

Возраст-зависимые ассоциации факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с состоянием когнитивных функций

А.В. Суханов, Д.В. Денисова, П.И. Пилипенко, В.В. Гафаров

*Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»
630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

Аннотация

Цель исследования – определить особенности взаимосвязей конвенционных и неконвенционных факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), молекулярно-генетических маркеров с состоянием когнитивных функций (КФ), объективно-субъективным показателем КФ в открытой популяции у лиц 14–17, 25–44 лет (г. Новосибирск). **Материал и методы.** Объектом исследования служили случайные репрезентативные выборки населения г. Новосибирска. В работе использованы материалы одномоментного популяционного обследования подростков (скрининги 2009–2010 и 2019 гг.) и лиц в возрасте 25–44 лет (скрининг 2013–2016 гг.). По стандартизированным в ходе скрининга методикам выполнялись тест запоминания 10 слов, корректурная проба и тест исключения понятий. Проведены антропометрические измерения. Определение уровня липидных фракций выполнено по стандартизированным методикам. Генотипирование rs2464196 *HNFLA* и rs11212617 *ATM* проводилось с помощью ПЦР в режиме реального времени. **Результаты.** В обследованных выборках жителей г. Новосибирска 14–17 и 25–44 лет наблюдались статистически значимые отрицательные ассоциации ФР ССЗ с нейродинамическими КФ ($p < 0,05$). Проатерогенные конвенционные ФР ССЗ оказывали негативное влияние на паттерны внимания и мышления (среди наиболее значимых – содержание общего холестерина (отношение шансов (ОШ) 0,996; 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 0,993–1,000; $p = 0,043$) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ОШ 0,994; 95 % ДИ 0,990–0,998; $p = 0,002$)). Факторами, снижающими риск ухудшения КФ у лиц 25–44 лет, служили наличие высшего образования (ОШ 2,350; 95 % ДИ 1,442–3,828; $p = 0,001$), женский пол (ОШ 2,068; 95 % ДИ 1,552–2,754; $p < 0,0001$). В когортном анализе выявлено, что исследуемые конвенционные ФР ССЗ претерпевают статистически значимые изменения в сторону их увеличения при взрослении за истекшие 5 лет ($p < 0,05$). Показано, что метаболический синдром (МС) встречался у каждого четвертого, протестированного на КФ (26,06 %), при этом значения когнитивных тестов были выше у лиц без МС по сравнению с теми, у кого МС был диагностирован ($p < 0,05$). Курение оказывало негативное влияние на паттерн памяти, вызывая ухудшение запоминания слов (ОШ 1,071; 95 % ДИ 1,012–1,133; $p = 0,017$). Установлено ухудшение паттернов памяти, внимания и мышления при наличии стресса на рабочем месте и низкого профессионального статуса – важных неконвенционных ФР ССЗ ($p < 0,05$). **Заключение.** В открытой популяции подростков и лиц молодого возраста (25–44 года) установлено статистически значимое ухудшение когнитивных паттернов при наличии исследуемых конвенционных и неконвенционных ФР ССЗ.

Ключевые слова: подростки, молодой возраст, когнитивные нарушения, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, ген *COMT*, ген *APOE*.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках бюджетной темы по Государственному заданию № 122031700094-5 и при финансовой поддержке гранта РФФИ 19-013-00800 «Многолетняя динамика избыточной массы тела среди молодых россиян: оценка вклада генетических, поведенческих и социально-экономических факторов в рост распространенности ожирения в России».

Автор для переписки: Суханов А.В., e-mail: 25081973@mail.ru

Для цитирования: Суханов А.В., Денисова Д.В., Пилипенко П.И., Гафаров В.В. Возраст-зависимые ассоциации факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с состоянием когнитивных функций. *Атеросклероз*, 2022; 18 (2): 148–156. doi: 10/ 52727/2078-256X-2022-18-2-148-156

Age-dependent associations of risk factors for cardiovascular diseases with the state of cognitive functions

A.V. Sukhanov, D.V. Denisova, P.I. Pilipenko, V.V. Gafarov

*Research Institute of Therapy and Preventive Medicine –
Branch of the Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch
of the Russian Academy of Sciences»
175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russia*

