

КОРОЛЕВА Елена Федоровна

**СОСТОЯНИЕ УГЛЕВОДНОГО И ЛИПИДНОГО ОБМЕНА ПРИ
МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ**

Специальность 03.01.04 – биохимия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата биологических наук

Нижний Новгород

2011

Работа выполнена на кафедре клинической лабораторной диагностики в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор биологических наук, профессор **Клавдия Николаевна Конторщикова**

Официальные оппоненты:

доктор биологических наук, профессор **Александр Павлович Веселов**

доктор биологических наук **Лариса Михайловна Обухова**

Ведущая организация:

Федеральное государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Южный федеральный университет», г. Ростов-на-Дону

Защита состоится «__» _____ 2011 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 212.166.15 при Нижегородском государственном университете им. Н.И. Лобачевского по адресу: 603950, Н. Новгород, пр. Гагарина, д. 23, корп. 1, биологический факультет.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ННГУ им. Н.И. Лобачевского

Автореферат разослан «__» _____ 2011 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доцент, к.б.н.

С.В. Копылова

Актуальность проблемы

В последние десятилетия метаболический синдром (МС) является предметом пристального внимания ученых и врачей. Это объясняется масштабами распространения данного симптомокомплекса и связанным с этим высоким риском развития сосудистых и диабетических осложнений (Grundy, 2007). МС ассоциируется с субклиническим поражением жизненно важных органов, что проявляется в снижении фильтрационной функции почек, микроальбуминурии (Mule et al., 2005), повышении жесткости артерий (Schilacci et al., 2005), гипертрофии миокарда левого желудочка, диастолической дисфункции, увеличении размеров полости левого желудочка (Cuspidi et al., 2005), утолщении стенки сонной артерии (Kavamoto et al., 2005). В связи с этим наличие МС в 3-6 раз повышает риск развития сахарного диабета (СД) 2-го типа (Resnick et al., 2003; Schmidt et al., 2005) и артериальной гипертензии (АГ) (Vasan et al., 2002).

Все перечисленное свидетельствует о необходимости более детального изучения данной патологии с целью ее раннего выявления. На субклинической стадии ассоциированные с МС функциональные и биохимические изменения являются обратимыми, то есть при соответствующем лечении возможно исчезновение или, по крайней мере, уменьшение выраженности его основных проявлений (Reaven, 2006).

Известно, что основными проявлениями МС, играющими значимую роль в патогенетической цепочке событий, являются инсулинорезистентность (ИР) и дислипидемия (Balkau, Eschwege, 1999; Kelleev, Mandarino, 2000; Hotamisligil, 2000; Eckel., Grundy, Zimmet, 2005). Однако постоянно появляющиеся новые гипотезы открывают ранее неизвестные аспекты многогранного состояния, называемого МС, и требуют дальнейших клинических и фундаментальных исследований.

Нарушение липид-транспортной системы, характерное для МС, может являться следствием окислительного стресса (Berliner et al., 1995). Поэтому оценка интенсивности свободнорадикальных процессов и резервных возможностей антиоксидантной системы, как звена системы гомеостаза организма, представляется важным.

Для выбора адекватного патогенетического подхода в лечении МС необходим поиск наиболее значимых критериев оценки эффективности проводимой терапии, что также остается темой, открытой для дискуссий.

Для коррекции метаболических нарушений кроме стандартной терапии, интерес представляют дополнительные технологии. Возможность снизить медикаментозную нагрузку позволило рассматривать использование озона не только в качестве дополнительного, но и в качестве альтернативного вида терапии. При этом необходимым является сравнительная оценка данных подходов лечения и строгий контроль их эффективности.

Цель и задачи исследования

Целью данной работы является изучение показателей углеводного, липидного обмена и свободнорадикальных процессов в плазме крови человека при метаболическом синдроме и коррекции данных нарушений.

Соответственно поставленной цели решались следующие **задачи**:

1. Исследовать показатели углеводного обмена в плазме крови при метаболическом синдроме
2. Изучить параметры липидного обмена в плазме крови при метаболическом синдроме
3. Провести оценку состояния свободнорадикального окисления, продуктов окислительной модификации липидов и белков в плазме крови при метаболическом синдроме
4. На основе дискриминантного анализа оценить вклад изучаемых показателей в развитие метаболического синдрома
5. Провести сравнительную оценку эффективности коррекции метаболических нарушений

Научная новизна

Проведен дискриминантный анализ широкого спектра показателей углеводного и липидного обмена, выявлены параметры, которые могут быть использованы в ранней диагностике данного симптомокомплекса и последующих осложнений.

Отмечено патологическое увеличение содержания незатерифицированных жирных кислот при метаболическом синдроме, зафиксированное у 100% обследованных больных.

При метаболическом синдроме установлено повышенное содержание свободного холестерина, выявляемое как в случае высокого уровня общего холестерина, так и при нормальном его содержании.

При метаболическом синдроме показано снижение «лецитин-холестеринового» индекса (ФЛ/о-ХС), отмечаемое как в случае патологических значений, так и в случае нормального содержания показателей, используемых при расчете данного параметра.

Проведен сравнительный анализ эффективности воздействия стандартной терапии и озонотерапии на показатели липидного и углеводного обмена при метаболическом синдроме.

Теоретическая и практическая значимость работы

Изученный спектр показателей липидного и углеводного обмена может быть использован в комплексной диагностике метаболического синдрома на субклинической стадии в качестве предикторов сосудистых и диабетических осложнений. Более того, благодаря выявленному диагностическому потенциалу некоторых изученных показателей, возможно исключение ряда параметров, рекомендованных для определения при данной патологии.

Проанализированный комплекс биохимических показателей может быть рекомендован в качестве критериев эффективности проводимого курса лечения, что поможет выработать оптимальную программу мер для коррекции метаболических нарушений.

Выявленные в представленной работе изменения биохимических показателей плазмы крови при метаболическом синдроме имеют значение для раскрытия общебиологических механизмов развития и взаимосвязи компонентов метаболического синдрома.

Результаты исследования могут быть использованы в преподавании биохимии для студентов вузов биологического и медицинского профиля.

Положения, выносимые на защиту

1. Повышение уровней неэтерифицированных жирных кислот, свободного холестерина и лецитин-холестеринового коэффициента (ФЛ/о-ХС) при метаболическом синдроме определяет риск развития сердечно-сосудистых заболеваний
2. В развитие и прогрессирование метаболического синдрома и его осложнений значительный вклад вносят повышение уровня свободного холестерина и активация свободнорадикального окисления с последующим накоплением продуктов окислительной дегградации
3. Эффективность коррекции метаболических нарушений сопоставима при стандартной и озонотерапии, однако характеризовалась различными механизмами воздействия

Апробация работы

Результаты работы представлены на VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием *Revista Ozonoterapia* (Н. Новгород, 2009), 19th *Ozone World Congress of the IOA* (Tokyo, 2009), научно-практической конференции «Лабораторная медицина в свете концепции развития здравоохранения России до 2020 года» (Москва, 2009), 14-ой Нижегородской сессии молодых ученых (Н. Новгород, 2009), IX юбилейной научной сессии молодых ученых и студентов «Современное решение актуальных научных проблем в медицине», посвященной 90-летию Нижегородской государственной медицинской академии (Н. Новгород, 2010), III Всероссийском конгрессе с международным участием студентов и аспирантов-биологов «Симбиоз-Россия. 2010» (Н. Новгород, 2010), IX межвузовской конференции с международным участием «Обмен веществ при адаптации и повреждении» (Ростов-на-Дону, 2010), II *International Ozonotherapy congress* (Havana, 2010), X-ой научной сессии молодых ученых и студентов «Современное решение актуальных научных проблем в медицине» (Н. Новгород, 2011), *IOA IUVA World Congress «Ozone and UV: Leading-edge science and technologies»* (Paris, 2011), научно-практической конференции «Обеспечение доступности современных клинических лабораторных исследований: аналитические возможности, клинические потребности, организационно-экономические условия» (Москва, 2011).

Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании кафедры клинической лабораторной диагностики Нижегородской государственной медицинской академии 16 июня 2011 года.

Публикации

По материалам диссертации опубликованы 22 работы, в том числе 7 в изданиях, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа в объеме 132 листов состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, собственных результатов и их обсуждения, выводов и списка цитированной литературы. Диссертационная работа иллюстрирована 16 рисунками и 21 таблицами. Библиографический указатель включает 195 источников литературы (45 отечественных и 150 иностранных).

Автор благодарит за совместную работу сотрудников кафедры клинической лабораторной диагностики НижГМА, врачей Медицинского центра озонотерапии, и прежде всего профессора, д.м.н. Масленникова Олега Викторовича, врачей клинической городской больницы №5 и к.м.н., ассистента кафедры факультетской терапии НижГМА Григорьеву Наталью Юрьевну.

Материалы исследования

Характеристика обследуемых групп. Для изучения компонентов углеводного, липидного обмена и свободнорадикального окисления у больных с МС исследовали плазму крови. Все обследованные относились по сочетанию критериев и поставленных диагнозов к симптомокомплексу «метаболический синдром» (International Diabetes Federation, 2005).

В анализируемую группу вошли 106 человек с метаболическим синдромом, однако нозологические формы его проявления отличались. У ряда больных выявлено наличие только главного критерия и двух дополнительных, у других имелись все четыре дополнительных критерия метаболического синдрома (табл. 1).

Таблица 1

Диагностические критерии метаболического синдрома

Критерий	Абдоминальное ожирение	АГ	Гипер-ТГ	Гипо-аЛП	НТГ
Количество больных	100% (106 чел.)	65% (69 чел.)	44% (47 чел.)	58% (61 чел.)	28% (30 чел.)

Висцеральное ожирение, являющееся главным критерием, отмечалось у всех 106 обследованных. У 81 человек имело место сочетание главного критерия и двух дополнительных, у 22 – кроме главного, еще трех дополнительных и у 3 – кроме главного, еще четырех критериев.

В зависимости от проводимой коррекции метаболических нарушений представлены две группы.

В основную группу (1) вошли 60 человек с метаболическим синдромом в возрасте от 50 до 70 лет. В этой группе коррекция метаболических нарушений проводилась малыми дозами озона на базе Нижегородского Медицинского Центра Озонотерапии. Курс лечения состоял из 6 процедур, проводимых через день, и включал внутривенное введение 200 мл озонированного физиологического раствора с концентрацией озона 300-400 мкг/л. Курс озонотерапии разработан и предложен ранее для больных атеросклерозом и сахарным диабетом (Руководство по озонотерапии, 2008).

В группу сравнения (2) включены 46 больных с метаболическим синдромом, проходивших плановое лечение в 4-ом (кардиологическом) отделении Клинической городской больницы №5. Лечение включало современные методы коррекции метаболического синдрома и являлось симптоматическим. Все больные получали антикоагулянтную терапию, по состоянию пациента лечащим врачом назначались: диуретики, β -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы рецептора ангиотензина II, α -адреноблокаторы, антагонисты I_1 имидазолиновых рецепторов, гиполипидемические средства (статины), сахароснижающие средства (бигуаниды).

Биохимические анализы проводились до и после курса лечения.

Третью группу (контрольную) составили 30 практически здоровых людей, сопоставимых по возрасту и полу с двумя первыми группами. Критерием включения в третью группу служило отсутствие хронических заболеваний в стадии обострения, острых воспалительных процессов и употребления алкоголя не только на момент взятия анализа, но и в течение предшествующих десяти дней.

Все обследованные лица подписали информированное согласие на участие в исследовании, одобренное этическим комитетом Нижегородской государственной медицинской академии.

Методы исследования

В плазме крови людей измеряли уровень глюкозы глюкозооксидазным методом; оценивали липидный профиль, включающий общий ХС, свободный ХС, ТГ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, НЭЖК, ФЛ энзиматическим колориметрическим методом с применением стандартных тест-систем фирмы «Vital diagnostics» (Россия) и «Diasys» (Германия) на биохимическом анализаторе Clima MC-15.

Количественное определение содержания АпоА₁, АпоВ и инсулина осуществляли методом иммунотурбидиметрии и иммуноферментного анализа, соответственно, с использованием тест-систем фирмы «Vital diagnostics» (Россия) и DRG (Германия).

Оценку свободнорадикального окисления в плазме крови проводили методом индуцированной хемилюминесценции (Кузьмина, 1983) на биолюминометре БХЛ-06, сопряженном с компьютером IBM. Из параметров хемилуминограммы учитывались показатели I_{max} (mv), S (mv), $tg(-2\alpha)$.

Определение уровней продуктов липопероксидации включало измерение уровней первичных продуктов – диеновых конъюгатов (ДК), триеновых конъюгатов (ТК) и конечных – оснований Шиффа (ОШ) (Волчегорский и др., 1989).

Степень окислительной модификации белков определяли по уровню карбонильных производных (Дубинина, 1995).

Для статистической обработки полученных данных использовался пакет прикладных программ статистического анализа R 2.11.0 и BIOSTAT. Результаты выражали в виде $M \pm m$, где M – среднее, а m – стандартная ошибка среднего. Коэффициенты достоверности представлены по критерию Стьюдента (t). Для оценки взаимосвязей между исследуемыми параметрами проводился корреляционный анализ с применением коэффициента корреляции Пирсона. Для построения прогностических моделей применялся линейный регрессионный анализ. Для сравнительной оценки эффективности двух типов лечения рассчитывали критерий значимости различий Уилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение показателей, характеризующих углеводный обмен при метаболическом синдроме

Одним из наиболее важных звеньев в патогенезе МС является инсулинорезистентность (ИР). Для оценки ИР использовали расчетный коэффициент НОМА, учитывающий концентрации глюкозы и инсулина в плазме крови:

$$\text{НОМА-IR (ммоль/л)} = (\text{Глюкоза, ммоль/л} \times \text{Инсулин, мкЕд/мл}) : 22,5^*;$$

*22,5 – расчетный коэффициент, используемый для выражения данного индекса в ммоль/л

Уровень инсулина в плазме крови практически здоровых людей соответствовал рекомендуемым значениям. При анализе полученных результатов у больных с МС выявлено достоверное увеличение изучаемого показателя при данной патологии (табл. 2). Это позволило сделать вывод о том, что заболевание обследованных больных не перешло в стадию декомпенсации. Уровень глюкозы в группе практически здоровых людей отвечал рекомендациям ВОЗ и не выходил за пределы порогового значения 6,1 ммоль/л. Содержание глюкозы у 28,3% лиц с МС (30 человек) превышало значения, полученные в контрольной группе, у остальных варьировало в референсном диапазоне. Среднее значение данного параметра близко к пороговому ($5,79 \pm 0,25$), что является сигналом необходимости мониторинга уровня сахара в крови. Уже на субклинической стадии имело место нарушение резистентности тканей к инсулину, о чем свидетельствуют достоверно повышенные (почти в 2 раза) значения НОМА-индекса (табл. 2). Таким образом, выявленная ранее гиперинсулинемия связана с компенсаторными механизмами организма преодоления сниженной чувствительности тканей к инсулину за счет его повышенного синтеза β -клетками поджелудочной железы.

