

**ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТФОРМИНА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И АДАПТАЦИОННЫХ РЕЗЕРВОВ ОРГАНИЗМА У БОЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

© А.А. Низов, Е.И. Сучкова, А.И. Гиривенко, Л.В. Никифорова

ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет  
им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия

**Цель.** Изучение возможностей медикаментозной коррекции метформинем клинико-лабораторных показателей, эндотелиальной дисфункции и неспецифических адаптационных резервов организма у больных метаболическим синдромом (МС).

**Материалы и методы.** В трёхмесячной программе лечения приняли участие 53 больных МС, рандомизированных в две сопоставимые группы. Пациенты группы контроля соблюдали индивидуальную гипокалорийную диету и режим дозированных физических нагрузок. Больные исследуемой группы дополнительно к вышеизложенной программе модификации образа жизни принимали метформин. Всем участникам исследования двукратно оценивали антропометрические и клинико-лабораторные показатели, а также анализировали состав тела, состояние сосудистого эндотелия и неспецифические адаптационные резервы организма. Степень эндотелиальной дисфункции оценивали по уровню эндотелина-1 и показателям фотоплетизмографического исследования, неспецифические адаптационные резервы – методом анализа вариабельности сердечного ритма.

**Результаты.** Метформин в сочетании с диетотерапией и физическими нагрузками показал себя в качестве безопасного лекарственного препарата для коррекции компонентов МС и эндотелиальной дисфункции. У больных МС применение сочетания метформина, диетотерапии и дозированных физических нагрузок в сравнении с использованием только программы модификации образа жизни приводит к снижению индекса массы тела, окружности талии (у женщин) и массы общего жира. Внедрение метформина в программу комплексной терапии больных МС способствует более выраженной, нежели только изменение образа жизни, коррекции показателей углеводного обмена, снижению значений эндотелина-1 и индекса жесткости стенки аорты, усилению активности парасимпатического контура регуляции вегетативной нервной системы.

**Заключение.** Использование метформина в составе комплексной терапии метаболического синдрома в сравнении с программой модификации образа жизни способствует более значимому снижению клинико-лабораторных показателей, эндотелиальной дисфункции и улучшению неспецифических адаптационных резервов организма.

**Ключевые слова:** метаболический синдром; метформин; эндотелиальная дисфункция; эндотелин-1; вариабельность сердечного ритма.

**POSSIBILITIES OF USE OF METFORMIN FOR CORRECTION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND ADAPTATION RESERVES OF AN ORGANISM IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME**

A.A. Nizov, E.I. Suchkova, A.I. Girivenko, L.V. Nikiforova

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

**Aim.** To study possibilities of pharmaceutical correction of clinical laboratory parameters, of endothelial dysfunction and non-specific adaptation reserves in patients with metabolic syn-



drome (MS) through use of metformin.

**Materials and Methods.** The three-month program involved 53 patients with MS randomized to two comparable groups. Patients of the control group were kept on individual low-calorie diet and practiced graduated exercises. Patients of the studied group, besides the mentioned program of modification of the lifestyle, took metformin. In all participants, anthropometric and clinical laboratory parameters were twice evaluated, total body composition, condition of vascular endothelium and non-specific adaptation reserves of an organism were analyzed. The extent of endothelial dysfunction was evaluated by the level of endothelin-1 and by parameters of photoplethysmographic examination, non-specific adaptation reserves – by the method of analysis of the cardiac rhythm variability.

**Results.** Metformin in complex with dietary therapy and physical exercises proved to be a safe medical drug for correction of components of MS and of endothelial dysfunction. Use of metformin in patients with MS in combination with dietary therapy and graduated physical exercises as compared to use of the program of modification of the lifestyle alone, leads to reduction in the body mass, waist circumference (in women) and of the total fat mass. Introduction of metformin into the program of complex therapy of patients with MS, provides more evident correction of the parameters of carbohydrate metabolism, reduction of endothelin-1 and stiffness index of the aortic wall, enhancement of parasympathetic regulation, than modification of the lifestyle alone.

**Conclusion.** Use of metformin in the complex therapy of metabolic syndrome in comparison with the program of modification of the lifestyle, promotes a more significant reduction of the clinical laboratory parameters, of endothelial dysfunction and improves non-specific adaptation reserves of an organism.

**Keywords:** *metabolic syndrome; metformin; endothelial dysfunction; endothelin-1; cardiac rhythm variability.*

Метаболический синдром (МС) – это синдромокомплекс, представляющий собой кластер традиционных и общих факторов риска развития кардиоваскулярных заболеваний – абдоминального ожирения, дислипидемии, артериальной гипертензии и гипергликемии [1-3]. Его компоненты связаны общим патогенезом – каскадом метаболических и гормональных нарушений, запускаемых инсулинорезистентностью, которой предшествует дисбаланс вегетативной нервной системы [4-6]. Однако, в последние годы все большее внимание научного сообщества уделяется роли эндотелиальной дисфункции (ЭД) в патогенезе развития МС [6]. Согласно многочисленным исследованиям существует тесная связь между инсулинорезистентностью и снижением реактивности сосудистой стенки в ответ на вазодилатационное действие. В значительной степени изменения сосудистой стенки опосредованы уменьшением оксида азота (NO) – наибо-

лее мощного фактора релаксации сосудов [7]. Дисфункция сосудистой выстилки в большинстве случаев сопровождается и увеличением продукции ряда вазоконстрикторов, из которых наиболее важным является эндотелин-1 (ЭТ-1) [8]. Усиленная выработка ЭТ-1 рассматривается в качестве маркера ЭД [9,10]. Гиперинсулинемия приводит к экспрессии продукции ЭТ-1 эндотелиоцитами, тем самым усиливая вазоконстрикцию [9,11].

