



МИНИСТЕРСТВО РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДЕЛАМ  
ГРАЖДАНСКОЙ ОБОРОНЫ, ЧРЕЗВЫЧАЙНЫМ  
СИТУАЦИЯМ И ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ  
СТИХИЙНЫХ БЕДСТВИЙ



Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины  
имени А. М. Никифорова»

**НОВЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ  
В ИЗУЧЕНИИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ  
ФОРМИРОВАНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА  
И ОСОБЕННОСТИ ЕГО ТЕРАПИИ  
У ПОСТРАДАВШИХ В РАДИАЦИОННЫХ АВАРИЯХ  
В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ**

Санкт-Петербург  
2023



МИНИСТЕРСТВО РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ПО ДЕЛАМ ГРАЖДАНСКОЙ ОБОРОНЫ,  
ЧРЕЗВЫЧАЙНЫМ СИТУАЦИЯМ И ЛИКВИДАЦИИ  
ПОСЛЕДСТВИЙ СТИХИЙНЫХ БЕДСТВИЙ



Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины  
имени А. М. Никифорова»

**НОВЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ  
В ИЗУЧЕНИИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ  
ФОРМИРОВАНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА  
И ОСОБЕННОСТИ ЕГО ТЕРАПИИ  
У ПОСТРАДАВШИХ В РАДИАЦИОННЫХ АВАРИЯХ  
В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ**

Монография

Электронное текстовое издание

Под редакцией члена-корреспондента РАН С. С. Алексанина

Санкт-Петербург  
Научное издательство  
2023

© ВЦЭРМ им. А. М. Никифорова МЧС России, 2023  
© Авторы, 2023  
ISBN 978-5-907618-89-3

УДК 612.063:615.035.4  
ББК 54.15:52.81  
Н72

*Рецензенты:*

И. П. Миннуллин – д-р мед. наук профессор, заведующий кафедрой скорой медицинской помощи и хирургии повреждений ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова» Минздрава России, директор института сестринского дела, заслуженный врач РФ;

В. Л. Эмануэль – д-р мед. наук профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом медицинской техники и метрологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова» Минздрава России.

*Авторы:*

Алексанин С. С., Астафьев О. М., Бычкова Н. В., Дрыгина Л. Б., Дударенко С. В., Зыбина Н. Н., Ковязина Н. А., Кожевникова В. В., Ломова И. П., Мухина Н. А., Макарова Н. В., Родионов Г. Г., Рыбников В. Ю., Саблина А. О., Савельева М. В., Санников М. В., Светкина Е. В., Тихомирова О. В., Хирманов В. Н., Шантырь И. И., Яковлева М. В.

**Новые медицинские технологии в изучении патогенетических механизмов формирования метаболического синдрома и особенности его терапии у пострадавших в радиационных авариях в отдаленном периоде** [Электронный ресурс]: монография / под ред. члена-корреспондента РАН С. С. Алексанина. – СПб.: Научные технологии, 2023. – 129 с. – URL: <https://publishing.intelgr.com/archive/patogeneticheskie-mekhanizmi-formirovaniya-metabolicheskogo-sindroma.pdf>.

ISBN 978-5-907618-89-3

Настоящая монография подготовлена в ходе выполнения работы в рамках государственной программы Российской Федерации «Защита населения и территорий от чрезвычайных ситуаций, обеспечение пожарной безопасности и безопасности людей на водных объектах» на 2019–2021 годы от 01.08.2019 № 2-4-35-42-11 с изменениями. Отдельный раздел посвящен клинико-эпидемиологической характеристике метаболического синдрома у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в отдаленный период. В монографии представлены основные медико-статистические показатели, характеризующие виды, объем, структуру и особенности оказания специализированной, медицинской помощи ликвидаторам последствий аварии) на ЧАЭС на базе клиник и поликлиники ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России.

Монография содержит современные данные о патогенетических механизмах соматической патологии у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС с различными заболеваниями в отдаленном периоде после катастрофы. Отдельные разделы монографии посвящены клинико-лабораторной диагностике в оценке состояния здоровья этой категории лиц, включая инновационные технологии для выявления дополнительных критериев метаболических нарушений. Представлен алгоритм выявления метаболического синдрома и современные данные по его терапии у пострадавших в радиационных авариях с соматической патологией.

Монография предназначена для медицинских учреждений, оказывающих специализированную, в том числе высокотехнологичную медицинскую помощь ликвидаторам последствий аварии на Чернобыльской АЭС, а также другим категориям граждан, проживавшим (проживающим) на радиоактивно загрязненных территориях.

УДК 612.063:615.035.4  
ББК 54.15:52.81

ISBN 978-5-907618-89-3

© ВЦЭРМ им. А. М. Никифорова МЧС России, 2023  
© Авторы, 2023

Научное издание

**Алексанин** Сергей Сергеевич  
**Астафьев** Олег Михайлович  
**Бычкова** Наталия Владимировна  
**Дрыгина** Лариса Борисовна  
**Дударенко** Сергей Владимирович  
**Зыбина** Наталья Николаевна  
**Ковязина** Надежда Алексеевна  
**Кожевникова** Валентина Владимировна  
**Ломова** Ирина Павловна  
**Мухина** Наталия Александровна  
**Макарова** Наталия Васильевна  
**Родионов** Геннадий Георгиевич  
**Рыбников** Виктор Юрьевич  
**Саблина** Анастасия Олеговна  
**Савельева** Мария Владимировна  
**Санников** Максим Валерьевич  
**Светкина** Екатерина Владимировна  
**Тихомирова** Ольга Викторовна  
**Хирманов** Владимир Николаевич  
**Шантырь** Игорь Игнатьевич  
**Яковлева** Мария Владимировна

Новые медицинские технологии в изучении патогенетических механизмов  
формирования метаболического синдрома и особенности его терапии  
у пострадавших в радиационных авариях в отдаленном периоде

Монография  
Электронное текстовое издание

Подписано к использованию 24.10.2023.  
Объем издания – 2,5 Мб.

Издательство «Наукоемкие технологии»  
ООО «Корпорация «Интел Групп»  
<http://publishing.intelgr.com>  
E-mail: [publishing@intelgr.com](mailto:publishing@intelgr.com)  
Тел.: +7 (812) 945-50-63

ISBN 978-5-907618-89-3



9 785907 618893 >

## Оглавление

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ .....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	7
РАЗДЕЛ 1. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ, ИНВАЛИДИЗАЦИИ, СМЕРТНОСТИ ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ.....	9
1.1. Клинико-эпидемиологическая характеристика метаболического синдрома у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в отдаленный период.....	9
1.2. Специализированная медицинская помощь ликвидаторам последствий аварии на ЧАЭС.....	15
1.3. Анализ смертности ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде.....	20
1.4. Анализ инвалидизации ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде.....	23
РАЗДЕЛ 2. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА И ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ И ВЫЯВЛЕНИИ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ КРИТЕРИЕВ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ .....	25
2.1. Оценка сформированности метаболических нарушений по основным биохимическим показателям .....	36
2.2. Состояние микробиома желудка и кишечника у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС .....	42
2.2.1 Состояние микробиома желудка .....	42
2.2.2. Микробиота и метаболический синдром.....	55
2.3. Маркеры оксидативного стресса, обеспеченность витаминами А и Е, полиненасыщенными жирными кислотами ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС.....	61
2.3.1. Оксидативный стресс и метаболический синдром .....	61
2.3.2. Биоэлементный статус и метаболический синдром .....	66
2.4. Характеристика метаболических нарушений по результатам биохимического исследования и анализу гормональных показателей .....	70
2.5. Маркеры сосудистой кальцификации у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с кардиальной патологией и метаболическим синдромом.....	78
2.6. Клинико-лабораторный алгоритм диагностики в оценке состояния здоровья ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, включая инновационные технологии для выявления дополнительных критериев метаболических нарушений.....	84
РАЗДЕЛ 3. ПАТОГЕНЕЗ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС С РАЗЛИЧНОЙ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ .....	96
РАЗДЕЛ 4. ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПОСТРАДАВШИХ В РАДИАЦИОННЫХ АВАРИЯХ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ...	108
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	117
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	118

## ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

ААГ	– аутоиммунный атрофический гастрит
АД	– артериальное давление
АКК	– антагонисты кальциевых каналов
АПТВ	– активированное частичное тромбопластиновое время
АПФ	– ангиотензин превращающий фермент
АСБ	– атеросклеротическая болезнь
БАР	– блокаторы ангиотензиновых рецепторов
БОП	– болезни органов кроветворения
БСК	– болезни системы кроветворения
БЭС	– болезни эндокринной системы
ВЦЭРМ	– Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины
Г-17	– гастрин-17
ГЛЖ	– гипертрофия левого желудочка
ГМК	– гладкомышечные клетки
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ДГЭАС	– дегидроэпиандростерон сульфат
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ДЭ	– дисциркуляторная энцефалопатия
Е <sub>2</sub>	– эстрадиол
ИАПФ	– ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИМТ	– индекс массы тела
ИФА	– иммуноферментный анализ
КА	– коэффициент атерогенности
КИ	– кальциевый индекс
КИМ	– комплекс интима-медиа
КЦКЖ	– короткоцепочечные жирные кислоты
ЛП(а)	– липопротеин-а
ЛПА	– ликвидаторы последствий аварии
ЛПВП	– липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	– липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	– липопротеиды очень низкой плотности
ЛПС	– липополисахарид
МДА	– малоновый диальдегид

ММП	– матриксные металлопротеиназы
МС	– метаболический синдром
МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография
НРЭР	– Национальный радиационно-эпидемиологический регистр
ОМС	– обязательное медицинское страхование
ОТ	– объем талии
ПГ I	– пепсиноген I
ПГ II	– пепсиноген II
ПНЖК	– полиненасыщенные жирные кислоты
ПНЖК	– полиненасыщенные жирные кислоты
ПЦР-РВ	– полимеразная цепная реакция в реальном времени
РИ	– референтный интервал
САД	– систолическое артериальное давление
СД	– сахарный диабет
СМП	– специализированная медицинская помощь
СРБ	– С-реактивный белок
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ССС	– сердечно-сосудистая система
СХЯ	– субархиазмальное ядро
Т	– тестостерон общий
ТМАО	– триметиламин-N-оксид
ТТГ	– тиреотропный гормон
ФАФС	– фосфаденозинфосфосульфат
ЦВР	– цереброваскулярная реактивность
ЦНС	– центральная нервная система
ЧАЭС	– Чернобыльская атомная электростанция
ЭДТА	– этилендиаминтетрауксусная кислота
ЭКГ	– электрокардиография
ЭПТС	– эндопротезирование тазобедренного сустава
6-COMT	– 6-сульфатоксимелатонин
GLP-1	– глюкагоноподобный пептид-1
MRM	– мониторинг множественных реакций
Me	– медиана
Q <sub>1,2,3</sub>	– 25%, 50%, 75% квартиль

## **ВВЕДЕНИЕ**

К категориям населения пострадавшим в аварии на ЧАЭС относятся участники ликвидации последствий аварии на ЧАЭС и граждане, проживающие (проживавшие) на радиоактивно загрязненных территориях.

По данным Пенсионного фонда России (данные Федерального регистра лиц, имеющих право на получение государственной социальной помощи) на 01.01.2020 г. количество пострадавших в аварии на ЧАЭС в Российской Федерации составляло 1 652 011 человек, из них основная часть – граждане, проживающие (проживавшие, эвакуированные) на радиоактивно загрязненных территориях Брянской, Калужской, Смоленской, Орловской и Тульской областей и участники ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, которые непосредственно участвовали в ликвидации последствий в зоне крупномасштабной радиационной катастрофы: военнослужащие, сотрудники МВД России, гражданский персонал из числа инженерно-технических и рабочих специальностей, командированные в зону радиационной катастрофы.

12 сентября 1991 года в Санкт-Петербурге на базе научных и клинических подразделений Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова был создан Всероссийский центр экологической медицины, основной задачей которого стало оказание медицинской помощи пострадавшим в аварии на ЧАЭС. В 1997 году он вошел в структуру МЧС России как Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины (ВЦЭРМ), в 2006 году ВЦЭРМ было присвоено имя Алексея Михайловича Никифорова (член-корреспондент РАМН, основатель и первый директор центра, 08.04.1956 – 11.05.2006).

ВЦЭРМ имеет большой опыт диагностики, лечения, реабилитации и экспертизы состояния здоровья ликвидаторов последствий аварии (ЛПА) на ЧАЭС, а также других категорий граждан Российской Федерации, пострадавших в аварии на ЧАЭС.

С 1991 по 2020 год на базе ВЦЭРМ прошли диагностическое обследование, лечение, экспертизу (установление причинной связи заболеваний, инвалидности и смерти граждан с воздействием радиационного фактора) и медицинскую реабилитацию более 35 000 человек из числа пострадавших в аварии на ЧАЭС.



В результате выполнения научно-исследовательских, научно-практических работ клиницистами и учеными ВЦЭРМ разработаны и внедрены в практику новые медицинские технологии (методики, протоколы, стандарты и др.) оказания специализированной медицинской помощи пострадавшим в аварии на ЧАЭС. Результаты этой многолетней работы представлены в монографиях и методических рекомендациях.

Высокая частота формирования у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС развернутых проявлений метаболических нарушений и сопутствующей соматической патологии, прежде всего неврологической (дисциркуляторной энцефалопатии) и болезней сердечно-сосудистой системы (атеросклероза, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни), хронического (атрофического, аутоиммунного, хеликобактерного) гастрита, сахарного диабета 2 типа, определяют актуальность выявления патогенетических механизмов формирования метаболических нарушений.

Связующим звеном между метаболическими нарушениями и сосудистой патологией является повреждение эндотелия сосудов, нарушение гемостаза, микробиома, иммунного, гормонального и микроэлементного статуса, что определяет необходимость применения комплекса современных клинко-лабораторных методов выявления этих нарушений, основанных на применении новых медицинских технологий.

Все ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС с метаболическим синдромом находятся в зоне риска развития сердечной недостаточности, острого коронарного синдрома и внезапной смерти, что также повышает социальную значимость выявления патогенетических механизмов формирования метаболического синдрома у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и обоснования эффективных направлений его клинко-лабораторной диагностики и терапии.

# **РАЗДЕЛ 1. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ, ИНВАЛИДИЗАЦИИ, СМЕРТНОСТИ ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ**

## **1.1. Клинико-эпидемиологическая характеристика метаболического синдрома у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в отдаленный период**

Метаболический синдром (МС) представляет собой комплекс патогенетически взаимосвязанных метаболических и патологических нарушений, включающих инсулинорезистентность, абдоминальное ожирение, атерогенную дислипидемию и артериальную гипертензию.

Не являясь нозологической формой, сформированный МС значительно повышает риск развития болезней системы кровообращения (БСК), органов пищеварения (БОП), эндокринной системы и обмена веществ (БЭС), а при наличии этих заболеваний ухудшает их прогноз. В связи с этим раннее выявление МС и проведение нормализующих метаболизм мероприятий играет большую роль в профилактике перечисленных заболеваний.

При углубленном обследовании ЛПА на ЧАЭС в клиниках ВЦЭРМ через 28–33 года после их участия в ликвидации последствий аварии установлено, что 70% в структуре выявленных у ЛПА заболеваний приходится на 3 класса болезней: БСК (30,6%), БОП (27,4%) и БЭС (11,6%).

Анализ количества выявленных у ЛПА заболеваний показал, что на каждого ЛПА из обследуемой группы в целом приходится от 2 до 17 заболеваний. При этом чаще всего регистрируют от 7 до 9 заболеваний (у 38,6% ЛПА), от 2 до 6 заболеваний выявлено у 25,8%, 10 заболеваний и более – у 35,6% ЛПА.

При раздельном анализе по классам болезней установлено наличие БСК у 88,1%, БОП у 77,2%, БЭС у 67,3% ЛПА. Таким образом, в отдаленный период после аварии у подавляющего большинства обследованных ЛПА есть сформированные заболевания, для которых МС служит одним из ведущих факторов риска. Несмотря на это, изучение формирования МС и раннее его выявление у ЛПА на ЧАЭС в настоящее время актуально по следующим причинам:

- у части ЛПА МС отсутствует;

– сохраняется риск техногенных аварий на объектах атомной энергетики, в том числе обусловленных природными факторами (например, Фукусима), и связанных с ними чрезвычайных ситуаций, при которых работники и население подвергаются ионизирующему облучению.

Разработка методов раннего выявления и профилактики МС позволит в значительной степени уменьшить последствия влияния ионизирующего фактора у пострадавших в радиационных авариях.

Для изучения эпидемиологических характеристик формирования МС у ЛПА проведен сравнительный анализ частоты, структуры и сочетания выявленной патологии различных классов болезней у ЛПА с МС и без него.

Основную группу (ЛПА с МС) формировали в соответствии с международными рекомендациями 2009 г. [Alberti K. G. et al., 2009]. При этом диагноз МС устанавливали при наличии любых трех из перечисленных ниже признаков:

– абдоминальное ожирение: окружность талии (ОТ) > 94 см у мужчин; >80 см у женщин;

– уровень триглицеридов > 1,7 ммоль/л (150 мг/дл) или медикаментозная терапия гипертриглицеридемии;

– снижение концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛПВП): < 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) у мужчин или медикаментозная терапия дислипидемии;

– повышенный уровень артериального давления: > 130/85 мм рт. ст. или антигипертензивная терапия при артериальной гипертензии в анамнезе;

– повышенный уровень гликемии натощак: > 5,6 ммоль/л (100 мг/дл) и > 7,8 ммоль/л через 2 часа после перорального глюкозотолерантного теста или сахароснижающая терапия.

Сформированные согласно этим параметрам изучаемые группы статистически значимо различались. Так, в основной группе и группе сравнения соответственно среднее число признаков МС на одного ЛПА составило  $3,3 \pm 0,08$  и  $1,6 \pm 0,15$ ,  $p < 0,0001$ ; ОТ –  $109,3 \pm 1,74$  и  $93,3 \pm 2,55$  см.,  $p < 0,0001$ ; индекс массы тела –  $30,6 \pm 0,43$  и  $25,5 \pm 0,62$ ,  $p < 0,0001$ ; систолическое артериальное давление –  $141,8 \pm 1,76$  и  $133,3 \pm 2,62$  мм рт. ст.,  $p = 0,012$ ; содержание глюкозы –  $6,72 \pm 0,23$  и  $5,54 \pm 0,29$  ммоль/л,  $p < 0,0001$ ; уровень ЛПВП –  $1,20 \pm 0,03$  и  $1,48 \pm 0,06$  ммоль/л,  $p < 0,0001$ ;

уровень триглицеридов –  $1,95 \pm 0,14$  и  $1,11 \pm 0,08$  ммоль/л,  $p=0,001$ ; индекс инсулинорезистентности НОМА –  $4,45 \pm 0,37$  и  $1,77 \pm 0,34$ ,  $p<0,0001$ .

Сопоставляемые группы ЛПА представлены мужчинами со средним возрастом  $64,4 \pm 1,1$  года и  $62,2 \pm 1,3$  года соответственно ( $p = 0,05$ ).

При статистической обработке данных использовались программы статистического пакета *Statistica v.6.1* (лицензия ВЦЭРМ до 31.12.2037) и ресурсы электронных таблиц *Excel*. Для сравнения средних значений и медиан непрерывных показателей в двух группах наблюдения применяли дисперсионный анализ Фишера и ранговый критерий Манна-Уитни. Уровень значимости для всех критериев выбран равным 0,05.

Сравнительный анализ частоты выявленных заболеваний у ЛПА с метаболическим синдромом и без него показал, что общая распространенность и распространенность болезней большинства ведущих классов болезней у ЛПА с МС больше в 1,1 – 1,2 раза, но эти различия не достигают статистической значимости ( $p > 0,05$ ). Исключение составили БЭС, уровень которых у ЛПА с МС оказался в 2 раза больше ( $p < 0,05$ ) (рис. 1.1).

Структуры выявленных заболеваний у ЛПА сопоставляемых групп не имели значимых различий ( $p > 0,05$ ). При этом первые два места в структуре обеих групп заняли соответственно БСК (32%) и БОП (26%), на третьем месте у ЛПА с МС находятся БЭС (12%), а в группе сравнения – болезни костно-мышечной системы (13%).

Поскольку основным индикатором МС считали абдоминальное ожирение, а дополнительными – артериальную гипертензию, нарушения углеводного и жирового обмена, особое внимание при анализе было уделено БСК, БЭС и БОП.

Анализ частоты выявления болезней отдельных блоков БСК выявил значимое (в 1,5 раза;  $p = 0,01$ ) превышение показателя распространенности только гипертонической болезни (ГБ) у ЛПА с МС (рис. 1.2). Частота выявления болезней других блоков этого класса статистически значимо не различалась ( $p$  от 0,3 до 0,66).

Структура БСК по блокам заболеваний также не имеет статистически значимого различия у ЛПА с МС и без него (хи-квадрат =1,64 при критическом значении = 9,49). При этом удельный вес болезней кровеносных сосудов в этих группах составил 28,1 и 28,6%, гипертонической болезни – 27,3 и 21,4%,

ишемической болезни сердца – 19,5 и 20,0%, цереброваскулярной болезни – 21,1 и 22,9% соответственно.

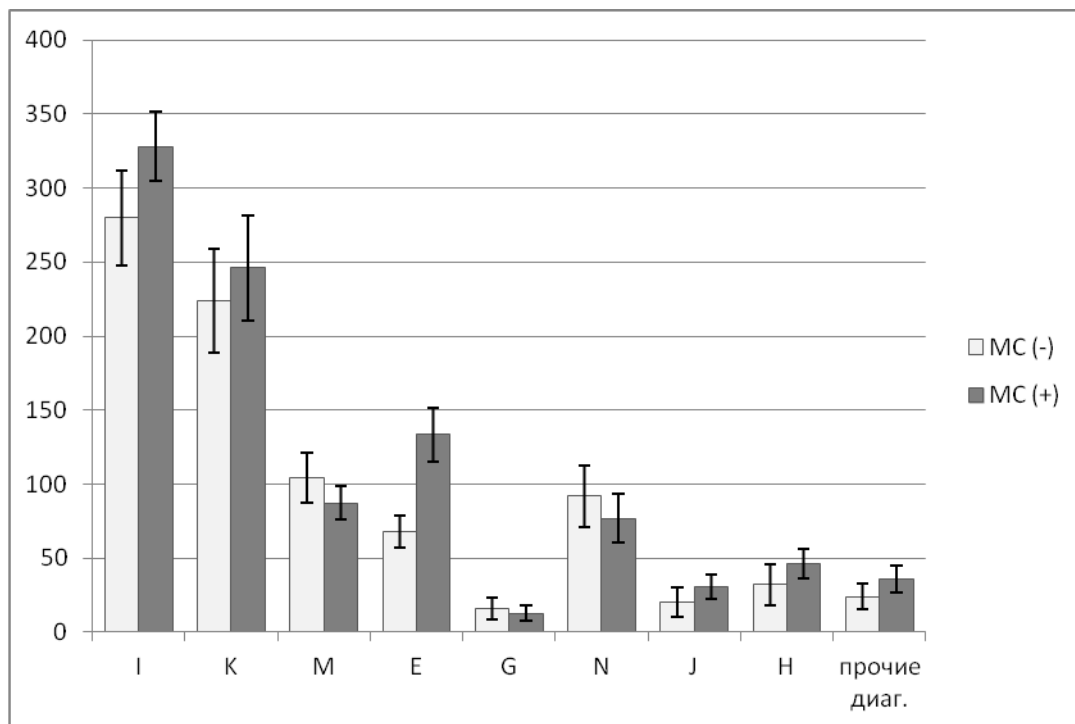


Рис. 1.1. Распространенность заболеваний у ЛПА с МС и без него (на 100 чел.)  
 (I – БСК; К – БОП; М – болезни костно-мышечной системы; Е – БЭС; G- болезни нервной системы;  
 N – болезни мочеполовой системы; J- болезни органов дыхания; H- болезни органов чувств)

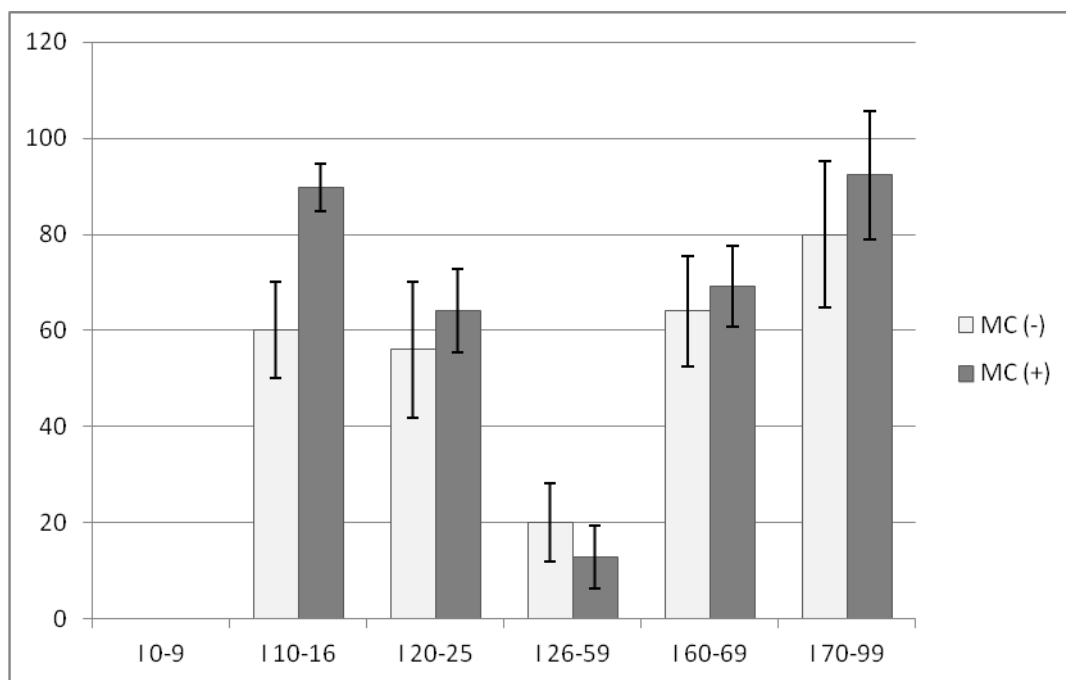


Рис. 1.2. Распространенность болезней отдельных блоков БСК у ЛПА с МС и без него (на 100 чел.)  
 (I 0–9: ревматические болезни сердца; I 10–16: ГБ; I 20–25: ишемическая болезнь сердца; I 26–59: другие  
 болезни сердца; I 60–69: цереброваскулярная болезнь; I 70–99: болезни кровеносных сосудов)

Сравнительный анализ распространенности БЭС позволил установить, что сахарный диабет (СД) у ЛПА с МС выявлен в 2,7 раза чаще (54,9 и 20,0 на 100 чел.;  $p= 0,008$ ), чем в группе сравнения. Заболевания щитовидной железы и ожирение зафиксированы только у ЛПА с МС (рис. 1.3).

Структура БЭС у двух сопоставляемых групп ЛПА имеет принципиальные различия (хи-квадрат = 9,36 при критическом значении 7,81). Так, у ЛПА без МС все болезни этого класса представлены только нарушениями обмена веществ (70,6%) и СД (29,4%) при отсутствии у ЛПА этой группы заболеваний щитовидной железы и ожирения (рис. 1.4).

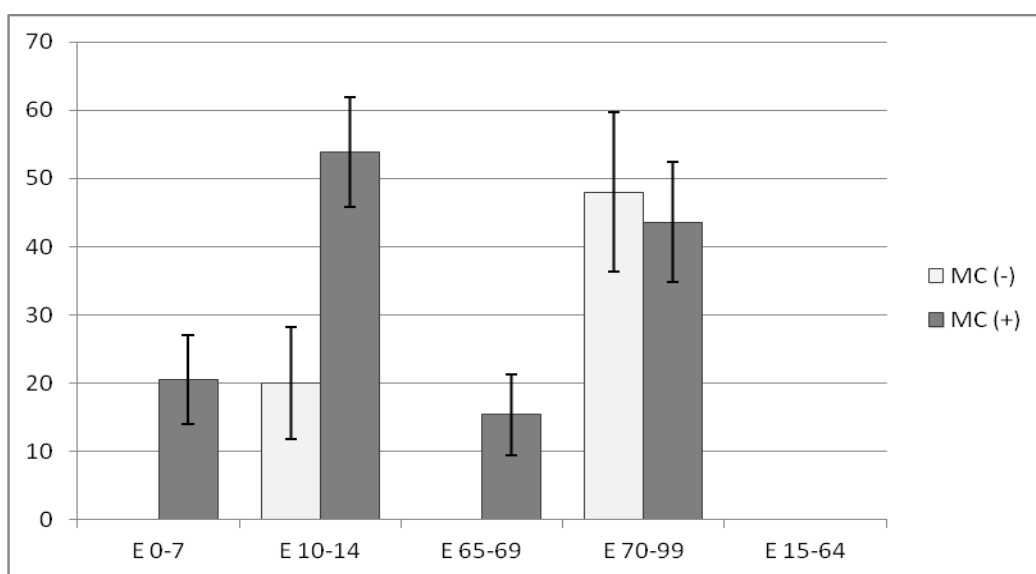


Рис. 1.3. Распространенность болезней отдельных блоков БЭС у ЛПА с МС и без него (на 100 чел.) (E 0–7: болезни щитовидной железы; E 10–14: сахарный диабет; E 65–69: ожирение; E 70–99: нарушение обмена веществ; E 15–64: другие заболевания)

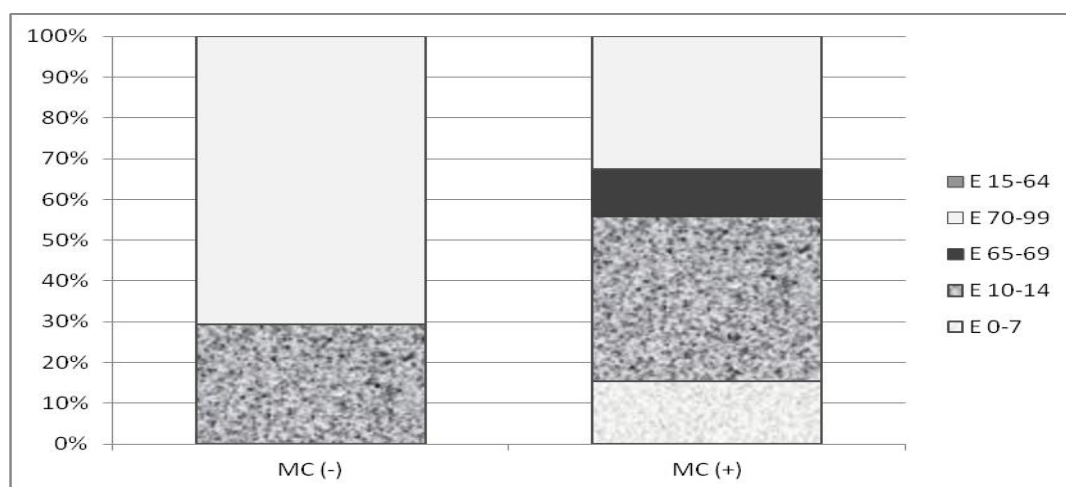


Рис. 1.4. Структура БЭС по блокам заболеваний у ЛПА с МС и без него (E 0–7: болезни щитовидной железы; E 10–14: сахарный диабет; E 65–69: ожирение; E 70–99: нарушение обмена веществ; E 15–64: другие заболевания)

Анализ распространенности и структуры БОП по блокам заболеваний не выявил статистически значимых различий по этим параметрам у ЛПА двух сопоставляемых групп:

– значение  $p$  по распространенности болезней отдельных блоков колебалось от 0,117 до 0,583 (рис.1.5);

– хи-квадрат = 5,13 при критическом значении 7,81 для структуры БОП, несмотря на то, что удельный вес болезней пищевода, желудка и 12-перстной кишки у ЛПА без МС в 1,5 раза больше (50,0 и 34,4%), а болезней печени – в 1,5 раза меньше (14,3 и 20,8%) соответственно, чем у ЛПА с МС.