Таблица 2

Содержание глюкозы и инсулина в плазме крови при МС (M±m)

Показатель	Контрольная группа	Рекомендуемые значения	МС
Инсулин, мкЕд/мл	8,82±0,55	<11,00	20,23±1,28*
Глюкоза, ммоль/л	4,83±0,12	<6,10	5,79±0,25*
НОМА-индекс, ммоль/л	1,89±0,12	<2,70	5,08±0,38*

* – различия статистически значимые по сравнению с контрольными значениями ($p \leq 0,01$)

Изучение показателей липидного статуса у больных с метаболическим синдромом

Триглицериды (ТГ). Большинство исследователей представляют гипертриглицеридемию одним из основных компонентов нарушений липидного обмена при метаболическом синдроме. Однако в ходе нашего исследования высокие значения ТГ в плазме крови были выявлены только у 44,3% обследованных (47 человек) и достоверно превышали уровень ТГ в контрольной группе ($2,80 \pm 0,20$). Среднее значение ТГ в данной группе больных также достоверно превышало значения контрольной группы на 162,5% ($1,89 \pm 0,14$) (табл. 3). В группе практически здоровых людей изменения в содержании ТГ не были выявлены. Таким образом, можно сделать вывод, что наличие гипертриглицеридемии не является обязательной составляющей МС. В свою очередь, содержание ТГ в пределах референсных значений не служит доказательством отсутствия данного синдрома или риска его развития.

Таблица 3

Содержание триглицеридов в плазме крови при МС (M±m)

Показатель, ммоль/л	Контрольная группа	Рекомендуемые значения	МС
Триглицериды	0,72±0,07	<1,70	1,89±0,14*

* – различия статистически значимые по сравнению с контрольными значениями ($p \leq 0,01$)

Холестерин (ХС) и апопротеины. У обследованных лиц с МС уровень общего ХС находился в референсном диапазоне ($4,99 \pm 0,22$ ммоль/л). Важно подчеркнуть, что повышенные значения общего ХС были отмечены в 41,5% случаев (44 человека) и, соответственно, наряду с триглицеридами не дают значимой диагностической информации и не исключают лиц с нормальным содержанием ХС из группы риска. В то же время следует обратить внимание на то, что у обследованных пациентов с гиперхолестеринемией среднее значение изучаемого параметра составило $6,78 \pm 0,23$ ммоль/л, что на 81,77% превышало рекомендуемый уровень. Однако среднее значение данного показателя по всей группе не выходило за пределы референсных значений (табл. 4).

Таблица 4

Содержание общего и свободного холестерина в плазме крови при МС (M±m)

Показатель	Контрольная группа	Рекомендуемый уровень	МС
Общий холестерин, ммоль/л	3,73±0,17	<5,20	4,99±0,22*
Свободный холестерин, % от общего холестерина	25,38±0,86	22 – 30	44,11±1,79*

* – различия статистически значимые по сравнению с контрольными значениями ($p \leq 0,01$)

Анализ уровня свободной (неэтерифицированной) формы холестерина выявил повышение данного показателя в 78,3% случаев (83 человека) и составил в среднем $44,11 \pm 1,79\%$ от содержания общего ХС, что на 73,8% превышало значения, полученные в контрольной группе. Обращает внимание, что у 46,2% больных с МС (49 человек) с нормальным уровнем общего холестерина имело место повышенное содержание свободного холестерина. Это позволяет сделать вывод о том, что определение общего холестерина не отражает нарушения липид-транспортной системы, а нормальное значение данного показателя не исключает нарушения холестеринового метаболизма у данной категории больных. Уровень свободного холестерина у практически здоровых людей находился в пределах диапазона рекомендуемых значений и составил $25,38 \pm 0,86\%$ (табл. 4).

Согласно современным исследованиям наиболее точными показателями нарушений липидного обмена являются уровни ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, основных белков – апопротеинов, входящих в их состав – апоВ и апоА₁ и их отношение апоА₁/апоВ, определяющее баланс атерогенных и антиатерогенных классов липопротеинов. Полученные нами данные представлены в таблице 5.

Таблица 5

Уровни ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, апопротеинов в плазме крови при метаболическом синдроме (M±m)

Группы обследованных	ХС-ЛПНП, ммоль/л	ХС-ЛПВП, ммоль/л	КА	апоВ, г/л	апо А ₁ , г/л	апоА ₁ /апоВ
МС	4,30±1,10	0,95±0,03*	5,7*	1,18±0,20*	1,29±0,30	1,09±0,09
Контрольная группа	2,38±0,91	1,65±0,14	1,8	0,55±0,09	1,34±0,23	3,83±0,15
Рекомендуемый уровень	<3,50	1,04 – 1,30	3,0	0,60 – 1,38	1,15 – 1,90	>1,10

* – различия статистически значимые по сравнению с контрольными значениями ($p \leq 0,05$)

Повышение содержания ХС-ЛПНП отмечалось у 79% обследованных лиц с МС по сравнению с рекомендованным уровнем и было выше, чем в группе практически здоровых лиц. Напротив, содержание ХС-ЛПВП было снижено в 1,8 раз по сравнению с контрольной группой и находилось на границе рекомендованных значений. Отсюда, коэффициент атерогенности (КА),

представляющий отношение (ХС–ХС-ЛПВН)/ХС-ЛПВП, у обследованных пациентов с МС равнялся 5,7 и тем самым превышал рекомендованный уровень почти в 2 раза. Величина коэффициента отличалась от рекомендованного практически у всех обследованных лиц. Содержание атерогенного класса апопротеинов – апоВ, являющегося основным белком ЛПНП и ЛПОНП, в группе с метаболическим синдромом было повышено в 2 раза относительно контроля, хотя находилось в пределах референсных значений. Достоверное увеличение уровня апоВ при снижении ХС-ЛПВП свидетельствует о наличии у обследованных лиц атерогенных дислипидемий и высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Неэтерифицированные жирные кислоты (НЭЖК). Уровень НЭЖК при МС оказался повышен в 100% случаев и почти в 2 раза превышал нормальные значения (рис. 1).

Таким образом, полученные данные позволяют предложить использование НЭЖК в качестве универсального диагностического критерия наличия МС.

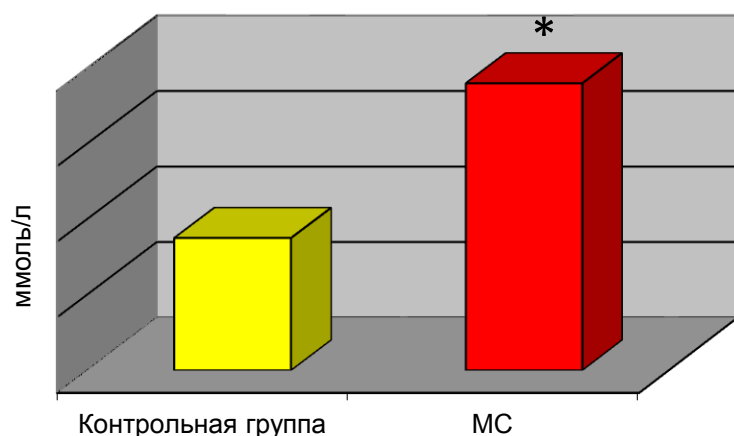


Рис. 1. Содержание неэтерифицированных жирных кислот при МС

* – различия статистически значимые по сравнению с контрольными значениями ($p=0,001$).

Фосфолипиды (ФЛ). При оценке уровня ФЛ у обследованных лиц с МС отмечено нормальное их содержание, входящее в диапазон рекомендуемых значений. Однако относительно контрольной группы уровень ФЛ был достоверно снижен на 20,8% (табл. 6). Для повышения информативности данного показателя был использован расчетный коэффициент ФЛ/о-ХС. Это позволило выявить достоверное снижение данного параметра в 1,6 раз у 89,6% больных с МС (95 человек). При этом у 23,6% (25 человек) снижение коэффициента связано с низким уровнем ФЛ на фоне нормального содержания общего ХС, у 34,0% (36 человек) – высокого содержания общего ХС на фоне нормального уровня ФЛ, у 5,7% (6 человек) низкий уровень ФЛ/о-ХС связан с измененными значениями обоих параметров. Интересным представляется, что у 26,4% обследованных лиц (28 человек) при нормальном уровне ХС и ФЛ в плазме крови отмечено патологическое значение данного коэффициента. Таким образом, расчет отношения ФЛ к общему

ХС позволяет выявить группу пациентов, входящих в группу риска развития сосудистых осложнений.

