acute myocardial inflammation during myocardial infarction / J. Lugrin, R. Parapanov [et al.] // *J. Immunol.* – 2015. – V. 194. – P. 499–503.

218. Mahley, R.W. Apolipoprotein E. Far more than a lipid transport protein / R.W. Mahley, Jr.S.C. Rall // *Annu. Rev. Genimics Hum. Genet.* – 2000. – V. 1. – P. 507–537.

219. Maslov, L.N. Role of endogenous opioid peptides in the infarct size-limiting effect of adaptation to chronic continuous hypoxia / L.N. Maslov, N.V. Naryzhnaya [et al.] // *Life Sci.* – 2013. – V. 93. – № 9–11. – P. 373–379.

220. McInnes, I.B. The pathogenesis of rheumatoid arthritis / I.B. McInnes, G. Shett // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – V. 365. – 2205–2219.

221. Mousa, S.A. Identification of  $\mu$ -and  $\kappa$ -opioid receptors as potential targets to regulate parasympathetic, sympathetic, and sensory neurons within rat intracardiac ganglia / S.A. Mousa, M. Shaqura [et al.] // *J. Comp. Neurol.* – 2010. – V. 518. – № 18. – P. 3836–3847.

222. Mousa, S.A. Involvement of the peripheral sensory and sympathetic nervous system in the vascular endothelial expression of ICAM-1 and the recruitment of opioid-containing immune cells to inhibit inflammatory pain / S.A. Mousa, M. Shaqura [et al.] // *Brain Behav. Immun.* – 2010. – V. 24. – № 8. – P. 1310–1323.

223. Packard, R. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction / R. Packard, P. Libby // *Clin. Chem.* – 2008. – V. 54. – № 1. – P. 24–38.

224. Panoulas, V.F. Transforming growth factor- $\beta$ 1 869T/C, but not interleukin-6 – 174G/ C, polymorphism associates with hypertension in rheumatoid arthritis / V.F. Panoulas, K.M. Douglas [et al.] // *Rheumatology.* – 2009. – V. 48. – № 2. – P. 113–118.

225. Pasternak, G.W. The opiate receptors. Second Edition / G.W. Pasternak Humana Press, 2011. – 529 p.

226. Paulus, W. Transcranial electrical stimulation (tES – tDCS; tRNS, tACS) methods / W. Paulus // *Neuropsychological rehabilitation*. – 2011. – V. 21 (5). – P. 602–617.

227. Pritchard, L.E. Neuropeptide Processing and Its Impact on Melanocortin Pathways / L.E. Pritchard, A. White // *Endocrinology*. – 2008. – V. 148. – № 9. – P. 4201–4207.

228. Rico, M.C. Thrombospondin-1 and transforming growth factor  $\beta$  are pro-inflammatory molecules in rheumatoid arthritis / M.C. Rico, J.M. Manns [et al.] // *Transl. Res.* – 2008. – V. 152. – № 2. – P. 95–98.

229. Ridker, P.M. Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease / P.M. Ridker, T.F. Luscher // *Eur. Heart J.* – 2014. – V. 35. – № 27. – P. 1782–1791.

230. Ridker, P.M. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events / P.M. Ridker [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – V. 344. – P. 1959–1965.

231. Rudijanto, A. The role of vascular smooth muscle cells on the pathogenesis of atherosclerosis / A. Rudijanto // *Acta Med. Indones.* – 2007. – V. 39. – № 2. – P. 86–93.

232. Sakuma, M. TGF- $\beta$  type I receptor kinase inhibitor down-regulates rheumatoid synoviocytes and prevents the arthritis induced by type II collagen antibody / M. Sakuma, K. Hatsushika [et al.] // *Int. Immunol.* – 2007. – V. 19. – № 2. – P. 117–126.

233. Schett, G. Interleukin-1 function and role in rheumatic disease / G. Schett, J-M. Dayer, B. Manger // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2016. – V. 12. – № 1 – P. 14–24.

234. Sgonc, R. Pro- and anti-fibrotic effects of TGF- $\beta$  in scleroderma / R. Sgonc, G. Wick // *Rheumatology*. – 2008. – V. 47. – Suppl. 5. – P. Sv 5–7.

235. Silverman, M.N. Glucocorticoid regulation of inflammation and its functional correlates: from HPA axis to glucocorticoid receptor dysfunction /

M.N. Silverman, E.M. Sternberg // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2012. – № 1261. – P. 55–63.