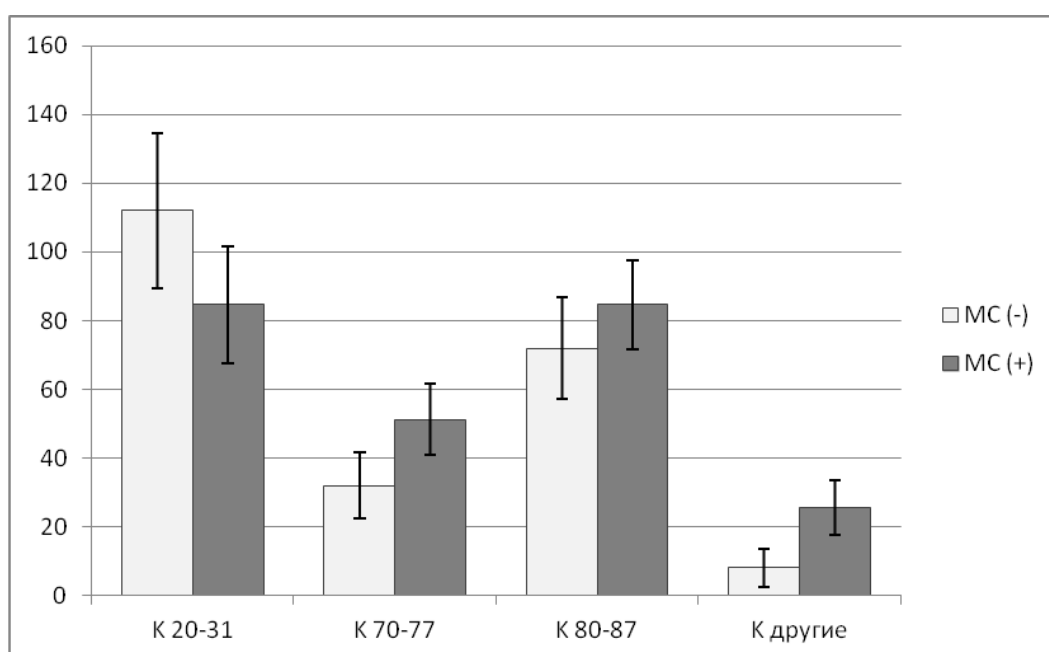


Рис. 1.5. Распространенность болезней отдельных блоков БОП у ЛПА с МС и без него (на 100 чел.) (К 20–31: болезни пищевода, желудка и 12-перстной кишки; К 70–77: болезни печени; К 80–87: болезни желчного пузыря, желчевыводящих путей и поджелудочной железы)

Анализ одновременного наличия у ЛПА двух сопоставляемых групп (с метаболическим синдромом и без него) болезней 3 самых распространенных классов (БСК, БОП и БЭС) показал, что их частота в обеих группах принципиально близка: 46,2 и 52% ЛПА соответственно ( $p=0,42$ ). Также не выявлено статистически значимых различий среднего числа заболеваний этих классов на одного ЛПА с МС и без него:  $7,08 \pm 0,46$  и  $5,72 \pm 0,45$  заболеваний соответственно при  $p = 0,06$ .

Таким образом, в результате сравнительного эпидемиологического анализа установлено, что спустя 28–33 года после участия в работах по ликвидации последствий аварии на ЧАЭС общий показатель распространенности заболеваний,

распространенность болезней отдельных классов болезней, а также структура выявленной патологии у ЛПА с МС и без него статистически не различались. Исключения составили БЭС, которые у ЛПА с МС встречались в 2 раза чаще, как и СД; распространенность ГБ у ЛПА с МС была в 1,5 выше; у ЛПА без МС заболевания щитовидной железы и случаи ожирения не зарегистрированы.

Результаты эпидемиологического исследования на момент его проведения свидетельствуют о целесообразности расширения спектра лабораторных исследований по выявлению нарушений углеводного и жирового обмена для наиболее ранней диагностики метаболического синдрома у лиц, подвергшихся радиационному воздействию, с целью повышения эффективности профилактических и ранних реабилитационных мероприятий.

## **1.2. Специализированная медицинская помощь ликвидаторам последствий аварии на ЧАЭС**

В настоящем разделе приведены основные медико-статистические данные о видах, объемах, структуре и особенностях оказания специализированной медицинской помощи (СМП) ЛПА на ЧАЭС за 2016–2020 гг. на базе ВЦЭРМ, а также о ведущих классах заболеваний.

Необходимо отметить, что состояние здоровья участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС и граждан, проживающих (проживавших) на радиоактивно загрязненных территориях, характеризуется наличием у каждого человека из указанных категорий 12,5 различных заболеваний [30 лет после Чернобыля, 2016]. При этом 3–4 из них являются основными и требуют систематического лечения [Алексанин С.С., Рыбников В.Ю., Рогалев К.К. и др., 2018].

Виды и объемы СМП, оказанной пострадавшим в аварии на Чернобыльской АЭС, на базе клиник ВЦЭРМ в амбулаторно-поликлинических и стационарных условиях, представлены в таблице 1.1.

Следовательно, за 2016–2020 годы специализированная медицинская помощь в амбулаторно-поликлинических условиях, а также дневном и круглосуточном стационарах на базе клиник ВЦЭРМ оказана 5774 пострадавшим в аварии на ЧАЭС, что составляет всего 4,8% от их общего числа ЛПА на ЧАЭС. Однако,



очевидно, что основные объемы СМП указанной категории граждан оказываются по месту проживания в регионах, а на базе ВЦЭРМ только в сложных случаях, требующих специального медицинского оборудования и высококвалифицированного персонала.

Таблица 1.1

Виды и объемы специализированной медицинской помощи пострадавшим в аварии на ЧАЭС в амбулаторно-поликлинических и стационарных условиях на базе ВЦЭРМ за 2016–2020 гг., чел.

Виды СМП	2016	2017	2018	2019	2020	ИТОГО 2016–2020
Амбулаторно-поликлиническая – АП	810	-	-	-	-	810
Дневной стационар – ДС	60	219	250	172	170	871
СМП (терапевтический, хирургический профиль, стационар)	727	487	664	529	472	2879
Высокотехнологичная медицинская помощь – ВМП	169	81	142	140	170	702
Медицинская реабилитация (стационар) – МР	184	84	103	81	60	512
Итого (СМП, ВМП, МР)	1080	652	909	750	702	4093
Всего (АП, ДС, СМП, ВМП, МР)	1950	871	1159	922	872	5774

Объемы оказанной специализированной медицинской помощи в круглосуточном стационаре ВЦЭРМ по основным классам заболеваний МКБ-10 с 2016 по 2020 г. представлены в таблице 2.

За 5-летний период основной причиной госпитализации в многопрофильные клиники ВЦЭРМ пострадавших в аварии на ЧАЭС являлись болезни системы кровообращения. Их удельный вес в данной когорте пациентов составил 44,6%.

На втором месте (13,3%) причиной госпитализации оказались заболевания органов пищеварения, среди которых доминировали болезни пищевода, гастрит, дуоденит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (таблица 1.2–1.3).

На третьем месте (13,3%) среди причин госпитализации пострадавших в аварии на ЧАЭС составили болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, среди которых доминировали артро- и дорсопатии (таблица 1.2–1.3).

Таблица 1.2

Основные классы заболеваний и объемы специализированной медицинской помощи в условиях круглосуточного стационара пострадавшим в аварии на ЧАЭС за 2016–2020 гг.

Класс	Название класса (код)	Год, n					Итого n (%)
		2016	2017	2018	2019	2020	
II	Новообразования (C00 – D48) в том числе:	27	27	27	26	24	131 (3,2%)
	злокачественные новообразования (C00 – C97)	24	12	18	14	11	79 (1,9%)
	доброкачественные новообразования (D10 – D36)	3	15	9	12	13	52 (1,3%)
III	Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (D50 – D89)	2	3	7	4	3	19 (0,4%)
IV	Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00 – E89):	76	63	73	69	48	329 (8%)
	из них сахарный диабет (E10 – E14)	72	57	67	67	48	311 (7,6%)
VI	Болезни нервной системы (G00 – G98)	22	20	20	9	49	120 (2,9%)
VII	Болезни глаза и его придаточного аппарата (H00 – H59)	20	10	38	41	78	187 (4,5%)
IX	Болезни системы кровообращения (I00 – I99), в том числе:	538	289	450	323	227	1827 (44,6%)
	болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением (I10 – I13)	86	60	140	82	92	460 (11,2%)
	ишемические болезни сердца (I20 – I25)	192	127	116	105	60	600 (14,6%)
	другие болезни сердца (I30 – I51)	34	21	26	22	11	114 (2,8%)
	цереброваскулярные болезни (I60 – I69)	170	51	125	81	32	459 (11,2%)
	атеросклероз артерий конечностей, тромбангит облитерирующий (I70-I79)	50	26	39	27	23	165 (4%)
	болезни вен, лимфатических сосудов и лимфатических узлов (I80 – I89)	6	4	4	6	9	29 (0,7%)
X	Болезни органов дыхания (J00 -J98)	76	56	61	58	51	302 (7,8%)
XI	Болезни органов пищеварения (K00 – K92)	156	108	108	91	84	547 (13,3%)
XIII	Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (M00-M99)	133	67	102	117	121	540 (13,2%)
XIV	Болезни мочеполовой системы (N00 – N99)	11	3	12	10	16	52 (1,2%)
XVII	Врожденные аномалии [пороки развития], деформации и хромосомные нарушения (Q00 – Q99)	2	0	2	0	1	5 (0,1%)
XIX	Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин (S00 – T98)	7	3	9	2	0	21 (0,5%)
XXI	Факторы, влияющие на состояние здоровья населения и обращения в медицинские организации (Z00-Z99)	10	3	0	0	0	13 (0,3%)
	Всего	1080	652	909	750	702	4093 (100%)

Таблица 1.3

**Структура трех основных классов болезней у пострадавших в аварии на ЧАЭС при оказании специализированной медицинской помощи в условиях круглосуточного стационара за 2016 – 2020 гг.**

Наименование классов болезней	Код по МКБ-10 пересмотра	Пролечено пациентов (абс.число)						
		2016	2017	2018	2019	2020	ИТОГО	%
<b>Болезни системы кровообращения:</b>	<b>I00 – I99</b>	<b>538</b>	<b>289</b>	<b>450</b>	<b>323</b>	<b>227</b>	<b>1827</b>	<b>100,0%</b>
болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением	I10 – I13	86	60	140	82	92	460	25,2%
ишемические болезни сердца	I20 – I25	192	127	116	105	60	600	32,8%
другие болезни сердца	I30 – I51	34	21	26	22	11	114	6,2%
цереброваскулярные болезни	I60 – I69	170	51	125	81	32	459	25,2%
атеросклероз артерий конечностей	I70-I79	50	26	39	27	23	165	9%
болезни вен, лимфатических сосудов и лимфатических узлов	I80 – I89	6	4	4	6	9	29	1,6%
<b>Болезни органов пищеварения:</b>	<b>K00 – K92</b>	<b>156</b>	<b>108</b>	<b>108</b>	<b>91</b>	<b>84</b>	<b>547</b>	<b>100,0%</b>
болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки	K20- K31	65	16	16	4	0	101	18,6%
грыжи	K40- K46	2	10	4	4	5	25	4,6%
неинфекционный энтерит и колит	K50- K52	0	2	1	1	0	4	0,7%
другие болезни кишечника	K55- K63	2	2	1	3	4	12	2,2%
болезни брюшины	K65- K67		1	0	0	1	1	0,2%
болезни печени	K70- K77	68	53	1	0	1	123	22,5%
болезни желчного пузыря желчевыводящих путей и поджелудочной железы	K80- K87	19	24	85	79	73	280	51,2%
<b>Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани:</b>	<b>M00-M99</b>	<b>133</b>	<b>67</b>	<b>102</b>	<b>117</b>	<b>121</b>	<b>540</b>	<b>100,0%</b>
артропатии	M00-M25	69	35	59	69	78	310	57,4%
системные поражения соединительной ткани	M30-M36	0	1	0	0	0	1	0,2%
дорсопатии	M40-M54	47	26	37	44	41	195	36,1%
остеопатии и хондропатии	M80-M94	17	5	6	4	2	34	6,3%

Следовательно, основной причиной госпитализации пострадавших в аварии на ЧАЭС в многопрофильные клиники ВЦЭРМ являлись болезни системы кровообращения. Доминирующими среди болезней системы кровообращения являются: ишемическая болезнь сердца (14,6%), болезни, характеризующиеся

повышенным кровяным давлением (11,2%) и цереброваскулярная болезнь (11,2%) (таблицы 1.2 – 1.3).

Заболевания эндокринной системы явились причиной госпитализации в 8%, болезни органов дыхания – 7,8%, новообразования – 3,2%, болезни глаза и его придаточного аппарата – 4,5%, болезни нервной системы – 2,9%.

Сравнение этих данных с материалами Национального радиационно-эпидемиологического регистра (НРЭР) о заболеваемости лиц, по основным классам болезней приведено в таблице 1.4 [Здравоохранение в России. 2019].

Таблица 1.4

Основные классы заболеваний пострадавших в аварии на ЧАЭС  
за 2016–2020 гг.

Класс	Название класса (код)	ВЦЭРМ (2016–2020 гг.)	Данные НРЭР (2018 г.)
		n (%)	n (%)
II	Новообразования (C00 – D48)	131 (3,2)	29100 (3,2)
III	Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (D50 – D89)	19 (0,4)	3900 (0,4)
IV	Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00 – E89)	329 (8)	66600 (7,6)
VI	Болезни нервной системы (G00 – G98)	307 (7,4)	126000 (14,0)
V	Болезни глаза и его придаточного аппарата (H00 – H59)		
IX	Болезни системы кровообращения (I00 – I99)	1827 (44,6)	242300 (27,0)
X	Болезни органов дыхания (J00 – J98)	302 (7,8)	103400 (11,6)
XI	Болезни органов пищеварения (K00 – K92)	547 (13,3)	110400 (12,5)
XIII	Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (M00-M99)	540 (13,2)	111300 (13,5)
XIV	Болезни мочеполовой системы (N00 – N99)	52 (1,2)	61300 (7,8)
XVII	Врожденные аномалии [пороки развития], деформации и хромосомные нарушения (Q00 – Q99)	5 (0,1)	2600 (0,5)
XIX	Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин (S00 – T98)	21 (0,5)	17400 (1,9)
XXI	Факторы, влияющие на состояние здоровья населения и обращения в медицинские организации (Z00-Z99)	13 (0,3)	-
Всего		4093 (100,0)	895800 (100,0)

В таблице 1.4 представлены данные ВЦЭРМ (2016–2020 гг.) и НРЭР (2018 г.) по основным классам заболеваний пострадавших в аварии на Чернобыльской АЭС. Среди основных классов болезней МКБ-10 у пострадавших в аварии на ЧАЭС преобладают болезни системы кровообращения – 44, 6% по данным ВЦЭРМ и 27% по данным НРЭР. Болезни нервной системы, глаза и его придаточного аппарата –

14% по данным НРЭР и 7,4% по данным ВЦЭРМ. Болезни органов пищеварения – 13,3% по данным ВЦЭРМ и 12,5% по данным НРЭР.

Оценка согласованности данных ВЦЭРМ и НРЭР с помощью ранговой корреляции Спирмена показала тождественность обеих рядов данных в обеих выборках ( $p < 0,05$ ).

### 1.3. Анализ смертности ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде

Для изучения показателей смертности ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС нами использовались данные Пенсионного Фонда Российской Федерации, согласно которым на 01.01.2020 (данные Федерального регистра лиц, имеющих право на получение государственной социальной помощи), из числа лиц, которым установлены ежемесячные денежные выплаты из категории граждан, пострадавших вследствие аварии на Чернобыльской АЭС составляют 1 302 777 человек. Из них 120 868 человек – ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской АЭС (по кодам категории 92–94, 142) и 1 181 909 человек – граждане, перенесшие лучевую болезнь; а также проживающие (проживавшие, эвакуированные) на радиоактивно загрязненных территориях (по кодам категории 91, 95 – 98) (таблица 1.5).

Таблица 1.5

Численность граждан России из числа категорий граждан, пострадавших вследствие аварии на Чернобыльской АЭС на 01.01.2015 и 01.01.2020 гг.

№	Код катег.	Название категории	2014	2019
1	91	Граждане, получившие или перенесшие лучевую болезнь и другие заболевания, связанные с радиационным воздействием вследствие чернобыльской катастрофы или с работами по ликвидации последствий катастрофы на ЧАЭС (п.1, ч. 1, ст. 13)	1 341	1 351
2	92	Инвалиды вследствие чернобыльской катастрофы (п. 2, ч. 1, ст. 13)	30 146	27 008
3	93	Участники ликвидации последствий катастрофы в зоне отчуждения в 1986–1987 гг. (п. 3, ч. 1, ст. 13)	87 871	77 861
4	94	Участники ликвидации последствий катастрофы в зоне отчуждения в 1988–1990 гг. (п. 4, ч. 1, ст. 13)	18 216	15 979
5	95	Граждане, постоянно проживающие (работающие) на территории зоны проживания с правом на отселение (п. 7, ч. 1, ст. 13)	122 201	129 718
6	96	Граждане, постоянно проживающие (работающие) на территории зоны проживания с льготным социально-экономическим статусом (п. 8, ч. 1, ст. 13)	1 087 779	1 040 600

№	Код катег.	Название категории	2014	2019
7	97	Граждане, постоянно проживающие (работающие) в зоне отселения до их переселения в другие районы (п. 9, ч. 1, ст. 13)	55 304	5 387
8	98	Граждане, эвакуированные (в т.ч. выехавшие добровольно) в 1986 г. из зоны отчуждения или переселенные, в т.ч. выехавшие добровольно из зоны отселения в 1986 г. и в последующие годы, включая детей, в т.ч. детей, которые в момент эвакуации находились в состоянии внутриутробного развития (п. 6, ч. 1, ст. 13)	4 558	4 853
9	142	Рабочие, служащие, военнослужащие – инвалиды, получившие профессиональные заболевания, связанные с лучевым воздействием на работах в зоне отчуждения (ч. 2 ст. 16)	34	20
<i>ВСЕГО:</i>			<i>1 407 450</i>	<i>1 302 777</i>

За последние 6 лет количество участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС сократилось (умерло) на 15 399 человек (таблица 1.6).

Таблица 1.6

Смертность участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС за 2014–2019 гг. (сведения Федерального регистра лиц, имеющих право на получение государственной социальной помощи)

№	Код кат.	Название категории	2014	2019	Убыло
1	92	Инвалиды вследствие чернобыльской катастрофы (п. 2, ч. 1, ст. 13)	30 146	27 008	3 138
2	93	Участники ликвидации последствий катастрофы в зоне отчуждения в 1986–1987 гг. (п. 3, ч. 1, ст. 13)	87 871	77 861	10 010
3	94	Участники ликвидации последствий катастрофы в зоне отчуждения в 1988–1990 гг. (п. 4, ч. 1, ст. 13)	18 216	15 979	2 237
4	142	Рабочие, служащие, воен-нослужащие – инвалиды, получившие профес-сиональные заболевания, связанные с лучевым воздействием на работах в зоне отчуждения (ч. 2 ст. 16)	34	20	14
<i>ВСЕГО:</i>			<i>136 267</i>	<i>120 868</i>	<i>15 399</i>

Среднегодовое количество умерших из категории ЛПА составляет 2556 человек (усредненный показатель). Уровень смертности мужчин России в трудоспособном возрасте в 2015 году составлял 834,2 смертей на 100 тыс. мужчин, а уровень смертности ликвидаторов аварии на ЧАЭС в 2,5 раза выше – 2122 смерти на 100 тыс. ликвидаторов в год [Евдокимов В.И., Алексанин С.С., Бобринев Е.В., 2019].

Согласно аналитическим данным НРЭР в 2019 году количество смертей среди ЛПА на ЧАЭС составило 1986,0 на 100 тыс. ликвидаторов. Следовательно, полученные показатели согласуются, вполне сопоставимы и отражают высокий (более чем в 2 раза) уровень смертности ЛПА на ЧАЭС в сравнении с трудоспособным населением РФ.

С 2014 по 2019 гг., т.е. за 6 лет, умерло 89 274 человека из категории граждан России, получивших (перенесших) лучевую болезнь и другие заболевания, связанные с радиационным воздействием вследствие катастрофы на ЧАЭС, а также граждане, проживающие (проживавшие) на радиоактивно загрязненных территориях (таблица 1.7).

Таблица 1.7

Смертность граждан России, получивших (перенесших) лучевую болезнь, проживающих (проживавших) на радиоактивно загрязненных территориях за 2014–2019гг.

№	Код категории	Название категории	2014	2019	Убыло
1	91	Граждане, получившие или перенесшие лучевую болезнь и другие заболевания, связанные с радиационным воздействием вследствие чернобыльской катастрофы или с работами по ликвидации последствий катастрофы на ЧАЭС (п.1, ч. 1, ст. 13)	1 341	1 351	
5	95	Граждане, постоянно проживающие (работающие) на территории зоны проживания с правом на отселение (п. 7, ч. 1, ст. 13)	122 201	129 718	
6	96	Граждане, постоянно проживающие (работающие) на территории зоны проживания с льготным социально-экономическим статусом (п. 8, ч. 1, ст. 13)	1 087 779	1 040 600	47 179
7	97	Граждане, постоянно проживающие (работающие) в зоне отселения до их переселения в другие районы (п. 9, ч. 1, ст. 13)	55 304	5 387	49 917
8	98	Граждане, эвакуированные (в т.ч. выехавшие добровольно) в 1986 г. из зоны отчуждения или переселенные, в т.ч. выехавшие добровольно из зоны отселения в 1986 г. и в последующие годы, включая детей, в т.ч. детей, которые в момент эвакуации находились в состоянии внутриутробного развития (п. 6, ч. 1, ст. 13)	4 558	4 853	
<i>ВСЕГО:</i>			<i>1 271 183</i>	<i>1 181 909</i>	<i>89 274</i>

Усредненный показатель смертности по данной категории составляет 14 879 случаев в год, т.е. 1258 смертей на 100 тыс. граждан данной когорты в год, что в 1,5 раза ниже смертности ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС.

Таким образом, результаты изучения показателей смертности ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС по данным Пенсионного Фонда РФ и НРЭР позволили отметить следующее.

Уровень смертности ликвидаторов аварии на ЧАЭС за 2014–2019 годы составил 2122,0 на 100 тыс., тогда как у мужчин России в трудоспособном возрасте этот показатель составлял в 2015 году 834,2 на 100 тыс. мужчин, т.е. уровень смертности ликвидаторов аварии на ЧАЭС в 2,5 раза выше. Эти данные сопоставимы с аналитическим данным НРЭР (в 2019 году количество смертей ЛПА составило 1986,0 на 100 тыс.). При этом усредненный показатель смертности граждан, проживающих (проживавших) на радиоактивно загрязненных территориях составил (2014–2019 гг.) 1258,0 смертей на 100 тыс. граждан данной когорты в год, что в 1,5 раза ниже смертности ЛПА на ЧАЭС.

Данные о смертности ЛПА на ЧАЭС нуждаются в детализации и динамическом анализе по годам, причинам смертности по классам болезней и их конкретным нозологическим формам, что является основной задачей НРЭР.

#### **1.4. Анализ инвалидизации ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде**

Для изучения показателей инвалидизации ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС использовались данные Пенсионного Фонда РФ, согласно которым на 01.01.2020 численность инвалидов вследствие чернобыльской катастрофы составляет 27 008 человек, т.е. 22,35% от общего числа ЛПА на ЧАЭС.

По данным сборника «Здравоохранение в России. 2019» (Росстат) [[www.rosstat.gov.ru/folder/210/document/13218](http://www.rosstat.gov.ru/folder/210/document/13218)] в среднем по Российской Федерации распределение по группам первичной инвалидности составляет: 20% – с 1-й группой, 35% – с 2-й группой и 45% с 3-й группой. Согласно накопленным аналитическим данным НРЭР среди ЛПА на ЧАЭС (за 1986–2019 гг.) распределение по группам первичной инвалидности составляет: 3,6% – с 1-й группой, 45,7% – с 2-й группой и 50,7% – с 3-й группой.

По накопленным аналитическим данным НРЭР (с 1986 по 2019 гг.) основной причиной выхода ЛПА на ЧАЭС с 1-й группой первичной инвалидности являются



новообразования, на долю которых приходится 47,8%, болезни системы кровообращения – 27,1% и болезни нервной системы – 8,8%.

Основной причиной выхода ЛПА на ЧАЭС со 2-й группой первичной инвалидности являются болезни системы кровообращения, на долю которых приходится 45,2%. Второе место занимают болезни нервной системы – 22,9%. На третьем месте новообразования – 8,6%.

У ЛПА на ЧАЭС с 3-й группой первичной инвалидности основной причиной выхода на инвалидность являются также болезни системы кровообращения – 42,6%. Второе место занимают заболевания нервной системы – 28,1%. На третьем месте психические расстройства и расстройства поведения – 6,8%.

По данным Пенсионного фонда России на 01.01.2017 общая численность инвалидов составила 12 млн. 259 тыс. человек, что составляет 8,3% от всей численности населения России (146 804,4 тыс. человек, 2017 г.). У ЛПА на ЧАЭС общая численность инвалидов составляет 22,3%.

Эти данные отражают высокий уровень инвалидизации кагорты ЛПА на ЧАЭС и высокую социальную значимость оказания им адресной специализированной медицинской помощи и их необходимо учитывать при планировании мероприятий по оказанию комплексной медицинской помощи ЛПА на ЧАЭС.

## **РАЗДЕЛ 2. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА И ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ И ВЫЯВЛЕНИИ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ КРИТЕРИЕВ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ**

Диагностика, лечение и профилактика соматической патологии у ЛПА на ЧАЭС занимает центральное место. В программах обследования ЛПА важная роль принадлежит лабораторной диагностике. Результаты лабораторных исследований особенно важны для установления механизмов развития заболевания у данной категории пациентов, мониторинга его состояния и назначения адекватной патогенетически обоснованной терапии.

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о лидирующей роли заболеваний сердечно-сосудистой системы у ЛПА на ЧАЭС (раздел 1), которые являются одной из основных причин смерти у этой категории лиц. В последние годы наблюдается постепенный рост числа лиц с хронической патологией сосудов и нарастание ишемической болезни сердца у ликвидаторов, что дает основание предполагать общие механизмы развития патологии сосудов, как головного мозга, так и сердца.

Сегодня все чаще в качестве риска развития сердечно-сосудистой патологии рассматривается комплекс метаболических нарушений, лежащих в основе патогенеза МС, который связан не только с сосудистой патологией, но и патологией желудочно-кишечного тракта – второй по значимости патологией у ЛПА (раздел 1).

Для выявления комплекса метаболических нарушений зачастую требуется применение инновационных лабораторных технологий. Поэтому важной задачей клинической лабораторной диагностики является обоснование использования новых лабораторных показателей в качестве дополнительных критериев МС на основе анализа результатов обследования различных групп ликвидаторов с учетом данных клинического обследования, сопутствующей патологии, применяемого лечения.

С целью выявления информативных критериев для оценки глубины метаболических расстройств, лежащих в основе патогенеза соматической патологии у ЛПА, было проведено углубленное обследование 117 участников

ликвидации последствий аварии на ЧАЭС с метаболическим синдромом и без него и двух контрольных группы из числа лиц, не имевших контакта с радиацией с метаболическим синдромом (30 человек) и без него (30 человек) в клинических отделах сердечно-сосудистой патологии, терапевтической и интегративной медицины, клинической неврологии ВЦЭРМ в течение 2020–2021 годов.

Были использованы как традиционные, так и инновационные лабораторные технологии.

Оценка состояния метаболизма проводилась по следующим показателям: определение триацилглицеридов (ТГ), общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), низкой плотности (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП), глюкозы, креатинина, активности ферментов (АЛТ, АСТ, ГГТП, липазы, амилазы), общего белка, билирубина. Анализы были выполнены на биохимическом анализаторе «UniCel DXC 600/800 Pro» производства «Beckman Coulter», (США) с использованием наборов реагентов фирмы «Beckman Coulter».

Наряду с изменениями показателей углеводного и липидного обмена у пациентов с метаболическими нарушениями проводилось определение адипокинов для выявления изменения секреторной активности жировой ткани.

Долгое время адипоциты рассматривались как относительно инертное, статическое энергетическое депо. Однако в последние годы жировая ткань признана активным эндокринным и паракринным органом. Жировая ткань является местом синтеза значительного количества гормонов и биологически активных пептидов – маркеров жировой ткани, к которым относятся лептин, адипонектин, ингибитор активатора плазминогена первого типа (РАI-1).

Определение концентрации лептина, адипонектина проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием следующих наборов реагентов: «Leptin Elisa» производства фирмы «Diagnostics Biochem Canada Inc.» (Канада), «Human Adiponectin Elisa» производства фирмы «Biovendor», (Чехия) и «Human GHRL Elisa» производства фирмы «RayBiotech» (США).

Гиперкоагуляция, нарушенный фибринолиз и дисфункция эндотелия также рассматриваются как показатели нарушений при МС. Определение показателей плазменного звена гемостаза и фактора VIII выполняли на анализаторе

гемокоагуляции «ACLTор» производства «Instrumentation Laboratory», (Италия) с использованием наборов реагентов фирмы «Instrumentation Laboratory».

Скорость фибринолиза и риск тромботических осложнений оценивали с помощью теста тромбодинамики и определения концентрации PAI-1. PAI-1 инактивирует действие активаторов плазминогена. Повышенный уровень PAI-1 отмечается при тромбозах, раке, болезнях печени, при инфаркте миокарда и сердечно-сосудистых заболеваниях.

Определение концентрации PAI-1 проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов «PAI-1 Antigen Elisa» производства фирмы «Technozym», (Австрия). Оптическую плотность растворов в лунках измеряли на универсальном микрофотометре «Wallac 1420 Victor», (Финляндия). Для построения стандартной кривой и расчета результатов использовали программу MultiCulc, входящую в пакет программ по представлению и обработке результатов к анализатору «Wallac 1420 Victor».

Определение концентрации 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT) проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем «Melatonin», фирмы «Buhlman Laboratories AG», (Швейцария).

Тромбодинамика – метод качественной и количественной оценки коагуляционного состояния образца плазмы путем регистрации и анализа пространственно-временной динамики роста фибринового сгустка в гетерогенной *in vitro* системе без перемешивания. В основе метода лежит представление о том, что в живом организме свертывание происходит локально, в месте повреждения эндотелия кровеносного сосуда или на поверхности клеток, несущих молекулы тканевого фактора.

Тест реализуется с помощью лабораторно диагностической системы «Регистратор тромбодинамики». Предварительно подготовленные образцы плазмы крови помещаются в каналы специальной измерительной кюветы, в которую вводится вставка-активатор с нанесенным покрытием, содержащим тканевой фактор, это имитирует место повреждения стенки кровеносного сосуда. Как только плазма соприкасается с тканевым фактором, запускается процесс свертывания, и от торца вставки-активатора начинается рост фибринового сгустка. Процесс возникновения и роста сгустка регистрируется прибором в режиме

последовательной фотосъемки при помощи метода темного поля в течение 30 мин. Полученная серия фотоизображений показывает, как меняются размеры, форма и плотность фибринового сгустка во времени.

Кроме роста основного сгустка от вставки-активатора может регистрироваться динамика спонтанного свертывания в объеме плазмы крови, не контактирующей с активирующей поверхностью вставки.

Основными параметрами тромбодинамики являются:

$T_{lag}$  (мин) – время задержки начала образования сгустка после контакта плазмы со вставкой-активатором. Характеризует фазу инициации свертывания. Параметр чувствителен к состоянию факторов внешнего пути свертывания.

$V$  (мкм/мин) – скорость роста сгустка – средняя скорость роста сгустка, рассчитанная на интервале от 15 до 25 мин после начала роста. Если из-за интенсивного образования спонтанных сгустков параметр не может быть рассчитан в указанном интервале, то он рассчитывается на 5 мин интервале, предшествующем началу образования спонтанных сгустков. Скорость роста сгустка характеризует фазу распространения свертывания. Этот показатель чувствителен к состоянию внутреннего пути свертывания, к концентрации факторов VIII, IX, XI, V, X, тромбина, чувствителен к концентрации микровезикул.

$T_{sp}$  (мин) – время появления спонтанных сгустков в объеме плазмы, изначально не контактирующей со вставкой-активатором. Характеризует собственный прокоагулянтный потенциал плазмы.

Иммунохемилюминесцентным методом на автоматических анализаторах закрытого типа «Immylite XPi» производства «Siemens», (Германия) и «ACCESS-2» – «Beckman Coulter», (США) в сыворотке крови определяли гормональные показатели, глобулин, связывающий половые гормоны. Характеристика тест-систем для определения гормональных показателей представлена в таблице 2.1.

С целью определения проявлений оксидативного стресса провели анализ следующих показателей:

- малонового диальдегида (МДА);
- жирорастворимых витаминов А и Е;

– ненасыщенных жирных кислот (эйкозапентаеновой кислоты, докозагексаеновой кислоты,  $\alpha$ -линоленовой кислоты, арахидоновой кислоты, линолевой кислоты);

– аминокислот (гомоцистеина, цистеина, цистеинилглицина);

– глутатиона восстановленного.

Для оценки нарушения липидного обмена и состояния кишечной микробиоты проводили исследование:

– желчных кислот (холевой, хенодезоксихолевой, литохолевой, дезоксихолевой, таурохолевой, гликохолевой и урсодезоксихолевой кислоты);

– короткоцепочечных жирных кислот (уксусной, масляной, пропионовой, валерьяновой кислоты);

– эндотоксина ( $\beta$ -гидроксимиристиновой кислоты);

– триметиламин N-оксида (ТМАО).