Abstract

The aim of the study was to provide a population assessment of cognitive impairment patterns in a representative sample of 25–44 year old men and women living in Western Siberia with metabolic syndrome (MS). The aim of the study is to study the features of the interrelationships of conventional and nonconventional risk factors for cardiovascular diseases (RF CVD), molecular genetic markers with the state of cognitive functions (CF), objective–subjective index of CF in an open population in persons aged 14–17, 25–44 years (Novosibirsk). **Material and methods:** A single-stage population survey of a random representative sample of 25–44 year olds of both sexes (1503 people) permanently residing in Western Siberia (Novosibirsk) was performed. The study of the state of cognitive functions was conducted in 1009 people: 463 men (45.9 %) and 546 women (54.1 %). The object of the study was random representative samples of the population of Novosibirsk, formed during the screenings of the NIITPM branch of the ICIG SB RAS. The paper uses materials from a one-stage population survey of adolescents (screenings 2009–2010 and 2019) and persons aged 25–44 years (screening 2013–2016). According to the methods standardized during the screening, the following were performed: a 10-word memorization test, a proof-reading test, and a concept exclusion test. Anthropometric measurements were carried out. Determination of the levels of lipid fractions was carried out according to standardized methods. Genotyping of rs2464196 *HNFLA* and rs11212617 *ATM* was carried out using real-time PCR. **Results.** In the examined samples of Novosibirsk residents aged 14–17 and 25–44 years, statistically significant negative associations of RF CVD with neurodynamic CF were observed. Proatherogenic conventional RF CVD had a negative impact on attention and thinking patterns (among the most significant were the content of total cholesterol (odds ratio (OR) 0.996; 95 % confidence interval (95 % CI) 0.993–1,000; $p = 0.043$), low density lipoprotein cholesterol (OR 0.994; 95 % CI 0.990–0.998; $p = 0.002$)). The factors reducing the risk of deterioration of CF in 25–44 year olds were the presence of higher education (OR 2,350; 95 % CI 1,442–3,828; $p = 0.001$), female (OR 2,068; 95 % CI 1,552–2,754; $p < 0.0001$). In the cohort analysis, it was revealed that the studied conventional RF CVD undergo statistically significant changes in the direction of their increase during adulthood over the past 5 years ($p < 0.05$). It was shown that metabolic syndrome (MS) occurred in every fourth person tested for CF (26.06 %), while the values of cognitive tests were higher in people without MS compared to those who were diagnosed with MS ($p < 0,05$). Smoking had a negative effect on the memory pattern, causing a deterioration in the memorization of words (OR 1,071; 95 % CI 1,012–1,133); ($p = 0.017$). The deterioration of memory, attention and thinking patterns in the presence of workplace stress and low professional status, – important unconventional RF CVD, – has been established ($p < 0.05$). **Conclusion.** In the open population of adolescents and young people (25–44 years old), a statistically significant deterioration of cognitive patterns was found in the presence of the studied conventional and non-conventional RF CVD.

Keywords: adolescents, young age, cognitive impairment, risk factors for cardiovascular diseases, *COMT* gene, *APOE* gene.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The work was carried out within the framework of the budget topic under the State Task № 122031700094-5 and with the financial support of the RFBR grant 19-013-00800 «Long-term dynamics of overweight among young Russians: assessment of the contribution of genetic, behavioral and socio-economic factors to the increase in the prevalence of obesity in Russia».

Correspondence: Sukhanov A.V., e-mail: 25081973@mail.ru

Citation: Sukhanov A.V., Denisova D.V., Pilipenko P.I., Gafarov V.V. Age-dependent associations of risk factors for cardiovascular diseases with the state of cognitive functions. *Atherosclerosis*, 2022; 18 (2): 148–156 [In Russian]. doi: 10. 52727/2078-256X-2022-18-2-148-156

Введение

Актуальность проблемы исследования объясняется высокой распространенностью когнитивных нарушений (КН) в России и в мире. Второй важной медико-социальной проблемой является высокая частота конвенционных факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) во всех странах мира. Такая же ситуация отмечается, в частности, и в популяции населения Западной Сибири. В исследованиях последних лет большое внимание уделяется изучению ФР ССЗ, влияющих на развитие и клиническое течение сосудистых процессов, поражающих головной мозг человека на любом этапе жизненного цикла. Это привело к развитию на стыке специальностей нового направления — кардионеврологии. Ее целью является исследование головного мозга при заболеваниях сердца и нарушениях центральной гемодинамики, а также исследование сердца при различных формах сосудистых поражений мозга. Предметом изучения кардионеврологии служат не только острые церебральные катастрофы, но и хронические процессы, вызывающие поражение мозговых сосудов разного калибра.

Исследования, выполненные К. Yaffe [1] и рядом других авторов, выявили, что отдельные ФР ССЗ могут быть ассоциированы с КН и деменцией. Однако патогенез таких ассоциаций окончательно не выяснен. Показаны статистически значимые связи между КН и гиперхолестеринемией, атеросклерозом, отсутствием физических упражнений и ожирением [2, 3], а также вклад ассоциированных с атеросклерозом патологических процессов, таких как эндотелиальная дисфункция, системное воспаление, микро- и макроэмболия, в развитие ишемическо-гипоксического повреждения головного мозга, нейрональной дисфункции и последующих КН [4]. Проведенный нами ранее анализ выявил сравнительно высокую частоту КН (включая деменции) среди пожилых жителей крупного индустриального центра Западной Сибири (г. Новосибирск), находящихся под наблюдением социальных служб, которая достигала 19,5 % среди клиентов комплексных центров социального обслуживания населения (старше 65 лет), а в психоневрологических интернатах Новосибирской области — 15,5 %. Большинство деменций у этих клиентов носило смешанный характер — васкулярный и нейродегенеративный. При этом полный контакт с окружающим миром сохранялся у большинства этих лиц с деменцией (у 74,1 %) [5]. Частота таких тяжелых когнитивных расстройств могла бы быть существенно ниже при ранней их диагностике

и своевременном выявлении ФР ССЗ, включая метаболический синдром (МС).

