

АТЕРОСКЛЕРОЗ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



В НОМЕРЕ

- Ассоциация полиморфизма rs662799 с развитием острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов с сердечно-сосудистой патологией
- Влияние липопротеинов плазмы крови на гидроксирование бензо[а]пирена в микросомах печени крыс
- Стереотипы пищевого поведения и факторы риска кардиоваскулярной патологии у жителей крупного промышленного региона Сибири
- Возможности метода диэлектрофореза эритроцитов в дифференцировании жировой болезни печени алкогольного и неалкогольного генеза у мужчин
- Оценка ассоциаций когнитивных жалоб с повышенным уровнем артериального давления у женщин молодого и среднего возраста в новосибирской популяции
- Диагностическая ценность капилляроскопии при выборе тактики лечения пациентов с окклюзией берцовых артерий
- Ассоциации избыточной массы тела, социально-экономических факторов и физической активности в популяции лиц молодого возраста (25–35 лет) г. Новосибирска
- Анализ ассоциации rs9536314 гена *KL* с антропометрическими и биохимическими показателями у мужчин г. Новосибирска (Западная Сибирь)
- Атеросклероз спонтанный и прогрессирующий – есть ли разница?
- Липиды, печень и поджелудочная железа на перекрестке эпидемий метаболического синдрома и ожирения
- Патогенетические механизмы развития атеросклероза у спортсменов

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Научно - практический журнал

2020

Основан в 2004 г.

Том 16

№ 4

НОВОСИБИРСК
ИЗДАТЕЛЬСТВО СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
2020

«АТЕРОСКЛЕРОЗ»

научно-практический журнал

Основан в 2004 г.

УЧРЕДИТЕЛЬ ЖУРНАЛА

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»

ИЗДАТЕЛЬ

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» (НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН)

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1
НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН

Тел.: (383) 373-10-74; 211-75-08

Тел.-факс: (383) 264-25-16

E-mail: aterosclerоз@gmail.com

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций за серийей ПИ № ФС77-75466 от 5 апреля 2019 г.

Периодичность: 4 раза в год

Журнал включен в перечень ведущих рецензируемых научных изданий и журналов, рекомендуемых ВАК для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет рекламодатель

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции

Подписаться на журнал можно по Объединенному каталогу «Пресса России» и Подписному каталогу «Урал-Пресс»-11223, или в отделе маркетинга Издательства СО РАН, справки по тел. (383)330-17-58

Редактор *И.А. Абрамова*

Художественный редактор *Е.В. Сентябова*

Оператор электронной верстки *И.В. Мелехов*

Подписано в печать 27.01.2021.

Выход в свет 29.01.2021. Формат 60×84/8.

Уч.-изд. л. 9,6. Усл. печ. л. 10,7. Тираж 1500 экз.

Заказ № 9. Цена свободная. 16+

Издательство СО РАН
630090, Новосибирск, Морской просп., 2

E-mail: psb@sibran.ru

Тел.: (383)330-80-50

Отпечатано в Издательстве СО РАН
Интернет-магазин Издательства СО РАН
<http://www.sibran.ru>

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор:

Ю.П. Никитин — академик РАН, д.м.н., профессор (Новосибирск)

Заместители главного редактора:

В.В. Кухарчук — чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва)

Ю.И. Рагино — чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Новосибирск)

Ответственный секретарь:

Д.В. Денисова — д.м.н. (Новосибирск)

ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

М.И. Воевода — академик РАН, д.м.н., профессор (Новосибирск)

В.В. Гафаров — д.м.н., профессор (Новосибирск)

М.В. Ежов — д.м.н., профессор (Москва)

Е.В. Каиштанова — д.м.н., доцент (Новосибирск)

Н.Г. Колосова — д.б.н. (Новосибирск)

И.И. Логвиненко — д.м.н., профессор (Новосибирск)

В.М. Максимов — д.м.н., профессор (Новосибирск)

С.К. Малютина — д.м.н., профессор (Новосибирск)

А.Л. Маркель — д.б.н., профессор (Новосибирск)

Е.Б. Меньщикова — д.м.н. (Новосибирск)

С.В. Мустафина — д.м.н. (Новосибирск)

К.Ю. Николаев — д.м.н., профессор (Новосибирск)

А.Н. Рябиков — д.м.н., профессор (Новосибирск)

Г.И. Симонова — д.м.н., профессор (Новосибирск)

А.М. Чернявский — д.м.н., профессор (Новосибирск)

О.В. Цыганкова — д.м.н., профессор (Новосибирск)

Д.А. Яхонтов — д.м.н., профессор (Новосибирск)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

О.Л. Барбараш — чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Кемерово)

Ю.В. Белов — академик РАН, д.м.н., профессор (Москва)

С.А. Бойцов — чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва)

В.В. Власов — академик РАН (Новосибирск)

В.С. Гуревич — д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

А.Д. Денисенко — д.м.н. (Санкт-Петербург)

Р.С. Карпов — академик РАН, д.м.н., профессор (Томск)

В.В. Каишталов — д.м.н., доцент (Кемерово)

А.В. Кочетов — чл.-корр. РАН, д.б.н., профессор (Новосибирск)

Р.Г. Оганов — академик РАН, д.м.н., профессор (Москва)

С.Н. Покровский — д.б.н., профессор (Москва)

С.В. Попов — академик РАН, д.м.н., профессор (Томск)

В.П. Пузырев — академик РАН, д.м.н., профессор (Томск)

А.Н. Романова — д.м.н. (Якутск, Республика Саха (Якутия))

И.В. Сергеев — д.м.н., профессор (Москва)

А.В. Сусеков — д.м.н., профессор (Москва)

В.А. Ткачук — академик РАН, д.б.н., профессор (Москва)

С.В. Шалаев — д.м.н., профессор (Тюмень)

Е.В. Шляхто — академик РАН, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

К.Б. Абдалиев — д.м.н., профессор (Алматы, Казахстан)

Ж.И. Ашимов — д.м.н. (Бишкек, Киргизия)

М. Бобак — профессор (Лондон, Великобритания)

Э.Д. Джишамбаев — д.м.н. (Бишкек, Киргизия)

А.Л. Катанано — профессор (Милан, Италия)

К. Кууласма — профессор (Хельсинки, Финляндия)

М. Мармот — профессор (Лондон, Великобритания)

Э.М. Миррахимов — профессор (Бишкек, Киргизия)

П. Пушка — профессор (Хельсинки, Финляндия)

С. Санс — профессор (Барселона, Испания)

Ян А. Стассен — профессор (Лёвен, Бельгия)

Я. Туомилехто — профессор (Хельсинки, Финляндия)

В.Л. Фейгин — д.м.н., профессор (Окленд, Новая Зеландия)

Дж. Чепмен — профессор (Париж, Франция)

Свен Эббесон — профессор (Фэрбенкс, США)

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Основан в 2004 г.

Выходит 4 раза в год

2020

Научно-практический журнал

Том 16, № 4

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Никулин Д.А., Чернова А.А., Никулина С.Ю., Келеменова А.Н., Максимов В.Н.**
Ассоциация полиморфизма rs662799 с развитием острого нарушения
мозгового кровообращения у пациентов с сердечно-сосудистой патологией 5
- Поляков Л.М., Князев Р.А., Трифонова Н.В., Котова М.В., Соловьёва Е.И., Рябченко А.В.**
Влияние липопротеинов плазмы крови
на гидроксирование бензо[а]пирена в микросомах печени крыс..... 13
- Цыганкова Д.П., Баздырев Е.Д., Индукаева Е.В., Артамонова Г.В., Барбараш О.Л.**
Стереотипы пищевого поведения и факторы риска кардиоваскулярной патологии
у жителей крупного промышленного региона Сибири 18
- Кручинина М.В., Паруликова М.В., Курилович С.А., Громов А.А., Генералов В.М.,
Кручинин В.Н., Рыхлицкий С.В., Шестов А.А.**
Возможности метода диэлектрофореза эритроцитов в дифференцировании
жировой болезни печени алкогольного и неалкогольного генеза у мужчин 27
- Суханов А.В., Дума С.Н., Гафаров В.В., Денисова Д.В.**
Оценка ассоциаций когнитивных жалоб с повышенным уровнем
артериального давления у женщин молодого и среднего возраста
в новосибирской популяции 43
- Лысов Н.А., Прибытков Д.Л., Супильников А.А.**
Диагностическая ценность капилляроскопии
при выборе тактики лечения пациентов с окклюзией берцовых артерий 49
- Денисова Д.В., Батлук Т.И., Щербакова Л.В., Беляевская Е.А.**
Ассоциации избыточной массы тела,
социально-экономических факторов и физической активности
в популяции лиц молодого возраста (25–35 лет) г. Новосибирска 54
- Тимошенко О.В., Семаев С.Е., Иваношук Д.Е., Стахнёва Е.М., Никитин Ю.П.,
Шахтшнейдер Е.В., Рагино Ю.И.**
Анализ ассоциации rs9536314 гена *KL* с антропометрическими
и биохимическими показателями у мужчин г. Новосибирска (Западная Сибирь) 61

ОБЗОРЫ

- Ложкина Н.Г., Пархоменко О.М.**
Атеросклероз спонтанный и прогрессирующий — есть ли разница? 70
- Ефимова О.В., Григорьева И.Н., Тов Н.Л., Суворова Т.С., Непомнящих Д.Л., Романова Т.И.**
Липиды, печень и поджелудочная железа
на перекрестке эпидемий метаболического синдрома и ожирения 77
- Пушкина Я.А., Сычев И.В., Гончарова Л.Н., Сергутова Н.П., Шепелева О.И.**
Патогенетические механизмы развития атеросклероза у спортсменов 85

© НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, 2020

© Оформление. Издательство СО РАН, 2020

НОВОСИБИРСК
ИЗДАТЕЛЬСТВО СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

ATEROSCLEROZ

Since 2004

4 issues per year

2020

Research and Practical Journal

Volume 16, No. 4

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

- Nikulin D.A., Chernova A.A., Nikulina S.Yu., Kelemenova A.N., Maksimov V.N.**
Association of rs662799 polymorphism with the development
of acute cerebrovascular accident in patients with cardiovascular pathology..... 5
- Polyakov L.M., Knyazev R.A., Trifonova N.V., Kotova M.V., Solovyova E.I., Ryabchenko A.V.**
Effect of blood plasma lipoproteins
on hydroxylation of benzo[a]pyrene in liver microsomes of rats 13
- Tsygankova D.P., Bazdyrev E.D., Indukaeva E.V., Artamonova G.V., Barbarash O.L.**
Stereotypes of eating behavior and risk factors for cardiovascular disease
in residents of a large industrial region of Siberia 18
- Kruchinina M.V., Parulikova M.V., Kurilovich S.A., Gromov A.A., Generalov V.M.,
Kruchinin V.N., Rykhlytsky S.V., Shestov A.A.**
Possibilities of the method of dielectrophoresis of erythrocytes
in distinction of patients with fatty liver disease of alcoholic and non-alcoholic genesis..... 27
- Sukhanov A.V., Duma S.N., Gafarov V.V., Denisova D.V.**
Assessment of associations of cognitive complaints
with increased blood pressure levels in young and middle-aged women
in Novosibirsk population..... 43
- Lysov N.A., Pribytkov D.L., Supilnikov A.A.**
Diagnostic value of capillaroscopy when choosing treatment tactics
for patients with tibial artery occlusion 49
- Denisova D.V., Batluk T.I., Shcherbakova L.V., Belyaevskaya E.A.**
Associations of excess body weight, socio-economic factors
and physical activity in the young age population (25–35 years old)
in Novosibirsk 54
- Timoshchenko O.V., Semaev S.E., Ivanoshchuk D.E., Stakhneva E.M., Nikitin Yu.P.,
Shakhtshneider E.V., Ragino Yu.I.**
Analysis of association of rs9536314 of the *KL* gene
with anthropometric and biochemical indicators
in men of Novosibirsk (West Siberia) 61

REVIEWS

- Lozhkina N.G., Parkhomenko O.M.**
Spontaneous and progressive atherosclerosis – is there a difference? 70
- Efimova O.V., Grigor'eva I.N., Tov N.L., Suvorova T.S., Nepomnyashchikh D.L., Romanova T.I.**
Lipids, liver and pancreas at the crossroads
of metabolic syndrome and obesity epidemics 77
- Pushkina Ya.A., Sychev I.V., Goncharova L.N., Sergutova N.P., Shepeleva O.I.**
Pathogenetic mechanisms of atherosclerosis development in athletes 85

NOVOSIBIRSK
PUBLISHING HOUSE OF THE SIBERIAN BRANCH
OF THE RUSSIAN ACADEMY OF SCIENCES

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

DOI 10.15372/ATER20200401

**АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА rs662799 С РАЗВИТИЕМ ОСТРОГО НАРУШЕНИЯ
МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ
С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

Д.А. Никулин¹, А.А. Чернова¹, С.Ю. Никулина¹, А.Н. Келеменева¹, В.Н. Максимов^{1,2}

¹*ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет Минздрава России
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1*

²*НИИ терапии и профилактической медицины –
филиал ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

Цель исследования – изучить ассоциацию полиморфизма rs662799 с возникновением острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и факторами риска их развития. **Материал и методы.** Материал исследования представлен 260 больными стационара с ОНМК (157 мужчин и 103 женщины, возраст 57,0 [51,0–62,0] года (медиана [95%-й доверительный интервал]) и 272 пациентами контрольной группы (170 мужчин и 102 женщины, возраст 55,0 [51,0–62,0] года). Всем пациентам основной группы наряду с рутинными методами обследования проводился анализ свертывающей системы крови, из инструментальных методов исследования – электрокардиография, эхокардиоскопия, ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниальных брахиоцефальных артерий, суточное мониторирование артериального давления и сердечного ритма, компьютерная томография головного мозга. У пациентов основной группы коморбидная патология была представлена следующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и факторами риска: артериальная гипертензия, пароксизмальные наджелудочковые тахикардии, дислипидемия, атеросклероз брахиоцефальных артерий, нарушения системы гемостаза. Контрольная группа исследовалась в рамках международного проекта HAPIEE. **Результаты.** Во всех анализируемых группах и подгруппах пациентов установлена ассоциация между редким аллелем G и повышенным риском ОНМК. Генотип GG показал значимые ассоциации с ОНМК в основной группе пациентов, в подгруппе мужчин и в подгруппе лиц с АГ. **Заключение.** Генотип AG и аллель G rs662799 повышают риск развития ОНМК вне зависимости от предшествующей сердечно-сосудистой патологии и факторов риска, в том числе у больных с артериальной гипертензией, наджелудочковыми тахикардиями, атеросклерозом брахиоцефальных артерий, нарушением липидного обмена и системы гемостаза.

Ключевые слова: ОНМК, ишемический инсульт, наджелудочковая тахикардия, артериальная гипертензия, дислипидемия, атеросклероз, гемостаз, rs662799.

Никулин Дмитрий Александрович – канд. мед. наук, ассистент кафедры физической и реабилитационной медицины с курсом ПО

Чернова Анна Александровна – д-р мед. наук, проф. кафедры факультетской терапии с курсом ПО, e-mail: dol-ii@mail.ru

Никулина Светлана Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой факультетской терапии с курсом ПО, e-mail: nicoulina@mail.ru

Келеменева Алина Николаевна – студент 6-го курса, e-mail: alishka-kelemenewa@mail.ru

Максимов Владимир Николаевич – д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, e-mail: medik11@mail.ru

Однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) rs662799 (–1131T>C) расположен в промоторе гена *APOA5* на длинном плече 11-й хромосомы (11q23.3). Белок, кодируемый этим геном, представляет собой аполипопротеин A5, который играет важную роль в регулировании уровня триглицеридов в плазме крови. В 2011 г. опубликованы результаты итальянского национального исследования раннего инфаркта миокарда (ИМ), в котором изучена связь между ранним началом ИМ, содержанием липидов и 20 однонуклеотидными полиморфизмами в кандидатных генах у 1864 пациентов с первым ИМ в возрасте до 45 лет и у 1864 лиц контрольной группы. ОНП *APOA5*-1131T>C (rs662799) показал статистически значимую связь с риском раннего ИМ ($p = 6,7 \times 10^{-5}$) независимо от уровня триглицеридов плазмы. В контрольной группе *APOA5*-1131T>C достоверно ассоциировался с повышенным содержанием триглицеридов в плазме крови ($p = 0,001$) [1].

В качестве фактора риска ишемической болезни сердца (ИБС) исследован полиморфизм промотора –1131T>C (rs662799) гена *APOA5*. Авторы сравнили риск заболевания ИБС при генетически обусловленном увеличении концентрации триглицеридов (20842 пациента с ИБС, 35206 лиц контрольной группы). Более высокая концентрация триглицеридов зафиксирована у пациентов с ИБС. Полиморфизм –1131T>C связан с возрастанием концентрации липопротеинов очень низкой плотности ($p = 9,3 \times 10^{-8}$) и уменьшением содержания липопротеинов высокой плотности ($p = 7,0 \times 10^{-5}$) – факторами, которые могут опосредовать эффекты триглицеридов в развитии ИБС [2].

Полиморфизм –1131T>C (rs662799) гена *APOA5* также исследован у 520 жителей Южной Индии: 250 пациентов с ИБС, отягощенной ($n = 160$) и не отягощенной сахарным диабетом (СД) 2 типа ($n = 90$), 150 пациентов с СД 2 типа без ИБС и 120 здоровых людей. Генотип *APOA5*-1131CC и аллель C статистически значимо чаще наблюдались у больных с ИБС и сопутствующим СД 2 типа, чем у пациентов с ИБС без СД и здоровых лиц контрольной группы ($p = 0,012$; отношение шансов (ОШ) 1,71; 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 1,0–2,67). Авторы приходят к выводу, что полиморфизм rs662799 может использоваться в качестве маркера риска развития ИБС у пациентов с СД 2 типа южноиндийской популяции [3].

Связь полиморфизма rs662799 с ИБС установлена в популяции Китая. В исследовании приняли участие 355 пациентов с ИБС и 355 человек в качестве контроля. rs662799 был ассо-

циирован с ИБС в доминантной модели. Кроме того, аллели варианта C rs662799 коррелировали с повышенным уровнем триглицеридов в плазме крови у больных ИБС ($p < 0,05$) [4]. В другом исследовании лиц китайской популяции подтверждена ассоциация ОНП rs662799 с ИБС (435 пациентов с ИБС и 196 здоровых людей, ОШ 1,374; $p = 0,03$) [5]. Генотипирование 48 ОНП в 22 локусах выполнено у 4990 лиц из общей популяции жителей Японии, 1347 пациентов с ИБС и 1337 человек контрольной группы. Наиболее сильная ассоциация наблюдалась между *APOA5* rs662799 и уровнем триглицеридов ($p = 5,8 \times 10^{-5}$), доказана ассоциация *APOA5* rs662799 ($p = 0,0014$) с ИБС [6]. Исследование полиморфизма rs662799 у жителей Пакистана (384 человека) показало, что редкий аллель G rs662799 гена *APOA5* связан с более высоким уровнем триглицеридов ($p = 0,03$) и совместно с другими полиморфизмами гена *APOA5* коррелирует с риском развития ИМ ($p = 0,001$) [7]. Еще одно исследование среди лиц китайской популяции подтвердило ассоциацию ОНП rs662799 с ИБС (435 пациентов с ИБС и 196 здоровых человек, ОШ = 1,374, $p = 0,03$) [5].

Так как основной причиной возникновения острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) является атеросклероз, заболевание может быть ассоциировано с генетически обусловленным повышением содержания триглицеридов. В популяции Турции выполнен анализ, в который вошли данные 272 пациентов с ишемическим инсультом и 123 человек контрольной группы. Среди носителей аллеля –1131C rs662799 гена *APOA5*, страдающих гипертонической болезнью, диабетом или ожирением, наблюдалась тенденция к увеличению частоты ишемического инсульта по сравнению с лицами, у которых данный аллель не обнаружен [8].

В исследовании «случай–контроль» приняли участие 812 жителей Северного Китая с ишемическим инсультом и 844 человека контрольной группы; согласно многомерному логистическому анализу, генотипы *APOA5* rs662799 AG/GG были связаны с повышенным риском ишемического инсульта (ИИ) [9, 10]. В то же время по данным R. Xiao et al. аллель G ассоциирован с пониженным риском ИИ [11]. Yue Y.H. et al. нашли ассоциацию rs662799 с ИИ только в рамках полигенной модели [12], однако авторы мета-анализа [13] пришли к выводу о повышении риска ИИ у носителей генотипа GG. Возможно, различия в оценках ассоциации rs662799 с ИИ связаны с недостаточной однородностью исследуемых групп, так в работе Hsu L.C. et al. ассоциация аллеля G и генотипов AG и GG под-

тверждена только в подгруппе ИИ, которая включала пациентов с окклюзией малых сосудов, в то время как в подгруппе ИИ с атеросклерозом больших артерий достоверных результатов не получено [14].

Таким образом, большинство работ подтверждает ассоциацию полиморфизма rs662799 гена *APOL5* с развитием ИБС, в то время как результаты исследований его роли в развитии ОНМК противоречивы. В работе, подтвердившей связь rs662799 с ИИ, не учитывались сердечно-сосудистые заболевания, имевшиеся у пациентов до развития ОНМК. Кроме того, в литературе нет сведений об ассоциации rs662799 с ОНМК у представителей популяции Восточной Сибири.

Цель исследования — изучить ассоциацию полиморфизма rs662799 с возникновением ОНМК у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и факторами риска их развития.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материал исследования представлен 260 больными стационара с ОНМК в возрасте от 32 до 69 лет (57,0 [51,0–62,0] года, медиана [95%-й доверительный интервал (95 % ДИ)]). В качестве группы сравнения обследованы 272 пациента в возрасте от 37 до 68 лет (55,0; [51,0–62,0] года), это контрольная группа нашего исследования. Среди пациентов основной группы было 157 мужчин (возраст 56,5 [51,0–62,0] года) и 103 женщины (возраст 57,0 [51,0–62,0] года). Контрольная группа включала 170 мужчин (возраст 55,0 [51,0–62,0] года) и 102 женщины (возраст 55,0 [51,0–62,0] года).

Пациенты основной группы находились на стационарном лечении в КГБУЗ Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона г. Красноярск. Их обследование включало сбор жалоб и анамнеза, клинический осмотр, компьютерную томографию головного мозга, электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиоскопию, ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниальных брахиоцефальных артерий (БЦА), суточное мониторирование артериального давления и сердечного ритма, анализ свертывающей системы крови. Клинико-инструментальное обследование пациентов основной группы было направлено на верификацию диагноза, выявление сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и факторов риска развития ОНМК.

У 199 пациентов (123 мужчины и 76 женщин) основной группы наблюдался ишемический инсульт, у 51 человека (28 мужчин и 23 женщины) диагностирован геморрагический инсульт, у

10 больных (6 мужчин и 4 женщины) выявлен смешанный тип ОНМК. Из 260 пациентов у 19 (13 мужчин и 6 женщин) имел место повторный ОНМК. Никто из обследованных не имел клинических, анамнестических и инструментальных данных, свидетельствующих о наличии ИБС. Наиболее часто встречающейся сердечно-сосудистой патологией, предшествующей ОНМК, была артериальная гипертензия (АГ) (249 человек, из них 153 мужчины и 96 женщин). Нарушения сердечного ритма (НРС) по типу пароксизмальных наджелудочковых тахикардий, в том числе фибрилляции предсердий, выявлены у 31 пациента (20 мужчин и 11 женщин). Среди факторов риска ОНМК наблюдались дислипидемия (159 человек, из них 95 мужчин и 64 женщины), атеросклероз БЦА (160 больных, из них 94 мужчины и 66 женщин), нарушения системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции (90 пациентов, из них 53 мужчины и 37 женщин), 28 обследованных (19 мужчин и 9 женщин) имели отягощенный наследственный анамнез по ОНМК.

Контрольная группа представлена популяционной выборкой жителей г. Новосибирска, обследованных в рамках Международного проекта HAPIEE [6] и скрининга молодого населения г. Новосибирска, выполненного в 2013–2017 гг. Обследование лиц контрольной группы включало анкетирование (социально-экономические условия жизни, хронические заболевания, уровень физической активности, состояние психического здоровья), антропометрию (рост, масса тела, окружность талии, окружность бедер), опрос о курении, потреблении алкоголя (частота и типичная доза), измерение артериального давления, оценку липидного профиля, опрос на выявление стенокардии напряжения (Rose), ЭКГ покоя в 12 отведениях, исследование респираторных и когнитивных функций. АГ имела место у 177 пациентов (98 мужчин и 79 женщин), другие сердечно-сосудистые заболевания и факторы риска их развития на момент обследования в контрольной группе отсутствовали.

Молекулярно-генетическое исследование проводили в НИИ терапии и профилактической медицины — филиале ФГБНУ «ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН» (г. Новосибирск). Геномную ДНК выделяли из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Полиморфизм rs662799 тестировали с помощью ПЦР в реальном времени в соответствии с протоколом фирмы-производителя (зонды TaqMan, Applied Biosystems, США) на приборе StepOnePlus.

При проведении статистического анализа полученного материала использовался типовой порядок проведения статистических процедур,

при этом способы статистической обработки были использованы в соответствии с характером учетных признаков и числа групп сравнения. Точный критерий Фишера применялся в том случае, когда желаемые частоты имели значение менее 5. Относительный риск вероятности заболевания по конкретному аллелю или генотипу рассчитывался как ОШ. Показатель критического уровня значимости (p) при проведении проверки статистических гипотез обозначался равным 0,05 [15, 16].

Соответствие распределения наблюдаемых частот генотипов исследуемых генов, теоретически ожидаемого по равновесию Харди–Вайнберга, проверяли с использованием критерия χ^2 . Вычисления проводили с помощью калькулятора для расчета статистики в исследованиях «случай–контроль» на сайте: <https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg/>

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты анализа частот генотипов и аллелей ОНП rs662799 (A>G) среди пациентов с ОНМК и лиц контрольной группы представлены в таблице. Установлено статистически значимое преобладание редкого генотипа GG и аллеля G у пациентов с ОНМК по сравнению с контрольной группой. Кроме того, обнаружено,

что среди пациентов с ОНМК число носителей распространенного генотипа AA и аллеля A статистически значимо меньше, а гетерозиготного генотипа AG — больше, чем среди лиц контрольной группы (см. таблицу).

В подгруппе мужчин с ОНМК статистически значимо реже встречался распространенный генотип AA (59,9 %), чем среди мужчин группы контроля (82,9 %; $p = 0,000$; ОШ 3,26; 95 % ДИ 1,95–5,46). Генотип AG достоверно преобладал у мужчин в подгруппе с ОНМК (33,6 %) по сравнению с контрольной группой (17,1 %; $p = 0,001$). У 6,6 % мужчин с ОНМК выявлен редкий генотип GG, отсутствовавший у мужчин контрольной группы ($p = 0,001$). В подгруппе мужчин с ОНМК статистически значимо чаще, чем в подгруппе мужчин контрольной группы, встречался редкий аллель G (%) и реже — аллель A (соответственно 23,4 и 8,5 %, 76,6 и 91,5 %; $p = 0,000$; ОШ 3,27, 95 % ДИ 2,05–5,21).

В подгруппе женщин с ОНМК статистически значимо чаще встречался генотип AG (33,3 %), чем среди женщин группы контроля (14,7 %; $p = 0,002$), и реже — генотип AA (соответственно 64,7 и 84,3 %; $p = 0,001$; ОШ 2,93, 95 % ДИ 1,49–5,75). В отношении генотипа GG статистически значимых различий не получено. Так, в подгруппе женщин с ОНМК генотип GG полиморфизма rs662799 (A>G) встре-

Распределение частот генотипов и аллелей ОНП rs662799 (A>G) у пациентов с ОНМК и лиц контрольной группы

Генотип и аллель	Пациенты с ОНМК (<i>n</i> = 254)			Контроль (<i>n</i> = 272)			<i>p</i>
	<i>n</i>	%	<i>m</i>	<i>n</i>	%	<i>m</i>	
Генотип							
AA	157	61,8	5,97	227	83,5	4,42	0,000
AG	85	33,5	5,80	44	16,2	4,38	0,000
GG	12	4,7	2,61	1	0,4	0,72	0,001*
Аллель							
Аллель А	399	78,5	3,57	498	91,5	2,34	0,000
Аллель G	109	21,5	3,57	46	8,5	2,34	
ОШ A/G [95 % ДИ]	2,96 [2,01–4,27]						
Суммарные аллели							
AA	157	61,8	5,97	227	83,5	4,42	0,000
AG+GG	97	38,2	5,97	45	16,5	4,42	
ОШ A/G [95 % ДИ]	3,11 [2,07–4,69]						
GG	12	4,7	2,61	1	0,4	0,72	0,001
AA+AG	242	95,3	2,61	271	99,6	0,72	
ОШ A/G [95 % ДИ]	13,44 [1,73–104,12]						

Примечание. p — уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; * — уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

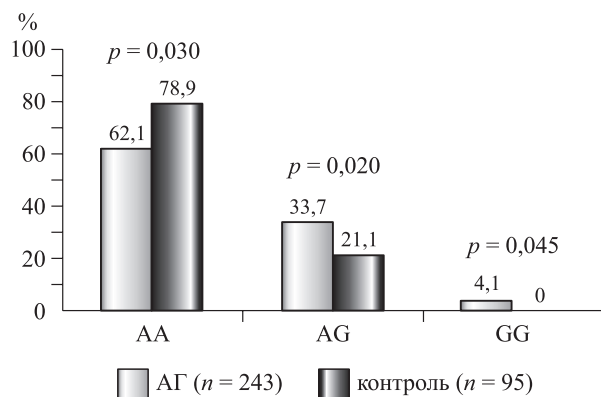


Рис. 1. Распределение частот аллелей ОНП rs662799 (A>G) среди пациентов с АГ, перенесших ОНМК, и лиц контрольной группы без АГ и ОНМК

чался в 2,0 % случаев, в контрольной подгруппе женщин — в 1,0 % ($p = 0,56$). Аллель G статистически значимо чаще наблюдался среди женщин с ОНМК (18,6 %), чем среди женщин группы контроля (8,3 %; $p = 0,002$; ОШ 2,52, 95 % ДИ 1,37–4,63).

Нами проанализированы частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs662799 (A>G) среди пациентов с АГ, перенесших ОНМК, и лиц контрольной группы без АГ и ОНМК. Частота генотипов AA, AG и GG в первом случае была достоверно больше, чем в контрольной группе (рис. 1). Аллель A присутствовал у 70,4 % пациентов с АГ и ОНМК и у 89,5 % пациентов группы контроля, аллель G — у 29,6 % пациентов с АГ и ОНМК и у 10,5 % пациентов контрольной группы ($p = 0,000$; ОШ 3,57, 95 % ДИ 2,13–5,98). Результаты аналогичны данным, полученным в группе пациентов с ОНМК, статистическая значимость подтверждена по каждому из генотипов и аллелей.

В подгруппе пациентов с НРС, перенесших ОНМК, частота генотипов AA, AG и GG составила 66,7, 33,3 и 0,0 % соответственно. Частоты генотипов в группе контроля представлены в таблице. Установлено статистически значимое преобладание носителей генотипа AG ($p = 0,02$) и уменьшение числа носителей генотипа AA ($p = 0,02$; ОШ 2,52, 95 % ДИ 1,12–5,75) в подгруппе пациентов с НРС и ОНМК по сравнению с группой контроля, а также увеличение числа носителей редкого аллеля G ($p = 0,037$; ОШ 2,16, 95 % ДИ 1,03–4,54) (рис. 2).

В подгруппе пациентов с атеросклерозом БЦА, перенесших ОНМК, частота генотипов AA ОНП rs662799 (A>G), AG и GG составила 68,8, 28,7 и 2,5 % соответственно. Частоты генотипов и аллелей исследуемого полиморфизма в контрольной

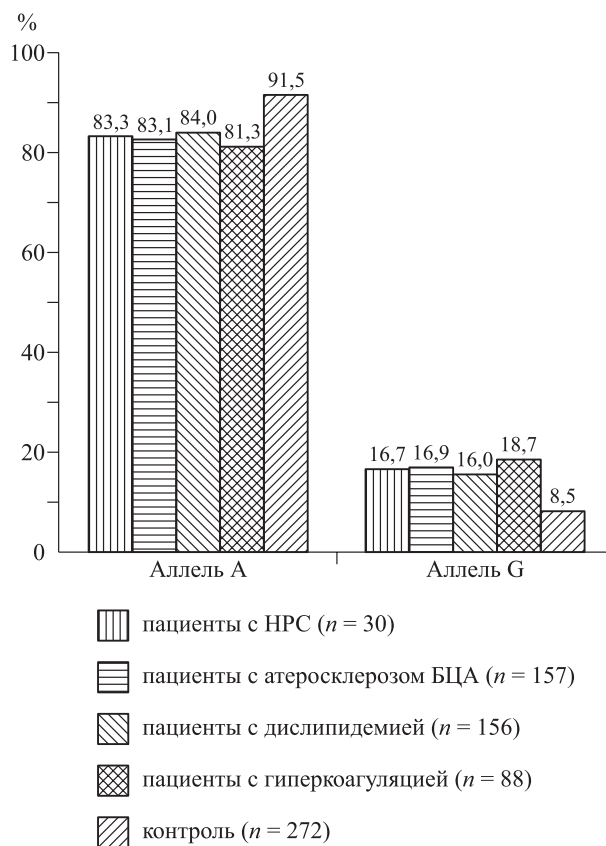


Рис. 2. Распределение частот аллелей ОНП rs662799 (A>G) среди пациентов с сердечно-сосудистой патологией и факторами риска, перенесших ОНМК, и лиц контрольной группы

ной группе представлены в таблице. В подгруппе пациентов с атеросклерозом БЦА и ОНМК установлено статистически значимое преобладание числа носителей генотипа AG ($p = 0,002$) и снижение числа носителей генотипа AA ($p = 0,000$; ОШ 2,29, 95 % ДИ 1,44–3,65) по сравнению с контролем. В отношении генотипа GG статистически значимых различий не получено ($p = 0,06$). Редкий аллель G достоверно чаще встречался у пациентов с атеросклерозом БЦА и ОНМК, чем у лиц контрольной группы ($p = 0,000$; ОШ 2,19, 95 % ДИ 1,44–3,35) (см. рис. 2).

В подгруппе пациентов с дислипидемией, перенесших ОНМК, частота генотипов AA ОНП rs662799 (A>G), AG и GG составила 70,5, 26,9 и 2,6 % соответственно. Частоты генотипов и аллелей исследуемого полиморфизма в контрольной группе представлены в таблице. В подгруппе пациентов с дислипидемией и ОНМК установлено статистически значимое преобладание числа носителей генотипа AG ($p = 0,008$) и снижение числа носителей генотипа AA ($p = 0,002$;

ОШ 2,11, 95 % ДИ 1,32–3,38) по сравнению с контролем. В отношении генотипа GG статистически значимых различий, как и в подгруппе пациентов с атеросклерозом БЦА, не получено ($p = 0,05$). Редкий аллель G статистически значимо чаще встречался у пациентов с дислипидемией и ОНМК, чем у лиц контрольной группы ($p = 0,001$; ОШ 2,01, 95 % ДИ 1,35–3,16) (см. рис. 2).

В подгруппе пациентов с нарушением в системе гемостаза, перенесших ОНМК, получены аналогичные результаты. Так, среди пациентов с гиперкоагуляцией частота генотипов AA, AG и GG составила 63,8, 33,0 и 2,3 % соответственно. Частоты генотипов и аллелей исследуемого полиморфизма в контрольной группе представлены в таблице. В подгруппе пациентов с нарушением гемостаза и ОНМК установлено статистически значимое преобладание числа носителей генотипа AG ($p = 0,001$) и снижение числа носителей генотипа AA ($p = 0,000$; ОШ 2,74, 95 % ДИ 1,59–4,72) по сравнению с контролем. В отношении генотипа GG статистически значимых различий не получено ($p = 0,09$). Редкий аллель G статистически значимо чаще встречался у пациентов с гиперкоагуляцией и ОНМК, чем у лиц контрольной группы ($p = 0,000$; ОШ 2,50, 95 % ДИ 1,54–4,05) (см. рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении ассоциации ОНП rs662799 (A>G) с развитием ОНМК во всех анализируемых группах и подгруппах пациентов установлена связь между редким аллелем G и повышенным риском ОНМК. Генотип GG показал значимые ассоциации с ОНМК только в основной группе пациентов, в подгруппе мужчин и в подгруппе пациентов с АГ. Отсутствие статистической значимости в отношении генотипа GG в других подгруппах, вероятно, связано с низкой частотой его встречаемости. Примечательно, что во всех подгруппах установлены значимые ассоциации между гетерозиготным генотипом AG и ОНМК, что дает основание использовать его в качестве предиктора развития ОНМК у пациентов с различной сердечно-сосудистой патологией. Эти данные согласуются как с результатами, полученными в Турции [8], так и с выводами мексиканских исследователей [17]. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего исследования данного полиморфизма с целью изучения возможных механизмов его влияния на развитие сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии. В упомянутых выше исследованиях опосредованно такое влияние связывают с участием белка в

липидном обмене, а носительство rs662799 – с повышенной концентрацией триглицеридов [1, 2, 4, 6, 7], липопротеинов очень низкой плотности и с пониженным содержанием липопротеинов высокой плотности [2]. Кроме того, имеется информация о связи этого полиморфизма с эффективностью коррекции липидного профиля аторвастатином при ИИ [18]. Последнее представляется особенно интересной находкой, поскольку в случае подтверждения в независимых исследованиях этот маркер может войти в набор полиморфизмов, который можно будет тестировать для индивидуального подбора дозы аторвастатина с целью коррекции нарушений липидного обмена. Достижения фармакогенетики в последние годы все шире внедряются в клиническую практику в рамках постепенного перехода к персонализированной медицине.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Генотип AG и аллель G ОНП rs662799 (A>G) повышает риск развития ОНМК у пациентов вне зависимости от предшествующей сердечно-сосудистой патологии и факторов риска, в том числе у больных АГ, наджелудочковыми тахикардиями, атеросклерозом БЦА, нарушениями липидного обмена и системы гемостаза.

Конфликт интересов не заявляется.

Благодарности. Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ МД-58887.2018.7

ЛИТЕРАТУРА

- De Caterina R., Talmud P.J., Merlini P.A., Foco L., Pastorino R., Altshuler D., Maurini F., Peyvandi F., Lina D., Kathiresan S., Bernardinelli L., Ardissino D. Strong association of the *APOA5*-1131T>C gene variant and early-onset acute myocardial infarction. *Atherosclerosis*, 2011; 214(2): 397–403. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.11.
- Sarwar N., Sandhu M.S., Ricketts S.L., Butterworth A.S., di Angelantonio E., Boekholdt S.M., Ouweland W., Watkins H., Samani N.J., Saleheen D., Lawlor D., Reilly M.P., Hingorani A.D., Talmud P.J., Danesh J. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet*, 2010; 375 (9726): 1634163–1634169. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60545-4
- Bhaskar S., Ganesan M., Chandak G.R., Mani R., Idris M.M., Khaja N., Gulla S., Kumar U., Movva S., Vattam K.K., Eppa K., Hasan Q. Umamaheshwara Reddy Pulakurthy Association of *PON1* and *APOA5* gene polymorphisms in a cohort of Indian patients Association of *PON1* and *APOA5* gene polymorphisms in a cohort of Indian patients having coronary artery disease with and without type 2 diabetes. *Genet Test Mol. Biomarkers*, 2011; 15 (7-8): 507–512. doi: 0.1089/gtmb.2010.0207
- You Y., Wu Y., Zhang Y., Zhang L., Song Y., Bai W., Li Y., Yu Y., Kou C. Effects of polymorphisms in

- APOA5* on the plasma levels of triglycerides and risk of coronary heart disease in Jilin, northeast China: a case-control study. *B.M.J. Open.*, 2018; 8 (6): e020016. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020016
5. Chen H., Ding S., Zhou M., Xiayin W. Association of rs662799 in *APOA5* with CAD in Chinese Han population. *B.M.C. Cardiovasc. Disord.*, 2018; 18 (1): 2. doi: 10.1186/s12872-017-0735-7.
 6. Takeuchi F., Isono M., Katsuya T., Yokota M., Yamamoto K., Nabika T., Shimokawa K., Nakashima E., Sugiyama T., Rakugi H., Yamaguchi S., Ogihara T., Yamori Y., Kato N. Association of genetic variants influencing lipid levels with coronary artery disease in Japanese individuals. *PLoS One*, 2012; 7 (9): e46385. doi: 10.1371/journal.pone.0046385
 7. Iqbal R., Jahan N., Sun Y., Xue H. Genetic association of lipid metabolism related SNPs with myocardial infarction in the Pakistani population. *Mol. Biol. Rep.*, 2014; 41 (3): 1545–1552. doi: 10.1007/s11033-013-3000-x
 8. Demirdöğen B., Şahin E., Özçelik A., Bek S., Demirkaya Ş., Adali O. Apolipoprotein A5 polymorphisms in Turkish population: association with serum lipid profile and risk of ischemic stroke. *Mol. Biol. Rep.*, 2012; 39 (12): 10459–10468. doi: 10.1007/s11033-012-1926-z
 9. Wang Y., Liu F., Li L., Deng S., He Z. The association between apolipoprotein A1-C3-A5 gene cluster promoter polymorphisms and risk of ischemic stroke in the northern Chinese Han population. *J. Int. Med. Res.*, 2017; 45 (6): 2042–2052. doi: 10.1177/0300060517713517
 10. Peasey A., Bobak M., Kubinova R., Malyutina S., Pajak A., Tamosiunas A., Pikhart H., Nicholson A., Marmot M. 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; 6: 255.
 11. Xiao R., Sun S., Zhang J., Ouyang Y., Zhang N., Yang M., Jin T., Xia Y. Association analysis of APO gene polymorphisms with ischemic stroke risk: a case-control study in a Chinese Han population. *Oncotarget*, 2017; 8 (36): 60496–60503. doi: 10.18632/oncotarget.15549
 12. Yue Y.H., Liu L.Y., Hu L., Li Y.M., Mao J.P., Yang X.Y., Dila N.M. The association of lipid metabolism relative gene polymorphisms and ischemic stroke in Han and Uighur population of Xinjiang. *Lipids Health Dis.*, 2017; 16 (1): 120. doi: 10.1186/s12944-017-0491-9
 13. Au A., Griffiths L.R., Irene L., Kooi C.W., Wei L.K. The impact of *APOA5*, *APOB*, *APOC3* and *ABCA1* gene polymorphisms on ischemic stroke: Evidence from a meta-analysis. *Atherosclerosis*, 2017; 265: 60–70. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.08.003
 14. Hsu L.C., Hsu L.S., Lee T.H. Association of apolipoprotein A1 and A5 polymorphisms with stroke subtypes in Han Chinese people in Taiwan. *Gene*, 2019; 684: 76–81. doi: 10.1016/j.gene.2018.10.050
 15. Боровиков В.П. СТАТИСТИКА: искусство анализа данных на компьютере. СПб.: Питер, 2001. 656 с.
 16. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика: учеб. пособие. Пер. с англ. Ред. В.П. Леонов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 216 с.
 17. Escobedo J., Paz-Aragón E., Vega-Rodríguez L.H., Benítez Sanfeliz M.A., Estrada-Rodríguez H., González-Figueroa E., Liceaga-Craviotto M.G., Gutiérrez-Cuevas J., Valladares-Salgado A., Cruz M. The methylenetetrahydrofolate reductase C677T (rs1801133) and apolipoprotein A5-1131T>C (rs662799) polymorphisms, and anemia are independent risk factors for ischemic stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, 2018; 27 (5): 1357–1362. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.12.025
 18. Yue Y.H., Bai X.D., Zhang H.J., Li Y.M., Hu L., Liu L.Y., Mao J.P., Yang X.Y., Dila N.M. Gene polymorphisms affect the effectiveness of atorvastatin in treating ischemic stroke patients. *Cell Physiol. Biochem.*, 2016; 39 (2): 630–638. doi: 10.1159/000445654

ASSOCIATION OF RS662799 POLYMORPHISM WITH THE DEVELOPMENT OF ACUTE CEREBROVASCULAR ACCIDENT IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

D.A. Nikulin¹, A.A. Chernova¹, S.Yu. Nikulina¹, A.N. Kelemenova¹, V.N. Maksimov^{1,2}

¹Krasnoyarsk State Medical University
660022, Krasnoyarsk, Partizan Zheleznyak str., 1

²Research Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1

Objective: to study the association of rs662799 with the development of acute cerebrovascular accident in patients with cardiovascular diseases and risk factors for their development. **Material and methods.** The material of the study was presented by 260 inpatient patients with acute cerebrovascular accident at the age of [57.0; 51.0–62.0] years as a comparison group, 272 patients aged [55.0; 51.0–62.0] years were examined, this is the control group of our study. According to gender, all patients in the main group were divided into 157 men and 103 women. There were 170 men and 102 women in the control group. All patients of the main group, along with routine methods of examination, were analyzed by the blood coagulation system, from instrumental methods of investigation-electrocardiography, echocardiography, ultrasound duplex scanning of extracranial brachioce-

phalic arteries, daily monitoring of blood pressure and heart rate, computed tomography of the brain. In patients of the main group, comorbid pathology was represented by the following cardiovascular diseases and risk factors: arterial hypertension (AG), paroxysmal supraventricular tachycardia, dyslipidemia, atherosclerosis of brachiocephalic arteries, disorders of the hemostasis system. The control group was investigated as part of the HAPIEE international project. Molecular genetic analysis was performed by real-time PCR. Statistical processing of the material was carried out using the Excel application kit and SPSS 22. The study was performed in accordance with Good Clinical Practice standards and the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Ethics Committees of all participating clinical centers. Prior to inclusion in the study, written informed consent was obtained from all participants. **Results.** In all analyzed groups and subgroups of patients, an association was established between the rare G allele and the increased risk of PMC. The GG genotype showed significant associations with PMK in the main patient group, in the male subgroup, and in the AG subgroup. **Conclusion.** The AG genotype and the G allele rs662799 increase the risk of stroke in patients regardless of previous cardiovascular pathology and risk factors, including patients with arterial hypertension, supraventricular tachyarrhythmias, atherosclerosis of the brachiocephalic arteries, impaired lipid metabolism and the hemostatic system.

Keywords: cerebral circulatory disorders, ischemic stroke, supraventricular tachycardia, arterial hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, hemostasis, rs662799.

*Статья поступила 2 ноября 2020 г.
Принята к печати 21 декабря 2020 г.*

**ВЛИЯНИЕ ЛИПОПРОТЕИНОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ
НА ГИДРОКСИЛИРОВАНИЕ БЕНЗО[а]ПИРЕНА В МИКРОСОМАХ ПЕЧЕНИ КРЫС****Л.М. Поляков, Р.А. Князев, Н.В. Трифонова, М.В. Котова, Е.И. Соловьёва, А.В. Рябченко***НИИ биохимии ФГБНУ ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2*

Представлены характеристики каталитической активности гидроксилирования бензо[а]пирена (Б[а]П) в микросомах печени крыс при использовании липопротеинов очень низкой (ЛПОНП), низкой (ЛПНП) и высокой (ЛПВП) плотности в качестве транспортных форм Б[а]П. Целью исследования являлось изучение влияния ЛП-компонента комплексов ЛП-Б[а]П на скорость гидроксилирования Б[а]П в микросомах печени крыс. Исследования выполнены на микросомальной фракции печени крыс с использованием Б[а]П в качестве субстрата. Отдельные фракции ЛПОНП, ЛПНП, ЛПВП плазмы крови выделяли при помощи ультрацентрифугирования, интенсивность гидроксилирования определяли спектрофлуориметрически по активности арилгидрокарбонгидроксилазы. Анализ скорости гидроксилирования Б[а]П в свободной форме и в форме комплексов Б[а]П с различными фракциями ЛП показал, что арилгидрокарбонгидроксилазная активность снижается в комплексной форме Б[а]П с ЛП: для транспортной формы с ЛПВП – на 22 %, с ЛПОНП – на 30 %, с ЛПНП – на 52 %. Следует отметить, что во всех формах K_m для субстрата оставалась практически неизменной. Полученные величины V_{max} и K_m свидетельствуют, что ЛП-компонент в комплексах с Б[а]П может являться неконкурентным ингибитором гидроксилирования Б[а]П в микросомах печени крыс.

Ключевые слова: бензо[а]пирен, микросомы печени крыс, липопротеины плазмы крови.

Полициклические ароматические углеводороды (ПАУ) являются распространенными антропогенными загрязнителями окружающей среды. Известно, что большинство ПАУ обладает мутагенными, канцерогенными и тератогенными свойствами. К ПАУ относится и полициклический ароматический углеводород бензо[а]пирен (Б[а]П), который образуется при неполном сгорании древесины, каменного угля, автомобильного топлива, пластика [1, 2], а также в процессе термической обработки пищи, включая жарку, копчение и т.д. [3]. Существует представление, что Б[а]П из плазмы крови легко проникает в клетки организма путем пассивной диффузии [4, 5]. Однако содержание в плазме

крови свободного Б[а]П не превышает 5 %, основная же часть связана с фракциями липопротеинов (ЛП) плазмы крови [6]. По нашим данным, более 80 % радиоактивности гидрофобных соединений (бензантрацен, Б[а]П) транспортируется ЛП плазмы крови [7]. Это может свидетельствовать о том, что в отличие от пассивной диффузии связанный с ЛП Б[а]П попадает в клетки посредством рецепторно-обусловленного эндоцитоза [8, 9].