Таблица 2.1

Данные об аналитической чувствительности, рабочем диапазоне и референтных пределах использованных в исследовании систем реагентов

Показатель (единицы измерения)	Сокращенная	Название системы реагентов	Аналитическая чувствительность	Рабочий диапазон	Референтные пределы для мужчин	Ме
Дегидроэпиандростерон сульфат (мкмоль/л)	ДГЭАС	IMMULITE® XPi	0,08	0,41 – 27,00	2,20 – 15,20	7,6
Эстрадиол (пмоль/л)	E2	IMMULITE® XPi <i>Estradiol</i>	55	73 – 7342	< 205	109
Тестостерон (нмоль/л)	T	IMMULITE® XPi <i>Total Testosterone</i>	0.5	0,7 – 55,0	7,0 – 28,0	< 50 лет – 11,3; > 50 лет – 11,0
Кортизол утро (нмоль/л)	Ку	Cortisol Access	11	11 – 1655	185 – 624	370
Кортизол вечер (нмоль/л)	Кв	Cortisol Access	11	11 – 1655	50–276	-
Трийодтиронин (нмоль/л)	T3	IMMULITE® XPi <i>Total T3</i>	0,29	0,62 – 9,24	1,26- 2,75	1,83
Тироксин общий (нмоль/л)	T4	IMMULITE® XPi <i>Total T4</i>	3,9	12,9 – 309	58 -161	99,1
Тироксин свободный (пмоль/л)	T4 св.	IMMULITE® XPi <i>Free T4</i>	2,83	3,9- 77,2	11,5–22,7	16,7
Тиреотропный гормон (мМЕ/л)	ТТГ	IMMULITE® XPi <i>TSH</i>	0,004	0,004 – 75	0,4 – 4,0	1,3
Глобулин, связывающий половые гормоны (нмоль/л)	ГСПГ	IMMULITE® XPi <i>SHBG</i>	0,02	2,0 – 180	13,0–71,0	26

Также был проведен анализ содержания биоэлементов в пробах волос у ЛПА на Чернобыльской атомной электростанции и в группах контроля.

Определение МДА. Измерение концентрации МДА в пробах плазмы крови проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии со спектрофотометрическим детектированием с использованием жидкостного хроматографа типа «1200 Series» («Agilent Technologies», США) с диодной матрицей. Идентификацию аналита осуществляли по времени удерживания и спектру, регистрируемому с помощью диодно-матричного детектора в диапазоне длин волн 400–600 нм. Для обнаружения аналита проводили дериватизацию с использованием тиобарбитуровой кислоты. Подвижная фаза: ацетонитрил-вода, градиентный режим элюирования; диодно-матричный детектор. Колонка «Zorbax SB C18» фирмы «Agilent» (2,1×150 мм, 3,5 мкм) с соответствующей предколонкой. Температура колонки и детектора – 30°C,  $\lambda=532$  нм, скорость потока – 0,5 мл/мин, ввод пробы – 20 мкл, время анализа – 6 мин. Количественное определение проводили методом градуировочного графика [Методика..., 2006].

Определение жирорастворимых витаминов А и Е. Измерение массовой концентрации жирорастворимых витаминов А и Е в пробах плазмы крови проводили методом ВЭЖХ в сочетании с диодноматричным и масс-селективным детектированием с помощью высокоэффективного жидкостного хроматографа «1200» («Agilent Technologies», США) с диодно-матричным детектором и масс-спектрометром с тройным квадруполом «Agilent 6400».

Идентификацию жирорастворимых витаминов А и Е осуществляли по времени удерживания и спектру, регистрируемому с помощью диодно-матричного детектора в диапазоне длин волн 200–400 нм. Колонка «Zorbax Eclipse Plus C18» 100 мм х 4,6 мм х 3,5 мкм с предколонкой «Zorbax Eclipse Plus C18» 12,5 мм х 4,6 мм х 5 мкм. Скорость элюирования 0,4 мл/мин. Подвижная фаза А: вода + 0,1% муравьиной кислоты, Подвижная фаза Б: метанол. Количественное определение проводили методом градуировочного графика [Методика..., 2006].

Регистрировали хроматограммы по длинам волн, соответствующим максимальному поглощению для жирорастворимых витаминов А и Е (витамин А – 318 нм, витамин Е – 292 нм). В условиях автоматической регистрации и обработки данных определяли (в усл. ед.) площадь пиков жирорастворимых витаминов А и Е.

Массовую концентрацию жирорастворимых витаминов А и Е вычисляли по установленной ранее градуировочной зависимости.

Определение триметиламин ТМАО. Измерение массовой концентрации триметиламин ТМАО в пробах плазмы крови проводилось методом хромато-масс-спектрометрии с помощью высокоэффективного жидкостного хроматографа «Agilent 1200» с тройным квадруполем.

Идентификацию концентрации ТМАО осуществляли по времени удерживания и характеристическим ионам, в режиме мониторинга множественных реакций, установленным при предварительной градуировке прибора. За основу была взята методика [Measurement, 2014].

Непосредственно перед проведением измерений пробы размораживали при комнатной температуре. Для осаждения белков к каждой пробе объемом 200 мкл добавляли 400 мкл ацетонитрила, содержащего 0,1% муравьиной кислоты. Содержимое пробирок тщательно перемешивали с помощью устройства типа Vortex в течение 5 мин, после чего центрифугировали 10 мин со скоростью 7000 об./мин. 100 мкл надосадочного слоя переносили в чистую виалу с конической вставкой и инжесктировали 10 мкл в хроматограф. Регистрировали масс-хроматограммы по индивидуальному MRM переходу ТМАО: 76,1 → 58,0 m/z.

В условиях автоматической регистрации и обработки данных определяли площадь пика ТМАО. Массовую концентрацию ТМАО вычисляли по установленной ранее градуировочной зависимости.

Определение аминотиолов. Измерение массовой концентрации восстановленных аминотиолов в пробах плазмы крови проводилось методом хромато-масс-спектрометрии с помощью высокоэффективного жидкостного хроматографа «Agilent 1200» с тройным квадруполем «Agilent 6460» по методике [Мельников И.О., 2006; Мирошниченко И.И., 2014].

Определение полиненасыщенных жирных кислот. Измерение массовой концентрации полиненасыщенных жирных кислот (омега-3, омега-6) в пробах плазмы крови проводили методом хромато-масс-спектрометрии с помощью газового хроматографа «Agilent 7890» с масс-селективным детектором («Agilent Technologies», США).



Идентификацию концентрации полиненасыщенных жирных кислот осуществляли по времени удерживания и характеристическим ионам, в режиме регистрации индивидуальных ионов, установленным при предварительной градуировке прибора. Хроматографическое разделение пробы осуществляли на капиллярной колонке Select FAME («Agilent Technologies», США) длиной 100 м и внутренним диаметром 0,25 мм, газ-носитель – гелий. Режим анализа – программированный, скорость нагрева термостата колонки 20 °С/мин в диапазоне 80 – 160° С. Выдержка при начальной температуре 1 мин. Скорость нагрева термостата колонки 1° С/мин в диапазоне 160 – 198° С. Скорость нагрева термостата колонки 5° С/мин в диапазоне 198–250° С, выдержка при конечной температуре 15 мин. Температура испарителя – 220° С, интерфейса – 250° С. Более подробно методика описана [Методика..., 2006]. Для количественного определения концентрации определяемого вещества использовали автоматическое интегрирование хроматограмм с помощью программного обеспечения фирмы «Agilent Technologies», США, MSD Chem Station. Массовую концентрацию полиненасыщенных жирных кислот вычисляли по установленной ранее градуировочной зависимости.

Определение желчных кислот. Комплексное определение концентрации желчных кислот (холевой, хенодеоксихолевой, деоксихолевой, дезоксихолевой, гликохолевой, литохолевой, таурохолевой, урсодезоксихолевой) в плазме крови методом хромато-масс-спектрометрии осуществлялось с помощью высокоэффективного жидкостного хроматографа «Agilent 1200» с тройным квадрупом «Agilent 6460» («Agilent Technologies», США). За основу была взята методика [Schmid A., 2016].

Использовалась хроматографическая колонка Zorbax SB-C18 150 мм x 2.1 мм x 5 мкм, режим элюирования – градиентный, скорость потока – 0,2 мл/мин, подвижная фаза А – 10 mM ацетат аммония + 0,1% муравьиной кислоты – 30%, подвижная фаза В – метанол HPLC grade или аналогичный – 70%.

Определение короткоцепочечных жирных кислот. Измерение массовой концентрации короткоцепочечных жирных кислот: уксусной, пропионовой, масляной, валериановой в пробах плазмы крови проводилось методом хромато-масс-спектрометрии с помощью газового хроматографа «Agilent 7890» (Agilent

Technologies, США) с масс-селективным детектором по модифицированной нами методике [Ардатская М.Д., 2000].

Идентификацию короткоцепочечных жирных кислот осуществляли по времени удерживания и характеристическим ионам, в режиме регистрации индивидуальных ионов, установленным при предварительной градуировке прибора.

Хроматографическое разделение пробы осуществляли на капиллярной колонке CP-Wax 58 FFAP CB («Agilent Technologies», США) длиной 25м и внутренним диаметром 0,25 мм, газ-носитель – гелий. Режим анализа – программированный, скорость нагрева термостата колонки 8° С/мин в диапазоне от 45 до 180° С. Выдержка при начальной температуре 0 мин. Скорость нагрева термостата колонки 30° С/мин в диапазоне от 180 до 200° С, выдержка при конечной температуре 0 мин. Температура испарителя – 250° С, интерфейса – 250° С. Масс-спектрометр – квадрупольный, с ионизацией электронами (70 эВ) использовали в режиме селективных ионов, или масс-фрагментографии.

Для количественного определения концентрации короткоцепочечных жирных кислот использовалось автоматическое интегрирование хроматограмм с помощью программного обеспечения фирмы «Agilent Technologies», США, MSD Chem Station с последующим пересчетом методом градуировочного графика.

Определение эндотоксина. Измерение массовой концентрации эндотоксина ( $\beta$ -гидроксимиристиновая кислота) в пробах плазмы крови проводилось методом хромато-масс-спектрометрии с помощью газового хроматографа «Agilent 7890» («Agilent Technologies», США) с масс-селективным детектором по адаптированной методике [P. Brandtzaeg, 1992].

Определение биоэлементного статуса. Для выявления особенностей биоэлементного статуса при метаболическом синдроме у ЛПА на ЧАЭС Северо-Западного региона, проведен количественный анализ содержания биоэлементов в пробах волос. В качестве критериев оценки обеспеченности организма эссенциальными химическими элементами и отягощенности токсичными использовали референтные интервалы для взрослого населения, полученные в НИЛ элементного анализа ВЦЭРМ на основе международных норм и собственных данных.

Определение содержания 35 химических элементов (титан (Ti), сурьма (Sb), серебро (Ag), алюминий (Al), мышьяк (As), бор (B), барий (Ba), бериллий (Be), кальций (Ca), кадмий (Cd), кобальт (Co), хром (Cr), цезий (Cs), медь (Cu), железо (Fe), ртуть (Hg), йод (I), калий (K), литий (Li), магний (Mg), марганец (Mn), молибден (Mo), натрий (Na), никель (Ni), фосфор (P), свинец (Pb), рубидий (Rb), селен (Se), стронций (Sr), талий (Tl), ванадий (V), цинк (Zn), кремний (Si), германий (Ge), олово (Sn)) проводилось на квадрупольном масс-спектрометре «Agilent 7900» («Agilent Technologies», США) с аргоновой плазмой (рис. 4.13) в соответствии с методическими указаниями [Методика, 2006; Онищенко Г.Г., 1999; Определение, 2003].

Методы молекулярно-генетического и бактериологического исследования микробиоты кишечника. Количественная оценка состояния микробиоценоза толстого кишечника выполнялась методом полимеразной цепной реакции с флуоресцентной детекцией результатов амплификации в режиме реального времени (ПЦР-РВ) на тест-системах «Колонофлор-16» (ООО «АльфаЛаб», Санкт-Петербург). Исследование включало в себя выявление генетического материала (ДНК) облигатных представителей микрофлоры кишечника, условно-патогенных микроорганизмов и абсолютных патогенов (таб. 2.1). Материалом для исследования являлись пробы ДНК, выделенные из фекальной суспензии (1 г фекалий, растворенных в 800 мкл 0,9% физиологического раствора).

Исследование состава микробной флоры в фекальных образцах состояло из двух этапов: 1 – экстракция ДНК; 2 – амплификация специфических участков ДНК методом ПЦР-РВ. Полученные данные – кривые накопления флуоресцентного сигнала по двум каналам FAM и HEX анализировались с помощью программного обеспечения прибора для проведения ПЦР-РВ («CFX-96» производства «Bio-Rad», США).

Результаты интерпретировались автоматически согласно программе производителя тест-системы на основании наличия или отсутствия пересечения кривой флуоресценции с пороговой линией. По значению этого пересечения (пороговый цикл) программой рассчитывалось общее бактериальное число, количество каждого из выявленных микроорганизмов и соотношение отдельных видов микроорганизмов. На основании полученных данных формировалось

заключение о состоянии микробиоценоза кишечника, наличии /отсутствии дисбиотических сдвигов, наличии условно-патогенной флоры и абсолютных патогенов (табл. 2.2).

Таблица 2.2

Перечень выявляемых микроорганизмов, состав стрипов и каналы детекции результатов амплификации

№ пробирки в стрипе	Наименование микроорганизма	
	Канал детекции FAM	Канал детекции HEX
Стрип 1		
1	<i>Общая бактериальная масса</i>	
2	<i>Lactobacillus spp.</i>	
3	<i>Bifidobacterium spp.</i>	
4	<i>Escherichia coli</i>	
5	<i>Bacteroides fragilis group</i>	
6	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	
7	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>
8	<i>Candida spp.</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
Стрип 2		
1	<i>Escherichia coli enteropathogenic</i>	
2	<i>Enterococcus spp.</i>	
3	<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	
4	<i>Clostridium difficile</i>	<i>Clostridium perfringens</i>
5	<i>Proteus spp.</i>	
6	<i>Enterobacter spp./Citrobacter spp.</i>	
7	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	
8	<i>Salmonella spp.</i>	<i>Shigella spp.</i>

Целью исследования фекалий на условно-патогенную микрофлору и дисбактериоз является выявление количественных нарушений в нормальной флоре кишечника, соотношение между видами облигатных аэробных микроорганизмов, а также выявление условно-патогенных и патогенных энтеробактерий, золотистого стафилококка, неферментирующих грамотрицательных бактерий.

Посев проводили количественным методом, навеску фекалий в 1 г разводили в 9 мл физиологического раствора, далее делали десятикратные разведения. Для посева использовали следующие среды: Колумбийский агар с 5% бараньей кровью, среда Эндо, элективный солевой агар, цетримидный агар, агар Сабуро, селенитовый бульон, агар XLD (для сальмонелл), агар SS (шигеллы-сальмонеллы), агар Вильсон-Блера (для клостридий), бифидум-среда уриселект, агар MRS (для лактобактерий).

Из 3-го и 5-го разведения проводили посев на плотные среды, для обнаружения бифидумбактерий посев осуществляли в полужидкую среду до 9-го разведения. Инкубировали посева 24–48 часов при 37<sup>0</sup> С, бифидумбактерии – до пяти суток.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью пакета программ *Статистика 6.0*, в том числе использовали описательную статистику, непараметрическое сравнение по критериям Краскела–Уоллеса, Манна–Уитни и Фишера, многомерные регрессии и корреляции. Значения считали достоверными на уровне значимости  $p < 0,05$ . В таблицах представлены медианы (Me) ( $Q_2$ ) и 25 – 75-центильные интервалы ( $Q_1$ ;  $Q_3$ ) показателей.

## **2.1. Оценка сформированности метаболических нарушений по основным биохимическим показателям**

Обследовано 117 ЛПА на ЧАЭС в возрасте  $65,8 \pm 0,62$  лет. Среди обследованных было 103 мужчин и 14 женщин.

У всех обследованных выявлены признаки метаболического синдрома согласно критериев диагностики МС [Alberti K. G. et al., 2009] – инсулинорезистентность и/или сахарный диабет 2 типа; окружность талии  $> 94$  см у мужчин;  $> 80$  см у женщин; повышенный уровень артериального давления; дислипидемия, ишемическая болезнь сердца, жировой гепатоз, гиперурекемию, гиперкоагуляцию, микроальбуминурию.

Один признак МС был у 3%, два признака у 13%, три признака у 29%, четыре признака у 21% и пять и более – у 34% обследованных. Таким образом, у большинства ЛПА на ЧАЭС (74%) было выявлено три и более признаков МС.

На сегодняшний день основными критериями МС, которые можно установить на амбулаторном этапе, являются ОТ и ИМТ. В группе ЛПА на ЧАЭС значения ОТ составляли  $102,9 \pm 1,45$  см, ИМТ –  $30,2 \pm 0,52$  кг/м<sup>2</sup>.

Систолическое артериальное давление у обследованных было  $140 \pm 1,4$  мм рт.ст., диастолическое –  $83 \pm 0,8$  мм рт.ст. Артериальная гипертензия наблюдалась у 96% обследованных (1 ст. – 23,3%, 2 ст. – 39,7%, 3 ст. – 32,7%). При этом большинство обследованных постоянно принимали гипотензивные препараты из группы бета-блокаторов (57%), либо ингибиторов ангиотензин превращающего фермента (АПФ) (50%) и их сочетание.

Необходимо отметить, что на фоне дислипидемии только 67% ЛПА принимали статины, а сахаропонижающие препараты при нарушениях углеводного обмена – только 46% обследованных. Основными осложнениями артериальной

гипертензии у обследованных лиц были острые нарушения мозгового кровообращения (10,7%), инфаркт миокарда (22%, повторный острый инфаркт миокарда в 3% случаев), дисциркуляторная энцефалопатия отмечена у 84,1% ЛПА на ЧАЭС.

Таблица 2.3

Параметры обмена глюкозы в группах ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и контроля,  $Q_2[Q_1; Q_3]$

Показатель, РИ	ЛПА		Группа контроля	
	МС есть	МС нет	МС есть	МС нет
Глюкоза, 3,5–5,8 ммоль/л	6,3 [5,4; 7,5]	5,2 [4,8; 5,4]*	5,8 [5,3; 6,7]	5,6 [5,0; 6,3]
Инсулин, 6,0–29,0 мМЕ/л	12,7[6,5; 22,1]	5,2 [3,0; 8,2]*	12,7[9,7; 28,8]	15,0[5,2; 18,2]
Индекс НОМА, < 2,2	3,9 [2,0; 6,6]	1,2 [0,6; 2,3]*	3,5 [2,3; 9,7]	3,5 [2,0; 5,1]

Примечание: ЛПА – ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС; МС – метаболический синдром;

\* – статистически значимые различия между группами ЛПА.

При углубленном обследовании повышенный уровень глюкозы был выявлен более чем у 50% ЛПА, а содержание глюкозы более 7,0 ммоль/л у 25%. В соответствии с этими данными диагноз сахарного диабета (СД) был поставлен 42 ЛПА из 103. При этом медиана содержания инсулина для всей группы составила 9,5 [4,1; 18,6] мМЕ/л при референтном интервале (РИ) – 6,0–29,0 мМЕ/л. Наиболее высокие значения глюкозы в сыворотке крови были определены в группе ЛПА с МС (таблица 2.3).

Также группу ЛПА с МС отличал более высокий уровень инсулина и индекса НОМА, свидетельствующего о развитии инсулинорезистентности. Различий с группой контроля по параметрам обмена глюкозы выявлено не было.

Важной метаболической характеристикой ЛПА с соматической патологией является липидный профиль сыворотки крови (таблица 2.4).

Атерогенные сдвиги параметров липидного обмена были выявлены у 25–30% ЛПА с медианой распределения уровня общего холестерина 5,1 [4,1; 5,6] ммоль/л (РИ 3,3–5,7 ммоль/л), триглицеридов – 1,39 [0,88; 2,32] ммоль/л (РИ 0,6–1,7 ммоль/л), холестерина ЛПВП – 1,21 [1,04; 1,43] ммоль/л (РИ 1,03–2,0 ммоль/л). Интегральный показатель, характеризующий атерогенный характер изменений показателей липидного обмена – коэффициент атерогенности (КА) свидетельствует о

риске развития атеросклероза у половины обследованных ЛПА с медианой распределения значений 2,9 [2,25; 3,55] (РИ < 3,0). Наиболее выраженные изменения фракций холестерина липопротеидов были определены в группе ЛПА без МС, вероятно вследствие их коррекции в группе ЛПА с МС приемом препаратов, снижающих содержание холестерина. Однако по интегральному показателю – КА эти группы не различались, возможно, за счет более высокого содержания холестерина ЛПВП. В группе контроля выявлялось такое же направление изменений (таблица 2.4).

Таблица 2.4

Параметры обмена липидов в группах ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и контроля, Q<sub>2</sub>[Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Показатель, РИ	ЛПА		Группа контроля	
	МС есть	МС нет	МС есть	МС нет
Холестерин общий, 3,3–5,7 ммоль/л	4,7 [3,9; 6,4]	5,6 [5,1; 6,2]*	5,1 [4,4; 5,6]	6,1 [5,6; 6,4]
Триглицериды, 0,6–1,7 ммоль/л	1,5 [0,98; 2,58]	1,1 [0,74; 1,41]*	1,66 [1,03; 2,5]	2,51 [2,28; 4,35]^
Холестерин ЛПВП, 1,03–2,0	1,11 [0,98; 1,34]	1,48 [1,27; 1,78]*	1,29 [1,06; 1,44]	1,22 [1,13; 1,38]
Холестерин ЛПНП, 1,0–2,5	2,54 [1,97; 3,02]	3,5 [2,86; 4,14]*	2,95 [2,45; 3,45]	3,44 [2,95; 3,72]
КА, < 3	3,0 [2,3; 3,5]	2,6 [2,4; 3,5]	3,1 [2,6; 3,4]	4,0 [3,8; 4,0]^

Примечание: ЛПА – ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС; МС – метаболический синдром;

\* – статистически значимые различия между группами ЛПА; ^ – статистически значимые различия между группами ЛПА и контроля без МС.

По уровню холестерина ЛПВП наиболее неблагоприятные изменения были выявлены именно у ЛПА с МС, что характеризует больший риск развития атеросклероза и дисфункции эндотелия, о чем свидетельствует и повышенный уровень продукции С-реактивного белка (СРБ) у 50% ЛПА.

В группе ЛПА и, особенно в группе с МС, был статистически значимо повышен уровень фактора Виллебранда – маркера активации и повреждения эндотелия (таблица 2.5). Фактором, увеличивающим риск повреждения эндотелия, можно рассматривать и фактор VIII каскада свертывания крови, который в группе ЛПА был повышен более чем у 50% обследованных лиц и составлял 158% [126; 198] при норме 5–150%.

Характеристика метаболического дисбаланса, как фактора риска сердечно-сосудистой патологии, включает определение маркеров МС – адипокинов, цитокинов, хемокинов, гормонов.

Таблица 2.5

Маркеры дисфункции эндотелия в группах ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и контроля, Q<sub>2</sub>[Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Показатель	ЛПА		Группа контроля	
	МС есть	МС нет	МС есть	МС нет
СРБвч, < 2 мг/л	2,0 [1,0; 4,2]	1,5 [1,0; 5,0]	2,8 [2,1; 3,6]	3,4 [3,0; 4,3]
FW, 40 – 145%	201 [154; 226]	144 [125; 162]*	147 [105; 189]	121 [95; 162]
FVIII, 5 – 150%	161 [129; 208]	188 [182;190]	93 [44; 142]	132 [105; 168]

Примечание: ЛПА – ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС; МС – метаболический синдром; СРБ – С-реактивный белок высокочувствительный; FW – фактор Виллебранда; FVIII – фактор VIII каскада свертывания крови; \* – статистически значимые различия между группами ЛПА.

В настоящее время в качестве патофизиологической основы МС рассматривается не только и не столько инсулинорезистентность. Большое внимание привлекают активные метаболиты жировой ткани – адипокины: адипонектин, лептин, грелин, уровень секреции которых коррелирует с параметрами липидного и углеводного обмена. Вероятным механизмом влияния адипокинов на формирование атерогенной дилипидемии может быть влияние адипокинов на инсулинорезистентность и обмен жирных кислот [Танянский Д.А. и др., 2011].

Наряду такими факторами кардиоваскулярного риска как дислипидемия, гипергликемия, гиперкоагуляция, артериальная гипертензия, важное место занимает ИР, то есть снижение чувствительности периферических тканей к инсулину. В патогенезе ИР существенная роль отводится метаболизму жировой ткани с повышенной секрецией адипокинов. При этом, лептин и резистин снижают чувствительность тканей к инсулину, а адипонектин повышает. Еще один белок причастен к возникновению ИР – это грелин, гастроинтестинальный гормон – регулятор энергетического гомеостаза. Показана возможность синтеза грелина кардиомиоцитами, в которых он проявляет защитные свойства, подавляя апоптоз кардиомиоцитов и клеток эндотелия. Известна и роль грелина в метаболизме инсулина, которая заключается во влиянии на синтез и секрецию инсулина [Barazzoni R. et al., 2007].

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о большой распространенности метаболического дисбаланса в группе ЛПА, признаки которого обнаружены более чем у 60% ЛПА по увеличенному уровню лептина – 7,8 [4,04 17,4] нг/мл (РИ 2,0–5,6 нг/мл), низкому отношению адипонектин/лептин – 1,26 [0,5;



2,94] (РИ > 2) и очень низкому содержанию грелина, которое свойственно глубоким метаболическим сдвигам – 57,7 [22,8; 222,0] пг/мл. Закономерно, что наиболее ярко эти изменения проявились в группе ЛПА с МС и выраженными признаками ИР (индекс НОМА) (таблицы 2.3).

Важным признаком существенных сдвигов метаболизма может служить снижение содержания тестостерона в группе ЛПА с МС на фоне существенного дисбаланса адипокинов – метаболитов жировой ткани (таблицы 2.6).

Таблица 2.6

Маркеры метаболического синдрома в группах ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и контроля Q<sub>2</sub>[Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Показатель, РИ	ЛПА		Группа контроля	
	МС есть	МС нет	МС есть	МС нет
Лептин, 2,0–5,6 нг/мл	9,9 [5,0; 20,7]	4,6 [2,9; 8,7]*	9,6 [6,7; 13,0]	5,7 [3,5; 16,0]
Адипонектин, 5,6– 13,4 мг/мл	8,9[6,2; 12,9]	12,5 [9,1; 16,0]*	11,8[9,8; 14,4]	6,2[3,5; 7,7]
Адипонектин/ лептин	1,0[0,4; 2,5]	2,5[1,2;4,0]	-	0,76 [0,39; 1,35]
Грелин, пг/мл	45,2 [22,8; 182]	232 [105; 546]*	-	18,0 [13,2;19,3]
Тестостерон, 7–28 нмоль/л	9,9 [7,8; 12,7]	12,2 [9,6;15,5]	11,5 [6,8; 13,8]	9,5 [8,5; 11,8]

Наиболее ярко изменения показателей метаболизма проявляются при анализе полученных данных в зависимости от ИМТ и количества компонентов МС. По мере увеличения ИМТ и количества компонентов МС в сыворотке крови ЛПА определяются максимальные концентрации глюкозы, холестерина, триглицеридов, лептина и самые низкие уровни холестерина ЛПВП, грелина и отношения адипонектин/лептин. Выявленный метаболический дисбаланс может стать основой для развития сердечно-сосудистой, цереброваскулярной патологии и СД в группе ЛПА.

Так, по данным Драпкиной О.М. и соавт. (2018) повышенный уровень лептина коррелирует с толщиной эпикардального жира, определенной при эхокардиографии. По мнению авторов и данным литературы эпикардальный жир откладывается по ходу коронарных артерий, отражает степень висцерального ожирения и способствует секреции адипокинов и цитокинов прямо в коронарные артерии, создавая условия для развития воспаления и атеросклероза.

Органом-мишенью для лептина может стать миокард, вследствие его влияния на процессы ремоделирования. Установлено, что у пациентов с МС наблюдается более выраженное ремоделирование миокарда на фоне существенно повышенного уровня лептина. Увеличение содержания лептина в сыворотке крови повышает риск гипертрофии левого желудочка в связи, с чем лептин может рассматриваться как фактор, способствующий развитию сердечно-сосудистых заболеваний на фоне МС [Драпкина О.М. и соавт., 2018]. С нарушением обмена лептина и развитием лептинорезистентности связывают также тучный фенотип ожирения и его кардиометаболических осложнений [Отт А.В. и соавт., 2018].

Лептин занимает важное место в регуляции энергетического и метаболического гомеостаза, ограничивая через гипоталамус потребление пищи и рост жировой ткани. Патологические эффекты лептина связаны с развитием ИР и посредством ее с сахарным диабетом и атеросклерозом, которые являются факторами риска инфаркта миокарда. Были установлены патогенетические связи между повышенным уровнем лептина и маркерами ИР при инфаркте миокарда, характеризуя его значение для нарушений липидного и углеводного обмена, которые сопровождают острые коронарные события [Груздева О.В. и соавт., 2012].

В настоящее время в качестве одной из причин роста распространенности МС рассматривается неправильное или избыточное питание, поскольку функциональное и морфологическое состояние органов пищеварительной системы играет существенную роль в развитии таких компонентов МС, как гиперлипидемия, ИР и ожирение. По данным Астафьева О.М. и соавт. (см. раздел 1.1), болезни органов пищеварения наряду (БОП) с болезнями системы кровообращения выявлялись у ЛПА с МС наиболее часто, а на третьем месте находились болезни эндокринной системы. Структура БОП у ЛПА с МС и без него не имела значимых различий ( $p > 0,05$ ), однако СД выявлялся в 2,7 раза чаще у ЛПА с МС. При этом клинические проявления БОП у ЛПА с МС характеризовались нечеткостью, разнообразием и многокомпонентностью, что по-видимому, обуславливалось сочетанной полиорганной патологией.

Таким образом, патогенетические взаимосвязи БОП и МС в сочетании со сложностью дифференциальной диагностики, обусловленной полиморбидностью,

определяют актуальность поиска новых лабораторных маркеров БОП. Клинико-лабораторная диагностика БОП приобретает особую значимость при динамическом наблюдении за состоянием здоровья ЛПА, подвергшихся комплексу негативных факторов радиационной аварии, которые в настоящее время рассматриваются как потенциальные триггеры развития сочетанных соматических болезней и синдромов.

## **2.2. Состояние микробиома желудка и кишечника у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС**

### **2.2.1 Состояние микробиома желудка**

Бактерия *Helicobacter pylori* (*H.pylori*), обитающая в желудке, является наиболее изученным микробным фактором развития аденокарциномы [Malfertheiner P. et al., 2016]. *H.pylori*-ассоциированное воспаление, а также развивающиеся вследствие этого атрофические изменения слизистой оболочки желудка (СОЖ) нарушают физиологическую активность желудка и влияют на процессы пролиферации и дифференцировки эпителиальных клеток.

Наличие *H.pylori* в желудке оказывает влияние на микробиоту желудка. Известно, что у *H.pylori*-отрицательных лиц микрофлора желудка более разнообразная, по сравнению с *H.pylori*-положительными пациентами у которых преобладают протеобактерии [Noto J. M., Peek R.M., 2017].

Ранее считалось, что высокая желудочная кислотность и низкий титр некультивируемых бактерий в желудочном секрете не позволяют существовать разнообразному микробному сообществу в желудке. Однако последние достижения в области «геномики единичных клеток», метагеномики, ДНК-секвенирования и вычислительных методов выявили сложную микробиоту в желудке человека, обладающую потенциалом для индукции различных заболеваний [Turnbaugh P.J., et al., 2007].

Ассоциации микробных сообществ с пренеопластическими изменениями СОЖ позволили некоторым исследователям предположить, что микробиота желудка может влиять на развитие данных изменений.

После заражения хеликобактером протеобактерии и особенно *H.pylori* доминируют в микробиоте желудка. Это приводит к развитию хронического гастрита. По мере снижения кислотопродукции, развития атрофии,

прогрессирования пренеопластических изменений СОЖ до аденокарциномы желудка, происходит обогащение спектра бактериальных родов. Они включают *Escherichia-Shigella* и *Burkholderia* внутри протеобактерий; *Lactobacillus*, *Lachnospiraceae*, *Streptococcus*, и *Veillonella* внутри фирмикутов; и *Prevotella* внутри бактериоидов.

Эрадикация *H.pylori* позволяет снизить риск развития рака желудка. Это подтверждено в отчете Международного агентства по изучению рака Всемирной организации здравоохранения «Эрадикация *H.pylori* как стратегия предотвращения рака желудка», опубликованного по результатам анализа данных по частоте выявления рака желудка среди неинфицированных и инфицированных *H.pylori* людей» [IARC, 2014].

Проблема канцеропревенции чрезвычайно актуальна у ЛПА на ЧАЭС. Прежде всего, по причине потенциально более высоких канцерогенных рисков. Кроме того, атрофические изменения СОЖ встречаются у ЛПА на ЧАЭС чаще, чем у сопоставимых по возрасту лиц, не принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС [Саблина А.О., Алексанин С.С. с соавт., 2020].

