

Родионова В.А.¹, Фролков В.К.², Герасименко М.Ю.²

Влияние курортных факторов на гормональную регуляцию метаболических реакций у больных, оперированных по поводу рака щитовидной железы

¹ГБУЗ "Самарский областной клинический онкологический диспансер";

²ФГБУ "Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии" Минздрава России, 121099, Москва

Проведен анализ гормональных и метаболических изменений у больных, оперированных по поводу рака щитовидной железы, в восстановительном периоде реабилитации, представлен опыт коррекции гормональной регуляции метаболических реакций в процессе санаторно-курортного лечения, в ходе которого доминирующим лечебным фактором были минеральные воды различного физико-химического состава. Установлено, что после резекции щитовидной железы у пациентов происходят существенные нарушения регуляции обмена углеводов и липидов, в основном обусловленные изменением секреции инсулина. Доказана эффективность реабилитации этих пациентов в условиях курортов Северного Кавказа, при этом наиболее эффективны были минеральные воды эссендуки № 4 и донаг магний. Механизмы лечебного действия минеральных вод связаны с уменьшением выраженности синдрома инсулиновой резистентности.

Ключевые слова: рак щитовидной железы; реабилитация; гормональная регуляция метаболических реакций; санаторно-курортное лечение; минеральные воды.

Для цитирования: Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2015; 14 (3): 4—8.

Rodionova V.A.¹, Frolov V.K.², Gerasimenko M.Yu.²

THE INFLUENCE OF THE FACTORS ASSOCIATED WITH HEALTH RESORTS ON THE HORMONAL REGULATION OF THE METABOLIC REACTIONS IN THE PATIENTS GIVEN THE SURGICAL TREATMENT FOR THYROID CANCER

¹State budgetary health facility "Samara Regional Clinical Oncological Dispensary"; ²Federal state budgetary institution "Russian Research Centre of Medical Rehabilitation and Balneotherapy", Russian Ministry of Health

The present study was designed to analyse hormonal and metabolic changes in the patients given the surgical treatment for thyroid cancer during the rehabilitative period. The experience with the correction of the hormonal regulation of the metabolic reactions gained in the course of the spa and health resort-based treatment is reported with special reference to the application of mineral waters of the different physicochemical composition as the predominant therapeutic factor. It is shown that the resection of the thyroid gland leads to substantial changes in the regulation of carbohydrate and lipid metabolism related in the first place to the altered insulin secretion. The results of the study confirm the effectiveness of rehabilitation of the patients given the surgical treatment for thyroid cancer under the conditions of the North Caucasian spa and health resort facilities. Especially good results were obtained with the use of Essentuki No 4 and Donat magniy mineral waters. It is believed that the mechanisms underlying the therapeutic action of these mineral waters are mediated through the reduction of the severity of insulin resistance syndrome.

Key words: thyroid cancer; rehabilitation; hormonal regulation of metabolic reactions; spa and health resort-based treatment; mineral waters

For citation: Phizioterapiya, bal'neologiya i reabilitatsiya. 2015; 14 (3): 4—8. (in Russian)

For correspondence: Rodionova Violetta, vita800@yandex.ru

Received 04.02.15

Успехи современной онкологии связаны с разработкой новых алгоритмов хирургического, лучевого и химиотерапевтического лечения, однако многие вопросы реабилитации больных после оказания им высокотехнологичной специализированной медицинской помощи остаются нерешенными. В особой мере это относится к гормонально зависимым онкологическим заболеваниям, поскольку после резекции эндокринной железы, вовлеченной в патологический процесс, происходят существенные измене-

ния системного характера, которые в первую очередь проявляются нарушением метаболических реакций [1]. Заместительная терапия далеко не всегда компенсирует "выпадающее звено" гормонального регуляторного контура и в принципе не предполагает коррекции всего ансамбля общеорганизменного контроля обмена веществ и энергии. Вместе с тем никто не станет отрицать важную роль саногенетических реакций в процессах восстановления организма больного, при этом также не вызывает сомнений,

Для корреспонденции: Родионова Виолетта Анатольевна, vita800@yandex.ru

что саногенез требует адекватного энергетического обеспечения, которое достигается трансформацией углеводов и липидов в универсальный энергетический субстрат — аденозинтрифосфат (АТФ) [2].