Для проявления токсических и мутагенных свойств Б[а]П должен пройти внутриклеточную стадию метаболической активации с участием ферментной системы цитохромов Р-450 микросомального окисления, главным образом фер-

Поляков Лев Михайлович – д-р мед. наук, проф., руководитель лаборатории медицинской биотехнологии, e-mail: plm@niibch.ru

Князев Роман Александрович – канд. биол. наук, в.н.с., лаборатории медицинской биотехнологии, e-mail: Knjazev_roman@mail.ru

Трифопова Наталья Викторовна – м.н.с. лаборатории медицинской биотехнологии, e-mail: nataliya-tverdohleb@yandex.ru

Котова Мария Владимировна – м.н.с. лаборатории медицинской биотехнологии, e-mail: zerokiri@mail.ru

Соловьёва Елена Игоревна – м.н.с. лаборатории медицинской биотехнологий

Рябченко Александр Владимирович – канд. биол. наук, в.н.с. лаборатории медицинской биотехнологии, e-mail: borrelia@mail.ru

ментов семейства CYP1 (CYP1A2, CYP1A1 и CYP1B1), в результате которого из малотоксичного B[a]П образуются химически активные реакционные дигидродиолэпоксиды [10, 11]. Образующиеся метаболиты B[a]П ковалентно взаимодействуют с белками и нуклеиновыми кислотами клетки, а уровень так называемых ДНК-аддуктов напрямую связан с риском развития злокачественных опухолей [10, 12]. Все вышеперечисленное привело нас к вопросу: может ли ЛП-компонент влиять на внутриклеточную стадию метаболической активации B[a]П с участием ферментов системы цитохромов P-450 микросомального окисления? В настоящей работе представлены различия в характеристиках каталитической активности гидроксирования B[a]П в микросомах печени крыс при использовании ЛП плазмы крови (ЛП очень низкой (ЛПОНП), низкой (ЛПНП) и высокой (ЛПВП) плотности) в качестве транспортных форм B[a]П.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе использовали B[a]П в виде порошка фирмы Sigma-Aldrich. Маточный раствор B[a]П готовили в ацетонитриле (250 мг/л). Рабочие растворы B[a]П получали путем последовательных разведений в концентрации от 1000 до 100 мкг/л. Фракции ЛП из плазмы крови человека выделяли методом препаративного ультрацентрифугирования в растворах KBr в присутствии 3 мМ ЭДТА-Na₂ на центрифуге OptimaL-90K (Beckman-Coulter, Австрия) с использованием ротора 70.1Ti [13]. Получали три основные фракции ЛП: ЛПОНП ($0,94 < d < 1,006$ г/мл), ЛПНП ($1,006 < d < 1,063$ г/мл), ЛПВП ($1,063 < d < 1,21$ г/мл) и фракцию инфранатанта с плотностью более 1,21 г/мл.

Микросомальную фракцию получали методом дифференциального центрифугирования из гомогенатов печени крыс в буферном растворе, содержащем 20 мМ Трис-HCl, pH 7,4, 125 мМ KCl, при температуре 4 °C [14]. Гомогенат центрифугировали при 10000 g в течение 10 мин, супернатант собирали, центрифугировали при 15000 g в течение 15 мин для осаждения ядер и митохондрий. Полученные супернатанты центрифугировали при 100000 g в течение 60 мин при 4 °C, микросомальный осадок дважды промывали 5 мл буфера, содержащего 20 мМ Трис-HCl, pH 7,4, 125 мМ KCl, при температуре 4 °C и ресуспендировали в 5 мл того же буфера.

Активность арилгидрокарбонгидроксилазы при использовании B[a]П в качестве субстрата в микросомах печени крыс измеряли по методу,

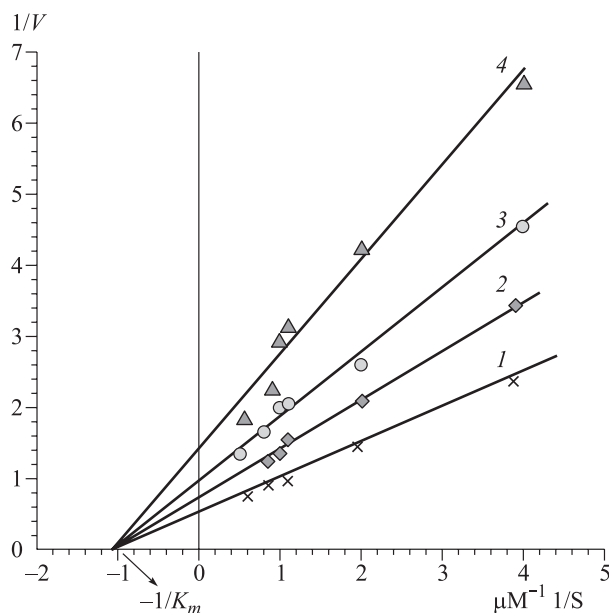
описанному J.B. Schenkman и I. Jansson [14]. Инкубационная смесь содержала (в общем объеме 3 мл) 50 мМ Трис-HCl-буфер (pH 7,5), 3 мМ MgCl₂, микросомный белок в концентрации 20 мкг/мл и B[a]П в концентрации от 1,0 до 5,0 мМ. Смесь предынкубировали в течение 1 мин при 37 °C, затем запускали реакцию быстрым добавлением 0,5 мМ НАДФН, через 1 мин (при постоянном помешивании) реакцию останавливали быстрым добавлением смеси, содержащей 10 % Тритона X-100, 1 % ЭДТА и 1 н NaOH. Данная смесь солибилизирует микросомный материал и дает возможность регистрировать образовавшийся 3-ОН-B[a]П, имеющих в щелочной среде характерный спектр флуоресценции ($\lambda_{ex} = 396$ нм, $\lambda_{em} = 522$ нм).

Максимальную скорость гидроксирования (V_{max}) и константу Михаэлиса (K_m) в препаратах микросом при добавлении в качестве субстрата одного «свободного» B[a]П или B[a]П в составе комплексов с ЛПОНП, ЛПНП и ЛПВП определяли с использованием графических данных в координатах Лайнуивера–Бэрка, когда арилгидрокарбонгидроксилазная активность (пмоль 3-ОН-B[a]П в 1 мин на 1 мл), выраженная в обратных величинах на оси ординат, откладывается против обратной концентрации B[a]П на оси абсцисс. В качестве стандарта использовали 3-ОН-B[a]П (Fluka AG, Швейцария). Измерения проводили на флуоресцентном спектрофлуориметре RF-5301PC (Shimadzu, Япония).

Работа выполнена с соблюдением стандартов гуманной работы с животными в соответствии с положениями Европейской Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей, и одобрена Этической комиссией НИИ биохимии ФГБНУ ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На рисунке представлены характеристики каталитической активности гидроксирования B[a]П цитохромами P-450 при добавлении его к микросомальной фракции печени крыс в свободной форме и в составе комплексов с ЛПОНП, ЛПНП и ЛПВП. Из представленных на рисунке данных рассчитаны величины скорости (V_{max}) гидроксирования B[a]П в комплексах с фракциями ЛПОНП, ЛПНП и ЛПВП по сравнению с гидроксированием B[a]П в свободном состоянии, которые составили $190 \pm 8,7$, $125 \pm 7,4$, $230 \pm 8,9$ и $260 \pm 10,1$ пМ/мг микросомального белка в мин соответственно.



Определение K_m и V_{max} для процесса гидроксилирования Б[а]П в свободном состоянии (1) и в комплексах с ЛПВП (2), ЛПОНП (3) и ЛПНП (4); S — концентрация добавленного БП (мкМ⁻¹), V — скорость образования 3-ОН-БП (пМ/мг микросомального белка в мин)

Полученные результаты свидетельствуют, что скорость гидроксилирования Б[а]П в составе комплексов со всеми тремя фракциями ЛП была значительно меньше скорости гидроксилирования «свободного» Б[а]П. Однако если для комплексов Б[а]П с фракцией ЛПВП снижение было не столь резко выраженным (на 22 %), то для комплексов Б[а]П с фракцией ЛПОНП оно составило 30 %. Обращает на себя внимание то, что наибольшее уменьшение скорости гидроксилирования Б[а]П обнаружено для его комплексов с фракцией ЛПНП (52 %). Полученные для субстрата K_m и величины V_{max} свидетельствуют о том, что ЛП-компонент комплексов с Б[а]П может являться неконкурентным ингибитором гидроксилирования Б[а]П.

В литературе представлены данные, свидетельствующие об особенностях взаимодействия ЛП с Б[а]П и с его гидроксилированными производными, в частности 3-ОН-Б[а]П и Б[а]П-7,8-дигидродиолом, значительно различающимися по степени липофильности [6]. Оказалось, что связывание Б[а]П с ЛП положительно коррелирует с общим липидным объемом, но с увеличением степени гидроксилирования производных Б[а]П связывание их в расчете на общий объем липидного компонента ЛП уменьшается. При этом

наиболее обогащенные белком ЛПВП поглощали 3-ОН-Б[а]П в значительно большей степени, чем негидроксилированный Б[а]П. Это означает, что помимо растворимости в липидах существуют факторы, влияющие на связывание Б[а]П и его липофильных метаболитов с ЛП плазмы крови. Одним из таких факторов может быть белковый компонент ЛП, в частности, аполипопротеин В, роль которого в связывании и транспорте Б[а]П была продемонстрирована нами ранее [15].

В этой связи следует сказать и об участии печеночных ЛП, хотя и несколько отличающихся от ЛП плазмы, во внутриклеточном транспорте Б[а]П [16]. Инкубация *in vitro* комплексов ³H-Б[а]П-ЛП с выделенным рецептором ароматических углеводородов AhR и белком 4S продемонстрировала перенос лиганда на AhR. В целом эти результаты подтверждают роль ЛП-структур во внутриклеточном транспорте и метаболических превращениях гидрофобных ксенобиотиков типа Б[а]П. Кроме того, появились данные, свидетельствующие о непосредственном влиянии самого Б[а]П на липидный обмен через воздействие на метаболизм ЛП, в частности, путем ингибирования экспрессии мРНК рецепторов ЛПНП, липолиз-стимулирующего рецептора и АТФ-связанного рецептора ABCA1 в печени [17]. Все вышесказанное привело нас к вопросу: может ли ЛП-компонент комплексов ЛП-Б[а]П изменять внутриклеточную стадию метаболической активации Б[а]П с участием ферментов системы цитохромов Р-450 микросомального окисления? Выполненное исследование показало, что арилгидрокарбонгидроксилазная активность снижается в комплексной форме Б[а]П с ЛП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Присутствие в инкубационной среде комплексов Б[а]П с ЛП-фракциями (ЛПОНП, ЛПВП, ЛПНП) сопровождалось снижением скорости метаболизма Б[а]П, при этом K_m для субстрата была неизменной, что, по всей видимости, может отражать факт проявления неконкурентного ингибирования процесса гидроксилирования Б[а]П. Полученные в настоящей работе результаты требуют объяснения и дальнейших исследований в данном направлении. Участие ЛП и их белковых компонентов во внутриклеточном транспорте и метаболизме Б[а]П и других липофильных ПАУ позволяет расширить представление о механизмах регуляции ферментов микросомальной системы окис-

ления, а также глубже понять патогенетические механизмы возникновения и развития химически индуцированных опухолей.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2019–2020 годы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Saikia J., Khare P., Saikia P., Saikia B.K. Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) around tea processing industries using high-sulfur coals. *Environ. Geochem. Health*, 2017; 39 (5): 1101–1116. doi: 10.1007/s10653-016-9879-0
2. Li Y.C., Qiu J.Q., Shu M., Ho S.S.H., Cao J.J., Wang G.H., Wang X.X., Zhao X.Q. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.*, 2018; 25 (5): 4750–4760. doi: 10.1007/s11356-017-0603-0
3. Moffat I., Chepelev N., Labib S., Bourdon-Lacombe J., Kuo B., Buick J.K., Lemieux F., Williams A., Halapanavar S., Malik A., Luijten M., Aubrecht J., Hyde D.R., Fornace A.J. Jr, Swartz C.D., Recio L., Yauk C.L. Comparison of toxicogenomics and traditional approaches to inform mode of action and points of departure in human health risk assessment of benzo[a]pyrene in drinking water. *Crit. Rev. Toxicol.*, 2015; 45 (1): 1–43. doi: 10.3109/10408444.2014.973934
4. Castelli F., Librando V., Sarpietro M.G. Calorimetric approach of the interaction and absorption of polycyclic aromatic hydrocarbons with model membranes. *Environ. Sci. Technol.*, 2002; 36: 2717–2723. doi: 10.1021/es010260w
5. Verma N., Pink M., Boland S., Rettenmeier A.W., Schmitz-Spanke S. Benzo[a]pyrene-induced metabolic shift from glycolysis to pentose phosphate pathway in the human bladder cancer cell line RT4. *Sci. Rep.*, 2017; 7 (1): 9773. doi: 10.1038/s41598-017-09936-1
6. Shu H.P., Bymun E.N. Systemic excretion of benzo(a)pyrene in the control and microsomally induced rat: the influence of plasma lipoproteins and albumin as carrier molecules. *Cancer Res.* 1983; 43 (2): 485–490.
7. Поляков Л.М., Князев Р.А., Рябченко А.В., Котова М.В., Трифонова Н.В. Липопротеины крови как платформа для транспорта гидрофильных и гидрофобных соединений. *Сиб. науч. мед. журн.*, 2019; 39 (4): 30–36. doi: 10.15372/SSMJ20190404
8. Busbee D.L., Norman J.O., Ziprin R.L. Comparative uptake, vascular transport, and cellular internalization of aflatoxin-B1 and benzo(a)pyrene. *Arch. Toxicol.*, 1990; 64: 285–290. doi: 10.1007/bf01972988
9. Brown M.S., Goldstein J.L. The SREBP pathway: regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor. *Cell*, 1997; 89: 331–340. doi: 10.1038/41672
10. Kazuhiro S., Kawanishi M., Yagi T. Modulation of benzo[a]pyrene-DNA adduct formation by CYP1 inducer and inhibitor. *Genes Environ.*, 2017; 39: 14. doi: 10.1186/s41021-017-0076-x
11. Uppstad H., Ovrebå S., Haugen A., Møllerup S. Importance of CYP1A1 and CYP1B1 in bioactivation of benzo[a]pyrene in human lung cell lines. *Toxicol. Lett.*, 2010; 192 (2): 221–228. doi: 10.1016/j.toxlet.2009.10.025
12. Reed L., Jarvis I.W., Phillips D.H., Arlt V.M. Enhanced DNA adduct formation by benzo[a]pyrene in human liver cells lacking cytochrome P450 oxidoreductase. *Mutat. Res.*, 2020; 852: 503162. doi: 10.1016/j.mrgentox
13. Hatch F.T., Lees R.S. Practical method for plasma lipoprotein analysis. *Adv. Lipid Res.*, 1968; 6: 2–68.
14. Schenkman J.B., Jansson I. Measurement of cytochrome P-450. *Curr. Protoc. Toxicol.*, 2002; Chapter 4: Unit 4.1. doi: 10.1002/0471140856.tx0401s13
15. Polyakov L.M., Chasovskikh M.I., Panin L.E. Binding and treatment of benzo(a)pyrene by blood plasma lipoproteins: The possible role of apolipoprotein B in this process. *Bioconjug. Chem.*, 1996; 7 (4): 396–400. doi: 10.1021/bc960005e
16. Souès S., Fernandez N., Souverain P., Lesca P. Intracellular lipoproteins as carriers for 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and benzo(a)pyrene in rat and mouse liver. *Biochem Pharmacol.*, 1989; 38 (17): 2841–2847. doi: 10.1016/0006-2952(89)90439-5
17. Layeghkhavidaki H., Marie-Claire Lanheris M-C., Akbar S., Lynn G-P., Thierry O., Grova N., Appenzeller B., Jasiewicz J., Feidt C., Corbier C., Yen F.T. Inhibitory action of benzo[a]pyrene on hepatic lipoprotein receptors in vitro and on liver lipid homeostasis in mice. *PLoS One*, 2014; 9 (7): e102991. doi: 10.1371/journal.pone.0102991

EFFECT OF BLOOD PLASMA LIPOPROTEINS ON HYDROXYLATION OF BENZO[a]PYRENE IN LIVER MICROSOMES OF RATS

L.M. Polyakov, R.A. Knyazev, N.V. Trifonova, M.V. Kotova, E.I. Solovyova, A.V. Ryabchenko

Research Institute of Biochemistry of Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine
630117, Novosibirsk, Timakov str., 2

This work presents the characteristics of the catalytic activity of hydroxylation of benzo[a]pyrene (B[a]P) in rat liver microsomes using plasma lipoproteins (LP) (VLDL, LDL, HDL) as transport forms of B[a]P. The aim of the study was: to study the effect of the LP-component of the LP-B[a]P complexes on the rate of B[a]P hydroxylation in rat liver microsomes. The studies were carried out on the microsomal fraction of rat liver using B[a]P as a substrate, ultracentrifugation of

individual fractions of VLDL, LDL, HDL plasma, and spectrofluorimetric determination of the activity of arylhydrocarbonhydroxylase. In work on microsomes of rat liver the rate of hydroxylation of B[a]P in free form and in the form of B[a]P complexes with various fractions of LP was analyzed. The analysis showed that the arylhydrocarbonhydroxylase activity (pmol 3-OH-B[a]P in 1 min per 1 mg of protein) decreases in the complex form B[a]P with LP. So for transport form B[a]P with HDL the decrease was by 22%, for transport form B[a]P with VLDL the decrease was 30%, and for transport form B[a]P with LDL it was 52%. It should be noted that K_m for the substrate remained practically unchanged in all forms. The V_{max} and K_m values indicate that the LP component in complexes with B[a]P can be a noncompetitive inhibitor of B[a]P hydroxylation in rat liver microsomes.

Keywords: benzo[a]pyrene, rat liver microsomes, blood plasma lipoproteins

*Статья поступила 11 ноября 2020 г.
Принята к печати 25 ноября 2020 г.*

**СТЕРЕОТИПЫ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА
КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ У ЖИТЕЛЕЙ
КРУПНОГО ПРОМЫШЛЕННОГО РЕГИОНА СИБИРИ****Д.П. Цыганкова, Е.Д. Баздырев, Е.В. Индукаева, Г.В. Артамонова, О.Л. Барбараш***ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
650002, г. Кемерово, Сосновый б-р, 6*

Цель исследования – выявить основные стереотипы пищевого поведения у жителей крупного промышленного региона Сибири и оценить их связь с основными факторами сердечно-сосудистого риска. **Материал и методы.** В исследование включено 1600 человек в возрасте 35–70 лет, постоянно проживающих в Кемеровском районе. Выборка представлена 1124 женщинами и 476 мужчинами, средний возраст $54,9 \pm 9,75$ и $52,6 \pm 10,0$ года соответственно ($p < 0,001$). Учитывая различия в возрасте между мужчинами и женщинами, для выявления половозрастных особенностей вся выборка была разделена на группы: 35–49, 50–59 и 60–70 лет. С помощью факторного анализа (метод главных компонент) выделено три стереотипа пищевого поведения (латентных фактора): «фруктово-овощной», «белково-углеводный» и «смешанный». **Результаты.** Большинство обследованных лиц 35–49 лет придерживались белково-углеводного стереотипа питания (40,3 %), 25,3 и 34,4 % – соответственно фруктово-овощного и смешанного ($p < 0,001$). В остальных возрастных группах статистически значимых различий не выявлено. Так, среди респондентов 50–59 лет 34,0 % предпочитали фруктово-овощную диету, 33,8 % – белково-углеводную, 32,0 % – смешанную, среди лиц 60–70 лет – 36,6, 30,4 и 33,0 %, соответственно. Приверженность к фруктово-овощному стереотипу питания ассоциировалась с увеличением риска выявления сахарного диабета (СД) (отношение шансов (ОШ) 1,27, 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 1,2–2,2; $p = 0,046$) и ожирения (ОШ 1,57, 95 % ДИ 1,27–1,96, $p < 0,001$), а приверженность к белково-углеводному – со снижением риска выявления ожирения (ОШ 0,75, 95 % ДИ 0,6–0,95; $p = 0,015$), СД (ОШ 0,66, 95 % ДИ 0,47–0,93; $p = 0,018$), гиперхолестеринемии (ОШ 0,78, 95 % ДИ 0,62–0,98; $p = 0,032$) и гипертриглицеридемии (ОШ 0,66, 95 % ДИ 0,52–0,83; $p < 0,001$). **Заключение.** Выделено три стереотипа питания жителей крупного промышленного региона Сибири: фруктово-овощной, белково-углеводный и смешанный. Среди сторонников смешанного и белково-углеводного питания в возрастной группе 35–49 лет гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия и высокий уровень ЛПНП чаще диагностировались у мужчин, чем у женщин. Также гипертриглицеридемия и СД чаще выявлялись у мужчин молодого возраста, придерживающихся фруктово-овощного стереотипа питания, в отличие от женщин аналогичной группы. Приверженность к фруктово-овощному стереотипу питания ассоциировалась с увеличением риска выявления СД и ожирения, а приверженность к белково-углеводному – со снижением риска ожирения, СД, гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии.

Ключевые слова: питание, факторный анализ, сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска, артериальная гипертензия, дислипидемии, сахарный диабет.

Цыганкова Дарья Павловна – канд. мед. наук, н.с. лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID ID: 0000-0001-6136-0518, e-mail: darjapavlovna2014@mail.ru

Баздырев Евгений Дмитриевич – д-р мед. наук, зав. лабораторией эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID ID: 0000-0002-3023-6239, e-mail: cigadp@kemcardio.ru

Индукаева Елена Владимировна – канд. мед. наук, с.н.с. лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID ID: 0000-0002-6911-6568, e-mail: cigadp@kemcardio.ru

Артамонова Галина Владимировна – д-р мед. наук, проф., зам. директора, зав. отделом оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях, ORCID ID: 0000-0003-2279-3307, e-mail: cigadp@kemcardio.ru

Барбараш Ольга Леонидовна – д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, директор, ORCID ID: orcid.org/0000-0002-4642-3610, e-mail: cigadp@kemcardio.ru

Сбалансированное питание всегда являлось частью профилактических мероприятий сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Доказано, что нарушение характера питания способствует развитию атеросклероза как напрямую, так и косвенно за счет увеличения индекса массы тела (ИМТ), артериального давления (АД), содержания холестерина и глюкозы [1].

Подтверждено, что заметный рост числа хронических неинфекционных заболеваний имеет причинно-следственную связь с глобальными современными диетическими моделями, которые все чаще характеризуются высоким уровнем насыщенных жиров, соли и сахаров, а также недостатком свежих фруктов и овощей [2]. И напротив, следование рациональным стереотипам питания оказывает протективное действие не только на факторы риска ССЗ, но и непосредственно на сердечно-сосудистую патологию и смертность. Так, приверженность широко известной средиземноморской диете, богатой фруктами и овощами, была связана с уменьшением риска развития метаболического синдрома [3] и сахарного диабета (СД) [4]. В исследовании PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea) установлено, что высокая приверженность данному стереотипу питания имеет положительный эффект на АД, чувствительность к инсулину, профиль липидов [5–7]. Несколько исследований в этой области доказали, что у лиц, придерживающихся средиземноморской диеты, снижены заболеваемость и смертность не только от ССЗ, но и от других алиментарно-зависимых состояний, а также увеличена продолжительность жизни [8, 9].

В литературе можно найти ряд методов оценки рациона питания [10]. Априорный подход относится к процессу определения моделей питания на основе заранее определенных критериев и описывает типы, количество и частоту потребления продуктов в рамках желаемого режима питания. Существует множество индексов, таких как индекс здорового питания [11], оценка средиземноморской диеты [12], оценка диетических подходов к гипертензии (DASH) [13] и диетический воспалительный индекс [14]. Индексы диеты также могут быть разработаны для конкретной цели, например для отслеживания качества диеты [15].

Хотя априорные подходы позволяют классифицировать людей в популяции, они все же основаны на заранее определенной «идеальной диете». Таким образом, существуют неотъемлемые ограничения в применении конкретных инструментов к группам населения с типом питания, отличающимся от того, для которого они были разработаны (например, применение средизем-

номорской диетической шкалы к региону с другим типом питания) [16, 17]. В то же время главное преимущество использования методов многомерной статистики для оценки стереотипов питания населения заключается в анализе реального рациона у каждого конкретного индивидуума [18].

Цель исследования – выявить основные стереотипы пищевого поведения среди жителей крупного промышленного региона Сибири и оценить их связь с основными факторами сердечно-сосудистого риска.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В выборку включено 1600 человек в возрасте 35–70 лет, постоянно проживающих в Кемеровском районе. При ее формировании применялась систематическая стратифицированная многоступенчатая случайная выборка, сформированная по территориальному принципу на базе лечебно-профилактического учреждения по методу Киша. С этой целью выбраны г. Кемерово и Березовское, Елыкаевское и Береговское сельские поселения Кемеровского муниципального района. При отборе сельских поселений учитывались удаленность от города (не менее 50 км) и максимальная численность населения (не менее 5000 человек). Случайный отбор домохозяйств выполнен с помощью компьютерной программы, обладающей функцией генератора случайных чисел. В исследование включены все добровольцы, давшие информированное согласие на участие. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Подробная структура исследования описана ранее [19]. Средний возраст респондентов составил $54,3 \pm 9,9$ года. Всего обследовано: городских жителей – 1109 человек, сельских – 491 человек ($54,1 \pm 10,2$ и $54,7 \pm 9,1$ года соответственно, $p = 0,206$). При анализе полученных результатов место проживания респондентов не учитывалось. Выборка представлена 1124 женщинами и 476 мужчинами, средний возраст $54,9 \pm 9,75$ и $52,6 \pm 10,0$ года соответственно ($p < 0,001$). Учитывая различия в возрасте между мужчинами и женщинами, для выявления половозрастных особенностей вся выборка была разделена на возрастные группы: 35–49, 50–59 и 60–70 лет.

Данные по частоте потребления 160 видов продуктов питания получены с международной анкеты полуколичественной оценки частоты потребления продуктов питания (Questionnaire Food Frequency) [20].

В качестве факторов риска ССЗ оценивались: ИМТ более 30 кг/м^2 , уровень глюкозы натощак

более 7,0 ммоль/л, показатели липидного обмена (содержание общего холестерина (ОХС) более 5,2 ммоль/л, холестерина липопротеинов высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП, более 3,0 ммоль/л) плотности, триглицеридов (ТГ) более 1,7 ммоль/л), АД более 140/90 мм рт. ст. В группу с артериальной гипертензией (АГ) включались лица с ранее диагностированной АГ, уровнем АД $\geq 140/90$ мм рт. ст., либо получающие антигипертензивную терапию. В группу с нарушением углеводного обмена включались респонденты с ранее выставленным диагнозом СД, получающие сахароснижающие препараты и/или диетотерапию, а также при содержании глюкозы в крови натощак во время визита $\geq 7,0$ ммоль/л (для дальнейшей верификации диагноза СД анализ рекомендовалось повторить).

Качественные показатели описывались с помощью частот (процентов), различия между группами оценивали при помощи критерия χ^2 Пирсона. В процессе обработки данных продукты были объединены в группы: молочные продукты (молоко, кефир, творог и блюда из него, сыр, сметана); овощи (капуста, морковь, свекла, огурцы, томаты, перец, кабачки, баклажаны и проч.); фрукты (бананы, яблоки, апельсины, арбуз, дыня, персики, сливы и проч.); картофель, злаки (картофель, хлеб и хлебобулочные изделия, макароны, гречневая, манная, овсяная каши); яйца, мясо (яйца, плов, гуляш из говядины, жареная свинина, отварная курица без шкуры, котлеты, колбасные изделия, рыба приготовленная, рыба соленая, буженина); супы (борщ, овощной, рассольник, куриный с лапшой, грибной); напитки (морсы, газированные напитки без сахара, фруктовые соки); сладости (кондитерские изделия, мед, джем, варенье, мороженое, сладкие газированные напитки); чипсы, сухарики; соусы (майонез, кетчуп, соевый соус); орехи; масло для приготовления (растительные, сливочное). Кроме того, группы овощей и фруктов делились в зависимости от сезонности и способа приготовления.

С помощью факторного анализа (метод главных компонент) выделено три стереотипа пищевого поведения (латентных фактора). Первый включал в себя преимущественное потребление овощей (термически обработанных ($a = 0,77$) и необработанных ($a = 0,88$), в сезон ($a = 0,59$) и в течение года ($a = 0,88$)), а также фруктов в течение всего года ($a = 0,51$). Для удобства описания результатов данный стереотип получил название «фруктово-овощной». Второй стереотип («белково-углеродный») включал преимущественное потребление недиетического мяса (свинина жареная и тушеная, говядина в составе сложных блюд (плов, лазанья), курица с ко-

жей, колбасные изделия, $a = 0,63$), сложных углеводов (хлеба и хлебобулочных изделий, макарон, круп, картофеля, $a = 0,63$) и сладостей, $a = 0,73$. К третьему («смешанному») относились лица, которые не были определены к предыдущим двум стереотипам, этот стереотип признавали у респондента с примерно равными значениями всех факторов либо в случае отрицательных значений всех факторов. Стереотип пищевого поведения признавался приемлемым, если его значение было положительным и превышало значение другого стереотипа.

Связь стереотипов пищевого поведения с факторами риска оценивали с помощью логистического регрессионного анализа по величине отношения шансов (ОШ) и 95%-го доверительного интервала (ДИ). Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Большинство обследованных лиц 35–49 лет (40,3 %) придерживались белково-углеводного стереотипа питания, 25,3 и 34,4 % – соответственно фруктово-овощного и смешанного ($p < 0,001$). В остальных возрастных группах статистически значимых различий не выявлено. Так, среди респондентов 50–59 лет 34,0 % предпочитали фруктово-овощную диету, 33,8 % – белково-углеводную, 32,0 % – смешанную, среди лиц 60–70 лет – 36,6, 30,4 и 33,0 %, соответственно.

Гендерные различия выявлены в средней и старшей возрастных группах (табл. 1). Так, женщины 50–59 и 60–70 лет соответственно на 10,0 и 11,5 % чаще, чем мужчины, придерживались фруктово-овощного стереотипа питания ($p = 0,030$), а мужчины старшей возрастной группы почти в 2 раза чаще, чем женщины, предпочитали белково-углеводную диету ($p < 0,001$). С возрастом среди респондентов женского пола увеличивалось число лиц, придерживающихся фруктово-овощного стереотипа питания (с 27,5 % в 35–49 лет до 39,4 % в 60–70 лет, $p = 0,001$), в то время как приверженность к белково-углеводному уменьшилась на 11,3 % ($p = 0,001$). Среди мужчин статистически значимых различий в приверженности к пищевым стереотипам с возрастом выявлено не было.

Частота встречаемости АГ ($p = 0,034$), гипертриглицеридемии ($p = 0,007$) и СД ($p = 0,005$) была максимальной среди мужчин, придерживающихся фруктово-овощного стереотипа питания (рисунок, а). Среди женщин с данным стереотипом питания также наблюдалась максимальная встречаемость АГ ($p = 0,049$), гипертриглицеридемии ($p = 0,001$), гиперхолестерине-

Таблица 1

**Стереотипы питания жителей крупного промышленного региона
в зависимости от половозрастных особенностей, %**

Возрастная группа, лет	Пол	Фруктово-овощной стереотип	<i>p</i>	Белково-углеводный стереотип	<i>p</i>	Смешанный стереотип	<i>p</i>
35–49	Мужчины, <i>n</i> = 178	21,3	0,129	45,5	0,078	33,1	0,667
	Женщины, <i>n</i> = 331	27,5		37,5		35,0	
50–59	Мужчины, <i>n</i> = 158	27,2	0,030	35,4	0,597	37,3	0,084
	Женщины, <i>n</i> = 351	37,0		33,0		29,6	
60–70	Мужчины, <i>n</i> = 140	27,9	0,014	43,6	<0,001	28,6	0,202
	Женщины, <i>n</i> = 442	39,4		26,2		34,4	

мии ($p = 0,044$), СД ($p = 0,014$) и ожирения ($p < 0,001$) (рисунок, б).

В возрастной группе 35–49 лет гипертриглицеридемия и СД чаще встречались среди мужчин, придерживающихся фруктово-овощного стереотипа питания, чем среди женщин аналогичных предпочтений (табл. 2), а ожирение и гиперхолестеринемия диагностировались чаще у женщин 50–59 лет, чем у мужчин того же возраста. Среди обследованных респондентов с белково-углеводным стереотипом питания гипертриглицеридемия выявлялась в два раза чаще у мужчин, чем у женщин, в возрасте 35–49 лет, в то время как в возрастных группах 50–59 и 60–70 лет у женщин чаще встречались соответственно гиперхолестеринемия и ожирение. У лиц, придерживающихся смешанного стереотипа питания, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия и высокий уровень ЛПНП чаще выявлялись у мужчин 35–49 лет, чем у женщин аналогичной возрастной группы, а ожирение среди лиц 50–70 лет – напротив, у женщин.

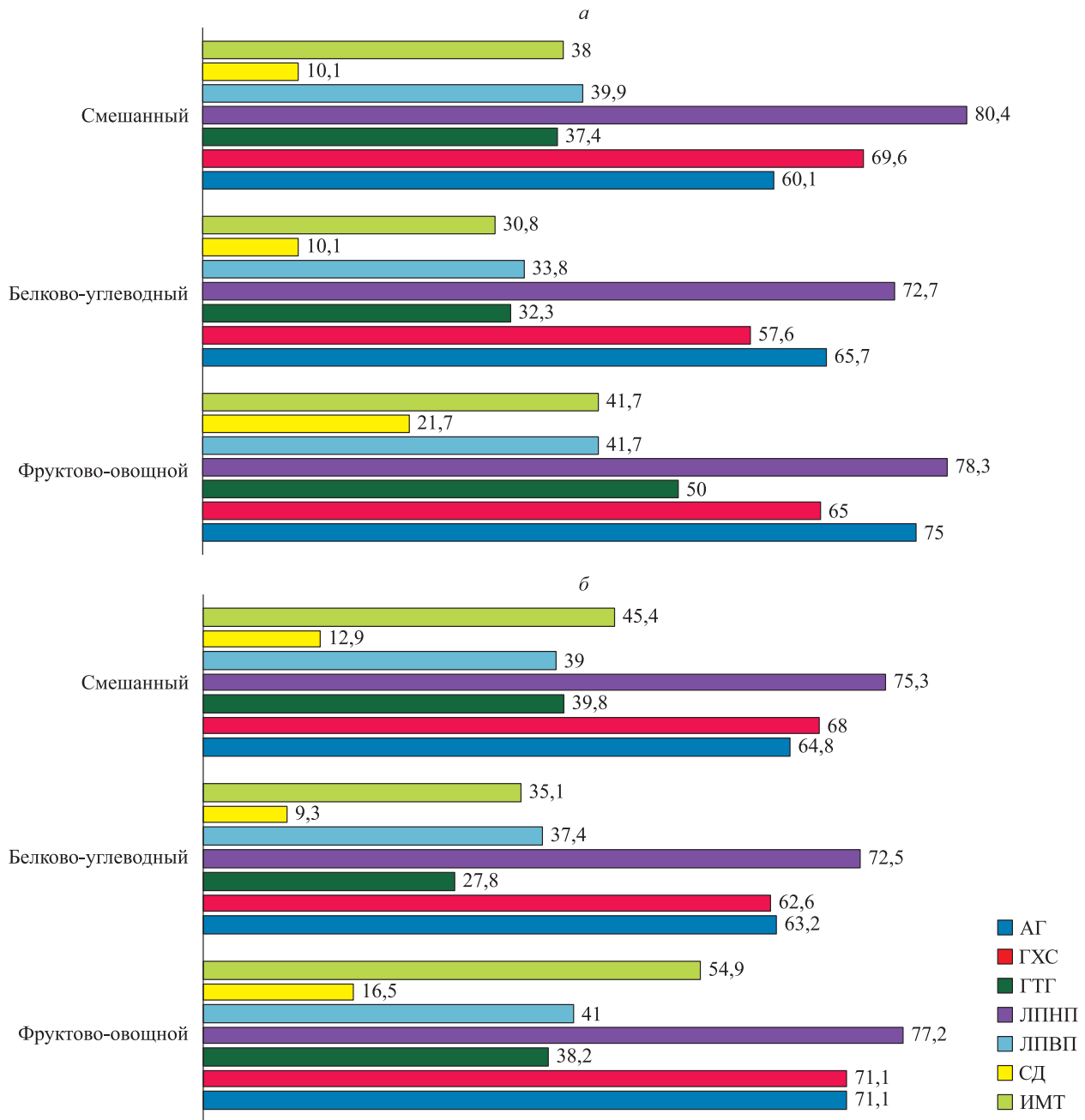
При проведении логистического регрессионного анализа, после нивелирования влияния пола и возраста, установлено, что приверженность к фруктово-овощному стереотипу питания ассоциировалась с увеличением риска выявления СД (ОШ 1,27, ДИ 1,2–2,2, $p = 0,046$) и ожирения (ОШ 1,57, ДИ 1,27–1,96, $p < 0,001$), а приверженность к белково-углеводному – со снижением риска выявления ожирения (ОШ 0,75, ДИ 0,6–0,95, $p = 0,015$), СД (ОШ 0,66, ДИ 0,47–0,93, $p = 0,018$), гиперхолестеринемии (ОШ 0,78, ДИ 0,62–0,98, $p = 0,032$) и гипертриглицеридемии (ОШ 0,66, ДИ 0,52–0,83, $p < 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

У жителей крупного региона Сибири выделено три стереотипа питания: фруктово-овощной (преимущественное потребление фруктов и овощей), белково-углеводный (недиетическое мясо,

сладости, картофель, крупы) и смешанный, включавший всех лиц, которые не были определены ни к одному из выделенных выше стереотипов. В зависимости от стереотипа питания установлены половозрастные и гендерные особенности частоты выявления традиционных факторов риска ССЗ. Также настоящее исследование продемонстрировало явно парадоксальную закономерность ассоциации фруктово-овощного стереотипа питания с более частым выявлением факторов риска ССЗ, а также «кардиопротективный эффект» белково-углеводного стереотипа, что несколько противоречит традиционным представлениям о «правильном» питании. Согласно литературным данным, потребление овощей и фруктов является основным аспектом любого стереотипа питания, направленного на профилактику как сердечно-сосудистой патологии, так и факторов риска ее развития, в то время как согласно всем известным рекомендациям потребление недietetического мяса и сладостей следует ограничить или полностью от них отказаться. Данному феномену есть объяснение: учитывая высокую распространенность основных факторов риска ССЗ среди обследуемых, вероятно, большинству респондентов уже были даны рекомендации по питанию в виде увеличения потребления фруктов и овощей, в то время как лица без факторов риска и наличия ССЗ предпочитали белково-углеводную пищу (недиетическое мясо, углеводы). В связи с этим необходимо проспективное наблюдение при проведении эпидемиологических исследований, посвященных питанию.

Аналогичные результаты получены учеными РФ при анализе данных о привычках питания населения 13 регионов России. Доказано, что респонденты с алиментарно-зависимыми факторами риска чаще придерживались кардиопротективного типа питания (ежедневное потребление фруктов и овощей, еженедельное – рыбы, растительных масел для приготовления



Частота выявления традиционных факторов риска среди мужчин (а) и женщин (б) с различными пищевыми стереотипами, %. Здесь и в табл. 2 ИМТ – ИМТ ≥ 30 кг/м²; ГХС – гиперхолестеринемия; ГТГ – гипертриглицеридемия; ЛПВП – низкий уровень ЛПВП; ЛПНП – высокий уровень ЛПНП

блюд и молочных продуктов с низким содержанием жира). Лица с нарушением углеводного обмена использовали «правильную» модель питания на 50,0 % чаще, чем респонденты, не имеющие данного нарушения, с абдоминальным ожирением – на 20,0 %, с дислипидемией – на 15,0 % [21]. Таким образом, стремление к «правильному» сбалансированному питанию, с пре-

обладанием фруктов и овощей, чаще свойственно людям, уже имеющим заболевание или факторы риска, требующие коррекции.

Также в исследовании ЭССЕ-РФ при помощи факторного анализа удалось выделить четыре устойчивые модели питания: «разумная», «солевая», «мясная» и «смешанная». Следование «разумной» модели ассоциировалась со снижением

риска развития хронических неинфекционных заболеваний, а «солевой» и «мясной» – с его увеличением [22].

Несмотря на немногочисленные результаты изучения стереотипов питания с помощью факторного анализа в России, имеются данные о работах зарубежных коллег. Так, в Тайланде были определены два стереотипа: «современный» и «разумный». «Современный» стереотип, который включал в себя высокое потребление жареных/копченых продуктов, продуктов быстрого приготовления, консервов, ферментированных фруктов/овощей, безалкогольных напитков, был связан с увеличением частоты случаев АГ, в то время как «разумный» (высокое потребление соевых продуктов, молока, фруктов, овощей) не ассоциировался с АГ [23].

В другом исследовании, также проведенном на территории Тайланда, были идентифицированы два стереотипа питания: традиционный, характеризующийся высоким потреблением клейкого риса («sticky rice») и продуктов животного происхождения, и смешанный, который включал в себя большое количество белого риса и различные группы продуктов (фрукты, макароны и хлеб, молоко и йогурт, соя и соевые продукты, овощи, яйца, сладкие напитки, выпечка и закуски, обработанное мясо, бобовые и орехи, морепродукты). Два режима питания не показали никакой связи с метаболическим синдромом. Однако нахождение в верхнем терциле традиционного стереотипа было в значительной степени ассоциировано с увеличением уровня ТГ (ОШ 1,74, ДИ 1,10–2,88), в отличие от нижнего терциля, тогда как риск обнаружения абдоминального ожирения у участников верхнего терциля смешанного стереотипа был меньше, чем у реципиентов нижнего терциля (ОШ 0,49, ДИ 0,30–0,81) [24].

Таблица 2
Частота выявления основных факторов риска ССЗ у лиц с различным пищевым стереотипом питания в зависимости от пола и возраста, %

Стереотип питания	Возрастная группа, лет	Пол	ИМТ	p	АГ	p	ГХС	p	ГТГ	p	ЛПВП	p	ЛПНП	p	СД	
Фруктово-овощной	35–49	М	39,5	0,731	60,5	0,067	57,9	0,323	44,7	0,009	31,6	0,463	71,0	0,055	7,9	0,007
		Ж	36,3		42,9		48,3		22,0		25,3		52,7		0,0	
	50–59	М	34,9	0,025	76,7	0,302	67,4	0,028	48,8	0,051	39,5	0,690	76,7	0,188	23,3	0,237
		Ж	54,6		68,5		83,1		32,3		36,1		85,4		15,4	
Белково-углеводный	60–70	М	51,3	0,111	87,2	0,897	69,2	0,531	56,4	0,552	53,8	0,912	87,2	0,610	33,3	0,343
		Ж	64,9		87,9		74,1		51,1		52,9		83,9		25,9	
	35–49	М	24,7	0,290	49,4	0,350	42,0	0,726	22,2	0,022	33,3	0,244	60,5	0,255	4,9	0,536
		Ж	18,5		42,7		39,5		10,5		25,8		52,4		3,2	
Смешанный	50–59	М	41,1	0,537	69,6	0,669	55,4	0,006	30,4	0,980	32,1	0,396	75,0	0,098	7,1	0,610
		Ж	36,2		66,4		75,9		30,2		38,8		85,3		9,5	
	60–70	М	29,5	0,005	83,6	0,776	80,3	0,357	47,5	0,650	36,1	0,120	86,9	0,324	19,7	0,484
		Ж	51,7		81,9		74,1		44,0		48,3		81,0		15,5	
Смешанный	35–49	М	42,4	0,108	44,1	0,142	52,5	0,008	30,5	0,044	40,7	0,131	71,2	0,001	6,8	0,318
		Ж	30,2		32,8		31,9		17,2		29,3		45,7		3,4	
	50–59	М	35,6	0,044	64,4	0,615	74,6	0,355	3,09	0,678	40,7	0,601	79,7	0,249	8,5	0,067
		Ж	51,9		68,3		80,8		42,3		36,5		86,5		19,2	
Смешанный	60–70	М	35,0	0,047	77,5	0,142	87,5	0,912	45,0	0,247	37,5	0,234	95,0	0,335	17,5	0,794
		Ж	52,6		86,8		86,8		55,3		48,0		90,1		15,8	

У жителей Гватемалы удалось выделить три стереотипа питания: современный с преимущественным потреблением мяса (в рационе — соленые закуски, обработанное и жареное мясо, сладости/конфеты, алкоголь, газированные напитки, традиционные гватемальские продукты, такие как тамале и тако, и продукты переходного типа — гамбургеры, пицца), современный с преимущественным потреблением крахмала (очищенное зерно, крахмалистые и некрахмалистые овощи, жареный крахмал, соки, фрукты, масла/жиры, потроха и пакетированные супы) и традиционный (кукурузные лепешки, бобы, сахар, добавленный в кофе). Традиционный стереотип был связан со снижением распространенности избыточной массы тела и низким уровнем холестерина ЛПВП у мужчин, но с увеличением распространенности абдоминального ожирения у женщин [25].

У жителей Индии также выделено три стереотипа питания: «зерновые и соленые продукты», «фрукты—овощи—сладости—закуски», «продукты животного происхождения». Данное исследование продемонстрировало, что различные стереотипы могут сочетать в себе как «здоровые», так и «нездоровые» элементы питания. Например, при стереотипе «фрукты—овощи—сладости—закуски» отсутствовала ассоциация с ССЗ в целом, но наблюдалась связь с увеличением диастолического АД, что может объясняться потреблением большого количества соли с закусками [26].

Таким образом, разнообразие выделенных стереотипов в различных странах подтверждает необходимость проведения подобных исследований, так как выделенные стереотипы и их кардиопротективное влияние варьирует в зависимости от условий проживания (как климатических, так и социально-экономических).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У жителей крупного промышленного региона Сибири удалось выделить три стереотипа питания: фруктово-овощной, белково-углеводный и смешанный. Среди сторонников смешанного и белково-углеводного стереотипа 35–49 лет гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия и высокий уровень ЛПНП чаще диагностировались у мужчин, чем у женщин. Также гипертриглицеридемия и СД чаще выявлялись у мужчин молодого возраста, придерживающихся фруктово-овощного стереотипа питания, в отличие от женщин аналогичной группы. Приверженность фруктово-овощному стереотипу питания ассоциировалась с увеличением риска выявления СД и ожирения, а приверженность белково-углеводному — со снижением риска выявления ожирения, СД, гипер-

холестеринемии и гипертриглицеридемии. Однако для доказательства кардиопротективности того или иного стереотипа питания требуется проведение проспективного наблюдения.