В то же время известны исследования, демонстрирующие более низкую эффективность эрадикации *H.pylori* у пациентов с атрофией СОЖ [Денисов Н. Л., 2007]. Возможно, эффективность эрадикационной терапии *H.pylori* в определенной степени обусловлена интенсивностью поступления антибиотиков в просвет желудка при атрофических изменениях СОЖ. Большинство антибактериальных препаратов заключены в капсулу или энтеросолюбильную оболочку для предотвращения рН-зависимой деградации, поэтому после перорального приема они проходят через желудок в неизменном виде, всасываются в кишке и попадают в кровь. Затем антибиотик метаболизируется в печени и секретруется слизистой желудка в его полость, где он воздействует на *H.pylori*.

Атрофия СОЖ характеризуется снижением количества париетальных клеток, которые участвуют в активном транспорте (секреции) амоксициллина. Более того, известно, что в формировании атрофического гастрита принимают участие нарушения микроциркуляции, сосудистые поражения [Kurumado K., et al., 1990], что также может влиять на транспорт антибактериальных препаратов к месту колонизации *H.pylori*.

Нами проведено исследование с целью выявления особенностей микробиома желудка (наличие *H.pylori* и других бактерий), секреции слизистой желудка амоксициллина (наиболее распространенного антибиотика при эрадикационной терапии *H.pylori*) у пациентов с МС при атрофическом гастрите.

Обследовано 55 ЛПА на ЧАЭС с МС. Группу сравнения составили 36 человек из числа ЛПА на ЧАЭС без проявлений МС. Средний возраст обследованных пациентов был сопоставим и составил  $53,2 \pm 7,8$  лет в основной группе и  $56,3 \pm 5,1$  года в группе сравнения. Всем пациентам проведена эндоскопия с биопсией, гистологическое исследование биоптатов, диагностика *H.pylori* - инфекции (быстрый уреазный тест, определение IgG к *H.pylori*). Для диагностики аутоиммунного гастрита определялись антитела к париетальным клеткам (ИФА – ELISA, «Orgentec», Германия). Для неинвазивной оценки СОЖ всем пациентам было проведено исследование маркеров функциональной активности воспаления и атрофии гастродуоденальной слизистой оболочки с помощью определения в сыворотке крови уровня Гастрин 17 базального, пепсиногена I и пепсиногена II (методом ИФА, тест-система Гастропанель® фирмы «Biohit», Финляндия).

Наличие *H.pylori* в СОЖ желудка определяли с помощью иммуноглобулинов класса G к данной бактерии. Выбор данного метода был обусловлен тем, что в условиях анацидности при атрофическом гастрите уреазный тест, определение антигена *H.pylori* в кале и дыхательный изотопный тест могут дать ложноотрицательный результат из-за низкой концентрации бактерий в СОЖ [Malfertheiner P. et al, 2016]. Кроме того, уреазный тест в условиях анацидности (при атрофии или длительном приеме ингибиторов протонной помпы) может дать ложноположительный результат из-за колонизации СОЖ уреазы-положительными видами бактерий [Brandi, G., 2006; Osaki T., 2008] или дрожжей [Lahner E., 2004].

Важным фактором, способствующим развитию дисбиоза в желудке, а также атрофического гастрита, является инфекция *H.pylori*. Мы проанализировали инфицированность этой бактерией пациентов обеих групп методом исследования иммуноглобулинов класса G к *H.pylori* (норма < 30 иммуноферментных единиц). Антитела к *H.pylori* в повышенном титре были выявлены у 65,1% пациентов с МС и у 39,6% группы сравнения без МС (рис. 2.1), различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

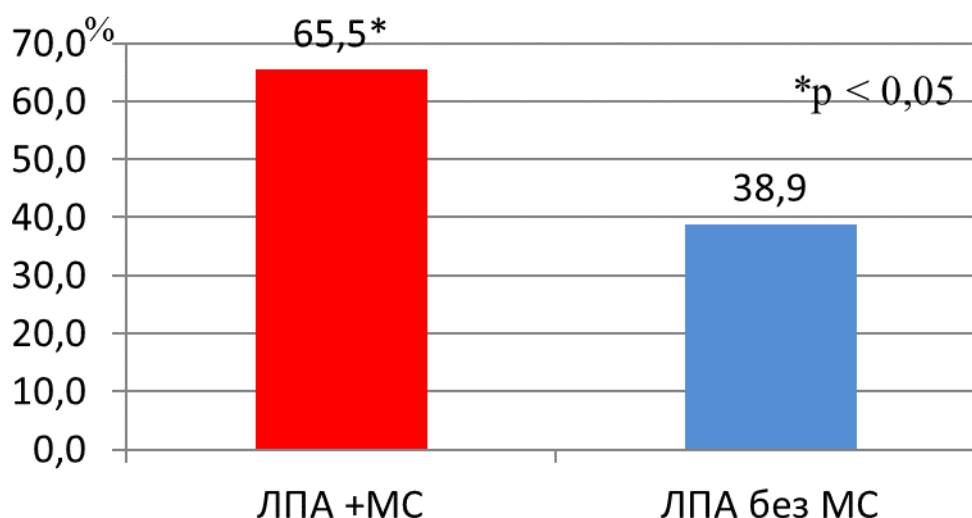


Рисунок 2.1 Частота выявления антител (IgG) к *H.pylori* более 30 иммуноферментных единиц у пациентов обследованных групп

Нами не было выявлено достоверных различий между сывороточными уровнями антител к париетальным клеткам у пациентов разных групп. Они были обнаружены 32,7% ЛПА на ЧАЭС с МС и у 33,3 ЛПА на ЧАЭС без МС.

Значительно более частое выявление хеликобактерного поражения СОЖ у ЛПА на ЧАЭС свидетельствует о значимой роли данной бактерии в формировании атрофических поражений СОЖ, а учитывая одинаковую частоту выявления антител к париетальным клеткам в обследованных группах, позволяет предположить минимальную роль *H.pylori* в инициации аутоиммунных реакций к СОЖ. Сходные результаты были получены и японскими исследователями в 2019 году, которые установили, что распространенность аутоиммунного гастрита не зависит от наличия инфекции *H.pylori* [Notsu T., 2019].

Представляет интерес изучение атрофических изменений СОЖ у пациентов с МС. Развитие атрофии слизистой это многофакторный процесс, который инициируется воспалительными изменениями, наличием инфекции *H.pylori*, а также состоянием трофики и микроциркуляции в тканях. Поэтому метаболические и микроциркуляторные нарушения, характерные для донозологических и нозологических компонентов МС, безусловно, оказывают влияние на развитие атрофии СОЖ, эффективность лечения кислотозависимой патологии, ассоциированной с *H.pylori*.

В результате оценки сывороточного уровня пепсиногена I (при атрофии СОЖ он < 30 мкг/л), эндоскопических и гистологических данных выявлено (рис. 2.2), что

атрофический гастрит тела желудка достоверно ( $p < 0,01$ ) чаще встречался у ЛПА на ЧАЭС с МС (14,5%), чем у ЛПА на ЧАЭС без МС (5,6%).

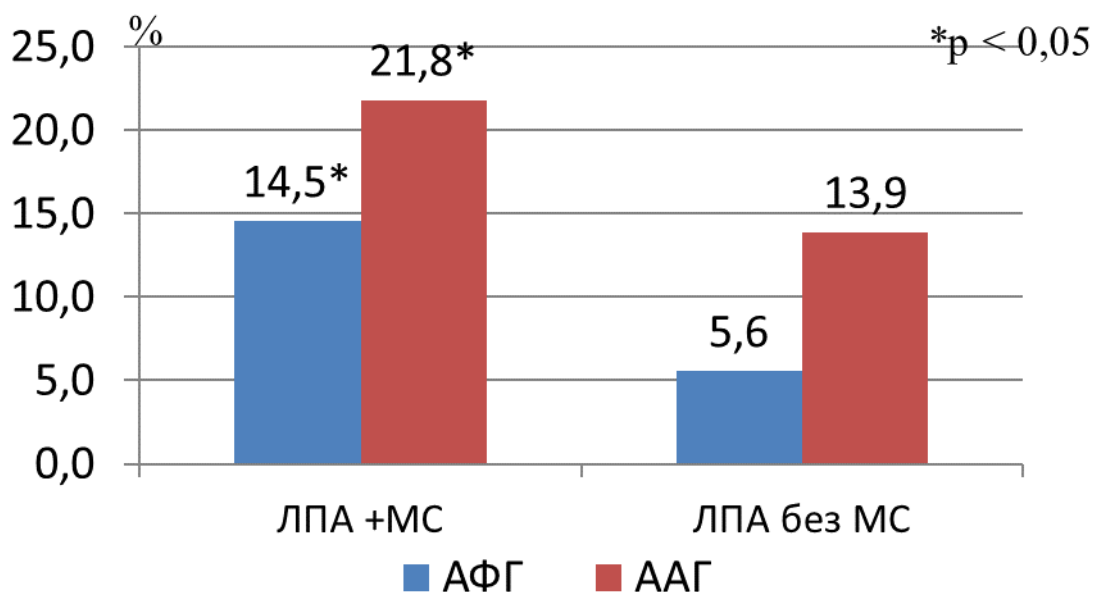


Рисунок 2.2. Атрофические изменения слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка, по данным исследования уровня пепсиногена I и базального гастрин-17 в сыворотке крови

Атрофический антральный гастрит (гастрин-17 базальный  $< 1$  пмоль/л) также достоверно ( $p < 0,01$ ) чаще встречался (см.рис. 4) у пациентов основной группы (21,8%), чем у лиц не принимавших участия в ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС (13,9%). Низкие сывороточные уровни пепсиногена I и гастрин-17, свидетельствующие об атрофическом пангастрите, также достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще выявлялись у пациентов с МС (3,6%), чем у пациентов группы сравнения (2,8%).

Метаболические нарушения приводят к развитию макро- и микроангиопатий и в некоторых случаях проявлению дисциркуляторной энцефалопатии, наличие которой объективно верифицируется методом магнитно резонансной томографии (МРТ). При этом известно, что тяжелые стадии (II и III) дисциркуляторной энцефалопатии сопровождаются развитием когнитивных расстройств.

С целью выявления значимости метаболических нарушений в развитии атрофии СОЖ и дисциркуляторной энцефалопатии проведено исследование сывороточных уровней пепсиногенов I и II, соотношения пепсиногенов I/II, гастрин-17 базального, антител к *H.pylori*, МРТ а также проведена оценка наличия

атрофии, метаплазии, дисплазии и полипов СОЖ по результатам эндоскопического и гистологического исследований.

Результаты оценки состояния СОЖ с помощью исследования биомаркеров, эндоскопического и гистологического исследований у пациентов с тяжелыми проявлениями МС с когнитивными нарушениями и без них представлены в таблице 2.7.

Таблица 2.7

Уровни биомаркеров атрофии и воспаления СОЖ в сыворотке крови, выраженность атрофических, мета- и диспластических изменений СОЖ в зависимости от наличия когнитивных нарушений у пациентов основной группы,  $Q_2[Q_1; Q_3]$

Показатель	Тяжелые проявления МС с когнитивными нарушениями	Умеренные проявления МС без когнитивных нарушений	<i>p</i>
Биомаркеры			
Пепсиноген I, мкг/л	49,7 [39,2; 90,4]	89,2 [77,0; 115,7]	0,02
Пепсиноген I, мкг/л	13,6 [8,1; 16,7]	13,65 [8,7; 21,3]	0,678
Соотношение пепсиноген I/II	6,1 [2,26; 7,6]	7,2 [4,53; 8,73]	0,158
Гастрин-17, пмоль/л	3,7 [1,7; 15,0]	3,05 [0,9; 4,4]	0,4
Антитела класса G к <i>H.pylori</i> , ед.	63,0 [24,0; 96,1]	52,9 [32,5; 77,1]	0,56
Результаты эндоскопического и гистологического исследования			
Атрофия СОЖ (0–1–2–3)	0,0 [(0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,043
Метаплазия (0–1–2–3)	0,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,6
Дисплазия (0–1–2–3)	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,757
Полип (0–1)	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,757

В подгруппе пациентов с тяжелыми проявлениями МС с когнитивными нарушениями сывороточные уровни маркера желудочной секреции пепсиногена I были достоверно ( $p = 0,02$ ) ниже уровней биомаркера в другой подгруппе. Также мы обнаружили слабые, но статистически значимые ( $p = 0,043$ ) различия в частоте атрофии СОЖ у пациентов двух подгрупп – у пациентов в подгруппе с когнитивными нарушениями с помощью эндоскопического и гистологического исследования. Таким образом атрофические изменения СОЖ диагностировались чаще у пациентов с тяжелыми проявлениями МС, манифестирующими дисциркуляторной энцефалопатией с когнитивными нарушениями.

Для оценки взаимосвязи морфологического и функционального состояния СОЖ и сосудистого поражения головного мозга провели корреляционный анализ сывороточных показателей атрофии и воспаления СОЖ и показателей магнитно-резонансной томографии. В результате мы выявили отрицательную



корреляционную связь ( $r = -0,448$ ;  $p < 0,05$ ) между уровнями пепсиногена I в сыворотке крови (рис. 2.3) и количеством очагов глиоза.

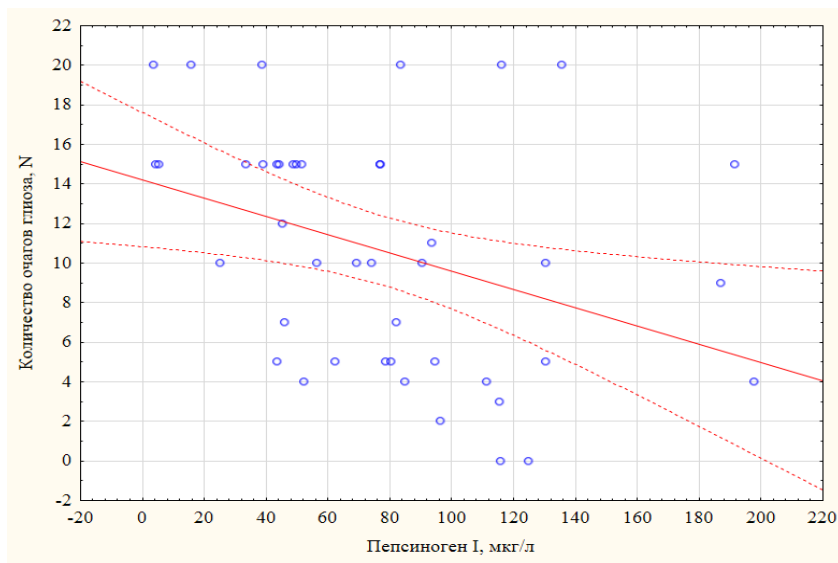


Рисунок 2.3. Взаимосвязь сывороточного уровня пепсиногена I и количества очагов Глиоза в головном мозге

Выявили положительную корреляционную связь ( $r = 0,388$ ;  $p < 0,05$ ) между уровнем пепсиногенем I и коэффициентом фракционной анизотропии в лобной доле левого полушария (рис. 2.4). Снижение коэффициента фракционной анизотропии – достоверный маркер повреждения миелиновой оболочки аксона [Левашкина И.М., Алексанин С.С. с соавт., 2017].

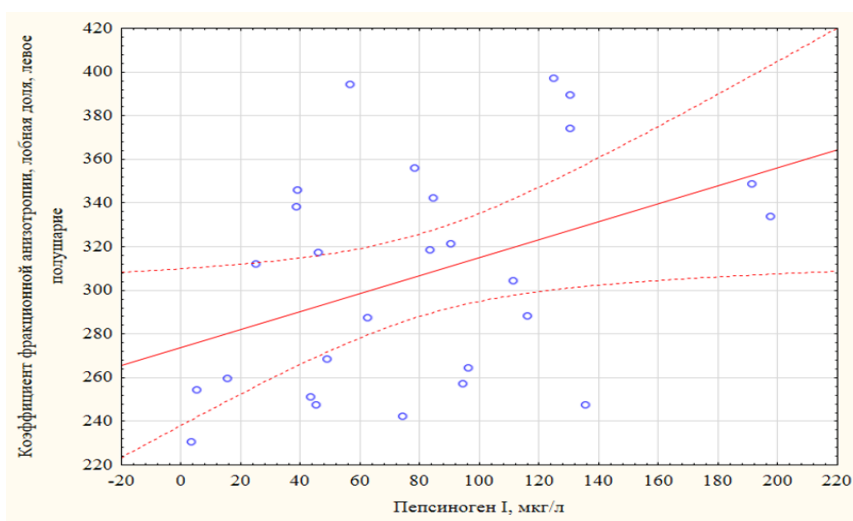


Рисунок 2.4. Взаимосвязь сывороточного уровня пепсиногена I и коэффициента фракционной анизотропии (лобная доля, левое полушарие)

В результате исследования взаимосвязи сывороточных маркеров атрофии СОЖ и показателей сосудистого поражения головного мозга выявили (рис. 2.5) отрицательную корреляционную связь между максимальными размерами очагов глиоза и значениями соотношения пепсиноген I/II ( $r = -0,334; p < 0,05$ ).

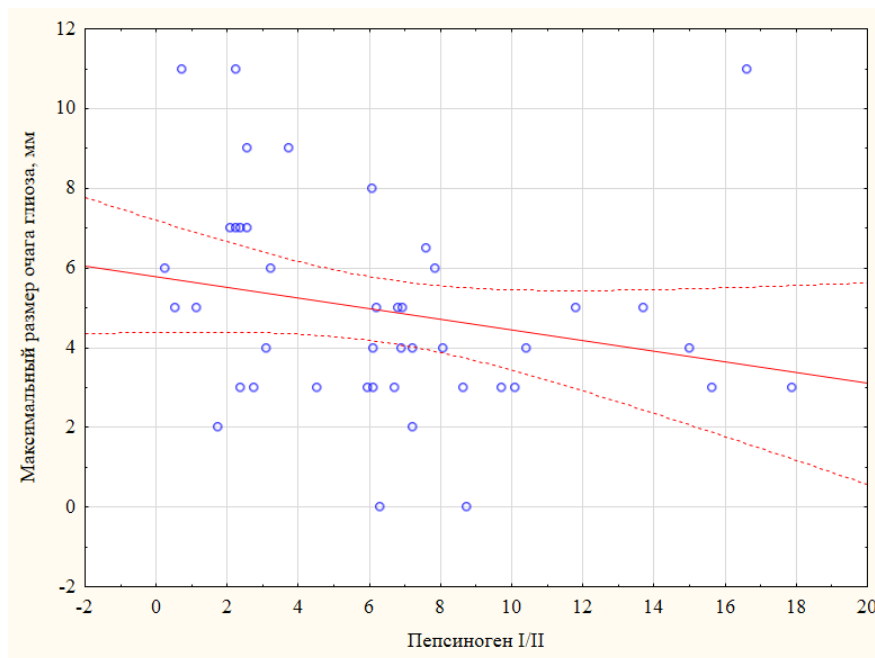


Рисунок 2.5. Взаимосвязь значений соотношения сывороточных уровней пепсиногенов I и II и максимальных размеров очагов глиоза

Таким образом, снижение секреторной способности СОЖ и прогрессирование ее атрофических изменений коррелируют с увеличением масштабов поражения головного мозга дистрофического и дисциркуляторного характера на фоне тяжелых проявлений МС.

Для оценки влияния атрофических изменений СОЖ на секрецию амоксициллина, антибиотика, который используется для эрадикационной терапии *H. Pylori* и оказывает существенное влияние на микробиом желудка, проведена вторая часть нашего исследования. С этой целью обследованы пациенты с хроническим атрофическим фундальным гастритом, который диагностировался по результатам гистологического исследования, определению ПГ I и Г-17 в сыворотке крови.

В исследование вошли 65 ЛПА на ЧАЭС, из них 38 – пациенты с хроническим атрофическим гастритом хеликобактерного и аутоиммунного генеза, 27 – с нормальным состоянием СОЖ. Среди пациентов с атрофическим гастритом 12 –

пациенты с атрофией фундального отдела желудка, 26 – пациенты с атрофией антрального отдела желудка по данным гистологического исследования биоптатов и серологического теста Гастропанель.

В рамках исследования пациенты были разделены на 3 группы:

1. Пациенты с атрофическим фундальным гастритом (АФГ) (ПГ I < 50 мкг/л, Г-17 базальный > 7 пмоль/л) и гистологическими признаками атрофии слизистой тела желудка – 12 человек. Средний возраст – (67,3 ± 4,7) лет.

2. Пациенты с атрофическим антральным гастритом (ААГ) (ПГ I > 50 мкг/л, базальный Г-17 < 1 пмоль/л) и гистологическими признаками атрофии слизистой антрального отдела – 26 человек. Средний возраст – (69,2 ± 7,7) лет.

3. Пациенты с нормальным состоянием СОЖ (Г-17 базальный 1–7 пмоль/л, ПГ I > 50 мкг/л) и без гистологических признаков диффузной атрофии СОЖ – 27 человек (группа сравнения). В данную группу допускалось включение пациентов с легкой очаговой атрофией по данным эндоскопического и гистологического исследований. Средний возраст – (65,2 ± 6,8) лет.

Оценку секреции амоксициллина СОЖ проводили утром натощак. До приема препарата при положении пациента на левом боку на глубину 45–55 см устанавливали назогастральный зонд длиной 1100 мм, 4.0 мм в диаметре («Юникорнмед», Китай). 20 мл желудочного секрета аспирировали через 30, 60, 120, 180 и 240 мин. после перорального приема 2 капсул по 500 мг амоксициллина в капсулах («Немофарм», Сербия). Полученные пробы желудочного секрета замораживали при температуре -70° С и по мере накопления одномоментно исследовали. Определение концентрации амоксициллина в пробах осуществляли на высокоэффективном жидкостном хроматографе «Agilent 1200» с масс-спектрометром с тройным квадруполом «Agilent 6460» («Agilent Technologies», США). Предварительно осуществили валидацию методики определения амоксициллина. Идентификацию амоксициллина осуществляли по временам удерживания и характеристическим ионам, регистрируемым в режиме мониторинга выбранных реакций (MRM), установленным при предварительной градуировке прибора.

Количественное определение проводили методом внутреннего стандарта. Хроматографические условия измерения: колонка Zorbax Eclips Plus C18 Rapid

Resolution 100 мм x 4.6 мм x 3,5 мкм, скорость элюирования 0,5 мл/мин, подвижная фаза А вода + 0,2% муравьиной кислоты (90%), подвижная фаза Б ацетонитрил (10%), режим элюирования изократический. Регистрировали масс-хроматограммы, соответствующие параметрам сканирования для амоксициллина, соответствующие переходам масс: 364 → 223. Нижний предел количественного обнаружения амоксициллина данным методом – 0,25 мкг/мл.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения фирмы «Agilent Technologies» Mass Hunter В 06.00, *Excel 2010* и *Statistica 10.0*. Для сравнения показателей применяли критерий Манна-Уитни. Достоверными считались различия между группами при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Показатели наличия *H. pylori*, серологических и гистологических маркеров функциональной активности воспаления и атрофии в СОЖ у пациентов с атрофией СОЖ представлены в табл. 2.8.

Таблица 2.8

Результаты оценки состояния СОЖ в разных группах серологическим (тест-система Гастропанель) и гистологическим методами,  $Q_2$  [ $Q_1$ ;  $Q_3$ ]

Показатель	АФГ	ААГ	Группа сравнения
Пепсиноген I, мкг/л	42,1 [11,6; 45,9]	86,3 [74,2; 95,0]	104,6 [73,1; 146,4]
Пепсиноген II	9,9 [7,7; 16,7]	9,2 [7,3; 11,2]	11,9 [9,0; 25,5]
Пепсиноген I/II	2,5 [0,7; 5,2]	9,2 [6,9; 12,8]	6,92 [4,7; 10,1]
Гастрин-17, пмоль/л	12,3 [8,8; 19,0]	0,5 [0,4; 0,6]	4,1 [2,3; 6,4]
IgG к <i>H.pylori</i> , ИФЕ	19,1 [12,0; 37,4]	14,8 [3,3; 38,7]	51,8 [16,4; 100,4]
Атрофия (гист. исс.; 0–1–2–3)	2,0 [1,8; 3,0]	2,0 [1,3; 2,8]	0,0 [0,0; 0,0]

В группе с нормальным состоянием СОЖ определялись более высокие серологические уровни ПГ I, ПГ I/II ( $p < 0,01$ ), в сравнении со значениями в группе АФГ и более высокие уровни Г-17 ( $p < 0,01$ ) и антител класса IgG к *H.pylori* ( $p = 0,02$ ), по сравнению со значениями в группе ААГ. Также для пациентов группы сравнения была менее характерна очаговая атрофия по результатам гистологического исследования, чем для пациентов двух других групп.

Анализ средних значений концентрации амоксициллина в пробах желудочного секрета показал (рис. 2.6), что среднее значение концентрации амоксициллина в

пробах желудочного секрета после перорального приема 1 г препарата оказалось достоверно ( $p < 0,01$ ) ниже у пациентов с атрофией антральной слизистой оболочки (2,0 мкг/мл), по сравнению с пациентами без атрофии (33,1 мкг/мл). Для больных хроническим АФГ также были характерны более низкие показатели концентраций антибиотика в желудочном секрете (20,0 мкг/мл), но более высокие, чем при ААГ.

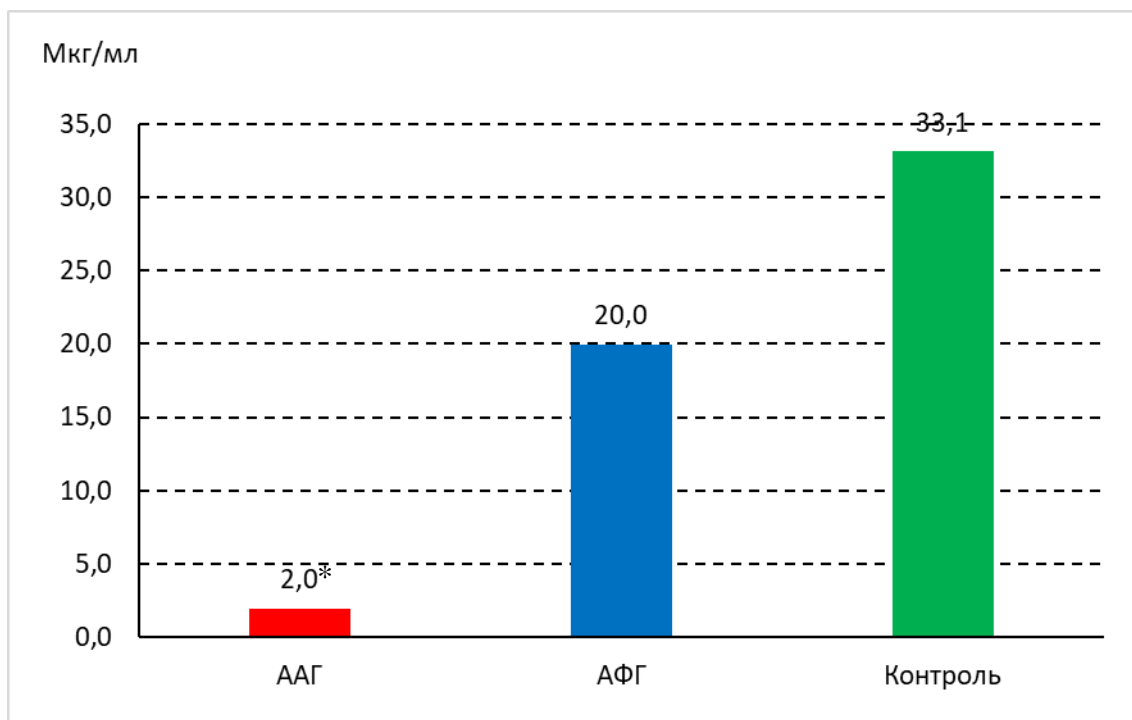


Рис. 2.6. Концентрация амоксициллина в пробах желудочного секрета у обследованных пациентов, <x> \* – различия с уровнем значимости  $p < 0,01$

Значения концентрации амоксициллина в пробах желудочного секрета через 30, 60, 120 и 240 минут после приема препарата представлены в табл. 2.9. Анализ полученных результатов показал, что для пациентов с АФГ (ПГ I < 50 мкг/л, Г-17 базальный > 7 пмоль/л) была характерна достоверно более низкая концентрация антибиотика через 30 ( $p = 0,02$ ) и 60 ( $p = 0,02$ ) мин. после приема препарата, по сравнению со значениями в группе пациентов с нормальной СОЖ (рис. 2.6). А также более высокая концентрация на 120 ( $p < 0,01$ ) и 180 ( $p = 0,02$ ) мин., в сравнении со значениями в группе ААГ. Также примечательно, что на 240 мин. концентрация амоксициллина в желудочном секрете пациентов с АФГ превышала концентрацию в группах сравнения и ААГ ( $p < 0,01$ ).

Таблица 2.9

Концентрация амоксициллина в пробах желудочного секрета в группах пациентов,  
Q<sub>2</sub> [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Время после приема препарата, мин	Исследуемая группа		
	АФГ	ААГ	Группа сравнения
30	0,6 [0,0; 0,7]	0,0 [0,0; 0,7]	32,2 [1,9; 59,0]
60	1,2 [0,4; 3,0]	0,0 [0,0; 1,3]	25,0 [0,6; 33,5]
120	14,7 [0,7; 37,2]	0,0 [0,0; 0,8]	45,7 (1,5; 86,1)
180	31,0 [14,7; 56,4]	0,9 [0,0; 7,9]	5,1 [0,0; 8,1]
240	21,8 [2,4; 33,8]	0,0 [0,0; 0,8]	0,0 [0,0; 1,1]

Для пациентов с ААГ была характерна достоверно ( $p < 0,01$ ) более низкая концентрация антибиотика в пробах желудочного секрета через 30, 60 и 120 мин. после приема препарата, чем в группе сравнения.

Обращает на себя внимание, что у пациентов в разных группах максимальная концентрация амоксициллина в желудочном секрете приходилась на разное время после приема препарата: у пациентов с АФГ и ААГ пик концентрации амоксициллина зарегистрирован на 180 мин., в то время как у пациентов из группы сравнения – с 30 по 120 мин. Более поздний пик концентрации антибиотика и максимальная среди исследуемых групп концентрация на 240 мин. в группе АФГ позволяют предположить, что время нахождения антибактериального препарата в просвете желудка у пациентов этой группы в нашем исследовании больше, по сравнению с пациентами с ААГ и нормальной слизистой СОЖ (рис. 2.7).

Выявленное снижение концентрации амоксициллина в желудочном секрете, вероятно, обусловлено снижением его секреции СОЖ при атрофии. Так как известно, что антибиотики всасываются в тонкой кишке и из кровеносного русла попадают в СОЖ, в том числе с помощью активной секреции клетками СОЖ. Изменение активного транспорта антибиотиков через СОЖ происходит также на фоне ишемии слизистой, применения аспирина, нестероидных противовоспалительных препаратов, алкоголя, глюкозы, слабительных веществ. Полученные нами результаты демонстрируют возможный механизм снижения эффективности эрадикации *H.pylori* при атрофии СОЖ и, вероятно, предполагают у таких пациентов использование антибактериальных препаратов действующих непосредственно в просвете желудка, например препаратов висмута.

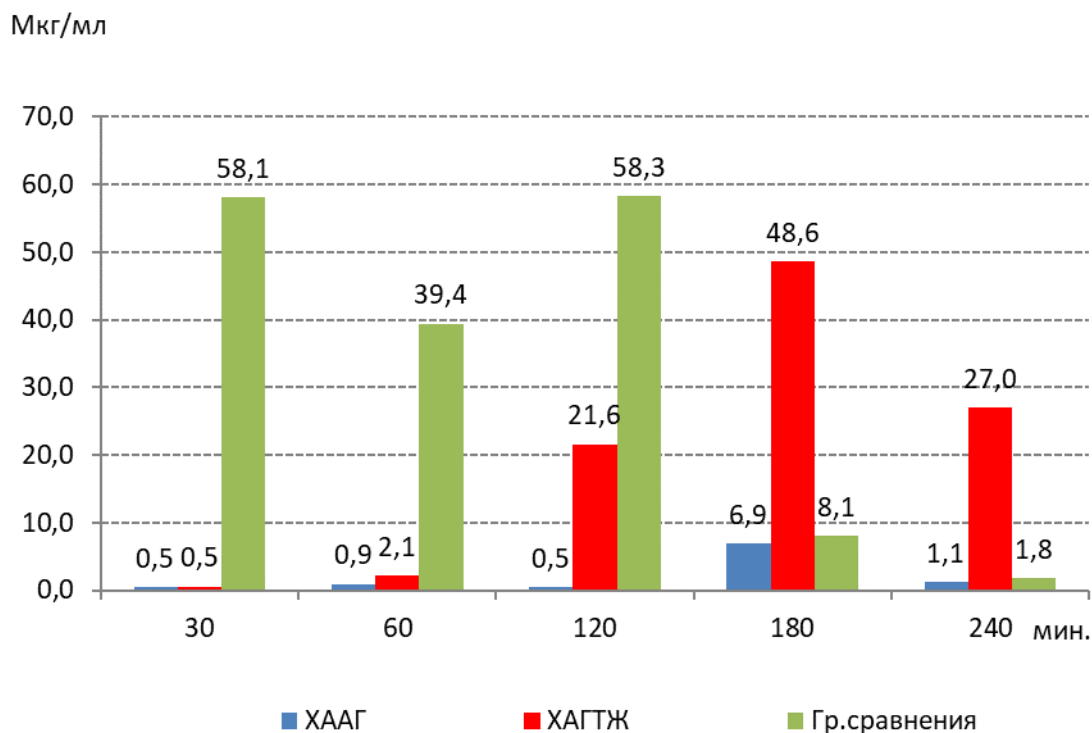


Рис. 2.7. Концентрация амоксициллина в пробах желудочного секрета у пациентов с различным состоянием СОЖ, (Ме)

Полученные данные расширяют наши возможности по выявлению изменений СОЖ (фундальной и антральной атрофии), предшествующих наиболее часто встречающемуся некардиальному раку желудка. Что особенно важно для контингентов с повышенным онкологическим риском, в том числе для ЛПА на ЧАЭС, а также в регионах с высокой частотой рака желудка при разработке стратегий скрининга и эпидемиологического надзора для раннего выявления и профилактики данной патологии.