Оценка состояния когнитивных функций (КФ) уже в молодом возрасте, не ограничиваясь, как это было ранее, лишь анализом КФ в пожилом и старческом возрасте, представляет собой важную и недостаточно изученную к настоящему времени практическую и научную проблему [5]. В работе [6] выявлена достоверная ассоциация КН с отдельными компонентами МС в г. Новосибирске. Статистически значимыми в логистической регрессионной модели оказались следующие предикторы: концентрация глюкозы сыворотки крови ($p = 0,01$), окружность талии ($p = 0,026$) и бедер ($p < 0,0001$), а также возрастная группа ($p < 0,0001$). Большая роль ФР ССЗ, включая повышенный уровень артериального давления (АД), гипергликемию, избыточную массу тела и ряд других, в генезе КН подтверждается рядом эпидемиологических исследований [7–13]. Важной задачей является и ранняя диагностика КН наиболее доступными методиками в условиях первичного звена здравоохранения и социальной защиты.

Цель исследования — изучить особенности взаимосвязей конвенционных и неконвенционных ФР ССЗ, молекулярно-генетических маркеров с состоянием КФ, объективно-субъективных показателей КФ в открытой популяции у лиц 14–17, 25–44 лет (г. Новосибирск).

Материал и методы

Исследование выполнено на базе поликлиники НИИ терапии и профилактической медицины — филиала ФГБНУ «ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН» (НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН) с одобрения локального этического комитета НИИ терапии и профилактической медицины. Объектом исследования служили случайные репрезентативные выборки населения г. Новосибирска, сформированные в ходе скринингов НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН. В работе использованы материалы одномоментного популяционного обследования подростков (скрининги 2009–2010 и 2019 гг.) и лиц в возрасте 25–44 лет (скрининг 2013–2016 гг.; бюджетная тема № АААА-А17-117112850280-2), давших информированное согласие на участие в исследовании. У всех обследованных в анамнезе отсутствовали психические расстройства. Исследование состояния КФ выполнено у 549 подростков (231 мальчик (42,1 %) и 318 девочек (57,9 %), средний возраст $15,66 \pm 0,9$ года). Также КФ оценивались у 463 мужчин (45,90 %) (средний возраст $35,94 \pm 5,96$ года) и 546 женщин

(54,10 %) (средний возраст $36,17 \pm 5,99$ года). Большинство из них имели среднее специальное (301 человек) и высшее (624 человека) образование. В соответствии с протоколом измерения АД проводили трехкратно аппаратом фирмы Omron M 5-I (Япония) на правой руке в положении сидя после пятиминутного отдыха с интервалами две минуты. Регистрировали среднее значение трех измерений АД. Наряду с измерениями систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) оценивали среднее гемодинамическое давление (СГАД), определяя его расчетным путем:

$$\text{СГАД} = (\text{САД} + 2\text{ДАД})/3.$$

К артериальной гипертонии (АГ) относили САД ≥ 140 мм рт. ст. и ДАД ≥ 90 мм рт. ст. Нормотонзией считали САД < 140 и ДАД < 90 мм рт. ст., изолированной систолической гипертонией – САД ≥ 140 и ДАД < 90 мм рт. ст. [14]. Окружность талии (ОТ) измеряли на середине расстояния между краем нижнего ребра и верхнем гребнем подвздошной кости сантиметровой лентой с точностью до 1 см. Ожирение классифицировали по индексу массы тела (ИМТ) (ВОЗ, 1997). Диагностику МС выполняли в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, 2009) [15]. Проведены антропометрические измерения (рост, вес, с расчетом ИМТ, ОТ и окружности бедер (ОБ), а также рассчитан индекс ОТ/ОБ).

КФ оценивали с помощью корректурной пробы, теста Лурия с запоминанием 10 слов, теста на речевую активность и теста исключения понятий. При изучении внимания в условиях ограниченного по времени скринингового обследования применяли методику корректурной пробы, унифицированную для целей скрининга и содержащую буквенные символы на бланке (рассчитана на заполнение в течение одной минуты). Оценивали количество просмотренных букв, зачеркнутых букв, а также ошибочно зачеркнутых букв (представляющих собой сумму всех пропущенных и неправильно зачеркнутых букв) за одну минуту с последующим вычислением показателей концентрации внимания. Кроме того, корректурная проба служила одним из интерферирующих заданий между непосредственным и отсроченным воспроизведением слов при исследовании памяти в тесте 10 слов по А.Р. Лурия [16, 17]. В ходе работы дополнительно исследовался тест «Интегральный показатель уровня мышления» (АУ), предложенный нами ранее для количественной оценки ранних нарушений стройности и темпа мышления (патент на изобретение RU 2614222, 23.03.2017).