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке компании Пфайзер, грант P0915.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сметнева Н.С., Погожева А.В., Васильев Ю.Л., Дыдыкин С.С., Дыдыкина И.С., Коваленко А.А. Роль оптимального питания в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Вопр. питания*, 2020; 89 (3): 114–124. doi: 10.24411/0042-8833-2020-10035
2. Cena H., Calder P.C. Defining a healthy diet: evidence for the role of contemporary dietary patterns in health and disease. *Nutrients*, 2020; 12 (2): 334. doi: 10.3390/nu12020334
3. Babio N., Toledo E., Estruch R., Ros E., Martínez-González M.A., Castañer O., Bulló M., Corella D., Arós F., Gómez-Gracia E., Ruiz-Gutiérrez V., Fiol M., Lapetra J., Lamuela-Raventós R.M., Serra-Majem L., Pintó X., Basora J., Sorlí J.V., Salas-Salvadó J.; PREDIMED Study Investigators. Mediterranean diets and metabolic syndrome status in the PREDIMED randomized trial. *CMAJ*, 2014; 186 (17): E649–E657. doi:10.1503/cmaj.140764
4. Salas-Salvadó J., Guasch-Ferré M., Lee C.H., Estruch R., Clish C.B., Ros E. Protective effects of the Mediterranean diet on type 2 diabetes and metabolic syndrome. *J. Nutr.*, 2015; 146 (4): 920S–927S. doi: 10.3945/jn.115.218487
5. Guasch-Ferré M., Hu F.B., Martínez-González M.A., Fitó M., Bulló M., Estruch R., Ros E., Corella D., Recondo J., Gómez-Gracia E., Fiol M., Lapetra J., Serra-Majem L., Muñoz M.A., Pintó X., Lamuela-Raventós R.M., Basora J., Buil-Cosiales P., Sorlí J.V., Ruiz-Gutiérrez V., Martínez J.A., Salas-Salvadó J. Olive oil intake and risk of cardiovascular disease and mortality in the PREDIMED Study. *BMC Med.*, 2014; 12: 78. doi: 10.1186/1741-7015-12-78
6. Estruch R., Ros E., Salas-Salvadó J., Covas M.I., Corella D., Arós F., Gómez-Gracia E., Ruiz-Gutiérrez V., Fiol M., Lapetra J., Lamuela-Raventós R.M., Serra-Majem L., Pintó X., Basora J., Muñoz M.A., Sorlí J.V., Martínez J.A., Fitó M., Gea A., Hernán M.A., Martínez-González M.A.; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N. Engl. J. Med.*, 2018; 378 (25): e34. doi: 10.1056/NEJMoal800389
7. Romagnolo D.F., Selmin O.I. Mediterranean diet and prevention of chronic diseases. *Nutr. Today*, 2017; 52 (5): 208–222. doi: 10.1097/NT.0000000000000228
8. Schwingshackl L., Hoffmann G. Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cancer Med.*, 2015; 4 (12): 1933–1947. doi: 10.1002/cam4.539
9. Toledo E., Salas-Salvadó J., Donat-Vargas C., Buil-Cosiales P., Estruch R., Ros E., Corella D., Fitó M., Hu F.B., Arós F., Gómez-Gracia E., Ro-

- maguera D., Ortega-Calvo M., Serra-Majem L., Pintó X., Schröder H., Basora J., Sorlí J.V., Bulló M., Serra-Mir M., Martínez-González M.A. Mediterranean diet and invasive breast cancer risk among women at high cardiovascular risk in the PREDIMED Trial: A randomized clinical trial. *JAMA Intern. Med.*, 2015; 175 (11): 1752–1760. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.4838
10. Schulze M.B., Martínez-González M.A., Fung T.T., Lichtenstein A.H., Forouhi N.G. Food based dietary patterns and chronic disease prevention. *BMJ*, 2018; 361: k2396. doi: 10.1136/bmj.k2396
11. Krebs-Smith S.M., Pannucci T.E., Subar A.F., Kirkpatrick S.I., Lerman J.L., Tooze J.A., Wilson M.M., Reedy J. Update of the healthy eating index: HEI-2015. *J. Acad. Nutr. Diet.*, 2018; 118 (9): 1591–1602. doi: 10.1016/j.jand.2018.05.021
12. Trichopoulou A., Costacou T., Bamia C., Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N. Engl. J. Med.*, 2003; 348 (26): 2599–2608. doi: 10.1056/NEJMoa025039
13. Fung T.T., Chiuve S.E., McCullough M.L., Rexrode K.M., Logroscino G., Hu F.B. Adherence to a dash-style diet and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch. Intern. Med.*, 2008; 168 (7): 713–720. doi: 10.1001/archinte.168.7.713
14. Shivappa N., Steck S.E., Hurley T.G., Hussey J.R., Hébert J.R. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr.*, 2014; 17 (8): 1689–1696. doi: 10.1017/S1368980013002115
15. Wibisono C., Probst Y., Neale E., Tapsell L. Changes in diet quality during a 12 month weight loss randomised controlled trial. *BMC Nutrition*, 2017; 3 (1): 38. doi: 10.1186/s40795-017-0157-z
16. Hodge A., Bassett J. What can we learn from dietary pattern analysis? *Public Health Nutr.*, 2016; 19 (2): 191–194. doi: 10.1017/S1368980015003730
17. Tapsell L.C., Neale E.P., Probst Y. Dietary patterns and cardiovascular disease: insights and challenges for considering food groups and nutrient sources. *Curr. Atheroscler. Rep.*, 2019; 21 (3): 9. doi: 10.1007/s11883-019-0770-1
18. Максимов С.А., Карамнова Н.С., Шальнова С.А., Драпкина О.М. Эмпирические модели питания и их влияние на состояние здоровья в эпидемиологических исследованиях. *Вопр. питания*, 2020; 89 (1): 6–18.
19. Цыганкова Д.П., Максимов С.А., Куракин М.С., Индукаева Е.В., Артамонова Г.В., Барбараш О.Л. Особенности питания населения в зависимости от социально-экономических условий. *Сиб. журн. клин. и эксперим. медицины*, 2020; 35 (3): 151–159.
20. El Kinany K., Garcia-Larsen V., Khalis M., Deoula M.M.S., Benslimane A., Ibrahim A., Benjeloun M.C., El Rhazi K. Adaptation and validation of a food frequency questionnaire (FFQ) to assess dietary intake in Moroccan adults. *Nutr J.*, 2018; 17 (1): 61. doi: 10.1186/s12937-018-0368-4
21. Карамнова Н.С., Максимов С.А., Шальнова С.А., Швабская О.Б., Драпкина О.М. Кардиопротективный тип питания: распространенность, ассоциации и резервы профилактики. *Рос. кардиол. журн.*, 2020; 25 (6): 32–38.
22. Максимов С.А., Карамнова Н.С., Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Деев А.Д., Евстифеева С.Е., Имаева А.Э., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Ротарь О.П., Шляхто Е.В., Бойцов С.А., Драпкина О.М. Эмпирические модели питания в российской популяции и факторы риска хронических неинфекционных заболеваний (исследование ЭССЕ-РФ). *Вопр. питания*, 2019; 88 (6): 22–33. doi: 10.24411/0042-8833-2019-10061
23. Shi Z., Papier K., Yiengprugsawan V., Kelly M., Seubsman S.A., Sleigh A.C. Dietary patterns associated with hypertension risk among adults in Thailand: 8-year findings from the Thai Cohort Study. *Public Health Nutr.*, 2019; 22 (2): 307–313. doi: 10.1017/S1368980018002203
24. Chupanit P., Muktabhant B., Schelp F.P. Dietary patterns and their association with the components of metabolic syndrome: A cross-sectional study of adults from northeast Thailand. *F1000Res.*, 2018; 7: 905. doi: 10.12688/f1000research.15075.2
25. Ford N.D., Jaacks L.M., Martorell R., Mehta N.K., Perrine C.G., Ramirez-Zea M., Stein A.D. Dietary patterns and cardio-metabolic risk in a population of Guatemalan young adults. *BMC Nutr.*, 2017; 3: 68. doi: 10.1186/s40795-017-0188-5
26. Shridhar K., Satija A., Dhillion P.K., Agrawal S., Gupta R., Bowen L., Kinra S., Bharathi A.V., Prabhakaran D., Srinath Reddy K., Ebrahim S.; Indian Migration Study group. Association between empirically derived dietary patterns with blood lipids, fasting blood glucose and blood pressure in adults - the India migration study. *Nutr J.*, 2018; 17 (1): 15. doi:10.1186/s12937-018-0327-0

STEREOTYPES OF EATING BEHAVIOR AND RISK FACTORS FOR CARDIOVASCULAR DISEASE IN RESIDENTS OF A LARGE INDUSTRIAL REGION OF SIBERIA

D.P. Tsygankova, E.D. Bazdyrev, E.V. Indukaeva, G.V. Artamonova, O.L. Barbarash

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases
650002, Kemerovo, Sosnovy blvd., 6

Purpose of the study was to identify the main stereotypes of eating behavior among residents of a large industrial region of Siberia and to assess their relationship with the main factors of cardiovascular risk. **Material and methods.** It included 1600 people aged 35–70, permanently residing in the Kemerovo region. The sample is mainly represented by females (1124 people, men – 476 people), the average age was 54.9 ± 9.75 years and 52.6 ± 10.0 years, respectively, $p < 0.001$. Taking into

account the differences in age between men and women, to identify gender and age characteristics, the entire sample was divided into age groups: 35-49 years old, 50-59 years old, 60-70 years old. To identify latent factors (stereotypes of eating behavior), factor analysis (principal component analysis) was used. Three stereotypes of eating behavior were identified: «fruit and vegetable», «protein-carbohydrate» and «mixed». **Results.** Most of the examined persons aged 35–49 adhered to the protein-carbohydrate stereotype of nutrition (40.3 % versus 25.3 % and 34.4 % of persons who adhered to the fruit-vegetable and mixed, respectively, $p < 0.001$). In other age groups, no statistically significant differences were found. Thus, among respondents aged 50–59, 34.0 % preferred fruit and vegetable, 33.8 % – protein-carbohydrate, 32.0 % – mixed. Among people 60–70 years old – 36.6 %, 30.4 %, 33.0 %, respectively. Adherence to a fruit and vegetable diet was associated with an increased risk of diabetes (OR = 1.27, CI: 1.2–2.2, $p = 0.046$) and obesity (OR = 1.57, CI: 1.27–1.96, $p < 0.001$), and adherence to protein-carbohydrate – with a decrease in the risk of detecting obesity (OR = 0.75, CI: 0.6–0.95, $p = 0.015$), DM (OR = 0.66, CI: 0.47–0.93, $p = 0.018$), hypercholesterolemia (OR = 0.78, CI: 0.62–0.98, $p = 0.032$) and hypertriglyceridemia (OR = 0.66, CI: 0.52–0.83, $p < 0.001$). **Conclusion.** Among the inhabitants of a large industrial region of Siberia, it was possible to distinguish three stereotypes of nutrition: fruit-vegetable, protein-carbohydrate and mixed. Among the supporters of the mixed and protein-carbohydrate stereotype aged 35–49, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia and high LDL levels were more often diagnosed in men than in women of the corresponding group. Also, hypertriglyceridemia and diabetes were more often detected in young men adhering to a fruit and vegetable stereotype of nutrition, in contrast to women in a similar group. Adherence to a fruit-vegetable dietary stereotype was associated with an increased risk of diabetes and obesity, and adherence to protein-carbohydrate – with a decrease in the risk of obesity, diabetes, hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia.

Keywords: nutrition, factor analysis, cardiovascular diseases, risk factors, arterial hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus

*Статья поступила 19 ноября 2020 г.
Принята к печати 5 декабря 2020 г.*

**ВОЗМОЖНОСТИ МЕТОДА ДИЭЛЕКТРОФОРЕЗА ЭРИТРОЦИТОВ
В ДИФФЕРЕНЦИРОВАНИИ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ
АЛКОГОЛЬНОГО И НЕАЛКОГОЛЬНОГО ГЕНЕЗА У МУЖЧИН****М.В. Кручинина¹, М.В. Паруликова¹, С.А. Курилович¹, А.А. Громов¹,
В.М. Генералов², В.Н. Кручинин³, С.В. Рыхлицкий³, А.А. Шестов⁴**

¹*НИИ терапии и профилактической медицины –
филиал ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

²*ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора
630559, Новосибирская область, Кольцово*

³*ФГБНУ Институт физики полупроводников им. А.В. Ржанова СО РАН
630090, Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 13*

⁴*Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA*

Цель работы – изучить возможности использования вязкоупругих параметров эритроцитов и их ассоциаций с уровнем липидов крови для дифференцирования жировой болезни печени алкогольного и неалкогольного генеза у мужчин. Обследованы 54 мужчины (44,62±1,52 года) с жировой болезнью печени по данным УЗИ органов брюшной полости, степень выраженности фиброза печени соответствовала 0-1 (*FibroScan® 502 Echosens, Франция*). Всем пациентам проведено исследование вязкоупругих параметров эритроцитов методом диэлектрофореза: определены величины амплитуды деформации и обобщенных показателей вязкости и жесткости (базовые и после экспозиции с 10 мкл 0,02%-го раствора этанола *in vitro* в течение 300 с). Динамика вязкоупругих параметров эритроцитов под действием этанола позволила выделить две группы пациентов с диаметрально противоположными трендами. Лица со снижением амплитуды деформации эритроцитов на фоне нарастания обобщенных вязкости и жесткости ($n = 26$) состояла преимущественно из пациентов с метаболическим синдромом, не пьющих или эпизодически употребляющих алкоголь в низких дозах (менее 20 г в пересчете на чистый этанол). Группа с увеличением деформируемости эритроцитов при снижении обобщенных вязкости и жесткости ($n = 28$) включала в себя систематических потребителей алкоголя, находившихся в состоянии абстиненции. Экспозиция с этанолом, важным энергетическим субстратом в данной группе, встроенным в метаболические процессы, приводила к нарастанию

Кручинина Маргарита Витальевна – д-р мед. наук, в.н.с. лаборатории гастроэнтерологии, e-mail: kruchmargo@yandex.ru

Паруликова Марина Владимировна – врач-гастроэнтеролог, зав. гастроэнтерологическим центром ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Новосибирск»; старший преподаватель отдела образования, НИИТП – ФИЦ ИЦиГ СО РАН, e-mail: m_parulikova@mail.ru

Курилович Светлана Арсентьевна – д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией гастроэнтерологии, e-mail: kurilovich@yandex.ru

Громов Андрей Александрович – канд. мед. наук, с.н.с., руководитель группы исследования гемостаза лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, e-mail: gromovcenter@rambler.ru

Генералов Владимир Михайлович – д-р техн. наук, в.н.с. отдела биофизики и экологических исследований, e-mail: general@vector.nsc.ru

Кручинин Владимир Николаевич – канд. хим. наук, н.с. лаборатории эллипсометрии, e-mail: vladd.kruch@yandex.ru

Рыхлицкий Сергей Владимирович – канд. техн. наук, зав. лабораторией эллипсометрии, e-mail: rhl@isp.nsc.ru

Шестов Александр Александрович – PhD, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA, e-mail: ashestov@gmail.com

© Кручинина М.В., Паруликова М.В., Курилович С.А., Громов А.А., Генералов В.М., Кручинин В.Н., Рыхлицкий С.В., Шестов А.А., 2020

амплитуды деформации клеток. Установлены корреляции вязкоупругих параметров эритроцитов со стилем потребления алкоголя, компонентами метаболического синдрома, показателями липидного профиля, печеночными пробами. Выявлены прямая ассоциация амплитуды деформации эритроцитов с уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности и обратные — с содержанием общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов; обобщенные показатели вязкости и жесткости коррелировали с концентрацией указанных липидов инверсно по сравнению с амплитудой деформации. Диагностическая точность различения жировой болезни печени алкогольного и неалкогольного генеза при использовании модели, включающей вязкоупругие параметры эритроцитов и их изменения после экспозиции с этанолом *in vitro*, с помощью методов Random Forest и SVM составила 99 % с чувствительностью 98 % и специфичностью 99 %.

Ключевые слова: жировая болезнь печени, этиология, дифференциальная диагностика, эритроциты, диэлектрофорез, этанол, острое воздействие.

Жировая болезнь печени (ЖБП) (жировой гепатоз, стеатоз, жировая инфильтрация, жировая дистрофия печени) — хроническое заболевание, при котором происходит накопление жировых компонентов в нормальных клетках печени, перерождение гепатоцитов в жировую ткань, т.е. ожирение печени. Эта патология весьма распространена с тенденцией к росту как в России (37, 3% согласно данным DIREG 2, 2015) [1, 2], так и в странах Европы, США (20–33 %) [3]. ЖБП включает в себя алкогольную болезнь печени (АБП), которая связана с употреблением этанола в гепатотоксичных дозах, и неалкогольную (НАЖБП) (первичную), ассоциированную с метаболическим синдромом, — после исключения других неалкогольных этиологических факторов [4].

В связи с общностью морфологических изменений, звеньев патогенеза, метаболических нарушений, предрасполагающих факторов было предложено выделить новую нозологическую форму — метаболически ассоциированную ЖБП (metabolic associated fatty liver disease, MAFLD) [5]. Вместе с тем в ряде исследований убедительно показано, что НАЖБП и АБП имеют различия по рискам развития ряда патологий. Так, НАЖБП признана независимым фактором риска сердечно-сосудистой смерти, который возрастает в 3,2 раза при выявлении стеатоза по данным УЗИ [6].

Установлено, что самая ранняя стадия НАЖБП — стеатоз, знаменует собой глубокое метаболическое нарушение, которое может отражаться не только на сердечно-сосудистых рисках, но даже на объеме мозга (данные МРТ, Фрамингемское исследование) [7]. Показано, что НАЖБП — независимый фактор прогрессирования риска сердечно-сосудистых заболеваний из-за значительного совпадения прогрессирующей НАЖБП и высокого риска сердечно-сосудистой патологии, и активное лечение стеатоза позволит улучшить жизненный прогноз у этих пациентов [8]. С другой стороны, обнаружено, что

АБП имеет более высокий потенциал прогрессирования в аденокарциному, чем НАЖБП [9]. Ряд авторов продемонстрировали большие темпы прогрессирования фиброза печени в случаях алкогольного генеза заболевания [10], что может быть установлено неинвазивными методами, включая непрямую эластометрию. Однако для выявления различий в скорости развития фиброза печени у пациентов с ЖБП алкогольной и неалкогольной этиологии необходимо наблюдение в динамике, начальный же уровень фиброза может быть сходным.

Известны и широко используются визуализирующие, биохимические методы определения стеатоза печени. УЗИ является признанным скрининговым методом диагностики жирового гепатоза в соответствии с Клиническими рекомендациями EASL-EASD-EASO по диагностике и лечению НАЖБП, Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации [11, 12]. Более того, в 2016 г. Y.Y. Liao et al. показали возможность количественной оценки степени стеатоза по объективным показателям УЗИ с диагностической точностью метода AUROC 0,73–0,84 [13].

Биопсия печени, будучи «золотым стандартом» для определения степени фиброза и цирроза, оказывается малоприменимой для дифференциальной диагностики ЖБП вследствие инвазивности, ошибок, связанных как с «человеческим фактором», так и с информативностью биоптата (фрагментарность). Немаловажны и трудоемкость процедуры, необходимость госпитализации, высокий риск осложнений, высокая стоимость. Кроме того, морфологическая картина при АБП и НАЖБП бывает сходной, например, тельца Мэллори, считавшиеся ранее специфичными для алкогольного гепатита, обнаруживают и при неалкогольном стеатогепатите [14].

Количественный анализ степени стеатоза (CAP-функция) с помощью транзитной эластографии дает возможность обойтись без биопсии печени [4], но данный метод не позволяет

выявить этиологию заболевания. Протонная магнитно-резонансная спектроскопия является эффективной неинвазивной методикой диагностики для динамической и количественной оценки содержания жира в печени при неалкогольной жировой инфильтрации. Ее позиционируют как единственный неинвазивный метод, позволяющий количественно, с высокой чувствительностью и специфичностью (сравнимыми с таковыми при морфологическом исследовании) определить степень жировой инфильтрации печени [15]. Однако дифференцировать АБП и НАЖБП данный метод не помогает.

Биохимические тесты для диагностики АБП и НАЖБП (фибротесты) базируются на показателях крови, ассоциированных с наличием сопутствующих биохимических нарушений, в частности, липидного и углеводного обмена. Наиболее широко применяются тесты, позволяющие выполнить количественную оценку фиброза (ФиброТест) и некровоспалительной активности (АктиТест), выявить наличие стеатогепатита (СтеатоТест), его неалкогольную (НешТест) и алкогольную (АшТест) формы [16–18]. Оказалось, что использование указанных фибротестов также не дает возможность установить этиологию заболевания печени.

Увеличение среднего корпускулярного объема эритроцитов (СКОЭ) признано в качестве дифференциально-диагностического признака НАЖБП и АБП [12]. Преимущества этого показателя состоят в простоте измерения, довольно высокой чувствительности (до 96 %), медленной нормализации при воздержании от алкоголя [19]. Показано, что СКОЭ увеличен у 50–60 % лиц, злоупотребляющих алкоголем [20], а по некоторым данным — у 95 % [21]. Вместе с тем выявлено повышение СКОЭ при ряде заболеваний и состояний, не связанных с употреблением алкоголя: пищевые дефициты (фолаты, витамин В12), миелодисплазия, ретикулоцитозы (наследственный сфероцитоз, эллипсоцитоз, энзимопатии, гемолитические анемии), синдром мальабсорбции (целиакия, лимфома, амилоидоз кишечника, болезнь Уиппла), прием некоторых препаратов (антиметаболические — цитостатики, противоопухолевые; антибиотики, иммунодепрессанты, пероральные противозачаточные средства, тяжелые металлы, антиретровирусные, препараты, вызывающие гемолиз, лекарственные травы), факторы, вызывающие травматизацию эритроцитов (механические протезы клапанов сердца, регургитации), гипотиреоз, неалкогольные поражения печени, курение [20, 22]. Недостаточная специфичность данного показателя ограничивает возможности его применения как дифференциально-диагностического.

Таким образом, известные и применяемые в клинической практике методы позволяют выявить наличие стеатоза, оценить его количественно с разной степенью чувствительности и специфичности, однако не дают возможности выявить генез заболевания. Поэтому проблема дифференциальной диагностики НАЖБП и АБП продолжает оставаться актуальной, особенно на ранних стадиях, когда процесс обратим [14, 18].

В проведенных нами ранее исследованиях продемонстрированы различия электрических и вязкоупругих характеристик эритроцитов у пациентов с ЖБП различного генеза при исследовании клеток методом диэлектрофореза, проанализированы возможные механизмы различной реакции эритроцитов после экспозиции с раствором этанола [23, 24]. Предложенный метод различения алкогольного и неалкогольного генеза ЖБП при проведении эксперимента с раствором этанола *in vitro* лег в основу созданного патента на изобретение [25].

Цель работы — изучить возможности использования вязкоупругих параметров эритроцитов и их ассоциаций с уровнем липидов крови для дифференцирования жировой болезни печени алкогольного и неалкогольного генеза у мужчин.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования — сравнительное нерандомизированное открытое исследование серии случаев. Обследованы 54 мужчины (средний возраст $44,62 \pm 1,52$ года) с ЖБП по данным УЗИ органов брюшной полости. Степень выраженности фиброза печени установлена методом непрямой эластометрии на аппарате FibroScan® 502 (Echosens, Франция) с разграничением стадии фиброза по шкале METAVIR от F0 до F4 [26]. У всех обследованных она не превышала I степени. Вирусная этиология заболевания исключена на основании отсутствия серологических маркеров (иммуноферментный анализ) и ДНК или РНК вирусов (полимеразная цепная реакция). В настоящей работе использованы термины «АБП» (коды МКБ-10 K70.0 Алкогольная жировая дистрофия печени [стеатоз] и K70.1 Алкогольный гепатит) и «НАЖБП» (код K 76.0 Жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках) [12].

Всем пациентам выполнено исследование вязкоупругих параметров эритроцитов (амплитуда деформации, обобщенные показатели вязкости и жесткости) с помощью электрооптической системы детекции клеток методом диэлектрофореза [27]. Исследование проведено дважды: определен базовый уровень показателей, а также их

значения после экспозиции эритроцитов с 10 мкл 0,02%-го раствора этанола в течение 300 с [24].

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего арифметического значения (m), и представляли в виде $M \pm m$. Различия между двумя независимыми группами оценивали с помощью тестов Стьюдента, Уэлча, Манна – Уитни и χ^2 . Для дифференцирования показателей между группами применяли метод главных компонент (РСА-анализ), дискриминантный анализ наименьших квадратов (PLSDA-анализ), последний обеспечил ранжирование параметров эритроцитов по их вкладу в различие НАЖБП и АБП. Наличие взаимосвязи между дискретными переменными определяли с использованием коэффициентов корреляции Спирмена (r), визуализация ассоциаций представлена с помощью тепловой карты (heatmap). Диагностическую точность панелей показателей оценивали с помощью алгоритма Random Forest и SVM-анализа. Предсказательная точность созданной модели подтверждена кросс-валидацией (PCP-average). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой гипотезы (p) принимался равным 0,05.

Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБНУ НИИТМ (протокол заседания № 122 от 29.11.2016). Все обследуемые дали информированное согласие на участие в работе в соответствии с Хельсинкской декларацией Все-

мирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Эритроциты продемонстрировали две тенденции изменения амплитуды деформации под действием неоднородного переменного электрического поля в ответ на экспозицию с раствором этанола. Соответственно пациенты были разделены на две группы: с уменьшением ($n = 26$) и увеличением ($n = 28$) параметра. Поскольку с амплитудой деформации тесно связаны обобщенные показатели вязкости и жесткости, они также были проанализированы в динамике эксперимента с этанолом (табл. 1).

Как видно из представленных в табл. 1 данных, снижение амплитуды деформации в 1-й группе после экспозиции с этанолом ассоциировано с достоверным нарастанием обобщенных показателей вязкости и жесткости, во 2-й группе увеличение способности клеток к деформации коррелировало с уменьшением показателей вязкости и жесткости. Группы значительно различались по величине базовой амплитуды деформации, однако у части пациентов индивидуальные величины этого параметра были сопоставимы, поэтому отнесение в различные группы оказалось возможным только после проведения

Таблица 1

Вязкоупругие параметры эритроцитов у пациентов с ЖБП

Показатель	1-я группа, $n = 26$	2-я группа, $n = 26$
Амплитуда деформации, $\times 10^{-6}$ м:		
базовая	$6,99 \pm 0,08$	$5,18 \pm 0,14^{\wedge}$
после экспозиции с этанолом	$5,38 \pm 0,16^{**}$	$6,66 \pm 0,12^{*,\wedge}$
дельта	$1,73 \pm 0,09$	$1,47 \pm 0,09^{\#}$
Обобщенный показатель жесткости, $\times 10^{-6}$ Н/м		
базовый	$8,27 \pm 0,15$	$10,11 \pm 0,11^{\wedge}$
после экспозиции с этанолом	$9,84 \pm 0,12^{**}$	$8,35 \pm 0,14^{*,\wedge}$
дельта	$1,56 \pm 0,10$	$1,15 \pm 0,08$
Обобщенный показатель вязкости, $\times 10^{-1}$ Па · с:		
базовый	$7,0 \pm 0,09$	$8,23 \pm 0,11^{\wedge}$
после экспозиции с этанолом	$8,21 \pm 0,10^{*}$	$6,92 \pm 0,15^{*,\wedge}$
дельта	$1,76 \pm 0,13$	$1,31 \pm 0,1$

Примечание. Дельта параметра соответствует модулю разницы между его базовой величиной и значением после экспозиции с этанолом; обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих базовых показателей группы контроля (* – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$) и 1-й группы ($\wedge$ – при $p < 0,0001$, $\#$ – тенденция ($p = 0,099$)).

эксперимента с этанолом и анализа динамики показателя. Степень изменения вязкоупругих параметров эритроцитов оказалась сопоставимой в обеих группах с некоторой тенденцией к большей степени изменения амплитуды деформации в 1-й группе (см. табл. 1).

Визуализацию различий в уровнях вязкоупругих параметров эритроцитов обеспечила тепловая карта (рис. 1, а, б), которая демонстрирует

инверсное изменение характеристик эритроцитов после их экспозиции с раствором этанола. Следует отметить обратный характер связей между амплитудой деформации эритроцитов и обобщенными показателями вязкости и жесткости (рис. 1, в).

На следующем этапе исследования мы проанализировали сведения о пациентах, оказавшихся в разных группах согласно амплитуде де-

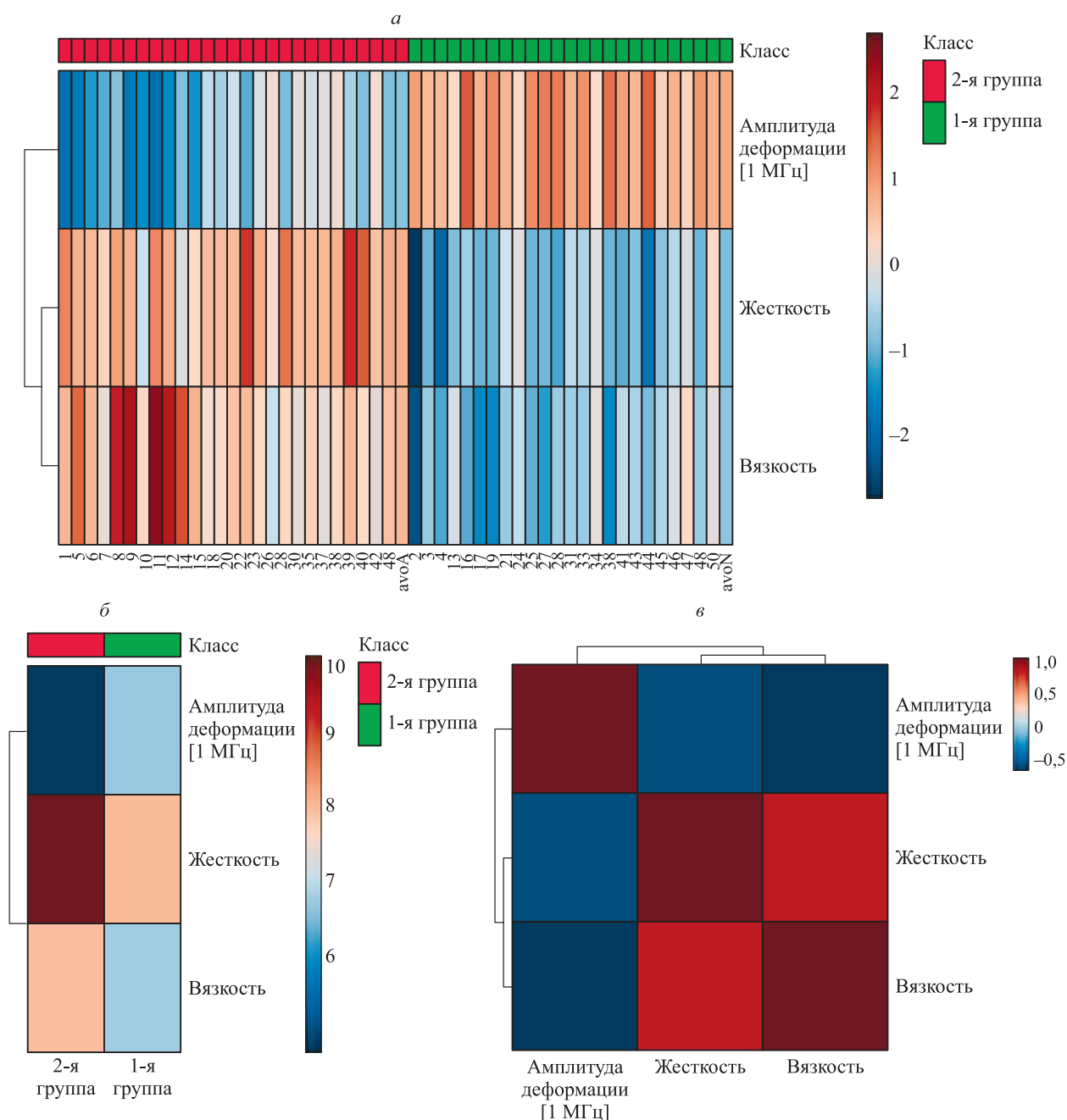


Рис. 1. Тепловая карта, обеспечивающая визуализацию различных трендов изменения параметров эритроцитов после их экспозиции с раствором этанола (а, б) и корреляций вязкоупругих параметров эритроцитов между собой (в)

Таблица 2

Клинико-биохимические показатели у пациентов с жировой болезнью печени

Показатель	1-я группа, n = 26	2-я группа, n = 26	p
Возраст, лет	42,25±2,23	46,81±2,0	0,109
Индекс массы тела, кг/м ²	32,89±0,85	26,16±0,41	0,0001
Окружность талии, см	114,62±2,57	97,84±0,83	0,0001
Содержание/активность в сыворотке крови:			
инсулина, мкМЕ/мл	35,94±1,76	19,81±1,18	0,001
общего холестерина, мг/дл	251±7,3	218,6± 6,29	0,005
холестерина ЛПВП, мг/дл	37,15±1,56	46,87± 1,72	0,0001
холестерина ЛПНП, мг/дл	187,47±7,32	142,9± 6,46	0,0001
триглицеридов, мг/дл	216,55±12,43	170,22± 10,39	0,004
глюкозы натощак, ммоль/л	6,49± 0,14	5,5± 0,08	0,0001
общего белка, г/л	73,5± 0,58	70,3± 0,52	0,0001
альбумина, г/л	47,02 ± 0,47	44,32± 0,47	0,0001
общего билирубина, мкмоль/л	14,22± 0,65	19,5 ± 0,78	0,0001
прямого билирубина, мкмоль/л	3,65± 0,21	5,47± 0,15	0,001
мочевой кислоты, мг/дл	423,5± 7,41	359,4± 8,15	0,006
креатинина, мкмоль/л	79,14± 1,36	85,8± 2,04	0,013
мочевины, ммоль/л	5,15± 0,12	5,57±0,14	0,014
железа, мкмоль/л	15,23± 0,49	20,88 ± 0,69	0,0001
АлАТ, Ед/л	39,67± 4,26	43,2 ± 2,26	0,028
АсАТ, Ед/л	28,33± 1,59	50,07 ± 2,52	0,0001
гамма-глутамилтранспептидазы, Ед/л	28± 2,06	58,99± 2,22	0,0001
щелочной фосфатазы, Ед/л	138,84 ± 6,6	178,3± 4,88	0,0001
Коэффициент Де Ритиса	0,78± 0,03	1,17± 0,016	0,0001
Эластичность печени, кПа	4,97± 0,18	5,92 ± 0,17	0,001
ИндексNAFLD liver fat score	4,04± 0,29	1,23± 0,21	0,0001
Индекс Caro	0,19± 0,01	0,30± 0,014	0,0001

Примечание: ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; АлАТ – аланинаминотрансфераза; АсАТ – аспартатаминотрансфераза; индекс NAFLD liver fat score подсчитывали по формуле [31]: NAFLD-LFS = $-2,89 + 1,18 \times (\text{метаболический синдром: да} - 1, \text{нет} - 0) + 0,45 \times (\text{сахарный диабет 2 типа: да} - 2, \text{нет} - 0) + 0,15 \times (\text{содержание инсулина, мкМЕ/мл}) + 0,04 \times (\text{активность АсАТ, Ед/л}) - 0,94 \times \text{АсАТ/АлАТ}$.

формации эритроцитов. Особое внимание уделено стилю потребления алкоголя, наличию метаболического синдрома, биохимическим параметрам, отражающим липидный спектр, состояние функции печени, пуринового обмена. Мужчины обеих групп были сопоставимы по возрасту (табл. 2). Большая часть пациентов первой группы эпизодически (1–4 раза в год) потребляла низкие дозы алкоголя (в среднем 14,95±2,0 г в сутки в пересчете на чистый этанол) или не потребляла спиртные напитки вообще, два человека потребляли алкоголь 1–2 раза в неделю в невысоких дозах (до 40 г в сутки) в течение 5–7 лет. Вторая группа (85,7 %) состояла преимущественно из регулярных потребителей алкоголя (более 3 раз в неделю, разовая

доза – 120,73±14,3 г, недельная – 641,87±84,9 г). В момент исследования крови пациенты находились в состоянии абстиненции (в среднем на 4,96±0,61 дня), причем доза алкоголя, выпитого накануне, составила 125,32±15,9 г. Большая часть мужчин (82,1 %) второй группы имела алкогольный стаж от 8 до 22 лет. Таким образом, первая группа преимущественно состояла из непьющих или редких потребителей низких доз алкоголя (92,3 %), во второй группе оказались регулярные потребители высоких гепатотоксичных доз алкоголя с длительным стажем.

У всех пациентов первой группы обнаружены признаки метаболического синдрома – абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, гипертриглицеридемия, гиперхолестерин-

немия, установлено повышение в крови уровня инсулина, глюкозы, мочевой кислоты. Индекс Саго, подсчитанный как соотношение содержания глюкозы и инсулина [12], у пациентов первой группы был достоверно ниже, чем у лиц второй группы (см. табл. 2). Величина данного показателя менее 0,33 свидетельствовала о наличии инсулинрезистентности у всех пациентов первой группы и у восьми мужчин второй группы.

У мужчин второй группы отмечены избыточная масса тела и увеличение окружности талии, более чем у 50 % обследованных была артериальная гипертензия, содержание холестерина ЛПНП у большей части пациентов (61,5 %) превышало 3,0 ммоль/л, триглицеридов – 1,7 ммоль/л, что, вероятно, отражает общие звенья патогенеза при развитии ЖБП алкогольного и неалкогольного генеза [28]. Концентрация холестерина ЛПВП у лиц второй группы была выше 1,0 ммоль/л, что служит маркером систематического потребления алкоголя [29, 30].

Уровень большей части биохимических показателей находился в пределах референсных значений (см. табл. 2). Вместе с тем у пациентов второй группы оказались несколько повышенными активность АсАТ, гамма-глутамил-транспептидазы, соотношение АсАТ/АлАТ, уровень прямого билирубина, что, видимо, отражает наличие хронической алкоголизации, токсическое воздействие на гепатоциты у пациентов с жировым гепатозом алкогольного генеза [14].

Содержание общего белка и альбумина у лиц второй группы оказалось достоверно меньше, чем у обследованных первой группы, свидетельствуя о влиянии алкогольной интоксикации на синтетическую функцию печени (см. табл. 2). Более высокая активность щелочной фосфатазы, по-видимому, является отражением токсического воздействия этанола на мембраны клеток с элементами синдрома холестаза. Увеличение содержания железа в сыворотке крови пациентов второй группы, очевидно, связано с повышенной проницаемостью мембран гепатоцитов на фоне хронической алкоголизации [14, 18]. Ассоциированное с хроническим потреблением алкоголя изменение функции выделительной системы проявилось в достоверно более высоком уровне креатинина и мочевины (см. табл. 2). Эластичность печени у лиц второй группы оказалась значимо больше, что косвенно свидетельствует о более высоком фиброгенном потенциале АБП [10]; напротив, индекс NAFLD liver fat score был меньше (см. табл. 2).

Корреляции вязкоупругих параметров эритроцитов с клиническо-биохимическими показателями проанализированы суммарно у пациентов обеих групп (табл. 3). Анализ корреляций

продемонстрировал наличие обратных ассоциаций между амплитудой деформации эритроцитов и интенсивностью потребления алкоголя, при этом большая сила связей выявлена для обычной разовой дозы и частоты потребления алкоголя. Те же аспекты потребления алкоголя имели более тесные прямые связи с обобщенной вязкостью эритроцитов. Для обобщенного показателя жесткости также оказались значимыми последняя принятая доза алкоголя и недельная доза. Установленные корреляции между вязкоупругими параметрами эритроцитов и характером потребления алкоголя не случайны.

Данные ряда исследований свидетельствуют о значительных изменениях структурно-функциональных параметров клеток красной крови на фоне хронической алкоголизации. Они касаются как структуры мембран эритроцитов (изменение соотношения холестерина к общей фракции фосфолипидов в пользу первого, снижение уровня легкоокисляемых фосфолипидов, появление аномального фосфолипида – фосфатидилэтанола, увеличение содержания насыщенных жирных кислот, в том числе их этиловых эфиров, экстернализация фосфолипидов внутреннего слоя мембран эритроцитов (фосфатидилсерина, фосфатидилэтаноламина) [32–35], уменьшение содержания фосфатидилхолина, образование аддуктов этанола и ацетальдегида с белками мембран эритроцитов [36]), так и внутреннего содержимого клеток (нарастание деструктуризации гемоглобина, появление «сшивок» его компонентов с внутренним слоем мембран, увеличение участков неокислительного взаимодействия этанола и ацетальдегида с гемоглобином с накоплением аддуктов [37, 38]). Вышеописанные сдвиги приводят к снижению способности клеток красной крови к деформации [23, 27, 32]. Хронический прием алкоголя ассоциирован с изменениями в липидном профиле, сопровождается повышением уровня глюкозы, мочевой кислоты, развитием инсулинрезистентности [39], поэтому у пациентов с АЖБП воздействие этанола на эритроциты усугубляется имеющимися метаболическими сдвигами, т.е. эффект оказывается более выраженным [40].

Установлены обратные корреляции амплитуды деформации с проявлениями метаболического синдрома, причем наиболее тесные – с уровнем глюкозы, инсулина и холестерина ЛПНП. Выявленные ассоциации, вероятно, обусловлены изменениями параметров эритроцитов у пациентов с метаболическим синдромом. Так, показано, что С-пептид проинсулина у таких больных снижает деформируемость клеток, изменяет их форму через воздействие на Na,K-АТФазу мембран эритроцитов [41], конформационные

Таблица 3

Корреляции вязкоупругих параметров эритроцитов с клинико-биохимическими показателями, r (p)

Показатель	АД, $\times 10^{-6}$ м	Дельта АД	ОПЖ	Дельта ОПЖ	ОПВ	Дельта ОПВ
Возраст, лет	-0,284 (0,046)	н/з	н/з	н/з	0,253 (0,076)	н/з
Последняя доза алкоголя, г	-0,39 (0,027)	н/з	0,504 (0,03)	н/з	0,298 (0,097)	н/з
Недельная доза алкоголя, г	-0,359 (0,044)	н/з	0,571 (0,001)	н/з	н/з	н/з
Обычная разовая доза алкоголя, г	-0,576 (0,0001)	н/з	0,669 (0,0001)	н/з	0,467 (0,001)	н/з
Частота потребления алкоголя	-0,59 (0,0001)	н/з	0,794 (0,0001)	н/з	0,521 (0,002)	н/з
Индекс массы тела, $\text{кг}/\text{м}^2$	-0,507 (0,0001)	-0,342 (0,015)	0,677 (0,0001)	н/з	0,494 (0,0001)	н/з
Окружность талии, см	-0,495 (0,0001)	-0,295 (0,038)	0,688 (0,0001)	н/з	0,462 (0,001)	н/з
Содержание/активность в сыворотке крови:						
инсулина, $\text{мкМЕ}/\text{мл}$	-0,514 (0,0001)	-0,232 (0,097)	0,725 (0,0001)	н/з	0,515 (0,0001)	н/з
общего холестерина, $\text{мг}/\text{дл}$	-0,397 (0,004)	н/з	0,435 (0,002)	н/з	0,281 (0,048)	-0,336 (0,017)
холестерина ЛПВП, $\text{мг}/\text{дл}$	0,446 (0,001)	н/з	-0,38 (0,006)	н/з	-0,402 (0,004)	н/з
холестерина ЛПНП, $\text{мг}/\text{дл}$	-0,612 (0,0001)	н/з	0,510 (0,0001)	-0,266 (0,062)	0,404 (0,004)	-0,263 (0,065)
триглицеридов, $\text{мг}/\text{дл}$	-0,317 (0,025)	н/з	0,332 (0,019)	н/з	0,238 (0,097)	н/з
глюкозы натощак, $\text{ммоль}/\text{л}$	-0,512 (0,0001)	-0,238 (0,095)	0,532 (0,0001)	н/з	0,465 (0,001)	-0,243 (0,089)
общего белка, $\text{г}/\text{л}$	0,421 (0,002)	0,261 (0,067)	-0,471 (0,001)	н/з	-0,388 (0,005)	н/з
альбумина, $\text{г}/\text{л}$	0,420 (0,02)	н/з	-0,612 (0,0001)	н/з	-0,379 (0,007)	н/з
общего билирубина, $\text{мкмоль}/\text{л}$	-0,436 (0,002)	н/з	0,543 (0,0001)	н/з	0,382 (0,006)	н/з
прямого билирубина, $\text{мкмоль}/\text{л}$	-0,663 (0,0001)	-0,311 (0,028)	0,695 (0,0001)	н/з	0,649 (0,0001)	н/з
мочевой кислоты, $\text{мг}/\text{дл}$	-0,578 (0,0001)	н/з	0,533 (0,0001)	н/з	0,514 (0,0001)	н/з
креатинина, $\text{мкмоль}/\text{л}$	-0,272 (0,056)	-0,257 (0,071)	0,385 (0,006)	н/з	0,277 (0,05)	н/з
мочевины, $\text{ммоль}/\text{л}$	н/з	н/з	0,325 (0,021)	н/з	н/з	н/з
железа, $\text{мкмоль}/\text{л}$	-0,474 (0,001)	н/з	0,575 (0,0001)	н/з	0,432 (0,002)	н/з
АсАТ, $\text{Ед}/\text{л}$	-0,483 (0,0001)	н/з	0,624 (0,0001)	н/з	0,416 (0,003)	н/з
гамма-глутамилтранспептидазы, $\text{Ед}/\text{л}$	-0,619 (0,0001)	н/з	0,691 (0,0001)	0,26 (0,068)	0,515 (0,0001)	0,275 (0,053)
щелочной фосфатазы, $\text{Ед}/\text{л}$	-0,444 (0,001)	-0,296 (0,037)	0,415 (0,003)	н/з	0,431 (0,002)	н/з
Коэффициент Де Ритиса	-0,747 (0,0001)	н/з	0,612 (0,0001)	н/з	0,597 (0,0001)	н/з
Эластичность печени, кПа	-0,431 (0,002)	н/з	0,423 (0,002)	н/з	0,413 (0,003)	н/з
Индекс NAFLD liver fat score	0,54 (0,0001)	н/з	-0,692 (0,0001)	н/з	-0,491 (0,0001)	н/з

Примечание. АД — амплитуда деформации, $\times 10^{-6}$ м; ОПЖ — обобщенный показатель жесткости, $\times 10^{-6}$ Н/м; ОПВ — обобщенный показатель вязкости, $\times 10^{-1}$ Па·с; н/з — корреляция статистически незначима.

изменения гликозилированного гемоглобина на фоне частых и длительных эпизодов гипергликемии определяют увеличение «внутренней жесткости» эритроцитов [42].

Прямые корреляции установлены с уровнем холестерина ЛПВП, при этом сила связи оказалась невысокой ($r = 0,446$), поскольку тренды изменения данного показателя в группах оказа-

лись противоположными. Выявленные ассоциации между параметрами эритроцитов и липидного профиля не случайны, поскольку известно о тесном взаимодействии мембран эритроцитов с липидными компонентами плазмы крови с последующей модификацией структурно-функциональных параметров клеток [43]. Эритроциты способны адсорбировать на своей поверхности липопротеины плазмы крови, нагруженные холестерином [44]. Наиболее интенсивно протекает обмен холестерина между клетками красной крови и ЛПВП, при этом существенную роль играет лецитинхолестеринацилтрансфераза (ЛХАТ) сыворотки крови, синтез которой происходит в печени и в значительной степени определяется ее состоянием. Отсюда следует, что при диффузной патологии печени наблюдается снижение уровня ЛХАТ с последующим повышением содержания свободного холестерина в сыворотке крови и затем в эритроцитах. Это обеспечивается холестеринпонижающим феноменом эритроцитов, который, с одной стороны, влияет на интенсивность обмена холестерина между липопротеинами сыворотки и клетками крови, с другой — поддерживает в физиологических пределах содержание липида в эритроцитах. Нарушение этого биологически важного механизма регулирования обмена холестерина может приводить к гиперхолестеринемии, что является важным фактором риска в развитии атеросклероза, ИБС и, вероятно, влияет на способность эритроцитов к деформации [45].

Обратные ассоциации способности клеток к деформации с параметрами, отражающими синдром цитолиза, холестаза (активность АсАТ, АлАТ, гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, содержание железа, билирубина), и прямые взаимосвязи с показателями синтетической функции печени (содержание общего белка, альбумина) свидетельствуют о значимости состояния печени для вязкоупругих параметров эритроцитов, что также было показано нами ранее [23, 46, 47].

В настоящем исследовании эластичность печени обратно коррелировала с амплитудой деформации и прямо — с обобщенными показателями вязкости и жесткости. Данное обстоятельство обусловлено связью вязкоупругих параметров со степенью фиброза печени [48, 49]. Снижение способности клеток красной крови к деформации ассоциировано с уменьшением внутриэритроцитарного содержания АТФ и оксида азота NO, что, в свою очередь, нарушает активацию эндотелиальной NO-синтазы со снижением образования NO и последующей вазоконстрикцией [50]. Подобные обстоятельства усиливают гипоксию тканей, что является сти-

мулом для фиброгенеза, в том числе в печени. Обратная корреляция амплитуды деформации с индексом NAFLD liver fat score и прямые связи данного показателя с обобщенными вязкостью и жесткостью, вероятно, обусловлены учетом компонентов метаболического синдрома при его подсчете.

Проведенный анализ продемонстрировал перечень факторов, которые существенно влияют на амплитуду деформации, обобщенные вязкость и жесткость клеток крови. Можно ожидать, что при исследовании эритроцитов пациентов с неясным генезом ЖБП параметры эритроцитов окажутся сопоставимыми. Именно для различия этиологии процесса оказался информативным эксперимент *in vitro*: эритроциты, адаптированные к хроническому воздействию этанола у пациентов с АБП, находящихся в состоянии абстиненции, демонстрируют повышение способности к деформации со снижением обобщенных вязкости и жесткости после экспозиции с физиологическими низкими дозами этанола, в то время как эритроциты непьющих с НАЖБП с метаболическими нарушениями реагируют на этанол *in vitro* значительным снижением амплитуды деформации на фоне увеличения показателей жесткости и вязкости.

С учетом множества параметров, влияющих на вязкоупругие параметры эритроцитов, выполнена их стандартизация, после чего оценена возможность их применения для различия пациентов с НАЖБП и АБП с использованием метода Volcanoplot при условии FC >10 % и Т-тест <2,3×10⁻¹⁰ (рис. 2). С помощью методов главных компонент (РСА-анализ) и дискриминантного анализа (PLSDA) выявлены уровни показателей эритроцитов, позволяющие дифференцировать НАЖБП и АБП (рис. 3).

