

Хронический стресс и инсулинорезистентность

*Белорусский государственный медицинский университет,
ГУ «Солигорское РТМО», поликлиника РУП «ПО «Беларуськалий»*

С целью изучения адаптации к хроническому стрессу исследовалась инсулинорезистентность в различных профессиональных группах мужчин трудоспособного возраста.

Ключевые слова: горнорабочие, хронический стресс, инсулинорезистентность, тяжелый физический труд, адаптация, подземные условия.

Работа шахтера сопряжена с систематическим воздействием комбинации физических и психоэмоциональных стресс-факторов [8, 9]. Особенности подземного производства связаны с изменением привычной среды обитания человека и относятся к категории экстремальных условий труда.

В связи с частым атипичным течением ишемической болезни сердца (ИБС) у шахтеров, данными об увеличении частоты и снижении возраста наступления у них внезапной сердечной смерти [4, 23, 26], мы считали важным изучить состояние инсулинорезистентности (ИР) у данной категории лиц, поскольку нарушение толерантности к глюкозе является достоверным предиктором уровня смертности от ишемических осложнений атеросклероза, атероматоза и инфаркта миокарда [7, 24], гиперинсулинемия является независимым фактором риска развития ИБС у лиц, не имеющих сахарного диабета 2 типа [30, 32, 46], безболевого характер течения ИБС у лиц трудоспособного возраста чаще встречается при сахарном диабете.

При развитии «метаболического синдрома» в организме формируется цепь обменных и гемодинамических нарушений, пусковым механизмом которых является ИР [12, 18, 19, 27, 36, 45, 53]. Она развивается намного раньше, чем удастся выявить нарушенную толерантность к глюкозе, тем более гипергликемию натощак [31]. Метаболические нарушения, возникающие при сахарном диабете, вызывают дисфункцию вегетативной нервной системы, повышение болевого порога в миокарде и снижение порога возникновения желудочковых аритмий, которые являются проявлением диабетической автономной нейропатии. Нарушения функции периферических нервов выявляются почти у 100% больных после установления диагноза сахарного диабета, а иногда предшествуют этому.

Литературные данные свидетельствуют о том, что физическая активность наряду с другой терапией помогает предотвратить, отдалить развитие сахарного диабета 2 типа или оказывать терапевтическое воздействие при развившемся заболевании [3, 10, 34, 35, 43, 44, 47, 51].

Поскольку у здорового человека 75-80% глюкозы утилизируется скелетной мускулатурой, то физическая активность рабочих тяжелого труда может предотвратить развитие «функциональной» резистентности к инсулину. В основе такой ИР лежит избыток поступающих с пищей углеводов при относительном недостатке мышечной ткани в организме.

Механизмы, лежащие в основе ИР, включают в себя качественные нарушения секреции инсулина, дисфункцию инсулиновых рецепторов, а также повреждение пострецепторного сигнального пути. В последних двух механизмах важная роль отводится эктопическому накоплению свободных жирных кислот (СЖК) [52].

К настоящему времени сформировалась принципиально новая точка зрения на генез развития метаболического синдрома, инсулиннезависимого диабета и атеросклероза. В механизмах развития этих патологических состояний выявлены идентичные по характеру

нарушения обмена липопротеинов, сочетающиеся с выраженной активацией воспалительных клеток крови, свидетельствующие о том, что ИР и нарушения обмена липидов являются взаимосвязанными процессами [24, 25, 37, 55]. Повышение уровня маркеров воспаления в крови установлено также у пациентов с инсулиннезависимым сахарным диабетом. Высказано предположение о том, что хроническое воспаление является частью синдрома ИР [50]. Повышение концентрации белков острой фазы воспаления выявлено у людей с избыточной массой тела, различными проявлениями синдрома ИР или метаболического синдрома [33]. Воспаление в настоящее время рассматривается как триггер снижения чувствительности к инсулину [40].