С другой стороны, известно, что некоторые природные физические факторы, в частности питьевые минеральные воды, обладают значимым биологическим потенциалом в плане активизации гормонального обеспечения обмена веществ [3, 4]. Более того, поскольку минеральные воды при внутреннем применении оказывают стимулирующее влияние на проксимальные отделы желудочно-кишечного тракта, в ответную реакцию организма включаются многочисленные гормоны и гормоноподобные вещества системы апудоцитов (АПУД-системы) [5, 6], что может объяснить выраженную поливалентность минеральных вод при лечении различных заболеваний.

Если учесть, что влияние минеральных вод на индукцию гормонов и их участие в регуляции метаболических реакций определяется физико-химическим составом воды, представляет теоретический и практический интерес изучить возможность применения минеральных вод различного состава в комплексном лечении больных, оперированных по поводу рака щитовидной железы, с целью более эффективной коррекции гормонального статуса, метаболических нарушений и улучшения качества жизни.

Цель исследования — изучение динамики гормональной регуляции метаболических реакций у больных, оперированных по поводу рака щитовидной железы, в процессе их санаторно-курортного лечения (СКЛ), в ходе которого одним из основных лечебных факторов были минеральные воды различного физико-химического состава.

Материалы и методы

Исследования проведены при участии 120 больных (18 мужчин, 102 женщин, средний возраст $44 \pm 1,2$ года) в восстановительном периоде (через 6—12 мес) после радикального оперативного лечения (гемитиреоидэктомия, тиреоидэктомия, тиреоидэктомия с лимфодиссекцией) дифференцированного рака щитовидной железы T1-3N0-1M0. Базовое лечение включало супрессивную гормонотерапию. Использовали дозы L-тироксина от 2,4 до 2,8 мкг/кг/сут в зависимости от объема операции, возраста больного, наличия сопутствующей кардиальной патологии. Средние дозы L-тироксина после гемитиреоидэктомии, как правило, составляли 50—75 мкг в сутки, после тотальной тиреоидэктомии — 100—175 мкг в сутки. На фоне базовой терапии через 6—12 мес после оперативного лечения больные проходили СКЛ на курортах Кавказских Минеральных Вод (г. Ессентуки), Краснодарского края (пос. Архипо-Осиповка) в осенне-зимнее время, а также в Самарской области. Пациенты 1-й группы ($n = 23$) лечились в г. Ессентуки и получали минеральную воду ессентуки новая (гидрокарбонатно-сульфатно-хлоридная натриевая вода с минерализацией 4,6 г/л). Пациенты 2-й группы ($n = 24$) также лечились в г. Ессентуки, но получали минеральную воду ессентуки № 4 (гидрокарбонатно-хлоридная натриевая вода с

минерализацией 8 г/л), 3-й группы ($n = 24$) — в санаторном комплексе "Вулкан" и получали минеральную воду Горячий ключ (гидрокарбонатно-натриевая вода с минерализацией 1,5—2,7 мг/дм³), 4-й группы ($n = 24$) — в санатории Самарской области и получали минеральную воду донат магний (гидрокарбонатно-сульфатно-хлоридная кальциево-магниевая вода с минерализацией 13 г/л). Пациенты 5-й группы ($n = 25$) не получали курортного лечения и в восстановительном периоде находились в Самарской области. Больные получали минеральную воду комнатной температуры в количестве 200—250 мл за 20—30 мин до еды.

У всех пациентов до и после курортного лечения (длительность которого составляла 21 день) натошак выполняли общий анализ крови, определяли концентрации тиреотропного гормона, трийодтиронина, тироксина, кортизола, инсулина, адренокортикотропного гормона (АКТГ) с помощью унифицированных РИФ-методов, рекомендованных ВОЗ; проводили биохимический анализ крови, в том числе определяли уровни глюкозы, общего холестерина, липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой плотности, триглицеридов с помощью тест-наборов на биохимическом полианализаторе (Stat Fax 1904+, США), параметры белкового обмена в крови (общий белок, альбумин, креатинин), а также концентрацию в крови тиреоглобулина, антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину. Для интегральной оценки состояния липидного и углеводного обмена рассчитывали соответственно коэффициент атерогенности и индекс инсулиновой резистентности.

Для оценки нормальных значений исследуемых параметров были привлечены 22 практически здоровых добровольца (4 мужчин, 18 женщин, средний возраст $42 \pm 2,6$ года).