Кровь для биохимических исследований забирали путем венопункции после 12-часового голодания одноразовыми вакутейнерами. Содержание липидов в сыворотке крови определяли на автоанализаторе Konelab (Thermo Fisher Scientific, США) ферментативным методом с использованием стандартных наборов фирмы Bioson (Германия). Концентрация холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) вычислена по формуле Фридвальда, рассчитаны индексы атерогенности (отношение содержания триглицеридов (ТГ) и ХС ЛПВП, общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). Геномную ДНК выделяли из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование rs2464196 *HNFI1A* и rs11212617 *ATM* проводилось с помощью ПЦР в режиме реального времени (зонды TaqMan, Thermo Fisher Scientific) на приборе Step One Plus (Thermo Fisher Scientific) в соответствии с протоколом фирмы-производителя.

Проверку нормальности распределения анализируемых количественных данных выполняли по тесту Колмогорова – Смирнова. Переменные представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения ($M \pm SD$), вычислялись отношение шансов (ОШ) и 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ). Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считались результаты при $p < 0,05$. Связь между различными признаками в исследуемой выборке определялась с помощью корреляционного анализа величиной коэффициента корреляции Спирмена (r).

Результаты и их обсуждение

Выявленные у обследованных КН были представлены преимущественно нейродинамическими нарушениями. При отягощенности по ФР ССЗ чаще, чем в их отсутствие ($p < 0,05$), страдали паттерны внимания и кратковременной памяти (в 16,65 % случаев). При этом в обследованных выборках жителей г. Новосибирска 14–17 и 25–44 лет наблюдались статистически значимые отрицательные ассоциации нейродинамических КФ с ФР ССЗ (частота сердечных сокращений (ЧСС), пульсовое АД, масса тела, ОТ, индексы ОТ/ОБ и Рост/ОТ, а также уровень ТГ сыворотки крови). Анализ процентильных групп по величине АД выявил гендерные различия подростков: в группе ниже 10-го перцентиля более чем в 1,5 раза преобладают девочки (и по САД, и по ДАД – 9,7 против 5,6 %) ($p < 0,05$). И наоборот, в группе выше 90-го перцентиля по САД почти в 3 раза преобладают мальчики (28,1 против 9,4 %) ($p < 0,05$).

Возрастно-половые особенности гемодинамических и антропометрических показателей, а также липидного профиля в обследованной на КФ выборке подростков не противоречили популяционным значениям этих показателей, описанных ранее в работах Д.В. Денисовой и соавт. [16, 17]. Регрессионный анализ выявил статистически значимые ассоциации повышенного уровня АД с нарушением КФ у подростков, в большей степени — с ДАД. Наличие АГ и МС снижало продуктивность выполнения когнитивных тестов ($p < 0,05$) как у лиц в возрасте 14–17 лет, так и в 25–44 года. Проатерогенные конвенционные ФР ССЗ оказывали негативное влияние на паттерны внимания и мышления (среди наиболее значимых — содержание ОХС (ОШ 0,996; 95 % ДИ 0,993–1,000; $p = 0,043$), ХС ЛПНП (ОШ 0,994; 95 % ДИ 0,990–0,998; $p = 0,002$). В этих возрастных группах выявлено негативное влияние повышенного пульсового АД на состояние КФ ($p < 0,05$). Также у подростков обнаружено негативное влияние на состояние КФ такого ФР ССЗ, как курение: медианы показателей теста Лурия с запоминанием 10 слов были больше у подростков, которые никогда не курили, по сравнению с теми, кто курит ежедневно или один раз в неделю. Эта тенденция отмечается как в объединенной группе, так и отдельно по полу — для мальчиков и девочек ($p < 0,05$).

В когортном анализе установлено, что исследуемые конвенционные ФР ССЗ претерпевают статистически значимые изменения в сторону их увеличения при взрослении подростков. Это касается роста показателей АД, массы тела, индекса Кетле II, а также показателей липидного профиля у одних и тех же обследованных лиц, возникших в когорте за истекшие 5 лет ($p < 0,05$). Показано значительное увеличение частоты АГ (САД ≥ 140 и/или ДАД ≥ 90 мм рт. ст.): в 2014 г. она была зарегистрирована лишь у одного человека, а через 5 лет — уже у 18. По абсолютным значениям АД в когорте наблюдался рост показателей: САД в 2014 г. составляло $105,68 \pm 10,77$ мм рт. ст., через 5 лет — $120,0 \pm 14,43$ мм рт. ст. (прирост в среднем на $14,32$ мм рт. ст.), ДАД — соответственно $69,16 \pm 8,07$ и $78,14 \pm 8,93$ мм рт. ст. (прирост $8,98$ мм рт. ст.). В когорте индекс Кетле II увеличился с $20,49 \pm 3,395$ ед. в 2014 г. до $21,59 \pm 4,247$ ед. в 2019 г. (парные корреляции по нему в когорте у одних и тех же обследованных между 2014 и 2019 гг. $0,834$; $p < 0,0001$). Этот рост происходил за счет мужчин, у которых индекс Кетле II в 2014 и 2019 гг. составил $21,594 \pm 4,08$ и $23,47 \pm 5,08$ соответственно, в группе женщин такого повы-