В настоящее время разработка эффективных способов воздействия на состояние сосудистой выстилки и терапевтических стратегий по предотвращению прогрессирования ЭД у больных с МС представляется чрезвычайно важной задачей. Одним из перспективных способов коррекции ЭД и компонентов МС может быть терапия метформином в комплексе с диетотерапией и дозированными физическими нагрузками. Метформин, помимо гипогликемического действия, обладает и

высоким кардиопротективным потенциалом ввиду ряда плейотропных эффектов: оказывает позитивное влияние на эндотелиальную выстилку сосудов, обладает гипополипидемическим и антиатерогенным действием [12].

*Цель* – изучить возможности диетической и медикаментозной коррекции клинико-лабораторных показателей, ЭД и неспецифических адаптационных резервов организма у больных с МС.

### Материалы и методы

Работа выполнена в 2017-2018 гг. на базе ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России и ГБУ РО «Городская клиническая больница №1» (г. Рязань) в соответствии с Надлежащей Клинической Практикой и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (№3 от 9.10.2016).

В исследование включили 53 пациента (10 мужчин и 43 женщины) в возрасте 25-65 лет с верифицированным диагнозом МС.

МС диагностировали при наличии основного критерия – висцерального ожирения (окружности талии (ОТ) >94 см у мужчин и >80 см у женщин) и двух дополнительных – артериальной гипертензии (АГ) (систолическое артериальное давление (АД)  $\geq 140$  мм рт. ст. и/или диастолическое АД  $\geq 90$  мм рт. ст.), значении триглицеридов (ТГ)  $\geq 1,7$  ммоль/л, значении холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) <1,0 ммоль/л у мужчин и <1,2 ммоль/л у женщин, значении холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) >3,0 ммоль/л, значении глюкозы плазмы крови натощак  $\geq 6,1$  ммоль/л или глюкозы плазмы крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах  $\geq 7,8$  и  $\leq 11,1$  ммоль/л [1].

Все участники исследования имели стабильные показатели липидного и углеводного профиля и не принимали гипополипидемических и гипогликемических лекарственных средств в течение последних 6 месяцев. Критериями исключения считали почечную и печеночную недостаточность,

застойную сердечную недостаточность, дыхательную недостаточность, ишемическую болезнь сердца, сахарный диабет, алкоголизм, известную непереносимость метформина, потенциальную возможность применения рентгеноконтрастных веществ, состояние беременности или лактации.

Включенных в исследование больных рандомизировали на две группы – исследуемую группу (n=28, 6 мужчин и 22 женщины) и группу контроля (n=25, 4 мужчины и 21 женщина). Пациенты, принявшие участие в исследовании, имели достаточный уровень комплаентности и приверженности лечению и перед включением в программу подписывали добровольное информированное согласие.

Все участники получали гипокалорийную индивидуальную диету, вели дневник питания и выполняли дозированные физические нагрузки не менее чем по 40 мин в день. Пациенты исследуемой группы принимали метформин в дозе 2000 мг/сутки в дополнение к диетотерапии и физической активности. Больные группы контроля (n=25) выполняли только вышеописанные мероприятия по модификации образа жизни. Все участники получали медикаментозную коррекцию АГ согласно актуальным клиническим рекомендациям. Длительность наблюдения составила 3 месяца.

Пациентам при рандомизации и после курса лечения проводили общий осмотр с обязательным измерением АД методом Короткова и оценкой антропометрических показателей (массы тела (МТ), ОТ и индекса массы тела (ИМТ), рассчитанному по формуле Кетле). Двукратно оценивали общий анализ крови и мочи, электрокардиограмму, значения трансаминаз, креатинина и липидного спектра – ТГ, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП. Состояние углеводного обмена оценивали по результатам перорального теста толерантности к глюкозе (ПГТТ) и уровню гликозилированного гемоглобина (HbA1c).

Двукратно по общепринятой методике проводили исследование композитного состава тела методом биоимпедансного

анализа на аппарате ABC-01 «Медасс» (Россия) при частоте зондирующего тока 50 кГц. В рамках настоящей работы определяли массу общей жировой ткани, скелетно-мышечную массу, массу общей жидкости и тощую массу. Нормальные значения данных показателей автоматически рассчитывались программой индивидуально для каждого больного.

До начала исследования и после его завершения оценивали состояние сосудистого эндотелия по уровню ЭТ-1 в выворотке крови и данным фотоплетизмографического обследования на аппаратно-программном комплексе «АнгиоСкан-01М» (Россия).