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследований у больных в восстановительном периоде после хирургического лечения рака щитовидной железы нами было проанализировано состояние углеводного, липидного и белкового обмена, а также гормональные параметры. У этих пациентов зарегистрированы весьма существенные изменения в различных функциональных системах, контролирующих метаболические реакции (табл. 1).

Во-первых, значительно усилилась активность терогенных факторов: концентрация общего холестерина в крови превышала нормальные значения на 43,7%, что на фоне снижения уровня ЛПВП дало высокие значения коэффициента атерогенности ($4,23 \pm 0,04$ при соответствующих значениях у здоровых добровольцев $2,12 \pm 0,09$). Повышение уровня триглицеридов было не столь значительно, но тем не менее у больных после операции отмечались более высокие значения массы тела, на 13,4% превышающие контрольные уровни.

Во-вторых, у пациентов в послеоперационном периоде наблюдались нарушения в системе гликогенолиза: уровень гликемии натошак превышал нормальные значения в среднем на 19,4%, а гликемическая кривая при проведении орального глюкозотолеран-

Таблица 1
Гормональная регуляция метаболических реакций у больных, оперированных по поводу рака щитовидной железы, в восстановительном периоде

Показатель	Здоровые добровольцы	Больные после операции в восстановительном периоде
Индекс массы тела	26,8 ± 0,44	30,4 ± 0,18**
Глюкоза, ммоль/л	4,89 ± 0,24	5,79 ± 0,08**
Холестерин, ммоль/л	4,12 ± 0,17	5,92 ± 0,06***
ЛПВП, ммоль/л	1,32 ± 0,08	1,13 ± 0,03*
Триглицериды	1,82 ± 0,12	1,98 ± 0,05
Общий белок, г/л	72,0 ± 1,85	73,4 ± 0,84
Альбумин, г/л	43,0 ± 1,24	47,0 ± 0,61*
Креатинин, г/л	85,3 ± 1,91	85,4 ± 0,79
Инсулин, мкЕ/мл	9,82 ± 0,37	19,9 ± 0,17***
Кортизол, нмоль/л	275 ± 18,9	426 ± 10,5***
АКТГ, пг/мл	22,3 ± 0,42	15,4 ± 0,21***
Трийодтиронин, нмоль/л	1,99 ± 0,09	1,86 ± 0,05
Тироксин, нмоль/л	14,5 ± 0,37	20,7 ± 0,29***
Тиреотропный гормон, мкМЕ/мл	1,44 ± 0,09	1,46 ± 0,06
Тиреоглобулин	2,35 ± 0,19	0,88 ± 0,04***
Антитела к тиреопероксидазе	0,04 ± 0,01	8,93 ± 0,17***
Антитела к тиреоглобулину	0,02 ± 0,01	8,54 ± 0,25***

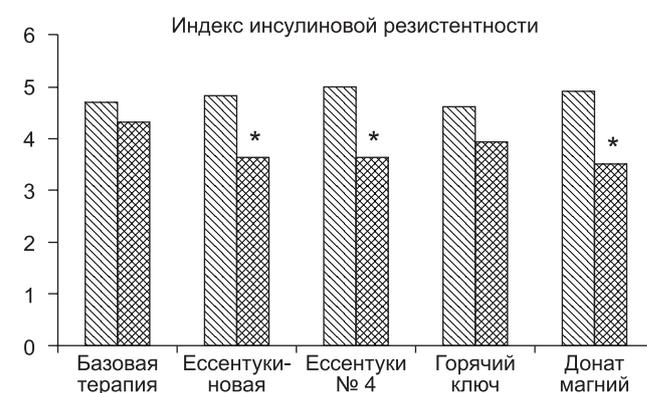
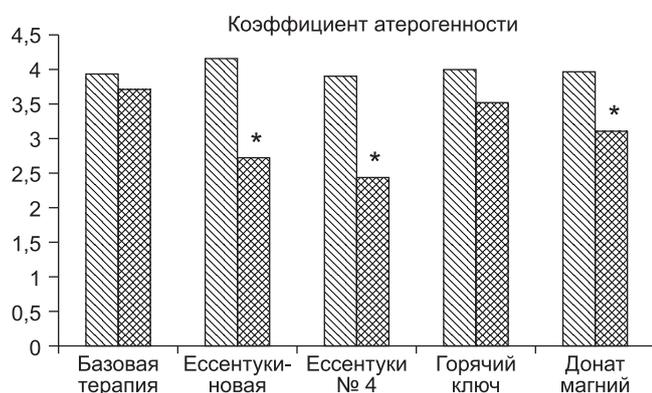
Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

рантного теста имела диабетический характер. Так, на 30, 60 и 120-й минутах теста уровень глюкозы в крови оперированных больных составлял $9,8 \pm 0,26$, $11,5 \pm 0,41$ и $8,7 \pm 0,30$ ммоль/л, тогда как у здоровых добровольцев — соответственно $5,7 \pm 0,34$, $6,3 \pm 0,48$ и $5,2 \pm 0,29$ ммоль/л.