шения за 5 лет не наблюдалось. Увеличилась встречаемость избыточной массы тела (индекс Кетле II $35,0$ – $40,0$), 5 лет назад такая группа отсутствовала. Частота повышенного индекса отношения ОТ/ОБ выросла в когорте в 2 раза (в 2014 г. он был зарегистрирован у трех человек, а в 2019 г. — уже у шести, за счет мужчин). В когорте в 2019 г. выявлена статистически значимая корреляция индекса атерогенности с САД ($\rho = 0,314$; $p < 0,001$) и ДАД ($\rho = 0,270$; $p < 0,005$), а также выраженная связь с ИМТ ($r = 0,662$; $p < 0,0001$), в то время как корреляция с АД в 2014 г. полностью отсутствовала, а с ИМТ была слабой ($\rho = 0,247$; $p < 0,012$). За прошедшие 5 лет число лиц с нарушением толерантности к глюкозе увеличилось более чем в 6 раз (10 человек в 2014 г., 68 человек в 2019 г.), этот рост происходил за счет женщин.

У лиц в возрасте 25–44 лет выявлены корреляционные связи между более высоким уровнем ТГ и худшим выполнением КП ($p < 0,05$). Индекс атерогенности также был связан с худшими показателями выполнения теста Лурия с запоминанием 10 слов ($p < 0,05$). Результаты корреляционного анализа, выполненного отдельно у мужчин и женщин, показали, что у мужчин слабые положительные корреляционные связи отмечались между уровнем ОХС и ХС ЛПНП и общим количеством зачеркнутых букв в бланке корректурной пробы ($\rho = 0,133$; $p = 0,045$ и $\rho = 0,156$; $p = 0,049$ соответственно), в то время как у женщин эти же ассоциации были негативными ($\rho = -0,140$; $p = 0,015$ и $\rho = -0,121$; $p = 0,015$ соответственно). МС встречался у каждого четвертого, протестированного на КФ (26,06 %), — у 148 мужчин (31,96 %) и 115 женщин (21,06 %), при этом значения когнитивных тестов были выше у лиц без МС по сравнению с теми, у кого МС был диагностирован ($p < 0,05$). Также у лиц в возрасте 25–44 лет повышенные уровни САД и пульсового АД ухудшали объективно-субъективные показатели состояния КФ (т.е. чаще встречались жалобы на нарушение памяти, внимания и мышления), независимо от возраста и образования: САД — ОШ 1,043; 95 % ДИ 1,007–1,079; $p = 0,017$, пульсовое АД — ОШ 1,034; 95 % ДИ 1,002–1,066; $p = 0,039$.

В группе лиц, у которых индекс курения был выше 10, обнаружено худшее выполнение ряда когнитивных тестов, а также увеличение значений ряда конвенционных ФР ССЗ (гемодинамических и антропометрических параметров, а также липидного профиля). Курение оказывало негативное влияние на паттерн памяти, вызывая ухудшение запоминания слов (ОШ 1,071; 95 % ДИ 1,012–1,133; $p = 0,017$). Факторами, снижающими риск ухудшения КФ

у лиц 25–44 лет, служило наличие высшего образования (ОШ 2,350; 95 % ДИ 1,442–3,828; $p = 0,001$), женский пол (ОШ 2,068; 95 % ДИ 1,552–2,754; $p < 0,0001$); у этой группы обследованных выявлено умеренное позитивное влияние на паттерны внимания и памяти таких параметров, как ДАД (ОШ 1,016; 95 % ДИ 1,003–1,030; $p = 0,016$), ЧСС (ОШ 1,015; 95 % ДИ 1,003–1,028; $p = 0,018$), уровень ТГ (ОШ 1,002; 95 % ДИ 1,000–1,004; $p = 0,015$) и ХС ЛПВП сыворотки крови (ОШ 1,017; 95 % ДИ 1,005–1,029; $p = 0,005$).