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. Наиболее значимые изменения микробиома желудка у ЛПА на ЧАЭС ассоциированы с бактерией *H.pylori*, которая достоверно чаще приводит к атрофии слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка, по сравнению с лицами группы сравнения.

2. У ЛПА на ЧАЭС с хроническим атрофическим гастритом снижение секреторной способности СОЖ и прогрессирование ее атрофических изменений, возможно связано с особенностями микробно-слизисто-тканевого взаимодействия в желудке, обусловленными в определенной степени трофикой СОЖ. Данные изменения коррелируют с проявлениями метаболического синдрома,

проявляющимися увеличением масштабов поражения головного мозга дистрофического и дисциркуляторного характера.

3. Для оценки микробиома желудка у ЛПА на ЧАЭС (частота выявления *H.pylori*-инфекции), скрининга атрофических изменений СОЖ, рекомендуется использовать серологический тест Гастропанель, основанный на определении в крови уровня пепсиногена I, соотношения – пепсиноген I/пепсиноген II и гастрина - 17.

4. У ЛПА на ЧАЭС при атрофическом гастрите отмечается достоверно более низкая концентрация амоксициллина в просвете желудка после перорального приема препарата, по сравнению с пациентами с неатрофическим гастритом, что важно учитывать при проведении эрадикационной терапии для канцеропревенции.

5. Рекомендуется у ЛПА на ЧАЭС при *H.pylori*-ассоциированном атрофическом гастрите для проведения эрадикационной терапии использовать антибактериальные препараты действующие непосредственно в просвете желудка, например препараты висмута.

### **2.2.2. Микробиота и метаболический синдром**

У ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом выявлялось статистически значимое увеличение уровня триметиламин N-оксида на 64%,  $\beta$ -гидроксимиристиновой кислоты на 75%, пропионовой и масляной кислот в 5–6 раз, а также снижение уровня валерьяновой кислоты в 4 раза (табл. 2.10).

При сравнении уровня желчных кислот в плазме крови у ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом и контрольной группы с метаболическим синдромом выявлялось статистически значимое снижение холевой и урсодезоксихолевой кислот в 10 раз, а дезоксихолевой кислоты в 1,5 раза. Необходимо обратить внимание и на тенденцию снижения уровня гликохолевой кислоты в 6,6 раза, таурохолевой кислоты в 4 раза и хенодесоксихолевой кислоты в 2 раза (табл. 2.11).

При сравнении уровня желчных кислот в плазме крови у ЛПА на ЧАЭС без метаболического синдрома и контрольной группы без него выявлялось статистически значимое только снижение таурохолевой кислоты в 4,6 раза. Отмечалась и тенденция к снижению уровня холевой, дезоксихолевой, хенодесоксихолевой и гликохолевой кислот в 1,6–3 раза (табл. 2.12).



Таблица 2.10

Содержание желчных кислот и метаболитов микробиоты кишечника в плазме крови у ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом и без него

Показатель, ед. изм.	ЛПА с МС	ЛПА без МС	Значимость критерия Фишера, <i>p</i>
	Q <sub>2</sub> [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	Q <sub>2</sub> [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	
β-гидроксимиристиновая кислота, нмоль/л	0,684 [0,331; 0,883]	0,391 [0,201; 0,470]	0,0141
Триметиламин N-оксид, мкг/мл	0,77 [0,55;1,06]	0,47 [0,44;0,53]	0,0072
Желчные кислоты, нг/мл			
Холевая	4,50 [1,00;35,10]	23,10 [1,30;67,90]	
Дезоксихолевая	85,40 [25,10;187,70]	79,70 [64,20;131,40]	
Хенодезоксихолевая	40,25 [4,70;105,10]	37,20 [20,10;96,10]	
Урсодезоксихолевая	6,30 [3,60;32,40]	17,20 [4,80;23,70]	
Гликохолевая	13,95 [6,70;55,50]	34,10 [12,20;82,30]	
Таурохолевая	6,95 [2,80;36,20]	10,40 [8,00;23,50]	
Литохолевая	18,25 [13,00;27,30]	24,00 [13,60;26,40]	
Короткоцепочечные жирные кислоты			
Уксусная, мг/мл	0,110 [0,062; 0,159]	0,172 [0,150; 0,205]	
Пропионовая, мг/мл	0,035 [0,020; 0,048]	0,007 [0,003; 0,010]	0,0000
Масляная, мг/мл	0,013 [0,009; 0,018]	0,002 [0,001; 0,004]	0,0000
Валерьяновая, мкг/мл	0,009 [0,003; 0,013]	0,038 [0,023; 0,045]	0,0000

Таблица 2.11

Содержание желчных кислот и метаболитов микробиоты кишечника в плазме крови у ЛПА на ЧАЭС с МС и контрольной группы с МС

Показатель, ед. изм.	ЛПА с МС	Контрольная группа с МС	Значимость критерия Фишера, <i>p</i>
	Q <sub>2</sub> [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	Q <sub>2</sub> [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	
β-гидроксимиристиновая кислота, нмоль/л	0,570 [0,342; 0,776]	0,68 [0,331;0,883]	
Триметиламин N-оксид	0,77 [0,55;1,06]	0,67 [0,49;1,08]	
Желчные кислоты, нг/мл			
Холевая	4,50 [1,00–35,10]	45,90 [25,20–68,90]	0,0130
Дезоксихолевая	85,40 [25,10–187,70]	123,20 [81,30–443,40]	0,0300
Хенодезоксихолевая	40,25 [4,70–105,10]	76,50 [48,50–171,80]	
Урсодезоксихолевая	6,30 [3,60–32,40]	65,80 [17,60–96,20]	0,0070
Гликохолевая	13,95 [6,70–55,50]	91,20 [36,20–114,70]	
Таурохолевая	6,95 [2,80–36,20]	28,90 [11,50–98,50]	
Литохолевая	18,25 [13,00–27,30]	22,10 [15,10–33,70]	
Короткоцепочечные жирные кислоты			
Уксусная, мг/мл	0,112 [0,052; 0,181]	0,110 [0,062; 0,159]	
Пропионовая, мг/мл	0,027 [0,017; 0,038]	0,035 [0,020; 0,048]	
Масляная, мг/мл	0,012 [0,008; 0,016]	0,013 [0,009; 0,018]	
Валерьяновая, мкг/мл	0,011 [0,004; 0,017]	0,009 [0,003; 0,013]	

Таблица 2.12

Содержание желчных кислот и метаболитов микробиоты кишечника в плазме крови у ЛПА на ЧАЭС без метаболического синдрома и контрольной группы без метаболического синдрома

Показатель, ед. изм.	ЛПА без МС	Контрольная группа без МС	Значимость критерия Фишера, <i>p</i>
	Q <sub>2</sub> [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	Q <sub>2</sub> [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	
β-гидроксимиристиновая кислота, нмоль/л	0,334 [0,188; 0,370]	0,391 [0,201; 0,470]	
Триметиламин N-оксид, мкг/мл	0,47 [0,44; 0,53]	0,43 [0,39; 0,48]	
Желчные кислоты, нг/мл			
Холевая	23,10 [1,30–67,90]	68,25 [22,00–171,20]	
Дезоксихолевая	79,70 [64,20–131,40]	126,75 [46,70–159,40]	
Хенодезоксихолевая	37,20 [20,10–96,10]	84,65 [42,10–187,70]	
Урсодезоксихолевая	17,20 [4,80–23,70]	22,10 [8,20–44,10]	
Гликохолевая	34,10 [12,20–82,30]	70,30 [16,70–174,00]	
Таурохолевая	10,40 [8,00–23,50]	47,90 [25,80–116,80]	0,0414
Литохолевая	24,00 [13,60–26,40]	18,80 [6,00–35,40]	
Короткоцепочечные жирные кислоты			
Уксусная, мг/мл	0,128 [0,099; 0,155]	0,171 [0,150; 0,205]	0,0272
Пропионовая, мг/мл	0,011 [0,008; 0,012]	0,007 [0,003; 0,010]	
Масляная, мг/мл	0,003 [0,001; 0,005]	0,002 [0,001; 0,004]	
Валерьяновая, мкг/мл	0,031 [0,024; 0,040]	0,038 [0,023; 0,045]	

У ЛПА на ЧАЭС без метаболического синдрома обнаруживалось и статистически значимое снижение уровня уксусной кислоты на 25%.

У лиц контрольной группы с метаболическим синдромом по сравнению с группой лиц без метаболического синдрома выявлялась статистически значимое увеличение уровня триметиламин N-оксида на 56%, β-гидроксимиристиновой кислоты на 71%, масляной кислоты в 4 раза, цистеинилглицина в 2,2 раза, а также снижение уровня валерьяновой кислоты в 3 раза (табл. 2.13).

Методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) с использованием тест-системы «Колонофлор» была произведена количественная оценка состояния микробиоты толстого кишечника у ЛПА на ЧАЭС. В качестве материала для исследования использовали фекальные образцы. Согласно полученным результатам в фекальных образцах выявлены дисбиотические нарушения микробиоценоза толстого кишечника разной степени выраженности. В 61,7% случаях установлен анаэробный дисбаланс, играющий важную роль в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника неинфекционного характера

(язвенный колит, болезнь Крона) и аутоиммунной патологии. В 18,3% образцов отмечалось снижение общего количества лактобактерий или бифидобактерий на фоне избыточного бактериального роста вследствие усиленного размножения энтеропатогенных форм *E.coli* и/или одного или нескольких представителей патогенных микроорганизмов. Данное состояние может наблюдаться при ферментативной недостаточности, нарушении двигательной активности кишечника, иммунодефицитных состояниях и действии препаратов, влияющих на состав микрофлоры кишечника (антибиотики, стероиды, цитостатики). В диагностически значимых количествах (более  $10^4$ ) были обнаружены (20%) грибы рода *Candida* и условно-патогенные бактерии (*Klebsiella spp*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens*). Микроорганизмы рода *Enterobacter spp*. и *Citrobacter spp*, которые нередко выступают в качестве этиологического фактора гастрита, и энтерита, обнаружены в 61,7% фекальных образцов.

Таблица 2.13

Содержание желчных кислот и метаболитов микробиоты кишечника в плазме крови у контрольной группы с метаболическим синдромом и без метаболического синдрома

Показатель, ед. изм.	Контрольная группа с МС	Контрольная группа без МС	Значимость критерия Фишера, <i>p</i>
	Q <sub>2</sub> [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	Q <sub>2</sub> [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	
β-гидроксимиристиновая кислота, нмоль/л	0,570 [0,342; 0,776]	0,334 [0,188; 0,370]	0,0064
Триметиламин N-оксид, мкг/мл	0,67 [0,49; 1,08]	0,43 [0,39; 0,48]	0,0082
Желчные кислоты, нг/мл			
Холевая	45,90 [25,20; 68,90]	68,25 [22,00; 171,20]	
Дезоксихолевая	123,20 [81,30; 443,40]	126,75 [46,70; 159,40]	
Хенодезоксихолевая	76,50 [48,50; 171,80]	84,65 [42,10; 187,70]	
Урсодезоксихолевая	65,80 [17,60; 96,20]	22,10 [8,20; 44,10]	
Гликохолевая	91,20 [36,20; 114,70]	70,30 [16,70; 174,00]	
Таурохолевая	28,90 [11,50; 98,50]	47,90 [25,80; 116,80]	
Литохолевая	22,10 [15,10; 33,70]	18,80 [6,00; 35,40]	
Короткоцепочечные жирные кислоты			
Уксусная, мг/мл	0,112 [0,052; 0,181]	0,128 [0,099; 0,155]	
Пропионовая, мг/мл	0,027 [0,017; 0,037]	0,011 [0,008; 0,012]	
Масляная, мг/мл	0,012 [0,008; 0,016]	0,003 [0,001; 0,005]	0,0000
Валерьяновая, мкг/мл	0,011 [0,004; 0,017]	0,031 [0,024; 0,040]	0,0000

Бактериологическим методом у ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом в 66,7% случаев были обнаружены нарушения микрофлоры кишечника. Наблюдалось

снижение облигатной аэробной микрофлоры в сочетании с условно-патогенными энтеробактериями, были обнаружены кишечные палочки с гемолитическими свойствами, ассоциации условно-патогенных энтеробактерий, а у ряда пациентов на фоне нормальной микрофлоры обнаруживалось высокое содержание условно-патогенных бактерий.

У обследуемых ЛПА на ЧАЭС выявлялось снижение в плазме крови ниже нижней границы РИ уровня желчных кислот (холевой, гликохолевой, таурохолевой, урсодезоксихолевой, хенодесоксихолевой), а также по сравнению с контрольной группой – снижение холевой и урсодезоксихолевой кислот. При этом у ЛПА на ЧАЭС с МС по сравнению с контрольной группой с МС отмечалось снижение уровня холевой, урсодезоксихолевой и дезоксихолевой кислот, а у ЛПА на ЧАЭС без МС по сравнению с контрольной группой без него обнаруживалось и снижение уровня таурохолевой кислоты.

Выявленное нами снижение уровня желчных кислот указывает на нарушение их синтеза в печени, а также бактериального метаболизма желчных кислот, о чем свидетельствует снижение уровня дезоксихолевой кислоты.

Взаимодействие макро и микроорганизмов осуществляется благодаря метаболической интеграции целого ряда ключевых метаболитов микроорганизмов, что обеспечивает нормальную жизнедеятельность организма человека. В качестве примера можно привести значение ряда короткоцепочечных жирных кислот в обеспечении энергетического и холестерина гомеостаза, иммуномодуляции регуляторных и сигнальных процессов за счет гистамина, адреналина и норадреналина, экспрессию генов цитохромов P450 в микросомах печени, ответственных за детоксикацию ксенобиотиков [Clarke G, et al., 2013; Forsythe P. et al., 2013].

Важнейшие клинические варианты метаболического дисбиоза связаны с нарушением микробного синтеза короткоцепочечных жирных кислот, являющихся лигандами рецепторов жирных кислот (GPR41, GPR43 и GPR109A) и играющих ключевую роль в энергоснабжении эпителия кишечника, способствующих поддержанию барьерной функции кишечника (бутират), служащих субстратами для липогенеза (ацетат) и глюконеогенеза, в том числе кишечного (пропионат, бутират), а также обладающих противоопухолевым действием (бутират, пропионат). Метаболический дисбиоз, связанный с нарушением уровня короткоцепочечных

жирных кислот и вторичных желчных кислот (прежде всего, дезоксихолевой), может иметь патогенетическое значение в развитии хронического воспаления в кишечнике. Нарушения бактериального метаболизма холина и L-карнитина, сопровождающиеся гиперпродукцией триметиламина – прекурсора атерогенного триметиламин-N-оксида (ТМАО), можно охарактеризовать как метаболический дисбиоз, связанный с атерогенезом и повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [Бабенко А.Ю. и соавт., 2020].

В обобщенном виде Ситкин С.И. и соавторы [Ситкин С.И. и соавт., 2013] сформулировали концепцию метаболического дисбиоза в основе которой лежат «изменения метаболических путей микробиоты кишечника под влиянием различных факторов, как внешних – диетических, фармакологических (ксенобиотики, антибиотики и другие противомикробные средства), инфекционных, факторов окружающей среды, так и внутренних – факторов, связанных с микробиотой (условно патогенные виды/патобионты, нарушение кроссфиндинга и конкуренция между микроорганизмами за источники питания и косубстраты, нарушение quorum sensing, нарушение формирования биопленок) и организмом человека (генетические, иммунологические, метаболические, нейровегетативные, моторные/кинетические и др.), приводящие к качественным и количественным изменениям метаболома микробиома и нарушению интеграции микробного метаболизма с метаболизмом человека».

Выявленное нами у ЛПА на ЧАЭС с МС по сравнению с ЛПА на ЧАЭС без него увеличение уровня ТМАО и  $\beta$ -гидроксимиристиновой кислоты в 1,7 раза, пропионовой и масляной кислот почти в 6 раз, а также снижение уровня валерьяновой кислоты в 4 раза подтверждает вышесказанное.

Таким образом, у всех пациентов с МС были обнаружены нарушения микрофлоры кишечника, которые можно охарактеризовать как дисбактериоз 2–3 степени. Диагностическая значимость выявленных изменений микробного состава кишечника, свидетельствующих о нарушении метаболического равновесия, способствует более глубокому пониманию взаимодействия между микробиомом кишечника и организмом пациента и имеет фундаментальное значение для профилактики и улучшения терапии многих заболеваний, включая метаболический синдром и другие проявления сердечно-сосудистых заболеваний.

## 2.3. Маркеры оксидативного стресса, обеспеченность витаминами А и Е, полиненасыщенными жирными кислотами ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС

### 2.3.1. Оксидативный стресс и метаболический синдром

У обследуемых ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом по сравнению с ЛПА на ЧАЭС без него (табл. 2.14) обнаруживалось статистически значимое снижение содержания витамина А на 18% и увеличение концентрации цистеинилглицина в 2,7 раза и восстановленного глутатиона на 71%.

Таблица 2.14

Содержание жирорастворимых витаминов, полиненасыщенных жирных кислот и МДА в плазме крови у ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом и без него

Показатель, ед. изм.	ЛПА с МС	ЛПА без МС	Значимость критерия Фишера, <i>p</i>
	Q <sub>2</sub> [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	Q <sub>2</sub> [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	
Витамин А, мкг/мл	0,55 [0,40;0,64]	0,67 [0,61;0,89]	0,0017
Витамин Е, мкг/мл	7,82 [6,50;9,20]	9,50 [7,30;11,40]	
МДА, нмоль/мл	0,69 [0,42;0,88]	0,45 [0,36;0,83]	
Полиненасыщенные жирные кислоты, мкг/мл			
Эйкозапентаеновая кислота	6,95 [4,43;11,60]	6,80 [5,80;13,00]	
Докозагексаеновая кислота	38,00 [19,80;62,80]	53,20 [28,20;69,40]	
α-линоленовая кислота	5,00[3,50;8,00]	6,00 [4,10;7,60]	
Омега-3 индекс,%	3,6[2,8;4,8]	5,1 [3,5;5,7]	
Арахидоновая кислота	83,75 [58,70;110,60]	105,80 [74,60;113,10]	
Линолевая кислота	92,60 [61,10;137,80]	113,10 [85,90;229,90]	
Аминотиолы, мкг/мл			
Глутатион восстановленный	0,75 [0,53;0,94]	0,44 [0,39;0,51]	0,0079
Гомоцистеин	0,372 [0,192;0,775]	0,361 [0,122;0,586]	
Цистеин	9,50 [4,32;17,19]	9,19 [4,43;14,47]	
Цистеинилглицин	3,52 [1,13;4,85]	1,32 [0,96;1,49]	0,0407

При сравнении исследуемых показателей у ЛПА на ЧАЭС и контрольной группой с метаболическим синдромом обнаруживалось статистически значимое снижение концентрации витамина А на 18%, МДА на 27% и омега-3 индекса на 31% (табл. 2.3.2).

У ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом по сравнению с контрольной группой отмечалась статистически значимое увеличение концентрации гомоцистеина в 3,3 раза и тенденция к увеличению цистеина и цистеинилглицина в 2 раза (табл. 2.15).

Таблица 2.15

Содержание жирорастворимых витаминов, полиненасыщенных жирных кислот и МДА в плазме крови у ЛПА на ЧАЭС и лиц контрольной группы с метаболическим синдромом

Показатель, ед. изм.	ЛПА с МС	Контрольная группа с МС	Значимость критерия Фишера, <i>p</i>
	Q <sub>2</sub> [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	Q <sub>2</sub> [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	
Витамин А, мкг/мл	0,55 [0,40;0,64]	0,67 [0,52;0,75]	0,0189
Витамин Е, мкг/мл	7,82 [6,50;9,20]	8,50 [7,20;10,00]	
МДА, нмоль/мл	0,69 [0,42;0,88]	0,94 [0,65;1,05]	0,0082
Полиненасыщенные жирные кислоты, мкг/мл			
Эйкозапентаеновая кислота	6,95 [4,43;11,60]	7,10 [4,20;14,30]	
Докозагексаеновая кислота	38,00 [19,80;62,80]	27,50 [17,40;57,10]	
α-линоленовая кислота	5,00 [3,50–8,00]	4,60 [3,20;5,60]	
Омега-3 индекс, %	3,6 [2,8;4,8]	5,2 [3,2;5,9]	0,0352
Арахидоновая кислота	83,75 [58,70;110,60]	61,70 [44,30;92,90]	
Линолевая кислота	92,60 [61,10;137,80]	71,70 [45,10;99,40]	
Аминотиолы, мкг/мл			
Глутатион восстановленный	0,75 [0,53;0,94]	0,63 [0,54;0,78]	
Гомоцистеин	0,372 [0,192;0,775]	0,112 [0,085;0,371]	0,0283
Цистеин	9,5 [04,32;17,19]	4,64 [2,74;8,67]	
Цистеинилглицин	3,52 [1,13;4,85]	1,93 [0,38;4,51]	

При сравнении исследуемых показателей у ЛПА на ЧАЭС и контрольной группой без метаболического синдрома наблюдалась статистически значимое увеличение концентрации витамина А на 22%, эйкозапентаеновой кислоты на 70% и снижение уровня МДА в 2 раза (табл. 2.3.3). Обращает на себя внимание увеличение уровня арахидоновой кислоты у ЛПА на ЧАЭС в 2 раза, однако из-за небольшой выборки, полученные данные были статистически не значимые.

У ЛПА на ЧАЭС без метаболического синдрома по сравнению с контрольной группой отмечалось статистически значимое увеличение концентрации цистеина в 5,7 раз и гомоцистеина в 2,7 раза, на фоне снижения уровня восстановленного глутатиона на 32% (табл. 2.16).

У лиц контрольной группы с метаболическим синдромом по сравнению с группой лиц без метаболического синдрома выявлялась статистически значимое увеличение уровня витамина А на 22%, эйкозапентаеновой кислоты на 78% и цистеинилглицина в 2,2 раза (табл. 2.17).

Так, у обследуемых ЛПА на ЧАЭС и группы контроля выявлялось снижение уровня α-линоленовой (омега-3) и линолевой кислот (омега-6) ниже нижней

границы референсного интервала, что указывает либо на недостаточное поступление незаменимой линолевой кислоты с пищей (растительные масла, животные жиры, мясо, молочные продукты) либо на их замещение жирными кислотами омега-3 при их избыточном поступлении с пищей или назначением соответствующих препаратов, содержащих омега-3.

Таблица 2.16

Содержание жирорастворимых витаминов, полиненасыщенных жирных кислот и МДА в плазме крови у ЛПА на ЧАЭС и лиц контрольной группы без метаболического синдрома

Показатель, ед. изм.	ЛПА без МС	Контрольная группа без МС	Значимость критерия Фишера, <i>p</i>
	Q <sub>2</sub> [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	Q <sub>2</sub> [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	
Витамин А, мкг/мл	0,67 [0,61;0,89]	0,55[0,39;0,62]	0,0114
Витамин Е, мкг/мл	9,50 [7,30;1,40]	8,31 [6,67;10,00]	
МДА, нмоль/мл	0,45 [0,36;0,83]	0,88 [0,73;1,25]	0,0280
Полиненасыщенные жирные кислоты, мкг/мл			
Эйкозапентаеновая кислота	6,80 [5,80;13,00]	4,00 [2,30;6,30]	0,0221
Докозагексаеновая кислота	53,20 [28,20;69,40]	27,95 [18,50;45,85]	
α-линоленовая кислота	6,00 [4,10;7,60]	5,90 [4,05;7,40]	
Омега-3 индекс, %	5,1 [3,5;5,7]	2,8 [2,7;4,3]	
Арахидоновая кислота	105,80 [74,60;113,10]	48,95 [43,30;106,98]	
Линолевая кислота	113,10 [85,90;229,90]	139,10 [56,30;237,65]	
Аминотиолы, мкг/мл			
Глутатион восстановленный	0,44 [0,39;0,51]	0,65 [0,49;0,69]	0,0409
Гомоцистеин	0,361 [0,122;0,586]	0,136 [0,054;0,188]	0,0211
Цистеин	9,19 [4,43;14,47]	1,61 [0,71;4,52]	0,0223
Цистеинилглицин	1,32 [0,96;1,49]	0,86 [0,27;1,21]	

Данные препараты входят в перечень средств лечения метаболического синдрома. Омега-3 частично замещают омега-6 в мембранах почти всех клеток органов и тканей и соотношение омега-3/омега-6 в мембранах клеток и органов сдвигается в сторону увеличения омега-3. При этом у ЛПА на ЧАЭС по сравнению с группой контроля было выявлено увеличение уровня арахидоновой кислоты (омега-6).

В тоже время у обследуемых ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом по сравнению с контрольной группой с метаболическим синдромом обнаруживалось снижение Омега-3 индекса на 31% за счет увеличения уровня докозагексаеновой кислоты, что уменьшало прогноз риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.



У ЛПА на ЧАЭС без метаболического синдрома по сравнению с контрольной группой без метаболического синдрома обнаруживалось увеличения уровня эйкозапентаеновой кислоты (омега-3).

Таблица 2.17

Содержание жирорастворимых витаминов, полиненасыщенных жирных кислот и МДА в плазме крови у лиц контрольной группы с метаболическим синдромом и без него

Показатель, ед. изм.	Контрольная группа с МС	Контрольная группа без МС	Значимость критерия Фишера, <i>p</i>
	Q <sub>2</sub> [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	Q <sub>2</sub> [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	
Витамин А, мкг/мл	0,67 [0,52;0,75]	0,55 [0,39;0,62]	0,0349
Витамин Е, мкг/мл	8,50 [7,20;10,0]	8,31 [6,67;10,00]	
МДА, нмоль/мл	0,94 [0,65;1,05]	0,88 [0,73;1,25]	
Полиненасыщенные жирные кислоты, мкг/мл			
Эйкозапентаеновая кислота	7,10 [4,20;14,30]	4,00 [2,30;6,30]	0,0498
Докозагексаеновая кислота	27,50 [17,40;57,10]	27,95 [18,50;45,85]	
α-линоленовая кислота	4,60 [3,20;5,60]	5,90 [4,05;7,40]	
Омега-3 индекс, %	5,2 [3,2;5,9]	2,8 [2,7;4,3]	
Арахидоновая кислота	61,70 [44,30;92,90]	48,95 [43,3;106,98]	
Линолевая кислота	71,70 [45,10;99,40]	139,10 [56,30;237,65]	
Аминотиолы, мкг/мл			
Глутатион восстановленный	0,63 [0,54;0,78]	0,65 [0,49;0,69]	
Гомоцистеин	1,112 [0,085;0,371]	0,136 [0,054;0,188]	
Цистеин	4,64 [2,74;8,67]	1,61 [0,71;4,52]	
Цистеинилглицин	1,93 [0,38;4,51]	0,86 [0,27;1,21]	0,0301

Основными функциями ПНЖК в организме человека являются участие в формировании фосфолипидов биологических мембран всех органов и тканей (головного мозга, кардиомиоцитов, тромбоцитов и др.), и синтез тканевых гормонов – эйкозаноидов: простаглицлинов, простаглицлинов, лейкотриенов и тромбоксанов. Эти вещества играют активную роль в регуляции функций многих систем организма, особенно сердечно-сосудистой. Функциональные свойства эйкозаноидов, синтезируемых из омега-3 ПНЖК и омега-6 ПНЖК, противоположны. Образуемые из омега-3 ПНЖК эйкозаноиды оказывают вазодилатирующий (простаглицлин 3), антиагрегационный (тромбоксан 3) и противовоспалительный (лейкотриен 5 серии) эффекты. Синтезируемые из омега-6 ПНЖК простаглицлин 2 вызывает вазоконстрикцию, тромбоксан 2 активирует

процессы агрегации тромбоцитов, а лейкотриен 4 потенцирует процессы воспаления [Драпкина О.М. и соавт., 2015].

Омега-3 ПНЖК нормализуют липидный спектр крови – снижают уровень триглицеридов на 25–30%, общего холестерина на 8–12%, липопротеидов очень низкой плотности – на 11–18%, липопротеидов низкой плотности – на 10–15%, повышают уровень липопротеидов высокой плотности до 10% [Harris W.S., 1997]. Эти эффекты обусловлены тем, что под воздействием омега-3 происходит снижение синтеза триглицеридов в печени, повышение скорости удаления липопротеидов очень низкой плотности печенью и периферическими тканями, увеличение экскреции продуктов катаболизма холестерина вместе с желчными кислотами. Следует отметить, что при достаточном содержании в рационе омега-3 конкурентно замещают арахидоновую кислоту (омега-6) в фосфолипидах клеточных мембран. Это, в свою очередь, обуславливает такие положительные эффекты омега-3, как антиаритмический (предотвращение жизнеугрожающих аритмий и внезапной смерти) и антитромботический (улучшение антиагрегационных свойств эритроцитов и тромбоцитов) [Драпкина О.М. и соавт., 2015; Reiffel J.A. et al., 2006].

Для здорового организма наиболее важным является поддержание высокого тонуса мускулатуры, сохранение целостности сосудов, предотвращение кровоточивости от мелких бытовых травм. Поэтому необходим синтез метаболитов, обладающих бронхо- и сосудосуживающими свойствами, а также индукторов агрегации форменных элементов крови, тогда как продуктов, обладающих противовоспалительными свойствами в общем объеме синтезирующихся веществ требуется относительно немного. Подобным требованиям соответствуют метаболиты омега-6 кислоты – арахидоновой кислоты, которая и является основным компонентом фосфолипидного бислоя клеточных мембран жителей не-прибрежных районов. В условиях болезни человеку более выгодны метаболиты омега-3 эйкозапентаеновой кислоты, обладающие спазмолитическими, противовоспалительными и ингибирующими агрегацию тромбоцитов свойствами [Rosenberg I.H., 2002; Simopoulos A.P., 2002; Simopoulos A.P., 2006; Simopoulos A.P., 2008; Takeuchi H. et al., 2008; Song C. et al., 2003].

Уменьшение содержания в плазме крови витамина А у обследуемых ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом по сравнению с ЛПА на ЧАЭС без метаболического синдрома и по сравнению с группой контроля с метаболическим синдромом, по нашему мнению, может быть связано с его участием в ингибировании повышенного уровня свободных радикалов. О чем свидетельствует снижение концентрации МДА у всей группы ЛПА на ЧАЭС по сравнению с контролем, у ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом по сравнению с контрольной группой с метаболическим синдромом и у ЛПА на ЧАЭС без метаболического синдрома по сравнению с контрольной группой без него.

Повышение концентрации прооксиданта гомоцистеина и антиоксидантов цистеина и цистеинилглицина у обследуемых ЛПА на ЧАЭС по сравнению с контрольной группой в 3 раза указывает на развитие у них оксидативного стресса. При этом у ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом по сравнению с ЛПА на ЧАЭС без него выявлялось увеличение концентрации цистеинилглицина почти в 3 раза, вследствие увеличения уровня восстановленного глутатиона на 71%, что указывает на напряжение антиоксидантной системы организма. У ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом по сравнению с контрольной группой с метаболическим синдромом отмечалась увеличение концентрации гомоцистеина в 3 раза и тенденция к увеличению таких антиоксидантов как цистеина и цистеинилглицина в 2 раза.

Полученные данные о концентрациях восстановленной фракции аминотиолов (гомоцистеин, цистеин и цистеинилглицин) у ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом указывают на развитие у них оксидативного стресса, а также на недостаточность или умеренный дефицит витаминов В<sub>9</sub> и В<sub>12</sub> [Selhub J. et al., 1993].

### **2.3.2. Биоэлементный статус и метаболический синдром**

О содержании жизненно важных и токсических веществ в организме ЛПА на ЧАЭС судили по анализу их уровня в пробах волос.