Совпадение начальных величин амплитуды деформации, вязкости и жесткости эритроцитов в группах с НАЖБП и АБП преодолевается после проведения эксперимента с раствором этанола *in vitro*, при котором тренды изменения параметров различны. Данный аспект обеспечивает высокую диагностическую точность различения пациентов с ЖБП различного генеза, что подтверждено методами Random Forest и SVM (рис. 4, а, б). Области под кривой (AUC), составляющие 0,999 (чувствительность 98 %, специфичность 99 %), свидетельствуют об отличной возможности дифференцирования пациентов с ЖБП при использовании совокупности вязкоупругих параметров эритроцитов, измеренных после экспозиции эритроцитов с раствором этанола. Это подтвердил анализ, выполненный с помощью перекрестной проверки среднего значения (PCP)

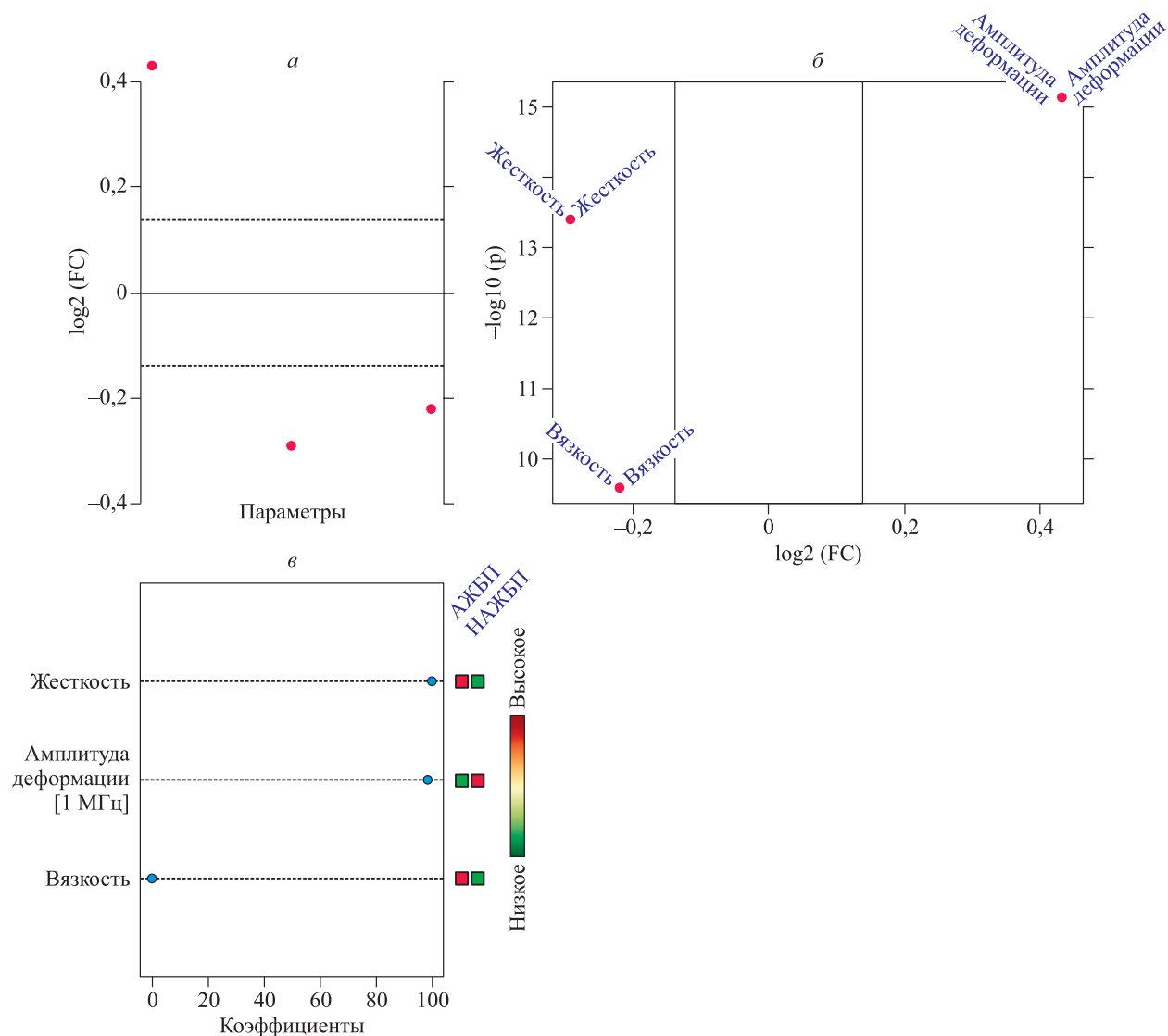


Рис. 2. Возможности различения пациентов с НАЖБП и АБП после стандартизации показателей с использованием метода Volcanoplot (а, б) и ранжирование вязкоупругих параметров эритроцитов по их вкладу в различие НАЖБП и АБП с использованием PLSDA-анализа (в)

для каждого образца с использованием лучшего классификатора (на основе AUC) с предоставлением матрицы несоответствий (рис. 4, в).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполненное исследование демонстрирует высокий диагностический потенциал предложенного ранее метода дифференциальной диагностики ЖБП алкогольного и неалкогольного генеза с использованием экспозиции эритроцитов пациентов с раствором этанола *in vitro*. Изучение изменений вязкоупругих параметров эритроцитов (амплитуды деформации, обобщенных

показателей вязкости и жесткости) пациентов с жировой болезнью печени неясного генеза в ходе такого эксперимента позволило выделить две группы с диаметрально противоположными трендами. Группа со снижением амплитуды деформации эритроцитов на фоне нарастания обобщенных вязкости и жесткости состояла преимущественно из пациентов с метаболическим синдромом, не пьющих или эпизодически употребляющих алкоголь в низких дозах (менее 20 г в пересчете на чистый этанол). Группа с увеличением деформируемости эритроцитов при снижении обобщенных вязкости и жесткости включала в себя систематических потребителей

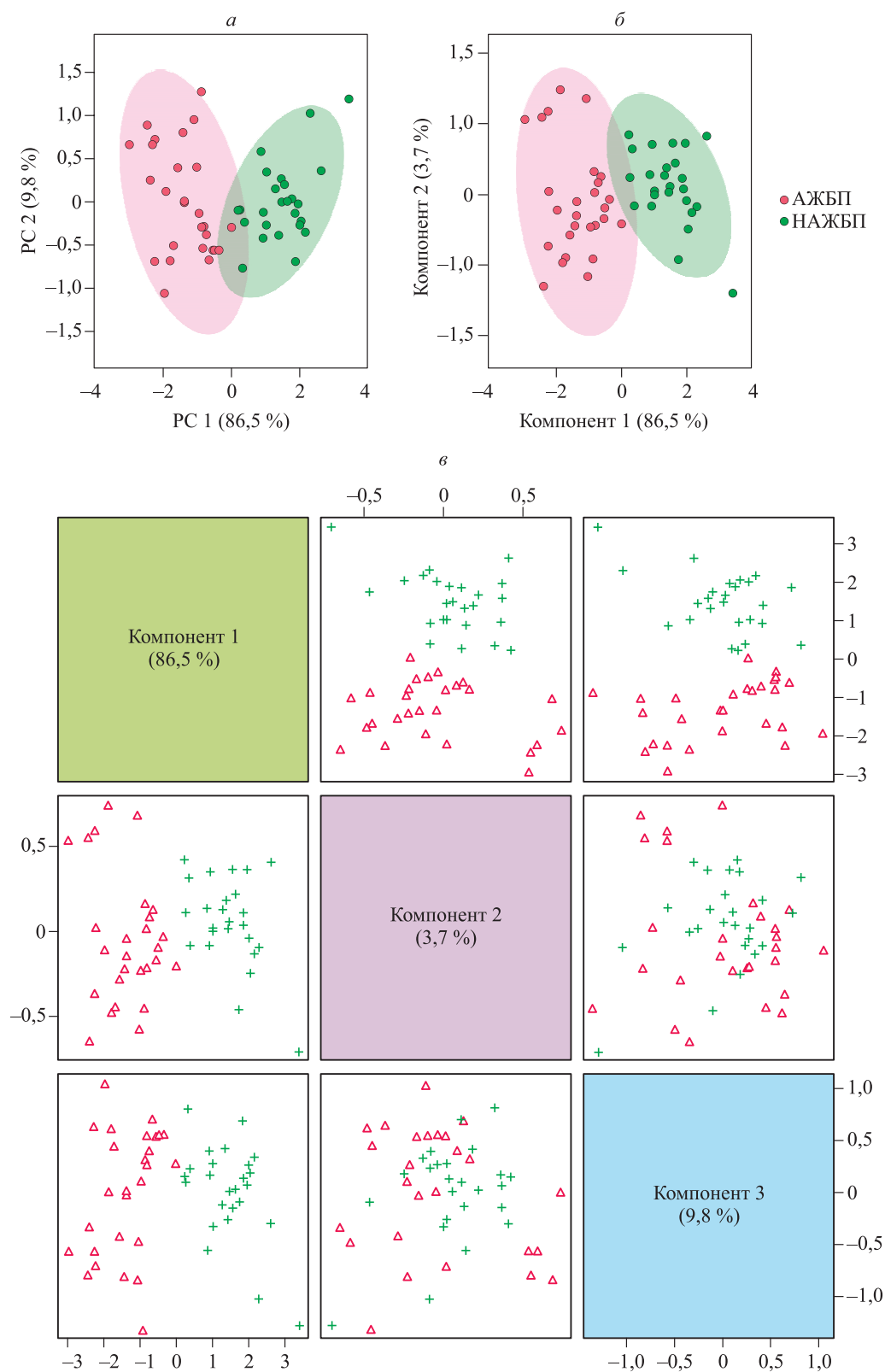


Рис. 3. Паттерны уровней вязкоупругих параметров эритроцитов, полученные с помощью метода PCA (а, б) и PLS-DA-анализа (в), у пациентов с НАЖБП и АБП

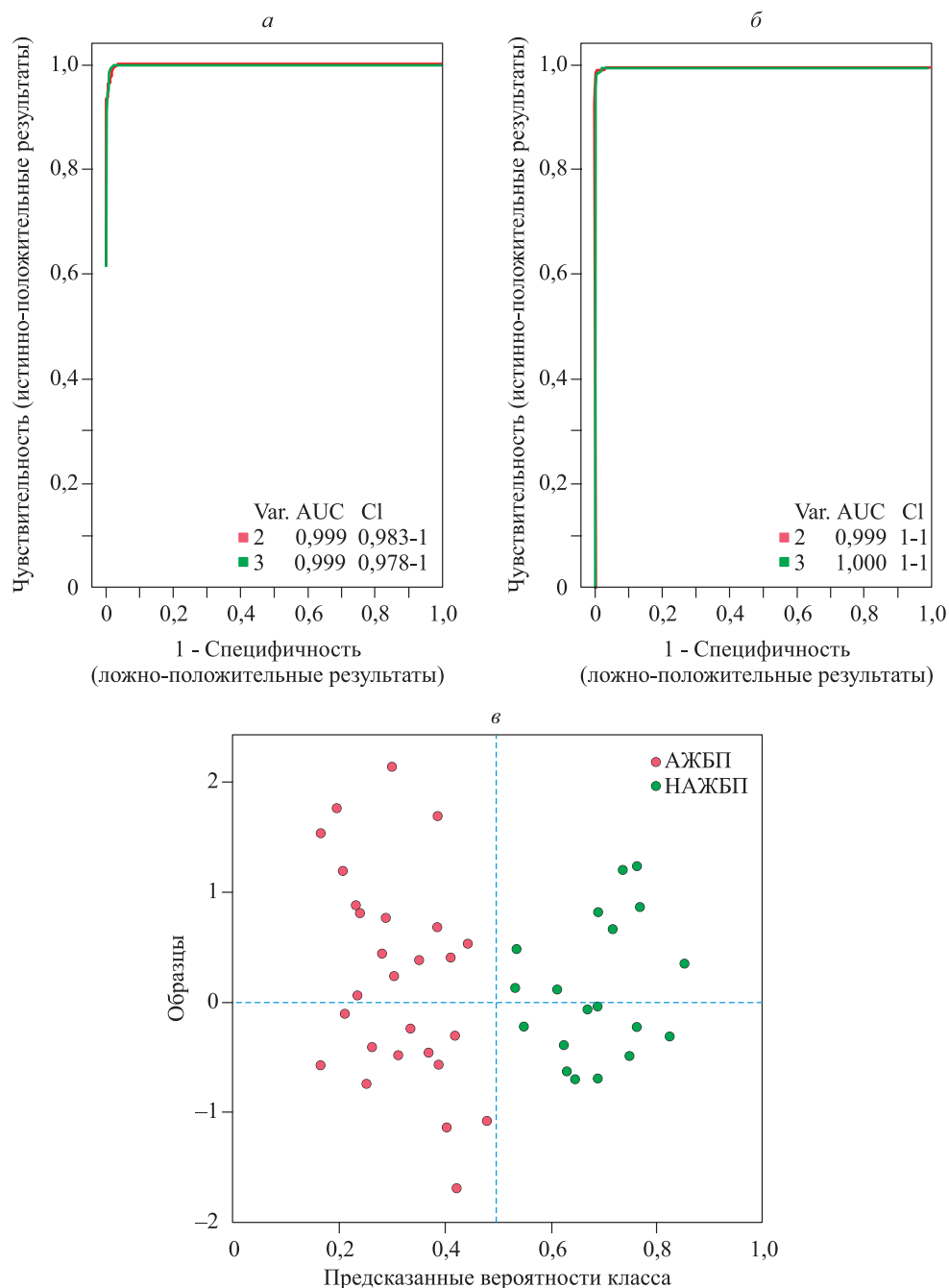


Рис. 4. Диагностическая точность различения НАЖБП и АБП с использованием методов Random Forest (а) и SVM (б), предсказательный потенциал модели при использовании перекрестной проверки среднего значения (PCP) для каждого образца с учетом лучшего классификатора (на основе AUC) с предоставлением матрицы несоответствий (в)

алкоголя, находившихся в состоянии абстиненции. У лиц данной группы экспозиция *in vitro* с этанолом, являющимся важным энергетическим субстратом, встроенным в метаболические процессы, приводила к нарастанию амплитуды деформации клеток.

Установлены корреляции вязкоупругих параметров эритроцитов со стилем потребления алкоголя, компонентами метаболического синдрома, показателями липидного профиля, печеночными пробами. Выявлены прямые ассоциации амплитуды деформации эритроцитов с уровнем

холестерина ЛПВП и обратные — с содержанием общего холестерина, холестерина ЛПНП, триглицеридов; обобщенные показатели вязкости и жесткости коррелировали с концентрацией данных липидов инверсно по сравнению с амплитудой деформации.

Учитывая множество факторов, влияющих на параметры эритроцитов, выполнена стандартизация показателей, с помощью методов Volcanoplot и PLSDA показана возможность различения пациентов с НАЖБП и АБП, а также проведено ранжирование вязкоупругих параметров эритроцитов по их вкладу в дифференцирование больных с ЖБП. Диагностическая точность различения НАЖБП и АБП при использовании методов Random Forest и SVM составила 99 % с чувствительностью 98 % и специфичностью 99 %. Предсказательный потенциал созданной модели подтвержден перекрестной проверкой среднего значения для каждого образца с применением лучшего классификатора (на основе AUC 0,99) и предоставлением матрицы несоответствий.

Предложенный способ подтвердил свой высокий потенциал для дифференциальной диагностики ЖБП алкогольного и неалкогольного генеза.

Работа выполнена в рамках темы «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению» ГЗ № 0324-2018-0001, Рег. № АААА-А17-117112850280-2.

ЛИТЕРАТУРА

- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., Труханов А.С., Блинов Д.В., Пальгова Л.К., Цуканов В.В., Ушакова Т.И. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2015; (6): 31–41.
- Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V., Troukhanov A.S., Zimovina U.V., Palgova L.K., Blinov D.V., Shirokova E.N., Tsukanov V.V. Non-alcoholic fatty liver disease risk factors assessment among the general practitioners and gastroenterologist's patients flow. *United Eur. Gastroenterol. J.*, 2015; 3(1): 344–345.
- McCullough A.J. Epidemiology of the metabolic syndrome in the USA. *J. Dig. Dis.*, 2011; 12 (5): 333–340.
- Вельков В.В. Неинвазивные биомаркеры фиброза. До свидания, биопсия? *Клинико-лабораторный консилиум*, 2009; (5): 34–44.
- Balmer M.L., Dufour J.F. Non-alcoholic steatohepatitis — from NAFLD to MAFLD. *Ther. Umsch.*, 2011; 68 (4): 183–188.
- Zhou Y.J., Li Y.Y., Nie Y.Q., Huang Ch.M., Cao Ch.Y. Natural course of nonalcoholic fatty liver disease in southern China: a prospective cohort study. *J. Dig. Dis.*, 2012; 13 (3): 153–160. doi: 10.1111/j.1751-2980.2011.00571.x
- Weinstein G., Zelber-Sagi S., Preis S.R., Beiser A.S., DeCarli Ch., Speliotes E.K., Satizabal C.L., Vasan R.S., Seshadri S. Association of nonalcoholic fatty liver disease with lower brain volume in healthy middle-aged adults in the Framingham Study. *JAMA Neurol.*, 2017; 75 (1): 97–104. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.3229
- Niederseer D., Wernly S., Bachmayer S., Wernly B., Bakula A., Huber-Schönauer U., Semmler G., Schmied C., Aigner E., Datz C. Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is independently associated with cardiovascular risk in a large austrian screening cohort. *J. Clin. Med.*, 2020; 9: 1065–1067. doi: 10.3390/jcm9041065
- Jia Y., Ji P., Nguyen L., French B., Tillman B., French S. Different roles of epigenetic regulators and inflammasome in hepatocellular carcinoma tumorigenesis in patients with ASH vs. NASH. *Exp. Biol.*, 2019; A67: 662–667.
- Hajifathalian K., TorabiSagvand B., McCullough A.J. Effect of alcohol consumption on survival in nonalcoholic fatty liver disease: A national prospective cohort study. *Hepatology*, 2018; 70 (2): 511–521. doi: 10.1002/hep.30226
- EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. Clinical Practice Guidelines. *J. Hepatology*, 2016; 64 (6): 1388–1402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буевров А.О., Драпкина О.М., Шутьпекова Ю.О., Цуканов В.В., Маммаев С.Н., Маев И.В., Пальгова Л.К. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2016; 26 (2): 24–42. doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42
- Liao Y.Y., Yang K.C., Lee M.J., Huang K.C., Chen J.D., Yeh C.K. Multifactor analysis of an ultrasound quantitative diagnostic index for classifying nonalcoholic fatty liver disease. *Sci. Rep.*, 2016; 6: 35083. doi: 10.1038/srep35083
- Подымова С. Д. Болезни печени: Руководство для врачей. 5-е изд., перераб. и доп. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2018. 984 с.
- Терновой С.К., Ширяев Г.А., Устюжанин Д.В., Абдурахманов Д.Т. Определение содержания жира в печени у пациентов с жировым гепатозом и стеатогепатитом методом протонной МР-спектроскопии. *Мед. визуализация*, 2018; (4): 50–58. doi: 10.24835/1607-0763-2018-4-50-58
- Ивашкин В.Т. Фиброз печени. Ред. В.Т. Ивашкин, Ч.С. Павлов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 168 с.

17. Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О. Неалкогольный стеатогепатит. *Болезни органов пищеварения*, 2000; (2): 41–46.
18. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: практическое рук. Пер. с англ. Ред. З.Т. Апросина, Н.А. Мухин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002. 859 с.
19. Lee S.Y., Park H.J., Best-Popescu C., Jang S., Park Y.K. The effects of ethanol on the morphological and biochemical properties of individual human red blood cells. *PLoS One*, 2015; 10 (12): e0145327.
20. Savage D.G., Ogundipe A., Allen R.H., Stabler S.P., Lindenbaum J. Etiology and diagnostic evaluation of macrocytosis. *Am. J. Med. Sci.*, 2000; 319 (6): 343–352.
21. Wakabayashi I. Relationships of habitual alcohol intake with erythrocyte-related indices in middle-aged Japanese men. *Acta Haematol.*, 2019; 142: 154–161. doi: 10.1159/000499102
22. Lichtin A.E. What evaluation should be done for an apparently healthy patient with an increased mean corpuscular volume (MCV)? *Cleve. Clin. J. Med.*, 2001; 68 (5): 381–386. doi: 10.3949/ccjm.68.5.381
23. Кручинина М.В., Паруликова М.В., Курилович С.А., Громов А.А., Генералов В.М. Изменение параметров эритроцитов у пациентов с жировой болезнью печени алкогольного и неалкогольного генеза в динамике абстинентного синдрома и снижения массы тела. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*, 2017; (9): 106–115.
24. Кручинина М.В., Паруликова М.В., Громов А.А., Генералов В.М., Генералов К.В., Кручинин В.Н., Рыхлицкий С.В., Кручинина Э.В., Шувалов Г.В. Острое воздействие этанола на эритроциты *in vitro*: новый подход к дифференциальной диагностике жировой болезни печени. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*, 2019; (12): 122–134. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-122-134
25. Пат. № 2697202 РФ. Способ дифференциальной диагностики жировой болезни печени алкогольного и неалкогольного генеза. Кручинина М.В., Генералов В.М., Паруликова М.В., Курилович С.А., Громов А.А., Генералов К.В., Сафатов А.С., Буряк Г.А., Шувалов Г.В. *Бюл.* 2019, № 23.
26. Dietrich C.F., Bamber J., Berzigotti A., Bota S., Cantisani V., Castera L., Cosgrove D., Ferraioli G., Friedrich-Rust M., Gilja O.H., Goertz R.S., Karlas T., de Knegt R., de Ledingham V., Piscaglia F., Procopet B., Saftoiu A., Sidhu P.S., Sporea I., Thiele M. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of liver ultrasound elastography, Update 2017 (Long Version). *Ultraschall Med.*, 2017. 38 (4): e16–e47. doi: 10.1055/s-0043-103952
27. Генералов В.М., Кручинина М.В., Дурманов А.Г., Медведев А.А., Сафатов А.С., Сергеев А.Н., Буряк Г.А., Курилович С.А., Громов А.А. Диэлектрофорез в диагностике инфекционных и неинфекционных заболеваний. Новосибирск: ЦЭРИС, 2011. 172 с.
28. Махов В.М. Алкогольная болезнь печени и неалкогольная жировая болезнь печени – общность и различия. *Лечащий врач*, 2012; (7): 22–28.
29. Хомерики С.Г., Хомерики Н.М. Алкогольная болезнь печени: механизмы развития, морфологические проявления, дифференциальная диагностика и патогенетические подходы к терапии. *Consilium medicum*, 2012; (1): 27–34.
30. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Сиволуп Ю.П., Луньков В.Д., Жаркова М.С., Масленников Р.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2017; 27 (6): 20–40.
31. Khang A.R., Lee H.W., Yi D.W., Kang Y.H., Son S.M. The fatty liver index, a simple and useful predictor of metabolic syndrome: analysis of the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2010–2011. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.*, 2019; 12: 181–190. doi: 10.2147/DMSO.S189544
32. Сторожок С.А., Панченко Л.Ф., Филиппович Ю.Д., Глушков В.С. Изменения физико-химических свойств биологических мембран при развитии толерантности к этанолу. *Вопр. мед. химии*, 2001; (2): 42–51.
33. Maturu P., Reddy V.D., Padmavathi P., Varadacharyulu N. Ethanol induced adaptive changes in blood for the pathological and toxicological effects of chronic ethanol consumption in humans. *Exp. Toxicol. Pathol.*, 2012; 64: 697–703.
34. Tóth M. E., Vigh L., Sántha M. Alcohol stress, membranes and chaperones. *Cell Stress Chaperones*, 2014; 19: 299–309.
35. Maturu P., Vaddi D.R., Pannuru P., Nallanchakravarthula V. Modifications of erythrocyte membrane proteins, enzymes and transport mechanisms in chronic alcoholics: an in vivo and in vitro study. *Alcohol Alcohol.*, 2013; 48: 679–686.
36. Tyulina O.V., Prokopieva V.D., Boldyrev A.A., Johnson P. Erythrocyte and plasma protein modification in alcoholism: A possible role of acetaldehyde. *Biochim. Biophys. Acta*, 2006; 1762 (5): 558–563.
37. Chu H., Breite A., Ciralo P., Franco R.S., Low P.S. Characterization of the deoxyhemoglobin binding site on human erythrocyte band 3: implications for O₂ regulation of erythrocyte properties. *Blood*, 2008; 111 (2): 932–938. doi: 10.1182/blood-2007-07-100180
38. Ярыгина Е.Г., Прокопьева В.Д. Изменение стабильности эритроцитов в присутствии различных концентраций этанола и ацетальдегида. *Сиб. вестн. психиатрии и наркологии*, 2005; (4): 14–16.
39. Osna N.A., Donohue T.M., Kharbanda K.K. Alcoholic liver disease: pathogenesis and current management. *Alcohol Res.*, 2017; 38 (2): 7–21.
40. Fernando H., Bhopale K.K., Kondraganti S.S., Kaphalia B., Ansari G. Alcohol-induced hepatic steatosis: A comparative study to identify possible indicator(s) of alcoholic fatty liver disease. *J. Drug Alcohol. Res.*, 2018; 7: 236040. doi: 0.4303/jdar/236040
41. Haffner S.M., Gingerick R., Stern M.P., Bowsher R.R., Miettinen H. Principal proinsulin and specific insulin are associated with the source of diabetes among the Mexicans, not diabetes. *J. Diabetes*, 1995; 44 (10): 1156–1160.
42. Шилов А.М., Авшалумов А.Ш., Синицина Е.Н., Марковский В.Б., Полещук О.И. Изменения реологических свойств крови у больных с метабо-

- лическим синдромом. *Рус. мед. журн.*, 2008; (4): 200–204.
43. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А. Физиология и патофизиология эритроцита. Томск: Из-во Том. ун-та, 2004. 202 с.
44. Леонова Т.Я. К вопросу об эритроцитарном механизме регулирования холестеринемии при экспериментальной гиперхолестеринемии и ишемической болезни сердца. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 1982. 22 с.
45. Шиффман Ф. Дж. Патофизиология крови. Пер с англ. Е.Б. Жибурта, Ю.Н. Токарева М.; СПб.: Издательство БИНОМ: Невский диалог, 2000. 448 с.
46. Kruchinina M.V., Kurilovich S.A., Gromov A.A., Generalov V.M., Kruchinin V.N. Peculiarities of erythrocytic parameters in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J. Analyt. Sci., Methods and Instrumentation*. 2016; 6 (1): 6–14. doi: 10.4236/jasmi.2016.61002
47. Кручинина М.В., Паруликова М.В., Курилович С.А., Громов А.А., Генералов В.М., Рихтер В.А., Семенов Д.В., Морозов С.В., Соколова А.С., Салахудинов Н.Ф., Шашков М.В., Сидельников В.Н., Кручинин В.Н. Ассоциации функциональных параметров эритроцитов со структурой их мембран у мужчин г. Новосибирска с атерогенными дислипидемиями и алкогольным поражением печени. *Атеросклероз*, 2017; 13 (3): 5–13.
48. Kruchinina M., Voevoda M., Peltek S., Kurilovich S., Gromov A., Kruchinin V., Rykhlytsky S., Volodin V., Generalov V. Application of optical methods in blood studies upon evaluation of severity rate of diffuse liver pathology. *J. Anal. Sci., Methods and Instrumentation*, 2013; 3 (2): 115–123. doi: 10.4236/jasmi.2013.32014
49. Kruchinina M., Voevoda M., Peltek S., Kurilovich S., Gromov A., Kruchinin V., Rykhlytsky S., Volodin V., Generalov V., Shuvalov G. Comment on optical methods in blood studies upon evaluation of severity rate of diffuse liver pathology. *Int. J. New Technol. Res.*, 2016; 2 (4): 7–12.
50. Зинчук В.В. Деформируемость эритроцитов: физиологические аспекты. *Успехи физиол. наук*, 2001; 32 (3): 66–78.

POSSIBILITIES OF THE METHOD OF DIELECTROPHORESIS OF ERYTHROCYTES IN DISTINCTION OF PATIENTS WITH FATTY LIVER DISEASE OF ALCOHOLIC AND NON-ALCOHOLIC GENESIS

M.V. Kruchinina¹, M.V. Parulikova¹, S.A. Kurilovich¹, A.A. Gromov¹,
V.M. Generalov², V.N. Kruchinin³, S.V. Rykhlytsky³, A.A. Shestov⁴

¹Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of Federal Research Center
Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1

²State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector»
630559 Novosibirsk region, Koltsovo

³Rzhanov Institute of Semiconductor Physics of SB RAS
630090 Novosibirsk, Academician Lavrentev av., 13

⁴Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA

The aim of the work is to study the possibilities of distinguishing between men with fatty disease of alcoholic and non-alcoholic origin using the viscoelastic parameters of erythrocytes - deformation amplitude, summerized indicators of viscosity and rigidity (baseline and after exposure to ethanol in vitro) obtained using the method of erythrocyte dielectrophoresis; to determine associations of the amplitude of deformation, summerized viscosity and rigidity of erythrocytes with blood lipid levels. The study involved 54 men ($44,62 \pm 1.52$ years) with fatty liver disease according to ultrasound of the abdominal organs, the severity of fibrosis corresponded to 0-1 (FibroScan® 502 Echosens, France). All patients underwent a study of the viscoelastic parameters of erythrocytes - the amplitude of deformation, summerized indicators of viscosity and rigidity by the dielectrophoresis method: the baseline level of indicators was determined, as well as their values after exposure of red blood cells with 10 μ l of 0,0 2% ethanol solution in vitro for 300 s. The dynamics of changes in the viscoelastic parameters of erythrocytes during the experiment with alcohol in patients with fatty liver disease of unknown origin made it possible to highlight two groups with diametrically opposite trends in erythrocyte indices. The group with a decrease in the amplitude of erythrocyte deformation against the background of an increase in summerized viscosity and rigidity ($n = 26$) consisted mainly of patients with metabolic syndrome who do not drink or occasionally consume alcohol in low doses (less than 20 g in terms of pure ethanol). Group with increased erythrocyte deformability and decrease in summerized viscosity and rigidity ($n = 28$) includes systematic alcohol consumers who were in a state of

abstinence. Ethanol exposure, important energy substrate of this group, built into metabolic processes, led to an increase in the amplitude of cell deformation. Correlations of the viscoelastic parameters of erythrocytes with the style of alcohol consumption, components of the metabolic syndrome, lipid profile indicators, and liver tests were established. Direct associations of the amplitude of erythrocyte deformation with the level of HDL cholesterol and inverse - with the values of total cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides were identified. Summarized viscosity and rigidity correlated with the levels of these lipid indicators inversely compared with the amplitude of deformation. The diagnostic accuracy of distinguishing between NAFLD and AFLD using models, including the viscoelastic parameters of erythrocytes and their changes after exposure to ethanol, using Random Forest and SVM methods reached 99 %, sensitivity of 98 % and specificity of 99 %.

Keywords: fatty liver disease, etiology, differential diagnosis, erythrocytes, dielectrophoresis, ethanol, acute exposure.

*Статья поступила 10 октября 2020 г.
Принята к печати 2 ноября 2020 г.*

ОЦЕНКА АССОЦИАЦИЙ КОГНИТИВНЫХ ЖАЛОБ С ПОВЫШЕННЫМ УРОВНЕМ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ЖЕНЩИН МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА В НОВОСИБИРСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

А.В. Суханов, С.Н. Дума, В.В. Гафаров, Д.В. Денисова

*НИИ терапии и профилактической медицины –
филиал ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

Данные литературы о частоте когнитивных жалоб при кардиоваскулярной патологии, в частности, при артериальной гипертензии (АГ), у женщин молодого и среднего возраста в условиях открытой популяции до настоящего времени остаются малоизученными. **Цель исследования** – изучить частоту когнитивных жалоб у женщин молодого и среднего возраста, ассоциированных с АГ, в условиях открытой популяции Новосибирска. **Материал и методы.** Методом анкетирования были получены сведения о когнитивных жалобах 546 женщин молодого и среднего возраста (25–45 лет), жительниц Новосибирска. Оцениваемые жалобы: 1. «Я не помню, что куда положил»; 2. «Я не узнаю знакомых людей»; 3. «Мне трудно сосредоточиться, когда я читаю»; 4. «Я делаю все очень медленно». Полученные результаты оценивали с помощью анализа таблиц сопряженности и методов логистической регрессии (унивариантный анализ). **Результаты.** У женщин младше 45 лет выявлена статистически значимая ассоциация оцениваемых когнитивных жалоб с АГ, не зависящая от возраста и уровня образования. **Заключение.** Анализ когнитивных жалоб в молодом и среднем возрасте может представлять большой интерес для детальной разработки профилактических и лечебных мероприятий при АГ у женщин.

Ключевые слова: когнитивные функции, жалобы на память и внимание, опросник, артериальная гипертензия, популяция.

ВВЕДЕНИЕ

Когнитивные нарушения (КН) при различных терапевтических заболеваниях представляют собой большую социально-экономическую проблему в современном обществе. Большое значение КН имеют при патологии сердечно-сосудистой системы (ССС), в частности, при артериальной гипертензии (АГ). Раннее выявление как обратимых, так и необратимых причин КН в различных возрастных группах является важнейшим условием для их успешной коррекции [1, 2]. КН, сопровождающиеся нарушением памяти и мышления, могут наблюдаться в любом возрасте. В настоящее время не вызывает сомнений,

что кардиоваскулярная патология вносит непосредственный вклад в развитие КН [3, 4].

Проблема когнитивного дефицита в различных возрастных и социальных группах без преувеличения в той или иной степени, прямо или косвенно, затрагивает практически каждого человека на планете, с ней связаны и огромные социально-экономические потери, которые несет общество [3, 5–7]. Однако в настоящее время не существует рекомендаций по лечению дементных, умеренных КН [7]. Проводятся многочисленные исследования возможностей такого лечения, сбор доказательной базы [5–7]. Необходимо отметить, что широко применяемые

Суханов Андрей Владимирович – канд. мед. наук, с.н.с. лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, e-mail: 25081973@mail.ru

Дума Светлана Николаевна – канд. мед. наук, с.н.с. лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний

Гафаров Валерий Васильевич – д-р мед. наук, г.н.с., проф., зав. лабораторией психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, e-mail: valery.gaфарov@gmail.com

Денисова Диана Вахтанговна – д-р мед. наук, г.н.с. лаборатории профилактической медицины, e-mail: denisovadiana@gmail.com

ингибиторы ацетилхолинэстеразы не показали значимого эффекта в терапии умеренных когнитивных расстройств, в том числе у женщин молодого и среднего возраста с наличием и отсутствием АГ [7].

В 2011–2012 гг. среди пациентов в возрасте от 40 до 85 лет, страдающих АГ и церебральным атеросклерозом, проводилось эпидемиологическое исследование «ФУЭТЕ» (российское мультицентровое исследование терапии умеренных когнитивных расстройств), в которое включались лица с когнитивной дисфункцией различной этиологии) [5, 6]. В качестве тестов, оценивающих наличие и степень умеренного когнитивного расстройства, использовались МоСА-тест и опросник самооценки памяти Мак-Нейра, позволяющие многосторонне оценивать когнитивные функции (КФ) пациентов, однако занимающие около 1–1,5 ч от всего процесса обследования пациентов [8], что создает определенные трудности при применении в условиях амбулаторного приема, когда объем времени ограничен. В настоящее время известны различные способы диагностики КН, но далеко не все из них могут применяться в условиях амбулаторно-поликлинического звена и массовых скрининговых обследований, жестко лимитированных по времени [9–11].

Начальные симптомы КН, как правило, крайне неспецифичны и заключаются в снижении инициативности, ограничении интересов, нарушении способности к усвоению нового материала, возрастании зависимости от окружающих, апатии. Часто на первых порах выявляются интеллектуально-мнестические нарушения, расстройства темпа и стройности мышления. Наиболее часто при массовых обследованиях исследуют объемы кратко- и долговременной памяти, а также показатели внимания. В силу ограниченного временного фактора при массовых обследованиях исследованию состояния мышления, оценке его стройности и темпа уделяется явно недостаточно внимания. А между тем изучение мыслительной деятельности составляет одну из важнейших сторон психодиагностического исследования, дает важную информацию об особенностях и уровне развития интеллектуальных способностей того или иного человека.

Существуют разные подходы к анализу КФ при сердечно-сосудистых заболеваниях, в частности при АГ. При первом контакте врача и пациента неизбежно происходит анализ его многочисленных жалоб, однако не все они одинаково важны для диагностики КН при патологии ССС, в частности, при АГ: одни имеют большую диагностическую значимость, другие — меньшую. Оценка значимых жалоб при проведении крат-

кого скринирующего обследования впервые пришедшего на прием пациента крайне важна, особенно при дефиците времени. В связи с этим краткий скрининг на КН в амбулаторной практике, включающий в себя оценку жалоб на состояние памяти, внимания и мышления, оправдан у всех амбулаторных и госпитализированных пациентов разного возраста при патологии ССС, в частности при АГ, поскольку позволяет установить диагноз умеренного КН, а также дифференцировать обратимые причины КН. Это является важным в клинике внутренних болезней, когда у пациентов могут встречаться КН различной степени выраженности, которые развиваются в рамках осложнений соматической патологии. В частности, снижение КФ наблюдается при дефиците витаминов (B_{12} , B_1), эндокринных нарушениях (гипотиреоз, болезни надпочечников), метаболических расстройствах, связанных с болезнями почек и печени, ожирении, диффузных заболеваниях соединительной ткани. Такие КН потенциально обратимы.

Классическое исследование на КР, в том числе и при патологии ССС, как правило, проводится в два этапа. На первом этапе лечащий врач вне зависимости от специальности проводит краткий скрининг, при этом выполняется тщательный сбор и анализ жалоб, предъявляемых обследуемым. Его цель — выявление пациентов, у которых вероятно наличие КР и необходимо более тщательное нейropsychологическое исследование. Однако не все жалобы равноценны и важны для выявления когнитивной патологии при сердечно-сосудистых заболеваниях, в частности при АГ. Задача врача — выявить те жалобы (их минимально необходимый набор), которые наиболее часто ассоциированы с патологией ССС, в частности с повышенным уровнем артериального давления (АД). И уже на основе собранных ранее жалоб на втором этапе выполняется детальное нейropsychологическое исследование, для его проведения обычно привлекается нейropsychолог, который оценивает различные когнитивные домены и делает заключение о степени и качественных особенностях выявленных нарушений, а также об их влиянии на повседневную жизнь пациента. Эти данные позволяют установить наличие когнитивного расстройства или даже диагностировать деменцию.

Оценка распространенных когнитивных жалоб позволяет облегчить выполнение первого этапа исследования КФ (выявление лиц, у которых вероятно наличие КР) с последующим направлением их на детальное нейropsychологическое исследование. При наличии у пациента хронических КР будет оправдана плановая кон-

Таблица 1

Характеристики обследованных лиц в зависимости от наличия АГ в популяции женщин г. Новосибирска

Показатель	АГ			Отсутствие АГ			Всего			p (АГ/без АГ)
	n	M	σ	n	M	σ	n	M	σ	
Возраст, лет	51	39,59	4,82	495	35,81	6,00	546	36,17	6,00	< 0,0001
Пульс, ударов в минуту	50	80,94	10,06	492	74,70	10,42	542	75,27	10,53	< 0,0001
Систолическое АД, мм рт. ст.	51	145,04	18,62	494	111,93	10,86	545	115,03	15,22	< 0,0001
Диастолическое АД, мм рт. ст.	51	97,22	7,28	494	73,23	8,17	545	75,47	10,69	< 0,0001
Пульсовое давление, мм рт. ст.	51	47,82	14,52	494	38,70	6,53	545	39,56	8,07	< 0,0001

Примечание: n — количество обследованных; M — среднее арифметическое; σ — среднеквадратическое отклонение; p — статистическая значимость различий между лицами с АГ и без АГ.

сультация невролога или психиатра с привлечением нейропсихолога для проведения второго этапа оценки КФ с использованием специализированных психометрических инструментов.

Цель исследования — изучить частоту когнитивных жалоб у женщин молодого и среднего возраста, ассоциированных с АГ, в условиях открытой популяции г. Новосибирска.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ходе работы методом анкетирования исследованы жалобы на снижение памяти и концентрации внимания у 546 женщин в возрасте от 25 до 45 лет ($36,17 \pm 5,99$ года). Основные характеристики обследованных представлены в табл. 1. АГ выявлялась при уровне систолического АД > 140 и/или диастолического АД > 90. В ходе работы использован бланк на бумажном носителе (размером А4), описывающий жалобы; он содержал графы: нет (0 баллов) и есть (1 балл) (табл. 2). Опросник является оригинальной разработкой на основе наиболее часто задаваемых на неврологическом приеме вопросов о КН. Обследуемых спрашивали о наличии следующих жалоб, которые, по нашим данным, наиболее часто ассоциированы с сердечно-сосудистыми заболеваниями:

1. «Я не помню, что куда положил»;
2. «Я не узнаю знакомых людей»;
3. «Мне трудно сосредоточиться, когда я читаю»;
4. «Я делаю все очень медленно».

Затем выполнялись анализ количества позитивных когнитивных жалоб, статистическая обработка методами описательной статистики, анализ таблиц сопряженности и логистический регрессионный анализ с учетом влияния возраста и уровня образования [4, 12]. Использовали процедуру бинарного логистического регрессионного анализа с построением уравнения регрессии по методу Вальда, в итоговую модель регресси-

Таблица 2

Стандартный бланк, описывающий жалобы на бумажном носителе

Жалоба	Нет (0 баллов)	Есть (1 балл)
1. Я не помню, что куда положил	☐	☐
2. Я не узнаю знакомых людей	☐	☐
3. Мне трудно сосредоточиться, когда я читаю	☐	☐
4. Я делаю все очень медленно	☐	☐

онного анализа вошли переменные, значение статистики Вальда которых достигает уровня статистической значимости. Зависимая переменная представляла собой жалобу на то или иное КН, принимая два значения: 0 (отсутствие жалобы) или 1 (наличие жалобы). В табл. 3 результаты бинарного логистического регрессионного анализа представлены в виде отношения шансов (ОШ) с 95%-м доверительным интервалом.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди обследованных женщин Новосибирска молодого и среднего возраста отмечена достаточно высокая частота АГ (табл. 4). Анализ таблиц сопряженности выявил ассоциацию только одной нейродинамической жалобы «Я делаю все очень медленно» с наличием АГ у женщин в возрасте от 25 до 45 лет ($\chi^2 = 6,803$; $df = 1$; $p = 0,009$). Проведенные на следующем этапе отбор и оценка когнитивных жалоб при помощи логистической регрессии позволили выявить, что они ассоциировались с параметрами АД независимо от возраста и уровня образования (см. табл. 3).

Таблица 3

Статистически значимые логистические регрессионные модели оцениваемых когнитивных жалоб с параметрами АД в популяционной выборке женщин г. Новосибирска

Жалоба	Статистически значимые модели	Включенные в модель компоненты	Коэффициент регрессии В	Стандартная ошибка	Коэффициент Вальда	Значимость	ОШ	95%-й доверительный интервал	-2 Log – логарифмическое правдоподобие	Коэффициент детерминации R Кокса и Снелла	Коэффициент детерминации R Наделькеркса
«Я не помню, что куда положил»	Модель № 1	Систолическое АД	0,042	0,018	5,684	0,017	1,043	1,007–1,079	320,401	0,017	0,037
		Диастолическое АД	-0,068	0,027	6,133	0,013	0,934	0,886–0,986			
		Возраст	0,045	0,027	2,891	0,089	1,046	0,993–1,103			
		Константа	-3,732	1,247	8,956	0,003	0,024				
	Модель № 2	Пульсовое АД	0,033	0,016	4,245	0,039	1,034	1,002–1,066	325,019	0,008	0,018
		Образование	-0,092	0,26	0,124	0,724	0,912	0,548–1,519			
		Константа	-3,32	1,277	6,757	0,009	0,036				
«Я не узнаю знакомых людей»	Модель № 1	Систолическое АД	0,063	0,034	3,463	0,05	1,066	1,003–1,137	96,624	0,006	0,035
		Диастолическое АД	-0,091	0,056	2,578	0,108	0,913	0,818–1,02			
		Возраст	0,005	0,056	0,008	0,927	1,005	0,901–1,122			
		Константа	-4,658	2,378	3,837	0,05	0,009				
«Мне трудно сосредоточиться, когда я читаю»	Модель № 1	Среднее АД	-0,051	0,021	5,924	0,015	0,95	0,912–0,990	190,042	0,012	0,041
		Образование	-0,166	0,35	0,224	0,636	0,847	0,426–1,683			
		Константа	1,884	2,06	0,837	0,36	6,58				
«Я делаю все очень медленно»	Модель № 1	Пульсовое АД	0,036	0,018	3,87	0,049	1,037	1,000–1,075	232,398	0,01	0,029
		Образование	-0,31	0,304	1,043	0,307	0,733	0,405–1,33			
		Константа	-3174	1,483	4,582	0,032	0,042				

Таким образом, полученные нами данные продемонстрировали, что у женщин с более высоким уровнем систолического и диастолического АД была и выше частота жалоб на снижение КФ. Этот результат ожидаем, поскольку наличие АГ и коморбидного ей атеросклеротического поражения предполагает наличие значимых дефектов КФ. Связь АГ и атеросклероза постулировалась уже в 1965 г. выдающимся отечественным кардиологом А.Л. Мясниковым в

классической работе «Гипертоническая болезнь и атеросклероз». Он указывал на то, что «существует единая болезнь, которая проявляется в одних случаях клинко-анатомическим синдромом гипертонии, в других случаях – клинко-анатомическим синдромом атеросклероза, а чаще и тем, и другим болезненным процессом одновременно» [13]. Это нашло свое подтверждение в ряде эпидемиологических обследований, включая отечественные. В частности, анализ популя-

Таблица 4

Распределение АГ по возрастным группам в популяционной выборке женщин г. Новосибирска, n (%) ($\chi^2 = 18,348$; $df = 3$; $p < 0,0001$)

Показатель	Возрастная группа				Всего
	25–29 лет	30–34 года	35–39 лет	40–45 лет	
АГ	2 (1,60)	7 (7,00)	12 (9,20)	30 (15,60)	51 (9,30)
Отсутствие АГ	122 (98,40)	93 (93,00)	118 (90,80)	162 (84,40)	495 (90,70)
Всего	124 (100,00)	100 (100,00)	130 (100,00)	192 (100,00)	546 (100,00)

ционной выборки мужчин 20–59 лет, проживающих в Москве, выявил высокую частоту АГ, которая сочеталась с дислипидемией: у больных АГ в 54,5 % случаев отмечалась дислипидемия, а у лиц с дислипидемией в 41 % случаев диагностировалась АГ [14]. Наличие АГ у лиц с дислипидемией повышает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в 3 раза, а при сочетании с другими факторами риска – уже в 5–6 раз [14]. Механизмы этой связи продолжают интенсивно изучаться, один из них заключается в непосредственном влиянии гиперхолестеринемии и дислипидемии на тонус периферических сосудов и, следовательно, на уровень АД [14]. Есть данные, свидетельствующие и о влиянии увеличения АД на повреждение эндотелия сосудистой стенки в результате гемодинамического удара и развития окислительного стресса, что приводит к повышению синтеза коллагена и фибронектина эндотелиальными клетками.

Связи АГ с нарушениями КФ были неоднократно показаны в ряде популяционных исследований, в том числе у лиц подросткового возраста [12, 15]. Они позволили выявить связь между повышенным уровнем АД и/или наличием диагноза АГ в среднем возрасте и состоянием КФ в пожилом и старческом возрасте [13]. Так, во Фрамингемском исследовании установлено, что увеличение систолического и диастолического АД на каждые 10 мм рт. ст. у лиц среднего возраста без инсульта в анамнезе связано с худшими показателями КФ в целом, памяти и внимания [16]. Сходные результаты получены в исследовании, в котором участвовали более 3700 пациентов [17]: при повышении систолического АД (≥ 160 мм рт. ст.) в среднем возрасте риск развития КН через 25 лет увеличивался более чем в 2 раза (оценивался интегральный показатель КФ). Были найдены и ассоциации дислипидемии с нарушением оперативной памяти уже в подростковом возрасте [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги нашего исследования, нужно отметить, что в обследованной выборке когнитивные жалобы были связаны с АГ и коморбид-

ным ей атеросклеротическим процессом уже в молодом и среднем возрасте. Оценка когнитивных жалоб при помощи скринирующего опросника может быть полезна как для подтверждения, так и для исключения наличия КН, для идентификации лиц с высоким риском развития или усугубления имеющейся когнитивной патологии в амбулаторной практике, а также разработки первичной профилактики КН у женщин молодого и среднего возраста. Представленные результаты анкетирования говорят о необходимости дальнейшего проведения скрининга в условиях как медицинских учреждений, так и учреждений социальной защиты и более детального анализа полученных данных у людей разного возраста, включая лиц пожилого и старческого возраста обоего пола.

Финансирование. Работа выполнена в рамках бюджетной темы по Государственному заданию АААА-А17-117112850280-2 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».

ЛИТЕРАТУРА

1. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. *Неврол. журн.*, 2006; (Прил. 1): 4–12.
2. Scott J.G., Schenberg M.R. Affect, emotions and mood. In: *The little black book of neuropsychology*. Chart.11. N.Y.: Springer, 2011. С. 249–266.
3. Морозова Т.Е., Рыкова С.М. Сердечно-сосудистые заболевания и когнитивные нарушения. *Consilium medicum*, 2010; (9): 85–89.
4. Суханов А.В., Денисова Д.В. Ассоциации артериального давления, пульса и состояния когнитивных функций в подростковом возрасте: популяционное исследование. *Артериал. гипертензия*, 2010; 16 (4): 378–384.
5. Попова А.А., Алехина О.Д., Бурлачук В.Т. и др. Возможности коррекции умеренных когнитивных расстройств у пациентов пожилого и старческого возраста в общей медицинской практике. *Психические расстройства в общей медицине*, 2010; (2): 49–52.

6. Захаров В.В. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей»). *Неврол. журн.*, 2006; 11 (3): 27–32.
7. Anderson H.S., Hoffmann M., Caselli R.J. Mild cognitive impairment. URL: <http://emedicine.medscape.com/article/1136393-overview#a11>
8. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Страчунская Е.Я. и др. Лечение недементных когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией и церебральным атеросклерозом (По данным Российского мультицентрового исследования «ФУЭТЕ»). *Неврол. журн.*, 2012; (4): 49–55.
9. Захаров В.В., Вознесенская Т.Г. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. М.: МЕДпресс-информ, 2016. 320 с.
10. Левин О. С. Алгоритмы диагностики и лечения деменции. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 192 с.
11. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2010. 256 с.
12. Суханов А.В., Денисова Д.В. Ассоциации уровней липидных фракций с состоянием когнитивных функций в подростковом возрасте: популяционное исследование. *Педиатрия*, 2013; 92 (3): 146–152.
13. Мясников А.Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз. М.: Медицина, 1965.
14. Кухарчук В.В. Артериальная гипертензия, нарушения липидного обмена и атеросклероз. В кн. Руководство по артериальной гипертензии. Ред. Е.И. Чазов, И.Е. Чазова. М.: Медиа Медика, 2005; С. 289–299.
15. 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.
16. Elias M.F., Wolf P.A., D'Agostino R.B. et al. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study. *Am. J. Epidemiol.*, 1993; 138: 353–364.
17. Launer L.J., Masaki K., Petrovitch H. et al. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function: the Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA*, 1995; 274: 1846–1851.

ASSESSMENT OF ASSOCIATIONS OF COGNITIVE COMPLAINTS WITH INCREASED BLOOD PRESSURE LEVELS IN YOUNG AND MIDDLE-AGED WOMEN IN NOVOSIBIRSK POPULATION

A.V. Sukhanov, S.N. Duma, V.V. Gafarov, D.V. Denisova

Research Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1

Background. The literature data on the frequency of cognitive complaints in cardiovascular pathology, in particular, in hypertension in young and middle-aged women in an open population, remain poorly studied to date. **Objective.** To examine the frequency of cognitive complaints in young and middle-aged women associated with hypertension in an open population of Novosibirsk. **Methods.** Using the method of questioning, we obtained information about the cognitive complaints in 546 young and middle-aged women – residents of Novosibirsk. Cognitive complaints assessed included: 1. «I don't remember what I put where»; 2. «I don't recognize people I know»; 3. «I find it difficult to concentrate when I read»; 4. «I am doing everything very slowly.» The analysis of contingency tables and methods of logistic regression (univariate analysis) were performed. **Results.** In women under the age of 45, a statistically significant association of the above cognitive complaints with hypertension was revealed; it was independent of age and educational level. **Conclusion.** The analysis of cognitive complaints at the young and middle-aged persons can be of great interest for the detailed development of preventive and therapeutic measures for arterial hypertension in women.