Уровень ЭТ-1 определяли количественным иммуноферментным методом в сыворотке крови с помощью наборов фирмы «Biomedica», кат. № BI-20052 на аппарате «Labsystems Мультискан MS № 35200 7588» после 12-часового голодания. Референсное значение медианы по данным в инструкции к реактиву составляет 0,26 фмоль/мл. Данное исследование проводили на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Оценка автоматизированного контурного анализа пульсовой волны на аппарате «АнгиоСкан-01» включала в себя измерение:

- индекса жесткости (SI) – показателя, отражающего вязко-эластичные свойства крупных резистивных сосудов (нормальные значения – 5-8 м/с);

- индекса отражения (RI) – показателя, характеризующего спазм мелких периферических мышечных артерий (допустимые значения не превышают 30%);

- расчетного показателя индекса аугментации (AIp75) – индекса жесткости стенки аорты. Величина его зависит от жесткости аорты и заметно нарастает с возрастом.

Анализ системных неспецифических механизмов адаптации проводили методом математического анализа сердечного ритма с использованием комплекса «Варикард» (Россия) при рандомизации и после завер-

шения наблюдения. Оценивали показатели активности парасимпатического контура регуляции – среднее квадратичное отклонение SDNN (нормальные значения – 40-80 мс) и RMSSD (допустимые значения – 20-50 мс), а также показатели активности симпатического контура регуляции – индекса напряжения регуляторных систем IS (нормальные значения – 80-150 у.е.) и индекса централизации IC (допустимые значения – 1,3-2,5 у.е.).

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с использованием персонального компьютера с операционной системой Microsoft Windows 7, программного обеспечения Microsoft Excel 2016 и Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Номинальные и категориальные переменные представляли в виде абсолютных и относительных значений [n (%)]. Для сравнения относительных показателей по качественному признаку в двух независимых группах использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона или точный критерий Фишера в случае наименьшего значения ожидаемого признака <5. Нормальность распределения признаков определяли, используя критерий Шапиро-Уилка. Распределение считали нормальным при выявленном значении  $p > 0,05$ . Распределение признаков отличное от нормального представляли в виде Me [Q25; Q75], где Me – медиана, а Q25 и Q75 – значения нижнего и верхнего квартиля соответственно. Сравнение двух групп больных по количественным признакам проводили с использованием критерия Манна-Уитни. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез признавали при значении  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

На момент начала исследования пациенты обеих групп были сопоставимы по клинико-лабораторным данным, показателям функционального состояния эндотелия и variability сердечного ритма (табл. 1). Стоит также отметить, что, пациентов разделили на группы репрезентативные по числу назначаемых антигипертен-

живных препаратов [13]. Это связано с особенностью ряда антигипертензивных

лекарственных средств оказывать влияние на состояние эндотелия.