Таблица 6

Содержание фосфолипидов в плазме крови при МС (M±m)

Показатель	Контрольная группа	Рекомендуемый уровень	МС
Фосфолипиды, ммоль/л	2,65±0,11	1,61 – 3,89	2,10±0,09*
Фосфолипиды/общий холестерин	0,76±0,06		0,47±0,03*

* – различия статистически значимые по сравнению с контрольными значениями ($p \leq 0,01$)

Свободнорадикальное окисление при метаболическом синдроме

Показатели биохемилюминесценции и перекисное окисление липидов (ПОЛ).

Оценка хемилюминограммы продемонстрировала достоверное увеличение I_{max} , характеризующего интенсивность СРО в плазме, в 2,6 раза. Вместе с тем, показатели светосуммы (S) и $tg(-2\alpha)$ также были достоверно выше нормальных значений на 60,4 и 200,0%, соответственно, что свидетельствовало о снижении активности АОС. Полученные данные позволяют сделать вывод о несостоятельности адекватного ответа организма на интенсификацию СРО и, как следствие, о развитии окислительного стресса при МС (рис. 2).

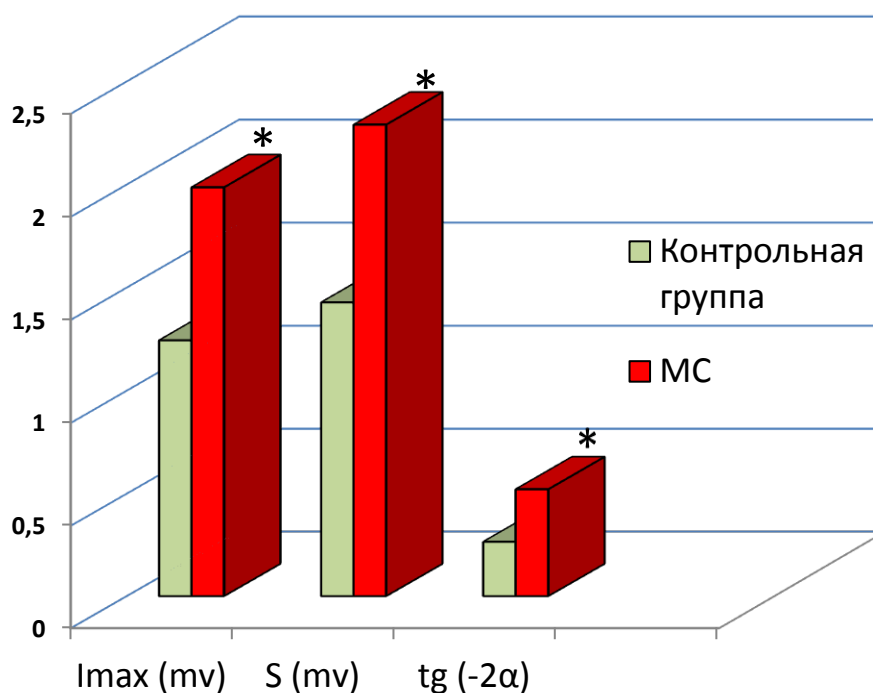


Рис. 2. Показатели хемилюминограммы при МС.

Показатель S в масштабе 1:10

* – различия статистически значимые по сравнению с контрольными значениями ($p \leq 0,01$)

Результатом явилось значительное повышение уровней как первичных (диеновые и триеновые конъюгаты), так и конечных (основания Шиффа) продуктов пероксидации в плазме больных с МС (рис. 3).

Содержание ДК в группе больных с МС составило $0,200 \pm 0,006$ отн.ед, что на 25% превышало значение данного показателя у практически здоровых людей ($0,160 \pm 0,004$). Содержание ТК в плазме крови данной категории больных составило $0,080 \pm 0,003$ отн.ед., на 82,9% выше, чем в контрольной группе ($0,041 \pm 0,003$).

Содержание конечных, наиболее токсичных и стабильных, продуктов ПОЛ – оснований Шиффа продемонстрировало увеличение данного показателя в 5 раз ($15,97 \pm 1,10$) относительно значений в контрольной группе ($3,57 \pm 0,22$) (рис. 4).

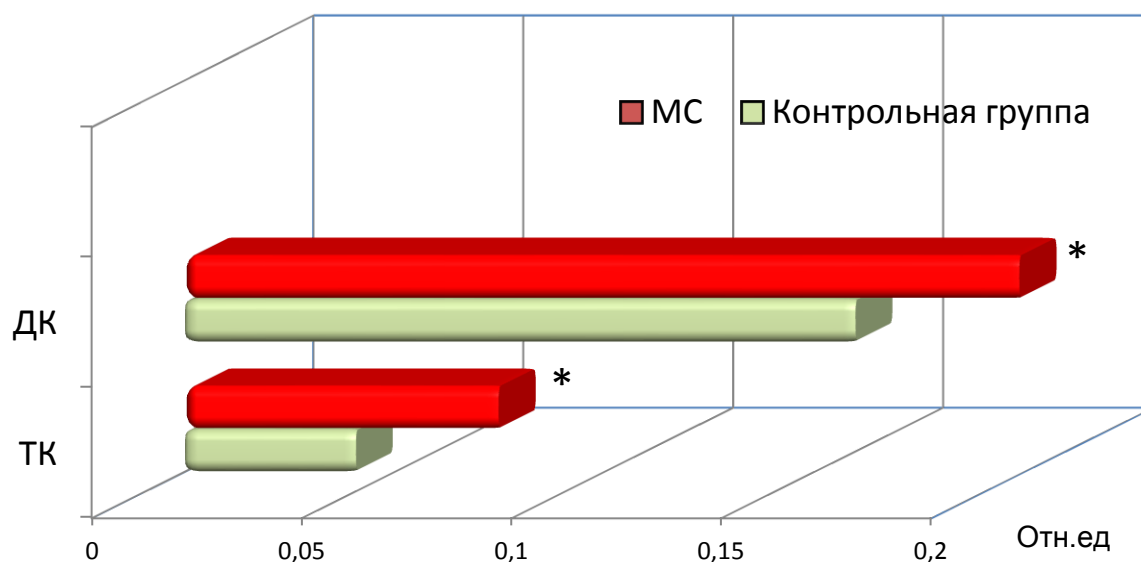


Рис. 3. Содержание диеновых (ДК) и триеновых (ТК) конъюгатов в плазме крови при МС

* – различия статистически значимые по сравнению с контрольными значениями ($p \leq 0,01$)

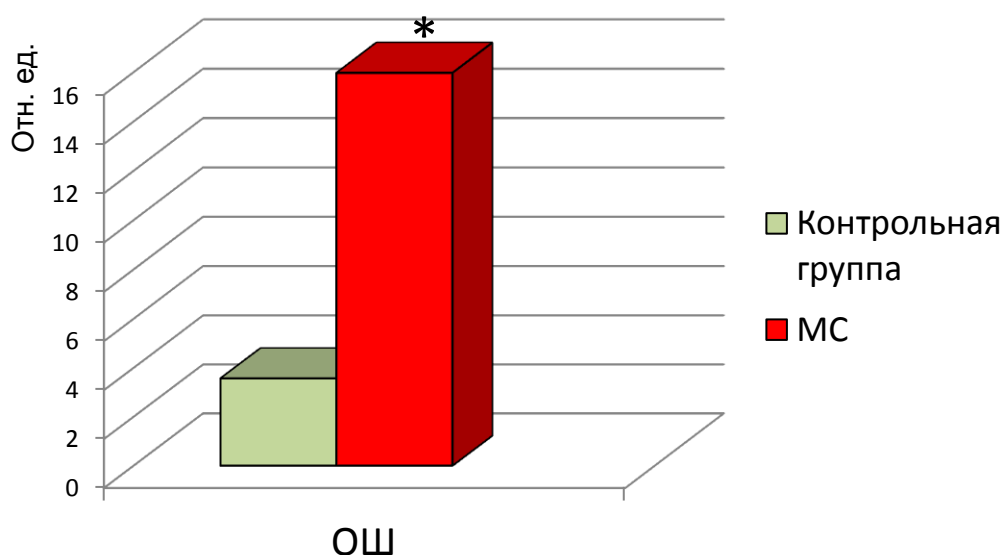


Рис. 4. Содержание оснований Шиффа в плазме крови при МС

* – различия статистически значимые по сравнению с контрольными значениями ($p \leq 0,01$)

Окислительная модификация белков (ОМБ). В ходе проведенного исследования отмечено достоверное увеличение продуктов ОМБ как нейтрального, так и основного характера. Наибольшее увеличение карбонильных производных наблюдалось при длинах волн 430 нм и 530 нм на 45,1 и 58,3%, соответственно. Зарегистрированное повышение уровней продуктов нейтрального характера в среднем превышало нормальные значения на 29,1%.