В-третьих, нарушения белкового обмена были выражены в минимальной степени (отклонение от контрольных значений колебалось от 2 до 9%).

В-четвертых, весьма существенные изменения зафиксированы в гормональной системе. По сравнению с соответствующими показателями у здоровых добровольцев у больных в послеоперационном периоде практически в 2 раза была выше концентрация инсулина в крови, кортизола — на 54,9%, при этом уровень АКТГ был ниже на 31%. Особо следует отметить, что, несмотря на удаление щитовидной железы, на фоне гормонотерапии в минимальной степени изменялась секреция трийодтиронина и тиреотропного гормона на фоне достаточно высоких значений тироксина в крови. Впрочем о наличии патологических проблем в системе тиреоидных гормонов свидетельствовали высокие значения тиреоглобулина в крови и значительное повышение уровней антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе.

Таким образом, есть основания полагать, что восстановительный период после резекции щитовидной железы характеризуется более значительными изменениями в липидном и углеводном обмене и их гормональной регуляции, чем в метаболизме белка. В этой связи обратим внимание на еще одно важное обстоятельство. Инсулин реализует свой потенциал в оптимизации обмена углеводов через рецепторы на клеточной мембране, и если по какой-либо причине гормонально-рецепторное взаимодействие нарушено, развивается гиперинсулинемия, которая малоэффективна в системе гликогеномостаза, но чрезвычайно активна в плане атерогенности и синтеза триглицеридов. Резистентность к инсулину провоцирует развитие метаболического синдрома, который, как известно, лежит в основе очень многих соматических заболеваний, в том числе за счет нарушений привычного алгоритма генерации АТФ. Это в свою очередь создает неблагоприятный фон для развития саногенетических процессов вследствие энергетического голода органов и тканей, принимающих участие в патологических реакциях. Примечательно, что и в наших исследованиях у больных в послеоперационном периоде индексы инсулиновой резистентности были значимо выше, чем у здоровых добровольцев: соответствующие значения составили $5,12 \pm 0,09$ и $2,13 \pm 0,17$ ($p < 0,001$).



Динамика коэффициента атерогенности и индекса инсулиновой резистентности у оперированных больных после реабилитации с применением курортных факторов (косая штриховка — до лечения, перекрестная штриховка — после лечения; звездочкой обозначены достоверные изменения).

Таблица 2
Динамика метаболических показателей и секреции гормонов в процессе медицинской реабилитации больных, оперированных по поводу рака щитовидной железы, в восстановительном периоде