Анализ содержания в организме ЛПА на ЧАЭС жизненно важных химических элементов позволил сделать вывод о том, что у данной группы обследованных отмечается разной степени выраженности дефицит ряда жизненно необходимых элементов в зависимости от наличия или отсутствия метаболического синдрома (рис. 2.8).

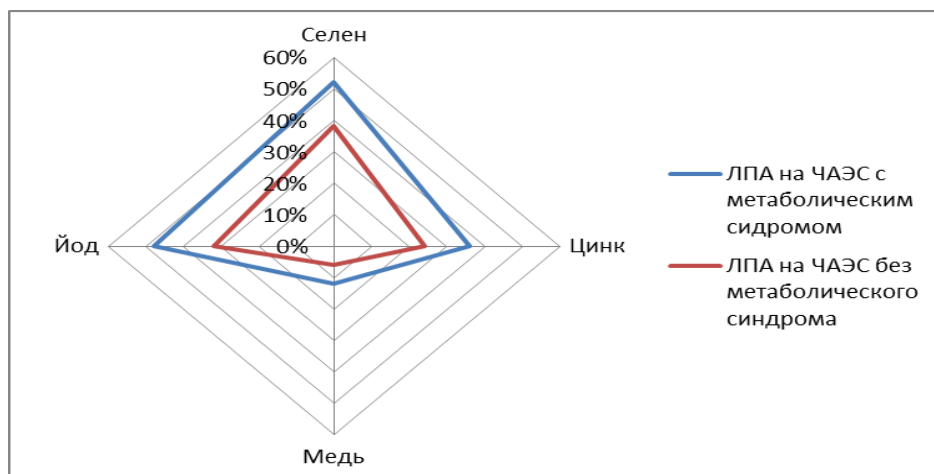


Рис. 2.8. Доля лиц с дефицитом жизненно важных химических элементов в обследованных группах ЛПА

Среди ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом доля лиц со сниженным уровнем концентрации селена составляла 45%, что статистически значимо выше, чем в группе без метаболического синдрома (28%) ( $p < 0.05$ ). Этот химический элемент в составе металлолигандов стимулирует обмен веществ, входит в состав основных антиоксидантных соединений, интенсивно защищает организм от вредных соединений, участвует в нормальном иммунном ответе.

У ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом дефицит цинка выявлен в 37% случаев, в то время как у остальных ЛПА на ЧАЭС – только в 27%. Как известно, цинк присутствует во всех органах и тканях, от него зависит стабилизация клеточных мембран, он участвует в синтезе белка, дифференцировки клеток, формировании Т-клеточного иммунного ответа и определяет эффективность противоопухолевого ответа, способствует регенерации кожи, синтезу половых гормонов, всасыванию витамина Е. При недостатке цинка активно усваивается кадмий [Hasegawa S. et al., 2008].

Сниженный уровень меди отмечен у 8% обследованных ЛПА на ЧАЭС, при этом в группе с метаболическим синдромом доля лиц с пониженным уровнем концентрации меди достигала 13%. Как жизненно важный элемент медь входит в состав многих витаминов, гормонов, ферментов, участвует в обмене веществ и тканевом дыхании, формировании костей, сухожилий, образовании коллагена, торможении распада гликогена в печени, усвоении железа [Скальный А.В., 2004; Кудрин А. В., 2007; Оберлис Д. и соавт., 2008].

В группе ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом йод дефицитное состояние отмечено в 49% случаев. В группе сравнения этот показатель

значительно меньше. Учитывая, что йод регулирует скорость биохимических реакций, обмена энергии, определяет температуру тела, участвует в регуляции белкового, жирового, водно-электролитного и витаминного обменов, его роль в жизнедеятельности человека крайне важна [Скальный А.В., 2004; Кудрин А. В., 2007; Оберлис Д. и соавт., 2008].

Ряд показателей обеспеченности организма ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС эссенциальными химическими биоэлементами не имел различий в группах с метаболическим синдромом и без него. Это концентрация магния (дефицит у 37% обследованных) и кальция (дефицит у 40% обследованных). Магний – важнейший внутриклеточный элемент, участвует в синтезе белка и нуклеиновых кислот, обмене белков, жиров и углеводов, утилизации энергии, уменьшает возбудимость нейронов и замедляет нейромышечную передачу. Кальций участвует в регуляции внутриклеточных процессов, определяет проницаемость мембран, характер нервной проводимости и мышечных сокращений, вносит вклад в стабилизацию сердечной деятельности, играет важную роль в процессах свертывания крови. Основная роль кальция – организация целостной скелетной системы [Скальный А.В., 2004; Кудрин А. В., 2007; Оберлис Д. и соавт., 2008].

Анализ содержания токсических веществ у ЛПА на ЧАЭС не выявил различий в группах сравнения, в 4% случаев отмечено превышение референтного значения по свинцу и в 9% – по кадмию.

В таблице 2.18 представлены результаты определения концентрации химических элементов в волосах ЛПА и лиц контрольной группы, у которых диагностирован МС. Как следует из представленных данных, показатель содержания цинка достоверно ниже у ЛПА на ЧАЭС. Также отмечались достоверные отличия по накоплению свинца и кадмия, который в группе ЛПА на ЧАЭС выше, чем в группе сравнения.

Проведённое исследование биоэлементного статуса ЛПА на ЧАЭС, проживающих на территории Санкт-Петербурга и Ленинградской области выявило отличия в подгруппе с МС. У пациентов с диагнозом МС наблюдался более выраженный дефицит селена, цинка, меди и йода. При сравнении показателей биоэлементного статуса группы ЛПА на ЧАЭС с наличием МС с показателями

контрольной группы (пациенты сопоставимые по полу и возрасту с диагнозом МС, не участвующие в ликвидации аварии на ЧАЭС), в группе ЛПА на ЧАЭС отмечалось статистически значимое снижение уровня цинка в организме и накопление кадмия и свинца.

Таблица 2.18

Содержание химических элементов в пробах волос у ЛПА на ЧАЭС и в контрольной группе с диагнозом метаболический синдром

Элементы, мкг/г	Контрольная группа	ЛПА на ЧАЭС
	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]
Алюминий	20,0800 [8,9900; 24,4400]	12,4600 [8,8850; 15,7950]
Мышьяк	0,0315 [0,0160; 0,0450]	0,0455 [0,0230; 0,0610]
Бериллий	0,0000 [0,0000; 0,0010]	0,0000 [0,0000; 0,0000]
Кадмий *	0,0400 [0,0200; 0,0500]	0,0600 [0,0500; 0,1300]
Медь	9,1500 [7,6700; 14,9800]	8,5500 [5,9950; 9,5900]
Железо	38,4150 [36,5700; 45,6000]	24,1000 [13,7250; 29,1000]
Германий	0,1005 [0,0830; 0,1250]	0,0850 [0,0740; 0,0940]
Ртуть	0,0375 [0,000; 0,0880]	0,0275 [0,0000; 0,0670]
Йод	0,0850 [0,0700; 0,3000]	0,0800 [0,0585; 0,1910]
Магний	52,8750 [36,4100; 82,8900]	32,5150 [21,0300; 53,1500]
Никель	1,4450 [0,7400; 1,9800]	0,8500 [0,6350; 1,3500]
Свинец *	0,3200 [0,2500; 1,0400]	1,5400 [0,7900; 2,9150]
Селен	0,5050 [0,1600; 0,6900]	0,5150 [0,2500; 0,6500]
Кремний	249,6500 [203,2000; 438,5000]	247,1500 [215,5500; 293,1000]
Олово	0,3950 [0,2900; 0,5700]	0,4400 [0,2400; 1,0650]
Стронций	1,0750 [0,6300; 2,5000]	1,8900 [0,8550; 2,4450]
Цинк *	91,5300 [70,9300; 120,4900]	77,0800 [66,6000; 83,6200]
Кальций	361,3250 [272,9100; 625,9900]	328,1500 [267,4000; 434,3000]

\* –  $p < 0,05$  по U-критерию Манна-Уитни

Известно, что свинец накапливается преимущественно в митохондриях, что сопровождается их деструкцией и выраженными нарушениями клеточного дыхания. Токсическое действие свинца, во многом, обусловлено способностью образовывать связи с большим количеством анион-лигандов. Связывание ангидридов со свинцом приводит к угнетению активности ферментов. Таким образом, свинец является ядом политропного действия. Токсический эффект кадмия связан со способностью данного металла замещать цинк в составе ферментов, что приводит к генотоксическим и канцеротоксическим эффектам. Он так же поражает центральную нервную систему и почки, нарушает фосфорно-кальциевый обмен [Ильинских Е.Н. и соавт., 2003; Valko M. et. al., 2005].

Полученные данные указывают на необходимость учёта изменений биоэлементного статуса пациентов для прогнозирования возможного риска формирования метаболического синдрома и коррекции выявленных его нарушений.

#### 2.4. Характеристика метаболических нарушений по результатам биохимического исследования и анализу гормональных показателей

Оценка состояния метаболизма была проведена при обследовании ЛПА на ЧАЭС по следующим показателям: определение триацилглицеридов, общего холестерина, холестерина ЛПВП, ЛПНП и ЛПОНП, глюкозы, инсулина. Определение концентрации адипокинов – лептина, адипонектина и РАІ-1, грелина и 6-SOMT проводили методом твердофазного ИФА.

О серьезных нарушениях обмена глюкозы можно судить по гипергликемии, которая выявляется более, чем у 50% ЛПА. Причиной гипергликемии может быть формирование ИР, наличие которой выявляется по значению индекса НОМА более 2,2. Для его расчета необходимо определение содержания инсулина. У большинства ЛПА даже без МС развивается ИР, которая создает основу для метаболического дисбаланса и может выступать в качестве фактора риска СД.

Наиболее высокие значения глюкозы в сыворотке крови были определены в группе ЛПА с МС (таблица 2.19). Также группу ЛПА с МС отличал более высокий уровень инсулина и индекса НОМА, свидетельствующего о развитии инсулинорезистентности. Различий с группой контроля по параметрам обмена глюкозы выявлено не было.

Таблица 2.19

Параметры обмена глюкозы в группах ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и контроля, Q<sub>2</sub>(Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>)

Показатель, референтный интервал	ЛПА		Группа контроля	
	МС есть	МС нет	МС есть	МС нет
Глюкоза, 3,5–5,8 ммоль/л	6,3 [5,4; 7,5]	5,2 [4,8; 5,4]*	5,8 [5,3; 6,7]	5,6 [5,0; 6,3]
Инсулин, 6,0–29,0 мМЕ/л	12,7[6,5; 22,1]	5,2 [3,0; 8,2]*	12,7[9,7; 28,8]	15,0[5,2; 18,2]
Индекс НОМА, < 2,2	3,9 [2,0; 6,6]	1,2 [0,6; 2,3]*	3,5 [2,3; 9,7]	3,5 [2,0; 5,1]

Примечание: ЛПА – ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС; МС – метаболический синдром; \*– статистически значимые различия между группами ЛПА.

В патогенезе ИР существенная роль отводится метаболизму жировой ткани с повышенной секрецией адипокинов. При этом, лептин и резистин снижают чувствительность тканей к инсулину, а адипонектин повышает. Еще один белок причастен к возникновению ИР – это грелин, гастроинтестинальный гормон – регулятор энергетического гомеостаза. Показана возможность синтеза грелина кардиомиоцитами, в которых он проявляет защитные свойства, подавляя апоптоз кардиомиоцитов и клеток эндотелия. Известна и роль грелина в метаболизме инсулина, которая заключается во влиянии на синтез и секрецию инсулина [Barazzoni R. et al., 2007]. По данным исследования адипокинов можно сделать заключение о большой распространенности лептинемии у ЛПА, свидетельствующей о развитии лептинорезистентности, лежащей в основе формирования МС.

Признаком метаболического дисбаланса является снижение соотношения адипонектин/лептин (< 2) более, чем у 50% ЛПА и очень низкий уровень грелина (менее 60,0 пг/мл), что соответствует глубоким метаболическим сдвигам. Закономерно, что наиболее ярко эти изменения проявляются в группе ЛПА с МС и выраженными признаками инсулинорезистентности (индекс НОМА).

Важным признаком существенных сдвигов метаболизма может служить снижение содержания тестостерона в группе ЛПА с МС на фоне существенного дисбаланса адипокинов – метаболитов жировой ткани (табл. 2.20).

Таблица 2.20

Маркеры метаболического синдрома в группах ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и контроля, Q<sub>2</sub>(Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>)

Показатель, референтный интервал	ЛПА		Группа контроля	
	МС есть	МС нет	МС есть	МС нет
Лептин, 2,0–5,6 нг/мл	9,9 [5,0; 20,7]	4,6 [2,9; 8,7]*	9,6 [6,7; 13,0]	5,7 [3,5; 16,0]
Адипонектин, 5,6–13,4 мг/мл	8,9[6,2; 12,9]	12,5 [9,1; 16,0]*	11,8[9,8; 14,4]	6,2[3,5; 7,7]
Адипонектин/ лептин	1,0[0,4; 2,5]	2,5[1,2;4,0]	-	0,76 [0,39; 1,35]
Грелин, пг/мл	45,2 [22,8; 182]	232 [105; 546]*	-	18,0 [13,2;19,3]
Тестостерон, 7–28 нмоль/л	9,9 [7,8; 12,7]	12,2 [9,6;15,5]	11,5 [6,8; 13,8]	9,5 [8,5; 11,8]

Примечание: ЛПА – ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС; МС – метаболический синдром; \*– статистически значимые различия между группами ЛПА.



Медиана значений концентрации ГСПГ в группе с МС была ниже, чем в группе ЛПА без МС, что можно объяснить компенсаторными механизмами адаптации в условиях андрогенного дефицита.

Обнаруженные в нашем исследовании тенденции и достоверные изменения уровней параметров полового статуса, в том числе стероидсвязывающего белка (табл. 2.21), в обследованных группах совпадают с данными ряда авторов.

Таблица 2.21

Лабораторные параметры полового и тиреоидного статуса  
у ЛПА на ЧАЭС, (n=103)

Показатель	МС				p <
	Есть		Нет		
	M±m	Me[q25;q75 ]	M±m	Me[q25;q75 ]	
T <sub>3</sub> общий	1,15±0,03	1,16 [1,05; 1,24]	1,25±0,03	1,27 [1,18; 1,35]	0,05
T <sub>4</sub> св	13,35± 0,4	13,0 [11,88;14,3]	12,8±0,37	12,3 [11,8;13,8]	
ТТГ	1,84±0,22	1,55 [0,98;2,17]	1,7±0,16	1,61 [1,12;2,14]	
Тестостерон	9,02±0,69	8,7 [7,1; 10,8]	13,26±0,64	13,5 [11,05; 15,65]	0,05
Эстрадиол	185,2±11,74	199 [146; 231,5]	172,68±15,78	149 [117; 236]	
ДГАЭС	2,0±0,16	2,0 [1,6; 2,6]	3,09±0,37	3,2 [1,7; 3,6]	0,05
Кортизол утро	312,6±17,7	318,7 [243;357,5]	311±25,1	305,7 [228,1;353,7]	
Кортизол вечер	120,6±8,83	119, 2 [77,5; 164,6]	156,7±16,0	143,9 [98,2; 199,4]	
ДГАЭС/ кортизол	0,88±0,1	0,78 [0,49; 1,21]	1,02±0,17	0,89 [0,55; 1,21]	
T/E <sub>2</sub>	5,39±0,58	4,64 [3,46; 6,1]	8,57±0,87	7,61[6,21; 10,1]	0,01
ГСПГ	35,02± 3,05	33,8 [24,8;43,18]	46,64± 3,33	40,5 [34,7;50,5]	
Индекс НОМА	3,74 ±0,51	80,0 [80,0; 90,0]	1,41± 0,19	1,18 [0,78; 1,65]	0,000

Так, Гончаров Н.П. и соавт. (2007) считают, что уровень тестостерона с возрастом не изменяется существенно, в то время как сочетание пожилого возраста и хронических заболеваний сопровождается значимым снижением концентрации гормона. Авторами высказывается точка зрения о необходимости включить исследование уровня тестостерона в перечень диагностических критериев МС не только с целью повышения надежности распознавания МС среди пациентов с ожирением, но и учитывая клиническую перспективу заместительной терапии андрогенного дефицита.

Однако различия в величине индекса тестостерон/эстрадиол (Т/Е<sub>2</sub>) между группами оказались более значительными, что может быть обусловлено тенденцией

к повышению концентрации эстрадиола у ЛПА с МС, которая не достигла уровня достоверности при сравнении групп, однако оказала существенное влияние на величину индекса тестостерон/эстрадиол.

Уровни ТТГ, Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub> св. в обеих группах были сопоставимы и соответствовали референтным значениям, свидетельствуя об отсутствии патологии щитовидной железы у обследованных пациентов. В то же время, значения концентраций Т<sub>3</sub> в группе ЛПА с МС были ниже, что согласуется с данными опубликованных исследований о роли Т<sub>3</sub> в процессах адаптации и формирования стресс-индуцированной соматической патологии. Выявленный факт обуславливает целесообразность включения данного показателя функции щитовидной железы в алгоритм клинико-лабораторного обследования ЛПА. В многочисленных исследованиях также показана высокая распространенность снижения уровня Т<sub>3</sub> на фоне соматической патологии, ассоциированной с МС, в том числе – ИБС. Ряд исследователей считают, что заместительная терапия трийодтиронином может способствовать предотвращению микрососудистых потерь, замедлять патологическую гипертрофию миокарда, улучшать ионотропную функцию и перфузию миокарда. Кичигиным В.А. и соавт. (2012) установлена положительная корреляция между уровнем Т<sub>3</sub> и ДГЭАС – адаптационным андрогеном, а также выявлены более низкие значения Т<sub>3</sub> у пациентов с МС по сравнению с группой сравнения.

Развитие метаболического дисбаланса тесно связано с рассогласованием биологических ритмов, которое реализуется в нарушении сна и десинхронозе физиологических функций организма. Основным регулятором синхронизации метаболических реакций служит гормон эпифиза мелатонин. Процесс синтеза и секреции мелатонина имеет четкий циркадианный ритм с максимумом в ночное время, и зависит от освещенности. Наши исследования по исследованию экскреции метаболита мелатонина 6-COMT с мочой свидетельствуют о рассогласовании биологических ритмов у ЛПА с сердечно-сосудистой патологией, что проявляется в существенном снижении ночной продукции мелатонина, увеличению его вечерней экскреции в сочетании с возрастанием вечерней концентрации кортизола и высоким уровнем адипокинов. Использование определения 6-COMT в образце суточной мочи методом ИФА мало пригодно для клинической практики ввиду больших

колебаний показателей. Наиболее информативным оказалось определение доли вечерней и ночной продукции 6-COMT в его суточной продукции. Так, для вечерней экскреции более 5% может оцениваться как признак развития десинхроноза и метаболического дисбаланса у ЛПА с сердечно-сосудистой патологией. В связи с трудностью сбора образцов суточной мочи и высокой стоимостью исследования был проведен анализ информативности определения 6-COMT в порции утренней мочи с расчетом на креатинин (Cr). Значение экскреции 6-COMT менее 67,0 мкг/мг Cr позволяет судить о развитии десинхроноза.

Патология сосудов тесно связана с атеросклерозом, в основе формирования которого лежит дислипидемия. К атерогенным сдвигам липидного обмена относят возрастание содержания общего холестерина и холестерина ЛПНП и триглицеридов, снижение уровня холестерина ЛПВП. Интегральным показателем дислипидемии является КА, повышение которого отмечено у 50% ЛПА. В целом выраженность дислипидемии у ЛПА в последние годы небольшая вследствие активного приема статинов. ЛПА с МС отличается повышенный уровень триглицеридов, выступающих в качестве самостоятельного атерогенного фактора. Следует обращать внимание на содержание триглицеридов более 1,7 ммоль/л, хотя верхний предел референтного интервала – 2,28 ммоль/л. Несмотря на современные возможности терапии риск атеросклероза, а значит и сердечно-сосудистой патологии, остается очень высоким.

В группе контроля выявлялось такое же направление изменений (таблица 2.22).

Высокими атерогенными свойствами обладает особый липопротеин – ЛП(a). К сожалению, в широкой лабораторной практике этот показатель почти не используется, так как считается, что его повышение может быть генетически обусловлено и встречается редко.

Также формирование атеросклероза может быть связано с нарушением обмена апобелков липопротеидов – апоА и апоВ, содержание которых при сосудистой патологии у ЛПА мы определяли в предыдущие годы. Заметными оказались изменения в содержании и соотношении апобелков липопротеидов. Если уровень апоА, белка ЛПВП, был у всех обследованных ЛПА в пределах нормальных величин, то апоВ, белок ЛПНП и ЛПОНП, уровень которого рассматривается как самостоятельный фактор риска атеросклероза, имел повышенные значения у 68%

ЛПА. Вследствие этого отношение apoA к apoB у большинства пациентов было ниже 1,5. Содержание apoB не во всех случаях сопровождалось достоверным увеличением содержания в сыворотке ЛПА ЛПНП и ЛПОНП – основных apoB содержащих липопротеидов. Возможно, что увеличение уровня данного показателя обусловлено липопротеидами промежуточной плотности, ремнантами ЛПОНП или патологическими формами липопротеидов, образование которых формирует дополнительные пути развития атеросклероза сосудов.

Таблица 2.22

Параметры обмена липидов в группах ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и контроля, Q<sub>2</sub>(Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>)

Показатель, референтный интервал	ЛПА		Группа контроля	
	МС есть	МС нет	МС есть	МС нет
Холестерин общий, 3,3–5,7 ммоль/л	4,7 [3,9; 6,4]	5,6 [5,1; 6,2]*	5,1 [4,4; 5,6]	6,1 [5,6; 6,4]
Триглицериды, 0,6–1,7 ммоль/л	1,5[0,98; 2,58]	1,1 [0,74; 1,41]*	1,66[1,03; 2,5]	2,51 [2,28; 4,35]^
Холестерин ЛПВП, 1,03–2,0	1,11[0,98; 1,34]	1,48[1,27;1,78]*	1,29 [1,06; 1,44]	1,22 [1,13; 1,38]
Холестерин ЛПНП, 1,0–2,5	2,54 [1,97; 3,02]	3,5 [2,86; 4,14]*	2,95 [2,45; 3,45]	3,44 [2,95;3,72]
Коэффициент атерогенности, < 3	3,0 [2,3; 3,5]	2,6 [2,4; 3,5]	3,1 [2,6; 3,4]	4,0 [3,8; 4,0] ^

Примечание: ЛПА – ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС; МС – метаболический синдром; \*– статистически значимые различия между группами ЛПА; ^ – статистически значимые различия между группами ЛПА и контроля без МС.

Наряду с нарушением липидного обмена в атеросклеротическом поражении сосудов большую роль играют расстройства системы гемостаза, которые могут иметь и самостоятельное значение для развития сосудистой патологии как факторы, способствующие уменьшению кровотока вследствие увеличения вязкости крови и образования тромбов.

Параметры тромбоцитарного гемостаза у ЛПА в среднем резко не отличаются от нормы. Анализ распределения значений показал, что более 50% ЛПА имели те или иные нарушения агрегации тромбоцитов. Чаще всего регистрируется повышенная спонтанная агрегация тромбоцитов, что указывает на наличие в кровотоке активных тромбоцитов, способных к тромбообразованию. У 43% пациентов отмечается повышенная агрегация на низкие концентрации индукторов

агрегации, и более чем у 60% – повышенная агрегация на коллаген, что косвенно указывает на повреждение сосудистого эндотелия.

Трудности выявления признаков активации тромбоцитов связаны с широким распространением антиагрегантной терапии у ЛПА. В связи с этим оценка функции тромбоцитов необходима при определении адекватности используемой терапии, так как существует такое явление как аспиринорезистентность и возможен длительный прием аспирина без угнетения функции тромбоцитов.

Если роль тромбоцитарного звена системы гемостаза в реализации тромбогенного потенциала крови при сосудистой патологии хорошо известна, то участие факторов плазменного гемостаза в механизмах тромботических осложнений не очевидна.

По современным представлениям в основе формирования состояния «тромботической готовности» лежит развитие синдрома гиперкоагуляции, диагностика которого затруднена вследствие малой информативности скрининговых тестов – протромбиновое время, АПТВ, тромбиновое время, которые обычно используются для оценки риска кровотечения.

С появлением в лабораторной практике интегральных методов оценки плазменного гемостаза стало возможным оценивать гиперкоагуляционный потенциал плазмы крови.

Интегральная оценка параметров плазменного гемостаза методом «Тромбодинамика» в группе ЛПА демонстрирует существенное увеличение скорости образования фибринового сгустка и формирование спонтанных сгустков в измерительной ячейке на удалении от активатора свертывания. Более, чем у половины ЛПА обнаружены повышенные уровни фибриногена, FVIII, D-димера и FW, что также указывает на высокий гиперкоагуляционный потенциал плазмы крови, а также и на дисфункцию эндотелия. Возрастание уровней маркеров гиперкоагуляции коррелирует с выраженностью атеросклероза, что можно рассматривать как подтверждение существенной роли гиперкоагуляции в патогенезе сердечно-сосудистой патологии у ЛПА.

ЛПА существенно отличаются от лиц контрольной группы по уровню PAI-1. В группе ЛПА медиана содержания PAI-1 составляет 31,6 [12,6; 70,2] нг/мл при референтном интервале 7,0–43,0 нг/мл, а в группе контроля 19,2 [10,3; 46,3] нг/мл,

( $p < 0,05$ ). Возрастание содержания PAI-1 ассоциировано как с замедлением фибринолиза, так и с активацией метаболизма жировой ткани и метаболическим синдромом, признаки которого существенно выражены у ЛПА.

Возрастанию риска тромбообразования способствует также и гипергомоцистеинемия. В группе ЛПА гипергомоцистеинемия наблюдается у 72,3% обследованных лиц с медианой 13,7 [10,9; 17,0] мкмоль/л при референтном интервале от 5 до 12 мкмоль/л. Полученные данные свидетельствуют о том, что гипергомоцистеинемия в группе ЛПА обусловлена дефицитом витаминов, прием которых может способствовать снижению содержания гомоцистеина и снизить риски тромбообразования связанные с гипергомоцистеинемией.

*Таким образом, включение в программу обследования ЛПА интегрального теста «Тромбодинамика» дает возможность оценивать гиперкоагуляционный потенциал плазмы крови, который в комплексе с определением FVIII, D-димера, FW, гомоцистеина позволит обосновать способы коррекции нарушений в системе свертывания крови с целью профилактики тромботических осложнений у ЛПА с сердечно-сосудистой патологией.*

*Включение в программу обследования ЛПА определения инсулина и лептина позволит оценить риск развития МС и СД.*

*Представляется крайне перспективным включение индекса тестостерон/эстрадиол в алгоритм лабораторного обследования пациентов ЛПА с МС.*

*Исследование параметров, характеризующих дислипидемию, должно стать обязательным для ЛПА с патологией сосудов и включать не только холестерин и триглицериды, но и холестерин ЛПВП, ЛПНП с расчетом коэффициента атерогенности. В качестве дополнительных маркеров атерогенных сдвигов следует использовать определение апоБ/апоА и оценивать их соотношение –  $\text{apoB/apoA} < 1,5$ .*

Таким образом, актуальность ранней диагностики и профилактики метаболического дисбаланса требует значительного расширения объемов клинико-диагностических исследований в соответствии с современными представлениями о многофакторности его патогенеза, а также поиска новых ранних маркеров формирования МС.

## **2.5. Маркеры сосудистой кальцификации у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с кардиальной патологией и метаболическим синдромом**

Исследования нарушений кальциевого гомеостаза актуальны для понимания механизмов развития атеросклероза при МС. Большинство атеросклеротических бляшек у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) содержит депозиты кальция. Сосудистый кальциноз зависит от активности процессов сосудистого воспаления, гемодинамических нарушений и дислипидемии, а также от степени деградации костей (остеопороза). В свою очередь, степень кальциноза коронарных артерий, так называемый, кальциевый индекс (КИ) – является одним из независимых факторов развития ИБС. Биохимические параметры крови – концентрация в ней остеопротегерина и фетуина с одной стороны, могут отражать остеопороз (за счет остеокластогенеза), с другой – общее и сосудистое воспаление.

Задача данного раздела исследований заключалась в следующем:

- оценить общую частоту и выраженность кальциноза коронарных артерий и степень коронарного риска у пациентов с ИБС и МС;
- определить выраженность коронарного кальциноза;
- установить взаимосвязь между уровнями остеопротегерина, фетуина и показателями минерального гомеостаза (кальций общий, ионизированный, магний, фосфор).

Было обследовано 40 пациентов мужчин – ЛПА на Чернобыльской АЭС, страдающих ИБС (стенокардией разного функционального класса). Определялись биохимические и гуморальные показатели минерального обмена и минеральная плотность кости. Коронарный риск и степень кальциноза оценивались по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ).

Результаты исследования. У ЛПА с сердечно-сосудистой патологией полное отсутствие кальциноза коронарных артерий выявлено только у 15,0% пациентов (6 человек), тогда как в 85,0% выявлен кальциноз коронарных артерий различной степени выраженности.

При этом необходимо отметить, что в 25% случаев кальциноз коронарных артерий сочетался с кальцифицирующим поражением других артериальных бассейнов (поражение ветвей дуги аорты и кальциноз брюшной аорты и подвздошных артерий).

Пациентам выполнялась МСКТ грудной клетки с оценкой кальциноза в программе «CALCIUM SCORING» с определением кальциевого индекса по Agatston и оценкой степени поражения коронарных артерий и коронарного риска. При КИ менее 10 коронарный риск считался низким, при показателях КИ от 10 до 100 – умеренным и при КИ от 100 до 400 и свыше 400 коронарный риск и кальциноз коронарных артерий оценивался как высокий и крайне высокий соответственно.

Среди ЛПА, прошедших обследование на отделении кардиологии ВЦЭРМ, 11,9% пациентов имели низкий и 20,9% умеренный коронарный риск. Наличие высокого и крайне высокого коронарного риска выявлено у 31,3% и 22,4% пациентов соответственно. Отмечено также, что высокий и крайне высокий коронарный риск характеризовался клиническими проявлениями атеросклероза коронарных артерий в виде стенокардии напряжения II функционального класса у 59% и стенокардией III функционального класса у 7% пациентов.

При этом классические показатели кальциевого гомеостаза были в пределах референтных значений – медиана кальция общего была 2,31 ммоль/л; кальция ионизированного – 1,23 ммоль/л, магния – 0,84 ммоль/л; фосфора – 1,29 ммоль/л. Эти лабораторные показатели не зависели от КИ. Уровень остеокальцина у ликвидаторов с МС был  $19,96 \pm 0,52$  нг/мл, остеопротегерина –  $169,5 \pm 39,7$  пг/мл. Уровень фетуина у пациентов колебался в пределах 502–710 нг/мл, среднее значение показателя –  $658,5 \pm 174,7$  нг/мл. Новые маркеры кальциноза имели корреляционную взаимосвязь с КИ. Кальциевый индекс отражает тяжесть коронарного атеросклероза и степень обструктивного поражения коронарных артерий. Уровень фетуина был ниже у ЛПА с высокими значениями КИ. Фетуин отражает активность воспаления, является ингибитором коронарной кальцификации. Низкие значения фетуина не могут препятствовать усугублению процесса сосудистой кальцификации.

Изменения гомеостаза кальция находится в тесной связи с клиническими проявлениями ИБС и может отражать степень и тяжесть поражения сосудистого русла, наряду с инструментальными методами диагностики.

Сосудистой кальцификации и атеросклероз являются патогенетически взаимосвязанными патологическими процессами. Степень сосудистой



кальцификации прямо коррелирует с развитием атеросклеротической бляшки в коронарных артериях и высоким риском инфаркта миокарда. В общей популяции высокий кальциевый индекс, оцененный с помощью компьютерной томографии, является предиктором развития ишемической болезни сердца и инсультов, общим патоморфологическим признаком сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и хронической почечной недостаточности. У пациентов с хронической почечной недостаточностью степень кальциноза артерий (индекс кальциноза Агастона) расценивается в качестве прогностического маркера смертности от ССЗ. Учет наличия и выраженности сосудистой кальцификации имеет важное значение, т.к. позволяет значительно повысить точность диагностики атеросклероза и прогноза его течения [Байкулова М.Х. и др., 2019].

Большинство атеросклеротических бляшек содержат микро- или макрокальцинаты, при этом небольшие отложения кальция встречаются уже на ранних стадиях атеросклеротического процесса.

Эктопический сосудистый кальцинат состоит из тех же компонентов, что и костный – это фосфат кальция, гидроксиапатит, остеопонтин, костные морфогенные белки, коллаген типа I, остеоонектин, остеокальцин, матриксные Gla-белок. Процесс развития сосудистой кальцификации имеет общие черты с минерализацией костной ткани, происходит под влиянием матриксных протеинов и регулируется ингибиторами и активаторами кальцификации.