Таким образом, повышение продуктов ОМБ и ПОЛ подтверждает значимый вклад свободнорадикального окисления в патологическую картину МС и его осложнений.

Результаты исследования окислительной модификации белков представлены на рисунке 5.

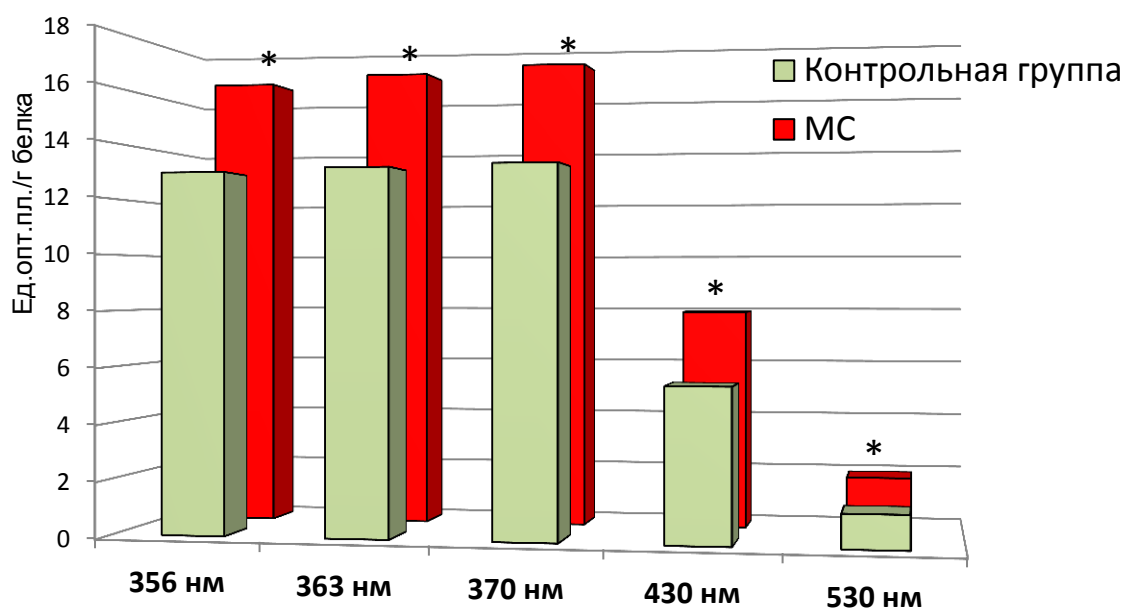


Рис. 5. Уровень окислительной модификации белков при МС

* – различия статистически значимые по сравнению с контрольными значениями ($p \leq 0,01$)

Дискриминантный анализ

Для создания прогностической модели, описывающей принадлежность обследуемого человека к категории больных или здоровых, проведен дискриминантный анализ полученных результатов и получена система двух уравнений:

$$y_1 = -25,3232 + 11,5571 \times \text{НЭЖК} + (-0,5066) \times \text{ТГ} + 0,2782 \times \text{св-ХС} + 4,2396 \times \text{ФЛ} + 0,2378 \times \text{инсулин} + 8,4436 \times \text{Iтах} + 92,9218 \times \text{ТК} + 0,0251 \times \text{ОШ} + 2,4019 \times \text{ОМБ (430 нм)} + (-3,1973) \times \text{ОМБ (530 нм)}$$

$$y_2 = -61,4927 + 21,4184 \times \text{НЭЖК} + 1,1613 \times \text{ТГ} + 0,5305 \times \text{св-ХС} + 0,6497 \times \text{ФЛ} + 0,4886 \times \text{инсулин} + 14,9376 \times \text{Iтах} + 169,4671 \times \text{ТК} + 0,3167 \times \text{ОШ} + 4,0204 \times \text{ОМБ (430 нм)} + (-5,4850) \times \text{ОМБ (530 нм)}$$

Итоговое прогнозирование основывается на том, какая функция принимает максимальное значение – большой = $\text{MAX}(y_1; y_2)$. Если в системе уравнений $y_2 > y_1$, то пациент относится к категории «больных».

По итогам анализа дискриминантных функций выявлены переменные, которые вносят наибольший вклад в патогенетическую картину МС и несут наибольшую диагностическую информацию. К ним относится свободный холестерин, I^{max} и основные продукты окислительной модификации белков. Это позволяет сделать вывод, что важными критериями в развитии и прогрессировании МС являются как показатели, характеризующие липидный обмен, так и показатели, характеризующие окислительный стресс.

При расчете **корреляционных связей** в группе практически здоровых людей и в группе больных с метаболическим синдромом выявлена обратная корреляция между уровнем свободного ХС и ТК ($r = -0,424$, $p = 0,020$). Кроме того, отмечена прямая корреляционная зависимость между инсулином и ОШ ($r = 0,492$, $p = 0,006$). Обратная корреляционная взаимосвязь между ТГ и основными продуктами окислительной модификации белков ($r = -0,408$, $p = 0,025$) у здоровых людей обусловлена конкуренцией за субстрат в условиях нормальной работы антиоксидантной системы.

При анализе корреляции в группе больных с МС, выявлены отличия, которые вполне согласуются с патологическими изменениями, сопровождающими развитие и прогрессирование данного симптомокомплекса. А именно, корреляционные связи между ТГ и продуктами ОМБ изменили характер – корреляция стала прямой ($r = 0,262$, $p = 0,035$).

Кроме того, отмечена прямая корреляция между фосфолипидами и одним из показателей биохемиллюминограммы – $\text{tg}(-2\alpha)$ ($r = 0,274$, $p = 0,027$), что указывает на связь антиоксидантной защиты и уровня ФЛ.

Биохимические показатели плазмы крови больных с метаболическим синдромом после лечения

Изменение показателей углеводного обмена после лечения

У 81,8% лиц с гипергликемией в основной группе после курса лечения наблюдалось достоверное снижение значения данного показателя в среднем на 18,3%, в группе сравнения – на 21,6% по сравнению с исходными значениями. Снижение уровня глюкозы у больных с МС в группе сравнения обусловлено применением сахароснижающих препаратов. Однако из данных таблицы очевидно, что аналогичной способностью обладает и озон. Озон повышает проницаемость клеточных мембран для глюкозы, что достигается с помощью активации пентозофосфатного шунта и аэробного гликолиза, и это способствует снижению гипергликемии за счет лучшего поступления глюкозы в ткани (Павловская и др., 1998).

Таблица 7

Показатели углеводного обмена у больных с МС после лечения ($M \pm m$)

Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Глюкоза, ммоль/л	7,80±0,44	6,41±0,27*	7,46±0,27	5,80±0,25*
Инсулин, мкЕд/мл	26,42±2,43	19,37±2,00*	24,67±1,92	13,77±1,05*
НОМА-индекс, ммоль/л	7,37±1,13	5,18±0,77*	5,19±0,45	3,41±0,26*

* – различия статистически значимые в группах до и после лечения ($p \leq 0,01$)

Снижение уровня инсулина имело место как в основной группе, так и в группе сравнения на 26,7 и 44,2%, соответственно. По всей видимости, гипогликемический эффект проводимой терапии в обеих группах способствовал снижению необходимости сверхсинтеза данного гормона и уменьшению ИР тканей. В основной группе НОМА-индекс достоверно снизился на 29,7%, в группе сравнения – на 34,3% (табл. 7).