Таблица 1

**Клинико-демографическая характеристика наблюдаемых пациентов с МС на момент включения в исследование**

Показатель	Исследуемая группа	Группа контроля	p
n	28	25	-
Возраст, лет; Me [Q25; Q75]	51,4±4	49,1±6	0,96 <sup>1</sup>
МТ, кг; Me [Q25; Q75]	91 [77;100]	84 [77;102]	0,73 <sup>1</sup>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> ; Me [Q25; Q75]	32,2 [29,1;34,7]	34 [29,7;38,3]	0,34 <sup>1</sup>
ОТ, см; Me [Q25; Q75]	женщины	103 [95;110,5]	0,17 <sup>1</sup>
	мужчины	113 [110;116]	0,11 <sup>1</sup>
<b>Антигипертензивная терапия</b>			
Эналаприл, %	14,3	20	0,31 <sup>2</sup>
Лизиноприл, %	10,7	12,5	0,88 <sup>2</sup>
Периндоприл, %	17,9	24	0,58 <sup>2</sup>
Лозартан, %	7,1	4	0,62 <sup>2</sup>
Валсартан, %	28,6	28	0,96 <sup>2</sup>
Телмисартан, %	7,1	4	0,62 <sup>2</sup>
Индапамид, %	28,6	28	0,96 <sup>2</sup>
Гипотиазид, %	21,4	24	0,12 <sup>2</sup>
Метопролол, %	25	20	0,54 <sup>2</sup>
Небивалол, %	7,1	4	0,41 <sup>2</sup>
Амлодипин, %	21,4	28	0,58 <sup>2</sup>
Моксонидин, %	10,7	16	0,57 <sup>2</sup>
<b>Биоимпедансное исследование</b>			
Масса общего жира, кг; Me [Q25; Q75]	34,2 [28,4;43,6]	40,9 [27,7;51]	0,28 <sup>1</sup>
Тощая масса, кг; Me [Q25; Q75]	54,4 [47,4;58,4]	50,4 [46,9;58,2]	0,49 <sup>1</sup>
Скелетно-мышечная масса, кг; Me [Q25; Q75]	23,7 [19,9;26,3]	20,8 [19,4;24,9]	0,31 <sup>1</sup>
Масса общего жидкости, кг; Me [Q25; Q75]	40,5 [34,9;42,8]	36,9 [34,4;41,5]	0,29 <sup>1</sup>
<b>Углеводный и липидный обмен</b>			
Глюкоза натощак, ммоль/л; Me [Q25; Q75]	5,9 [5,4;6,9]	5,7 [5,2;5,9]	0,08 <sup>1</sup>
ПГТТ, ммоль/л; Me [Q25; Q75]	8 [7,7;9,8]	8,2 [7,1;8,8]	0,42 <sup>1</sup>
НbA1c, %; Me [Q25; Q75]	6,5 [5,9;6,8]	6,4 [6,2;6,8]	0,89 <sup>1</sup>
ХС ЛПНП, ммоль/л; Me [Q25; Q75]	4,2 [3,4;4,9]	3,9 [2,9;4,2]	0,17 <sup>1</sup>
ХС ЛПВП, ммоль/л; Me [Q25; Q75]	1,3 [1,1;1,5]	1,3 [1,2;1,5]	0,61 <sup>1</sup>
ТГ, ммоль/л; Me [Q25; Q75]	1,9 [1,4;2,4]	1,7 [1,1;2,2]	0,23 <sup>1</sup>
<b>Функциональное состояние эндотелия</b>			
ЭТ-1, фмоль/мл; Me [Q25; Q75]	0,36 [0,2;0,61]	0,52 [0,28;1,12]	0,4 <sup>1</sup>
SI <sup>3</sup> , м/с; Me [Q25; Q75]	7,8 [7,2;8,2]	7,6 [7,3; 7,9]	0,57 <sup>1</sup>
Alp75, %; Me [Q25; Q75]	14,2 [10,8; 21,5]	16,5 [7,4;24,6]	0,77 <sup>1</sup>
RI <sup>4</sup> , %; Me [Q25; Q75]	31,8 [28,6; 45,4]	33,6 [27,5;44,3]	0,74 <sup>1</sup>
<b>Вариабельность сердечного ритма</b>			
SDNN <sup>5</sup> , мс; Me [Q25; Q75]	71 [30;163]	36 [24;121]	0,25 <sup>1</sup>
RMSSD <sup>6</sup> , мс; Me [Q25; Q75]	39 [16,5;127]	34 [18,5;111]	0,85 <sup>1</sup>
SI <sup>7</sup> , усл.ед.; Me [Q25; Q75]	388 [146;668]	502 [178;804]	0,20 <sup>1</sup>
IC <sup>8</sup> , усл. ед.; Me [Q25; Q75]	5,5 [2,1;8,1]	3,1 [1,03;5,1]	0,16 <sup>1</sup>

*Примечание:* <sup>1</sup>статистическая значимость для критерия Манна-Уитни, <sup>2</sup> статистическая значимость для критерия  $\chi^2$  Пирсона/Фишера, <sup>3</sup> нормальные значения 5-8 м/с, <sup>4</sup> нормальные значения до 30%.<sup>5</sup> – нормальные значения 55-65 мс; <sup>6</sup> нормальные значения 20-50 мс; <sup>7</sup> нормальные значения 80-150 усл.ед.; <sup>8</sup> нормальные значения 1,3-2,5 усл.ед.



У всех обследованных больных при биоимпедансном исследовании на момент рандомизации диагностировали значительное превышение массы общей жировой ткани относительно индивидуальной нормы. Значения тощей массы, скелетно-мышечной массы и массы общей жидкости находились в пределах индивидуальной нормы у всех участников программы лечения.

Все пациенты завершили программу исследования в полном объеме. В ходе лечения хорошую переносимость метформина отметили 79,2% (n=42) обследованных, удовлетворительную – 20,8% (n=11). Удовлетворительной переносимостью считали неблагоприятные эффекты по типу кратко-

временной диареи и/или тошноты, которые прекращали беспокоить больного в течении первых 4-5 дней на фоне приема метформина. Данные явления были кратковременны и незначительно выражены, а также проходили самостоятельно, не возникли в связи с повышением дозы препарата и не сопровождалась значимыми отклонениями в лабораторных показателях. За весь период исследования не было зарегистрировано побочных эффектов и значимых патологических изменений общеклинических показателей, которые могли бы привести к отмене препарата.

Клиническая характеристика пациентов с МС после 3 месячного курса лечения представлена в таблице 2.