236. Sivalingam, S.P. In vivo pro- and anti-inflammatory cytokines in normal and patients with rheumatoid arthritis / S.P. Sivalingam [et al.] // *Ann. Acad. Med. Singapore.* – 2007. – V. 36. – № 2. – P. 96–99.

237. So, A. Targeting inflammasomes in rheumatic diseases / A. So, A. Ives [et al.] // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2013. – V. 9. – P. 391–399.

238. Sobanski, P. The presence of mu-, delta-, and kappa-opioid receptors in human heart tissue / P. Sobanski, M. Krajnik [et al.] // *Heart Vessels.* – 2014. – V. 29. – № 6. – P. 855–863.

239. Song, H.Y. Synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis induces  $\alpha$ -smooth muscle actin in human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells through a TGF- $\beta$ 1-dependent mechanism / H.Y. Song, M.Y. Kim [et al.] // *Exp. Mol. Med.* – 2010. – V. 42. – № 8. – P. 565–573.

240. Teplyakov, A.T. Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost. Tsitokinovaya ekspressiya, immunnaya aktivatsiya i zaschita organov misheney / A.T. Teplyakov. – Tomsk : Izd-vo Tom. Un-ta, 2012. – 294 p.

241. Tsuchimochi, H. Peripheral mu-opioid receptors attenuate the augmented exercise pressor reflex in rats with chronic femoral artery occlusion / H. Tsuchimochi [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2010. – V. 299. – № 2. – P. 557–565.

242. Van Leuven, S.I. Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis / S.I. Van Leuven [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2008. – V. 47. – № 1. – P. 3–7.

243. White, A.J. Matrix metalloproteinase-3 and coronary remodeling: implications for unstable coronary disease / A.J. White [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2007. – V. 75. – № 4. – P. 813–820.

244. Xu, Y.C.  $\kappa$ -Opioid receptors are involved in enhanced cardioprotection by combined fentanyl and limb remote ischemic postconditioning / Y.C. Xu [et al.] // *J. Anesth.* – 2015. – V. 29. – № 4. – P. 535–543.

245. Yang, L. TGF- $\beta$  and immune cells: an important regulatory axis in the tumor microenvironment and progression / L. Yang, Y. Pang, H.L. Moses // Trends Immunol. – 2010. – V. 31. – № 6. – P. 220–227.

## **ПРИЛОЖЕНИЯ**

УТВЕРЖДАЮ  
 Главный врач ГБУЗ «НИИ-ККБ № 1  
 им. проф. С.В. Очаповского»

В. А. Порханов  
 « 31 » 08 20 17 г.



АКТ  
 об использовании предложения

НАИМЕНОВАНИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ: «Коррекция цитокинового и гормонального дисбаланса при лечении стабильной стенокардии напряжения».

НАИМЕНОВАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ. *Диссертационная работа Гордеевой Елены Керимовны «Коррекция цитокинового и гормонального дисбаланса при лечении стабильной стенокардии напряжения»*

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ: *заведующий кафедрой общей и клинической патофизиологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России профессор Каде Азамат Халидович.*

ИСПОЛНИТЕЛИ: *аспирант кафедры общей и клинической патофизиологии Гордеева Елена Керимовна*

ДАТА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕДЛОЖЕНИЯ: *с августа 2017 года*

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ И ИХ ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ. Проведенное исследование свидетельствует о целесообразности включения в комплекс лечебных мероприятий при стабильной стенокардии напряжения II-III функционального класса ТЭС-терапии, обладающей гомеостатическим эффектом в отношении только измененных показателей. При стабильной стенокардии напряжения II-III функционального класса ТЭС-терапию рекомендовано применять дополнительно к комплексному медикаментозному лечению следующим образом: в режиме биполярного импульсного тока ежедневно, сила тока подбирается индивидуально (в среднем 1,7 мА), положение электродов фронтостоидальное. Длительность всех сеансов – 40 минут. Сеансы проводят в течение 8 суток.

Заведующий кардиологическим отделением № 2 ГБУЗ «НИИ-ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Намитовов А. М.

С началом использования ознакомлена  
 Гордеева Елена Керимовна

 29.08.2017 года


 УТВЕРЖДАЮ  
 Главный врач ГБУЗ «ККБ № 2»  
 Г.А. Пенжоян  
 «31» / 08 2017 г.

АКТ  
об использовании предложения

**НАИМЕНОВАНИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ:** «Коррекция цитскинового и гормонального дисбаланса при лечении стабильной стенокардии напряжения».

**НАИМЕНОВАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ.** *Диссертационная работа Гордеевой Елены Керимовны «Коррекция цитокинового и гормонального дисбаланса при лечении стабильной стенокардии напряжения».*

**НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:** *заведующий кафедрой общей и клинической патофизиологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России профессор КадеАзаматХалидович.*

**ИСПОЛНИТЕЛИ:** *аспирант кафедры общей и клинической патофизиологии Гордеева Елена Керимовна.*

**ДАТА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕДЛОЖЕНИЯ:** *с августа 2017 года.*

**ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ И ИХ ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ.** Проведенное исследование свидетельствует о целесообразности включения в комплекс лечебных мероприятий при стабильной стенокардии напряжения II-III функционального класса ТЭС-терапии, обладающей гомеостатическим эффектом в отношении только измененных показателей. При стабильной стенокардии напряжения II-III функционального класса ТЭС-терапию рекомендовано применять дополнительно к комплексному медикаментозному лечению следующим образом: в режиме биполярного импульсного тока ежедневно, сила тока подбирается индивидуально (в среднем 1,7 мА), положение электродов фронтально-мастоидальное. Длительность всех сеансов – 40 минут. Сеансы проводят в течение 8 суток.

Заведующий кардиологическим отделением стационара  
 ГБУЗ «ККБ №2» к.м.н. Веселенко М.И.  
 С началом использования ознакомлена  
 Гордеева Елена Керимовна

29.08.2017 года



**АКТ**  
об использовании предложения

**НАИМЕНОВАНИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ:** «Коррекция цитокинового и гормонального дисбаланса при лечении стабильной стенокардии напряжения».

**НАИМЕНОВАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ.** *Диссертационная работа Гордеевой Елены Керимовны «Коррекция цитокинового и гормонального дисбаланса при лечении стабильной стенокардии напряжения».*

**НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:** *заведующий кафедрой общей и клинической патофизиологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России профессор Каде Азамат Халидович.*

**ИСПОЛНИТЕЛИ:** *аспирант кафедры общей и клинической патофизиологии Гордеева Елена Керимовна.*

**ДАТА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕДЛОЖЕНИЯ:** *с августа 2017 года.*

**ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ И ИХ ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ.** Проведенное исследование свидетельствует о целесообразности включения в комплекс лечебных мероприятий при стабильной стенокардии напряжения II-III функционального класса ТЭС-терапии, обладающей гомеостатическим эффектом в отношении только измененных показателей. При стабильной стенокардии напряжения II-III функционального класса ТЭС-терапию рекомендовано применять дополнительно к комплексному медикаментозному лечению следующим образом: в режиме биполярного импульсного тока ежедневно, сила тока подбирается индивидуально (в среднем 1,7 мА), положение электродов фронтостоидальное. Длительность всех сеансов – 40 минут. Сеансы проводят в течение 8 суток.

Зав. ЦНИЛ ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России  
д.б.н., профессор Колесникова Н.В.

С началом использования ознакомлена  
Гордеева Елена Керимовна

29.08.2017 года



**АКТ**  
об использовании предложения

**НАИМЕНОВАНИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ:** «Коррекция цитокинового и гормонального дисбаланса при лечении стабильной стенокардии напряжения».

**НАИМЕНОВАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ.** *Диссертационная работа Гордеевой Елены Керимовны «Коррекция цитокинового и гормонального дисбаланса при лечении стабильной стенокардии напряжения».*

**НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:** *заведующий кафедрой общей и клинической патофизиологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России профессор Каде Азамат Халидович.*

**ИСПОЛНИТЕЛИ:** *аспирант кафедры общей и клинической патофизиологии Гордеева Елена Керимовна.*

**ДАТА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕДЛОЖЕНИЯ:** *с августа 2017 года.*

**ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ И ИХ ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ.** Проведенное исследование свидетельствует о целесообразности включения в комплекс лечебных мероприятий при стабильной стенокардии напряжения II-III функционального класса ТЭС-терапии, обладающей гомеостатическим эффектом в отношении только измененных показателей. При стабильной стенокардии напряжения II-III функционального класса ТЭС-терапию рекомендовано применять дополнительно к комплексному медикаментозному лечению следующим образом: в режиме биполярного импульсного тока ежедневно, сила тока подбирается индивидуально (в среднем 1,7 мА), положение электродов фронтально-мастоидальное. Длительность всех сеансов – 40 минут. Сеансы проводят в течение 8 суток.

Зав. кафедрой общей и клинической патофизиологии  
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России  
д.м.н., профессор Каде А.Х.  
С началом использования ознакомлена  
Гордеева Елена Керимовна

29.08.2017 года