Важное значение в процессе иммунного воспаления при атеросклерозе и инсулиннезависимом сахарном диабете придается «провоспалительным» цитокинам. Эксперименты *in vitro*, а также *in vivo*, показали, что нейропептид «Р» способен индуцировать образование и стимулировать высвобождение из клеток крови (в том числе человеческих) наиболее значимых при воспалении цитокинов, а именно: фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-1, интерлейкина-6 [5, 38, 48, 49, 54].

Таким образом, с целью изучения воздействия долговременных стрессоров на состояние ИР, установления корреляционных взаимоотношений сывороточной концентрации нейропептида «Р» с показателями углеводного обмена нами проведено исследование уровней гликемии, инсулинемии, нейропептида «Р» в сыворотке крови у шахтеров калийных рудников, наземных рабочих ТФТ и лиц контрольной группы.

Обследованы мужчины 20-60 лет, считающие себя здоровыми. Основная группа: 64 подземных горнорабочих калийных рудников основных шахтных специальностей среднего возраста $39,47 \pm 1,12$ лет со стажем работы в подземных условиях $14,64 \pm 1,08$ лет. Группа сравнения: 18 наземных рабочих, занятых тяжелым физическим трудом (ТФТ) в возрасте $39,33 \pm 2,72$ лет со стажем $14,17 \pm 2,08$ лет. Группа контроля: 27 мужчин, занятых в различных сферах трудовой деятельности, исключая ТФТ, в возрасте $39,5 \pm 1,42$ лет со стажем $14,67 \pm 1,61$ лет. Группы были сопоставимы по данным первичного клинического осмотра и антропометрическим показателям.

Оценка состояния углеводного обмена включала определение концентрации глюкозы и иммунореактивного инсулина (ИРИ) в сыворотке венозной крови натощак, вычисление индексов Саго (отношение уровня глюкозы (ммоль/л) к уровню ИРИ (мкЕд/мл) натощак) и НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance) – отношение произведения ИРИ (мкЕд/мл) и глюкозы (ммоль/л) натощак к 22,5. Значения индексов Саго $> 0,33$, НОМА-IR $> 2,7$ считали критериями инсулинорезистентности. Определение инсулинемии проводилось методом радиоиммунологического конкурентного анализа *in vitro* с помощью набора рио-ИНС-ПГ- П125 (РБ) чувствительностью 19,2 пмоль/л. Уровень гликемии определяли ферментативным методом с использованием реагентов фирмы «Анализ Х». Содержание вещества «Р» определялось методом конкурентного иммуноферментного анализа на аппарате «Multiscan» фирмы Labsystems (Финляндия), использовался набор Е1А – 1634 фирмы DRG (Германия) чувствительностью 0,2 нг/мл.

Для обработки данных использовали статистические пакеты Excel, Biostat 4.03. Рассчитывали средние значения показателей (M), ошибку репрезентативности (m). Достоверность различия сравниваемых величин оценивали по критерию Стьюдента (t). Достоверность различия данных, характеризующих распределение признака в исследуемых группах, определяли на основании величины критерия соответствия (χ^2). Для определения связи между явлениями использовали коэффициент корреляции Пирсона (r). Данные представлены как среднее арифметическое \pm ошибка репрезентативности (M \pm m).

Уровень гликемии, ИРИ, показатель НОМА-IR у рабочих ТФТ были выше, чем в контрольной группе при $p < 0,05 - 0,001$. Индекс Саго в группе шахтеров – ниже, чем в группе контроля при $p < 0,01$. По изучаемым показателям углеводного обмена статистически значимых различий между наземными рабочими ТФТ и шахтерами не выявлено (таблица 1).