Таблица 2

**Клиническая характеристика наблюдаемых пациентов с МС на момент завершения исследования**

Показатель	Исследуемая группа	Группа контроля	p	
n	28	25	-	
МТ, кг; Ме [Q25; Q75]	85 [74;93]	84 [76;99]	0,5 <sup>1</sup>	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> ; Ме [Q25; Q75]	30,5 [27,6;33]	33,7 [28,1;37,3]	0,004 <sup>1</sup>	
ОТ, см; Ме [Q25; Q75]	женщины	96 [84;99]	100,5 [93,5;109]	0,02 <sup>1</sup>
	мужчины	109 [102;109]	100,5 [93,5;102]	0,9 <sup>1</sup>
<b>Биоимпедансное исследование</b>				
Масса общего жира, кг; Ме [Q25; Q75]	30,5 [22,8;38,1]	39 [30,1;48,4]	0,04 <sup>1</sup>	
Тощая масса, кг; Ме [Q25; Q75]	54,2 [47,6;57,5]	50,6 [47,2;57,1]	0,47	
Скелетно-мышечная масса, кг; Ме [Q25; Q75]	23 [20,3;27,1]	21,2 [19;25,3]	0,26 <sup>1</sup>	
Масса общей жидкости, кг; Ме [Q25; Q75]	40 [34,9;42,4]	37,1 [34,5;41,8]	0,36 <sup>1</sup>	
<b>Углеводный и липидный обмен</b>				
Глюкоза натощак, ммоль/л; Ме [Q25; Q75]	5,5 [5;5,9]	5,5 [5,1;5,8]	0,83 <sup>1</sup>	
ПГТТ, ммоль/л; Ме [Q25; Q75]	6,9 [6,7;7,4]	7,8 [6,9;8,9]	0,03 <sup>1</sup>	
НbA1c, %; Ме [Q25; Q75]	5,2 [5,1;5,6]	5,9 [5,5;6,1]	0,01 <sup>1</sup>	
ХС ЛПНП, ммоль/л; Ме [Q25; Q75]	3,5 [3,2;4,2]	3,3 [2,7;3,8]	0,7 <sup>1</sup>	
ХС ЛПВП, ммоль/л; Ме [Q25; Q75]	1,5 [1,2;1,7]	1,4 [1,2;1,7]	0,88 <sup>1</sup>	
ТГ, ммоль/л; Ме [Q25; Q75]	1,6 [1,1;1,8]	1,5 [1,2;1,1]	0,7 <sup>1</sup>	
<b>Функциональное состояние эндотелия</b>				
ЭТ-1, фмоль/мл; Ме [Q25; Q75]	0,21 [0,14;0,39]	0,42 [0,3;0,74]	0,02 <sup>1</sup>	
SI, м/с; Ме [Q25; Q75]	8,5 [7,1;7,8]	8,1 [7;7,6]	0,21 <sup>1</sup>	
Alp75, %; Ме [Q25; Q75]	22 [6,9;17,5]	23,7 [4,6;21,8]	0,04 <sup>1</sup>	
RI, %; Ме [Q25; Q75]	31,9 [27,8;43,5]	34,7 [26,4;38,1]	0,98 <sup>1</sup>	
<b>Вариабельность сердечного ритма</b>				
SDNN, мс; Ме [Q25; Q75]	170 [119;271]	116 [46;178]	0,03 <sup>1</sup>	
RMSSD, мс; Ме [Q25; Q75]	156 [111;281]	125 [67,5;315]	0,3 <sup>1</sup>	
SI, усл.ед.; Ме [Q25; Q75]	297 [182;673]	428 [275;802]	0,2 <sup>1</sup>	
IC, усл. ед.; Ме [Q25; Q75]	2,4 [1,5;5,1]	2,1 [0,9;9,4]	0,16 <sup>1</sup>	

Примечание: <sup>1</sup> - статистическая значимость для критерия Манна-Уитни

Согласно данным табл. 2, на фоне лечения снизились значения МТ, ИМТ и ОТ у пациентов обеих групп, что свидетельствует об эффективности модификации образа жизни в коррекции МС. При этом, в ходе проведения биоимпедансного исследования удалось установить, что у всех больных МТ уменьшилась преимущественно за счет потери массы общей жировой ткани, а скелетно-мышечная масса, масса общей жидкости и тощая масса после курса лечения почти не претерпели изменений. Однако, на фоне терапии метформин у больных исследуемой группы доказательно более значимо снизились значения ИМТ, ОТ у женщин и массы общего жира, чем у пациентов контрольной группы. Выявленный позитивный эффект метформина в отношении снижения жировой ткани согласовывается с данными литературы. Так, по результатам более ранних исследований метформин показал достаточное анорексигенное действие, направленное на уменьшение и стабилизацию массы тела и снижение отложения висцеральной жировой ткани [14].

Основываясь на результатах таблицы 2, важно отметить позитивный эффект метформина в отношении коррекции нарушений углеводного обмена у больных с МС. Так, на фоне приема метформина отмечено статистически более достоверное снижение показателей ПГТТ и HbA1c в сравнении с контрольной группой. Данные результаты свидетельствуют о достаточном гипогликемическом потенциале метформина. А его хорошая переносимость, показанная данным исследованием, позволяет рекомендовать его для включения в комплексную коррекцию нарушений углеводного обмена у больных с МС [15].

При анализе динамики показателей липидного обмена на фоне терапии отмечается снижение значений ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и ТГ (табл. 2). Однако достоверной разницы между их числовыми значениями в исследуемой группе и группе контроля не выявлено. Таким образом, согласно результатам настоящего исследования гиполипид-

демический эффект трехмесячного курса приема метформина у больных с МС сопоставим с гиполипидемическим эффектом трехмесячного курса применения программ по модификации образа жизни. Однако данные более ранних исследований свидетельствуют об антиатерогенном потенциале метформина [16]. Недостаточную эффективность данного препарата в отношении коррекции липидного обмена в настоящем исследовании представляется возможным объяснить коротким периодом наблюдения.