Изменение показателей липидного обмена после лечения

Триглицериды (ТГ). У лиц с выявленной гипертриглицеридемией уровни ТГ достоверно снижались как после стандартной терапии (на 19,5%) у 90,9% пациентов, так и после процедур с озоном (на 21,4%) у 76,9 % больных с МС относительно исходных значений (табл. 8). Изменения уровней ТГ у больных в обеих группах, имеющих исходно нормальные показатели, колебались в пределах рекомендуемых значений. Снижение уровня ТГ после курса с озоном объясняется способностью озона активировать кислородозависимые процессы, вследствие чего усиливается β -окисление липидов и снижается уровень жирных кислот, ТГ и холестерина. Снижение содержания ТГ в сыворотке крови больных с МС со стандартным лечением является следствием применения гиполипидемических препаратов.

Таблица 8

Содержание триглицеридов в плазме крови больных с МС после лечения ($M \pm m$)

Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ТГ, ммоль/л	2,52±0,25	1,98±0,15*	2,00±0,21	1,61±0,12*

* – различия статистически значимые в группах до и после лечения ($p \leq 0,05$)

Холестерин (ХС) и апопротеины. Достоверное снижение (в 1,24 раза) уровня о-ХС отмечено у 81,25% больных с гиперхолестеринемией в основной группе. У 72,72% больных с повышенным содержанием о-ХС, получавших стандартную терапию, данный показатель достоверно снижался в 1,17 раз. После лечения в основной группе св-ХС достоверно снизился в 1,31 раза, в группе сравнения – в 1,28 раза, что свидетельствует об улучшении обратного транспорта ХС в печень (табл. 9).

Таблица 9

Уровень общего и свободного холестерина в плазме крови больных с МС
после лечения ($M \pm m$)

Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
о-ХС, ммоль/л	7,23±0,35	5,84±0,50*	6,45±0,32	5,49±0,39*
св-ХС, % от о-ХС	51,39±2,62	39,21±1,56*	50,12±2,37	39,07±2,31*

* – различия статистически значимые в группах до и после лечения ($p \leq 0,05$)

Дополнительным подтверждением нормализации транспорта холестерина стало снижение в плазме крови содержания апоВ – на 8% и, соответственно, величины отношения апоА₁/апоВ также на 8%. Сходные изменения отмечались и в плазме крови больных, в лечении которых применялась стандартная терапия (табл. 10).

Таблица 10

Уровни апопротеинов больных с МС после лечения

		апоА ₁ , г/л	апоВ, г/л	апоА ₁ /апоВ
Основная группа	До	1,29±0,09	1,18±0,11	1,09±0,05
	После	1,29±0,12	1,09±0,04	1,18±0,07
Группа сравнения	До	1,28±0,11	1,19±0,09	1,09±0,07
	После	1,27±0,08	1,08±0,07	1,18±0,11

Полученные данные имеют важное значение, поскольку апопротеинам ЛПНП и ЛПВП играют ведущую роль в развитии атеросклеротических изменений сосудистой стенки.

Результат действия стандартной терапии оказался сопоставимым с эффектом озонированного физиологического раствора, что объясняется гиполипидемическим и гипогликемическим действиями назначаемых лекарственных препаратов.

Неэтерифицированные жирные кислоты (НЭЖК). При исследовании уровня НЭЖК в плазме крови больных с МС после озонотерапии выявлено снижение их количества на 12,5%. Описанные изменения, по всей видимости, связаны с активацией аэробных процессов под воздействием озона, β-окислением избыточного содержания НЭЖК. Благоприятные результаты были получены при анализе содержания НЭЖК в плазме крови после стандартной схемы лечения – снижение уровня НЭЖК на 17,3% (рис. 6).

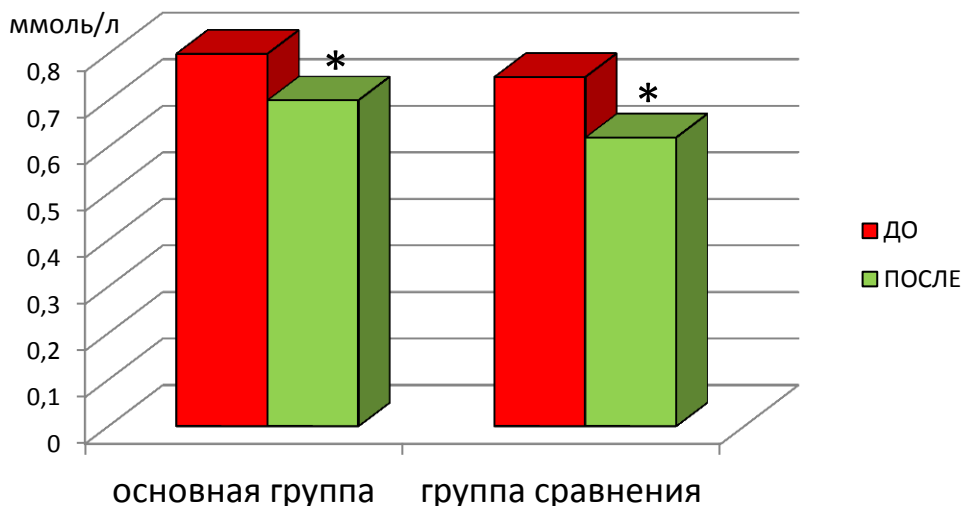


Рис. 6. Содержание неэтерифицированных жирных кислот в плазме крови больных с МС после лечения

* – различия статистически значимые в группах до и после лечения ($p \leq 0,05$)

Фосфолипиды (ФЛ). После курса озонотерапии отмечено незначительное увеличение содержания ФЛ, что можно рассматривать как благоприятный признак. В группе сравнения содержание ФЛ несколько снизилось, но данные изменения не являются достоверными и не выходят за пределы рекомендуемых значений (табл. 11).

Таблица 11

Уровень фосфолипидов в плазме крови больных с МС после лечения ($M \pm m$)

Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ФЛ, ммоль/л	2,24±0,13	2,35±0,11	2,00±0,11	1,91±0,12
ФЛ/о-ХС	0,42±0,03	0,49±0,04	0,49±0,04	0,52±0,05

Оценка изменения коэффициента ФЛ/о-ХС выявила тенденцию к увеличению данного показателя, что свидетельствует об улучшении обратного транспорта ХС в печень. ФЛ, выступая физиологическим субстратом для ЛХАТ, играют важную роль в процессах этерификации ХС и его последующей элиминации.

Процессы свободнорадикального окисления у больных с метаболическим синдромом после лечения

Показатели биохемиллюминограммы и содержание продуктов липопероксидации. Изучение показателей биохемиллюминограммы в основной группе показало достоверное снижение I_{max} на 11% (рис. 7).