Таблица 1. Показатели углеводного обмена у шахтеров калийных рудников, наземных рабочих тяжелого физического труда и лиц контрольной группы

Параметры	Группа шахтеров, n = 64	Группа сравнения, n = 18	Группа контроля, n = 27
Гликемия натощак, ммоль/л (M±m)	5,57± 0,16*	5,66± 0,28*	5,01± 0,18
ИРИ натощак, пмоль/л (M±m)	50,55± 4,23***	65,8± 11,98***	27,83± 1,15
НОМА-IR в баллах (M±m)	2,26± 0,25**	3,0± 0,45***	1,02± 0,08
Индекс Саго (M±m)	0,98± 0,05**	1,00± 0,14	1,20± 0,04
Индекс массы тела, кг/м ² (M±m)	25,98± 0,43	27,20± 0,91	25,68± 0,46
Доля лиц с уровнем гликемии ≥ 6,7 ммоль/л	10 (15,6 %)	3 (16,7 %)	2 (7,4 %)
Доля лиц с баллом НОМА-IR ≥ 2,7	8 (12,5 %)	3 (16,7 %)	0 (0 %)
Доля лиц с индексом Саго ≥ 0,33	0 (0 %)	1 (5,6 %)	0 (0 %)

Примечание – * – достоверность различия показателей при сравнении с группой контроля при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$.

Доля лиц с неполным набором критериев метаболического синдрома (ожирением, АГ > 130/85 мм рт.ст., уровнем гликемии 6,7 ммоль/л и более) в группе шахтеров составила 3,1% (2 человека), в группе наземных рабочих ТФТ – 5,6% (1 человек), в контрольной группе – 3,7% (1 человек); статистически значимых межгрупповых различий по данному признаку не выявлено.

Значения показателей сывороточного уровня вещества «Р» в исследуемых группах колебались в пределах от 43,86 нг/мл до 534,48 нг/мл. Среднее значение сывороточной концентрации субстанции «Р» у шахтеров (238,56±18,92 нг/мл, n=30) было выше, чем в контрольной группе (153,67±17,1 нг/мл, n=8) при $p < 0,05$. Между группой наземных рабочих ТФТ (226,22±44,94 нг/мл, n=13) и мужчинами других сравниваемых групп по данному показателю не установлено статистически значимых различий. Установлена корреляционная связь между концентрацией нейропептида «Р» у лиц ТФТ и следующими

параметрами: инсулинемией ($r=0,54$; $p<0,001$), значением НОМА-IR ($r=0,52$; $p<0,01$), уровнем систолического АД в покое ($r=0,53$; $p<0,001$), уровнем гликемии ($r=0,36$; $p<0,001$), значением индекса массы тела ($r=0,33$; $p<0,05$), слабая связь – с возрастом мужчин ($r=0,27$; $p<0,05$); обратная средняя значимая связь установлена с индексом Саго ($r=-0,44$; $p<0,05$).

Установленные в исследовании межгрупповые различия показателей углеводного обмена свидетельствуют о снижении чувствительности тканей к инсулину у рабочих ТФТ по сравнению с мужчинами контрольной группы. Средние значения индекса массы тела в группах не различались при сравнении. Следовательно, выявленные нарушения углеводного обмена и повышение инсулинорезистентности у рабочих ТФТ связаны с производственной деятельностью, то есть возникают в результате хронического воздействия физического стресс-фактора у наземных рабочих и комбинированных стресс-факторов – у шахтеров [11, 13, 20, 22, 29].

Учитывая полученные в настоящем исследовании результаты, мы полагаем, что длительный тяжелый физический труд наряду с экстремальными условиями подземного производства, являясь хроническим стресс-фактором, провоцирует снижение чувствительности тканей к инсулину и нарушения углеводного обмена. В результате стресс-реакции в крови повышается уровень глюкозы и СЖК. При этом конкурентные отношения между глюкозой и СЖК в цикле глюкоза – жирные кислоты мешают проникновению глюкозы в миоциты. Результатом приспособления при длительной тяжелой работе становится изменение состава мышечных волокон – относительное увеличение быстрых гликолитических волокон, лишенных способности окислять жир, по сравнению с количеством медленных и быстрых оксидативных волокон, в которых окисляется основная масса жира [42]. Сниженная способность к окислению липидов в миоцитах ведет к увеличению продолжительности контакта эндотелиальных клеток с избытком СЖК, что позволяет им встраиваться в липопротеины и наружный монослой липидов плазматических мембран, нарушая физико-химические свойства последних. Усиление процессов перекисного окисления липидов при стрессе также ведет к повреждению клеточных мембран.