В ходе исследования удалось установить позитивное влияние метформина на показатели функционального состояния эндотелия. Коррекция метформином ЭД привела к более значимому снижению значений ЭТ1 и Alr75, чем в контрольной группе (табл. 2). Эти результаты согласуются с литературными данными. В ходе ранее проведенных исследований доказан позитивный эффект метформина в отношении коррекции и поддержания целостности эндотелия. На фоне трехмесячного курса лечения метформином в дозе 1000 мг/сутки доказательно улучшились значения эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии у больных с МС [17]. У молодых женщин с синдромом поликистозных яичников после 6 месячного курса приема метформина в дозе 1700 мг/сутки статистически значим снизились значения ЭТ-1 и показатели эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии [18].

У пациентов обеих групп наблюдается тенденция к росту показателей парасимпатического контура вегетативной регуляции – SDNN и RMSSD (табл. 2). При этом, SDNN более значимо увеличился у пациентов исследуемой группы, чем у больных группы контроля. Данные результаты свидетельствуют о позитивном эффекте метформина в отношении коррекции неспецифических адаптационных механизмов. Учитывая неблагоприятный эффект гипергликемии на неспецифические адаптационные резервы организма, представляется возможным предположить, что улучшение показателей парасимпатического контура регуля-

ции может быть связано с гипогликемическим действием метформина [6,15].

Таким образом, у больных с МС помимо гликемического действия метформин в составе комплексной терапии ряд плейотропных эффектов. На фоне коррекции метформином МС отмечены более позитивные, чем в группе контроля, изменения величины МТ, ОТ у женщин и массы общего жира, а также более значимое снижение эндотелиальной дисфункции, оцененной по уровню ЭТ-1 и показателям фотоплетизмографического исследования и повышение показателей парасимпатического контура регуляции.

### Заключение

По результатам настоящего исследования метформин в сочетании с диетотерапией и физическими нагрузками зарекомендовал себя как безопасный и эффективный лекарственный препарат для коррекции компонентов метаболического синдрома, эндотелиальной дисфункции и неспецифических адаптационных резервов организма. Использование метформина в составе комплексной терапии метаболического синдрома в течение 3-х месяцев безопасно и клинически более эффективно, нежели применение исключительно

программ по модификации образа жизни. Сочетание метформина, диетотерапии и дозированных физических нагрузок в течение 3-х месяцев у больных с метаболическим синдромом приводит к достоверно более выраженному снижению индекса массы тела, объема талии у женщин, массы общего жира (по данным биоимпедансного обследования), нормализации показателей углеводного обмена в сравнении с больными, соблюдающими только мероприятия по коррекции образа жизни.

Кроме того, курс терапии метформином в сочетании с мероприятиями по коррекции образа жизни в течение 3-х месяцев более значимо, чем в группе контроля, улучшает значения эндотелина 1 и индекса жесткости стенки аорты (Alp75), оцененного фотоплетизмографическим методом, приводит к усилению активности парасимпатического контура регуляции вегетативной нервной системы

Таким образом, учитывая безопасность и ряд плейотропных эффектов метформина, представляется возможным использовать его в качестве средства для коррекции эндотелиальной дисфункции и снижения кардиоваскулярного риска у больных с метаболическим синдромом.

### Литература

1. Консенсус Экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с метаболическим синдромом // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013. Т. 6, №12. С. 41-81.
2. Мамедов М.Н.; Оганов Р.Г., ред. Метаболический синдром в России: распространенность, клинические особенности и лечение. М.; 2011.
3. Филатова Т.Е., Низов А.А., Давыдов В.В. Опыт лечения гипертонической болезни у пациентов мужского пола с ожирением, гипергликемией натошак и дефицитом витамина D // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2017. Т. 25, №1. С. 69-75. doi:10.23888/PAVLOVJ2017169-75
4. Якушин С.С., Филиппов Е.В. Основные направления первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2014. №4. С. 55-67.
5. Дашкевич О.В., Низов А.А., Лапкин М.М., и др. Метаболический синдром в практике терапевта городской поликлиники: опыт терапии метформином и диетическим продуктом – джемом из морской капусты, обогащенным хромом // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2013. №2. С. 88-92.
6. Esler M., Rumantir M., Wiesner G., et al. Sympathetic Nervous System and Insulin Resistance: From Obesity to Diabetes // American Journal of Hypertension. 2001. Vol. 14, №S7. P. 304s-309s. doi:10.1016/s0895-7061(01)02236-1
7. Мартынов А.И., Аветян Н.Г., Акатова Е.В., и др. Эндотелиальная дисфункция и методы её определения // Российский кардиологический журнал. 2005. №4(54). С. 94-98.
8. Голивец Т.П., Дубоносова Д.Г., Осипова О.А., и др. Эффекты эндотелина-1 в развитии и прогрессировании метаболического синдрома и других социально значимых неинфекционных