Keywords: cognitive functions, complaints of memory and attention, questionnaire, arterial hypertension, population.

Статья поступила 16 ноября 2020 г.
Принята к печати 21 декабря 2020 г.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ КАПИЛЛЯРОСКОПИИ ПРИ ВЫБОРЕ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОККЛЮЗИЕЙ БЕРЦОВЫХ АРТЕРИЙ

Н.А. Лысов¹, Д.Л. Прибытков^{1,2}, А.А. Супильников¹

¹Медицинский университет «Реавиз»
443001, г. Самара, ул. Чкалова, 100

²Самарская областная клиническая больница имени В.Д. Середякина
443095, г. Самара, ул. Ташкентская, 159

Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей составляет от 2 до 4 % в структуре заболеваемости сердечно-сосудистой системы. Опасным осложнением критической ишемии нижних конечностей является ампутация пораженной ноги. Оценка микроциркуляторного русла на нижних конечностях у пациентов с окклюзирующими заболеваниями служит одним из важнейших прогностических критериев при выборе тактики их лечения. Цель настоящего исследования — оценка результатов хирургического лечения пациентов с окклюзией берцовых артерий в зависимости от количества функционирующих капилляров пораженной нижней конечности. Анализ данных 12-месячного послеоперационного периода показал, что всем пациентам, поступающим с окклюзией берцовых артерий и хронической ишемией нижних конечностей III стадии согласно классификации Покровского — Фонтейна, выполнение капилляроскопии 1 пальца пораженной ноги с оценкой в ней количества работающих капилляров необходимо включить в алгоритм обследования для оптимального выбора тактики лечения. Данные наблюдения позволят повысить качество оказания медицинской помощи в стационарах сосудистого профиля и уменьшить количество ампутаций нижних конечностей у пациентов с окклюзией берцовых артерий.

Ключевые слова: атеросклероз, окклюзия берцовых артерий, капилляроскопия.

По данным ВОЗ, сердечно-сосудистые заболевания занимают одно из лидирующих мест по смертности в мире. В их структуре от 2 до 4 % принадлежит облитерирующему атеросклерозу артерий нижних конечностей, опасным осложнением которого является ампутация пораженной ноги; инвалидизация данной группы пациентов составляет от 5 до 26,5 % [1, 2]. Безусловно, ведущим методом лечения критической ишемии нижних конечностей остается хирургический, в том числе открытый и рентгеноэндоваскулярный. Последний метод является малоинвазивным и применяется при стенозе или окклюзии артерий не более 10 см [3, 4]. В целом лечение

облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей должно быть комплексным и включать в себя консервативную терапию — применение антиагрегантов (аспирин, тиклид, клопидогрель), антикоагулянтов (низкомолекулярные гепарины, варфарин), статинов (холистирамин, ловастатин, симвастатин), препаратов метаболического действия (трентал, актовегин, солкосерил, витамины), а также простагландинов [5].

После реконструктивных операций на берцовых артериях довольно высока доля осложнений, что делает эту проблему актуальной для сосудистой хирургии [6]. В настоящее время ряд авторов утверждают, что оценка микроцир-

Лысов Николай Александрович — д-р мед. наук, проф., ректор медицинского университета «Реавиз», <https://orcid.org/0000-0003-2883-5117>, e-mail: mail@reaviz.ru

Прибытков Дмитрий Леонидович — старший преподаватель кафедры морфологии и патологии медицинского университета «Реавиз»; врач, сердечно-сосудистый хирург, зав. операционным блоком главного корпуса, врач 1-й категории, <https://orcid.org/0000-0001-7937-7502>, e-mail: pribytkovreaviz@mail.ru

Супильников Алексей Александрович — канд. мед. наук, проректор по научной деятельности, <https://orcid.org/0000-0002-1350-0704>, e-mail: supilnikov@reaviz.ru

куляторного русла на нижних конечностях у пациентов с окклюзирующими заболеваниями является одним из важнейших прогностических критериев при выборе тактики лечения данной группы пациентов. Одним из важнейших методов изучения микроциркуляторного русла является капилляроскопия – метод прямой неинвазивной визуализации капиллярного кровотока, позволяющий качественно и количественно оценить состояние капилляров и прилегающих к ним тканей [7, 8].

Таким образом, целью нашего исследования явилась оценка результатов хирургического лечения пациентов с окклюзией берцовых артерий в зависимости от количества функционирующих капилляров пораженной нижней конечности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для реализации поставленной цели получено разрешение этического комитета Медицинского университета «Реавиз» № 19 от 24 мая 2017. У пациентов с хронической ишемией нижних конечностей III стадии согласно классификации Покровского – Фонтейна и окклюзией берцовых артерий, госпитализированных в отделение сосудистой хирургии Самарской областной клинической больницы имени В.Д. Середавина, проведено сравнение результатов двух подходов к тактике лечения. Пациентам первой группы наблюдения выполнялась капилляроскопия с использованием компьютерного капилляроско-

па (ЗАО Центр «Анализ веществ»), который позволяет оценить около 15 параметров капилляров, в том числе капиллярный кровоток, количество и размер капилляров, размер каждого отдела капилляров, плотность капиллярной сети, скорость кровотока по капиллярам, ширину периваскулярных зон, наличие агрегатов форменных элементов крови.

За 12 месяцев 2019 г. прооперировано 38 человек. Выбор тактики лечения больных первой группы основывался на результатах стандартных методов обследования и данных капилляроскопии одного пальца пораженной нижней конечности. Всем пациентам выполнялась реконструктивная операция на артериях нижней конечности (аутовенозное бедренно-берцовое шунтирование). Количество исследуемых в этой группе составило 19 пациентов (14 мужчин и 5 женщин). Во второй группе тактику лечения выбирали на основе результатов стандартных методов обследования; 6 пациентам выполнена первичная ампутация пораженной нижней конечности, 13 – реконструктивная операция на артериях нижней конечности (аутовенозное бедренно-берцовое шунтирование). Количество пациентов во второй группе также составило 19 человек (15 мужчин и 4 женщины). Разделение на группы проводилось методом случайной выборки. Критерием исключения из исследования являлось наличие сахарного диабета, облитерирующего эндартериита, хронической ишемии нижней конечности I, II и IV стадии согласно классификации Покровского – Фонтейна. Распределение пациентов по полу, возрасту и сопутствующим заболеваниям представлено в таблице.

Применительно ко всем пациентам использовались стандартные методы диагностики: общий анализ крови, исследование крови на групповую принадлежность и резус-фактор; биохимический анализ крови (содержание глюкозы, общего белка, мочевины, креатинина, калия, общего билирубина); исследование крови на выявление антител к антигенам *Treponema pallidum* и вируса гепатита групп В и С; коагулограмма. Капилляроскопию проводили до лечения и через две недели после лечения. Операции выполняли в плановом порядке в сроки до двух суток с момента поступления.

Различия между группами оценивали с помощью критерия Манна – Уитни, достоверными считались результаты при $p < 0,05$. Связь между различными признаками в исследуемой выборке определялась с помощью корреляционного анализа величиной коэффициента корреляции Спирмена (r).

Распределение пациентов по полу, возрасту и сопутствующим заболеваниям

Показатель	1-я группа	2-я группа
Возраст 45–59 лет, <i>n</i>		
мужчины	11	12
женщины	3	3
Возраст 60–74 года, <i>n</i>		
мужчины	3	3
женщины	2	1
Средний возраст, лет		
мужчины	56,2	59,8
женщины	58,0	60,0
Ишемическая болезнь сердца, <i>n</i>	5	6
Гипертоническая болезнь, <i>n</i>	19	19
Заболевания почек, <i>n</i>	1	3
Заболевания желудочно-кишечного тракта (язва двенадцатиперстной кишки, желудка, панкреатит, холецистит), <i>n</i>	5	2

РЕЗУЛЬТАТЫ

Группы 1 и 2 статистически значимо различались по содержанию гемоглобина ($p = 0,0309$), эритроцитов ($p = 0,0068$), индексу резистентности задней большеберцовой артерии ($p = 0,0080$), линейному количеству капилляров ($p = 0,0005$), плотности капиллярной сети ($p = 0,0076$).

После проведенного лечения в первой группе у восьми больных в послеоперационном периоде произошел тромбоз бедренно-берцового шунта, выполнено восемь (42,1 %) ампутаций поражен-

ной нижней конечности. Количество линейных работающих капилляров у данных пациентов было менее 3 на 1 мм², плотность капиллярной сети – менее 10 сосудов на 1 мм² (рис. 1). У 11 (57,8 %) больных хроническая ишемия нижней конечности III стадии перешла в стадию ПА (5 человек, 26,3 %) и ПБ (6 человек, 31,5 %), количество линейных работающих капилляров до операции у них составляло более 4 на 1 мм², плотность капиллярной сети – более 12 сосудов на 1 мм² (рис. 2). Во второй группе наблюдения ампутация нижней конечности по-

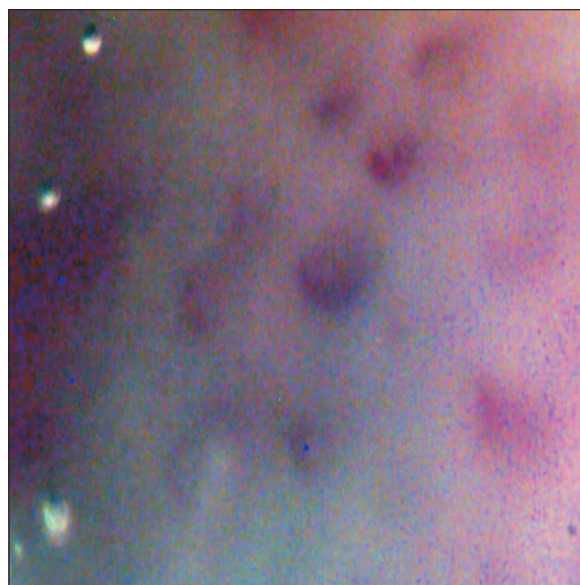
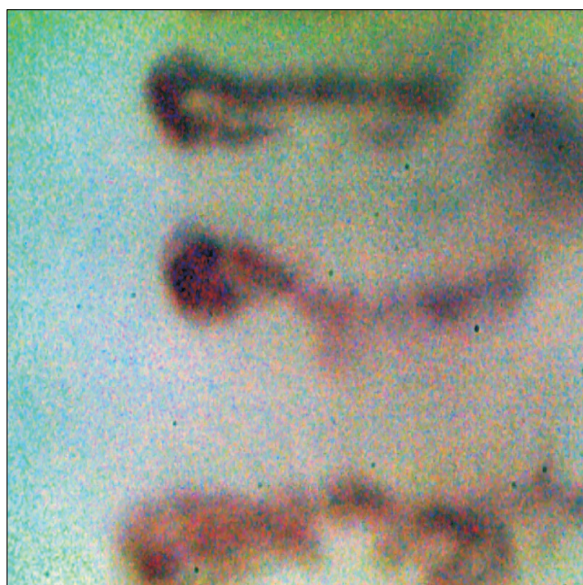


Рис. 1. Количество работающих капилляров у пациентов с ампутацией

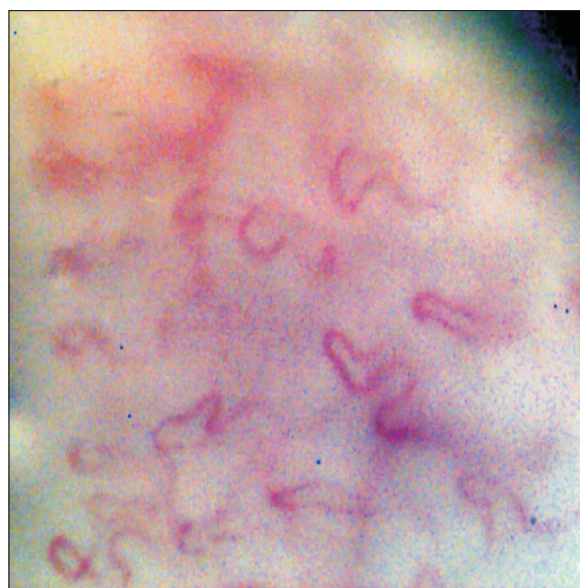
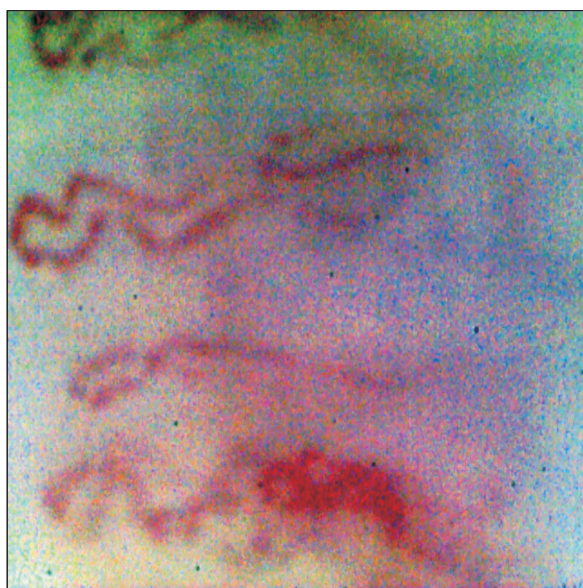


Рис. 2. Количество работающих капилляров у пациентов без ампутации

требовалась 12 (63,1%) пациентам, 6 из которых реконструктивная операция не выполнялась (была выполнена первичная ампутация пораженной нижней конечности). У 7 пациентов второй группы наблюдения хроническая ишемия нижней конечности III стадии перешла в стадию ПА (4 человека, 21,0 %) и ПБ (3 человека, 15,7 %).

ОБСУЖДЕНИЕ

На основании полученных данных можно утверждать, что при выборе тактики лечения у пациентов с окклюзией берцовых артерий с хронической ишемией нижних конечностей III стадии оценка количества работающих линейных капилляров и плотности капиллярной сети дает возможность выбрать оптимальную тактику лечения. Анализ корреляционных взаимосвязей между показателями микроциркуляторного русла до и после лечения показал наличие тесной корреляции по количеству работающих линейных капилляров ($r = 0,710$; $p = 0,0087$), плотности капиллярной сети ($r = 0,850$; $p = 0,0087$) и диаметру артериального отдела капилляров ($r = 0,743$; $p = 0,0087$), что доказывает значимость оценки состояния капиллярного русла при выборе тактики лечения.

Таким образом, анализ результатов лечения через 12 месяцев после операции показал, что всем пациентам, поступающим с окклюзией берцовых артерий и хронической ишемией нижних конечностей III стадии согласно классификации Покровского – Фонтейна, выполнение капилляроскопии одного пальца пораженной ноги необходимо включить в алгоритм обследования для оптимального выбора тактики лечения. При количестве работающих линейных капилляров менее 3 на 1 мм² и плотности капиллярной сети

менее 10 сосудов на 1 мм² выполнение реконструктивной операции не целесообразно. Данные наблюдения позволят повысить качество оказания медицинской помощи в стационарах сосудистого профиля и уменьшить количество ампутаций нижних конечностей у пациентов с окклюзией берцовых артерий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Покровский А.В., Ивандаев А.С. Состояние сосудистой хирургии в России в 2017 году. *Ангиология и сосудистая хирургия*, 2018; 24 (3): 1–61.
2. Кузнецов М.Р., Туркин П.Ю., Гусева Т.В., Лисенков О.П. Консервативная терапия облитерирующего атеросклероза: современные тенденции и новые перспективы. *Лечебное дело*, 2014; (1): 96–100.
3. Казанцев А.В., Корымасов Е.А. Выбор метода лечения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей на основе прогнозирования течения заболевания. *Хирургическая практика*, 2017; (1): 33–37.
4. Giusca S., Raupp D., Dreyer D. et al. Successful endovascular treatment in patients with acute thromboembolic ischemia of the lower limb including the crural arteries. *World J. Cardiol.*, 2018; 10 (10): 145–152. doi: 10.4330/wjc.v10.i10.145
5. Мутаев М.М. Хроническая артериальная недостаточность: учеб.-методич. пособие. М., 2015. 33 с.
6. Almasri J., Adusumalli J., Asi N., Lakis S., Alsawas M., Prokop L.J., Bradbury A., Kolh P., Conte M.S., Murad M.H. A systematic review and meta-analysis of revascularization outcomes of infrainguinal chronic limb-threatening ischemia. *J. Vasc. Surg.*, 2018; 68 (2): 624–633. doi: 10.1016/j.jvs.2018.01.066
7. Галимзянов Ф.В., Богомягкова Т.М., Грачева Т.В., Кармацких А.Ю., Лазарева М.А. Заболевания периферических артерий, артериол и капилляров. Екатеринбург, 2014.
8. Житова В.А., Чернуха С.Н. Использование капилляроскопии для диагностики нарушений периферического кровообращения. *Актуальные проблемы современной медицины*, 2013; 13 (4): 231–235.

DIAGNOSTIC VALUE OF CAPILLAROSCOPY WHEN CHOOSING TREATMENT TACTICS FOR PATIENTS WITH TIBIAL ARTERY OCCLUSION

N.A. Lysov¹, D.L. Pribytkov^{1,2}, A.A. Supilnikov¹

¹Medical University «Reaviz»
443001, Samara, Chkalova str., 100

²Samara Regional V.D. Serebriy Clinical Hospital
443095, Samara, Tashkentskaya str., 159

Obliterating arterial atherosclerosis of the lower limbs is from 2% to 4% in the structure of cardiovascular disease. A dangerous complication of critical lower limb ischemia is an amputation of the affected limb. Evaluation of microcirculatory channel on the lower extremities in patients with occlusal diseases is one of the most important prognostic criteria when choosing treatment tactics for

this group of patients. Objective of the study was to evaluate the results of surgical treatment in patients with tibial artery occlusion depending on the number of functioning capillaries of the affected lower limb. The received results of treatment in the postoperative period for 12 months showed that all patients arriving with tibial artery occlusion with chronic lower limb ischemia stage III according to Pokrovsky - Fontein should include capillaroscopy of 1 finger of the affected lower limb in the examination algorithm for optimal choice of treatment tactics. These observations can improve the quality of medical care in hospitals of the vascular profile and reduce the number of amputations of the lower limbs in patients with tibial artery occlusion.

Keywords: atherosclerosis, tibial artery occlusion, capillaroscopy.

*Статья поступила 19 марта 2020 г.
Принята к печати 10 ноября 2020 г.*

АССОЦИИИ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА,
СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ И ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
В ПОПУЛЯЦИИ ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА (25–35 ЛЕТ) Г. НОВОСИБИРСКА

Д.В. Денисова, Т.И. Батлук, Л.В. Щербакова, Е.А. Беляевская

*НИИ терапии и профилактической медицины –
филиал ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

Цель исследования – изучить ассоциации избыточной массы тела с уровнем физической активности и некоторыми социально-экономическими факторами в популяции лиц молодого возраста г. Новосибирска. **Материал и методы.** На базе НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН проведено одномоментное популяционное обследование населения одного из типичных районов г. Новосибирска. Обследовано 697 человек (45 % мужчин). При значениях индекса массы тела ≥ 25 и < 30 кг/м² фиксировали избыточную массу тела, при величине ≥ 30 кг/м² – ожирение. Рассчитан индекс отношения окружности талии к росту (ОТ/рост), за отрезную точку принято значение 0,5. Физическую активность определяли с помощью международного опросника по самооценке физической активности за последние 7 дней (IPAQ). Оценено время, проведенное за экраном телевизора и компьютера в рабочее и нерабочее время («экранное время») за последние 7 дней. Изучен ряд социально-экономических факторов, таких как образование (высшее, среднее и среднеспециальное), семейное положение (женат, замужем, внебрачное партнерство, холост, разведен), занятость (работает, не работает). **Результаты.** Распространенность избыточной массы тела у мужчин оказалась почти вдвое выше, чем у женщин (соответственно 36,8 и 21,0 %, $p < 0,05$), тогда как ожирение регистрировалось у тех и у других практически одинаково часто. У 53 % мужчин и 62 % женщин частота занятий физической активностью не превышала одного раза в месяц. Среднее экранное время за неделю составило 35,0 (20,1) часа, без гендерных различий. Шанс наличия низкой физической активности был выше с увеличением экранного времени и индекса ОТ/рост. Занятость влияла на весовые параметры. У неработающих лиц антропометрические показатели, характеризующие избыточную массу тела, были достоверно меньше, чем у работающих. Семейный статус ассоциировался с уровнем физической активности: лица, состоящие в семейных отношениях (женат, замужем, живет с партнером), имели в 1,5 раза больший риск гиподинамии. У лиц с высшим образованием были значимо меньше ОТ и индекс ОТ/рост, а экранное время – больше. **Заключение.** В одномоментном выборочном исследовании популяции лиц молодого возраста г. Новосибирска выявлены ассоциации показателей избыточной массы тела с уровнем физической активности и некоторыми социально-экономическими факторами (образование, семейный статус, занятость).

Ключевые слова: популяция, избыточная масса тела, социально-экономические факторы, физическая активность.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что избыточная масса тела и низкая физическая активность являются важными факторами риска развития сердечно-сосудистых

заболеваний. Высокий темп жизни не всегда позволяет придерживаться здорового питания и получать необходимую физическую нагрузку, что, несомненно, способствует увеличению массы

Денисова Диана Вахтанговна – д-р мед. наук, г.н.с. лаборатории профилактической медицины, ORCID: 0000-0002-2470-2133, e-mail: denisovadiana@gmail.com

Батлук Татьяна Ивановна – аспирант, ORCID: 0000-0002-0210-2321, e-mail: novagirl@mail.ru

Щербакова Лилия Валерьевна – с.н.с. лаборатории клинических и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, ORCID: 0000-0001-9270-9188, e-mail: 9584792@mail.ru

Беляевская Елена Анатольевна – м.н.с. лаборатории профилактической медицины

тела. В период с 1980 по 2013 г. распространенность избыточной массы тела и ожирения выросла на 27,5 % среди взрослого населения [1]. В настоящий момент проблема лишнего веса касается более одной трети жителей планеты [2]. По результатам исследования ЭССЕ-РФ распространенность ожирения в России в возрастной группе 25–64 лет составила 29,7 %, у женщин несколько выше, чем у мужчин [3]. Увеличение ожирения в популяции наиболее вероятно является результатом взаимодействия множества факторов, включая низкую физическую активность (ФА) [2]. Низкая ФА признана глобальной пандемией [4], а сама ФА рассматривается специалистами как один из факторов управления весом. ВОЗ рекомендует уделить не менее 150 минут в неделю занятиям аэробикой средней интенсивности, или не менее 75 минут — аэробикой высокой интенсивности, или аналогичному сочетанию физической активности средней и высокой интенсивности для возрастной группы 18–64 года с целью профилактики развития сердечно-сосудистых и ряда других неинфекционных заболеваний, в том числе для поддержания нормальной массы тела [4]. Систематический обзор 40 оригинальных исследований подтвердил данные о том, что ФА может быть эффективным инструментом для предотвращения или минимизации увеличения веса у взрослых [5]. Социально-экономические факторы также являются важной составляющей в структуре риска развития сердечно-сосудистой патологии в мире и в России. Их роль в формировании избыточной массы тела и возможные ассоциации с ФА в молодой популяции Сибири остаются малоизученными.

Цель исследования — изучить ассоциации избыточного веса с уровнем ФА и некоторыми социально-экономическими факторами в популяции молодого возраста г. Новосибирска.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе НИИ терапии и профилактической медицины — филиала ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН (НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН) проведено одномоментное популяционное обследование населения одного из типичных районов г. Новосибирска. Протокол исследования одобрен этическим комитетом НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН. Для построения выборки использована база данных Территориального фонда обязательного медицинского страхования г. Новосибирска, откуда с помощью генератора случай-

ных чисел отобрано 1000 человек обоего пола в возрасте 25–35 лет. Обследовано 697 человек (45 % мужчин). От всех откликнувшихся респондентов получено информированное согласие на обследование и обработку персональных данных. Рост измеряли с помощью вертикального ростомера в положении стоя без обуви с точностью до 0,5 см. Для измерения массы тела использовали выверенные рычажные медицинские весы, вес регистрировали с точностью до 100 г. Для анализа распространенности избыточного веса был использован индекс массы тела (ИМТ), рассчитанный по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$. Избыточную массу тела определяли при значениях $25 \leq \text{ИМТ} < 30 \text{ кг/м}^2$, ожирение — при значениях $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$. Проведен расчет отношения окружности талии к росту (ОТ/рост), за отрезную точку принято значение этого индекса, равное 0,5. ФА за последние 7 дней определялась с помощью опросника (International Physical Activity Questionnaire IPAQ) [6]: самооценка ФА в целом, ее интенсивность, частота, продолжительность. Проведена оценка времени, проведенного за экраном телевизора и компьютера в рабочее и нерабочее время («экранное время») за последние 7 дней.

Изучен ряд социально-экономических факторов, таких как образование (высшее, среднее и среднеспециальное), семейное положение (женат, замужем, внебрачное партнерство, холост, разведен), занятость (работает, не работает).

При статистической обработке результатов данные проверяли на нормальность распределения методом Колмогорова–Смирнова. Для каждой переменной оценивали среднее значение (М) и стандартное отклонение (SD), медиану (Me) и интерквартильный размах [25 %; 75 %]. Различия количественных данных оценивали с помощью критерия Манна–Уитни, номинальных данных — критерия χ^2 . Для изучения связей между переменными использовали процедуры однофакторной и многофакторной логистической регрессии. Сравнение средних проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа (one way ANOVA). Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Избыточная масса тела. Характеристика выборки представлена в табл. 1. Средний показатель ИМТ находился в пределах нормальных значений, получены более высокие значения ИМТ у мужчин, чем у женщин данной возрастной группы 25–35 лет. При анализе индекса

Таблица 1

Характеристика обследованной выборки лиц 25–35 лет, г. Новосибирск

Показатель	Мужчины (<i>n</i> = 321)		Женщины (<i>n</i> = 376)		Популяция (<i>n</i> = 697)		<i>p</i>
	М (SD)	Ме [25; 75]	М (SD)	Ме [25; 75]	М (SD)	Ме [25; 75]	
Возраст, лет	30,6 (2,5)	30,9 [28,4; 32,8]	30,7 (2,5)	31,0 [28,7; 32,7]	30,6 (2,5)	31,0 [28,5; 32,7]	0,539
ИМТ, кг/м ²	25,6 (4,0)	25,2 [22,5; 28,1]	23,7 (4,6)	22,7 [20,2; 26,2]	24,6 (4,4)	24,0 [20,9; 27,3]	<0,001
ОТ, см	89,8 (10,8)	89,4 [82,0; 97,0]	77,0 (10,8)	75,0 [69,0; 84,0]	82,9 (12,5)	82,0 [73,0; 92,0]	<0,001
ОБ, см	100, 9 (7,7)	100,1 [95,4; 106,0]	99,6 (9,6)	98,0 [92,4; 104,7]	100,2 (8,8)	99,0 [94,0; 105,1]	0,007
Индекс ОТ/рост	0,50 (0,06)	0,49 [0,46; 0,53]	0,46 (0,06)	0,45 [0,41; 0,50]	0,48 (0,06)	0,47 [0,43; 0,52]	<0,001
Экранное время, часов в неделю	35,4 (20,4)	35,0 [18,2; 50,3]	34,6 (4,6)	35,5 [17,0; 50,0]	35,0 (20,1)	35,0 [18,0; 50,0]	0,752
ФА, часов в неделю	2,9 (6,4)	1,5 [0; 4,0]	2,0 (5,2)	1,0 [0; 3,0]	2,4 (5,8)	1,0 [0; 3,0]	0,026

ОТ/рост установлено, что в среднем мужчины имели пограничные значения, где показатель более 0,5 соответствует избыточной массе тела, а у женщин величина индекса в целом находилась в пределах нормальных значений. Аналогичные результаты получены для ОТ и окружности бедер (ОБ) (см. табл. 1). Распространенность избыточной массы тела у обследованных лиц составила 28,2 %, ожирения – 15,0 %. При анализе по полу выявлено, что частота избыточной массы тела у мужчин оказалась почти вдвое выше, чем у женщин (соответственно 36,8 и 21,0 %, $p < 0,05$), тогда как ожирение регистрировалось у тех и у других практически одинаково часто (15,9 и 14,3 % соответственно). Полученные данные не соответствовали исследованию ЭССЕ-РФ (популяционная выборка 25–64 лет, средний возраст 42 года), где распространенность ожирения была несколько выше у женщин, чем у мужчин [3]. Однако, по данным National Center for Health Statistics (США), избыточная масса тела в США у мужчин встречается чаще, чем у женщин, притом что ожирение распространено в большей степени среди женщин [7].

Социально-экономические факторы. Высшее образование имели 55 % мужчин и 69 % женщин, среднее и среднеспециальное – 45 и 31 % соответственно. У лиц с высшим образованием были статистически значимо меньше ОТ и индекс ОТ/рост, а экранное время – больше (табл. 2). При проведении анализа по полу сохранились достоверные различия по экранному времени у обоих полов ($p < 0,001$) и по индексу ОТ/рост у женщин ($p = 0,027$). Мужчины имели работу чаще, чем женщины ($p < 0,001$). У не-

работающих лиц средние значения антропометрических показателей, характеризующих избыточную массу тела (ИМТ, окружность талии, индекс талия/рост), были достоверно меньше, чем у работающих, $p < 0,05$ (см. табл. 2). При анализе по полу различия в антропометрических показателях между работающими и неработающими не достигли статистической значимости, однако выявилась разница в экранном времени: у работающих мужчин и женщин этот показатель был достоверно выше.

Физическая активность. Общее время ФА у мужчин оказалось больше, чем у женщин (см. табл. 1). У 53 % мужчин и 62 % женщин частота занятий ФА не превышала одного раза в месяц. Гендерных различий по величине среднего экранного времени за неделю не отмечено (см. табл. 1). Среди обследованных были рассмотрены группы лиц с ФА, составляющей не менее и менее 150 минут в неделю. Установлено, что замужние женщины значимо реже занимались ФА (менее 150 мин в неделю), чем незамужние ($p = 0,004$). У мужчин подобных связей не выявлено. В группе с ФА 150 минут в неделю и более мужчины чаще имели работу, чем женщины ($p < 0,001$).

Для выявления ассоциаций между ФА и избыточной массой тела проведен однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ. В однофакторном анализе использовалась модель, стандартизованная по возрасту. У женщин ФА была ниже, чем у мужчин: отношение шансов (ОШ) 1,487 (ДИ 1,070–2,068); лица, состоящие в семейных отношениях (женат, замужем или живет с партнером), имели в

Таблица 2

Ассоциации социально-экономических факторов с антропометрическими параметрами и ФА в популяции лиц молодого возраста 25–35 лет, г. Новосибирск, М (95%-й доверительный интервал)

Показатель	Образование		Семейный статус		Занятость	
	Среднее и средне-специальное, (n = 210)	Высшее, (n = 487)	В браке или с партнером, (n = 469)	Холост, незамужем или разведен, (n = 228)	Работает, (n = 542)	Не работает, (n = 156)
ИМТ, кг/м ²	25,6 (24,4–26,4)	24,9 (24,4–25,3)	25,4 (24,9–25,8)	24,6 (23,8–25,4)	25,4 (24,9–25,9)	24,1* (23,3–24,9)
ОТ, см	86,3 (84,3–88,3)	83,2* (82,0–84,4)	84,7 (83,5–85,9)	83,0 (81,0–85,0)	85,2 (84,0–86,5)	80,3* (78,3–82,3)
Индекс ОТ/рост	0,50 (0,49–0,51)	0,48* (0,48–0,49)	0,49 (0,48–0,50)	0,48* (0,47–0,49)	0,49 (0,48–0,50)	0,47* (0,46–0,49)
Экранное время, часов в неделю	29,8 (26,7–32,8,8)	39,5* (37,6–41,5)	35,6 (33,6–37,6)	38,5 (35,4–41,6)	37,4 (35,6–39,2)	33,8 (29,7–37,8)
ФА, часов в неделю	1,9 (1,02–2,75)	2,6 (2,11–3,02)	2,2 (1,76–2,68)	2,7 (1,84–3,47)	2,4 (1,92–2,94)	2,1 (1,62–2,64)

Примечание. Данные представлены как М (95%-й доверительный интервал (ДИ)); * – $p < 0,05$.

Таблица 3

Результаты логистического регрессионного анализа (однофакторный анализ) связи избыточной массы тела и социальных факторов с ФА

Переменная	Модель, стандартизованная по возрасту	
	ОШ (95% ДИ)	p
Пол: женщины мужчины	1,487 (1,070–2,068) 1,0	0,018
Семейное положение: женат, замужем или живет с партнером холост, незамужем или разведен	1,554 (1,095–2,207) 1,0	0,014
Занятость: неработающие работающие	1,261 (0,834–1,907) 1,0	0,271
Индекс ОТ/рост	1,121 (0,994–1,264)	0,063
Экранное время, ч/нед.	1,009 (1,001–1,017)	0,033
ИМТ, кг/м ² ИМТ ≥ 25 ИМТ < 25	1,261 (0,902–1,763) 1,0	0,175

1,5 раза больший риск низкой ФА: ОШ 1,554 (ДИ 1,095–2,207). Значимо увеличено было и экранное время: ОШ 1,009 (ДИ 1,001–1,017). Индекс ОТ/рост имел лишь тенденцию к статистической значимости (табл. 3).

Шанс иметь низкую физическую нагрузку был в 1,5 раза выше у лиц, состоящих в семейных отношениях, в обеих моделях (табл. 4). Также шанс наличия низкой ФА возрастал с увеличением экранного времени в обеих моделях и индекса ОТ/рост в модели 2. ИМТ не влиял на показатель ФА (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Как указывалось выше, ФА в нашем исследовании оценивалась с помощью опросника по самооценке ФА за последние 7 дней (International Physical Activity Questionnaire IPAQ) [6]. Выявлено, что среднее время физических упражнений в неделю в популяции 25–35 лет составило 2,4 (5,8) ч, при этом только 40,7 % лиц имели достаточный уровень ФА – 150 мин/нед. В литературе чаще всего ФА определяют с помощью акселерометра, который обследуемые носят постоянно в течение нескольких дней с последую-

Таблица 4

**Результаты логистического регрессионного анализа (многофакторный анализ)
связи избыточной массы тела и социальных факторов с ФА**

Переменная	Модель 1		Модель 2	
	ОШ (95 % ДИ)	p_1	ОШ (95 % ДИ)	p_2
Возраст	0,998 (0,934–1,067)	0,964	0,994 (0,930–1,063)	0,871
Пол: женщины мужчины	1,799 (1,175–2,754) 1,0	0,007	1,761 (1,160–2,674) 1,0	0,008
Семейное положение: женат, замужем или живет с партнером холост, незамужем или разведен	1,571 (1,089–2,266) 1,0	0,016	1,555 (1,077–2,244) 1,0	0,018
Занятость: неработающие работающие	1,107 (0,710–1,728) 1,0	0,654	1,081 (0,692–1,689) 1,0	0,732
Экранное время, часов в неделю	1,009 (1,001–1,018)	0,042	1,010 (1,001–1,018)	0,028
ИМТ, кг/м ² ИМТ ≥ 25 ИМТ < 25	1,379 (0,959–1,983) 1,0	0,083	—	—
Индекс талия/рост	—	—	1,149 (1,012–1,304)	0,032

щим измерением среднего значения ФА от умеренной до высокой (Moderate-to-vigorous physical activity – MVPA). В исследовании жителей 14 городов в десяти странах J.F. Sallis et al. выявили, что среднее время ФА составляет 37 мин/день (минимальный показатель – 29 мин/день в США и максимальный – 50 мин/день в Новой Зеландии) [4]. У жителей Малайзии среднее время ФА составило 13,5 мин/день (94,5 мин/нед), в то время как со слов обследованных – 380 мин/нед. Авторы отмечают, что только 64,1 % участников достигали рекомендованной ФА (более 150 мин/нед). В других работах использовался опросник ФА (International Physical Activity Questionnaire IPAQ) и шагомер [8], MVPA [9], а также Глобальный опросник по ФА GPAQ (Global Physical Activity Questionnaire). Установлено, что более чем у 80 % населения Екатеринбурга был достаточный уровень ФА, соответствовавший уровню некоторых стран со средним уровнем дохода, таких как Китай, Индия, Монголия, Шри-Ланка, Вьетнам. Интересно, что неженатые мужчины чаще были более физически активны, чем женатые, а избыточная масса тела значимо реже распространена среди мужчин с высокой ФА [10]. Эти данные нашли подтверждение и в нашем исследовании.

Основной целью данного исследования было определение ассоциаций между ФА, избыточной массой тела и социально-экономическими факторами. Помимо традиционного измерения ИМТ нами был проанализирован параметр отношения ОТ к росту (индекс ОТ/рост), более перспективный и чувствительный для взрослых

лиц с кардиометаболическими факторами (включая избыточную массу тела), чем другие часто используемые параметры, такие как ОТ, ОБ и отношение ОТ к ОБ [11–13]. Согласно результатам нашего исследования, индекс ОТ/рост ассоциируется с наличием ФА: с его увеличением регистрировалась более низкая ФА. Значимых ассоциаций с ИМТ для мужчин и женщин 25–35 лет не обнаружено. В исследовании выборки населения Южной Кореи установлено, что ФА достоверно связана с более низкой распространенностью ожирения как для показателя ОТ/рост, так и для ИМТ, однако в первом случае связь была более значимой [14]. В большинстве работ были проанализированы только показатели ИМТ и ОТ, например, L. Mustelin et al. установили, что в финской когорте ($n = 4343$, средний возраст 25 лет) масса тела физически активных людей была меньше, чем у лиц с малоподвижным образом жизни [15]. В исследовании 233 мужчин и женщин (Малайзия), проведенном с расчетом ИМТ и соотношения ОТ/ОБ, установлены отрицательные корреляционные связи между ИМТ ($r = -0,353$; $p < 0,05$), процентным содержанием жира в организме ($r = -0,394$; $p < 0,05$), ОТ ($r = -0,198$; $p < 0,05$) и уровнем ФА (определено акселерометром) [16]. M. Wanner и et al. обнаружили значимые ассоциации между ФА и избыточной массой тела ($p = 0,05$): лица с низкой ФА (неактивные) имели более высокие шансы наличия избыточной массы тела и ожирения по сравнению с активными [17].

Полученные в нашем исследовании ассоциации некоторых социально-экономических фак-

торов, антропометрических показателей, связанных с избыточной массой тела, и ФА согласуются с данными других авторов [18, 19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В одномоментном выборочном исследовании популяции лиц молодого возраста г. Новосибирска выявлены ассоциации показателей избыточной массы тела с уровнем ФА и некоторыми социально-экономическими факторами (образование, семейный статус, занятость).

ВЫВОДЫ

1. Распространенность избыточной массы тела у мужчин почти вдвое выше, чем у женщин (соответственно 36,8 и 21,0 %, $p < 0,05$), тогда как ожирение регистрируется у тех и у других практически одинаково часто.

2. У 53 % мужчин и 62 % женщин частота занятий ФА не превышала одного раза в месяц. Среднее экранное время за неделю составило 35,0 (20,1) часа, без гендерных различий.

3. Шанс наличия низкой ФА был больше с увеличением экранного времени и индекса ОТ/рост.

4. Занятость влияла на весоростовые параметры. У неработающих лиц антропометрические показатели, характеризующие избыточную массу тела, были достоверно меньше, чем у работающих.

5. Семейный статус ассоциировался с уровнем ФА: лица, состоящие в семейных отношениях (женат, замужем или живет с партнером), имели в 1,5 раза больший риск гиподинамии.

6. У лиц с высшим образованием ОТ и индекс ОТ/рост были меньше, а экранное время – больше, чем у имеющих среднее и среднеспециальное образование.

Финансирование. Работа выполнена в рамках бюджетной темы по Государственному заданию № АААА-А17-117112850280-2 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».

ЛИТЕРАТУРА

- Ng M., Fleming T., Robinson M. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 2014; 384 (9945): 766–781. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8
- Chooi Y.C., Ding C., Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism*, 2019; 92: 6–10. doi: 10.1016/j.metabol.2018.09.005
- Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2014; 13 (6): 4–11. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-4-11>
- Sallis J.F., Cerin E., Conway T.L. et al. Physical activity in relation to urban environments in 14 cities worldwide: a cross-sectional study. *Lancet*, 2016; 387 (10034): 2207–2217. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01284-2
- Jakicic J.M., Powell K.E., Campbell W.W. et al. Physical activity and the prevention of weight gain in adults: a systematic review. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 2019; 51 (6): 1262–1269. doi: 10.1249/MSS.0000000000001938
- Booth M.L. Assessment of physical activity: an international perspective. *Research Quarterly for Exercise and Sport*, 2000; 71 (2): s114–s120.
- National Center for Health Statistics. Health, United States, 2016: with chartbook on long-term trends in healthy. Hyattsville, MD 2017.
- Ahmad M.H., Salleh R., Mohamad Nor N.S. et al. Comparison between self-reported physical activity (IPAQ-SF) and pedometer among overweight and obese women in the MyBFF@home study. *BMC Womens Health*, 2018; 18 (Suppl. 1): 100. doi: 10.1186/s12905-018-0599-8
- Lee Y.Y., Kamarudin K.S., Wan Muda W.A.M. Associations between self-reported and objectively measured physical activity and overweight/obesity among adults in Kota Bharu and Penang, Malaysia. *BMC Public Health*, 2019; 19 (1): 621. doi: 10.1186/s12889-019-6971-2
- Забина Е.Ю., Зиновьева В.А., Попович М.В. и др. Оценка уровня физической активности населения крупного индустриального центра России. *Профилактическая медицина*, 2016; 19 (6): 26–32. doi: 10.15829/1728-8800-2016-6-26-32
- Ashwell M., Gunn P., Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes. Rev.*, 2012; 13 (3): 275–286. doi: 10.1111/j.1467-789X.2011.00952.x
- Schneider H.J., Friedrich N., Klotsche J. et al. The predictive value of different measures of obesity for incident cardiovascular events and mortality. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2010; 95 (4): 1777–1785. doi: 10.1210/jc.2009-1584
- Li M., McDermott R.A. Using anthropometric indices to predict cardio-metabolic risk factors in Australian indigenous populations. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2010; 87 (3): 401–406. doi: 10.1016/j.diabres.2009.12.004
- Lee O., Lee D.C., Lee S., Kim Y.S. Associations between physical activity and obesity defined by waist-to-height ratio and body mass index in the Korean population. *PLoS One*, 2016; 11 (7): e0158245. doi: 10.1371/journal.pone.0158245

15. Mustelin L., Silventoinen K., Pietiläinen K. et al. Physical activity reduces the influence of genetic effects on BMI and waist circumference: a study in young adult twins. *Int. J. Obes. (Lond.)*, 2009; 33 (1): 29–36. doi: 10.1038/ijo.2008.258
16. Hazizi A.S., Aina M.B., Mohd N.M. et al. Accelerometer-determined physical activity level among government employees in Penang, *Malaysia. Malays J. Nutr.*, 2012; 18 (1): 57–66.
17. Wanner M., Martin B.W., Autenrieth C.S. et al. Associations between domains of physical activity, sitting time, and different measures of overweight and obesity. *Prev. Med. Rep.*, 2016; 3: 177–184. doi: 10.1016/j.pmedr.2016.01.007
18. Liao C., Gao W., Cao W. et al. Association of educational level and marital status with obesity: a study of Chinese twins. *Twin Research and Human Genetics*, 2018; 21 (2) 126–135. doi: 10.1017/thg.2018.8
19. Klos L.A., Sobal J. Marital status and body weight, weight perception, and weight management among U.S. adults. *Eat. Behav.*, 2013; 14 (4): 500–507. doi: 10.1016/j.eatbeh.2013.07.008

**ASSOCIATIONS OF EXCESS BODY WEIGHT, SOCIO-ECONOMIC FACTORS
AND PHYSICAL ACTIVITY IN THE YOUNG AGE POPULATION (25–35 YEARS OLD)
IN NOVOSIBIRSK**

D.V. Denisova, T.I. Batluk, L.V. Shcherbakova, E.A. Belyaevskaya

*Research Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

Purpose: To study the associations of overweight with the level of physical activity and some socio-economic factors in the young population of Novosibirsk. **Material and methods.** A cross-sectional survey of the young population of Novosibirsk was carried out, 697 people (45 % of men) were examined. Overweight was determined at body mass index values $\geq 25 < 30$ kg/m², obesity – ≥ 30 kg/m². The waist to height ratio was calculated, the value 0.5 was taken as the cut-off point. Physical activity was determined using the international self-reported physical activity questionnaire over the last 7 days (IPAQ). The screen time (a time spent in front of a TV screen and computer during working and non-working hours for the last 7 days) was estimated. A number of socio-economic factors were studied, such as education (higher, secondary and secondary vocational), marital status (married / extramarital partnership, single / divorced), employment (working, not working). **Results.** The prevalence of overweight in men was about twice as high as in women (36.8 % versus 21.0 %, $p < 0.05$), while obesity was recorded almost the same in both genders. In 53% of men and 62% of women, the frequency of physical activity did not exceed 1 time per month. The average screen time per week was 35.0 hours, without gender differences. The chances of having low physical activity were higher with increasing screen time and waist / height index. Employment also influenced weight and height parameters. In non-working people, BMI, waist circumference and waist to height ratio were significantly lower than in working people. Marital status was associated with the level of physical activity: persons in any family relationships (married / partnership) had a 1.5 times greater risk of low physical activity. Among persons with high education, significantly lower figures for waist circumference and waist / height index were revealed, and screen time was higher. **Conclusion.** cross-sectional survey of the young population of Novosibirsk, associations of overweight indicators with the level of physical activity and some socio-economic factors (education, marital status, employment) were revealed.

Keywords: population, overweight, socio-economic factors, physical activity

*Статья поступила 18 декабря 2020 г.
Принята к печати 30 декабря 2020 г.*

**АНАЛИЗ АССОЦИАЦИИ RS9536314 ГЕНА *KL*
С АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИМИ И БИОХИМИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ
У МУЖЧИН Г. НОВОСИБИРСКА (ЗАПАДНАЯ СИБИРЬ)**

**О.В. Тимощенко, С.Е. Семаев, Д.Е. Иванощук, Е.М. Стахнёва, Ю.П. Никитин,
Е.В. Шахтшнейдер, Ю.И. Рагино**

*НИИ терапии и профилактической медицины –
филиал ФГБУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

Цель исследования – определить частоту полиморфизма rs9536314 (F325V) гена *KL* и ассоциацию данного варианта с рядом биохимических и антропометрических показателей у мужчин исследуемой группы и в европеоидной популяции Западной Сибири. **Материал и методы.** Исследуемая группа (69 мужчин, средний возраст $61,2 \pm 11,5$ года) сформирована случайным образом из выборки лиц, обратившихся в клинику и поликлинику НИИТГПМ – филиал ИЦиГ СО РАН и ГБУЗ НСО Госпиталь ветеранов войн № 3 (178 мужчин, в возрасте 50–65 лет и старше 80 лет). Популяционная группа была случайным образом отобрана (219 человек) из выборки, опрошенной в рамках Международного многоцентрового проекта «Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе» HAPIEE (9360 участников, 45–69 лет, средний возраст $53,8 \pm 7$ лет, европеоиды > 90 %). Биохимические показатели определяли стандартными энзиматическими методами. Концентрацию в сыворотке крови белка Клото измеряли с помощью иммуноферментного метода. Геномную ДНК амплифицировали с помощью полимеразной цепной реакции в стандартной реакционной смеси и далее гидролизировали рестриктазой TaqI B. **Результаты.** Частота генотипов (TT, TG и GG) и аллелей (T и G) rs9536314 гена *KL* в исследуемой группе соответствует данным в популяции Западной Сибири, а также в популяции Западной и Восточной Европы. Статистически значимых различий клинико-биохимических параметров в зависимости от генотипов rs9536314 гена *KL* в исследуемой группе и в популяции не выявлено. В исследуемой группе уровень белка Клото в крови и скорость клубочковой фильтрации у мужчин с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией не различаются в аутосомно-доминантной и аутосомно-рецессивной моделях для rs9536314 гена *KL*. **Заключение.** Частота полиморфизма rs9536314 гена *KL* в исследуемой группе соответствует частоте полиморфизма rs9536314 гена *KL* в европеоидной популяции Западной Сибири. Биохимические и антропометрические показатели, а также содержание белка Клото не имеют статистически значимых различий в зависимости от генотипов rs9536314 гена *KL* у обследованных мужчин.

Ключевые слова: ген Клото, rs9536314, ишемическая болезнь сердца, популяция Западной Сибири.

Тимощенко Ольга Владимировна – н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, e-mail: lentis@yandex.ru

Семаев Сергей Евгеньевич – н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, e-mail: sse85@ngs.ru

Иванощук Динара Евгеньевна – н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, e-mail: dinara2084@mail.ru

Стахнёва Екатерина Михайловна – канд. биол. наук, с.н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, e-mail: stahneva@yandex.ru

Никитин Юрий Петрович – д-р мед. наук, проф., академик РАН, рук. сектора аналитико-методологических проблем терапевтических заболеваний, e-mail: yuri-nikitin@ngs.ru

Шахтшнейдер Елена Владимировна – канд. мед. наук, в.н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, e-mail: 2117409@mail.ru

Рагино Юлия Игоревна – д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, рук., e-mail: ragino@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Ген *KL* (*Klotho gene*, ID 9365) впервые выделен в 1997 г. у трансгенных мышей [1]. В 1998 г. Y. Matsumura et al. идентифицировали ген *KL* у человека [2]. Он находится в хромосомной области 13q13.1, состоит из шести экзонов и кодирует мембранный белок типа I, связанный с бета-глюкозидазами (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/9365>). Белок Клото преимущественно экспрессируется в дистальных извитых канальцах почек, в более низких концентрациях определяется в эпителиальных клетках сосудистого сплетения в головном мозге, сердце, сосудистой стенке, паращитовидной железе, плаценте, тонком кишечнике, простате и других тканях [3, 4].