Показатель	Базовая терапия (n = 25)		Базовая терапия и СКЛ с минеральной водой эссенцуки новая (n = 23)		Базовая терапия и СКЛ с минеральной водой эссенцуки № 4 (n = 24)		Базовая терапия и СКЛ с минеральной водой Горячий ключ (n = 24)		Базовая терапия и СКЛ с минеральной водой донат магний (n = 24)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Индекс массы тела	30,4 ± 0,28	30,3 ± 0,27	29,9 ± 0,26	28,8 ± 0,25	31,2 ± 0,28	29,0 ± 0,26*	30,9 ± 0,27	29,5 ± 0,26	30,3 ± 0,26	28,0 ± 0,25*
Глюкоза, ммоль/л	5,79 ± 0,08	5,52 ± 0,07*	5,76 ± 0,07	5,47 ± 0,06*	5,87 ± 0,08	5,01 ± 0,05*	5,74 ± 0,07	5,19 ± 0,05*	5,76 ± 0,07	4,62 ± 0,04*
Холестерин, ммоль/л	5,92 ± 0,06	5,79 ± 0,05*	5,71 ± 0,07	4,68 ± 0,05*	5,48 ± 0,06	4,16 ± 0,05*	5,89 ± 0,07	5,49 ± 0,05*	6,01 ± 0,08	5,07 ± 0,05*
ЛПВП, ммоль/л	1,20 ± 0,03	1,23 ± 0,04	1,11 ± 0,03	1,25 ± 0,04*	1,12 ± 0,04	1,22 ± 0,05	1,18 ± 0,04	1,22 ± 0,05	1,21 ± 0,04	1,24 ± 0,06
Триглицериды	1,73 ± 0,05	1,68 ± 0,04	1,69 ± 0,04	1,42 ± 0,03*	1,86 ± 0,05	1,65 ± 0,03*	1,99 ± 0,05	1,82 ± 0,04	1,83 ± 0,04	1,44 ± 0,03*
Общий белок, г/л	73,4 ± 0,84	73,3 ± 0,89	72,5 ± 0,75	73,1 ± 0,79	73,2 ± 0,72	75,3 ± 0,84	74,0 ± 0,82	75,1 ± 0,88	74,8 ± 0,69	76,0 ± 0,73
Альбумин, г/л	47,0 ± 0,61	47,8 ± 0,63	46,4 ± 0,59	47,7 ± 0,67	46,9 ± 0,64	46,2 ± 0,66	46,7 ± 0,62	51,3 ± 0,75*	46,9 ± 0,59	47,4 ± 0,67
Креатинин, г/л	85,4 ± 0,79	84,2 ± 0,82	85,9 ± 0,91	84,7 ± 0,88	85,0 ± 0,76	83,4 ± 0,71	85,7 ± 0,75	81,8 ± 0,69*	84,0 ± 0,65	82,8 ± 0,57
Инсулин, мкЕ/мл	18,2 ± 0,37	17,6 ± 0,35	18,7 ± 0,41	17,1 ± 0,38*	19,2 ± 0,42	16,2 ± 0,27*	18,8 ± 0,38	17,5 ± 0,26*	19,1 ± 0,42	17,2 ± 0,29*
Кортизол, нмоль/л	432 ± 18,5	402 ± 16,6	449 ± 19,2	391 ± 15,6*	430 ± 17,3	352 ± 13,9*	437 ± 17,5	395 ± 14,1*	441 ± 17,7	369 ± 11,8*
АКТГ, пг/мл	15,4 ± 0,21	14,1 ± 0,17*	15,3 ± 0,24	15,1 ± 0,22	14,6 ± 0,18	14,0 ± 0,17*	14,9 ± 0,18	13,5 ± 0,16*	14,5 ± 0,16	13,3 ± 0,15*
Триодтиронин, нмоль/л	1,86 ± 0,05	1,91 ± 0,06	2,03 ± 0,07	1,92 ± 0,06	1,98 ± 0,06	1,85 ± 0,05	1,89 ± 0,06	1,61 ± 0,05*	1,75 ± 0,05	1,60 ± 0,04*
Тироксин, нмоль/л	20,7 ± 0,29	21,6 ± 0,31	21,5 ± 0,24	22,0 ± 0,26	20,6 ± 0,21	21,2 ± 0,23	19,5 ± 0,20	22,7 ± 0,24*	19,8 ± 0,18	20,5 ± 0,18
Тиреотропный гормон, мкМЕ/мл	1,46 ± 0,06	1,54 ± 0,07	1,44 ± 0,05	1,63 ± 0,06*	1,27 ± 0,04	0,88 ± 0,03*	1,25 ± 0,05	1,87 ± 0,08*	1,62 ± 0,06	1,29 ± 0,05*
Тиреоглобулин	0,88 ± 0,04	0,83 ± 0,04	0,76 ± 0,05	0,79 ± 0,06	1,03 ± 0,06	1,32 ± 0,08*	0,89 ± 0,05	1,56 ± 0,08*	0,95 ± 0,06	1,29 ± 0,05*
Антитела к тиреопероксидазе	8,93 ± 0,17	7,97 ± 0,15*	7,54 ± 0,16	6,42 ± 0,14*	9,05 ± 0,18	6,54 ± 0,15*	10,8 ± 0,21	5,45 ± 0,14*	9,25 ± 0,20	4,07 ± 0,13*
Антитела к тиреоглобулину	8,54 ± 0,25	7,51 ± 0,21*	10,6 ± 0,29	8,40 ± 0,24*	7,68 ± 0,19	8,07 ± 0,20	7,63 ± 0,18	10,8 ± 0,22*	9,28 ± 0,19	8,63 ± 0,17*

Примечание. *Звездочкой отмечено достоверное изменение параметра в процессе лечения.