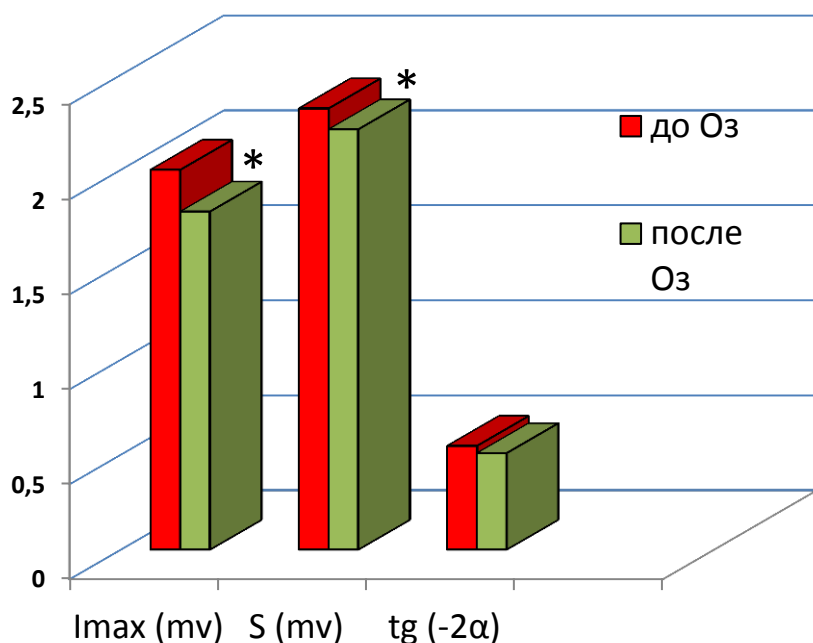


Рис. 7. Показатели биохемиллюинограммы у больных с МС после лечения озоном. Показатель S в масштабе 1:10

* – достоверность различий по сравнению с нормальными значениями ($p \leq 0,01$)

Показатели светосуммы (S), обратно пропорциональный активности АОС, и $tg(-2\alpha)$, характеризующий скорость гашения инициированных свободнорадикальных процессов, незначительно снизились, что свидетельствовало о повышении антиоксидантной активности. Величина светосуммы снизилась на 4,7%, $tg(-2\alpha)$ – на 9,0%. Полученные данные объясняются способностью озона опосредованно стимулировать активность антиоксидантной системы защиты, в результате чего нормализуются процессы ПОЛ. Подтверждением этому служат результаты, полученные при исследовании изменения содержания молекулярных продуктов ПОЛ.

После курса озонотерапии наблюдалась тенденция к снижению первичных продуктов ПОЛ – ДК и ТК на 10,0% и 12,2%, соответственно. Данные изменения не носили достоверный характер в силу разнонаправленности изменений у разных больных. Однако при исследовании конечных токсичных продуктов оснований Шиффа выявлено их достоверное снижение на 20,9%.

Оптимизация про- и антиоксидантных систем организма является одним из основных биологических эффектов системного воздействия озонотерапии, реализуемый через влияние на клеточные мембраны и заключающийся в нормализации баланса уровней продуктов ПОЛ и АОС.

При анализе биохемиллюинограммы в группе сравнения получены следующие результаты (табл. 12).

Показатели биохемиллюминограммы у больных с МС после стандартного лечения (M±m)

	I _{max} ,mv	S, mv	tg(-2α)
До лечения	1,97±0,09	22,64±0,72	0,508±0,029
После лечения	1,94±0,09	23,09±0,91	0,541±0,035

Из данных таблицы видно, что интенсивность свободнорадикальных процессов сохранялась на том же уровне и по-прежнему превышала нормальные значения. Это связано с несостоятельностью АОС, активность которой снижена и не отвечает адекватно на индуцированное свободнорадикальное окисление. После стандартной терапии отмечено даже незначительное падение активности АОС, о котором мы судим по повышению показателя светосуммы и tg(-2α) на 2,0 и 6,5%, соответственно. В связи с этим, можно сделать вывод о том, что применение медикаментозных препаратов не оказывает влияние на общий пул антиоксидантов, а, возможно, даже отягощает работу АОС в связи с определенной токсической лекарственной нагрузкой. Подтверждением этому служат результаты, полученные при определении содержания молекулярных продуктов ПОЛ. Снижения образования первичных продуктов ПОЛ не происходило, однако уровень конечных продуктов – оснований ОШ незначительно уменьшался на 4,7%.

Окислительная модификация белков (ОМБ). Исследование уровней ОМБ показало достоверное снижение продуктов как нейтрального, так и основного характера на 13,0% и 27,9%, соответственно.

Таким образом, опосредованная активация АОС после введения озона позволяет организму достаточно быстро ответить на патологически высокий уровень продуктов ОМБ. Снижение продуктов ПОЛ также способствует снижению нагрузки на АОС и более эффективной нейтрализации свободных радикалов, что находит отражение в снижении продуктов окислительной деструкции белков. Результаты свидетельствуют о том, что применяемые дозы озона не вызвали активации окислительных процессов.

У больных в группе сравнения не выявлено однонаправленного изменения показателей ОМБ. Действие применяемых медикаментозных препаратов не направлено на повышение активности АОС, что приводит к накоплению продуктов перекисного окисления белков и липидов. Более того, постоянное употребление лекарственных средств вносит вклад в развитие эндотоксемии, что провоцирует еще большее истощение защитных систем организм.

После рассмотрения влияния стандартной и озонотерапии на изучаемые показатели, интересно проанализировать, как изменяются корреляционные связи между показателями после лечения.

После медикаментозного лечения была отмечена только одна корреляционная связь между НЭЖК И ДК ($r=-0,355$, $p=0,029$). После курса озонотерапии наблюдается другая картина. Положительные корреляционные связи между показателями биохемиллюминограммы (I_{max} и tg(-2α)), продуктами ОМБ и показателем липидного обмена ФЛ/ХС объясняются увеличением количества субстрата и окислительной способностью озона. Однако наличие отрицательной

корреляции между показателями ТГ и светосуммой, обратно пропорциональной активности АОС, подтверждает, что, несмотря на увеличение интенсивности СРО, опосредованно активированная озоном АОС справляется с проходящими в организме окислительными процессами.

Кроме того, для сравнительной оценки эффективности двух видов лечения использовали критерий значимости Уилкоксона. Согласно статистическим данным эффективность традиционного лечения распространяется на показатели углеводного и липидного обмена вследствие применения гиполипидимических и гипогликемических препаратов. Однако отсутствует однонаправленное влияние на свободнорадикальные процессы, развитию которых в патогенетической картине метаболического синдрома придают огромное значение.

Оценивая достоверность изменений показателей в основной группе, необходимо отметить, что эффект озонотерапии распространялся на НЭЖК, на показатель интенсивности свободнорадикального окисления (I_{max}) и продукты окислительной модификации белков. Таким образом, после озонотерапии имело место снижение как одного из основных показателей липидного обмена, так и параметров, характеризующих окислительный стресс. Это представляется очень важным, учитывая роль окисления апобелков липопротеинов и ферментов, участвующих в обратном транспорте холестерина, в развитии и прогрессировании атеросклеротических осложнений МС.

Регрессионный анализ

Для того чтобы спрогнозировать динамику наблюдаемых показателей, построены регрессионные модели, в которых в качестве зависимой переменной включалось изменение показателя, а в качестве предикторов использовали оставшиеся показатели, измеренные до лечения. Кроме того, учитывалось влияние типа лечения. Полученные регрессионные модели выявили аналитическую зависимость между переменными (показателями) и дают возможность предусматривать будущие значения зависимой переменной по значениям независимых переменных.