Вероятно, результатом многолетних стрессовых воздействий и изменений гомеостаза, запускаемых стресс-реакцией, становится нарушение вязкости плазматических мембран клеток, которое влечет за собой понижение функциональной активности инсулинозависимых транспортеров глюкозы. В основе патогенеза развития ИР и атеросклероза в подобной ситуации лежит нарушение переноса и активного рецепторного поглощения клетками эссенциальных полиеновых жирных кислот [24, 25].

Качественные нарушения секреции инсулина у рабочих ТФТ могут развиваться в результате дисфункции парасимпатической нервной системы.

Экспериментальными исследованиями последних лет было установлено существование ранее неизвестного нервнопроводникового «паравентрикуло-вагусного» пути гипоталамической регуляции инсулинсекретирующей функции поджелудочной железы [1], содержащего в себе как эфферентные, так и афферентные волокна. В настоящее время известно, что аксоны чувствительных нервов помимо центростремительных свойств обладают еще и эфферентной функцией благодаря способности выделять субстанцию «Р» и другие медиаторы воспалительного процесса. Эта способность присуща немиелинизированным С-волокам сенсорных центростремительных нейронов и проявляется при антидромной, то есть направленной от центра к периферии, их стимуляции. Подобная реакция, может наблюдаться при устойчивом стрессе и неадекватной реакции его преодоления [39]. Известно также, что нейропептид «Р» обнаружен во

многих органах, в том числе в островках Лангенгарса поджелудочной железы [14], куда он может высвобождаться из периферических нейросекреторных клеток, оказывать влияние на секреторную активность клеток островкового аппарата, а также поступать непосредственно в микроциркуляторное русло.

Существуют сведения, что вазодилататорные эффекты субстанции «Р» опосредованы действием оксида азота, которому придается определенное значение в механизмах деструкции β -клеток поджелудочной железы при сахарном диабете [14, 15, 42].

В опыте на животных было показано, что антидромная стимуляция капсаицином афферентных нейронов, несущих субстанцию «Р» и другие нейропептиды, вызывала признаки дистрофических и некротических изменений в клетках печени, что сопровождалось резким увеличением нитритов (нитратов) в крови, отражающим усиление образования окиси азота, гиперпродукция которого может быть цитотоксическим фактором, инициирующим некротическое повреждение тканей или апоптоз [28].

В свете вышеизложенных данных и полученных нами корреляционных взаимоотношений, мы полагаем, что при хронической стрессовой активации гипоталамуса посредством «паравентрикуло-вагусного пути» может осуществляться прямое влияние субстанции «Р» на поджелудочную железу. Высвобождение нейропептида из вегетативно-чувствительных волокон блуждающего нерва может повлечь качественные и количественные нарушения секреции инсулина. При устойчивом стрессе нейропептид «Р» может выделяться из терминалей афферентных нейронов в межклеточное пространство и соединительнотканную строму органов, в том числе – поджелудочной железы, индуцировать высвобождение «провоспалительных» цитокинов, вызывая локальный и системный эффекты. Повышение уровня нейропептида в крови оказывает влияние и на секрецию глюкокортикоидов посредством тормозного действия на нейроны, вырабатывающие кортикотропин-рилизинг гормон.

Выявленные нами неблагоприятные изменения показателей гомеостаза, ассоциированные с увеличением сывороточной концентрации вещества «Р», по-видимому, следует рассматривать как нейроиммуноэндокринную реакцию, возникающую в результате хронической стрессовой активации гипоталамуса. Заболевания с субклиническим проявлением хронического воспаления, к которым в настоящее время относят сахарный диабет 2 типа, могут быть результатом стресс-реакции, развиваться по механизму нейроиммуноэндокринных нарушений, протекающих с участием субстанции «Р».

Гиперинсулинемия, как компенсаторная реакция при инсулинорезистентности, повышает активность симпатической нервной системы, что дополнительно усиливает стресс-реакцию, оказывает неблагоприятное влияние на течение и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний [21].