Согласно данным литературы, кодируемый геном *KL* белок влияет на продолжительность жизни мышей [1] и, возможно, человека [5]. Пациенты пожилого возраста с более высокими концентрациями протеина в плазме, как правило, демонстрируют меньшее снижение когнитивных функций с возрастом по стандартизированным когнитивным тестам [6]; выраженный стресс, как правило, сопровождается уменьшением уровня белка Клото [7]. Трансгенные мыши, выведенные с целью иметь избыток предшественника амилоида человека (для имитации болезни Альцгеймера), получают более высокие результаты в некоторых функциональных тестах, когда содержание в их крови белка Клото увеличивается [8].

Активное отложение фосфата кальция в стенках сосудов, приводящее к их кальцификации, обычно наблюдается при старении, сахарном диабете и хроническом заболевании почек. Этот процесс опосредуется различными типами клеток, включая сосудистые стволовые клетки / клетки-предшественники с потенциалом остеогенной дифференцировки, прямое воздействие на которые антивозрастного белка Клото может способствовать ингибированию кальцификации сосудов. Лучшее понимание возможных эффектов белка Клото на сосудистые стволовые клетки / клетки-предшественники может дать новое понимание клеточных и молекулярных механизмов кальцификации сосудов и заболеваний, связанных с его дефицитом. Белок Клото можно рассматривать как многообещающее терапевтическое средство для лечения кальцификации сосудов и связанных с ней заболеваний.

У человека выявлено более 500 полиморфных вариантов в этом гене. Ряд исследований показал ассоциацию вариантов в гене *KL* с заболеваниями и процессами старения [9].

Rs9536314 (с.1062T>G, p.Phe352Val, F352V) вместе с rs9527025 (C370S) ко-сегрегируется в

гаплотип KL-VS, который увеличивает секрецию белка Клото и может изменять его функции; альтернативный гаплотип назван KL-FC. Аллель KL-VS влияет на метаболизм и активность белка Клото, вносит вклад в возрастные фенотипы человека и связан с сокращением продолжительности жизни в гомозиготном варианте [5, 10–13]. Также этот аллель влияет на интеллект и когнитивные способности [10, 11]. Гетерозиготность KL-VS (но не гомозиготность) связана с большим объемом коры головного мозга [14]. Стоит отметить, что KL-VS может быть маркером повышенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [13, 15]. Исследователи подчеркивают важность этого полиморфизма в отношении возникновения ишемической болезни сердца (ИБС) с ранним началом. Более того, гаплотип KL-VS ассоциирован с повышением уровня сывороточных липопротеинов высокой плотности, систолического артериального давления и риска инсульта. Это подтверждает гипотезу о связи белка Клото с атеросклерозом [13, 15]. Отмечается возможная ассоциация F352V с развитием онкологических заболеваний [16].

При анализе с использованием программно-обеспечения прогнозирования структуры белка PolyPhen-2 [17] для варианта rs9536314 (F352V) показана высокая вероятность повреждающего действия на белковый продукт. Цель исследования — определить частоту полиморфизма rs9536314 (F325V) гена *KL* и ассоциацию данного варианта с рядом биохимических и антропометрических показателей у мужчин исследуемой группы и в европеоидной популяции Западной Сибири.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в НИИ терапии и профилактической медицины — филиале ФГБУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН (НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН), на участие в нем все пациенты подписали информированное согласие. Протокол исследования одобрен этическим комитетом НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН.

В период с 2016 по 2018 г. было отобрано 178 пациентов мужского пола в возрасте 50–65 лет и старше 80 лет, обратившихся в клинику и поликлинику НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН и ГБУЗ НСО Госпиталь ветеранов войн № 3. С помощью метода случайных чисел для молекулярно-генетического исследования в основную выборку вошли 69 человек (основная группа, средний возраст $61,2 \pm 11,5$ года). В рамках исследования пациентам проведено клини-

ческое обследование, измерены артериальное давление (АД) и частота сердечных сокращений (ЧСС), проведена антропометрия (рост, вес, окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ)), рассчитаны индекс массы тела (ИМТ) и соотношение ОТ/ОБ, оценены биохимические показатели (содержание общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), глюкозы, креатинина). Забор крови из локтевой вены для проведения биохимических тестов осуществляли утром натощак (не менее чем через 12 ч после последнего приема пищи). Рассчитаны скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ, содержание ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) по формуле Фридвальда ($\text{ХС ЛПНП (мг/дл)} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП} - \text{ТГ}/5$), уровень ХС не-ЛПВП по формуле $\text{ХС не-ЛПВП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}$, коэффициент атерогенности по формуле $(\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП})/\text{ХС ЛПВП}$. Концентрация в сыворотке крови белка Клото измерена на фотометре с помощью иммуноферментного метода с использованием набора согласно инструкции изготовителя (Human Klotho ELISA Kit, Wuhan Fine Biotech Co., Китай).

Популяционная группа сформирована в рамках одномоментного эпидемиологического обследования взрослого населения в г. Новосибирске (Западная Сибирь, Россия). Из жителей г. Новосибирска, обследованных в период 2007–2008 гг. на скрининге в рамках Международного многоцентрового проекта «Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе» HAPIEE [18], с помощью таблицы случайных чисел сформирована основная репрезентативная выборка (9360 человек, 45–69 лет, средний возраст $53,8 \pm 7,0$ года, европеоидов > 90 %). Программа обследования: регистрация социально-демографических данных; клиническое обследование; стандартный опросник по курению; антропометрия (рост, масса тела, ОТ); измерение АД; исследование биохимических показателей сыворотки крови (содержание ОХС, ХС ЛПВП, ТГ, глюкозы натощак). Забор крови из локтевой вены проводили утром натощак и через 12 ч после приема пищи. Показатели липидного профиля крови (ОХС, ТГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП) измеряли энзиматическими методами с использованием стандартных реактивов Biocon Fluitest (Германия) на биохимическом анализаторе Labsystem FP-901 (Финляндия). Для молекулярно-генетического исследования из основной выборки методом случайных чисел отобраны 219 человек.

Для выделения ДНК из крови использовали метод фенол-хлороформной экстракции [19].

Полиморфизм F325V гена *KL* анализировали по стандартной методике (использованные праймеры: 5'-accg-acca-cagc-atca-aaga-3' и 5'-atga-actt-ttc-cag-attc-agtc-g-3''). Геномную ДНК амплифицировали с помощью полимеразной цепной реакции в стандартной реакционной смеси и далее гидролизовали рестриктазой TaqI В. Визуализацию продуктов рестрикции проводили методом гель-электрофореза в 5%-м полиакриламидном геле с последующей окраской бромистым этидием и сканированием геля с помощью системы компьютерной видеосъемки.

Значимость различий в частотах аллелей между исследуемыми подгруппами и соответствие равновесию Харди – Вайнберга определяли с помощью критерия χ^2 . Оценку различий средних значений количественных показателей между разными генотипами проводили после стандартизации по полу, возрасту и индексу массы тела в модели «GLM» лицензионного пакета статистических программ SPSS for Windows. Полученные данные в статье представлены как абсолютные (n) и относительные величины (%) в виде средней арифметической величины (M) и стандартного отклонения (SD); медианы (Me) и 25-го и 75-го квартилей. Критерием статистической достоверности был уровень $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследуемой группе среди 69 мужчин распространенность ИБС (наличие у пациентов стенокардии напряжения, инфаркта миокарда или реваскуляризации коронарных артерий) составила 55,1 %, артериальной гипертонии ($\text{АД} \geq 140/90$ мм рт. ст.) – 75,4 %, сахарного диабета – 5,8 %, дислипидемии ($\text{ОХС} \geq 5,2$ ммоль/л и/или прием статинов) – 73,9 %. Данные клинико-антропометрического и биохимического обследования пациентов представлены в табл. 1.

Частота аллелей и генотипов rs9536314 представлена в табл. 2. По данным gnomAD exome, частота G = 0,14, T = 0,86, по данным TOPMED – соответственно 0,15 и 0,85 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>). Для rs9536314 в популяции распределение частоты генотипов соответствовало равновесию Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 1,7483$). По результатам нашего исследования не получено статистически значимых различий по частоте генотипов (TT, TG и GG) и аллелей (T и G) в исследуемой группе по сравнению с популяцией Западной Сибири, а также с литературными данными для европеоидных популяций Западной и Восточной Европы.

При анализе ассоциации ряда клинико-биохимических показателей с генотипами rs9536314 гена *KL* у мужчин исследуемой группы и в по-

Таблица 1

Клинико-антропометрическая и биохимическая характеристика пациентов исследуемой группы и лиц европеоидной популяции Западной Сибири ($M \pm SD$)

Показатель	Исследуемая группа, $n = 69$	Популяция		
		Оба пола, $n = 219$	Мужчины, $n = 123$	Женщины, $n = 96$
Средний возраст, лет	61,2±11,5	54,4±6,5	55,1±6,7	53,5±6,1
Систолическое АД, мм рт. ст.	131,0±16,7	141,7±25,7	142,1±23,0	141,1±29,0
Диастолическое АД, мм рт. ст.	82,2±12,1	89,9±14,7	89,9±13,6	89,8±16,1
ЧСС, уд/мин	69,5±8,6	70,7±11,0	70,3±11,8	71,1±9,9
ИМТ, кг/м ²	25,9±4,6	28,4±6,0	26,7±4,6	30,7±6,7
ОТ, см	95,6±12,6	93,2±15,9	94,2±15,1	91,9±17,0
ОБ, см	97,9±10,0	104,5±11,4	101,0±7,8	108,8±13,6
ОТ/ОБ	0,98±0,1	0,89±0,1	0,93±0,1	0,85±0,1
Содержание ОХС, моль/л	4,8±1,2	6,0±1,1	5,9±1,1	6,2±1,2
Содержание ХС ЛПНП, моль/л	2,8±1,2	3,0±1,0	3,0±0,9	3,1±1,1
Содержание ХС ЛПВП, моль/л	1,2±0,4	1,5±0,4	1,5±0,4	1,6±0,3
Содержание ТГ, моль/л	1,9±1,4	1,4±0,8	1,3±0,8	1,5±0,5
Коэффициент атерогенности	3,8±2,8	3,1±1,2	3,2±1,2	3,0±1,2
Содержание глюкозы, моль/л	6,2±1,1	5,7±1,5	5,7±1,5	5,8±1,4

Таблица 2

Частота аллелей и генотипов rs9536314

	Исследуемая группа	Популяция		
	Мужчины, %, $n = 69$	Оба пола, %, $n = 219$	Мужчины, %, $n = 123$	Женщины, %, $n = 96$
Генотипы				
TT	0,68 $n = 47$	0,67 $n = 147$	0,62 $n = 76$	0,74 $n = 71$
TG	0,28 $n = 19$	0,29 $n = 63$	0,33 $n = 41$	0,23 $n = 22$
GG	0,04 $n = 3$	0,04 $n = 9$	0,05 $n = 6$	0,03 $n = 3$
Аллели				
T	0,82	0,82	0,78	0,85
G	0,18	0,18	0,22	0,15

пуляции не получены статистически значимые ассоциации величины систолического и диастолического АД, ЧСС, ИМТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ, содержания ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, глюкозы и коэффициента атерогенности в зависимости от изучаемых генотипов (табл. 3).

Выполнен анализ медианы белка Клото и средних значений СКФ у мужчин с ИБС и АГ в исследуемой группе в аутосомно-доминантной (TT+TG) и аутосомно-рецессивной (TG+GG) моделях для rs9536314 гена *KL*, различий не обнаружено (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее нами показано наличие тенденции к уменьшению уровня белка Клото в крови мужчин с ИБС по сравнению с мужчинами без нее (соответственно 444 [229; 683] и 524 [259; 1064] пг/дл, $p = 0,243$) [20]. Содержание белка Клото в крови мужчин с артериальной гипертензией и без нее одинаково (соответственно 464 [287; 849] и 458 [128; 1121] пг/дл, $p = 0,919$) и не зависит от возраста, но снижено при наличии ожирения, низкой физической активности

Таблица 3

Клинико-биохимические показатели у мужчин исследуемой группы и в популяции (M± SD)

Показатель	Исследуемая группа, <i>n</i> = 69				Оба пола, <i>n</i> = 219				Популяция				Женщины, <i>n</i> = 96			
	ТТ	TG	GG	<i>p</i>	ТТ	TG	GG	<i>p</i>	ТТ	TG	GG	<i>p</i>	ТТ	TG	GG	<i>p</i>
Генотип	129,7± 17,7	135,8± 14,2	120,0± 10,0	0,449	141,7± 26,2	141,6± 6,3	142,3± 13,2	0,752	142,7± 24,9	140,9± 20,8	143,2± 9,1	0,843	140,6± 27,5	142,8± 34,9	140,6± 22,1	0,696
Систолическое АД, мм рт. ст.	81,6± 13,2	85,0±9,4	89,3±5,8	0,775	89,9± 15,0	89,6± 14,8	91,3± 9,5	0,916	89,7± 14,5	89,9± 12,9	92,2± 4,7	0,917	90,1± 15,7	89,1± 18,1	89,6± 17,4	0,981
Диастолическое АД, мм рт. ст.	68,7± 7,9	70,0±8,0	79,3± 18,6	0,116	70,8± 9,9	70,9± 13,2	66,7± 10,1	0,544	71,0± 10,4	70,0± 14,1	64,1± 10,7	0,361	70,6± 9,5	72,47± 11,7	72,0± 8,0	0,728
ЧСС, уд/мин	25,8± 4,8	26,7±4,3	21,7±2,3	0,648	28,7± 6,0	27,6± 5,8	29,7± 6,7	0,548	26,8± 4,6	26,5± 4,8	26,5± 4,6	0,933	30,8± 6,7	29,7± 6,9	36,0± 5,9	0,314
ИМТ, кг/м ²	95,2± 13,5	98,3±9,8	84,3±8,5	0,609	93,9± 16,9	91,2± 13,5	95,6± 15,3	0,446	95,1± 16,0	92,7± 13,4	93,1± 14,7	0,694	92,6± 17,9	88,7± 13,6	100,5± 18,6	0,434
ОТ, см	96,4± 10,1	103,1± 8,4	89,3± 5,0	0,059	104,6± 11,6	107,4± 10,0	110,3± 15,4	0,286	101,1± 7,8	100,8± 7,8	102,8± 8,9	0,918	108,4± 13,6	108,1± 12,4	125,2± 15,6	0,160
ОБ, см	0,99± 0,1	0,96±0,1	0,94±0,1	0,368	0,89± 0,5	0,88± 0,1	0,87± 0,1	0,310	0,94± 0,1	0,92± 0,1	0,9± 0,8	0,556	0,85± 0,1	0,82± 0,1	0,8± 0,1	0,575
ОТ/ОБ	4,9± 1,2	4,6±1,1	4,1±1,4	0,541	6,0± 1,1	6,0± 1,1	6,4±0,6	0,332	5,8±1,1	5,9±1,0	6,3±0,6	0,533	6,1± 1,2	6,1± 1,3	6,7± 0,8	0,587
Содержание ОХС, моль/л	2,9± 1,2	2,7±1,1	1,9±0,9	0,544	3,0± 1,0	3,0± 1,1	3,3±0,9	0,574	3,0±1,0	3,0±1,0	3,3±0,9	0,845	3,0± 1,0	3,0± 1,2	3,6± 1,0	0,547
Содержание ХС ЛПНП, моль/л	1,2± 0,4	1,1±0,3	1,7±0,7	0,348	1,5± 0,4	1,5± 0,4	1,6±0,4	0,5	1,5±0,4	1,5±0,4	1,5±0,4	0,893	1,5± 0,6	1,7± 0,4	1,7± 0,4	0,185
Содержание ХС ЛПВП, моль/л	1,9± 1,6	1,8±1,0	1,1±0,7	0,872	1,4± 0,6	1,4± 0,8	3,5±0,8	0,914	1,3± 0,6	1,4± 0,9	1,6± 0,9	0,512	1,5± 0,6	1,3±0,4	1,4± 0,6	0,383
Содержание ТГ, моль/л	4,0± 3,0	3,5±2,0	1,6±1,2	0,508	3,1± 1,2	3,0± 1,1	3,3±1,1	0,788	3,2± 1,3	3,2± 0,9	3,4± 1,3	0,963	3,1±1,2	2,8± 1,2	3,0± 0,5	0,656
Коэффициент атерогенности	6,3± 1,1	6,0±0,8	6,5±1,9	0,537	5,7± 1,4	5,9± 1,7	5,5±0,5	0,630	5,7± 1,5	5,9± 1,7	5,4± 0,5	0,670	5,8±1,3	5,9± 1,9	5,5± 0,5	0,809

Таблица 4

Средние значения клинико-биохимических показателей между аутосомно-доминантной и аутосомно-рецессивной моделями rs9536314 у мужчин исследуемой группы

Нозология	Показатель	Генотип				p
		TT+TG		TG+GG		
Ишемическая болезнь сердца, n = 38	СКФ, мл/мин/1,73 см ² (M±SD)	n = 37	85,1±15,1	n = 15	85,2±15,3	0,970
	Белок Клото, пг/мл Me [25; 75]		544 [409; 976]		471 [315; 973]	0,327
Артериальная гипертензия, n = 52	СКФ, мл/мин/1,73 см ² (M±SD)	n = 51	83,4±16,8	n = 15	85,9±15,9	0,758
	Белок Клото, пг/мл Me [25; 75]		673 [428; 1045]		603 [315; 978]	0,359

и сахарного диабета в 1,3, 2,2 и 1,4 раза соответственно [21].

Выявление модифицируемых факторов, которые, как известно, влияют на риск, связанный с гаплотипом KL-VS (rs9536314 и rs9527025), представляет особый интерес, поскольку эти факторы могут объяснить механизм, с помощью которого белок Клото влияет на риск атерогенной ИБС и позволяет предложить продуктивные стратегии терапевтического вмешательства. В исследовании D.E. Arking et al., в котором принимали участие здоровые или предположительно здоровые сиблинги пациентов с ранним началом ИБС (<60 лет), показано, что уровень АД и ХС ЛПВП значительно изменили риск, связанный со статусом гаплотипа KL-VS. Нормотензивные носители KL-VS продемонстрировали большее увеличение риска скрытого атеросклероза, чем носители гипертонической болезни [13]. Экспериментальные данные, полученные на моделях крыс, демонстрируют, что содержание белка Клото уменьшается в условиях гипертензии [22, 23] под действием ангиотензина II [24]. Таким образом, было выдвинуто предположение, что уровень белка Клото, вероятно, будет снижен у лиц с гипертензией, что может маскировать негативное влияние гаплотипа KL-VS. Эта гипотеза также поднимает вопрос о том, может ли повышение концентрации ангиотензина II как независимого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний [25, 26] быть вызвано, по крайней мере частично, падением уровня белка Клото. В нашем исследовании содержание белка Клото в крови мужчин с артериальной гипертензией не зависело от генотипа.

Считается, что белок Клото защищает сердечно-сосудистую систему посредством увеличения продукции эндотелием оксида азота, а гаплотип KL-VS может увеличить риск скрытой ИБС, по крайней мере частично, из-за сниже-

ния генерации NO [23, 27–29]. Таким образом, в свете данных о том, что ХС ЛПВП активирует эндотелиальную синтазу оксида азота и увеличивает экспрессию NO [30, 31], особенно интересно, что повышение содержания ХС ЛПВП специфически защищает от негативного эффекта, связанного с гаплотипом KL-VS. Эти данные согласуются с моделью, которая предполагает противоположное влияние дефицита белка Клото и увеличения концентрации ХС ЛПВП на продукцию оксида азота и конечный риск ИБС. Таким образом, повышается вероятность того, что использование лекарств, таких как статины или ниацин, для повышения уровня ХС ЛПВП может оказаться особенно эффективным в профилактике ИБС у носителей KL-VS, и что такое вмешательство может быть полезным даже для людей с нормальным уровнем ХС ЛПВП [13].

Данное исследование имеет ряд ограничений. Мы рассмотрели только rs9536314 из гаплотипа KL-VS. Кроме того, размер исследуемой группы составил 69 человек, тогда как в исследовании D.E. Arking et al., где была показана связь риска скрытого атеросклероза и ИБС с гаплотипом KL-VS, численность обследованных составила 520 человек [13]. Перспективно проведение дальнейших исследований как rs9536314, так и гаплотипа KL-VS в большей по размеру выборке.

Изучение генетических факторов риска развития ССЗ важно не только для анализа исходов заболевания, но и для проведения профилактики, учитывая, что определить генетическую вариабельность можно до развития первых клинических проявлений заболевания. Пациенты с высоким генетическим риском могут получить дополнительную мотивацию приверженности здоровому образу жизни. Также информация о генетических факторах риска заболевания может быть использована для улучшения клинического ведения пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Частота генотипов (ТТ, ТG и GG) и аллелей (Т и G) rs9536314 гена *KL* в исследуемой группе соответствует данным в популяции Западной Сибири, а также литературным данным для европеоидных популяций Западной и Восточной Европы.

2. Статистически значимых различий величин изученных клинико-биохимических параметров в зависимости от генотипов rs9536314 гена *KL* в исследуемой группе и в популяции не выявлено.

3. В исследуемой группе уровень белка Клото в крови и СКФ у мужчин с ИБС и артериальной гипертензией не различаются в аутосомно-доминантной и аутосомно-рецессивной моделях для rs9536314 гена *KL*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, частота полиморфизма rs9536314 гена *KL* в исследуемой группе соответствует частоте полиморфизма rs9536314 гена *KL* в европеоидной популяции Западной Сибири. Биохимические и антропометрические показатели, а также содержание белка Клото не имеют статистически значимых различий в зависимости от генотипов rs9536314 гена *KL* у обследованных мужчин.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа по формированию выборки и клинико-биохимические исследования выполнены в рамках государственного задания № АААА-А17-117112850280-2, молекулярно-генетический анализ выполнен при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для ведущих научных школ № НШ-2595.2020.7.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kuro-o M., Matsumura Y., Aizawa H., Kawaguchi H., Suga T., Utsugi T., Ohshima Y., Kurabayashi M., Kaname T., Kume E., Iwasaki H., Iida A., Shiraki-Iida T., Nishikawa S., Nagai R., Nabeshima Y.I. Mutation of the mouse Klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature*, 1997; 390 (6655): 45–51. doi: 10.1038/36285
2. Matsumura Y., Aizawa H., Shiraki-Iida T. Nagai R., Kuro-o M., Nabeshima Y. Identification of the human Klotho gene and its two transcripts encoding membrane and secreted Klotho protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1998; 242 (3): 626–630. doi: 10.1006/bbrc.1997.8019
3. Kurosu H., Yamamoto M., Clark J.D., Pastor J.V., Nandi A., Gurnani P., McGuinness O.P., Chikuda H., Yamaguchi M., Kawaguchi H., Shimomura I., Takayama Y., Herz J., Kahn C.R., Rosenblatt K.P., Kuro-o M. Suppression of aging in mice by the hormone Klotho. *Science*, 2005; 309 (5742), 1829–1833. doi: 10.1126/science.1112766
4. Li S.A., Watanabe M., Yamada H., Nagai A., Kinuta M., Takei K. Immunohistochemical localization of Klotho protein in brain, kidney, and reproductive organs of mice. *Cell Struct. Funct.*, 2004; 29 (4): 91–99. doi: 10.1247/csf.29.91
5. Arking D.E., Kresova A., Macek M.Sr., Macek M.Jr., Arking A., Mian I.S., Fried L., Hamosh A., Dey S., McIntosh I., Dietz H.C. Association of human aging with a functional variant of Klotho. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002; 99 (2): 856–861. doi: 10.1073/pnas.022484299
6. Shardell M., Semba R.D., Rosano C., Kalyani R.R., Bandinelli S., Chia C.W. L plasma Klotho and cognitive decline in older adults: findings from the InCHIANTI study. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*, 2016; 71 (5): 677–682. doi: 10.1093/gerona/glv140
7. Prather A.A., Epel E.S., Arenander J., Broestl L., Garay B.I., Wang D., Dubal D.B. Longevity factor klotho and chronic psychological stress. *Transl. Psychiatry*, 2015; 5 (6): e585. doi: 10.1038/tp.2015.81
8. Dubal D.B., Zhu L., Sanchez P.E., Worden K., Broestl L., Johnson E., Ho K., Yu G.Q., Kim D., Betourne A., Kuro-O M., Maslah E., Abraham C.R., Mucke L. Life extension factor Klotho prevents mortality and enhances cognition in hAPP transgenic mice. *J. Neurosci.*, 2015; 35 (6): 2358–2371. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5791-12.2015
9. Abulizi P., Zhou X.-H., Keyimu K., Luo M., Jin F.-Q. Correlation between Klotho gene and mild cognitive impairment in the Uygur and Han populations of Xinjiang. *Oncotarget*, 2017; 8 (43): 75174–75185. doi: 10.18632/oncotarget.20655
10. Deary I.J., Harris S.E., Fox H.C., Hayward C., Wright A.F., Starr J.M., Whalley L.J. Klotho genotype and cognitive ability in childhood and old age in the same individuals. *Neurosci. Lett.*, 2005; 378 (1): 22–27. doi: 10.1016/j.neulet.2004.12.005
11. Mengel-From J., Soerensen M., Nygaard M., McGue M., Christensen K., Christiansen L. Genetic variants in Klotho associate with cognitive function in the oldest old group. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*, 2016; 71 (9): 1151–1159. doi: 10.1093/gerona/glv163
12. Marchelek-Myśliwiec M., Różański J., Ogródowczyk A., Dutkiewicz G., Dołęgowska B., Salata D., Budkowska M., Safranow K., Stępniewska J., Wiśniewska M., Ciechanowski K. The association of the Klotho polymorphism rs9536314 with parameters of calcium-phosphate metabolism in patients on long-term hemodialysis. *Ren. Fail.*, 2016; 38 (5): 776–780. doi: 10.3109/0886022X.2016.1162062
13. Arking D.E., Becker D.M., Yanek L.R., Fallin D., Judge D.P., Moy T.F., Becker L.C., Dietz H.C. Klotho allele status and the risk of early-onset occult coronary artery disease. *Am. J. Hum. Genet.*, 2003; 72 (5): 1154–1161. doi: 10.1086/375035
14. Yokoyama J.S., Sturm V.E., Bonham L.W., Klein E., Arfanakis K., Yu L., Coppola G., Kramer J.H., Bennett D.A., Miller B.L., Dubal D.B. Variation in longevity gene Klotho is associated with greater cortical volumes. *Ann. Clin. Transl. Neurol.*, 2015; 2 (3): 215–230. doi: 10.1002/acn3.161

15. Arking D.E., Atzmon G., Arking A., Barzilai N., Dietz H.C. Association between a functional variant of the Klotho gene and high-density lipoprotein cholesterol, blood pressure, stroke, and longevity. *Circ. Res.*, 2005; 96 (4): 412–418. doi: 10.1161/01.RES.0000157171.04054.30
16. Zhu Z., Xia W., Cui Y., Zeng F., Li Y., Yang Z., Hequn C. Klotho gene polymorphisms are associated with healthy aging and longevity: Evidence from a meta-analysis. *Mech. Ageing Dev.*, 2019; 178: 33–40. doi:10.1016/j.mad.2018.12.003
17. Adzhubei I.A., Schmidt S., Peshkin L., Ramensky V.E., Gerasimova A., Bork P., Kondrashov A.S., Sunyaev S.R. A method and server for predicting damaging missense mutations. *Nat. Methods*, 2010; 7 (4): 248–249. doi: 10.1038/nmeth0410-248
18. Peasey A., Bobak M., Kubinova R., Malyutina S.K., Pajak A., Tamosiunas A., Pikhart H., Nicholson A., Marmot M. 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; (6): 255–264. doi: 10.1186/1471-2458-6-255
19. Sambrook J., Russell D.W. Purification of nucleic acids by extraction with phenol:chloroform. *CSH Protoc.* 2006; (1): pdb.prot4455. doi: 10.1101/pdb.prot4455
20. Тимошенко О.В., Рагино Ю.И., Стахнёва Е.М., Каштанова Е.В., Никитин Ю.П. Белок Клото в крови у мужчин с ишемической болезнью сердца и его ассоциации с липидным профилем. *Атеросклероз*, 2020; 16 (1): 5–8. doi.org/10.15372/ATER20200101
21. Тимошенко О.В., Стахнёва Е.М., Рагино Ю.И., Никитин Ю.П. Особенности содержания белка Клото в крови у мужчин с артериальной гипертензией и его ассоциации с кардиометаболическими факторами риска. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*, 2020; 9 (4): 21–31. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2020-9-4-21-31>
22. Aizawa H., Saito Y., Nakamura T., Inoue M., Imanari T., Ohyama Y., Matsumura Y., Masuda H., Oba S., Mise N., Kimura K., Hasegawa A., Kurabayashi M., Kuro-o M., Nabeshima Y., Nagai R. Downregulation of the Klotho gene in the kidney under sustained circulatory stress in rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1998; 249 (3): 865–871. doi: 10.1006/bbrc.1998.9246
23. Nagai R., Saito Y., Ohyama Y., Aizawa H., Suga T., Nakamura T., Kurabayashi M., Kuroo M. Endothelial dysfunction in the Klotho mouse and downregulation of klotho gene expression in various animal models of vascular and metabolic diseases. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2000; 57 (5): 738–746. doi: 10.1007/s000180050038
24. Mitani H., Ishizaka N., Aizawa T., Ohno M., Usui S., Suzuki T., Amaki T., Mori I., Nakamura Y., Sato M., Nangaku M., Hirata Y., Nagai R. In vivo Klotho gene transfer ameliorates angiotensin II-induced renal damage. *Hypertension*, 2002; 39 (4): 838–843. doi: 10.1161/01.hyp.0000013734.33441.ea
25. Brunner H.R. Experimental and clinical evidence that angiotensin II is an independent risk factor for cardiovascular disease. *Am. J. Cardiol.*, 2001; 87 (8A): 3C–9C. doi: 10.1016/s0002-9149(01)01538-7
26. Gavras I., Gavras H. Angiotensin II as a cardiovascular risk factor. *J. Hum. Hypertens.*, 2002; 16 (Suppl. 2): S2–S6. doi: 10.1038/sj.jhh.1001392
27. Saito Y., Yamagishi T., Nakamura T., Ohyama Y., Aizawa H., Suga T., Matsumura Y., Masuda H., Kurabayashi M., Kuro-o M., Nabeshima Y., Nagai R. Klotho protein protects against endothelial dysfunction. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1998; 248 (2): 324–329. doi: 10.1006/bbrc.1998.8943
28. Saito Y., Nakamura T., Ohyama Y., Suzuki T., Iida A., Shiraki-Iida T., Kuro-o M., Nabeshima Y., Kurabayashi M., Nagai R. In vivo Klotho gene delivery protects against endothelial dysfunction in multiple risk factor syndrome. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2000; 276 (2): 767–772. doi: 10.1006/bbrc.2000.3470
29. Fukino K., Suzuki T., Saito Y., Shindo T., Amaki T., Kurabayashi M., Nagai R. Regulation of angiogenesis by the aging suppressor gene Klotho. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2002; 293 (1): 332–337. doi: 10.1016/S0006-291X(02)00216-4
30. Yuhanna I.S., Zhu Y., Cox B.E., Hahner L.D., Osborne-Lawrence S., Lu P., Marcel Y.L., Anderson R.G., Mendelsohn M.E., Hobbs H.H., Shaul P.W. High-density lipoprotein binding to scavenger receptor-BI activates endothelial nitric oxide synthase. *Nat. Med.*, 2001; 7 (7): 853–857. doi: 10.1038/89986
31. Kuvin J.T., Rämets M.E., Patel A.R., Pandian N.G., Mendelsohn M.E., Karas R.H. A novel mechanism for the beneficial vascular effects of high-density lipoprotein cholesterol: enhanced vasorelaxation and increased endothelial nitric oxide synthase expression. *Am. Heart J.*, 2002; 144 (1): 165–172. doi: 10.1067/mhj.2002.123145

ANALYSIS OF ASSOCIATION OF rs9536314 OF THE KL GENE WITH ANTHROPOMETRIC AND BIOCHEMICAL INDICATORS IN MEN OF NOVOSIBIRSK (WEST SIBERIA)

O.V. Timoshchenko, S.E. Semaev, D.E. Ivanoshchuk, E.M. Stakhneva, Yu.P. Nikitin,
E.V. Shakhtshneider, Yu.I. Ragino

Research Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov, 175/1

Purpose of the study. To determine the frequency of the rs9536314 (F325V) polymorphism of the *KL* gene and the association of this variant with a number of biochemical and anthropometric parameters in men of the study group and in the Caucasian population of Western Siberia. **Materials**

and methods. The study group (69 men, average age 61.2 ± 11.5 years) was randomly formed from a sample of persons who applied to the clinic and polyclinic of NIITPM - a branch of the ICG SB RAS and GBUZ NSO Hospital of war veterans No. 3 (178 men, aged 50-65 years old and over 80 years old). The population group was randomly selected (219 people) from the sample surveyed within the framework of the International Multicenter Project "Risk Factors for Cardiovascular Diseases in Eastern Europe" HAPIEE (9360 participants, 45-69 years old, mean age 53.8 ± 7 years old, Caucasians > 90 %). Biochemical parameters were determined by standard enzymatic methods. Serum concentration of Klotho protein was measured by ELISA. Genomic DNA was amplified by polymerase chain reaction in a standard reaction mixture and further digested with TaqI B restriction enzyme. **Results.** The frequency of genotypes (TT, TG, and GG) and alleles (T and G) rs9536314 of the *KL* gene in the study group corresponds to the data in the population of Western Siberia, as well as the population of Western and Eastern Europe. There were no statistically significant differences in the mean values of the studied clinical and biochemical parameters depending on the rs9536314 genotypes of the *KL* gene in the study group and in the population. In the study group, the level of Klotho protein in the blood and the glomerular filtration rate in men with coronary heart disease and arterial hypertension did not differ in the autosomal dominant and autosomal recessive models for the rs9536314 *KL* gene. **Conclusion.** Thus, the frequency of the rs9536314 polymorphism of the *KL* gene in the study group corresponds to the frequency of the rs9536314 polymorphism of the *KL* gene in the Caucasian population of Western Siberia. Biochemical and anthropometric parameters, as well as the Klotho protein, do not have statistically significant differences depending on the genotypes of rs9536314 of the *KL* gene in the examined men.

Keywords: Klotho gene, rs9536314, ischemic heart disease, population of Western Siberia

*Статья поступила 18 декабря 2020 г.
Принята к печати 29 декабря 2020 г.*

ОБЗОРЫ

DOI 10.15372/ATER20200409

АТЕРОСКЛЕРОЗ СПОНТАННЫЙ И ПРОГРЕССИРУЮЩИЙ – ЕСТЬ ЛИ РАЗНИЦА?

Н.Г. Ложкина, О.М. Пархоменко

*ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52*

В статье проанализировано состояние проблемы быстро прогрессирующего атеросклероза в сравнении со спонтанным, или классическим, течением заболевания. Выделены наиболее известные факторы, обуславливающие ускоренное течение атеросклероза, и перспективы терапевтического воздействия. В анализе использованы данные из публикаций за последние пять лет на основе баз данных PubMed, Google Scholar и РИНЦ.

Ключевые слова: прогрессирующий атеросклероз, спонтанный атеросклероз.

Атеросклероз – универсальный хронический эволюционно сформировавшийся процесс. Распространенность и выраженность его неуклонно возрастают по мере старения населения. Современное развитие экономики и урбанизация, несомненно, способствовали изменению привычек питания в сторону употребления насыщенных жиров и углеводов, малоподвижному образу жизни, что сыграло роль в «омоложении» атеросклероза у ряда лиц [1, 2].

В последние десятилетия появилось представление о двух видах течения атеросклероза: спонтанном (классическом) и ускоренном, или прогрессирующем. Общеизвестным является представление о ключевой роли повреждения артериальных сосудов в патогенезе атеросклероза, в частности спонтанного, или классического. Хроническое (непрерывное) повреждение эндотелия артерий происходит при спонтанном атеросклерозе, в основном из-за турбулентности кровотока или других факторов, что приводит к функциональным изменениям эндотелиальных клеток. Это так называемое повреждение 1-го типа, оно сопровождается накоплением липидов. Одновременно или позже активируется адгезия клеточных элементов, моноцитов и тромбоцитов. Гладкомышечные клетки также реаги-

руют на данный процесс, выделяя различные факторы роста, что приводит к их миграции и разрастанию. В результате формируется типичная атеросклеротическая бляшка, описанная во всех академических учебниках и руководствах [3].

Синдром ускоренного атеросклероза впервые описан у пациентов, перенесших трансплантацию сердца, операцию аортокоронарного шунтирования или чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику [4]. В последнем случае, в отличие от спонтанного атеросклероза, обнажение эндотелия, или повреждение 2-го типа с последующим образованием тромба и первичной преобладающей пролиферацией гладкомышечных клеток, как полагают, играет значимую роль в прогрессировании атеросклероза. Считается, что данному процессу способствуют преимплантационное повреждение, денервация, вирусная инфекция, дислипидемия и иммунное повреждение [4]. Попытки замедлить его с помощью иммуносупрессоров не привели к желаемому результату [5].

По данным разных авторов, до 20 % венозных трансплантатов, применяемых при аортокоронарном шунтировании, «закрываются» к концу первого года, а через 5 лет – до 35 %. Данный процесс способствует росту повторных

Ложкина Наталья Геннадьевна – д-р мед. наук, проф. кафедры факультетской терапии, кардиолог и куратор отделения для лечения больных с острым коронарным синдромом Регионального сосудистого центра № 1, SPIN-код: 5320-7554; ORCID ID: 0000-0002-4832-3197, e-mail: lozhkina.n@mail.ru

Пархоменко Ольга Михайловна – зам. главного врача по терапии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1», SPIN-код: 0000-0000; ORCID ID: 0000-0003-4736-6491, e-mail: parh.om@mail.ru

случаев острой коронарной ишемии, как фатальных, так и нефатальных. Причинами служит механическое повреждение во время подготовки венозных трансплантатов и в момент самой операции, что приводит к эндотелиальному повреждению уже так называемого 3-го типа (денудация с повреждением как интимы, так и меди) [5]. У этих пациентов воздействие таких факторов риска, как дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет, вызывает раннее образование тромба и острую окклюзию. Кроме того, «артериализация» венозного трансплантата снижает продукцию простациклина — индуктора тромбоцитарной агрегации [6]. Следовательно, ранние окклюзии венозных трансплантатов имеют тромбоцитическое происхождение [7].

Самый ранний опыт чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) не сопровождался имплантацией внутрикоронарных стентов, поэтому часто осложнялся реокклюзиями коронарных артерий (КА) [8]. Показано, что при надувании баллона возникает эндотелиальное повреждение 2-го или 3-го типа, приводящее к агрегации тромбоцитов и тромбозу. На 3–4-й день возобновляется рост эндотелия. На 2–3-й неделе после вмешательства в процесс вовлекаются гладкомышечные клетки [9]. С внедрением стентирования при ЧКВ, в частности стентов с лекарственным покрытием, описанные осложнения стали значительно реже [10].

Хотя общепризнанного определения быстро прогрессирующего атеросклероза не существует, тем не менее во многих исследованиях, описывающих это явление, использовалось следующее определение: уменьшение диаметра сосуда на 10 % и более, наличие по крайней мере одного ранее существовавшего 50%-го стеноза или сужение на 30 % от исходного 50%-го стеноза, или прогрессирующее поражение до полной окклюзии в течение нескольких месяцев [11]. Среди возможных факторов быстрого прогрессирования атеросклероза называют коронароспазм, вирусы, различные маркеры воспаления и некоторые генетические факторы.

Впервые роль вазоспазма в прогрессии атеросклероза КА описана в 1991 г. [10]: у большинства наблюдаемых пациентов произошел рост размеров атеросклеротических бляшек в КА в течение четырех лет, наиболее сильная корреляция выявлена между положительным тестом на вазоспазм с эргоновином и прогрессированием заболевания. В экспериментальных исследованиях на животных показана роль интрамурального кровоизлияния в КА, возникающего при вазоспазме, в прогрессии атеросклероза. Вазоспазм также может вызвать эндотелиальную дисфункцию [12]. При остром, или «внезапном», коронарном спазме может произойти разрыв ка-

пилляров, так же как и самой бляшки, с последующим коронарным тромбозом [13]. Принимая во внимание данное обстоятельство, пациентов с вазоспастической стенокардией следует лечить агрессивно.

Следующим механизмом, запускающим преждевременный стенозирующий процесс КА, является наличие так называемых «сложных коронарных поражений» [14]. Эта морфология определяется как поражение с неровными границами, выступающими краями и внутрикоронарными тромбами. Анализ ангиографических исследований показал, что сложная морфология КА ассоциируется с повышенным риском инфаркта миокарда [15, 16]. Другие авторы показали связь подобной картины с быстрым прогрессированием атеросклероза [17, 18]. В многочисленных рандомизированных клинических исследованиях выявлена роль сложных поражений, таких как бифуркационные, хронические тотальные, стеноз ствола левой КА, стенозы артерий малого диаметра и диффузные поражения [8]. Выполнение хирургических процедур, и прежде всего баллонной ангиопластики со стентированием, в таких случаях приводило к более высоким темпам прогрессирования коронарного стеноза: уменьшение на 20 % и более минимального диаметра стеноза ранее существовавшего поражения или прогрессирование на 30 % и более любого поражения до новой полной коронарной окклюзии в течение 6–12 месяцев [19]. Впервые такие исследования проводились в 90-е годы прошлого столетия, когда использовалась монотерапия аспирином, а применение статинов не было систематическим [20–23]. Позже, в эпоху двойной антитромбоцитарной терапии, назначаемой после острых коронарных событий и ЧКВ, также показаны более высокие темпы быстрого прогрессирования сложных поражений КА [24].

В начале двадцатого века признали, что с ростом и старением организма, помимо формирования субстрата атеросклеротической бляшки, изменяется архитектура стенки сосуда [25]. При рождении самый внутренний слой сосудов состоит исключительно из эндотелиальных клеток, прикрепленных к нижележащему матриксу и окруженных внутренней эластичной пластиной, в то время как медиальный слой имеет пластинчатые единицы, состоящие из гладкомышечных клеток сосудов, соединительной и эластичной ткани. Богатая коллагеном адвентиция включает фибробласты, периваскулярные нервы, перициты, адипоциты, а также резидентные популяции лейкоцитов. Из-за градиента давления диффузия растворенных веществ через проницаемую среду, такую как стенка сосуда, облегчается высоким внутриартериальным давлением и зависит от проницаемости эндоте-

лиального слоя. В дальнейшем толщина и клеточная сложность интимы увеличиваются [26]. В условиях гипоксии в стенке крупных кровеносных сосудов образуются мелкие артериальные сосуды, или *vasa vasorum*, питающие «родительский» сосуд.

Существует несомненная корреляция между неоваскуляризацией артериальной стенки и прогрессированием атеросклероза. Толщина стенки кровеносного сосуда является важным, но не единственным параметром, регулирующим неоваскуляризацию. В частности, воспаление активизирует неоангиогенез. Так, при экспериментальном атеросклерозе у «незараженных» КА лабораторных свиней плотность *vasa vasorum* была значительно меньше, чем у свиней с гиперхолестеринемией [27]. Аналогичный патологический процесс обнаружен у мышей, однако в присутствии ингибиторов ангиогенеза образование *vasa vasorum* снижается. Подобный эффект наблюдался у онкологических больных после лечения антиангиогенными препаратами [28].

Связь между атеросклерозом и неоваскуляризацией внутри бляшки обнаружили R.A. Colas et al. [29] и G.K. Hansson et al. [30], а идеи о ее механизме представили B.G. Kral et al. [31], которые смогли идентифицировать разрыв капилляров, сопровождающийся попаданием эритроцитов и тромбоцитов в бляшку, как причину прогрессирования бляшки, разрыва и коронарного тромбоза (кровоизлияния в бляшку). В последние десятилетия также доказана роль последнего как важного триггера прогрессирования, нестабильности и разрыва бляшки [3, 32]. Однако неоваскуляризация внутри бляшки также ассоциирована с ее уязвимостью и эрозией даже при отсутствии кровоизлияния. Более того, микрососуды в бляшке экспрессируют ряд веществ (факторы межклеточной адгезии и адгезии сосудистых клеток, Е-селектин и др.), которые способствуют дальнейшему привлечению воспалительных клеток [27].

При проведении аортокоронарного шунтирования используют подкожные вены. В процессе их забора соединительная ткань, содержащая *vasa vasorum*, отделяется от вены [28, 29]. Это нередко сопровождается веноспазмом, который может способствовать заболеванию и даже отторжению венозного трансплантата [5].

Несомненна роль воспалительных маркеров. Эндотелины представляют собой семейство сильнодействующих сосудосуживающих пептидов с митогенными свойствами. Показано, что области, богатые макрофагами, гиперклеточные участки с неоваскуляризацией и области с признаками предшествующего внутрибляшечного кровоизлияния в значительной степени связаны с присутствием эндотелина-1. Ускоренная про-

лиферация сосудистых клеток может быть механизмом, способствующим быстрому прогрессированию коронарного поражения [30].

Обнаружено, что повышенный уровень сыровороточного липопротеина А (Lp А) независимо связан с быстрым прогрессированием заболевания [31]. Хотя в этом исследовании не оценивались другие известные маркеры, ассоциированные с воспалением, тем не менее по классическим факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний сравниваемые группы (с прогрессированием и без прогрессирования атеросклероза) между собой не различались. Lp А, в состав которого входит аполипопротеин В-100, имеет высокую степень структурной гомологии с плазминогеном и ослабляет активацию последнего стрептокиназой и тканевым активатором плазминогена, а также конкурирует с плазминогеном за сайты связывания с эндотелиальными клетками, тромбоцитами, фибриногеном и фибрином. Lp А присутствует в тонких фиброатеромах и преимущественно секретируется макрофагами. Таким образом, он оказывает антифибринолитическое действие. Также показано, что Lp А стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток человека [33]. Исследование 123 пациентов с острым коронарным синдромом, перенесших ЧКВ и через год подвергнутых коронарной ангиографии, показало, что активность липопротеинлипазы A2 является независимым предиктором быстрого прогрессирования исходно некротических поражений КА [34].

Японские исследователи выявили, что факторами риска прогрессирования стеноза КА в течение семи месяцев после острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST были повышение содержания С-реактивного белка (СРБ) при поступлении (отношение шансов 2,92) и после ЧКВ (отношение шансов 2,67), а также сложные коронарные стенозы, выявленные в момент индексного события. В этом исследовании исключались пациенты с повышенным уровнем СРБ другого генеза. В другой работе с участием 124 пациентов с хронической стабильной стенокардией, ожидающих ангиопластику, показано, что СРБ является независимым предиктором быстрого прогрессирования заболевания. Повторная коронарная ангиография у этих больных проводилась в среднем через 4,8 месяца [19].

Травма, связанная с диагностической частью процедуры, может вызвать воспалительную реакцию. Во время надувания баллона и имплантации стента разрушается бляшка и повреждается КА. Разрушение уязвимой бляшки также вызывает микроэмболизацию и мионекроз, который и является основным источником воспалительных стимулов у таких пациентов. Считается, что СРБ эндогенно продуцируется в стенке

сосуда или в коронарных атеросклеротических бляшках, поврежденных ЧКВ. Быстрое прогрессирование некротических поражений может быть результатом отрицательного ремоделирования и организации кровоизлияний в бляшках или повторных субклинических разрывов и кровоизлияний [35]. Выраженность увеличения содержания СРБ определяется индивидуальной реакцией. Следовательно, у пациентов с повышенной общей воспалительной реакцией уровень СРБ после ЧКВ будет больше, и, таким образом, возрастает вероятность, что именно у них следует ожидать быстрое прогрессирование атеросклероза.

В работе [32] показана роль неоптерина, продуцируемого активированными макрофагами, которые в свою очередь приводят к разрушению фиброзной оболочки атероматозных поражений. Этот процесс стимулируется гамма-интерфероном. Авторы предположили, что активация моноцитов и макрофагов играет патогенную роль в уязвимости бляшек и ускорении прогрессирования стенозов КА. Ограничением исследования является то, что маркеры воспаления оценивались однократно, без динамических наблюдений.

В исследовании [36] изучены данные о 77 пациентах с острым коронарным синдромом в сравнении с лицами со стабильной стенокардией, которым выполнялись коронарные ангиограммы с интервалом в 6 месяцев. При поступлении в клинику у больных определяли содержание остеопонтина (активирует высвобождение матриксной металлопротеиназы), а также выраженность неоангиогенеза, кровотечения, дегенерации фиброзной покрышки бляшки и, как следствие, тромботических осложнений. Исходный повышенный уровень остеопонтина коррелировал с быстрым прогрессированием коронарных атеросклеротических бляшек [19], которое определялось как уменьшение диаметра на 10 % и более, по крайней мере, одного предшествующего стеноза или более чем на 30 % и менее чем на 50 % от исходного, уменьшение диаметра сосуда до 50 %, прогрессирование поражения до полной окклюзии или уменьшение диаметра на 50 % или более в ранее успешно стентированном сегменте. Другими маркерами, измеренными в этом исследовании, были концентрация СРБ и интерлейкина-6, которые не показали статистически значимой корреляции с прогрессированием КА после коррекции других изучаемых факторов [36].

В ряде исследований описывается роль «пятнистой» кальцификации. Кальцификация КА может происходить в результате сложного регулируемого процесса биоминерализации, начинающегося остеогенез. «Пятнистая» кальци-

нированная бляшка может содержать больше липидов и воспалительных агентов, чем некальцифицированные поражения [16, 17]. «Пятнистый» кальциноз определяется как наличие очагов длиной 1–4 мм, содержащих дугу кальцификации менее 90°. А. Afolabi et al. изучили в общей сложности более тысячи стабильных пациентов, у которых проведена динамическая оценка КА, и обнаружили, что «пятнистый» кальциноз ассоциировался с большим объемом атеромы [37]. Показана также низкая эффективность интенсивной статинотерапии в профилактике сердечно-сосудистых осложнений [23].