- заболеваний (обзор литературы) // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. 2017. №19(268). С. 5-19.
- Bohm F., Pernow J. The importance of endothelin-1 for vascular dysfunction in cardiovascular disease // *Cardiovascular Research*. 2007. Vol. 76, №1. P. 8-18. doi:10.1016/j.cardiores.2007.06.004
  - Verma S., Yao L., Stewart D.J., et al. Endothelin antagonism uncovers insulin-mediated vasorelaxation in vitro and in vivo // *Hypertension*. 2001. Vol. 37, №2. P. 328-333. doi:10.1161/01.hyp.37.2.328
  - Xu J., Zou M.H. Molecular insights and therapeutic targets for diabetic endothelial dysfunction // *Circulation*. 2009. Vol. 120, №13. P. 1266-1286. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.835223
  - Eriksson L., Nyström T. Activation of AMP-activated protein kinase by metformin protects human coronary artery endothelial cells against diabetic lipoapoptosis // *Cardiovascular Diabetology*. 2014. Vol. 13, №1. P. 152. doi:10.1186/s12933-014-0152-5
  - Zepeda R., Castillo R., Rodrigo R., et al. Effect of carvedilol and nebivolol on oxidative stress-related parameters and endothelial function in patients with essential hypertension // *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2012. Vol. 111, №5. P. 309-316. doi:10.1111/j.1742-7843.2012.00911.x
  - Романцова Т.И., Джавахишвили Т.Ш., Роик О.В. Влияние метформина на массу тела у больных сахарным диабетом 2 типа, получающих аналоги инсулина // *Сахарный диабет*. 2013. №1. С. 48-51. doi:10.14341/2072-0351-3596
  - Madiraju A.K., Qiu Y., Perry R.J., et al. Author Correction: Metformin inhibits gluconeogenesis via a redox-dependent mechanism in vivo // *Nature Medicine*. 2019. Vol. 25, №3. P. 526-528. doi:10.1038/s41591-018-0220-6
  - Luo F., Das A., Chen J., et al. Metformin in patients with and without diabetes: a paradigm shift in cardiovascular disease management // *Cardiovascular Diabetology*. 2019. Vol. 18, №1. P. 54. doi:10.1186/s12933-019-0860-y
  - Vitale C., Mercurio G., Cornoldi A., et al. Metformin improves endothelial function in patients with metabolic syndrome // *Journal of Internal Medicine*. 2005. Vol. 258, №3. P. 250-256. doi:10.1111/j.1365-2796.2005.01531.x
  - Diamanti-Kandaraki E., Alexandraki K., Protogerou A., et al. Metformin administration improves endothelial function in women with polycystic ovary syndrome // *European Journal of Endocrinology*. 2005. Vol. 152, №5. P. 749-756. doi:10.1530/eje.1.01910
- ### References
- Experts' consensus on the interdisciplinary approach towards the management, diagnostics, and treatment of patients with metabolic syndrome. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013; 12(6):41-82. (In Russ).
  - Mamedov MN; Oganov RG, editor. *Metabolicheskiy sindrom v Rossii: rasprostranennost', klinicheskiye osobennosti i lecheniye*. Moscow; 2011. (In Russ).
  - Filatova TE, Nizov AA, Davydov VV. Experience of treatment of male hypertension with obesity, fasting hyperglycemia and deficiency of vitamin D. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2017;25(1):69-75. (In Russ). doi:10.23888/PAVLOVJ2017169-75
  - Yakushin SS, Filippov EV. The main directions of the primary prevention of cardiovascular disease. *Eruditio Juvenium*. 2014;(4):55-67. (In Russ).
  - Dashkevich OV, Nizov AA, Lapkin MM, et al. Metabolic syndrome in the practice of the therapist city polyclinic: experience of dietary therapy jam of laminaria, enriched with chromium, and metformin. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2013;(2):88-92. (In Russ).
  - Esler M, Rumanitir M, Wiesner G, et al. Sympathetic Nervous System and Insulin Resistance: From Obesity to Diabetes. *American Journal of Hypertension*. 2001;14(S7):304s-9s. doi:10.1016/s0895-7061(01)02236-1
  - Martynov AI, Avetyak NG, Akatova EV, et al. Endothelial dysfunction and methods for its diagnostics. *Russian Journal of Cardiology*. 2005;4(54):94-8. (In Russ).
  - Golivets TP, Dubonosova DG, Osipova OA, et al. The effects of endothelin 1 in the development and progression of metabolic syndrome and socially significant non-communicable diseases (review of literature). *Scientific Bulletins of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacia*. 2017;19(268):14-19. (In Russ).
  - Bohm F, Pernow J. The importance of endothelin-1 for vascular dysfunction in cardiovascular disease. *Cardiovascular Research*. 2007;76(1):8-18. doi:10.1016/j.cardiores.2007.06.004
  - Verma S, Yao L, Stewart DJ, et al. Endothelin antagonism uncovers insulin-mediated vasorelaxation in vitro and in vivo. *Hypertension*. 2001;37(2):328-33. doi:10.1161/01.hyp.37.2.328
  - Xu J, Zou MH. Molecular insights and therapeutic targets for diabetic endothelial dysfunction. *Circulation*. 2009;120(13):1266-86. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.835223
  - Eriksson L, Nyström T. Activation of AMP-activated protein kinase by metformin protects human coronary artery endothelial cells against diabetic lipoapoptosis. *Cardiovascular Diabetology*. 2014;13(1):152. doi:10.1186/s12933-014-0152-5
  - Zepeda R, Castillo R, Rodrigo R, et al. Effect of carvedilol and nebivolol on oxidative stress-related parameters and endothelial function in patients with essential hypertension. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2012;111(5):309-16. doi:10.1111/j.1742-7843.2012.00911.x
  - Romantsova TI, Dzhavakhishvili TSh, Roik OV. Effects of metformin on body weight in patients