Мы полагаем, что в генезе особенностей сердечно-сосудистой патологии шахтеров таких, как повышение болевого порога в миокарде, снижение порога возникновения желудочковых аритмий, морфологически подтвержденных проявлений коронарного вазоспазма [17], помимо известных механизмов может лежать стресс-индуцированная дисфункция пептидергического звена автономной нервной системы.

Существует мнение, что компенсаторная гиперинсулинемия, возникающая при инсулинорезистентности, провоцирует спастическое состояние коронарных артерий на ранних стадиях атероматоза [41]. Повышенная готовность коронарных артерий к вазоспазму при гиперинсулинемии может быть обусловлена изменением концентрации в крови нейропептида «Р», что подтверждается установленной в нашем исследовании корреляционной зависимостью показателей. В настоящее время известно, что субстанция

«Р» оказывает влияние на тонус коронарных артерий через волокна третьей автономной неадренергической-нехолинергической нервной системы, которые в составе блуждающего нерва подходят к коронарным артериям и оказывают на них сосудосуживающее действие [2, 15]. Вещество «Р» относят к нейромодуляторам, которые могут высвободиться дистантно по отношению к клетке-мишени, секретирясь в межклеточную жидкость, спинномозговую жидкость или кровь и модулирующих состояние клетки-мишени, расположенной на расстоянии от секретируемой клетки [6].

Клиническое проявление диабетической нейропатии в виде повышения болевого порога в миокарде может иметь взаимосвязь с увеличением содержания вещества «Р» в периферической крови. Так как вещество «Р» является «...непосредственным участником проведения сенсорных, в том числе болевых импульсов» [2], то интенсивное выделение нейропептида может приводить к локальному уменьшению его в кардиальных афферентных нервных волокнах, изменяя восприятие боли. Кроме того, восприятие ишемической боли в грудной клетке зависит не только от выработки сигналов, инициируемых ишемией миокарда, но и от модуляции их во внутренних ганглиях сердца, ганглиях средостения и грудной клетки. Местное воздействие на внутренние кардиальные нейроны ряда факторов (в том числе субстанции «Р») в эксперименте приводило к изменению активности внутренних нейронов сердца [16].

Таким образом, более высокий сывороточный уровень глюкозы, ИРИ, увеличение значения показателя НОМА-IR в группах рабочих ТФТ, снижение индекса Саго в группе шахтеров свидетельствуют о снижении чувствительности тканей к инсулину у шахтеров калийных рудников и наземных рабочих ТФТ по сравнению с мужчинами контрольной группы. Физическая активность у лиц тяжелого труда исключает формирование «функциональной» инсулинорезистентности, однако хроническое физическое и психо-эмоциональное перенапряжение у шахтеров, порождающее состояние хронического стресса, сопровождающееся увеличением концентрации в крови нейропептида «Р», способствует формированию инсулинорезистентности посредством комплекса нейроиммунноэндокринных взаимодействий и нарушений гомеостаза, инициируемых стресс-реакцией, атипичному течению ИБС. Результаты нейрогуморальных взаимоотношений указывают на вовлечение субстанции «Р» в единые патогенетические механизмы сердечно-сосудистых и эндокринных расстройств и свидетельствуют о перспективности исследований в данном направлении.

Литература

1. Акмаев, И. Г. Морфологические исследования в структуре ГУ эндокринологический научный центр РАМН / И. Г. Акмаев // Пробл. эндокринологии. 2005. Т. 51. № 5. С. 6.
2. Ашмарин, И. П. Регуляторные пептиды / И. П. Ашмарин, М. Ф. Обухова // Большая медицинская энциклопедия: в 30-ти т. / гл. ред. Б. В. Петровский; АМН СССР. 3-е изд. М.: Советская энциклопедия, 1988. Т. 29. С. 312–316.
3. Белая, Ж. Е. Роль физических нагрузок в норме и при сахарном диабете / Ж. Е. Белая, О. М. Смирнова, И. И. Дедов // Пробл. эндокринологии. 2005. Т. 51. № 2. С. 28–37.
4. Блецкан, М. М. Распространенность ишемической болезни сердца и ее факторы риска среди работников солерудников: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11 / М. М. Блецкан; Нац. мед. ун-т им. А. А. Богомольца. Киев, 1997. 23 с.
5. Инюшкин, А. Н. Иммунонейроэндокринные взаимодействия / А. Н. Инюшкин, Н. А. Меркулова. Самара, 1999. 71 с.
6. Каменская, М. А. Синаптическая передача. Медиаторы / М. А. Каменская // Нейрохимия: учеб. / под ред. И. П. Ашмарина, П. В. Стукалова. М.: Изд-во ин-та биомед.