Статистически значимой в отношении состояния КФ оказалась и роль неконвенционных ФР ССЗ – стресса на рабочем месте и профессионального статуса. Среди лиц 25–44 лет, подвергающихся воздействию стресса на рабочем месте, у представителей профессий тяжелого физического труда нарушения паттернов внимания и мышления грубее по сравнению с лицами, работающими в комфортных условиях (как психологических, так и организационных). Так, рабочие по сравнению с руководителями хуже запоминали новую информацию (на 0,735 слова меньше при непосредственном и на 1,096 слова меньше при отсроченном воспроизведении, $p < 0,05$). У них же страдала концентрация внимания (в КП вычеркивали на 4,978 символа меньше по сравнению с руководителями ($p < 0,05$)). Установлено ухудшение словесно-логического мышления среди тех участников исследования, кто полагал, что работа либо «не нравится», либо «совсем не нравится», а также, что ответственность на работе «низкая». У них было определено снижение слухоречевой кратковременной памяти, долговременной памяти, продуктивности запоминания. Отмечено ухудшение внимания среди лиц, испытывающих «незначительную» либо «среднюю» ответственность на рабочем месте. Выявлено статистически значимое различие по паттернам памяти, внимания и мышления между лицами рабочих специальностей и руководящим составом, а также инженерно-техническими работниками (последние значительно лучше справлялись с выполнением когнитивных тестов).

Такие изменения когнитивных паттернов могут объясняться более высоким уровнем когнитивного резерва у руководящего состава и инженерно-технических работников по сравнению с рабочими, а также меньшим влиянием у них профессиональных вредностей. При молекулярно-генетическом тестировании гена *COMT* установлено, что наличие аллеля А (кодирующего метионин), особенно в гомозиготном состоянии, оказывает существенное отрицательное влияние на состояние исполнительных функ-

ций уже у людей молодого возраста, снижая уровень их когнитивного функционирования. Также выявлено, что наличие аллеля Е4 гена *APOE* отрицательно влияет на паттерны внимания и мышления независимо от возраста и пола ($F(1,285) = 4,49$; $p < 0,05$); обнаружена ассоциация артериальной гипертензии с наличием гена *APOE* у женщин молодого возраста, в то время как у мужчин той же возрастной группы эта связь отсутствовала ($p < 0,05$).

Многообразие факторов, оказывающих влияние на развитие организма человека, диктует необходимость формирования комплексного подхода к проблеме исследования возрастных изменений нервной системы, включая изменения КФ. Параметры САД, ДАД, ИМТ и другие в отношении их связи с состоянием КФ у лиц молодого возраста остаются малоизученной областью современной медицины, представляя собой яркий контраст по сравнению с многочисленными исследованиями этих ассоциаций в старших возрастных группах [6]. Однако к настоящему времени можно считать доказанным влияние сосудистых факторов на развитие и утяжеление течения нейродегенеративных процессов [18–21]. Результаты выполненного исследования свидетельствуют о наличии статистически значимых зависимостей между ФР ССЗ и КН уже в молодом возрасте. Это подтверждает тесную связь соматической и психической составляющих в организме человека. Большая социальная, медицинская и экономическая значимость оказания своевременной помощи для выявления когнитивных расстройств у лиц различного возраста сотягощенным соматическим анамнезом и наличием зачастую нескольких взаимно ухудшающих течение друг друга заболеваний обуславливает необходимость разработки и совершенствования комплексных диагностических и профилактических подходов. Эти подходы следует разрабатывать с учетом выявления ФР соматических и психических расстройств в разных возрастных группах, с последующим активным воздействием на них в ходе профилактических мероприятий. Необходимо в числе прочих мер проводить среди населения пропаганду здорового образа жизни с целью осознанного формирования навыков такого образа жизни.

Выводы

1. Наличие АГ и МС снижало продуктивность выполнения когнитивных тестов ($p < 0,05$) у лиц 14–17, 25–44 лет. Проатерогенные конвенционные ФР ССЗ оказывали негативное влияние на паттерны внимания и мышления

(среди наиболее значимых — содержание ОХС (ОШ 0,996; 95 % ДИ 0,993–1,000; $p = 0,043$) и ХС ЛПНП (ОШ 0,994; 95 % ДИ 0,990–0,998; $p = 0,002$). В этих возрастных группах выявлено негативное влияние повышенного пульсового АД на состояние КФ ($p < 0,05$). Курение оказывало негативное влияние на паттерн памяти, вызывая ухудшение запоминания слов (ОШ 1,071; 95 % ДИ 1,012–1,133; $p = 0,017$).

2. У лиц 25–44 лет выявлено умеренное позитивное влияние на паттерны внимания и памяти таких параметров, как ДАД (ОШ 1,016; 95 % ДИ 1,003–1,030; $p = 0,016$), ЧСС (ОШ 1,015; 95 % ДИ 1,003–1,028; $p = 0,018$), уровень ТГ (ОШ 1,002; 95 % ДИ 1,000–1,004; $p = 0,015$) и ХС ЛПВП сыворотки крови (ОШ 1,017; 95 % ДИ 1,005–1,029; $p = 0,005$).

3. У лиц 14–17 лет пятилетняя динамика прироста биологических ФР ССЗ в когорте составила для САД 14,32 мм рт. ст., для ДАД 8,98 мм рт. ст., индекс Кетле II увеличился с $20,49 \pm 3,395$ до $21,59 \pm 4,247$ ед.; значительно выросла и выраженность корреляционной связи (более чем в 2 раза, $p < 0,001$).