Остеобласты и сосудистые гладкомышечные клетки (ГМК) происходят из мезенхиальных стволовых клеток. Остеокласты и мигрирующие в сосудистой стенке макрофаги имеют общие гемопоэтические миелоидные клетки-предшественники. Моноцитарные клетки в сосудистой стенке дифференцируются в пенистые клетки, а в костной ткани – остеокласты

Циркулирующие в крови костномозговые стромальные клетки-предшественники, могут попадать в различные ткани и органы через кровоток, как в норме, так и при патологии. Доказано что при атеросклерозе увеличивается выход универсальных стромальных клеток костного мозга в кровяное русло, а оттуда – в атероматозную бляшку, где они «встраиваются» в повреждения, трансформируясь в клетки костной ткани [Лутай М.И. и др., 2014].

Выделяют два типа сосудистой кальцификации – атеросклеротическую кальцификацию интимального слоя и склероз Менкеберга. Кальцификация внутренней оболочки артерий (интимы) представляет собой процесс развития атеросклероза. Первый тип кальцификации протекает с гибелью клеток, воспалением и отложением липидов. При кальцификации интимы наблюдается инфильтрация моноцитов, фагоцитирующих кристаллы гидроксиапатита, с последующей продукцией провоспалительных цитокинов – интерлейкина-1, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ) и сверхэкспрессией матриксных металлопротеиназ (ММП). ММП способны разрушать все типы белков внеклеточного матрикса, таким образом, они участвуют в ремоделировании тканей, ангиогенезе, пролиферации и дифференцировке [Qin X., 2006]. Повышение активности ММП служит одной из причин дестабилизации атеросклеротической бляшки и последующего ее разрыва [Basalyga D.M., 2004].

Второй тип кальцификации или кальциноз внутренней оболочки артерий без поражения интимы и адвенции (склероз Monckeberg) характеризуется аморфными минеральными отложениями по окружности одного или нескольких эластических слоев меди сосуда без воспаления. Процесс отложения кальция не является статичным. Он основан на фенотипическом переключении гладкомышечных клеток в остеобластические клетки и регулируется более чем 20 морфогенными белками семейства ФНО- $\alpha$  и - $\beta$ . Сосудистая кальцификация не связана с общим воспалением, обусловленным ожирением [Талаева Т.В. и др., 2017]. В результате эндотелиальной дисфункции при атеросклеротическом процессе происходит повышение проницаемости сосудистой стенки для липидов, которые индуцируют множественные эффекты, в том числе, изменение фенотипа ГМК с сократительного на синтетический [Луста К.А. и др., 2015]. Гладкомышечные клетки, составляющие основу меди, участвуют в образовании ингибиторов кальцификации (пирофосфатов и белков – остеопонтин, остеоонектин и др.). Кальциноз меди сопровождается снижением эластичности сосудов и часто связан с рядом патологических состояний. Риск развития кальцификатов меди резко возрастает при терминальной стадии хронической почечной недостаточности и СД.

Воспаление стимулирует пролиферацию и миграцию ГМК из меди в интиму, где происходит формирование внеклеточного матрикса и инициация процесса

атеросклероза. ГМК представляют наибольшее число кальцинозных клеток при развитии атеросклеротического процесса. Инсулиноподобный фактор риска-1 повышает выживаемость ГМК и блокирует кальцификацию. Образование пенистых клеток из ГМК может активировать апоптоз. ММП через сигнальный путь Wnt/ $\beta$ -катенин и].

Выявление маркеров сосудистой кальцификации важно для стратификации сердечно-сосудистого риска, а определение патогенетических механизмов развития атеросклеротического процесса может иметь большое практическое значение для разработки терапевтических подходов в лечение атеросклероза.

Дефицит ингибиторов кальцификации является важным патогенетическим механизмом активации отложения кальция в сосудах [Doherty T.M. et al., 2004]. Фетуин-А (гликопротеин  $\alpha 2$  Heremans-Schmid) – кальций-связывающий белок, синтезируется преимущественно в печени, попадает в экстрацеллюлярный матрикс и может быть выявлен как потенциальный циркулирующий ингибитор процесса сосудистой кальцификации и воспаления. Он связывается с фосфатом кальция и сохраняет его в растворимом состоянии. Воспаление связано со снижением уровня фетуина и способствует кальцификации сосудистой стенки.

Матриксный Gla-протеин прямо подавляет минерализацию костной ткани, образуя комплекс с фетуином А, ингибирует сосудистую кальцификацию.

Остеопонтин и остеонектин являются регуляторами активности ММП. ММП принимают участие в процессах структурно-функционального ремоделирования внеклеточного матрикса за счет деградации, прежде всего, цепей коллагена [Березин А.Е. и др., 2010].

Роль витамина Д в формировании костной ткани и витамина К в процессах свертывания крови известна давно. Сегодня накапливаются данные о вовлеченности этих витаминов в процесс кальцификации сосудов и развитие атеросклероза [Куликов В.А. и др., 2012].

Протективное действие витамина Д в развитии сердечно-сосудистых заболеваний включает механизмы ингибирования пролиферации гладкой мускулатуры сосудов, понижение экспрессии провоспалительных цитокинов и регулирование ренин-ангиотензивной системы по типу обратной связи. Низкий уровень витамина Д способствует процессу кальцификации интимы сосудов.

Гладкомышечные клетки сосудов синтезируют витамин калий-зависимый ингибитор кальцификации – матриксный гамма-карбоксиглутамат-содержащий белок. У женщин 60–69 лет низкое потребление витамина К выраженной кальцификацией сосудов. Потребление продуктов, обогащенных витамином К, ассоциировано с более низким индексом массы тела и нормальным липидным спектром крови. В этой связи, предлагается рассматривать потребление витамина К в качестве маркера диеты, замедляющей развитие ССЗ [Куликов В.А. и др., 2012].

Таким образом, у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями часто имеется кальциноз артерий, в частности кальциноз коронарных артерий разной степени выраженности отмечается в 85% случаев, судя по данным компьютерной томографии, по именно индексу Агатстона. У каждого четвертого пациента одновременно имеется кальцифицирующее поражение других артериальных бассейнов (поражение ветвей дуги аорты и кальциноз брюшной аорты и подвздошных артерий). Эти нарушения коррелируют со степенью риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Высокий и крайне высокий риск установлен у 70% пациентов, причем крайне высокий риск отмечен в 22,4% (то есть примерно у каждого пятого пациента). Классические (стандартные) показатели кальциевого гомеостаза (уровни в крови кальция общего, кальция ионизированного, магния и фосфора). В то же время нарушения выявлены в уровнях остеокальцина, остеопротегерина и фетуина. Эти так называемые новые маркеры кальциноза имели корреляционную взаимосвязь с кальциевым индексом, который отражает тяжесть коронарного атеросклероза и степень обструктивного поражения коронарных артерий.

Изменения гомеостаза кальция находится в тесной связи с клиническими проявлениями ИБС и может отражать степень и тяжесть поражения сосудистого русла, наряду с инструментальными методами диагностики. Механизмы сосудистой кальцификации могут являться мишенями для направленного фармакологического воздействия в целях стабилизации и предотвращения развития патологического процесса у пациентов с атеросклерозом.

## **2.6. Клинико-лабораторный алгоритм диагностики в оценке состояния здоровья ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, включая инновационные технологии для выявления дополнительных критериев метаболических нарушений**

Диагностика метаболического синдрома при использовании Международных рекомендаций 2009 г. [Alberti K. G. et al., 2009], как правило, не вызывает затруднений. В то же время развитие МС у каждого конкретного человека связано с широким диапазоном расстройств, учитывать которые необходимо при проведении индивидуальных профилактических и терапевтических мероприятий. Результаты проведенного исследования продемонстрировали, что у ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом возможно развитие различных патогенетических вариантов МС, уточнить которые позволяют предложенные дополнительные критерии. Выявление патогенетического варианта МС открывает возможности персонализированного подхода к терапии МС и профилактике развития болезней системы кровообращения и сахарного диабета.

В многолетних научных исследованиях большинства авторов существенную роль в формировании МС отводят дисбиотическим нарушениям (рис.2.9) [Плужников Н. Н. и соавт., 2012].

Клинической практикой доказана патогенетическая взаимосвязь состояния микробиоценоза кишечника не только с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, но и со всеми компонентами, характеризующими метаболический синдром.

По мнению большинства исследователей, именно кишечная микробиота вносит существенный вклад в развитие метаболических нарушений и ожирения, моделируя каскад ферментативных реакции макроорганизма, взаимодействуя с рецепторами непосредственно и/или при помощи собственных метаболитов и сигнальных молекул [Борщев Ю. Ю. и соавт., 2014; Cani P. D. et al., 2009]. Авторами сделан вывод об активном участии микробиома кишечника в регулировании энергетического баланса организма человека и о формировании метаболического синдрома в случае микробиологических нарушений.

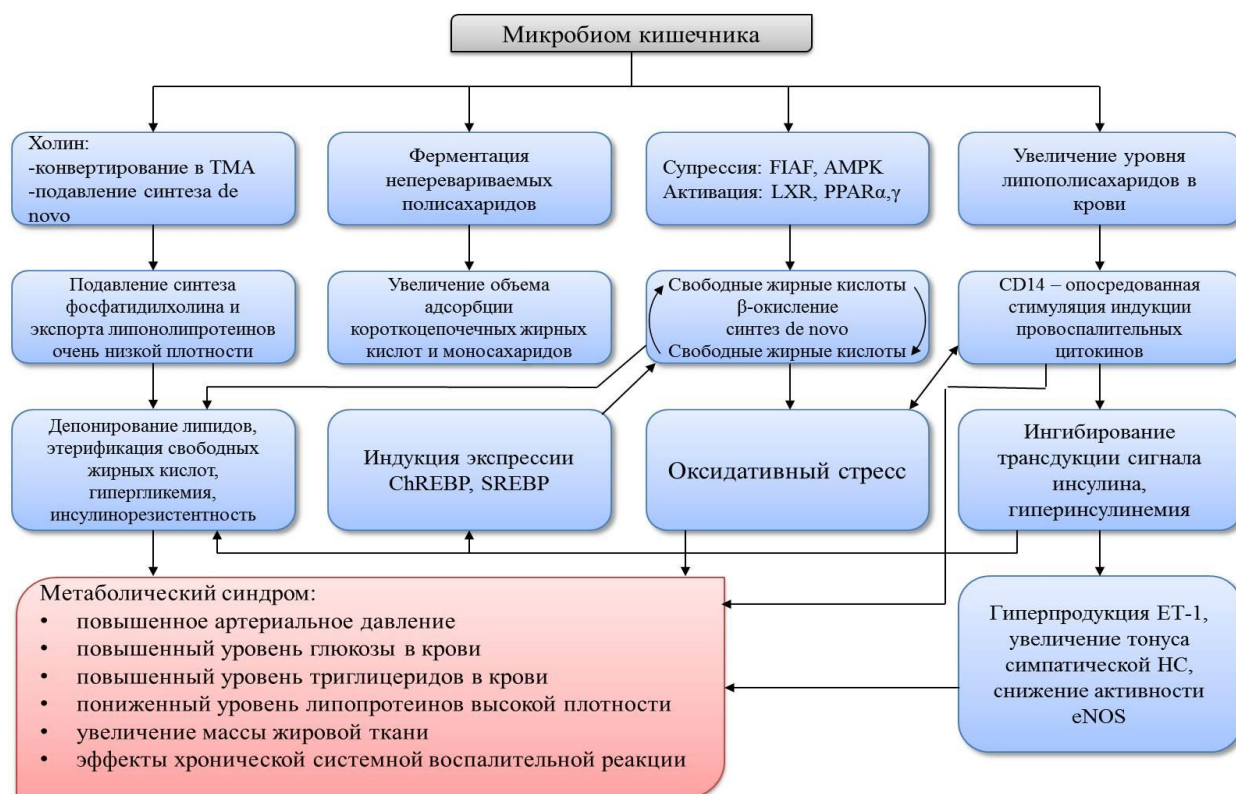


Рис. 2.9. Механизм формирования метаболического синдрома: ТМА – триметиламин; CD14 – рецептор липополисахарида; FIAF – fasting-induced adipose factor; СЖК – свободные жирные кислоты; AMPK – АМФ-активируемая киназа; КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты; PPAR $\alpha$ ,  $\gamma$  – ядерные рецепторы; ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности; ChREBP -carbohydr. resp. elem. bind. protein; ET-1 – эндотелин-1; SREBP – sterol resp. elem. bind. protein; НС – нервная система; LPS – липополисахарид; eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота

У пациентов с избыточной массой тела, ожирением и сахарным диабетом 2 типа снижена представленность бактерий рода *Bifidobacterium* на фоне увеличения представительств бактерий рода *Firmicutes*. Основными представителями защитной флоры кишечника являются бифидобактерии, лактобактерии и кишечные палочки с неизменными ферментативными свойствами [Deopurkar R. et al., 2010; Ардатская М.Д. и соавт., 2006; Ткаченко Е.И. и соавт., 2006]. Нарушение количественного и качественного состава кишечной микробиоты приводит к повреждению энтероцитов, повышению кишечной проницаемости для различных биологически активных соединений, снижению защитных свойств слизистого барьера, создание условий для роста патогенных и условно-патогенных микроорганизмов; нарушение физиологических процессов в кишечнике и моторики кишечника [Бельмер С.В., 2004; Liévin-Le Moal V. et al., 2006; Sharma R. et al., 2010].

Для возникновения МС важным является действие мощного индуктора воспаления компонента клеточной стенки грамотрицательных бактерий – липополисахарида (ЛПС), являющегося эндотоксином. ЛПС связывается с

рецепторами на макрофагах и клетках эндотелия, стимулирует выработку цитокинов острой фазы воспаления. Эти данные были подтверждены при обследовании пациентов, страдающих ожирением и СД 2-го типа [Creely S.J., et al., 2007].

Необходимо отметить, что развитие метаболической эндотоксемии связано не только с увеличением количества условно-патогенной и патогенной флоры, сколько с изменением проницаемости кишечного барьера [Покровский В.М. и соавт., 2003], что приводит к развитию хронического системного воспаления, ожирению, СД2, атеросклероза [Cavalcante-Silva L.H.A. et al., 2008].

КЦЖК – биохимические маркеры симбиоза микрофлоры, населяющей толстую кишку. Синтез КЦЖК является важным фактором колонизационной резистентности, обеспечивающий стабильность состава кишечной микрофлоры. КЦЖК играют ключевую роль в профилактике и лечении метаболического синдрома, расстройств кишечника и некоторых видов рака [Binder H. J., 2010; Di Sabatino A. et al., 2005].

Ряд авторов [Qi J. et al., 2017; Tang W.H.W. et al., 2014; Velasquez M.T. et al., 2016] связывают другой метаболит микробиоты ТМАО с атеросклерозом и сердечно-сосудистым риском, путем возможного воздействия на всасывание липидов и холестерина и уменьшение общего пула желчных кислот.

Установлена прямая связь между уровнем желчных кислот в сыворотке и индукцией синтеза глюкагоноподобного пептида-1 [Patti M.E. et al., 2009]. Снижение циркулирующих ЖК ухудшает контроль над глюкозой у пациентов с ожирением и СД 2-го типа, в то время как увеличение объема пула ЖК улучшает гомеостаз глюкозы [Watanabe M. et al., 2011].

Формирование и прогрессирование МС у конкретного пациента необходимо рассматривать в тесной взаимосвязи с особенностями микробиоты его пищеварительного тракта. При этом в диагностический алгоритм необходимо включать не только количественные и качественные показатели пристеночной микробиоты желудочно-кишечного тракта, но и те патогенетические механизмы, которые раскрывают взаимосвязь микробиома и макроорганизма в части формирования метаболического синдрома.

При анализе полученных нами данных обращает на себя внимание снижение в плазме крови ниже нижней границы референсного интервала у обследуемых ЛПА на ЧАЭС уровня холевой кислоты в 4 раза, гликохолевой кислоты в 3,3 раза, таурохолевой кислоты в 2,6 раза, урсодезоксихолевой кислоты в 2,3 раза и хенодезоксихолевой кислоты в 1,6 раза. При этом по сравнению с контрольной группой статистически значимым было снижение уровня в плазме крови холевой и урсодезоксихолевой кислот в 9 раз и 3,5 раза, соответственно (рис. 2.10).

Уровень желчных кислот в плазме крови у ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом и без него был статистически не различался. Однако у ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом отмечалось снижение уровня холевой кислоты в 5 раз и урсодезоксихолевой кислоты в 2,7 раза.



Рис. 2.10. Концентрации холевой и урсодезоксихолевой кислот у ЛПА на ЧАЭС и контрольной группы

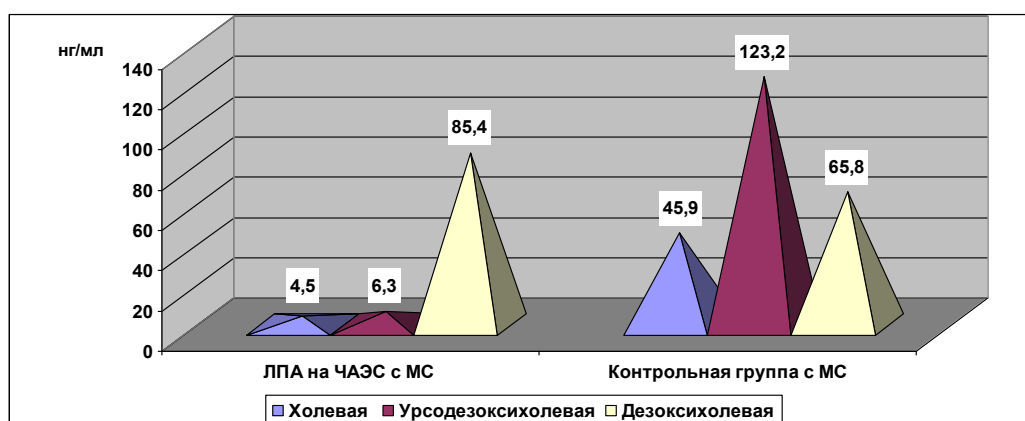


Рис. 2.11. Концентрации желчных кислот у ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом и контрольной группы с метаболическим синдромом

При сравнении уровня желчных кислот в плазме крови у ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом и контрольной группы с метаболическим синдромом



выявлялось статистически значимое снижение холевой и урсодезоксихолевой кислот в 10 раз и дезоксихолевой кислоты в 1,5 раза (рис. 2.11). Необходимо обратить внимание и на тенденцию снижения уровня гликохолевой кислоты в 6,6 раза, таурохолевой кислоты в 4 раза и хенодезоксихолевой кислоты в 2 раза.

Выявленное нами снижение уровня желчных кислот у обследуемых ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом указывает на нарушение их синтеза в печени, а также бактериального метаболизма желчных кислот, о чем свидетельствует снижение уровня дезоксихолевой кислоты.

У ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом по сравнению с ЛПА на ЧАЭС без него, а также у лиц контрольной группы с метаболическим синдромом по сравнению с группой лиц без метаболического синдрома обнаруживалось статистически значимое увеличение концентрации триметиламин N-оксида и  $\beta$ -гидроксимиристиновой кислоты в 1,5–1,7 раза (рис. 2.12).

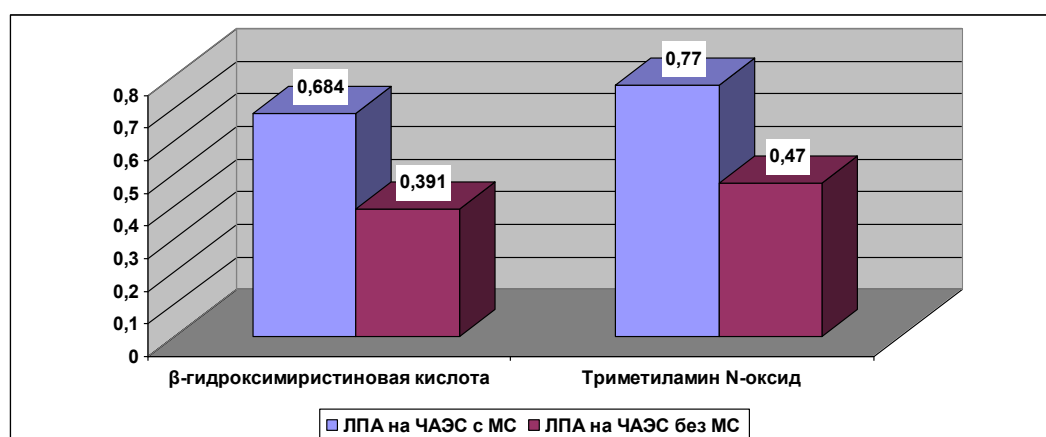


Рис. 2.12. Уровень триметиламин N-оксида (мкг/мл) и  $\beta$ -гидроксимиристиновой кислоты (нмоль/мл) у ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом по сравнению с ЛПА на ЧАЭС без него

У ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом по сравнению с ЛПА на ЧАЭС без него выявлялось статистически значимое увеличение уровня пропионовой и масляной кислот в 5–6 раз, а также снижение уровня валерьяновой кислоты в 4 раза (рис. 2.13).

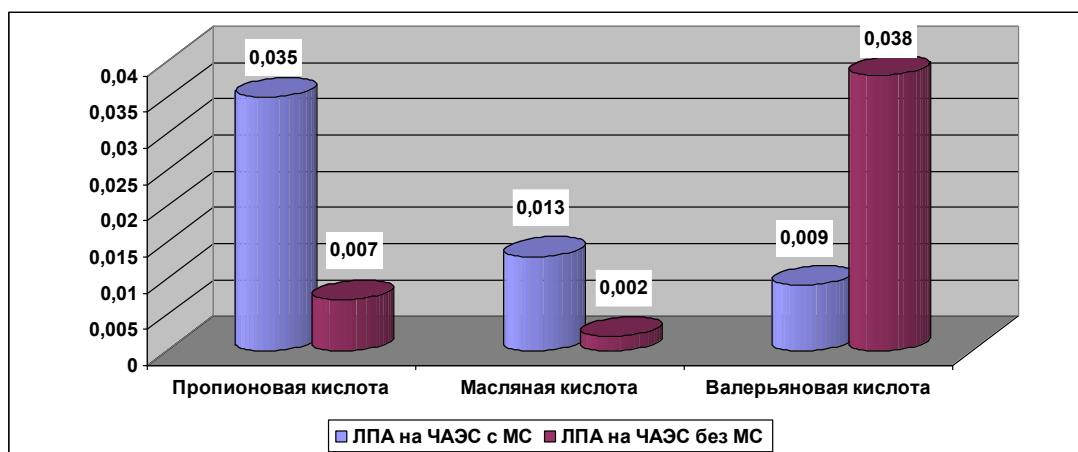


Рис. 2.13. Уровень короткоцепочечных жирных кислот (мг/мл) у ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом по сравнению с ЛПА на ЧАЭС без него

В фекальных образцах у ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом выявлены дисбиотические нарушения микробиоценоза толстого кишечника разной степени выраженности. В 61,7% случаях установлен анаэробный дисбаланс, играющий важную роль в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника неинфекционного характера (язвенный колит, болезнь Крона) и аутоиммунной патологии. В 18,3% образцов отмечалось снижение общего количества лактобактерий или бифидобактерий на фоне избыточного бактериального роста вследствие усиленного размножения энтеропатогенных форм *E.coli* и/или одного или нескольких представителей патогенных микроорганизмов. Данное состояние может наблюдаться при ферментативной недостаточности, нарушении двигательной активности кишечника, иммунодефицитных состояниях и действии препаратов, влияющих на состав микрофлоры кишечника (антибиотики, стероиды, цитостатики). В диагностически значимых количествах (более  $10^4$ ) были обнаружены (20%) грибы рода *Candida* и условно-патогенные бактерии (*Klebsiella spp*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens*). Микроорганизмы рода *Enterobacter spp*. и *Citrobacter spp*, которые нередко выступают в качестве этиологического фактора гастрита и энтерита, обнаружены в 61,7% фекальных образцов.

Бактериологическим методом у ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом в 66,7% случаев были обнаружены нарушения микрофлоры кишечника. Наблюдалось снижение облигатной аэробной микрофлоры в сочетании с условно-патогенными энтеробактериями, были обнаружены кишечные палочки с гемолитическими

свойствами, ассоциации условно-патогенных энтеробактерий, а у ряда пациентов на фоне нормальной микрофлоры обнаруживалось высокое содержание условно-патогенных бактерий.

*Таким образом, у всех пациентов с метаболическим синдромом были обнаружены нарушения микрофлоры кишечника, которые можно охарактеризовать как дисбактериоз 2–3 степени.*

При обследовании участников ЛПА на ЧАЭС и группы контроля установлено увеличение уровня арахидоновой кислоты (компонент омега-6) (рис. 2.14).

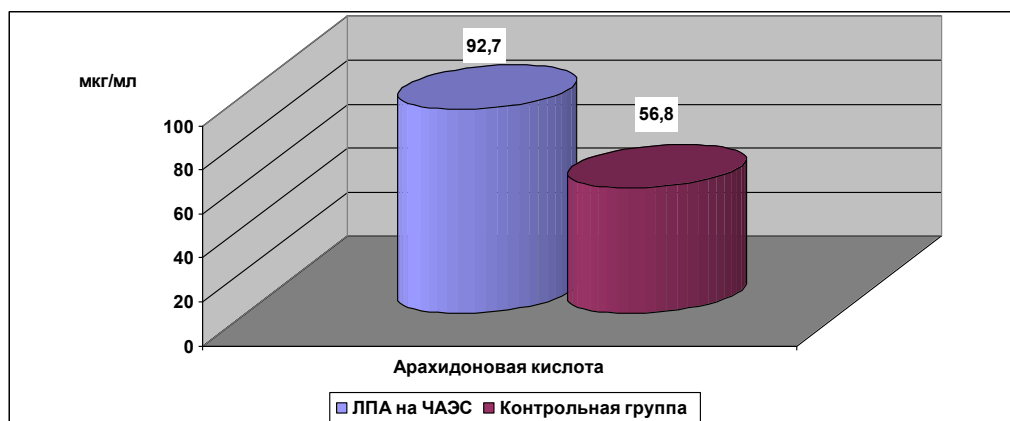


Рис. 2.14. Концентрация арахидоновой кислоты у ЛПА на ЧАЭС и контрольной группы

При этом у обследуемых ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом по сравнению с ЛПА на ЧАЭС без него обнаруживалось снижение уровня эйкозопентаеновой кислоты, что приводило к уменьшению Омега-3 индекса ниже 4% (прогноз до низкого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний) рис. 2.15. Отмечалось увеличение содержания в плазме крови витамина Е и 25-ОН-D3, а также снижение уровня витамина А и линолевой кислоты у обследуемых ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом по сравнению с группой контроля с метаболическим синдромом, а также увеличение уровня витамина Е и снижение концентрации витамина А у ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом по сравнению с ЛПА на ЧАЭС без него.

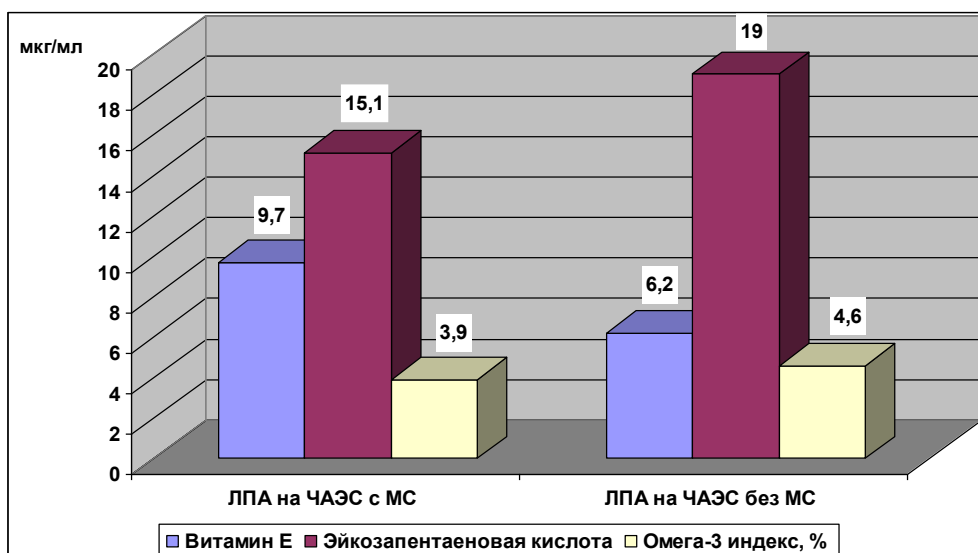


Рис. 2.15. Концентрации витамина Е, эйкозапентаеновой кислоты и уровня Омега-3 индекса у ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом и без него

Снижение уровня линолевой кислоты (омега-6) указывает либо на недостаточное поступление ее с пищей (растительные масла, животные жиры, мясо, молочные продукты), либо на ее замещение жирными кислотами омега-3 при их избыточном поступлении с пищей или назначением соответствующих препаратов, содержащих омега-3. Данные препараты входят в перечень средств лечения метаболического синдрома. Омега-3 частично замещают омега-6 в мембранах почти всех клеток органов и тканей и соотношение омега-3/омега-6 в мембранах клеток и органов сдвигается в сторону увеличения омега-3. Изменения уровней полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) и жирорастворимых витаминов привел к снижению концентрации МДА у ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом по сравнению с группой контроля, а также по сравнению с группой контроля с метаболическим синдромом.

Выявленный характер изменения исследованных показателей, по нашему мнению, связан с приемом соответствующих препаратов, содержащих омега-3 и омега-6, жирорастворимые витамины Е и 25-ОН-D3, входящих в курс терапевтического лечения данной категории пациентов.

У ЛПА на ЧАЭС по сравнению с контрольной группой выявлялось повышение концентрации прооксиданта гомоцистеина и антиоксидантов цистеина и цистеинилглицина в 3 раза (рис. 2.16).

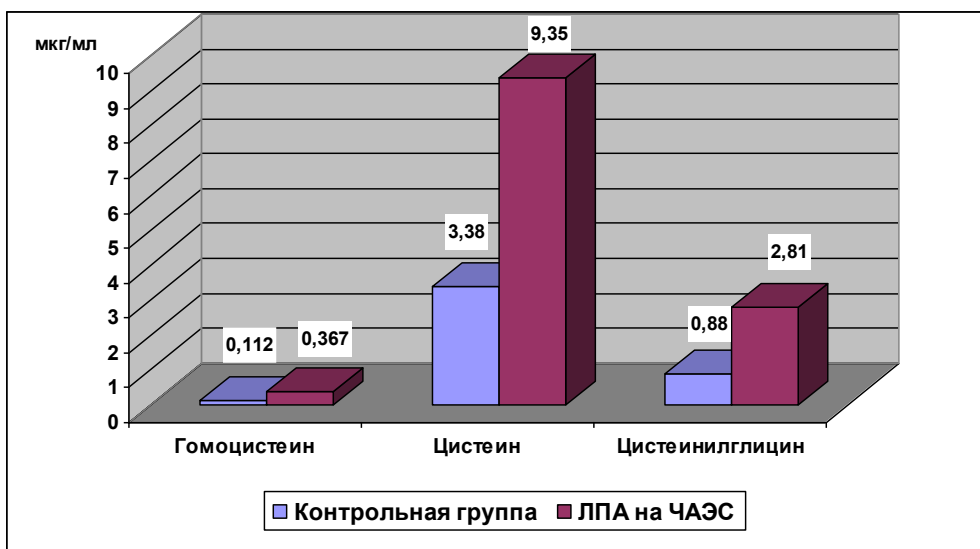


Рис. 2.16. Содержание аминокислот в плазме крови у ЛПА на ЧАЭС и лиц контрольной группы

При этом у ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом по сравнению с ЛПА на ЧАЭС без него выявлялось увеличение концентрации цистеинилглицина почти в 3 раза, вследствие увеличения уровня восстановленного глутатиона на 71% (активирует перевод цистеина в цистеинилглицин), что указывает на напряжение антиоксидантной системы организма (рис. 2.17).