Системные заболевания соединительной ткани, такие как ревматоидный артрит, связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых событий и высокой смертностью от них. В частности, показано быстрое прогрессирование атеросклероза сонных артерий у пациентов с ревматоидным артритом [32], что, скорее всего, связано с воспалением. Патогенетическое противовоспалительное лечение метотрексатом способствует снижению прогрессирования стенозирования КА [38].

Принимая во внимание данные, свидетельствующие о том, что хроническое воспаление играет важную роль в прогрессировании бляшек, терапевтическое воздействие на воспаление рассматривается как дополнительная к снижению содержания липопротеинов низкой плотности стратегия для уменьшения риска атеросклеротического сосудистого заболевания [39, 40]. Эта идея была положена в основу недавно законченного исследования CANTOS, в котором изучено около 10 000 пациентов с целью определения возможности снизить частоту повторных сердечно-сосудистых событий у лиц с инфарктом миокарда в анамнезе и повышенным уровнем С-реактивного белка путем введения канакиумаба. Более 90 % больных получали сопутствующую терапию статинами. Результаты CANTOS продемонстрировали весьма оптимистичные данные: прием 150 мг канакиумаба каждые 3 месяца приводил к статистически значимому снижению основной комбинированной конечной точки, а именно нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или сердечно-сосудистой смерти (отношение рисков 0,85 по сравнению с плацебо, $p = 0,021$). Этот эффект был связан с уменьшением уровня СРБ, но без значительных изменений концентрации липопротеинов низкой или высокой плотности в плазме [41]. Таким образом, исследование CANTOS показало положительный эффект блокирования воспаления независимо от роли липидов, подчеркивая перспективность терапии, направленной против воспаления при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Хроническое употребление табакосодержащих продуктов и разнообразных курительных смесей, вероятно, является относительно новым фактором риска прогрессирования атеросклероза. Перечисленные вещества повреждают эндотелий, способствуют вазоспазму, повреждению и тромбообразованию артериальных сосудов, напоминая изменения в КА, описанные при хроническом употреблении кокаина. Рандомизированных клинических исследований в этом направлении не было, но имеется ряд наблюдений, когда значительное прогрессирование коронарного атеросклероза произошло у молодых пациентов (в возрасте от 30 лет) в течение 9–16 месяцев [42].

В последние годы активно изучается роль новых фундаментальных показателей, в частности, микроРНК — небольших некодирующих РНК, которые могут влиять на работу генов. Изменение экспрессии ряда микроРНК связано с атеросклерозом [43], а значит, гены-мишени могут также влиять на его прогрессирование. Например, miR-126 обладает атеропротекторным действием за счет уменьшения экспрессии молекул адгезии лейкоцитов и ингибирования ангиогенеза в зрелых эндотелиальных клетках. Однако в условиях гипоксии описан несколько обратный эффект этой микроРНК, а именно стимуляция неоангиогенеза, что, как уже было сказано выше, является проатерогенным фактором. Подобный дуализм эффектов описан и в отношении других микроРНК — miR-92a, miR-221 и miR-222 [44].

Итак, персистирующее воспаление управляет ангиогенезом, развитием бляшек и возникновением сердечно-сосудистых событий. Повышенный уровень СРБ и других маркеров воспаления связан с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний, а снижение содержания воспалительных маркеров, как было показано, также коррелирует с сердечно-сосудистыми исходами, как и уменьшение концентрации липидов, являющееся классической терапевтической целью. Воспаление адвентиции, инфильтрация макрофагами и экспансия vasa vasorum сопровождают элевацию воспалительных показателей. Возрастание риска сердечно-сосудистых заболеваний сопровождается усиленным образованием vasa vasorum при аутоиммунном ревматоидном артрите. Несомненна взаимосвязь этих факторов с «пятнистой» кальцификацией, содержанием остеопонтина и других маркеров. Классические факторы риска — пол, возраст, артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушение углеводного обмена, ожирение, малоподвижный образ жизни, употребление табакосодержащих продуктов, несомненно, влияют кумулирующим образом на прогрессию атеросклероза.

Особые свойства относительно новых изучаемых показателей (микроРНК), такие как кле-

точно-специфическая экспрессия и регуляция, делают их привлекательными для изучения и определения терапевтического потенциала. Таким образом, очевидно, что синдром ускоренного атеросклероза представляет собой проблему, требующую дальнейшего изучения и понимания законов прогрессии заболевания с целью стратификации риска и оптимального ведения страдающих им пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Piepoli M. F., Hoes A. W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L., Cooney M., Corrà U., Cosyns B., Deaton C., Graham I., Hall M.S., Hobbs F.D.R., Løchen M.L., Löllgen H., Marques-Vidal P., Perk J., Prescott E., Redon J., Richter D.J. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR). *Eur. Heart J.*, 2016; 37: 2315–2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106
2. Hasturk H., Abdallah R., Kantarci A., Nguyen D., Giordano N., Hamilton J., van Dyke T.E. Resolvin E1 (RvE1) attenuates atherosclerotic plaque formation in diet and inflammation-induced atherogenesis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2015; 35(5): 1123–1133. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.305324
3. Herrington W., Lacey B., Sherliker P., Armitage J., Lewington S. Epidemiology of atherosclerosis and the potential to reduce the global burden of atherothrombotic disease. *Circ. Res.*, 2016 Feb 19; 118 (4): 535–546. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.307611. PMID: 26892956
4. Rea I.M., Gibson D.S., McGilligan V., McNerlan S.E., Alexander H.D., Ross O.A. Age and age-related diseases: role of inflammation triggers and cytokines. *Front. Immunol.*, 2018. doi: 10.3389/fimmu.2018.00586
5. Dierickx D., Tousseyn T., Olivier G. How I treat posttransplant lymphoproliferative disorders. *Blood*, 2015; 126 (20): 2274–2283. doi: 10.1182/blood-2015-05-615872
6. Haverich A. A surgeon's view on the pathogenesis of atherosclerosis. *Circulation*, 2017; 135 (3): 205–207. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025407
7. Gimbrone Jr M.A. Garcia-Cardea G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circ. Res.*, 2016; 118: 620–636. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301
8. Song P., Fang Z., Wang H., Cai Y., Rahimi K., Zhu Y., Fowkes F.G.R., Fowkes F.J.I., Rudan I. Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study. *Peige Song*, 2020; 8 (5): E721–E729. doi: 10.1016/S2214-109X (20) 30117-0
9. Motoyama S., Ito H., Sarai M., Kondo T., Kawai H., Nagahara Y., Harigaya H., Kan S., Annj H., Taka-

- hashi H., Naruse H., Ishii J., Hecht H., Shaw L.J., Ozaki Y., Narula J. Plaque characterization by coronary computed tomography angiography and the likelihood of acute coronary events in mid-term follow-up. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2015; 66: 337–346. doi: 10.1016/j.jacc.2015.05.069
10. Ahmadi A., Leipsic J., Blankstein R., Taylor C., Hecht H., Stone G.W., Narula J. Do plaques rapidly progress prior to myocardial infarction? The interplay between plaque vulnerability and progression. *Circ. Res.*, 2015; 117: 99. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.305637
11. Ahmadi A., Narula J. Precluding revascularization in stable coronary disease: the power of double negatives. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2018; 72: 1936. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1040
12. Park H.B., Heo R., ó Hartaigh B., Cho I., Gran-sar H., Nakazato R., Leipsic J., Mancini G.B.J., Koo B.-K., Otake H., Budoff M.J., Berman D.S., Erglis A., Chang H.-J., Min J.K. Atherosclerotic plaque characteristics by CT angiography identify coronary lesions that cause ischemia: a direct comparison to fractional flow reserve. *J. Am. Coll. Cardiol. Img.*, 2015; 8: 1–10. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.11.002
13. Ferencik M., Mayrhofer T., Bittner D.O., Emami H., Puchner S.B., Lu M.T., Meyersohn N.M., Ivanov A.V., Adami E.C., Patel M.R., Mark D.B., Udelson J.E., Lee K.L., Douglas P.S., Hoffmann U. Use of high-risk coronary atherosclerotic plaque detection for risk stratification of patients with stable chest pain: a secondary analysis of the PROMISE randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.*, 2018; 3: 144–152. doi: 10.1001/jamacardio.2017.4973
14. Ahmadi A., Leipsic J., Øvrehus K.A., Gaur S., Bag-iella E., Ko B., Dey D., LaRocca G., Jensen J.M., Bøtker H.E., Achenbach S., de Bruyne B., Nør-gaard B.L., Narula J. Lesion-specific and vessel-re-lated determinants of fractional flow reserve beyond coronary artery stenosis. *J. Am. Coll. Cardiol. Img.*, 2018; 11: 521–530. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.11.020
15. Boyle E.C., Sedding D.G., Haverich A. Targeting vasa vasorum dysfunction to prevent atherosclerosis. *Vascul. Pharmacol.*, 2017; 96–98: 5–10. doi: 10.1016/j.vph.2017.08.003
16. Ahmadi A., Stone G.W., Leipsic J., Serruys P.W., Shaw L., Hecht H., Wong G., Nør-gaard B.L., Gara P.T.O., Chandrashekar Y., Narula J. Associa-tion of coronary stenosis and plaque morphology with fractional flow reserve and outcomes. *JAMA Cardiol.*, 2016; 1: 350. doi: 10.1001/jamacardio.2016.0263
17. Lee S.E., Chang H.J., Sung J.M., Park H.-B., Heo R., Rizvi A., Lin F.Y., Kumar A., Hadamitzky M., Kim Y.J., Conte E., Andreini D., Pontone G., Budoff M.J., Got-tlieb I., Lee B.K., Chun E.J., Cademartiri F., Maf-fei E., Marques H., Leipsic J.A., Shin S., Choi J.H., Chinnaiyan K., Raff G., Virmani R., Samady H., Stone P.H., Berman D.S., Narula J., Shaw L.J., Bax J.J., Min J.K. Effects of statins on coronary ath-erosclerotic plaques: the PARADIGM study. *J. Am. Coll. Cardiol. Img.*, 2018; 11 (10): 1475–1484. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.04.015
18. Ahmadi A., Narula J. Primary and secondary pre-vention, or subclinical and clinical atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol. Img.*, 2017; 10 (4): 447–450. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.08.002
19. Shah P., Bajaj S., Virk H., Bikkina M. Rapid progres-sion of coronary atherosclerosis: a review. *Thrombosis*, 2015; 2: 1–6. doi: 10.1155/2015/634983
20. Chistiakov D.A., Melnichenko A.A., Myasoedova V.A., Grechko A.V., Orekhov A.N. Role of lipids and intra-plaque hypoxia in the formation of neovascularization in atherosclerosis. *Ann. Med.*, 2017; 49 (8): 661–677. doi: 10.1080/07853890.2017.1366041
21. Singh A., Collins B.L., Gupta A., Fatima A., Qamar A., Biery D., Baez J., Cawley M., Klein J., Hainer J., Plutzky J., Cannon C.P., Nasir K., di Carli M.F., Bhatt D.L., Blankstein R. Cardiovascular risk and sta-tin eligibility of young adults after an MI: Partners YOUNG-MI Registry. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2018; 71 (3): 292–302. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.007
22. Mitchell J.D., Fergestrom N., Gage B.F., Paisley R., Moon P., Novak E., Cheezum M., Shaw L.J., Vil-lines T.C. Impact of statins on cardiovascular outcomes following coronary artery calcium scoring. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2018; 72 (25): 3233–3242. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.051
23. Tsujita K., Sugiyama S., Sumida H., Shimomura H., Yamashita T., Yamanaga K., Komura N., Sakamo-to K., Oka H., Nakao K., Nakamura S., Ishihara M., Matsui K., Sakaino N., Nakamura N., Yamamoto N., Koide S., Matsumura T., Fujimoto K., Tsunoda R., Morikami Y., Matsuyama K., Oshima S., Kaikita K., Hokimoto S., Ogawa H. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coro-nary intervention: the multicenter randomized con-trolled PRECISE-IVUS trial. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2015; 66 (5): 495–507. doi: 10.1016/j.jacc.2015.05.065
24. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., Collet J.-P., Costa F., Jeppsson A., Jñi P., Kastrati A., Kolh P., Mauri L., Montalescot G., Neumann F.-J., Pe-tterevic M., Roffi M., Steg P.G., Windecker S., Zamorano J.L., Levine G.N. ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease de-veloped in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.*, 2018; 39 (3): 213–260. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419
25. Xu J., Lu X., Shi G.-P. Vasa vasorum in atheroscle-rosis and clinical significance. *Int. J. Mol. Sci.*, 2015; 16 (5): 11574–11608. doi: 10.3390/ijms160511574
26. Zheng L., Yang W.J., Niu C.B., Zhao H.L., Wong K.S., Leung T.W.H., Chen X.Y. Correlation of adventitial vasa vasorum with intracranial atherosclerosis: a post-mortem study. *J. Stroke*, 2018; 20 (3): 342–349. doi: 10.5853/jos.2018.01263
27. Alfonso F., de la Torre Hernández J.M. Vasa vaso-rum and coronary artery disease progression: optical coherence tomography findings. *Eur. Heart J. Cardio-vasc. Img.*, 2016; 17 (3): 280–282. doi: 10.1093/ehjci/jev318
28. Boyle E.C., Sedding D.G., Haverich A. Targeting vasa vasorum dysfunction to prevent atherosclerosis. *Vascul. Pharmacol.*, 2017; 96–98: 5–10. doi: 10.1016/j.vph.2017.08.003
29. Colas R.A., Souza P.R., Walker M.E., Burton M., Zaslona Z., Curtis A.M., Marques R.M., Dalli J. Impaired production and diurnal regulation of vas-

- cular RvDn-3 DPA increase systemic inflammation and cardiovascular disease. *Circ. Res.*, 2018; 122(6): 855–863. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.312472
30. Hansson G.K., Libby P., Tabas I. Inflammation and plaque vulnerability. *J. Int. Med.*, 2015; 278 (5): 483–493. doi: 10.1111/joim.12406
 31. Kral B.G., Kalyani R.R., Yanek L.R. Relation of plasma lipoprotein(a) to subclinical coronary plaque volumes, three-vessel and left main coronary disease, and severe coronary stenoses in apparently healthy african americans with a family history of early onset coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.*, 2016; 118 (5): 656–661. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.06.020
 32. Rincón I., Polak J.F., O'Leary D.H., Battafarano D.F., Erikson J.M., Restrepo J.F., Molinf E., Escalante A. Systemic inflammation and cardiovascular risk factors predict rapid progression of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2015; 74: 1118–1123. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205058
 33. Welsh P., Grassia G., Botha S., Sattar N., Maffia P. Targeting inflammation to reduce cardiovascular disease risk: a realistic clinical prospect? *Br. J. Pharmacol.*, 2017; 174 (22): 3898–3913. doi: 10.1111/bph.13818
 34. Shin S., Park H.B., Chang H.J., Arsanjani R., Min J.K., Kim Y.-J., Lee B.K., Choi J.-H., Hong G.-R., Chung N. Impact of intensive LDL cholesterol lowering on coronary artery atherosclerosis progression: a serial CT angiography study. *JACC Img.*, 2017; 10 (4): 437–446. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.04.013
 35. Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T., MacFadyen J.G., Chang W.H., Ballantyne C., Fonseca F., Nicolau J., Koenig W., Anker S.D., Kastelein J.J.P., Cornel J.H., Pais P., Pella D., Genest J., Cifkova R., Lorenzatti A., Forster T., Kobalava Z., Vida-Smiti L., Flather M., Shimokawa H., Ogawa H., Dellborg M., Rossi P.R.F., Troquay R.P.T., Libby P., Glynn R.J.G. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N. Engl. J. Med.*, 2017; 377 (12): 1119–1131. doi: 10.1056/NEJMoa1707914
 36. Mazzone A., Parri M.S., Giannessi D., Ravani M., Vagheti M., Altieri P., Casalino L., Maltinti M., Balbi M., Barsotti A., Berti S. Osteopontin plasma levels and accelerated atherosclerosis in patients with CAD undergoing PCI: a prospective clinical study. *Coronary Artery Dis.*, 2011; 22 (3): 179–187. doi: 10.1097/MCA.0b013e3283441d0b
 37. Afolabi A., Mustafina I., Zhao L., Li L., Sun R., Hu S., Zhang S., Jia H., Guilio G., Yu B. Does spot-ty calcification attenuate the response of nonculprit plaque to statin therapy?: A serial optical coherence tomography study. *Catheter Cardiovasc. Interv.*, 2018; 91 (S1): 582–590. doi: 10.1002/ccd.27496
 38. Skeoch S., Bruce I.N. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2015; 11 (7): 390–400. doi: 10.1038/nr-rheum.2015.40
 39. Serhan C.N., Chiang N., Dalil J. The resolution code of acute inflammation: Novel pro-resolving lipid mediators in resolution. *Semin. Immunol.*, 2015; 27 (3): 200–215. doi: 10.1016/j.smim.2015.03.004
 40. Nicholls S.J., Puri R., Anderson T., Ballantyne C.M., Cho L., Kastelein J.J.P., Koenig W., Somaratne R., Kassahun H., Yang J., Wasserman S.M., Scott R., Ungi I., Podolec J., Ophuis A.O., Cornel J.H., Borgman M., Brennan D.M., Nissen S. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA*, 2016; 316 (22): 2373–2384. doi: 10.1001/jama.2016.16951
 41. Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T., MacFadyen J.G., Chang W.H., Ballantyne C., Fonseca F., Nicolau J., Koenig W., Anker S.D., Kastelein J.J.P., Cornel J.H., Pais P., Pella D., Genest J., Cifkova R., Lorenzatti A., Forster T., Kobalava Z., Vida-Smiti L., Flather M., Shimokawa H., Ogawa H., Dellborg M., Rossi P.R.F., Troquay R.P.T., Libby P., Glynn R.J. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N. Engl. J. Med.*, 2017; 377 (12): 1119–1131. doi: 10.1056/NEJMoa1707914
 42. Sen N. Cocaine cardiomyopathy, physicians should be aware and focused on management. *J. Clin. Cardiol. Cardiovasc. Interv.*, 2020; 3 (1). doi:10.31579/2641-0419/024
 43. Welten S.M., Goossens E.A., Quax P.H., Nossent A.Y. The multifactorial nature of microRNAs in vascular remodeling. *Cardiovasc. Res.*, 2016; 110 (1): 6–22. doi: 10.1093/cvr/cvw039
 44. Chistiakov D.A., Sobenin I.A., Orekhov A.N., Bobryshev Y.V. Human miR-221/222 in physiological and atherosclerotic vascular remodeling. *Biomed. Res. Int.*, 2015; 2015: 354517. doi: 10.1155/2015/354517

SPONTANEOUS AND PROGRESSIVE ATHEROSCLEROSIS – IS THERE A DIFFERENCE?

N.G. Lozhkina, O.M. Parkhomenko

*Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52*

The article analyzes the state of the problem of rapidly progressive atherosclerosis in comparison with the spontaneous or classical course of the disease. The authors have identified the most well-known factors responsible for the accelerated course of atherosclerosis and the prospects for therapeutic intervention. The analysis used data on the topic from publications over the past five years based on databases PubMed, Google Scholar и Russian Science Citation Index.

Keywords: progressive atherosclerosis, spontaneous atherosclerosis.

*Статья поступила 3 ноября 2020 г.
Принята к печати 27 ноября 2020 г.*

**ЛИПИДЫ, ПЕЧЕНЬ И ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА
НА ПЕРЕКРЕСТКЕ ЭПИДЕМИЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ОЖИРЕНИЯ****О.В. Ефимова¹, И.Н. Григорьева², Н.Л. Тов³, Т.С. Суворова³,
Д.Л. Непомнящих³, Т.И. Романова²**¹*ГБУЗ Городская инфекционная клиническая больница № 1
630089, г. Новосибирск, ул. Ольги Жилиной, 90а*²*НИИ терапии и профилактической медицины –
филиал ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*³*ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52*

Распространенность метаболического синдрома (МС), неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы (НАЖБПЖ) составляет 1/4 – 1/3 населения планеты. Доказано, что основными звеньями в их патогенезе являются нарушения липидного и углеводного обмена. Показана высокая коморбидность НАЖБП и НАЖБПЖ: у 67,9 % пациентов с НАЖБПЖ выявлена жировая дистрофия печени и у 96,8 % пациентов с НАЖБП диагностируется стеатоз поджелудочной железы. Распространенность МС среди пациентов с НАЖБПЖ составляет 59,2–76,9 %. Метаанализ выявил, что наличие НАЖБПЖ связано с повышенным риском МС (относительный риск (RR) = 2,25; 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 2,00–2,53; $p < 0,0001$), артериальной гипертензии (RR = 1,43; 95 % ДИ 1,08–1,90; $p = 0,013$), НАЖБП (RR = 2,49; 95 % ДИ 2,06–3,02; $p < 0,0001$), сахарного диабета 2 типа (RR = 1,99; 95 % ДИ 1,18–3,35; $p = 0,01$) и центрального ожирения (RR = 1,91; 95 % ДИ 1,67–2,19; $p < 0,0001$). Сопутствующий МС негативно влияет на клиническое течение острого и хронического панкреатита, так, например, умеренно тяжелый острый панкреатит развивается в 3 раза чаще при наличии МС, чем без него, отчасти из-за того, что с острым панкреатитом ассоциированы I, IV и V типы гиперлипидемии. Дислипидемия при НАЖБП встречается в 60–70 % случаев и характеризуется гипертриглицеридемией, повышением в плазме крови уровня свободных жирных кислот и холестерина липопротеинов низкой плотности, снижением концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности. Поэтому стратегии, направленные на первичную профилактику дислипидемии, могут способствовать снижению заболеваемости и смертности при патологии печени и ПЖ, связанных с МС.

Ключевые слова: метаболический синдром, неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы, неалкогольная жировая болезнь печени, острый панкреатит, хронический панкреатит, липиды крови.

Ефимова Ольга Васильевна – врач-гастроэнтеролог, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1874-8458>; eLibrary SPIN: 7447-9338, e-mail: kukisyak@mail.ru

Григорьева Ирина Николаевна – д-р мед. наук, проф., г.н.с. лаборатории гастроэнтерологии; руководитель группы биохимических исследований в гастроэнтерологии, врач-гастроэнтеролог высшей категории, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0069-7744>; eLibrary SPIN: 7198-3163, e-mail: igrigorieva@ngs.ru

Тов Никита Львович – д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой внутренних болезней, eLibrary SPIN: 4805-7100

Суворова Татьяна Станиславовна – канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5809-2241>; eLibrary SPIN: 2450-1156

Непомнящих Давид Львович – д-р мед. наук, проф. кафедры внутренних болезней, eLibrary SPIN: 2958-5018

Романова Татьяна Ивановна – канд. мед. наук, с.н.с., <https://orcid.org/0000-0001-8514-2304>; eLibrary SPIN: 5333-2369

Метаболический синдром (МС) является комплексом метаболических, гормональных и клинических нарушений. МС отмечен среди 20–25 % взрослого населения развитых стран, т. е. в настоящее время им страдают более миллиарда человек в мире [1]. С глобальным ростом ожирения МС также становится всемирной эпидемией. Заболеваемость МС сходна с заболеваемостью ожирением и примерно в 3 раза превышает заболеваемость сахарным диабетом 2 типа [2]. В Сибири в Международном эпидемиологическом проекте НАPIEE получены данные о высокой распространенности МС: среди населения в возрасте 45–69 лет частота МС составила 49 % со значительными гендерными и возрастными вариациями. В женской популяции (56,1 %) МС встречается в 1,4 раза чаще, чем в мужской (40,2 %). В каждом пятилетнем возрастном диапазоне от 45–49 до 65–69 лет отмечено статистически значимое увеличение распространенности МС как у мужчин (от 33,2 до 44,1 %), так и у женщин (от 40,0 до 66,2 %) [3].

Для диагностики МС существует несколько альтернативных критериев: WHO (World Health Organization, 1999); EGIR (European Group for the Study of Insulin Resistance); NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III, 2005); AACE (American Association of Clinical Endocrinologists); IDF (International Diabetes Federation, 2006); Международного института МС, «Рекомендации по диагностике и лечению МС ВНОК». Оценки распространенности варьируют в зависимости от критериев, используемых для определения МС. Например, распространенность МС в Новосибирске по критериям NCEP ATP III (2001) составляет 30,1 % (22,0 % у мужчин и 36,8 % у женщин), а по критериям ВНОК (2009) — 54,0 % (40,4 % у мужчин и 65,4 % у женщин) по [4]. Согласно российским рекомендациям, абдоминальный тип ожирения является основным критерием МС, тогда как гипертриглицеридемия, повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), гипотриглицеринемия, артериальная гипертензия, гипергликемия — дополнительными [5]. По данным исследования [6], в популяционной выборке мужчин и женщин с ожирением наиболее часто (в 31 % случаев) встречались два компонента МС, реже всего — ожирение без единого компонента МС (1 %). У мужчин максимально часто выявляли ожирение с тремя, а у женщин — с двумя компонентами МС (30,8 и 33 % соответственно).

Увеличение подкожного жира приводит к накоплению висцерального жира в таких орга-

нах, как печень, поджелудочная железа (ПЖ) и сердце, что способствует развитию стеатоза печени и ПЖ, резистентности к инсулину и заболеванию коронарных артерий. МС имеет широкий спектр патогенетических факторов (инсулинрезистентность, нарушение углеводного обмена, эндотелиальная дисфункция, системное субклиническое воспаление). Доказано участие ПЖ в развитии главного звена патогенеза МС — инсулинрезистентности [7, 8]. МС является не только одним из наиболее важных предикторов сердечно-сосудистых заболеваний, он часто ассоциируется с гастроэнтерологической патологией: встречаемость заболеваний желудочно-кишечного тракта у больных с МС составляет 68,5 % [7].

Метаболические нарушения, ассоциированные с ожирением, являются этиологическими факторами также и для болезней печени и ПЖ. Следует отметить тесную эмбриологическую и анатомическую взаимосвязь между печенью и ПЖ. Известно, что холецистолитиаз, острый и хронический панкреатит чаще диагностируются у больных с ожирением [9]. Ожирение ухудшает прогноз и течение острого и хронического панкреатита [10]. Наиболее частой причиной развития хронического панкреатита у больных с ожирением считается патология билиарного тракта [11]. К дополнительным факторам относят нарушение липидного и углеводного обмена [9]. В исследовании [12] показана высокая частота избыточной массы тела (54,2 %) и ожирения (15,0 %) у больных алкогольным хроническим панкреатитом. К механизмам, которые способствуют развитию хронического панкреатита у больных с ожирением, также относят жировую инфильтрацию ацинарных клеток, жировую микроэмболию сосудов ПЖ, тромбозы микрососудов и, как следствие, развитие дистрофических изменений [13, 14]. В доказательство ассоциации хронического панкреатита и ожирения показано, что у больных с ожирением развиваются типичные для хронического панкреатита структурные изменения ПЖ: увеличение размеров, неровность контуров, изменения экзогенности, кальцификация, расширение главного панкреатического протока, псевдокисты ПЖ [15].

Много исследований посвящено изучению ассоциации хронического панкреатита с сахарным диабетом [16, 17]. Структурная связь между эндокринной и экзокринной частью ПЖ впервые описана в 1882 г. [16], когда были обнаружены сосудистые связи между эндокринными островками и экзокринными дольками, а в 1943 г. впервые высказано предположение о нарушении экзокринной функции у больных сахарным диабетом [17]. В основе развития

хронического панкреатита у больных сахарным диабетом, вероятно, лежит атрофия экзокринной части ПЖ, которая происходит у 19,0 % пациентов [18]. Учитывая влияние сахарного диабета на риск развития экзокринной недостаточности ПЖ и хронического панкреатита, получены данные о его панкреатогенном генезе и предложен термин «сахарный диабет 3 типа». Развитие сахарного диабета может быть ассоциировано с различными поражениями ПЖ: острым и хроническим панкреатитом, травмой, панкреатэктомией, опухолью ПЖ, муковисцидозом, гемохроматозом, фиброкалькулезной панкреатопатией [19].

К патогенетическим механизмам, общим для хронического панкреатита и МС, относятся не только гипергликемия, но и нарушение обмена липидов. Гиперлипидемия и гипертриглицеридемия одновременно являются критериями МС и этиологическими факторами хронического панкреатита согласно классификациям TIGAR-O [20] и M-ANNHEIM [21]. С острым панкреатитом ассоциированы I, IV и V типы гиперлипидемии: I и V типы могут изолированно вызывать острый панкреатит, для IV типа необходимы предрасполагающие факторы, например, сахарный диабет, курение, потребление алкоголя [22]. Гипертриглицеридемия влияет на развитие острого панкреатита посредством нескольких механизмов [23–26]. Хиломикроны повышают вязкость крови и ухудшают кровоток в ПЖ. Гипервязкость в капиллярах ПЖ может способствовать ее ишемии [23]. В экспериментах на мышах показано, что развитию гипертриглицеридемии способствует повышение содержания фактора некроза опухоли α , интерлейкина-6, хемокинов семейства CC, интерлейкина-1 β не только в крови, но и в тканях ПЖ; гипертриглицеридемия приводит к увеличению инфильтрации макрофагов и нейтрофилов в ПЖ [24]. Однако уровень липидов в сыворотке крови больных острым панкреатитом зачастую зависит от наличия основного компонента МС – ожирения. Так, у мышей с индуцированным острым панкреатитом и ожирением отмечены более высокие, чем в контрольной группе (мышь с острым панкреатитом без ожирения), содержание общего холестерина (соответственно $1,97 \pm 0,21$ и $1,46 \pm 0,32$ ммоль/л; $p < 0,01$), триглицеридов (соответственно $2,69 \pm 0,86$ и $1,35 \pm 0,51$ ммоль/л; $p < 0,01$) и более низкая концентрация липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (соответственно $0,46 \pm 0,07$ и $0,68 \pm 0,11$ ммоль/л; $p < 0,01$) [25]. Доказана ассоциация уровня общего холестерина с экскреторной недостаточностью ПЖ при хроническом панкреатите: у больных сахарным диабетом 3с типа и хроническим панкреа-

титом при сравнении с пациентами с сахарным диабетом 1 или 2 типа определено снижение концентрации общего холестерина крови (соответственно 164 и 183 мг/дл; $p = 0,0028$) [26].

В настоящее время активно изучается жировая неалкогольная болезнь ПЖ (НАЖБПЖ), которая является новой липид-ассоциированной патологией ПЖ, поскольку пока не включена в перечень нозологий международной классификации болезней. НАЖБПЖ (синонимы: «жирная» ПЖ, стеатоз ПЖ, жировая дистрофия ПЖ, жировая дегенерация ПЖ) объединяет хронические клинко-морфологические изменения в ПЖ: стеатоз и стеатопанкреатит. НАЖБПЖ определяется как чрезмерная жировая инфильтрация ПЖ из-за ожирения при отсутствии потребления алкоголя в панкреатотоксичных дозах, т. е. более 40 г чистого этанола в сутки для мужчин и более 20 г для женщин [27]. Распространенность НАЖБПЖ составляет 12,9–27,8 % [28, 29], по другим данным – от 24 до 41 %, в среднем 33 % [30] или до 35,0 % [31]. В настоящее время накоплены данные об ассоциации НАЖБПЖ с МС. В отличие от ткани печени, отложение жира в ткани ПЖ происходит не внутриклеточно, а, скорее, межклеточно за счет инфильтрации адипоцитами внутрилобулярной области как в ацинарных, так и в островковых клетках [27]. НАЖБПЖ представляет собой состояние хронического липогенного и глюкогенного воспаления. Это воспаление, которое, вероятно, опосредовано окислительным стрессом, вызванным метаболизмом свободных жирных кислот и индукцией провоспалительных путей (NF- κ B, интерлейкин-1 β , фактор некроза опухоли α), может привести к прогрессирующей гибели ацинарных клеток, неоплазии и/или острому панкреатиту [32].

Распространенность МС среди пациентов с НАЖБПЖ составляет 59,2–76,9 % [33, 34]. Компоненты МС повышают частоту НАЖБПЖ на 37,0 %, а избыточная масса тела, ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) независимо связаны с НАЖБПЖ [28, 30]. При этом P.S. Sere et al. [28], которые обследовали 250 пациентов с НАЖБПЖ, показали отсутствие связи между НАЖБПЖ и хроническим панкреатитом, но выделили МС как важный фактор риска развития НАЖБПЖ. У больных НАЖБПЖ частота ожирения и гипертриглицеридемии составляет 72,2 и 38,9 % соответственно [29]. Также доказано, что НАЖБПЖ ассоциирована с гипергликемией: она выявляется у 30,0 % больных с сахарным диабетом 2 типа [35]. Подводя итог, можно выделить три гипотезы происхождения дисфункции β -клеток при стеатозе ПЖ: 1) увеличение содержания триглице-

ридов в β -клетках ПЖ может привести к их дисфункции, что, вероятно, связано с механизмом липотоксичности, по крайней мере, у субъектов с уже нарушенным метаболизмом глюкозы; 2) интрапанкреатические адипоциты могут оказывать отрицательное паракринное воздействие на β -клетки; 3) НАЖБПЖ и сахарный диабет 2 типа — это локальные последствия ожирения [36]. В качестве патофизиологического механизма развития НАЖБПЖ предполагают, что хроническое воздействие на β -клетки высоких концентраций глюкозы и свободных жирных кислот приводит к увеличению внутриклеточного накопления триглицеридов, что в конечном итоге вызывает снижение секреции инсулина, резистентность к инсулину, апоптоз клеток и последующее замещение их жиром. Этот порочный круг, вероятно, является определяющим фактором в развитии сахарного диабета и МС [37]. Недавний метаанализ выявил, что наличие НАЖБПЖ связано со значимым повышенным риском МС (относительный риск (RR) = 2,25; 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 2,0–2,53; $p < 0,0001$), артериальной гипертензии (RR = 1,43; 95 % ДИ 1,08–1,90; $p = 0,013$), НАЖБП (RR = 2,49; 95 % ДИ 2,06–3,02; $p < 0,0001$), сахарного диабета 2 типа (RR = 1,99; 95 % ДИ 1,18–3,35; $p = 0,01$) и центрального ожирения (RR = 1,91; 95 % ДИ 1,67–2,19; $p < 0,0001$). При этом связь между НАЖБПЖ и гиперлипидемией была статистически незначимой (RR = 1,33; 95 % ДИ 0,82–2,17; $p = 0,249$) [38]. Согласно нескольким исследованиям, жировая инфильтрация в ПЖ может повышать риск протоковой аденокарциномы ПЖ помимо эффекта только ожирения [30, 39].

Существуют как минимум два механизма, которые могут привести к накоплению жира в ПЖ [40]: 1) гибель ацинарных клеток и замещение адипоцитами («жировая замена») и 2) накопление жира, связанное с ожирением и сахарным диабетом 2 типа. Рецидивирующий острый панкреатит может приводить к уменьшению паренхиматозной массы и замещению ацинарных клеток адипоцитами [41]. Внутрипанкреатический жир играет важную роль в развитии степени тяжести острого панкреатита: липазы, выделяемые ацинарными клетками после первого повреждения, вызывают местный и системный липолиз, в паренхиме ПЖ увеличивается содержание свободных жирных кислот, особенно ненасыщенных, которые оказывают прямое токсическое действие на ацинарные клетки (липолитический поток), приводя к ацинарному некрозу [27].

Есть предположение, что стеатоз ПЖ может играть ключевую роль в патогенезе острого и

хронического панкреатита у пациентов с ожирением. По аналогии с НАЖБП, приводящей к неалкогольному стеатогепатиту, предложен термин «неалкогольный стеатопанкреатит» [42]. Наличие НАЖБПЖ не исключает хронический панкреатит: в эксперименте показано, что морфологическая структура ПЖ имеет признаки продуктивного хронического воспаления у крыс с ожирением [43]. Хроническое воспаление в ПЖ при хроническом панкреатите в сочетании со стеатозом органа при МС является морфологическим обоснованием «overlap-синдрома» и изменяет клиническое течение хронического панкреатита с сопутствующим МС [44]. Наличие МС негативно влияет на клиническое течение острого панкреатита: при поступлении в стационар это связано с более высоким риском развития умеренно тяжелого (38,2 %) и тяжелого острого панкреатита (22,7 %) по сравнению с таковым без МС (28,5 и 12,8 % соответственно) [45]. НАЖБП также вносит негативный вклад в развитии хронического панкреатита [13, 46]. Предполагается, что нарушение функции печени, связанное с ожирением, может усилить системный воспалительный ответ из-за ухудшения детоксикации медиаторов воспаления [47]. Обнаружена значимая связь между НАЖБПЖ и НАЖБП (отношение шансов 5,195; 95 % ДИ: 3,838–7,032; $p < 0,001$). НАЖБПЖ обнаруживается у 53,1 % пациентов с НАЖБП, тогда как НАЖБП чаще встречается у пациентов с НАЖБПЖ (73,7 %), что может свидетельствовать о приоритете ожирения печени над ожирением ПЖ [30, 31]. В другом исследовании показатели ассоциации НАЖБП и НАЖБПЖ еще выше: у 67,9 % пациентов с НАЖБПЖ имеется НАЖБП и у 96,8 % пациентов с НАЖБП диагностируется НАЖБПЖ [34]. Также интересно исследование, несколько меняющее наше отношение к общепризнанным факторам риска патологии ПЖ. Практически во всех классификациях признана роль гипертриглицеридемии > 1000 мг/дл в развитии острого панкреатита [24]. Однако в 2016 г. в исследовании, включавшем 116 550 человек, продемонстрировано, что панкреатит может возникать при более низком, чем ожидалось, содержании триглицеридов — 177 мг/дл [48].

Глобальная распространенность НАЖБП составляет в среднем 25,24 % с самой высокой встречаемостью на Ближнем Востоке (31,8 %) и самой низкой в Африке (13,5 %) [49]. В Российской Федерации распространенность НАЖБП составляет 27–37 % в общей структуре амбулаторных пациентов [50, 51]. Более широко изучены ассоциации НАЖБП с МС, чем с болезнями ПЖ. Практически у всех пациентов с МС

развивается стеатогепатоз, почти у половины — стеатогепатит [52]. Среди больных с ожирением определена высокая распространенность НАЖБП (75–93 %), у лиц с сахарным диабетом 2 типа частота НАЖБП составляет 50–75 % [53]. У пациентов с НАЖБП частота выявления МС, ожирения, гиперлипидемии, сахарного диабета 2 типа, артериальной гипертензии составляет 42,54, 51,34, 69,16, 22,51, 39,34 % соответственно [49]. Инсулинрезистентность и изменение профиля гормонов — регуляторов жирового обмена (лептина, адипонектина и др.) являются основным звеном патогенеза НАЖБП; в этих условиях в печени усиливается синтез триглицеридов, секреция липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и аполипопротеина В (апо В). Высокий уровень инсулина и триглицеридов в крови способствуют уменьшению содержания холестерина ЛПВП. Дислипидемия при НАЖБП встречается в 60–70 % случаев и характеризуется снижением в плазме крови концентрации холестерина ЛПВП и повышением уровня холестерина ЛПНП, апо В, свободных жирных кислот и липопротеинов, богатых триглицеридами [54].

В последние годы много внимания уделяют исследованию роли кишечного микробиома в патогенезе многих заболеваний, в том числе патологии печени и ПЖ. Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке часто встречается у пациентов с хроническим панкреатитом и еще более усугубляет у них мальнутрицию [55]. Ключевым моментом в ассоциации состояния кишечного микробиома с хроническим панкреатитом, вероятно, является связь между иммунным ответом и провоспалительным статусом [55]. По мнению Т. Маекава et al., инфекция *Enterococcus faecalis* может участвовать в прогрессировании хронического панкреатита [56]. Здоровый кишечный микробиом способен предотвращать многие заболевания, а также МС. Кормление мышей пребиотиком (олигофруктозой) привело к коррекции МС у мышей с ожирением путем нормализации численности микроорганизмов *Akkermansia muciniphila* (цит. по [2]).

Активно изучается генетическая основа НАЖБП, отмечены многочисленные ассоциации по всему геному и выполнено большое количество исследований генов-кандидатов [57]. Три гена тесно ассоциированы с НАЖБП — *PNPLA3* (кодирует пататиноподобный домен фосфолипазы-3), *TM6SF2* (2-й член 6-го трансмембранного суперсемейства) и *GSKR* (регуляторный белок глюкокиназы). Их экспрессия связана с инсулинрезистентностью, накоплением липидов в гепатоцитах, воспалением в гепатоцитах и фиброгенезом в печени, вместе гены *PNPLA3*,

TM6SF2 и *GSKR* вносят существенный вклад в развитие определенного фенотипа жировой болезни печени [58]. Кроме того, к основным генам-кандидатам липидного обмена при НАЖБП относят *MBOAT7* (кодирует мембранно-связывающий домен 7-О-ацилтрансферазы), *HSD17B13* (17 β -гидроксистероиддегидрогеназа 13), *APOE* (аполипопротеин Е) [59, 60]. Выраженность экспрессии генов имеет значение в перераспределении липидов в липидных каплях, секреции печеночных ЛОНП и липогенезе *de novo*, а их однонуклеотидные полиморфизмы связаны с развитием как стеатоза печени, так и неалкогольного стеатогепатита и гепатоцеллюлярной карциномы. Ассоциации между НАЖБП и однонуклеотидным полиморфизмом rs738409 гена *PNPLA3* определены в разных этнических группах и географических регионах [61]. Однонуклеотидный полиморфизм rs58542926 гена *TM6SF2*, способствующий нарушению регуляции метаболизма липидов и повреждению печени, связан со всеми стадиями НАЖБП: стеатозом, неалкогольным стеатогепатитом, фиброзом и циррозом [61]. Однонуклеотидный полиморфизм rs1260326 гена *GSKR* связан как с усилением липогенеза *de novo* через индукцию гликолиза, так и с повышенной восприимчивостью к НАЖБП и гепатоцеллюлярной карциномой [61]. Наличие мутантного генотипа e3/e4 гена *APOE* нарушает обмен липидных фракций между плазмой крови и клетками печени и является неблагоприятным прогностическим маркером тяжести течения НАЖБП [59].

Многофакторные ассоциации НАЖБП и НАЖБПЖ с МС активно изучают в течение последних лет [1, 30]. Однако влияние МС на развитие и течение хронического панкреатита остается недостаточно изученным. Общая «стоимость» МС, включая расходы на здравоохранение и потерю потенциальной экономической активности, составляет многие миллиарды рублей. Поэтому чрезвычайно важно изучить не только конвенционные, но и многие другие потенциальные факторы риска, особенно те, которые связаны с образом жизни и которые можно модифицировать. В этиологии МС есть некоторые элементы, которые нельзя изменить, например, генетические факторы, возраст, но многие из них поддаются коррекции и сокращению. Следовательно, стратегии, направленные на первичную профилактику, необходимы для смягчения дальнейшего увеличения распространенности МС и снижения заболеваемости и смертности, связанных с МС.

Работа выполнена по Государственному заданию в рамках бюджетной темы № АААА-А17-117112850280-2.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Chowdhury M.Z.I., Anik A.M., Farhana Z. et al. Prevalence of metabolic syndrome in Bangladesh: a systematic review and meta-analysis of the studies. *BMC Public Health*, 2018; 18: 308. doi: 10.1186/s12889-018-5209-z
- Saklayen M.G. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr. Hypertens. Rep.*, 2018; 20 (2): 1–12. doi: 10.1007/s11906-018-0812-z
- Симонова Г.И., Мустафина С.В., Рымар О.Д., Щербакова Л.В., Никитенко Т.М., Бобак М., Малютина С.К. Метаболический синдром, риск общей и сердечно-сосудистой смертности по данным четырнадцатилетнего проспективного когортного исследования в Сибири. *Рос. кардиол. журн.*, 2020; 25 (6): 3821. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3821
- Шишкин С.В., Мустафина С.В., Щербакова Л.В., Симонова Г.И. Метаболический синдром и риск инсульта в популяции г. Новосибирска. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*, 2014; 13 (3): 53–57. doi: 10.15829/1728-8800-2014-3-53-57
- Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом (Национальные клинические рекомендации). М.: Министерство здравоохранения России, 2013. Доступно по [http://pharmpb.ru/docs/lit/Cardiologia_Rekomendazii%20po%20diagnostike%20i%20lecheniyu%20metabolicheskogo%20sindroma%20\(MZ%20RF,%202013\).pdf](http://pharmpb.ru/docs/lit/Cardiologia_Rekomendazii%20po%20diagnostike%20i%20lecheniyu%20metabolicheskogo%20sindroma%20(MZ%20RF,%202013).pdf)
- Мустафина С.В., Щербакова Л.В., Козупеева Д.А., Малютина С.К., Рагино Ю.И., Рымар О.Д. Распространенность метаболически здорового ожирения по данным эпидемиологического обследования выборки 45–69 лет г. Новосибирска. *Ожирение и метаболизм*, 2018; 15 (4): 31–37. doi: 10.14341/OMET9615
- Самсонова Н.Г., Звенигородская Л.А., Ткаченко Е.В. Доклад «Клинико-функциональное состояние поджелудочной железы и ее роль в патогенезе метаболического синдрома». XI съезд Научного общества гастроэнтерологов России и XXXVII сессия ЦНИИ гастроэнтерологии «Патология органов пищеварения и ассоциированные с ней заболевания. Проблемные вопросы и пути решения», 2011.
- Мамедов М.Н. Руководство по диагностике и лечению метаболического синдрома. М.: Мультипринт, 2005. С. 13–65.
- Мироджов Г.К., Амиркулова М., Авезов С.А., Одинаев Р.И. Риск развития холелитиаза и хронического панкреатита при ожирении. *Вестн. Акад. мед. наук Таджикистана*, 2017; (3): 64–69.
- Chen S.M., Xiong G.S., Wu S.M. Is obesity an indicator of complications and mortality in acute pancreatitis? An updated meta-analysis. *J. Dig. Dis.*, 2012; 13 (5): 244–251. doi: 10.1111/j.1751-2980.2012.00587.x
- Маев И.В., Москалева А.Б., Сальникова Е.А., Кучерявый Ю.А. Ожирение и болезни поджелудочной железы. *Consilium Medicum*, 2008; (1): 27–32.
- Ammann R.W., Raimondi S., Maisonneuve P., Mullhaupt B. Is obesity an additional risk factor for alcoholic chronic pancreatitis? *Pancreatology*, 2010; 10 (1): 47–53. doi: 10.1159/000225921
- Pezzilli R. Chronic pancreatitis: Maldigestion, intestinal ecology and intestinal inflammation. *World J. Gastroenterol.*, 2009; 15 (14): 1673–1676. doi: 10.3748/wjg.15.1673
- Munigoti S.P., Rees A. Hypertriglyceridaemia, LPL deficiency and pancreatitis. *Br. J. Diabet. Vasc. Dis.*, 2011; 11 (3): 107–112. doi: 10.1097/MOL.0b013e328342b0e9
- Губергриц Н.Б., Бондаренко О.А. Показатели ультразвуковой гистогграфии поджелудочной железы в динамике лечения больных с хроническим панкреатитом на фоне ожирения. *Гастроэнтерология*, 2013; (2): 64–68.
- Kuhne W., Lea A. Beobachtung uber die Absonderung des Pankreas. *Unters Physiol. Inst. Univ. Heidelberg*, 1882; 2: 448–487.
- Pollard H., Miller L., Brewer W. External secretion of the pancreas and diabetes (study of secretin test). *Am. J. Dig. Dis.*, 1943; 10: 20.
- Olsen R.S. The incidence and clinical relevance of chronic inflammation in the pancreas in autopsy material. *Acta Pathol. Microbiol. Scand. A.*, 1978; 86A (5): 361–365. doi: 10.1111/j.1699-0463.1978.tb02057.x
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. М., 2009. 104 с.
- Whitcomb D.C. Pancreatitis: TIGAR-O Version 2 risk/etiology checklist with topic reviews, updates, and use primers. *Clin. Transl. Gastroenterol.*, 2019; 10 (6): e00027. doi: 10.14309/ctg.0000000000000027
- Schneider A., Löhr J.M., Singer M.V. The M-AN-NHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. *J. Gastroenterol.*, 2007; 42 (2): 101–119.
- Seth A., Rajpal S., Saigal T. et al. Diabetic ketoacidosis-induced hypertriglyceridemic acute pancreatitis treated with plasmapheresis—recipe for biochemical disaster management. *Clin. Med. Insights Gastroenterol.*, 2014; 7: 51–53. doi: 10.4137/CGast.S18557
- Gubensek J., Buturovic-Ponikvar J., Romozi K. et al. Factors affecting outcome in acute hypertriglyceridemic pancreatitis treated with plasma exchange: an observational cohort study. *PLoS One*, 2014; 9 (7): e102748. doi: 10.1371/journal.pone.0102748
- Григорьева И.Н. Гипертриглицеридемический острый панкреатит: прогресс и проблемы. *Атеросклероз*, 2017; 13 (1): 41–48.
- Miao Y.-F., Kang H.-X., Li J. et al. Effect of Sheng-jiang powder on multiple-organ inflammatory injury in acute pancreatitis in rats fed a high-fat diet. *World J. Gastroenterol.*, 2019; 25 (6): 683–695. doi: 10.3748/wjg.v25.i6.683
- Hirano K., Saito T., Mizuno S. et al. Total cholesterol level for assessing pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis. *Gut Liver*, 2014; 8(5): 563–568. doi: 10.5009/gnl13366
- Mathur A., Marine M., Lu D. et al. Nonalcoholic fatty pancreas disease. *HPB (Oxford)*, 2007; 9 (4): 312–318.
- Sepe P.S., Ohri A., Sanaka S. et al. A prospective evaluation of fatty pancreas by using EUS. *Gastrointest. Endosc.*, 2011; 73 (5): 987–993. doi: 10.1016/j.gie.2011.01.015
- Wu W.-C., Wang C.-Y. Association between non-alcoholic fatty pancreatic disease (nafpd) and the metabolic syndrome: case-control retrospective study. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2013; 12: 77. doi: 10.1186/1475-2840-12-77

30. Dite P., Blaho M., Bojkova M. et al. Nonalcoholic fatty pancreas disease: clinical consequences. *Dig. Dis.*, 2020; 38 (2): 143–149. doi: 10.1159/000505366
31. Lesmana C.R., Pakasi L.S., Inggiani S. et al. Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Pancreas Disease (NAFPD) and its risk factors among adult medical check-up patients in a private hospital: a large cross sectional study. *BMC Gastroenterol.*, 2015; 15: 174. doi: 10.1186/s12876-015-0404-1
32. Suganami T., Nishida J., Ogawa Y. A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor alpha. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2005; 25 (10): 2062–2068. doi: 10.1161/01.ATV.0000183883.72263.13
33. Шифрин О.С., Соколова И.А., Леонович А.Е. и др. Метаболический синдром и поражения поджелудочной железы. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2013; (2): 17–22.
34. Lee J.S., Kim S.H., Jun D.W. et al. Clinical implications of fatty pancreas: Correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome. *World J. Gastroenterol.*, 2009; 5 (15): 1869–1875.
35. Ou H.-Y., Wang C.-Y., Yang Y.-C. et al. The Association between Nonalcoholic Fatty Pancreas Disease and Diabetes. *PLoS One*, 2013; 8(5): e62561. doi: 10.1371/journal.pone.0062561
36. Catanzaro R., Cuffari B., Italia A. et al. Exploring the metabolic syndrome: Nonalcoholic fatty pancreas disease. *World J. Gastroenterol.*, 2016; 22 (34): 7660–7675. doi: 10.3748/wjg.v22.i34.7660
37. Romana B.S., Chela H., Dailey F.E. et al. Non-alcoholic fatty pancreas disease (NAFPD): a silent spectator or the fifth component of metabolic syndrome? A literature review. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*, 2018; 18 (6): 547–554. doi: 10.2174/1871530318666180328111302
38. Bi Y., Wang J.L., Li M.L. et al. The association between pancreas steatosis and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2019; 35 (5): e3142. doi: 10.1002/dmrr.3142
39. Hori M., Takahashi M., Hiraoka N. Association of pancreatic Fatty infiltration with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin. Transl. Gastroenterol.*, 2014; 13 (5): e53.
40. Smits M.M., van Geenen E.J. The clinical significance of pancreatic steatosis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2011; 8 (3): 169–177.
41. Suda K., Takase M., Takei K. et al. Histopathologic and immunohistochemical studies on the mechanism of interlobular fibrosis of the pancreas. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2000; 124: 1302–1305.
42. Acharya C., Navina S., Singh V.P. Role of pancreatic fat in the outcomes of pancreatitis. *Pancreatol.*, 2014; 14 (5): 403–408.
43. Дмитриев А.Н. Метаболический синдром: маркеры индивидуальной предрасположенности, диагностика доклинической стадии, обоснование тактики ведения пациентов. *Международ. эндокрин. журн.*, 2011; (2): 93–102.
44. Волкова А.А., Вахрушев Я.М. Комплексная оценка клинического течения хронического панкреатита с сопутствующим метаболическим синдромом. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*, 2012; (11): 53–58.
45. Mikolasevic I., Milic S., Orlic L. et al. Metabolic syndrome and acute pancreatitis. *Eur. J. Intern. Med.*, 2016; 32: 79–83. doi: 10.1016/j.ejim.2016.04.004
46. Курбонов К.М., Гаюров У.Х. Хронический холангиогенный панкреатит. *Здравоохранение Таджикистана*, 2014; (3): 21–26.
47. Clement K., Langin D. Regulation of inflammation-related genes in human adipose tissue. *J. Int. Med.*, 2007; 262: 422–430. doi: 10.1111/j.1365-2796.2007.01851.x
48. Pedersen S.B., Langsted A., Nordestgaard B.G. Nonfasting Mild-to-Moderate Hypertriglyceridemia and Risk of Acute Pancreatitis. *JAMA Int. Med.*, 2016; 176 (12): 1834–1842. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.6875
49. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Metanalytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*, 2016; 64 (1): 73–84. doi: 10.1002/hep.28431
50. Драпкина О., Евсютина Я., Ивашкин В. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in the Russian Federation: the open, multicenter, prospective study, DIREG 1. *Am. J. Clin. Med. Res.*, 2015; 3 (2): 31–36. doi: 10.12691/ajcmr-3-2-3
51. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2015; (6): 31–41.
52. Драпкина О.М., Гацולהва Д.С., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома. *Рос. мед. вестн.*, 2010; (2): 72–78.
53. Комшилова К.А., Трошина Е.А., Бутрова С.А. Неалкогольная болезнь печени при ожирении. *Ожирение и метаболизм*, 2011; (3): 3–13.
54. Маевская М.В., Морозова М.А. Возможности коррекции дислипидемии у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2016; (4): 55–61. doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-4-55-61
55. Signoretti M., Roggiolani R., Stornello C. et al. Gut microbiota and pancreatic diseases. *Minerva Gastroenterol. Dietol.*, 2017; 63 (4): 399–410. doi: 10.23736/S1121-421X.17.02387-X
56. Maekawa T., Fukaya R., Takamatsu S. et al. Possible involvement of Enterococcus infection in the pathogenesis of chronic pancreatitis and cancer. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2018; 506 (4): 962–969. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.10.169
57. Eslam M., Valenti L., Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. *J. Hepatol.*, 2018; 68(2): 268–279. doi: 10.1016/j.jhep.2017.09.003
58. Богомолов П.О., Кокина К.Ю., Майоров А.Ю., Мишина Е.Е. Генетические аспекты неалкогольной болезни печени. *Вопр. соврем. педиатрии*, 2018; (6): 442–449.
59. Черняк О.О., Сенцова Т.Б., Ворожко И.В. и др. Геномные, протеомные и метаболомные предикторы развития неалкогольной жировой болезни печени у больных ожирением. Сообщение I. *Вопр. питания*, 2015; 84 (2): 18–24.

60. Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г., Бордин Д.С. Новая парадигма неалкогольной жировой болезни печени: фенотипическое многообразие метаболически ассоциированной жировой болезни печени. *Эффективная фармакотерапия*, 2020; 16 (24): 54–63. doi 10.33978/2307-3586-2020-16-24-54-63
61. Carlsson B., Lindén D., Brolén G. et al. Review article: the emerging role of genetics in precision medicine for patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2020; 51 (12): 1305–1320. doi: 10.1111/apt.15738

LIPIDS, LIVER AND PANCREAS AT THE CROSSROADS OF METABOLIC SYNDROME AND OBESITY EPIDEMICS

O.V. Efimova¹, I.N. Grigor'eva², N.L. Tov³, T.S. Suvorova³,
D.L. Nepomnyashchikh³, T.I. Romanova²

¹*State Budgetary Healthcare Institution «City Infectious Diseases Clinical Hospital № 1»
630089, Novosibirsk, Olga Zhilina str., 90a*

²*Research Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
6300898, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

³*Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52*

The prevalence of metabolic syndrome (MS), non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic fatty pancreatic disease (NAFPD) is 1/4–1/3 of the planet population. It has been proven that the main links in their pathogenesis are disorders of lipid and carbohydrate metabolism. A high comorbidity of NAFLD and NAFPD was shown: in 67,9 % of patients with NAFPD, fatty liver was revealed, and in 96,8 % of patients with NAFLD, pancreatic steatosis was diagnosed. The prevalence of MC among NAFPD patients is 59,2–76,9 %. A meta-analysis revealed that NAFPD is associated with an increased risk of MS (relative risk (RR) = 2,25; 95 % CI 2,00–2,53; $p < 0,0001$), arterial hypertension (RR = 1,43; 95 % CI 1,08–1,90; $p = 0,013$), NAFLD (RR = 2,49; 95 % CI 2,06–3,02; $p < 0,0001$), diabetes mellitus 2 type (RR = 1,99; 95 % CI 1,18–3,35; $p = 0,01$), and obesity (RR = 1,91; 95 % CI 1,67–2,19; $p < 0,0001$). Concomitant MS negatively affects the clinical course of acute and chronic pancreatitis, for example, moderately severe acute pancreatitis is observed 3 times more often with MS than without MS, partly due to that I, IV and V types of hyperlipidemia are associated with acute pancreatitis. Dyslipidemia in NAFLD occurs in 60–70 % of cases and is characterized by hypertriglyceridemia, elevated level of free fatty acids and low density lipoprotein cholesterol, decreased content of high density lipoprotein cholesterol. Therefore, strategies aimed at the primary prevention of dyslipidemia can help reduce morbidity and mortality in liver and pancreatic pathology associated with MS.

Keywords: metabolic syndrome, non-alcoholic fatty pancreatic disease, non-alcoholic fatty liver disease, acute pancreatitis, chronic pancreatitis, blood lipids.

*Статья поступила 5 сентября 2020 г.
Принята к печати 27 ноября 2020 г.*

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА У СПОРТСМЕНОВ

Я.А. Пушкина, И.В. Сычев, Л.Н. Гончарова, Н.П. Сергутова, О.И. Шепелева

*ФГБОУ ВО Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва
430005, г. Саранск, ул. Большевикская, 68*

Цель исследования — выявить взаимосвязь между выполнением высокоинтенсивной физической нагрузки и развитием дисфункции эндотелия у лиц, занимающихся профессиональным спортом. Возникновение эндотелиальной дисфункции как одного из основных маркеров атеросклеротического поражения сосудистой стенки у спортсменов представляет актуальную проблему в современной медицине в связи с бессимптомным течением и непредсказуемостью развития сердечно-сосудистых осложнений. **Материал и методы.** Проанализированы публикации по теме научного обзора с 2010 по 2020 г. Для поиска использовались электронные базы данных Академии Google (<https://scholar.google.ru/>), UpToDate (www.uptodate.com), Oxford Medicine Online (<https://oxfordmedicine.com/>), PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), научная электронная библиотека «КиберЛенинка» и зарубежные журналы Springer (<https://www.springer.com/gp>), Journal of the American College of Cardiology (<https://imaging.onlinejacc.org/>). **Результаты.** Зарубежные и отечественные исследования, проведенные в последнее время, показывают относительно высокую взаимосвязь между уровнем физической нагрузки и развитием коронарного атеросклероза у профессиональных спортсменов. **Заключение.** При выполнении длительных и чрезмерных физических нагрузок у подготовленных спортсменов часто возникает окислительный стресс, наличие которого обуславливает развитие эндотелиальной дисфункции, что с современных позиций является ключевым звеном в патогенезе атеросклероза. Дальнейшее изучение механизма атерогенеза будет способствовать применению новых методов диагностики в прогнозировании заболевания на ранней стадии и его лечения, позволяя сохранить здоровье спортсмена.

Ключевые слова: коронарный атеросклероз, высокоинтенсивные физические нагрузки, внезапная смерть.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достижения науки и усилия практического здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) не уступают лидирующего положения по распространенности как среди населения Российской Федерации, так и во многих странах мира, будучи основной причиной развития фатальных осложнений —

около 18 миллионов смертей в год (31 % от общей смертности). Главной нозологической формой в структуре болезней и смертности системы кровообращения является ишемическая болезнь сердца (ИБС), составляющая почти 45 % всех случаев [1]. «ИБС достигла такой распространенности, что в последующие годы приведет человечество к величайшей эпидемии, если мы не

Пушкина Яна Александровна — аспирант кафедры факультетской терапии с курсами физиотерапии, лечебной физкультуры Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва», e-mail: frolkina1992yana@mail.ru

Сычев Иван Витальевич — аспирант кафедры факультетской терапии с курсами физиотерапии, лечебной физкультуры Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва», e-mail: godsgiftof@gmail.com

Гончарова Людмила Никитична — д-р мед. наук, проф. кафедры факультетской терапии с курсами физиотерапии, лечебной физкультуры Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва», e-mail: glmsm@mail.ru

Сергутова Наталья Петровна — канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии с курсами физиотерапии, лечебной физкультуры Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва», e-mail: sergutovanp@mail.ru

Шепелева Ольга Ивановна — канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии с курсами физиотерапии, лечебной физкультуры Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва», e-mail: shepeleva-oi@rambler.ru

будем в состоянии изменить эту тенденцию путем настойчивых исследований по выяснению причин возникновения и путей профилактики данного заболевания» [2]. Одним из вариантов предупреждения развития ССЗ является физическая активность.

Уже многие годы существуют доказательства, что физическая нагрузка (ФН), выбранная адекватно в соответствии с возможностями организма в плане продолжительности и регулярности тренировочного процесса, дозированной физической активности, полезна для общего здоровья и влияет на снижение риска ССЗ [3–5]. Регулярные физические упражнения приводят к уменьшению в сосудах окислительного стресса, улучшают липидный профиль, ингибируют выработку макрофагами и моноцитами провоспалительного цитокина — фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α), увеличивают физиологическую гипертрофию сердца [6, 7]. Кроме того, у ветеранов спорта смертность от инфаркта миокарда ниже, чем в общей популяции, что обусловлено развитием коллатеральной сети коронарных артерий и, соответственно, лучшим снабжением миокарда кровью [8].

В последние годы изменилась методика подготовки спортсменов, в результате резко возросла интенсивность тренировочных нагрузок [9]. Одним из характерных примеров в современном спорте является велогонка «Тур де Франс», общая продолжительность которой составляет 85 ч, а средняя скорость — 40 км/ч. Нагрузка одного соревновательного дня в 8–10 раз увеличивает сердечный выброс, который составляет 30–35 л/мин и более.

Высокоинтенсивные ФН, превышающие возможности организма без учета морфологической стороны процесса адаптации, увеличивают риск внезапной смерти (ВС) в 10–17 раз, частота данных случаев ежегодно возрастает на 6 % [10]. По статистике 75 % случаев ВС происходит во время физической тренировки или сразу после нее [11–13]. В период усиленной ФН в организме возникает ряд процессов, негативно влияющих на здоровье, в том числе уменьшение метаболизма миокарда, нарушение состава электролитов и активности ферментов, гипоксия. Это становится триггером развития атеросклероза и способствует возникновению инфаркта миокарда [14–16]. Выявлена зависимость развития ССЗ от вида спортивной дисциплины: на уровень липидов крови спортсменов влияет направленность тренировочного процесса и спортивная квалификация [17]; у занимающихся велосипедным спортом распространенность атеросклеротических поражений (95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 0,19–0,87)

меньше, чем у занимающихся бегом (95 % ДИ 0,26–1,16) [18]; риск развития ВС среди мужчин-баскетболистов в 10 раз выше, чем в общей популяции спортсменов (соответственно 1:5200 и 1:53 703 человека в год) [19]. Причины таких различий в настоящее время неизвестны. Следует отметить, что при анализе морфологии бляшек у спортсменов обнаружено преобладание (73 %) кальцифицированных (обызвествленных) бляшек [20].

Также отмечено, что у мужчин-спортсменов атеросклероз коронарных артерий встречается чаще и риск ВС выше, чем у женщин-спортсменок (как и в популяции), что может быть обусловлено влиянием эстрогенов [19].

Распознать атеросклероз коронарных сосудов без клинически выраженных нарушений кровоснабжения сердца, особенно у лиц, занимающихся спортом, достаточно трудно. Скрыто протекающий процесс может проявиться спазмом или тромбозом коронарных артерий и инфарктом миокарда, особенно при выполнении спортсменом максимальной ФН. Поэтому своевременное понимание патогенетических механизмов, лежащих в основе развития атеросклероза у спортсменов, в частности эндотелиальной дисфункции (ЭД), поможет определить стратегию выбора профилактических и лечебно-диагностических мероприятий, повысить эффективность физических тренировок и продлить спортивное долголетие спортсменам разных возрастных групп.

Цель научного обзора — проанализировать и обобщить литературные данные о возможных патогенетических механизмах, приводящих к развитию атеросклероза у спортсменов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Выполнен анализ опубликованных статей по теме научного обзора с 2010 по 2020 г. Поиск осуществлен с использованием электронных баз данных Академии Google (<https://scholar.google.ru/>), PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), UpToDate (<https://www.uptodate.com/>), Oxford Medicine Online (<https://oxfordmedicine.com/>), научной электронной библиотеки «КиберЛенинка», отечественных и зарубежных журналов: («Вестник Российской академии медицинских наук», «Клиническая и экспериментальная морфология», «Современные проблемы науки и образования», «Архив внутренней медицины», «Патология кровообращения и кардиохирургия», Springer (<https://www.springer.com/gp>), Journal of the American College of Cardiology).

Для поиска использовали комбинацию ключевых слов и терминов: спортсмены (athletes), чрезмерные физические нагрузки (excessive phy-

sical activity), воспаление (inflammation), цитокины (cytokines), липидный спектр (lipid spectrum), сердечно-сосудистые заболевания (cardiovascular disease), атеросклероз (atherosclerosis).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Физическая нагрузка спортсмена, ее вид, продолжительность и регулярность неоднозначно влияют на адаптацию, возникающие изменения и функционирование сердечно-сосудистой системы (ССС), реакцию эндотелия, регуляторные процессы на молекулярном уровне [21, 22].

При выполнении ФН вследствие повышенной активации симпатической нервной системы в плазме крови увеличивается содержание катехоламинов (около 80 % адреналина и 20 % норадреналина), что приводит к возрастанию систолического артериального давления [23]. В результате действия давления на стенку сосудов происходят изменения в клетках эндотелия по типу растяжения, которые сопровождаются активацией внутриклеточных сигнальных каскадов. При регулярном воздействии на эндотелий увеличивается продукция активных форм кислорода, на начальных этапах под действием сдвигового стресса экспрессия эндотелиальной формы синтазы оксида азота (NOS) и, соответственно, генерация NO возрастают [24]. Понижение выработки eNOS является маркером ЭД [25]. Все это в совокупности может отражать процесс развития атеросклероза [26, 27]. Изменение содержания eNOS в крови спортсменов, занимающихся разными видами спорта, имеет различия из-за особенностей регионарной гемодинамики: при динамических нагрузках она усиливается, при статических за счет окклюзии сосудов — снижается [28].

Еще одним фактором, влияющим на экспрессию и активность eNOS, является мутация в участке хромосомы 7q35-36, где расположен кодирующий ее ген. Однонуклеотидные замены T-786C (rs2070744) в промоторной области гена *eNOS* и G894T (rs1799983) в 7-м экзоне, а также полиморфизм числа tandemных повторов из 27 пар нуклеотидов в 4-м экзоне (4a) связаны с атеросклерозом. В норме эти локусы не дают о себе знать, но при нарушении процессов саморегуляции в организме действие патологического гена усиливается, что может привести к существенным метаболическим структурным изменениям, способствующим развитию заболевания, а также стрессорных поражений СССР спортсмена. Существует закономерность взаимного влияния генов и ФН [29]. Отмечено, что выраженность заболевания не всегда коррелирует с интенсивностью ФН, а зависит от состояния

стрессоустойчивости генетически детерминированного «слабого звена» [30, 31].

В настоящее время среди огромного количества лабораторных маркеров ЭД одно из ведущих мест занимает гомоцистеин — независимый фактор развития СССР, оказывающий повреждающее действие на клетки эндотелия, повышение его содержания служит триггером атеросклероза. Высокоинтенсивные ФН при тренировочных и соревновательных моментах у спортсменов сопровождаются стрессовой реакцией и изменением метаболизма гомоцистеина, который угнетает синтез NO и сульфатированных гликозаминогликанов. В работе [32] у 60,5 % спортсменов выявлена гипергомоцистеинемия. Присутствующие наследственные особенности обмена метионина и гомоцистеина при интенсивных спортивных нагрузках и употреблении отдельных спортивных диет приводят к развитию гипергомоцистеинемии. В целях разработки индивидуальных профилактических программ целесообразно проведение скрининга спортсменов на носительство мутаций ферментов обмена метионина. Атлеты, имеющие мутацию C677T в гене *MTHFR*, составляют группу генетического риска формирования гипергомоцистеинемии, однако гетерозиготное носительство мутации A2756G в гене *MTR* предотвращает ее развитие [33].

При выполнении адекватных ФН в крови спортсменов повышается уровень провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p40 и TNF- α [34], который в течение двух недель снижается до нормы. В случае отсутствия адаптации организма к ФН возникает синдром перетренированности, и содержание провоспалительных цитокинов начинает нарастать, способствуя не только развитию воспаления, но и активации митофагии, что приводит к апоптозу клеток эндотелия сосудов [35, 36]. Повышение концентрации провоспалительных цитокинов может быть вызвано и увеличением экспрессии кодирующих их генов [37]. Цитокиновый дисбаланс способствует нарушению метаболизма СССР и развитию хронического воспаления, обусловленного атеросклерозом [38].

Липидный состав крови спортсменов и нетренированных людей имеет отличия [39–41]. У профессиональных спортсменов вследствие хронического перенапряжения СССР происходит изменение липидного спектра, что негативно сказывается на процессах адаптации СССР к ФН. В условиях усиленной мышечной работы нарушается снабжение кислородом сосудистой стенки и микроциркуляторного русла, что приводит к ишемии миокарда [42]. При нарушении работы антиоксидантных систем возникает окислительный стресс. В процессе тренировок увели-

чивается продукция свободных радикалов, которые окисляют молекулы липопротеинов низкой плотности; повышенное содержание в кровотоке окислительно модифицированных липопротеинов низкой плотности токсично для эндотелиоцитов и приводит к их некрозу и апоптозу, что способствует активации иммунокомпетентных клеток и аутосенсibilизации организма [43–47]. Даже однократная ФН динамического характера усиливает вазодилатационную функцию эндотелия [48]. Данное явление, с одной стороны, может рассматриваться как адаптивный процесс к чрезмерным ФН, с другой — служить фактором риска острых сосудистых нарушений.

Существует вероятность, что возникновение ЭД при чрезмерной ФН активирует запрограммированную гибель клеток посредством дестабилизации физиологических процессов во внутренней оболочке сосудов. Оптимальным параметром наступившего повреждения эндотелия и предиктором дальнейшего развития патологических изменений является циркулирующая в крови внеклеточная ДНК (вкДНК), которая высвобождается в плазму при апоптозе эндотелиальных клеток, циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников и при нетозе гранулоцитов [49]. Тем не менее делать выводы о влиянии различных по объему и интенсивности ФН на механизм высвобождения вкДНК сложно, так как в качестве диагностики данный метод стали активно использовать лишь в последнее десятилетие в ходе анализа ДНК и ее различных модификаций, а также в связи с накоплением достаточной информации о геноме и эпигеноме клетки человека как в норме, так и при различных патологиях. Содержание вкДНК в плазме крови здоровых людей составляет 3,6–5,0 нг/мл, а его увеличение наблюдается при некрозе клеток [50–53].

Перечисленные показатели можно применить для оценки состояния ССС спортсмена с целью предотвращения развития ВС, но в некоторых случаях при наличии скрытых заболеваний диагностика затруднена. ФН может выступать как триггер развития внезапной сердечной смерти, где истинные причины остаются неизвестными. В то же время выявлена определенная закономерность развития ССС и от возраста. Так, у лиц младше 35 лет чаще всего причинами ВС становятся гипертрофическая кардиомиопатия, врожденные пороки сердца, аномалии коронарных артерий и поражение миокарда (аритмогенная кардиомиопатия, миокардит), а в возрасте старше 35 лет наиболее частая причина смерти — атеросклероз [54–57].

Поэтому лицам, занимающимся спортом, должно проводиться качественное и многосто-

роннее расширенное обследование с подробным изучением анамнеза жизни, а для лучшего понимания тактики действий необходимо разработать алгоритмы по проведению дополнительных методов обследования. Для оценки функционального состояния эндотелия у спортсменов можно использовать пробу с однократной ФН, а для обнаружения и выявления степени распространения атеросклероза лучше применить дуплексное сканирование магистральных артерий. Для определения уровня маркеров воспаления обязательно комплексное исследование основных клинических и биохимических показателей крови: количество лейкоцитов, скорость оседания эритроцитов, липидный спектр, содержание С-реактивного белка, провоспалительных цитокинов, вкДНК. Данные рутинные методы исследования позволяют диагностировать атеросклеротическое поражение сосудов при наличии явных морфологических изменений.

При этом современные инновационные методы обследования, используемые в практической медицине (определение сосудистой жесткости, генетическое типирование), с учетом представлений о механизме атерогенеза, дают возможность выявлять ранние признаки изменений в сосудистой стенке на этапе ЭД. Доступность и неинвазивность определения ЭД позволят на всех этапах тренировочного процесса отслеживать динамику сосудистой перестройки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Физические упражнения полезны для здоровья людей в любом возрасте и существенно снижают риск ССЗ и смертности. Баланс между риском возникновения ССЗ и преимуществом спортивной активности для здоровья зависит от многих факторов, включая базовый уровень физической подготовки, характер и интенсивность ФН, наличие и степень сердечных заболеваний. В результате анализа исследований, проведенных у спортсменов с чрезмерной ФН и постоянным стрессовым воздействием на организм, выявлены ранние признаки коронарного атеросклероза. Поэтому можно утверждать, что построение тренировочного процесса должно соответствовать функциональному резерву спортсмена. Несмотря на более низкий риск возникновения у спортсменов ССЗ, очевиден парадокс формирования у них коронарного атеросклероза, что предопределяет дальнейшие исследования в этом направлении, так как сохраняется сложность интерпретации влияния физических упражнений с разным типом нагрузки на атерогенез и в последующем — развитие ССЗ и их осложнений.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Eijsvogels T.M., Molossi S., Lee D.C., Emery M.S., Thompson P.D. Exercise at the extremes: the amount of exercise to reduce cardiovascular events. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2016; 67 (3): 316–329. doi: 10.1016/j.jacc.2015.11.034
2. Stamler J. Epidemiology of coronary heart disease. *Med. Clin. North Am.*, 1973; 57 (1): 5–46. doi: 10.1016/s0025-7125(16)32300-8
3. Eijsvogels T.M., Thompson P.D. Exercise is medicine: at any dose? *JAMA*, 2015; 314 (18): 1915–1916. doi: 10.1001/jama.2015.10858
4. Lee D.C., Pate R.R., Lavie C.J., Sui X., Church T.S., Blair S.N. Leisure-time running reduces all-cause and cardiovascular mortality risk. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2014; 64 (5): 472–481. doi:10.1016/j.jacc.2014.04.058
5. Wen C.P., Wai J.P., Tsai M.K., Yang Y.C., Cheng T.Y., Lee M.C., Chan H.T., Tsao C.K., Tsai S.P., Wu X. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet*, 2011; 378 (9798): 1244–1253. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60749-6
6. Urschel K., Cicha I. TNF- α in the cardiovascular system: from physiology to therapy. *Int. J. Interferon Cytokine Mediat. Res.*, 2015; 7: 9–25. doi: 10.2147/IJICMR.S64894
7. Машковский Е.В., Богова О.Т., Ачкасов Е.Е., Седерхольм Л.А. Влияние спортивного анамнеза на клинические и эхокардиографические особенности течения ишемической болезни сердца. *Спорт. мед.: наука и практика*, 2013; (2): 41–44. [Mashkovskiy E.V., Bogova O.T., Achkasov E.E., Sederholm L.A. The influence of sports history on the clinical and echocardiographic features of the course of coronary heart disease. *Sports Medicine: Science and Practice*, 2013; 2 (11): 41–44. (In Russ.)].
8. Лубышева Л.И. Современный спорт: проблемы и решения. *Человек. Спорт. Медицина*, 2014; 14 (1): 12–14. [Lubyshova L.I. Contemporary sports: problems and solutions. *Human. Sport. Medicine*, 2014; 14 (1): 12–14. (In Russ.)].
9. Горбенко А.В., Скирденко Ю.П., Николаев Н.А., Замахина О.В., Шерстюк С.А., Ершов А.В. Спортивное сердце: норма или патология. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2020; 24 (2): 16–25. [Gorbenko A.V., Skirdenko Yu.P., Nikolaev N.A., Zamakhina O.V., Sherstyuk S.A., Ershov A.V. Physiological or pathological hypertrophy of athlete's heart syndrome. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*, 2020; 24(2): 16–25. (In Russ.)].
10. Аббасов И.М., Скребов Р.В., Кузьмичев Д.Е., Мисников П.В. Современные представления о причинах внезапной смерти, в том числе в спорте, и их судебно-медицинская диагностика. *Здравоохранение Югры: опыт и инновации*, 2020; (1): 67–81. [Abbasov I.M., Skrebov R.V., Kuzmichev D.E., Misnikov P.V. Modern concepts of the causes of sudden death, including in sports, and their forensic medical diagnostics. *Ugra Health Care: Experience and Innovations*, 2020; 1: 67–81. (In Russ.)].
11. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Ле Т.Г. Внезапная сердечная смерть у спортсменов. *Анналы аритмологии*, 2009; 6 (2): 24–39. [Bockeria L.A., Bockeria O.L., Le T.G. Sudden sportsmen death. *Annals of Arrhythmology*, 2009; 6(2): 24–39. (In Russ.)].
12. Berdowski J., de Beus M.F., Blom M., Bardai A., Bots M.L., Doevendans P.A., Grobbee D.E., Tan H.L., Tijssen J.G., Koster R.W., Mosterd A. Exercise-related out-of-hospital cardiac arrest in the general population: incidence and prognosis. *Eur. Heart J.*, 2013; 34 (47): 3616–3623. doi: 10.1093/eurheartj/ehd401
13. Олейник С.А., Горчакова Н.А., Гунина Л.М., Гудивок Я.С. Фармакология спорта. Киев: Олимп. лит-ра, 2010. 640 с. [Oleynik S.A., Gorchakova N.A., Gunina L. M., Gudivok Ya.S. Pharmacology of sports. Kiev: Olymp. lit., 2010. P. 640. (In Russ.)].
14. Пузин С.Н., Ачкасов Е.Е., Богова О.Т., Машковский Е.В. Заболевания сердечно-сосудистой системы у спортсменов-профессионалов. *Мед.-соц. экспертиза и реабилитация*, 2012; (3): 55–57. [Puzin S.N. Achkasov E.E., Bogova O.T., Mashkovsky E.V. Cardiovascular system diseases in professional athletes, 2012; 3: 55–57. (In Russ.)].
15. McHugh C., Hind K., Davey D., Wilson F. Cardiovascular health of retired field-based athletes: a systematic review and meta-analysis. *Orthop. J. Sports Med.*, 2019; 7 (8): 2325967119862750. doi: 10.1177/2325967119862750
16. DeFina L.F., Radford N.B., Barlow C.E., Willis B.L., Leonard D., Haskell W.L., Farrell S.W., Pavlovic A., Abel K., Berry J.D., Khera A., Levine B.D. Association of all-cause and cardiovascular mortality with high levels of physical activity and concurrent coronary artery calcification. *JAMA Cardiol.*, 2019; 4 (2): 174–181. doi: 10.1001/jamacardio.2018.4628
17. Василенко В.С., Семенова Е.С., Семенова Ю.Б. Липиды крови у спортсменов в зависимости от направленности тренировочного процесса. *Педиатр*, 2017; 8 (2): 10–14. [Vasilenko V.S., Semenova E.S., Semenova Yu.B. Blood lipids in athletes depending on the orientation of the training process. *Pediatr*, 2017; 8(2): 10–14. (In Russ.)].
18. Aengevaeren V.L., Mosterd A., Sharma S., Braber T.L., Thompson P.D., Velthuis B.K., Eijsvogels T.M.H. Coronary atherosclerosis in athletes: exploring the role of sporting discipline. *JACC Cardiovasc. Imaging*, 2019; 12 (8): 1587–1589. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.01.002
19. Harmon K.G., Drezner J.A., Wilson M.G., Sharma S. Incidence of sudden cardiac death in athletes: a state-of-the-art review. *Heart*, 2014; 100 (16): 1227–1234. doi: 10.1136/heartjnl-2014-093872.rep
20. Aengevaeren V.L., Mosterd A., Braber T.L., Prakken N.H.J., Doevendans P.A., Grobbee D.E., Thompson P.D., Eijsvogels T.M.H., Velthuis B.K. Relationship between lifelong exercise volume and coronary atherosclerosis in athletes. *Circulation*, 2017; 136 (2): 138–148. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027834
21. Merghani A., Maestrini V., Rosmini S., Cox A.T., Dhutia H., Bastiaenen R., David S., Yeo T.J., Narain R., Malhotra A., Papadakis M., Wilson M.G., Tome M., AlFakih K., Moon J.C., Sharma S. Prevalence of subclinical coronary artery disease in masters endurance athletes with a low atherosclerotic risk profile. *Circulation*, 2017; 136 (2): 126–137. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026964
22. Braber T.L., Mosterd A., Prakken N.H., Rienks R., Nanthoe H.M., Mali W.P., Doevendans P.A., Backx F.J., Bots M.L., Grobbee D.E., Velthuis B.K. Occult coronary artery disease in middle-aged sportsmen with a low cardiovascular risk score: The Measuring Athlete's Risk of Cardiovascular Events (MARCE) study.

- Eur. J. Prev. Cardiol.*, 2016; 23 (15): 1677–1684. doi: 10.1177/2047487316651825
23. Смоленский А.В., Михайлова А.В., Борисова Ю.А., Белоцерковский З.Б., Любина Б.Г., Татаринова А.Ю. Особенности физиологического ремоделирования спортивного сердца. *Лечеб. физкультура и спорт. медицина*, 2012; (6): 9–14. [Smolenskiy A.V., Mikhaylova A.V., Borisova Yu.A., Belotserkovskiy Z.B., Lyubina B.G., Tatarinova A.Yu. The specific features of a physiological remodeling of an athletes heart. *Physiotherapy and Sports Medicine*, 2012; 6(102): 9–14. (In Russ.)]
 24. Hawley J.A., Hargreaves M., Joyner M.J., Zierath J.R. Integrative biology of exercise. *Cell*, 2014; 159 (4): 738–749. doi: 10.1016/j.cell.2014.10.029
 25. Franck G., Even G., Gautier A., Salinas M., Loste A., Procopio E., Gaston A.T., Morvan M., Dupont S., Deschildre C., Berissi S., Laschet J., Nataf P., Nicoletti A., Michel J.B., Caligiuri G. Haemodynamic stress-induced breaches of the arterial intima trigger inflammation and drive atherogenesis. *Eur. Heart J.*, 2019; 40: 928–937. doi: 10.1093/eurheartj/ehy822
 26. Бершова Т.В., Баканов М.И., Смирнов И.Е., Санфинова В.М., Корнеева И.Т., Поляков С.Д., Соловьева Ю.В. Изменения функционального состояния сосудистого эндотелия у юных спортсменов различной квалификации. *Рос. педиатр. журн.*, 2016; 19 (1): 14–19. doi: 10.18821/1560-9561-2016-19(1)-14-19 [Bersheva T.V., Bakanov M.I., Smirnov I.E., Sanfirova V.M., Korneeva I.T., Polyakov S.D., Soloveva Yu.V. Changes in the functional state of the vascular endothelium in young athletes of varying skill levels. *Rossiiskiy Pediatricheskiy Zhurnal*, 2016; 19(1): 14–19. (In Russ.)]. doi: 10.18821/1560-9561-2016-19(1)-14-19
 27. Шабров А.В., Апресян А.Г., Добкес А.Л., Ермолов С.Ю., Ермолова Т.В., Манасян С. Г., Сердюков С.В. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2016; 12 (6): 733–742. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-733-742 [Shabrov A.V., Apresyan A.G., Dobkes A.L., Ermolov S.U., Ermolova T.V., Manasyan S.G., Serdyukov S.V. Current Methods of Endothelial Dysfunction Assessment and their Possible Use in the Practical Medicine. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016; 12(6): 733–742. (In Russ.)]. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-733-742
 28. Дьякова Е.Ю., Капилевич Л.В., Захарова А.Н., Кабачкова А.В., Кироненко Т.А., Орлов С.Н. Содержание эндотелиальной синтазы оксида азота в плазме после физических нагрузок различного характера. *Бюл. сиб. мед.*, 2017; 16 (1): 20–26. [Dyakova E.Yu., Kapilevich L.V., Zakharova A.N., Kabachkova A.V., Kironenko T.A., Orlov S.N. Plasma concentrations of endothelial nitric oxide synthase (enos) after different physical exercises. *Bulletin of Siberian Medicine*, 2017; 16(1): 20–26. (In Russ.)]. doi: 10.20538/1682-0363-2017-1-20-26
 29. Рогозкин В.А., Ахметов И.И., Астратенкова И.В. Перспективы использования ДНК-технологий в спорте. *Теория и практика физ. культуры*, 2006; (7): 45–47. [Rogozkin V.A., Akhmetov I.I., Astratenkova I.V. Perspectives of DNA-technologies usage in sport. *Teoriya i praktika fiz. kultury*, 2006; 7: 45–47. (In Russ.)]
 30. Green D.J., Dawson E.A., Groenewoud H.M., Jones H., Thijssen D.H. Is flow-mediated dilation nitric oxide mediated? A meta-analysis. *Hypertension*, 2014; 63 (2): 376–382. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02044
 31. Линде Е.В., Ахметов И.И., Ордзоникидзе З.Г. Генетические факторы и формирование гипертрофии миокарда левого желудочка у высококвалифицированных спортсменов. *Наука и спорт: современ. тенденции*, 2014; 2 (3): 32–42. [Linde E.V., Akhmetov I.I., Ordzhonikidze Z.G. Genetic factors and the formation of left ventricular hypertrophy in elite athletes. *Science and Sports: Current Trends*, 2014; 2 (3): 32–42].
 32. Дидур М.Д., Чередниченко Д.В., Лебедев В.Н. Эндотелиальная дисфункция у спортсменов высокого класса. *Спорт. медицина*, 2012; (2): 26–30. [Didur M.D., Cherednichenko D.V., Lebedev V.N. Endothelial dysfunction of the high-class athletes. *Sportivnaya Meditsina*, 2012; 2: 26–30. (In Russ.)]
 33. Суховольская М.А., Субботина Т.Н. Концентрация гомоцистеина в сыворотке крови спортсменов-разрядников с мутациями в генах MTHFR и MTR. *Гематология и трансфузиология*, 2012; 57 (Прил.): 81. [Sukhovolskaya M.A., Subbotina T.N. The concentration of homocysteine in the blood serum of athletes-dischargers with mutations in the MTHFR and MTR genes. *Hematology and Transfusiology*, 2012; 57 (Suppl.): 81. (In Russ.)].
 34. Lee E.C., Fragala M.S., Kavouras S.A., Queen R.M., Pryor J.L., Casa D.J. Biomarkers in sports and exercise: tracking health, performance, and recovery in athletes. *J. Strength Cond. Res.*, 2017; 31 (10): 2920–2937. doi:10.1519/JSC.0000000000002122
 35. Pinto A.P., da Rocha A.L., Kohama E.B., Gaspar R.C., Simabuco F.M., Frantz F.G., de Moura L.P., Pauli J.R., Cintra D.E., Ropelle E.R., de Freitas E.C., da Silva A.S.R. Exhaustive acute exercise-induced ER stress is attenuated in IL-6 knockout mice. *J. Endocrinol.*, 2019; 240 (2): 181–193. doi: 10.1530/JOE-18-0404
 36. Климушина М.В., Сметнев С.А., Куценко В.А., Мешков А.Н., Гуманова Н.Г., Метельская В.А. Изучение взаимосвязи полиморфных маркеров генов IL-6 и рецептора IL-6 с развитием коронарного атеросклероза. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*, 2019; (Прил. 1): 89. [Klimushina M.V., Smetnev S.A., Kutsenko V.A., Meshkov A.N., Gumanova N.G., Metelskaya V.A. Study of the relationship between polymorphic markers of the IL-6 and IL-6 receptor genes with the development of coronary atherosclerosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2019; (S1): 89–89. (In Russ.)]
 37. da Rocha A.L., Pinto A.P., Kohama E.B., Pauli J.R., de Moura L.P., Cintra D.E., Ropelle E.R., da Silva A.S. The proinflammatory effects of chronic excessive exercise. *Cytokine*, 2019; 119: 57–61. doi: 10.1016/j.cyt.2019.02.016
 38. Гордеева М.А., Бабаева А.Р., Емельянова А.Л., Давыдов С.И. Оценка цитокинового профиля у пациентов с различными вариантами острого коронарного синдрома и хроническими формами ишемической болезни сердца. *Цитокины и воспаление*, 2014; 13 (2): 27–33. [Gordeeva M.A., Babayeva A.R., Emelyanova A.L., Davydov S.I. Assess-

- ment of the cytokine profile in patients with various types of acute coronary syndrome and chronic forms of ischemic heart disease. *Cytokines and Inflammation*, 2014; 13(2): 27–33. (In Russ.)]
39. di Pietro N, Formoso G., Pandolfi A. Physiology and pathophysiology of oxLDL uptake by vascular wall cells in atherosclerosis. *Vasc. Pharmacol.*, 2016; 84: 1–7. doi: 10.1016/j.vph.2016.05.013
40. Каунина Д.В., Викулов А.Д. Физическая работоспособность и липидный обмен спортсменов-пловцов высокой квалификации. *Яросл. пед. вестн.*, 2012; 3 (4): 141–144. [Kaunina D.V., Vikulov A.D. The physical working capacity and blood lipids composition of highly qualified swimmers blood. *Yaroslavl Pedagogical Bulletin*, 2012; 3(4): 141–144. (In Russ.)]
41. Дутова С.В., Саранчина Ю.В., Карпова М.Р., Килина О.Ю., Польша Н.Г., Кулакова Т.С., Ханарин Н.В. Цитокины и атеросклероз – новые направления исследований. *Бюл. сиб. мед.*, 2018; 17 (4): 199–207. [Dutova V.S., Saranchina J.V., Karpova M.R., Kilina O.Yu., Polscha N.G., Kulakova T.S., Khanarin N.V. Cytokines and atherosclerosis – new research directions. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (4): 199–208. (In Russ.)]. doi: 10.20538/1682-0363-2018-4-199-207
42. Будко А.Н., Мороз Е.А., Нехвядович А.И. Анализ современных биохимических методов диагностики перенапряжения сердечно-сосудистой системы у спортсменов. *Прикл. спорт. наука*, 2018; 2 (8): 103–108. [Budko A.N., Moroz E.A., Nekhvaydovich A.I. Analysis of modern biochemical methods of the cardiovascular systems overexertion diagnostics of athletes. *Applied Sports Science*, 2018; 2(8): 103–108. (In Russ.)].
43. Чередниченко Д.В., Дидур М.Д., Лебедев В.Н. Проатерогенные и антиатерогенные липопротеины у спортсменов высокого класса. *Спорт. медицина*, 2013; (2): 23–26. [Cherednichenko D.V., Didur M.D., Lebedev V.N. Proatherogenic and antiatherogenic lipoproteins in high-class athletes. *Sports Medicine*, 2013; 2: 23–26. (In Russ.)]
44. Викулов А.Д., Маргазин В.А., Каунина Д.В. Липопротеины низкой плотности и физическая работоспособность спортсменов-пловцов. *Лечеб. физкультура и спорт. мед.*, 2014; (1): 10–16. [Vikulov A.D., Margazin V.A., Kaunina D.V. Low-density lipoproteins and physical performance of athletes-swimmers. *Treatment. Physical Education and Sports. Medicine*, 2014; 1 (121): 10–16. (In Russ.)]
45. Груздева О.В., Барбараш О.Л., Паличева Е.И., Акбашева О.Е., Дылева Ю.А., Салахова А.С., Шурыгина Е.А., Кашталап В.В., Тавлуева Е.В., Барбараш Л.С. Определение окислительно-модифицированных липопротеинов и антител к ним при осложненном течении инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. *Клин. лаб. диагностика*, 2011; (7): 14–17. [Gruzdeva O.V., Barbarash O.L., Palicheva E.I., Akbasheva O.E., Dyleva Yu.A., Salakhova A.S., Shurygina E.A., Kashtalap V.V., Tavlyueva E.V., Barbarash L.S. Determination of oxidatively modified lipoproteins and antibodies to them in complicated course of myocardial infarction with ST segment elevation. *Clinical Laboratory Diagnostics*, 2011; 7: 14–17. (In Russ.)]
46. Лопатин З.В., Василенко В.С., Карповская Е.Б. Роль повреждающих эндотелий факторов в патогенезе кардиомиопатии перенапряжения у спортсменов игровых видов спорта. *Педуатр*, 2018; 9 (6): 57–62. [Lopatin Z.V., Vasilenko V.S., Karpovskaya E.B. Role of endothelium damage factors in the pathogenesis of cardiomyopathy surge in athletes sports. *Pediatrician* (St. Petersburg), 2018; 9 (6): 57–62. (In Russ.)]. doi: 10.17816/PED9657-62
47. Василенко В.С., Лопатин З.В. Оксидативный стресс и дисфункция эндотелия у спортсменов как фактор риска кардиомиопатии перенапряжения. *Соврем. пробл. науки и образ.*, 2019; (1): 18. [Vasilenko V.S., Lopatin Z.V. Oxidative stress and endothelial dysfunction in athletes as a risk factor for overexertion cardiomyopathy. *Modern Problems of Science and Education*, 2019; 1. (In Russ.)].
48. Кологривова В.В., Захарова А.Н., Пахомова Е.В., Васильев В.Н., Капилович Л.В. Характеристика эндотелий-зависимой вазодилатации у спортсменов и нетренированных мужчин. *Бюл. сиб. мед.*, 2018; 17 (4): 42–46. [Kologrivova V.V., Zakharova A.N., Pakhomova E.V., Vasilyev V.N., Kapilevich L.V. The characteristic of endothelium-dependent vasodilatation in athletes and untrained volunteers. *Bulletin of Siberian Medicine*, 2018; 17 (2): 42–46. (In Russ.)]. doi: 10.20538/1682-0363-2018-4-42-46
49. Palombo C., Kozakova M. Arterial stiffness, atherosclerosis and cardiovascular risk: Pathophysiologic mechanisms and emerging clinical indications. *Vasc. Pharmacol.*, 2016; 77: 1–7. doi: 10.1016/j.vph.2015.11.083
50. Козлов В.А. Свободная внеклеточная ДНК в норме и при патологии. *Мед. иммунология*, 2013; 15 (5): 399–412. [Kozlov V.A. Free extracellular DNA in normal state and under pathological conditions. *Medical immunology (Russia)*, 2013; 15 (5): 399–412. (In Russ.)]. doi: 10.15789/1563-0625-2013-5-399-412
51. Fatouros I.G., Jamurtas A.Z. Insights into the molecular etiology of exercise-induced inflammation: opportunities for optimizing performance. *J. Inflamm. Res.*, 2016; 9: 175–186. doi: 10.2147/JIR. S114635
52. Breitbach S., Tug S., Simon P. Circulating Cell-Free DNA. *Sports Med.*, 2012; 42 (7): 565–586. doi: 10.2165/11631380-000000000-00000
53. Оттева Э.Н., Клиноква Е.В., Гарбузова О.Г., Исакова В.Н., Бандурко Е.В. Артериальная ригидность – маркер развития сердечно-сосудистых заболеваний. *Клин. медицина*, 2012; 90 (1): 4–12. [Otteva E.N., Klinkova E.V., Garbuzova O.G., Isakova V.N., Bandurko E.V. Arterial rigidity, a marker of cardiovascular diseases. *Clinical Medicine*, 2012; 90 (1): 4–12. (In Russ.)]
54. Pokrywka A., Zembron-Lacny A., Baldy-Chudzick K., Orsyak J., Sitkowski D., Banach M. The influence of hypoxic physical activity on cfDNA as a new marker of vascular inflammation. *Arch. Med. Sci.*, 2015; 11 (6): 1156–1163. doi:10.5114/aoms.2015.56341
55. Vittori L.N., Tarozzi A., Latessa P.M. Circulating cell-free DNA in physical activities. *Methods Mol. Biol.*, 2019; 1909: 183–197. doi: 10.1007/978-1-4939-8973-7_14
56. Bachi A.L., Sierra A.P., Rios F.J., Gonzalves D.A., Ghorayeb N., Abud R.L., Victorino A.B., Dos Santos J.M., Kiss M.A., Pithon-Curi T.C., Vaisberg M. Athletes with higher VO_{2max} present reduced oxLDL after a marathon race. *BMJ Open Sport Exerc. Med.*, 2015; 1 (1). doi: 10.1136/bmjsem-2015-000014

57. Bohm P., Scharhag J., Meyer T. Data from a nationwide registry on sports-related sudden cardiac deaths

in Germany. *Eur. J. Prev. Cardiol.*, 2016; 23(6): 649–656. doi: 10.1177/204748731559408

PATHOGENETIC MECHANISMS OF ATHEROSCLEROSIS DEVELOPMENT IN ATHLETES

Ya.A. Pushkina, I.V. Sychev, L.N. Goncharova, N.P. Sergutova, O.I. Shepeleva

*National Research Ogarev Mordovia State University
430005, Saransk, Bolshevistskaya str., 68*

Aim of the study was to reveal the relationship between the performance of high-intensity physical activity and the development of endothelial dysfunction in people involved in professional sports. The development of endothelial dysfunction as one of the main markers of atherosclerotic damage to the vascular wall in athletes is an urgent problem in modern medicine in connection with the asymptomatic course and unpredictability of the development of cardiovascular complications. **Material and methods.** The publications on the topic of the scientific review from 2010 to 2020 were analyzed. The electronic databases of the Google Academy (<https://scholar.google.ru/>), UpToDate (www.uptodate.com), Oxford Medicine Online (<https://oxfordmedicine.com/>), PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), scientific electronic library «Cyberleninka» and foreign journals Springer (<https://www.springer.com/gp>), Journal of the American College of Cardiology (<https://imaging.onlinejacc.org/>). **Results.** Recent foreign and domestic studies show a relatively high relationship between the level of physical activity and the development of coronary atherosclerosis in professional athletes. **Conclusion.** When performing prolonged and excessive physical exertion, trained athletes often experience oxidative stress, the presence of which causes the development of endothelial dysfunction, which from modern positions is a key link in the pathogenesis of atherosclerosis. Further study of the mechanism of atherogenesis will contribute to the use of new diagnostic methods in predicting the disease at an early stage and treating it, thus preserving the health of an athlete.

Keywords: coronary atherosclerosis, high-intensity exercise, sudden death.

*Статья поступила 28 ноября 2020 г.
Принята к печати 15 декабря 2020 г.*