химии РАМН, 1996. С. 207–245.

7. Карпов, Ю. А. Стабильная ишемическая болезнь сердца: стратегия и тактика лечения / Ю. А. Карпов, Е. В. Сорокин. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Реафарм, 2003. 256 с.

8. Косяченко, Г. Е. Гигиенические особенности условий труда в современных калийных рудниках / Г. Е. Косяченко / Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. Барановичи, 2004. Вып. 4. С. 178–180.

9. Косяченко, Г. Е. Условия труда и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у горнорабочих калийных рудников / Г.Е. Косяченко / Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. Барановичи, 2005. Вып. 5. С. 501–505.

10. Лечебная физическая культура: справочник / В. А. Епифанов [и др.]. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2001. 592 с.

11. Митьковская, Н. П. Адаптация сердечно-сосудистой и эндокринной систем к хроническому стрессу у горнорабочих калийных рудников / Н. П. Митьковская [и др.] // Достижения медицинской науки Беларуси / М-во здравоохран. Респ. Беларусь. Минск, 2005. Вып. X. С. 113–114.

12. Митьковская, Н. П. Метаболический синдром – диагноз, вводящий в заблуждение / Н. П. Митьковская, Е. А. Григоренко // Мед. журн. 2006. № 3. С. 27–29.

13. Митьковская, Н. П. Некоторые механизмы адаптации к хроническому стрессу у мужчин / Н. П. Митьковская, Ж. И. Радкевич // Тез. докл. XIII науч.-практ. конф. с междунар. Участием «Актуальные вопросы кардиологии» с симпозиумом «Сердечно-сосудистые заболевания в условиях Севера и Дальнего Востока», Тюмень, 2–3 ноября 2006 г. / под ред. В. А. Кузнецова, А. Ю. Рычкова. Тюмень, 2006. С. 90–91.

14. Огороков, А. Н. Диагностика болезней внутренних органов / А. Н. Огороков. М.: Мед. лит., 2000. Т. 2: Диагностика ревматических и системных заболеваний соединительной ткани. Диагностика эндокринных заболеваний. 576 с.

15. Огороков, А. Н. Диагностика болезней внутренних органов / А. Н. Огороков. М.: Мед. лит., 2000. Т. 6: Диагностика болезней сердца и сосудов. 464 с.

16. Орлов, В. А. Бессимптомная ишемия миокарда: соотношение между доказанным, недоказанным / В. А. Орлов, Д. М. Урусбиева // Рос. кардиол. журн. 2003. № 5. С. 89–98.

17. Павлова, Ю. С. Морфологические особенности изменений в коронарных артериях и миокарде в случаях внезапной сердечной смерти горнорабочих глубоких угольных шахт Донбасса: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.15 / Ю. С. Павлова; Харьк. мед. ин-т. Харьков, 1993. 20 с.

18. Перова, Н. В. Метаболический синдром: патогенетические взаимосвязи и направления коррекции / Н. В. Перова, В. А. Метельская, Р. Г. Оганов // Кардиология. 2001. № 3. С. 4–8.

19. Показатели микроциркуляции, периферической и центральной гемодинамики у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом II типа / Н. П. Митьковская [и др.] // Весці НАН Беларусі: Серыя мед. навук. 2005. № 1. С. 68–75.