4. Среди лиц 25–44 лет, подвергающихся воздействию стресса на рабочем месте, у представителей профессий тяжелого физического труда нарушения паттернов внимания и мышления грубее по сравнению с лицами, работающими в комфортных условиях (как психологических, так и организационных). Так, рабочие по сравнению с руководителями хуже запоминали новую информацию (на 0,735 слова меньше при непосредственном и на 1,096 слова меньше при отсроченном воспроизведении, $p < 0,05$). У них же страдала концентрация внимания (в КП вычеркивали на 4,978 символа меньше по сравнению с руководителями, $p < 0,05$).

5. Факторами, снижающими риск снижения КФ у лиц 25–44 лет, служили наличие высшего образования (ОШ 2,350; 95 % ДИ 1,442–3,828; $p = 0,001$) и женский пол (ОШ 2,068; 95 % ДИ 1,552–2,754; $p < 0,0001$).

6. Повышенные уровни САД и пульсового АД ухудшали объективно-субъективные показатели состояния КФ (жалобы на нарушение памяти, внимания и мышления), независимо от возраста и образования: САД — ОШ 1,043; 95 % ДИ 1,007–1,079; $p = 0,017$, пульсовое АД — ОШ 1,034; 95 % ДИ 1,002–1,066; $p = 0,039$.

7. Наличие аллеля E4 гена APOE оказывало отрицательное влияние на паттерны внимания и мышления независимо от возраста и пола ($F(1,285) = 4,49$; $p < 0,05$); наличие аллеля A гена COMT — только у лиц 25–44 лет.

8. Выявленные КН представлены преимущественно нейродинамическими нарушениями.

При отягощенности по ФР ССЗ чаще, чем в их отсутствие ($p < 0,05$), страдали паттерны внимания и кратковременной памяти (в 16,65 % случаев).

Список литературы / References

1. Yaffe K. Metabolic syndrome and cognitive disorders: is the sum greater than its parts? *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, 2007; 21 (2): 167–171.
2. Iadecola C., Duering M., Hachinski V. et al. Vascular cognitive impairment and dementia: JACC scientific expert panel. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2019; 73 (25): 3326–3344.
3. Ngandu T., Lehtisalo J., Solomon A. et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people [FINGER]: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2015; 385 (9984): 2255–2263.
4. Daulatzai M.A. Cerebral hypoperfusion and glucose hypometabolism: Key pathophysiological modulators promote neurodegeneration, cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *J. Neurosci. Res.*, 2017; 95 (4): 943–972.
5. Суханов А.В., Страхова Н.М., Шураева Г.А. Частота атеросклероз-ассоциированных кардиоваскулярных факторов риска среди клиентов психоневрологических интернатов и центров социального обслуживания Новосибирской области. *Атеросклероз*, 2018; 14 (1): 32–37. [Sukhanov A.V., Strakhova N.M., Shuraeva G.A. The frequency of atherosclerosis-associated cardiovascular risk factors among clients of neuropsychiatric boarding schools and social service centers of the Novosibirsk region. *Atherosclerosis (Novosibirsk)*, 2018; 14 (1): 32–37. (In Russ.)].
6. Суханов А.В., Диптан А.В., Качалова Г.А., Шураева Г.А. Метаболический синдром — фактор риска когнитивных нарушений у пожилых участников групп здоровья. *Успехи геронтологии*, 2018; 31 (3): 423–427. [Sukhanov A.V., Diptan A.V., Kachalova G.A., Shuraeva G.A. Metabolic syndrome is a risk factor for cognitive impairment in elderly participants of health groups. *Atherosclerosis (Novosibirsk)*, 2018; 31 (3): 423–427. (In Russ.)].
7. Lezak M.D. Neuropsychology assessment. N.Y.: University Press, 1983. 768 p.
8. Skoog I., Lernfelt B., Landahl S. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*, 1996; 347 (9009): 1141–1145.
9. Peasey A., Bobak M., Kubinova R. et al. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: rationale and design of the HAPIEE study. *BMC Public Health*, 2006; 18: 255.
10. Зуева И.Б., Моносова К.И., Санец Е.Л. и др. Когнитивные функции у пациентов с метаболическим синдромом. Уч. зап. СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, 2012; 19 (4): 80–83. [Zueva I.B., Monosova K.I., Sanets E.L. i dr. Cognitive functions in patients with metabolic syndrome. *Scientific notes of the St. Petersburg State Medical University named*