ВЫВОДЫ

1. Нарушения липидного обмена – повышение незатерифицированных жирных кислот, свободного холестерина и увеличение лецитин-холестеринового коэффициента, ассоциированные с метаболическим синдромом, являются критериями риска развития сердечно-сосудистых осложнений
2. Согласно регрессионному анализу процессы свободнорадикального окисления и функциональная активность антиоксидантной системы оказывают воздействие на изменение инсулинорезистентности при метаболическом синдроме
3. Анализ дискриминантных функций показал, что наибольший вклад в патогенез метаболического синдрома вносят уровень свободного холестерина, интенсивность свободнорадикального окисления (I_{max}) и продукты окислительной модификации белков

4. Стандартная лекарственная терапия способствует коррекции показателей липидного и углеводного обмена, озонотерапия – восстановлению баланса про-и антиоксидантной системы, нормализации продуктов окисления белков и липидов

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

I. Работы, опубликованные в ведущих рецензируемых научных журналах и в изданиях, определенных ВАК

1. Радаева М.В. Состояние перекисного окисления липидов и активности антиоксидантной системы как показатель эффективности и безопасности озонотерапии / Радаева М.В., Конторщикова К.Н., **Королева Е.Ф.** // Казанский медицинский журнал, 2007, №4, том 88, стр. 129
2. Ведунова М.В. Состояние эндогенной интоксикации у больных с метаболическим синдромом при озонотерапии / Ведунова М.В., Конторщикова К.Н., **Королева Е.Ф.** // Казанский медицинский журнал, 2007, №4, том 88, стр. 125-126
3. Ефременко Ю.Р. Уровень свободных жирных кислот при метаболическом синдроме до и после лечения / Ефременко Ю.Р., **Королева Е.Ф.**, Конторщикова К.Н., Ведунова М.В., Горшкова Т.Н. // Клиническая лабораторная диагностика, 2008, № 9, стр. 60
4. Григорьева Н.Ю. Влияние β -адреноблокатора бисопролола на дисфункцию эндотелия у больных стабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / Григорьева Н.Ю., Шарабрин Е.Г., Конторщикова К.Н., Кузнецов А.Н., Мазалов К.В., **Королева Е.Ф.** // Терапевтический архив, 2009, №3, стр. 28-31
5. Конторщикова К.Н. Озонотерапия в коррекции нарушений липидного обмена при метаболическом синдроме / Конторщикова К.Н., Ефременко Ю.Р., **Королева Е.Ф.** // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация, 2011, №2, с.35-37
6. Ефременко Ю.Р. Показатели липидного обмена и свободнорадикального окисления при метаболическом синдроме / Ефременко Ю.Р., **Королева Е.Ф.**, Горшкова Т.Н. // Вестник Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского, 2011, №2 (2)
7. Ефременко Ю.Р. Биохимические показатели крови при метаболическом синдроме / Ефременко Ю.Р., **Королева Е.Ф.** // Клиническая лабораторная диагностика, №10, 2011, стр. 37

II. Статьи, доклады, тезисы докладов региональных и международных конференций

1. Конторщикова К.Н. Динамика показателей перекисного окисления липидов и белков в крови больных атеросклерозом и сахарным диабетом под воздействием озонотерапии / Конторщикова К.Н., Ефременко Ю.Р.,

- Королева Е.Ф.** // Харьковська хирургична школа, №3 (26), 2007, том 4, стр. 31-32
2. Конторщикова К.Н. Озонотерапия в коррекции обменных нарушений при метаболическом синдроме / Конторщикова К.Н., Ведунова М.В., Радаева М.В., **Королева Е.Ф.** // Вестник физиотерапии и курортологии, 2008, №5, том 13, стр. 35-37
 3. Григорьева Н.Ю. Эндотелиальная дисфункция у больных с сочетанием ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких / Григорьева Н.Ю., Шарабрин Е.Г., Конторщикова К.Н., Кузнецов А.Н., Мазалов К.В., **Королева Е.Ф.** // Клиническая медицина, 2009, №8, стр. 41-44
 4. Kontorshchikova C.N. Change in characteristics in correction of metabolic misbalance with low doses ozone / C. N. Kontorshchikova, J.R. Yefremenko, **E.F. Koroleva**, M.Vedunova, L.Obukhova, A. Sibirkin, I.Gribkova, M.Radaeva // Proceedings of 19th Ozone World Congress of the IAO Tokyo», 2009, p. 278-281
 5. Ефременко Ю.Р. Влияние озона на показатели липидного обмена у больных с метаболическим синдромом / Ефременко Ю.Р., Конторщикова К.Н., **Королева Е.Ф.** // VIII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием Revista Ozonoterapia, Н. Новгород, 2009, Num.1, Vol. 3 Suppl., стр. 106-108
 6. Конторщикова К.Н. Особенности некоторых биохимических показателей крови при метаболическом синдроме / Конторщикова К.Н., Ведунова, М.В. Ефременко Ю.Р., **Королева Е.Ф.** // Научно-практическая конференция «Лабораторная медицина в свете Концепции развития здравоохранения России до 2020 года», Москва, 2009, стр. 415-416
 7. Королева Е.Ф. Состояние углеводного и липидного обмена при метаболическом синдроме до и после лечения / **Королева Е.Ф.**, Фотина И.А. // 14-ая Нижегородская сессия молодых ученых (естественнонаучные дисциплины), Н. Новгород, 2009, стр. 132-133
 8. Королева Е.Ф. Показатели липидного обмена у больных с метаболическим синдромом / **Королева Е.Ф.**, Ефременко Ю.Р. // IX юбилейной научной сессии «Современное решение актуальных проблем в медицине», Н. Новгород, 2010, стр. 156-158
 9. Ефременко Ю.Р. Современные методы анализа липидного обмена при заболеваниях ассоциированных с метаболическим синдромом / Ефременко Ю.Р., **Королева Е.Ф.**, Конторщикова К.Н. // Лаборатория. Тезисы докладов конференций: лабораторное обеспечение стандартов медицинской помощи; лабораторные технологии при организации медицинской помощи, 2010, №2, стр. 9-10
 10. Конторщикова К.Н. Эффективность озонотерапии при метаболическом синдроме / Конторщикова К.Н., Ведунова М.В., Ефременко Ю.Р., **Королева Е.Ф.** // Вестник физиотерапии и курортологии, 2010, №5, стр. 28
 11. Королева Е.Ф. Показатели липидного обмена как диагностический критерий осложнений метаболического синдрома / **Королева Е.Ф.**, Ефременко Ю.Р.

- // III Всероссийского конгресса с международным участием студентов и аспирантов-биологов «Симбиоз-Россия. 2010», Н. Новгород, стр. 134
12. Ефременко Ю.Р. Новые возможности исследования липидного обмена при метаболическом синдроме / Ефременко Ю.Р., **Королева Е.Ф.**, Конторщикова К.Н. // IX межвузовская конференция с международным участием «Обмен веществ при адаптации и повреждении», Ростов-на-Дону, 2010, стр. 55-56
 13. Kontorshchikova C.N. Change in biochemical parameters after metabolic disorders correction by low ozone doses / C. N. Kontorshchikova, J.R. Yefremenko, **E.F. Koroleva**, M.Vedunova // II International Ozonotherapy congress, Havana, Cuba, 2010, p. 56
 14. **Королева Е.Ф.** Значение исследования липидного статуса больных в ранней диагностики метаболического синдрома / Королева Е.Ф., Ефременко Ю.Р. // Сборник материалов X-ой научной сессии молодых ученых и студентов «Современное решение актуальных научных проблем в медицине», Н. Новгород, 2011, стр. 130
 15. Efremenko J.R. Ozonated saline influence on lipid and protein metabolism in patients with metabolic syndrome / J.R. Efremenko, **Koroleva E.F.**, C.N. Kontorshchikova // 20th IOA World Congress – 6th IUVA World Congress: Ozone and UV Leading-edge science and technologies, Paris, 2011, P.5.3-1-6

Список сокращений:

АпоА – аполипопротеин А

АпоВ – аполипопротеин В

АД – артериальное давление

АГ – артериальная гипертензия

АОС – антиоксидантная система

ГИ – гиперинсулинемия

ДК – диеновые конъюгаты

ИР – инсулинорезистентность

КА – коэффициент атерогенности

ЛХАТ – лецитинхолестеринацилтрансфераза

МС – метаболический синдром

НЭЖК – неэтерифицированные жирные кислоты

ОМБ – окислительная модификация белков

О-ХС – общий холестерин

ОШ – основание Шиффа

ПОЛ – перекисное окисление липидов

СД – сахарный диабет

СРО – свободнорадикальное окисление

Св-ХС – свободный холестерин

ТК – триеновые конъюгаты

ТГ – триглицериды

ФЛ – фосфолипиды

ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

ХС-ЛПОНП – холестерин липопротеинов очень низкой плотности

НОМА – homeostasis model assessment