- with type 2 diabetes mellitus, receiving insulin analogue treatment. *Diabetes Mellitus*. 2013;(1):48-51. doi:10.14341/2072-0351-3596
15. Madiraju AK, Qiu Y, Perry RJ, et al. Author Correction: Metformin inhibits gluconeogenesis via a redox-dependent mechanism in vivo. *Nature Medicine*. 2019;25(3):526-8. doi:10.1038/s41591-018-0220-6
16. Luo F, Das A, Chen J, et al. Metformin in patients with and without diabetes: a paradigm shift in cardiovascular disease management. *Cardiovascular Diabetology*. 2019;18(1):54. doi:10.1186/s12933-019-0860-y
17. Vitale C, Mercurio G, Cornoldi A, et al. Metformin improves endothelial function in patients with metabolic syndrome. *Journal of Internal Medicine*. 2005; 258(3):250-6. doi:10.1111/j.1365-2796.2005.01531.x
18. Diamanti-Kandarakis E, Alexandraki K, Protogerou A, et al. Metformin administration improves endothelial function in women with polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology*. 2005;152(5):749-56. doi:10.1530/eje.1.0191

#### Дополнительная информация [Additional Info]

**Источник финансирования.** Бюджет ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Минздрава России. [Financing of study. Budget of Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.]

**Благодарности.** Коллектив авторов выражает благодарность научно-производственному коллективу Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России под руководством к.м.н., доцента Никифорова А.А. за проведение исследования по определению ЭТ1-21 в сыворотке крови. [Acknowledgment. The team of the authors is grateful to the research and production team of the Central Research Laboratory of Ryazan State Medical University under the supervision of MD, PhD, Associate Professor A.A. Nikiforov for conducting a study on the determine of endothelin-1 in blood serum.]

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить в связи с публикацией данной статьи. [Conflict of interests. The authors declare no actual and potential conflict of interests which should be stated in connection with publication of the article.]

**Участие авторов.** Низов А.А. – концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование, Сучкова Е.И. – сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста, Гиривенко А.И., Никофорова Л.В. – сбор и обработка материала. [Participation of authors. A.A. Nizov – concept and design of the study, writing the text, editing, E.I. Suchkova – collection and processing of the material, statistical processing, writing the text, A.I. Girivenko, L.V. Nikiforova – collection and processing of the material.]

#### Информация об авторах [Authors Info]

**Низов Алексей Александрович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней, ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия. [Aleksej A. Nizov – MD, PhD, Professor of the Department of Internal Diseases, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.]  
SPIN: 2939-8193, ORCID ID: 0000-0001-7531-9102, Researcher ID: M-7081-2018.

\***Сучкова Екатерина Игоревна** – ассистент кафедры внутренних болезней, ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия. [Ekaterina I. Suchkova – Assistant of the Department of Internal Diseases, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.]  
SPIN: 7506-6232, ORCID ID: 0000-0002-7997-0338, Researcher ID: G-7491-2019. E-mail: katya.suchkova.1990@mail.ru

**Гиривенко Алексей Ильич** – ассистент кафедры внутренних болезней, ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия. [Aleksej I. Girivenko – Assistant of the Department of Internal Diseases, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.]  
SPIN: 3082-7017, ORCID ID: 0000-0002-6882-7501.

**Никифорова Лариса Владимировна** – старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия. [Larisa V. Nikiforova – Senior Researcher of the Central Research Laboratory, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.]  
SPIN: 8735-8565, ORCID ID: 0000-0003-4369-0729.

**Цитировать:** Низов А.А., Сучкова Е.И., Гиривенко А.И., Никифорова Л.В. Возможности применения метформина для коррекции эндотелиальной дисфункции и адаптационных резервов организма у больных метаболическим синдромом // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2019. Т. 27, №4. С. 458-467. doi:10.23888/PAVLOVJ2019274458-467

**To cite this article:** Nizov AA, Suchkova EI, Girivenko AI, Nikiforova LV. Possibilities of use of metformin for correction of endothelial dysfunction and adaptation reserves of an organism in patients with metabolic syndrome. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2019;27(4):458-67. doi:10.23888/PAVLOVJ2019274458-467

Поступила/Received: 15.04.2019  
Принята в печать/Accepted: 16.12.2019