- after Academician I.P. Pavlov, 2012; 19 (4): 80–83. (In Russ.).
11. Ford E., Giles W., Dietz W. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. *JAMA*, 2002; 287 (3): 356–359.
12. Шишкин С.В., Мустафина С.В., Малютин С.К., Бобак М., Симонова Г.И., Щербакова Л.В., Рагино Ю.И., Воевода М.И. Метаболический синдром и когнитивная функция в популяции Новосибирска среднего и старшего возраста. *Атеросклероз*, 2015; 11 (3): 29–34. [Shishkin S.V., Mustafina S.V., Malyutina S.K., Bobak M., Simonova G.I., Shcherbakova L.V., Ragino Yu.I., Voevoda M.I. Metabolic syndrome and cognitive function in the middle-aged and older Novosibirsk population. *Atherosclerosis (Novosibirsk)*, 2015; 11 (3): 29–34. (In Russ.).]
13. Dik M.G., Jonker C., Comijs H.C. et al. Contribution of metabolic syndrome components to cognition in older individuals. *Diabetes Care*, 2007; 30 (10): 2655–2660. doi: 10.2337/dc06-1190
14. Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) и Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ, ESH). Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией. *Рос. кардиол. журн.*, 2018; (12): 143–228. [Recommendations for the treatment of patients with arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*, 2018; (12): 143–228. (In Russ.).]
15. Симонова Г.И., Мустафина С.В., Печенкина Е.А. Распространенность метаболического синдрома в Сибири: популяционное исследование в г. Новосибирске. *Сиб. науч. мед. журн.*, 2011; 31 (5): 100–106. [Simonova G.I., Mustafina S.V., Pechenkina E.A. Prevalence of metabolic syndrome in Siberia: a population study in Novosibirsk. *Siberian Scientific Medical Journal*, 2011; 31 (5): 100–106. (In Russ.).]
16. Суханов А.В., Денисова Д.В., Рагино Ю.И. Исследование ассоциаций липидных фракций с показателями непосредственного и отсроченного воспроизведения вербальной информации. *Атеросклероз*, 2014; 10 (3): 55–60. [Sukhanov A.V., Denisova D.V., Ragino Yu.I. Study of associations of lipid fractions with indicators of direct and delayed reproduction of verbal information. *Atherosclerosis (Novosibirsk)*, 2014; 10 (3): 55–60. (In Russ.).]
17. Суханов А.В., Денисова Д.В., Рагино Ю.И. Исследование ассоциаций липидных фракций с уровнем внимания. *Атеросклероз*, 2014; 10 (4): 49–56. [Sukhanov A.V., Denisova D.V., Ragino Yu.I. Study of associations of lipid fractions with the level of attention. *Atherosclerosis (Novosibirsk)*, 2014; 10 (4): 49–56. (In Russ.).]
18. Левин О.С., Трусова Н.А. Сосудистые факторы риска болезни Альцгеймера. *Журн. неврологии и психиатрии им. Корсакова*, 2013; 113 (7): 3–12. [Levin O.S., Trusova N.A. Vascular risk factors for Alzheimer's disease. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*, 2013; 113 (7): 3–12. (In Russ.).]
19. Шишкова В.Н. Особенности развития неврологических осложнений у пациентов с метаболическим синдромом: возможность коррекции и профилактики. *Терапевт. арх.*, 2015; 87 (1): 109–114. [Shishkova V.N. Features of the development of neurological complications in patients with metabolic syndrome: the possibility of correction and prevention. *Therapeutic Archive*, 2015; 87 (1): 109–114. (In Russ.).]
20. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин И.В. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 352. [Suslina Z.A., Varakin Yu.Ya., Vereshchagin I.V. Vascular diseases of the brain: Epidemiology. Basics of prevention. M.: MEDpress-inform, 2009. 352. (In Russ.).]
21. Шишкова В.Н. Когнитивные нарушения как универсальный клинический синдром в практике терапевта. *Терапевт. арх.*, 2014; 86 (11): 128–134. [Shishkova V.N. Cognitive impairment as a universal clinical syndrome in the practice of a therapist. *Therapeutic Archive*, 2014; 86 (11): 128–134. (In Russ.).]

Информация об авторах:

Андрей Владимирович Суханов, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-1407-269X

Диана Вахтанговна Денисова, д-р мед. наук, главный научный сотрудник лаборатории профилактической медицины, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-2470-2133

Павел Иванович Пилипенко, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой клинической неврологии и нейрогерiatrics, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-2168-9911

Валерий Васильевич Гафаров, д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-5701-7856

Information about the authors:

Andrey V. Sukhanov, candidate of medical sciences, senior researcher at the laboratory of psychological and sociological problems of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-1407-269X

Diana V. Denisova, doctor of medical sciences, leading researcher at the laboratory of preventive medicine, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-2470-2133

Pavel I. Pilipenko, doctor of medical sciences, professor, head of the department of clinical neurology and neurogeriatrics, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-2168-9911

Valery V. Gafarov, doctor of medical sciences, professor, head of the laboratory of psychological and sociological problems of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-5701-7856

Статья поступила 07.06.2022

После доработки 19.06.2022

Принята к печати 23.06.2022

Received 07.06.2022

Revision received 19.06.2022

Accepted 23.06.2022