20. Показатели углеводного обмена у горнорабочих калийных рудников / Н. П. Митьковская [и др.] // Здоровье населения – основа благополучия страны: материалы V съезда организаторов здравоохранения Респ. Беларусь, Минск, 11–12 мая 2006 г. Минск, 2006. С. 266–269.

21. Прогностическое значение параметров variability ритма сердца как фактора риска развития артериальной гипертензии / В. П. Подпалов [и др.] // Кардиология. 2006. Т. 46. № 3. С. 39–42.

22. Радкевич, Ж. И. Состояние сердечно-сосудистой и некоторых стресслимитирующих

систем у шахтеров калийных рудников / Ж. И. Радкевич // XI съезд терапевтов Респ. Беларусь: тез. докл., Минск, 24–26 мая 2006 г. / под ред. Н. Ф. Сороки. Минск, 2006. С. 125.

23. Синица, А. Л. Клинико-инструментальная оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы у горнорабочих с неспецифическими изменениями на электрокардиограмме: автореф. дис. ... канд. мед наук: 14.00.06 / А. Л. Синица; Киев. НИИ кардиологии им. Н. Д. Стражеско. Киев, 1991. 16 с.

24. Титов, В. Н. Атеросклероз как патология полиеновых жирных кислот. Биологические основы патогенеза, диагностики, профилактики лечения атеросклероза / В. Н. Титов. М.: Изд-во «АЛТУС», 2002. 730 с.

25. Титов, В. Н. Атеросклероз как патология полиеновых жирных кислот. Биологические основы теории атерогенеза / В. Н. Титов. М.: Изд-во «АЛТУС», 2002. 495 с.

26. Черкесов, В. В. Медико-социальные проблемы сердечно-сосудистой патологии у горнорабочих угольных шахт Донбасса / В. В. Черкесов // Медицина труда и промышленная экология. – 1998. № 2. С. 6–10.

27. Шостак, Н. А. К вопросу о диагностических критериях метаболического синдрома / Н. А. Шостак, Д. А. Аничков // Рус. мед. журн. 2002. № 27. С. 1255–1257.

28. Эффекторное действие стимуляции и повреждения капсаицин-чувствительных афферентных нейронов / В. К. Спиридонов [и др.] // Бюл. СО РАМН. 2004. Т. 112. № 2. С. 135–140.

29. An influence of chronic stress on parameters of carbohydrate metabolism / N. Mitkovskaya [et al.] // 8 th Baltic Cong. of Laboratory Medicine, Vilnius, Lithuania, 2006, May 18–20. Vilnius, 2006. P. 36.

30. Balkau, B. Insulin resistance: an independent risk factor for cardiovascular disease / B. Balkau, E. Eschwege // Diabet Obes. Metab. 1999. Vol. 1, Suppl. 1. P. 23–31.

31. Brady, M. J. Closing in on the cause of insulin resistance and type 2 diabetes / M. J. Brady, A. R. Saltier // J. Clin. Invest. 1999. Vol. 104, № 6. P. 675–676.

32. Cardiovascular risk factors clustering with endogenous hyperinsulinaemia predict death from coronary heart disease in patients with Type II diabetes / S. Lehto [et al.] // Diabetologia. 2000. Vol. 43, № 2. P. 148–155.

33. C-reactive protein in healthy subjects: association with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: potential role for cytokines originating from adipose tissue / J. S. Yudkin [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1999. Vol. 19, № 4. P. 972–978.

34. De Pergola, G. Coagulation and fibrinolysis abnormalities in obesity / G. De Pergola, N. Pannacciulli // J Endocrinol. Invest. 2002. Vol. 25, № 10. P. 899–904.

35. Effects of physical training and diet therapy on carbohydrate metabolism in patients with glucose intolerance and non-insulin-dependent diabetes mellitus / C. Boqardus [et al.] // Diabetes. 1984. Vol. 33, № 4. P. 311–318.

36. Foster, D. W. Insulin resistance – a secret killer / D. W. Foster // N. Engl. J. Med. 1989. Vol. 320, № 11. P. 733–734.