Между тем в организме больных, перенесших резекцию щитовидной железы, формируются адаптационно-компенсаторные процессы и, на наш взгляд, существенная роль принадлежит кортизолу. Этот гормон многолик, его могут относить как к гормонам стресса, так и к гормонам адаптации. В нашем случае есть некоторые основания полагать, что в послеоперационном периоде превалируют компенсаторные потенции глюкокортикоидов, поскольку стрессорный компонент хирургического лечения в восстановительном периоде либо проявляется в минимальной степени, либо вообще отсутствует. О справедливости этой гипотезы свидетельствуют минимальные значения у оперированных больных другого, еще более значимого для стресса гормона — АКТГ (см. табл. 1). Наконец общеизвестно, что при стрессе, как правило, тормозится индукция инсулина, что мы также не наблюдали в наших исследованиях.

Из вышесказанного можно сделать предварительный вывод о том, что в восстановительном периоде после хирургического лечения рака щитовидной железы в организме больного формируется каскад патологических и саногенетических реакций, при этом энергетическое обеспечение последних вследствие развивающегося метаболического синдрома малоэффективно.

Все это послужило основанием для проведения второй части исследований, в которой были предприняты попытки использовать лечебный потенциал природных факторов, в частности питьевых минеральных вод, эффективность которых в плане регресса метаболического синдрома убедительно доказана в научных работах последних 10 лет [4, 7—10]. Мы отдавали себе отчет в том, что лечение на различных курортах имеет свою специфику, однако ведущими факторами, как правило, являются бальнеотерапия и климатические факторы. Наши пациенты находились на курортах Северного Кавказа, которых объединял климат предгорья, но питьевые минеральные воды были принципиально разного состава, тогда как пациенты в Самарской области получали в качестве природного фактора только минеральную

воду с очень высоким содержанием иона магния (более 1 г в 1 л). В этих условиях на первое место выступала гипотеза о принципиальной возможности применения курортного этапа в реабилитации больных, оперированных по поводу рака щитовидной железы, в восстановительном периоде с предварительной оценкой возможных различий в лечебных эффектах внутреннего приема минеральных вод разного состава.

В ходе исследования эффективности лечения послеоперационных осложнений было установлено несколько важных фактов, имеющих существенное теоретическое и практическое значение для восстановительной медицины. Практически у всех больных вне зависимости от специфики курортного лечения улучшались параметры углеводного и липидного обмена, оптимизировалась гормональная регуляция метаболических реакций, при этом эффективность базовой терапии была сравнительно ниже (табл. 2). Так, из 19 параметров, характеризующих метаболические процессы, у пациентов контрольной группы достоверно изменились только 5, тогда как у больных после лечения на курорте таких параметров было 13—15. Весьма существенно изменялись такие важные системные показатели, как коэффициент атерогенности и индекс инсулинорезистентности, положительная динамика которых под влиянием факторов курорта была выражена в максимальной степени, хотя в условиях курорта "Горячий ключ" изменение этих параметров было не столь выражено, но все же превышало соответствующие значения у пациентов контрольной группы, получавших только базовую терапию (см. рисунок).

Динамика параметров белкового обмена (повышение уровня в крови альбумина и снижение — креатинина) отмечалась только в группе пациентов, получавших минеральную воду Горячий ключ.

Анализ динамики гормональной секреции позволил выявить несколько особенностей. Во-первых, у всех пациентов наблюдалось снижение секреции инсулина и кортизола, более всего выраженное у пациентов, получавших минеральные воды эссендуки № 4 и донат магний. Подчеркнем, что уменьшение продукции этих гормонов коррелировало со снижением индекса массы тела — коэффициент корреляции варьировал от +0,49 до +0,64. Во-вторых, за исключением больных, получавших воду эссендуки новая, у других пациентов снижался уровень АКТГ в крови, что однозначно свидетельствовало об уменьшении роли стрессорного компонента в ответных реакциях организма на послеоперационные осложнения. В-третьих, наибольшие изменения тиреоидной функции выявляли у оперированных больных, которые на фоне стандартной терапии принимали минеральные воды Горячий ключ и донат магний. Механизмы этого феномена пока не ясны, поскольку не ассоциируются с какими-либо особенностями физико-химического состава этих минеральных вод.