37. Hammoud, T. Management of coronary artery disease: therapeutic options in patients with diabetes / T. Hammoud, T. Tanguay, J. Bourassa // J. Am. Coll. Cardiology. 2000. Vol. 2, № 36. P. 355–365.

38. Hartung, H. P. Substance P binding properties and studies on cellular responses in guinea pig macrophages / H. P. Hartung, K. Wolters, K. V. Tayka // J. Immunol. 1986. Vol. 136. P. 3856–3863.

39. Heine, H. Gesundheit – Krankheit – Stress / H. Heine // Biol. Med. 1997. № 5. S. 200–204.

40. Influence of serum amyloid A on the decrease of high density lipoprotein-cholesterol in active sarcoidosis / A. Salazar [et al.] // *Atherosclerosis*. 2000. Vol. 152, № 2. P. 497–502.
41. Insulin resistance as an independent risk factor for carotid artery wall intima media thickening in vasospastic angina // K. Shinozaki [et al.] // *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol.* 1997. Vol. 17, № 11. P. 3302–3310.
42. Interrelationships between muscle fibre type, substrate oxidation and body fat / J.W. Helge [et. al.] // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1999. Vol. 23, № 9. P. 986–991.
43. Juhan-Vague, I. PAI-1, obesity and insulin resistance / I. Juhan-Vague, M. C. Alessi, P. E. Morange // In: *Contemporary Endocrinology: Insulin resistance* / Eds.: G. Reaven, A. Laws. New York: Humana Press Inc, 1997. P. 317–329.
44. Juhan-Vague, I. PAI-1, obesity, insulin resistance and risk of cardiovascular events / I. Juhan-Vague, M. C. Alessi // *Thromb. Haemost.* 1997. Vol. 78, № 1. P. 656–660.
45. Kaplan, N. M. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension / N. M. Kaplan // *Arch. Int. Med.* 1989. Vol. 149, № 7. P. 1514–1520.
46. Knuiman, M. W. Multivariate risk estimation for coronary heart disease: the Busselton Health Study / M. W. Knuiman, H. T. Vu, H. C. Bartholomew // *Aust. New Zealand Public Health.* 1998. Vol. 22, № 7. P. 747–753.
47. Loss of abdominal fat and improvement of the cardiovascular risk profile by regular moderate exercise training in patients with NIDDM / R. Lehmann [et. al.] // *Diabetologia.* 1995. Vol. 38, № 11. P. 1313–1319.
48. Lotz, M. Effect of neuropeptides on production of inflammatory cytokines by human monocytes / M. Lotz, J. H. Vaughan, D. A. Crason // *Science.* 1988. Vol. 241. P. 1218–1220.
49. Neuropeptide regulation of proinflammatory cytokine response / C. Dickerson [et. al.] // *J. Leukoc. Biol.* 1998. Vol. 63, № 5. P. 602–605.
50. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute phase reactants, and interleukin-6 with metabolic syndrome X / J. C. Pickup [et al.] // *Diabetologia.* 1997. Vol. 40, № 6. P. 1286–1292.
51. Postprandial lipid and glucose metabolism in women undergoing moderate weight loss by diet plus exercise / H. Drexel [et. al.] // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 1992. Vol. 2. P. 159–164.
52. Reaven, G. M. Role of abnormal free fatty acid metabolism in the development of non-insulindependent diabetes mellitus / G. M. Reaven, Y. D. Chen // *Am. J. Med.* 1988. Vol. 85, № 5A. P. 106–112.
53. Reaven, G. M. Role of insulin resistance in human disease / G. M. Reaven // *Diabetes.* 1988. Vol. 37, № 12. P. 1595–1607.
54. Upregulation of proinflammatory cytokines and nerve growth factor by intraplantar injection of capsaicin in rats / N. E. Saade [et al.] // *J. Physiol.* 2002. Vol. 545, № 11. P. 241–253.
55. Yee, K. M. Circadian variation in the effects of aldosterone blockade on heart rate variability and QT dispersion in congestive heart failure // K. M. Yee, S. D. Pringle, A. D. Struthers // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001. Vol. 37, № 7. P. 1800–1807.