Заключение

Таким образом, результаты наших исследований позволяют сделать вывод о перспективности приме-

нения природных факторов курорта в медицинской реабилитации больных после хирургического лечения рака щитовидной железы. Более того, есть некоторые основания полагать, что питьевые минеральные воды могут во многом определить эффективность восстановительного лечения данной категории больных, и выраженность благоприятных изменений зависит от физико-химического состава воды.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гарин А.М. *Эндокринная терапия и гормонозависимые опухоли*. М.: Триада; 2005.
2. Теппермен Дж., Теппермен Х. *Физиология обмена веществ и эндокринной системы*. М.: Мир; 1989.
3. Фролков В.К. *Общепатологические аспекты нефармакологической коррекции гормональных механизмов пищеварительной системы*: Дисс. ... д-ра биол. наук. М.; 1994.
4. Еделев Д.А. *Система выбора оптимальных режимов применения физических факторов для повышения резервов здоровья*: Дисс. ... д-ра мед. наук. М.; 2007.
5. Полушина Н.Д., Фролков В.К., Ботвинева Л.А. *Профилактика курортологии (теоретические и прикладные аспекты, перспективы)*. Пятигорск; 1997.
6. Фролков В.К., Бобровницкий И.П. *Функциональные резервы гликогостатической системы и их восстановительная коррекция с применением минеральных вод*. Уфа; 2007.
7. Топурия Д.И. *Природные и преформированные физические факторы в санаторно-курортной реабилитации и вторичной профилактике у лиц с синдромом инсулинорезистентности*: Дисс. ... д-ра мед. наук. М.; 2005.
8. Елизаров А.Н. *Физические факторы низкогогорья в лечении и профилактике метаболического синдрома*: Дисс. ... д-ра мед. наук. М.; 2008.
9. Михайленко Л.В. *Комплексное применение фитотерапии и минеральных вод для коррекции метаболического синдрома на этапе санаторно-курортного лечения*: Дисс. ... д-ра мед. наук. М.; 2011.
10. Пугина Е.А. *Оптимизация регуляции углеводного и липидного обмена с применением магниесодержащих минеральных вод*: Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2006.

REFERENCES

1. Garin A.M. *Endocrine Therapy and Hormone-dependent Tumors. [Endocrinnaya terapiya i gormonozavisimye opukholi]*. Moscow: Triada; 2005. (in Russian)
2. Teppermen Dzh., Teppermen Kh. *Physiology of Metabolism and the Endocrine System. [Fiziologiya obmena veshchestv i endocrinnaya sistema]*. Moscow: Mir; 1989. (in Russian)
3. Frolkov V.K. *General Pathological Aspects of Nonpharmacologic-compensation-hormonal Mechanisms of the Digestive System*. Diss. M.; 1994. (in Russian)
4. Edelev D.A. *The System of Selecting the Optimum Use of Physical Factors to Improve Health Reserves*: Diss. Moscow; 2007. (in Russian)
5. Polushina N.D., Frolkov V.K., Botvineva L.A. *Preventive balneology (Theoretical and Applied Aspects, Perspectives). [Preventivnaya kurortologiya (teoreticheskie i prikladnye aspekty, perspektivy)]*. Pyatigorsk; 1997. (in Russian)
6. Frolkov V.K., Bobrovnikskiy I.P. *Functional Reserves Glikogostatic System and Regenerative Correction Using Mineral Water. [Funktionalnye rezervy glicogostaticheskoy sistema i ikh vosstanovitel'naya korrektsiya s primeneniem mineral'nykh vod]*. Ufa; 2007. (in Russian)
7. Topuriya D.I. *Natural and Preformed Physical Factors in san-torn-resort Rehabilitation and Secondary Prevention in Patients with the Syndrome of Insulin-norezistentnosti*: Diss. Moscow; 2005. (in Russian)
8. Elizarov A.N. *Physical Factors of Low Mountains in the Treatment and Prevention of Metabolic Syndrome*: Diss. Moscow; 2008. (in Russian)
9. Mikhaylenko L.V. *Complex Application of Herbal and Mineral Water for the Correction of the Metabolic Syndrome at the Stage of Sanatorium Treatment*: Diss. Moscow; 2011. (in Russian)
10. Pugina E.A. *Optimizing the Regulation of Carbohydrate and Lipid Metabolism with the Use of Magnesium-containing Mineral Waters*: Diss. Moscow; 2006. (in Russian)

Поступила 04.02.15