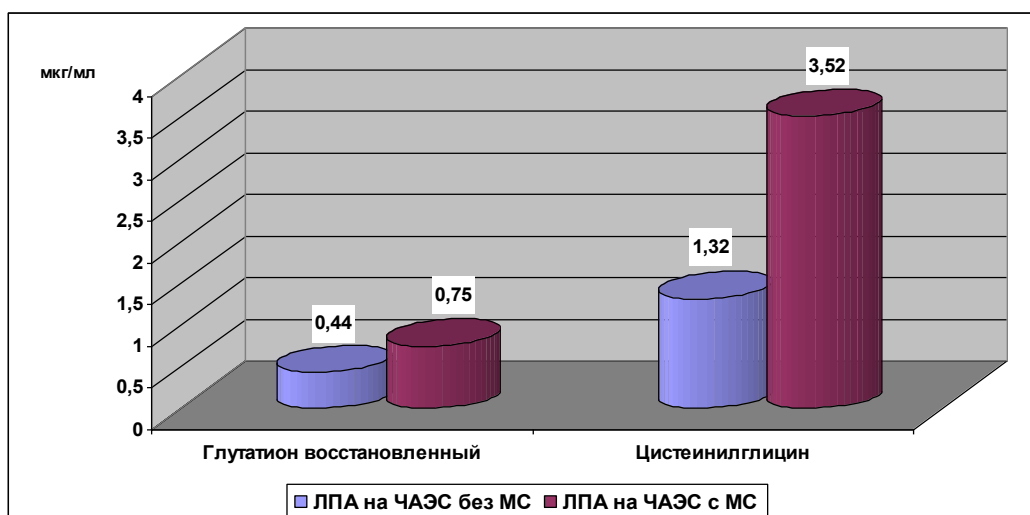


Рис. 2.17. Содержание аминокислот в плазме крови у ЛПА на ЧАЭС без метаболического синдрома и ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом

У ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом по сравнению с контрольной группой с метаболическим синдромом отмечалось увеличение концентрации гомоцистеина в 3 раза и тенденция к увеличению таких антиоксидантов как цистеина и цистеинилглицина в 2 раза.

Полученные данные о концентрациях восстановленной фракции аминокислот (гомоцистеин, цистеин и цистеинилглицин) у ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом указывают на развитие у них оксидативного стресса, а также на недостаточность или умеренный дефицит витаминов В<sub>12</sub> и В<sub>6</sub> [Selhub J. et al., 1993].

Анализ содержания в организме участников ЛПА на ЧАЭС жизненно важных биоэлементов позволил сделать вывод о том, что у данной группы обследованных отмечается разная степени выраженности дефицит ряда жизненно необходимых элементов в зависимости от наличия или отсутствия метаболического синдрома

У ЛПА с МС концентрация значимых для оксидантной защиты биоэлементов достоверно ниже, чем у ЛПА без МС. Это подтверждается повышенной долей лиц с дефицитом селена (45% против 28%) и цинка (37% против 27%).

В связи с изложенным, нами разработан алгоритм диагностики взаимосвязи нарушений микробиоты и каскада метаболических последствий, раскрывающих индивидуальные патогенетические механизмы развития МС у ЛПА на ЧАЭС (рис. 2.18).

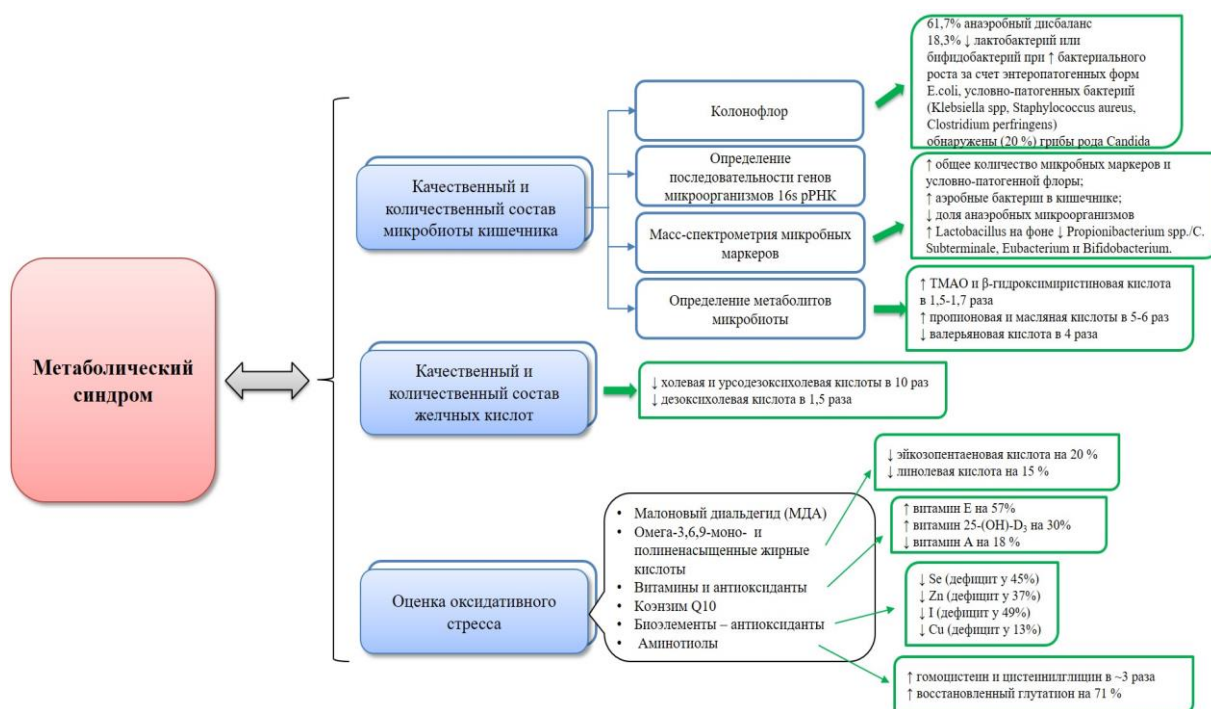


Рис. 2.18. Клинико-лабораторный алгоритм диагностики взаимосвязи метаболического синдрома и микробиоты кишечника

Диагностическая значимость выявленных изменений микробного состава кишечника и его метаболитов, а также показателей оксидативного стресса

свидетельствует о нарушении метаболического равновесия, способствует более глубокому пониманию взаимодействия между микробиомом кишечника и организмом пациента и имеет фундаментальное значение для профилактики и улучшения терапии многих заболеваний, включая метаболический синдром и другие проявления ССЗ.

Полученные данные позволяют обосновать применение масс-спектрометрических методов исследования для выявления дополнительных критериев метаболических нарушений в комплексе диагностических методов при оказании специализированной медицинской помощи ЛПА на ЧАЭС в условиях стационара.

Обобщение полученных результатов по выявлению метаболических нарушений у ЛПА на ЧАЭС свидетельствует о необходимости проведения углубленного обследования этой категории лиц с целью установления патогенетического варианта метаболического синдрома для коррекции проводимой терапии.

В программу углубленного обследования необходимо дополнительно включить определение следующих маркеров метаболического дисбаланса:

- для выявления инсулинорезистентности определить индекс НОМА (на основании содержания глюкозы и инсулина), содержание лептина и грелина;
- для детальной характеристики дислипидемии определить содержание холестерина ЛПНП и соотношение апоВ/апоА, содержание омега-3 жирных кислот;
- для оценки десинхроноза определить содержание 6-COMT в утренней порции мочи с расчетом на креатинин;
- для оценки показателей гормональной регуляции отношение тестостерон/эстрадиол и уровень общего Т<sub>3</sub>;
- для оценки влияния на метаболические нарушения состава микробиоты кишечника провести определение микробиома кишечника.

Алгоритм лабораторной диагностики, включающий основные и дополнительные критерии диагностики метаболического синдрома представлен в таблице 2.23.

## Алгоритм клинико-лабораторной диагностики МС у ЛПА на ЧАЭС

Основные критерии МС	Дополнительные критерии (для выявления патогенеза и варианта течения МС)
Глюкоза, ммоль/л, < 5,6	Индекс НОМА > 2,2
Окружность талии, см (< 94)	Лептин мкг/л > 5,6
САД, мм рт. ст. (≥ 130)	Грелин > 200 пг/мл
ДАД, мм рт. ст. (≥ 85)	Тестостерон/эстрадиол < 4,6 ТЗ < 1,3 нмоль/л
ХС ЛПВП, ммоль/л (< 1,0)	Экскреция мелатонина: 6-СОМТ в утренней порции мочи > 67,0 мкг/мг Сг
Триглицериды, ммоль/л (> 1,7)	ЛПНП < 2,5 ммоль/л апоВ/апоА < 1,5
	Оценка состояния микробиома толстого кишечника



### **РАЗДЕЛ 3. ПАТОГЕНЕЗ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС С РАЗЛИЧНОЙ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

По прошествии 35 лет проблема Чернобыльской катастрофы не теряет своей актуальности, продолжается процесс накопления новых научных данных, разрабатываются и применяются новые технологии решения вопросов диагностики и лечения пострадавших. Государственная политика Российской Федерации в сфере здравоохранения направлена на снижение негативных медицинских последствий Чернобыльской катастрофы для ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. Среди причин, вызывающих нарушения здоровья в результате аварии на ЧАЭС, в настоящее время принято констатировать не столько радиационный фактор, а сколько комплекс факторов аварии на ЧАЭС. Это утверждение следует из изучения тех механизмов, которые могли привести к нарушению здоровья ЛПА. Эти механизмы воздействовали на здоровье одномоментно и в настоящий момент не представляется возможным вычленить какой-либо фактор из комплекса причин расстройств здоровья. К комплексным факторам нарушений здоровья у ЛПА и жителей радиоактивно загрязненных территорий относят:

- многолетнее психоэмоциональное перенапряжения, обусловленное фактом «ожидания угрозы здоровью»;

- изменившаяся качественная сторона питания в виде ограничения потребления некоторых продуктов (прежде всего овощей и фруктов) вследствие опасений попадания в организм радионуклидов и токсикантов;

- изменившийся уклад жизни, социальное напряжение в обществе в силу экономических и социальных причин;

- инкорпорация радионуклидов и внешнее облучение, а также ряда токсических веществ, которые попали во внешнюю среду и пищевую цепочку при комплексе мероприятий по ликвидации последствий аварии на ЧАЭС.

Среди соматической патологии у ЛПА на ЧАЭС преобладают заболевания сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, ИБС, атеросклеротическое поражение сосудов). В основе развития данных заболеваний лежит метаболический синдром и сахарный диабет 2 типа.

Метаболический синдром формируется под влиянием внешних и/или внутренних факторов. Большинство исследований указывают на значение социально-демографических факторов в происхождении МС. Среди социально-демографических факторов выделяют: возраст, пол, уровень культурного развития и социально-экономический фактор. Для когорты ЛПА на ЧАЭС причина развития МС состоит не только в социально-демографических факторах, но и в присоединении к ним факторов аварии на ЧАЭС, о которых мы говорили выше.

Рубеж 20 и 21 веков характеризовался всплеском соматической патологии человека несмотря на громадные достижения медицины в профилактике и борьбе с самыми распространенными болезнями цивилизации. Если в 19 веке основная заболеваемость и смертность приходилась на острую инфекционную патологию, то с 20 века по мере ускорения технического прогресса среди причин смертности и заболеваемости на первое место вышли атеросклероз и связанные с ним сердечно-сосудистые расстройства, а также иммунодефицитные состояния. С одной стороны, 19 и 20 век различало в медицинском аспекте открытие и широкое применение антибиотиков, решивших вопрос лечения острой инфекционной патологии. С другой стороны, эти столетия отличались и все возрастающим социальным, психологическим и экологическим напряжением среди населения быстроразвивающихся стран. Механизмы адаптации и компенсации к меняющимся экологическим, социальным и другим факторам являются одной из актуальных проблем медицины. Эти процессы заключаются в сохранении функционального состояния системы в неадекватных условиях внешней среды за счет перестройки взаимодействия уровней информации, энергии, структуры. В настоящее время доказано, что механизмы адаптации к изменению социальной и экологической среды являются наиболее как наиболее совершенными, так и наиболее ранимыми.

В основе этих механизмов лежит личностная оценка через эмоциональную сферу. Нервная система через медиаторы и гормоны оказывает непосредственное влияние на функциональное состояние клеток, органов, целостного организма. Эндокринно-метаболические сдвиги сразу же реализуются в изменении внутренней среды организма. Если эти изменения сопровождают хроническое воздействие на организм экстремальных факторов, то организм переходит на новый уровень гомеостаза. Ценой такой метаболической перестройки является активация

процессов перекисного окисления липидов, катаболизма белков и углеводов, гиперинсулинемия. Указанные изменения носят стойкий характер, т.к. сопровождаются сохранением эндокринных и метаболических расстройств на органном и организменном уровнях (синдром хронического адаптивного перенапряжения).

При углубленном клинико-лабораторном обследовании ЛПА на ЧАЭС повышенный уровень глюкозы выявлен более, чем у 50% ЛПА, а содержание глюкозы более 7,0 ммоль/л у 25%. Параллельно нами у ЛПА на ЧАЭС установлен при МС более высокий уровень инсулина и индекса НОМА по сравнению с группой контроля, что свидетельствует о развитии инсулинорезистентности.

У ЛПА, не придерживающихся диетических ограничений (а по нашим данным их подавляющее большинство) значительно увеличена концентрация фруктозы в плазме крови натощак. Это нарушение наряду с другими факторами способствует гиперинсулинизму, инсулинорезистентности, а также вызывает гиперурикемию и нарушение обмена неэстерифицированных жирных кислот. Поэтому избыточное употребление фруктозы, в частности в форме сахара (сахароза является дисахаридом, состоящим из глюкозы и фруктозы), напитков, содержащих фруктозу, может способствовать абдоминальному ожирению, подагре, сахарному диабету, стимулировать прогрессию метаболического синдрома и его осложнений. Очевидно, что с учетом этих обстоятельств необходимы коррективы в пищевом поведении, диете пациентов.

Интегральный показатель, характеризующий атерогенный характер изменений показателей липидного обмена – коэффициент атерогенности свидетельствует о риске развития атеросклероза у половины обследованных ЛПА. По уровню холестерина ЛПВП наиболее неблагоприятные изменения были выявлены именно у ЛПА с МС, что характеризует большой риск развития атеросклероза и дисфункции эндотелия, о чем свидетельствует и повышенный уровень продукции С-реактивного белка при повышении значения фактора Виллебранда (маркера активации и повреждения эндотелия). В отличие от контрольной группы распространенность атеросклеротической болезни среди ЛПА превышало популяционное значение, однако также не отличалось в подгруппах с МС и без него. Основным показателем, связанным с выраженностью атеросклероза, была артериальная гипертензия,

распространенность которой в группах ЛПА и контрольной была высокой (100% и 80%).

Сердечно-сосудистый метаболический синдром является патологическим феноменом, который включает в себя наряду с биохимическими признаками (инсулинорезистентностью, дислипидемией, дисгликемией) обязательные клинические признаки: абдоминальное ожирение и артериальную гипертензию.

Клинические наблюдения за обширными группами пациентов – ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, страдающих артериальной гипертензией и метаболическим синдромом (почти всегда проявляющимся ожирением), а также выполненные у них специальные исследования показывают ряд особенностей в течении и проявлениях этого заболевания.

В настоящее время у ЛПА преобладают осложненные формы гипертонической болезни, характеризующиеся патологической вариабельностью артериального давления, сочетанием гипертензии и гипотензивных эпизодов, довольно часто встречающиеся циркадные расстройства – отсутствие должного снижения или даже повышение уровня давления во сне, что сочетается с нарушениями дыхания во сне (апноэ). У них встречаются чаще и более продолжительны регистрируемые при мониторинге ЭКГ эпизоды ишемии миокарда и нарушения ритма сердца на фоне его гипертрофии и ремоделирования.

Изучение цереброваскулярной патологии у ЛПА на ЧАЭС показало, что наибольшие различия между всеми группами (ЛПА и группа контроля) были выявлены по толщине КИМ (комплекса интима-медиа) и цереброваскулярной реактивности (ЦВР). Утолщение КИМ и снижение ЦВР среди ЛПА было значительно более выражено, чем среди контроля, при этом в подгруппе ЛПА с МС эти изменения были выше, чем среди ЛПА без МС. Утолщение КИМ в группе ЛПА было связано не только с АГ, но и с повышенным уровнем триглицеридов и снижением ХС-ЛПВП.

Наши исследования доказывают, что утолщение КИМ и снижение ЦВР были наиболее характерными признаками поражения церебральных сосудов у ЛПА, встречались чаще, чем в соответствующих контрольных группах и могут отражать более частое и выраженное поражение эндотелия среди ЛПА. Наибольшее значение

в развитии утолщения КИМ и АСБ у ЛПА играли уровень АД (повышение АД), снижение содержания холестерина ЛПВП и гипертриглицеридемия.

Церебральная патология связана у ЛПА на ЧАЭС с когнитивными расстройствами. ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом по большинству показателей когнитивной и эмоциональной сфер значимо не отличались от ЛПА без метаболического синдрома. Повышенная тревожность и депрессивное состояние выявлено у 35% и 47%, соответственно. При этом нами констатировано более выраженные нарушения когнитивных функций и особенно эмоциональных расстройств у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС по сравнению с контрольной группой. Результаты психологического обследования ЛПА на ЧАЭС отражают их текущее психическое и соматическое состояние, которое характеризуется снижением психического и физического тонуса, проявляется в низких значениях показателей самочувствия, активности, настроения, доминированием дезадаптивных копинг стратегий преодоления стрессовых ситуаций, нарушением смысла жизненных ориентаций и качества жизни по показателям эмоционального и физического функционирования, признаками тревожности и депрессии.

Когнитивные и эмоциональные расстройства у ЛПА на ЧАЭС нередко сопровождались расстройствами сна. Результаты наших исследований субъективной оценки качества сна показали высокую распространенность нарушений в группе контроля при достоверно более частых нарушениях в группе ЛПА. Наличие более значимых нарушений сна у ЛПА по сравнению с контролем, вне зависимости от наличия МС, может быть связано с более выраженными эмоционально-волевыми нарушениями в этой группе, оцененными по шкале тревоги и депрессии.

Из изучаемых лабораторных показателей оценки десинхроноза достоверно связанными с МС у ЛПА на ЧАЭС оказались отношение экскреции 6-СОМТ (6-сульфатоксимелатонин), а также более низкие значения кортизола как в вечернее, так и в утреннее время при наличии МС. Цикл «сон-бодрствование» регулируется такими структурами ЦНС, как супрахиазмальное ядро (СХЯ) и передний гипоталамус. В зависимости от освещенности, сигналы от СХЯ передаются клеткам шишковидной железы, которые синтезируют мелатонин преимущественно в период

от 21:00 до 09:00 ч с пиком от 02:00 до 04:00 ч. Мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамин) синтезируется из незаменимой аминокислоты триптофана и оказывает регулирующее действие на цикл «сон–бодрствование» через рецепторы к мелатонину (MT1, MT2, MT3). Нарушение циркадианного ритма синтеза мелатонина, выявленное нами у ЛПА на ЧАЭС, приводит к развитию десинхроноза, который проявляется в рассогласовании суточных ритмов в работе разных функциональных систем и развитию инсомнии и метаболических нарушений. Указанные факты позволяют утверждать о развитии десинхроноза в работе нейроэндокринной системы при МС у ЛПА на ЧАЭС.

Одной из существенных эндокринных проблем ЛПА и, особенно страдающих метаболическим синдромом, является андрогенный дефицит (андропауза, так называемый мужской климакс – недостаточность выработки тестостерона). В основном, это связано с возрастом ЛПА, усиливается за счет малоподвижного образа жизни этих людей, однако и комплекс факторов, связанных с ликвидацией последствий аварии усугубляет эту эндокринопатию.

Параметры эндокринного статуса у ЛПА на ЧАЭС свидетельствуют о снижении уровня тестостерона в группе ЛПА с МС по сравнению с группой без МС. Медиана значений концентрации стероидсвязывающего глобулина в группе с МС была ниже, чем в группе ЛПА без МС. Обнаруженные в нашем исследовании тенденции и достоверные изменения уровней параметров полового статуса, в том числе стероидсвязывающего белка, свидетельствуют о глубоком эндокринном дисбалансе у обследованных. Наиболее информативным в диагностике эндокринно-метаболических нарушений оказался индекс тестостерон/эстрадиол у ЛПА на ЧАЭС. Включение в перечень обследования ЛПА на ЧАЭС оценки концентрации Т3 и результаты анализа его значений (понижение в группе ЛПА на ЧАЭС с МС) указывают не только на роль системы гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа в процессах адаптации, но и влияние на формирования стресс-индуцированной соматической патологии.

Андрогенный дефицит вызывает множество серьезных последствий для здоровья. Он является важным фактором прогрессии самого метаболического синдрома, особенно абдоминального ожирения, дислипидемии, способствует деминерализации костей, возникновению анемии, вызывает депрессию. В конечном

счете это расстройство является фактором риска таких клинически значимых событий, как инфаркт миокарда, смерть от сердечно-сосудистых осложнений. Важность распознавания андрогенного дефицита связана и с тем, что это расстройство поддается частичной коррекции за счет применения лекарственных и нелекарственных методов лечения.

Известно, что важным фактором риска сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии является развитие синдрома гиперкоагуляции и на его основе формирование состояния «тромботической готовности». Результаты проведенных нами исследований свидетельствуют о большой распространенности гиперкоагуляционных нарушений в системе гемостаза у ЛПА с соматической патологией. Отличительной чертой коагуляционных нарушений в группе ЛПА являются замедление фибринолиза и дисфункция эндотелия, которые могут стать основой тромботических осложнений сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний и требуют при необходимости адекватной медикаментозной коррекции.

В настоящее время в качестве патофизиологической основы МС рассматриваются активные метаболиты жировой ткани – адипокины: адипонектин, лептин, грелин, уровень секреции которых у ЛПА на ЧАЭС коррелирует с параметрами липидного и углеводного обмена т.к. доказано влияние адипокинов на инсулинорезистентность и обмен жирных кислот. На распространенность метаболического дисбаланса в группе ЛПА указывает увеличение уровня лептина, низкое соотношение адипонектин/лептин и очень низкое содержанию грелина, которое свойственно глубоким метаболическим сдвигам. Закономерно, что наиболее ярко эти изменения проявились в группе ЛПА с метаболическим синдромом и выраженными признаками инсулинорезистентности (индекс НОМА).

Важным признаком метаболических расстройств может служить снижение содержания тестостерона в группе ЛПА с МС на фоне существенного дисбаланса адипокинов. Выявленные изменения показателей метаболизма взаимосвязаны с индексом массы тела (ИМТ) и количества компонентов МС. Увеличение ИМТ и количества компонентов МС у ЛПА определяют максимальные концентрации глюкозы, холестерина, триглицеридов, лептина и самые низкие уровни холестерина ЛПВП, грелина и отношения адипонектин/лептин.

Указанный факт является основой для развития сердечно-сосудистой, цереброваскулярной патологии и СД в группе ЛПА. Органом-мишенью для лептина является миокард посредством воздействия на процессы ремоделирования, что приводит к гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и развитию сердечно-сосудистых заболеваний на фоне МС.

В патогенезе атеросклероза как одного из основных клинических проявлений МС большая роль отводится воспалению. В обследованных группах наибольшие изменения показателей наблюдались в группе ЛПА с 5 компонентами МС. Относительное количество переходных моноцитов с фенотипом CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> и классических моноцитов с фенотипом CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup> во всех группах ЛПА с МС стремились к нижней границе референтного интервала, при этом чем больше компонентов МС отмечено в наблюдениях, тем более выраженными были изменения. У пациентов с МС выявлено увеличение относительного количества неклассических моноцитов CD14<sup>dim</sup>CD16<sup>+</sup>, которые являются предшественниками провоспалительных макрофагов. Выраженная экспрессия TLR4 приводит к активации этих клеток при взаимодействии с DAMP и PAMP и синтезу цитокинов, запускающих и поддерживающих системный воспалительный ответ. У всех ЛПА с МС выявлено уменьшение относительного количества В-регуляторных клеток с фенотипом CD19<sup>+</sup>CD24<sup>+</sup>brightCD38<sup>+</sup> ниже границ референтного интервала. Регуляторные В-клетки CD19<sup>+</sup>CD24<sup>+</sup>brightCD27<sup>+</sup> и CD19<sup>+</sup>CD24<sup>+</sup>brightCD38<sup>+</sup> в норме синтезируют противовоспалительный цитокин интерлейкин-10, который супрессирует воспаление через ингибирование продукции фактора некроза опухоли (TNF) моноцитами и интерферона-гамма Т-хелперами. Данный процесс происходит при аутоиммунных процессах, обуславливая сдвиг в сторону синтеза провоспалительных цитокинов для развития системного воспалительного ответа, который характерен и для пациентов с МС.

Таким образом, Т- и В-системы иммунной защиты у ЛПА на ЧАЭС характеризуются включением механизмов системного воспалительного ответа.

Имеющиеся у нас данные позволяют заключить, что пациенты с высоким относительным количеством неклассических моноцитов и Т-регуляторных клеток, а также сниженным уровнем В-регуляторных клеток имеют повышенный риск прогрессирования метаболического синдрома и развития кардиоваскулярной



патологии. У ЛПА на ЧАЭС в наибольшей степени выражен дисбаланс между эффекторами воспаления и популяциями моноцитов и лимфоцитов с супрессорной активностью.

Особенностью атеросклеротического процесса у ЛПА является выраженный компонент кальциноза аорты, ее ветвей, сердечных клапанов. Как правило, кальций входит здесь в состав атероматозных или фиброзных масс. Подобные нарушения, выраженные в той или иной степени, отмечены у ЛПА при наличии МС в 85%. При этом высокий и крайне высокий риск сердечно-сосудистых осложнений имелся у 31% и 22% пациентов, соответственно. Классические показатели кальциевого гомеостаза остаются у пациентов с сердечно-сосудистым кальцинозом в пределах референтных значений. В то же время маркерами неблагополучия могут служить фетуин и остеопротегерин (ингибиторы кальциноза), сниженные уровни которых свидетельствует о прогрессировании кальцификации.

Нами изучена у ЛПА на ЧАЭС особенность микробиома толстого кишечника ввиду «универсальной» гомеостатической роли микробного сообщества, которое обеспечивает в значительной степени структурные, метаболические, иммунномодулирующие и другие регуляторные функции макроорганизма. У ЛПА на ЧАЭС с дислипидемией достоверно повышено содержание в кишечнике аэробных бактерий, что характерно для дисбиоза. Дислипидемия коррелирует с содержанием в мукозном слое кишечника бактерий рода *Lactobacillus*, *Rhodococcus*, *Clostridium* статистически значимо большем на фоне снижения количества *Propionibacterium spp./C. Subterminale*. Выраженные различия в структуре взаимосвязей исследованных микроорганизмов в кишечнике у ЛПА на ЧАЭС отмечены в отношении лактобактерий.

Повышение уровня ЛПОНП в сыворотке крови наблюдалось у ЛПА на ЧАЭС наряду с увеличением количества микробных маркеров *Lactobacillus*, *Clostridium histoliticus* и *ramosum*, *Rhodococcus* на фоне снижения количества *Propionibacter./Cl. subterminale*. Нарушение количественного и качественного состава кишечной микробиоты приводит к повреждению энтероцитов, повышению кишечной проницаемости для различных биологически активных соединений, снижению защитных свойств слизистого барьера, созданию условий для роста патогенных и

условно-патогенных микроорганизмов; нарушению физиологических процессов в кишечнике и моторики кишечника.

В качестве биомаркеров метаболического дисбиоза нами исследовались ТМАО, КЦЖК, продукция желчных кислот и эндотоксинов. При анализе полученных у обследуемых ЛПА на ЧАЭС отмечено снижение уровня холевой кислоты в 4 раза, гликохолевой кислоты в 3,3 раза, таурохолевой кислоты в 2,6 раза, урсодезоксихолевой кислоты в 2,3 раза и хенодесоксихолевой кислоты в 1,6 раза. Различия в концентрации желчных кислот в плазме крови у ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом и без него были статистически не значимыми. Однако у ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом отмечалось статистически не значимое, но выраженное снижение уровня холевой кислоты в 5 раз и урсодезоксихолевой кислоты в 2,7 раза. Для возникновения МС у ЛПА на ЧАЭС важным является действие мощного индуктора воспаления компонента клеточной стенки грамотрицательных бактерий – ЛПС, являющегося эндотоксином. ЛПС связывается с рецепторами на макрофагах и клетках эндотелия, стимулирует выработку цитокинов острой фазы воспаления.

Установлено снижение уровня витамина А и линолевой кислоты у обследуемых ЛПА на ЧАЭС с МС. Одновременно выявлялось увеличение концентрации цистеинилглицина почти в 3 раза, вследствие увеличения уровня восстановленного глутатиона на 71% (активирует перевод цистеина в цистеинилглицин). У ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом по сравнению с контрольной группой отмечалась увеличение концентрации гомоцистеина в 3 раза и тенденция к увеличению таких антиоксидантов как цистеина и цистеинилглицина в 2–3 раза. Концентрации восстановленной фракции аминотиолов (гомоцистеин, цистеин и цистеинилглицин) у ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом указывают на развитие у них оксидативного стресса, а также на недостаточность или умеренный дефицит витаминов В<sub>12</sub> и В<sub>6</sub>.

Таким образом, метаболические нарушения и дисбиоз являются теми факторами, которые усугубляют течение МС у ЛПА на ЧАЭС, а выявленные нарушения требуют медикаментозной коррекции. Выявленные нами патогенетические механизмы формирования МС у ЛПА на ЧАЭС с соматической патологией представлены в виде модели (рис. 3.1).



Рис 3.1. Схема патогенеза метаболического синдрома у ЛПА на ЧАЭС

Подводя итог проделанной работы, можно заключить:

1. Соматическая патология у ЛПА на ЧАЭС в отдаленном периоде представлена в основном заболеваниями сердечно-сосудистой, цереброваскулярной и пищеварительной систем в сочетании с МС и сахарным диабетом 2 типа. Особенностью течения МС и сахарного диабета 2 типа у ЛПА на ЧАЭС является

его коморбидность с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (АГ и ИБС), поражением почек (диабетическая нефропатия) и заболеваниями нервной системы (диабетическая нейропатия, дисциркуляторная энцефалопатия), патологией органов пищеварения.

2. У ЛПА на ЧАЭС в отдаленный после аварии на ЧАЭС период времени сохраняются когнитивные и эмоциональные нарушения, признаки десинхроноза в работе нейроэндокринной системы, гиперкоагуляционные нарушения в системе гемостаза, активации процессов неинфекционного воспаления и системы цитокинов, стресс-индуцированные эндокринные и метаболические расстройства.

3. В основе развития МС у ЛПА на ЧАЭС лежит воздействие комплекса факторов аварии на ЧАЭС, а также экологические, социальные и алиментарные причины. Одним из наиболее важных механизмов, описывающих структурно-метаболические нарушения у лиц, подвергшихся воздействию факторов аварии на ЧАЭС являются механизмы синдрома хронического эколого-профессионального перенапряжения.

4. Среди патогенетических механизмов развития МС у ЛПА на ЧАЭС можно выделить эндокринный дисбаланс, активацию свободнорадикального окисления липидов и оксидативный стресс, дисфункцию иммунной и цитокиновой систем, включение механизмов немикробного воспаления (в т.ч. в сосудистой стенке), дисбиоза и дисэлементоза как факторов, усиливающих нарушение липидного обмена, а также нарушение психологического статуса. Указанные изменения лежат в основе развития МС, атеросклеротических процессов, канцерогенеза, сахарного диабета 2 типа у ЛПА на ЧАЭС.

Это необходимо учитывать при оказании специализированной медицинской помощи ЛПА на ЧАЭС, разработке стандартов (протоколов) их лечения в амбулаторных и стационарных условиях.

## **РАЗДЕЛ 4. ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПОСТРАДАВШИХ В РАДИАЦИОННЫХ АВАРИЯХ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ**

Как отмечено нами ранее в разделе 2, ведущими патогенетическими механизмами развития МС у ЛПА на ЧАЭС считается эндокринный дисбаланс, активация свободнорадикального окисления липидов и оксидативный стресс, дисфункция иммунной и цитокиновой систем, включение механизмов немикробного воспаления (в т.ч. в сосудистой стенке), дисбиоза и дисэлементоза как факторов, усиливающих нарушение липидного обмена. Другой, не менее важной особенностью МС сахарного диабета у ЛПА на ЧАЭС является их коморбидность с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, почек, центральной нервной системы.

Одной из основных задач в лечении метаболических расстройств у ЛПА на ЧАЭС остается стабилизация метаболических процессов путем нормализации эндокринного статуса, профилактика осложнений (нейропатии, ангиопатии, ретинопатии). Подходы к лекарственной терапии при МС отличаются комплексностью воздействия на основные механизмы патогенеза указанных расстройств.

В настоящее время используют следующие направления лекарственного воздействия при МС:

1. Субстратные антигипоксанты и корректоры редокс-потенциала

- препараты янтарной кислоты
- препараты тиоктовой кислоты

2. Естественные антиоксиданты

- витамины группы А, Е, С и РР

3. Средства коррекции микробиоценоза кишечника

- пробиотики
- пребиотики

4. Инсулиновые сенситайзеры

- бигуаниды

## 5. Гиполипидемические средства

- статины
- фибраты
- омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты.

## 6. Антигипертензивные средства.

## 7. Препараты для профилактики тромботических осложнений.

## 8. Регуляторы циркадного ритма

### *1. Субстратные антигипоксанты и корректоры редокс-потенциала – препараты янтарной кислоты:*

*Ремаксол*, раствор для инфузий. В состав раствора входит янтарная кислота, рибоксин (инозин), никотинамид, метионин, меглумин, натрия, магния и калия хлорид, натрия гидроокись. Активное вещество препарата –янтарная кислота, которая активирует интенсивность окислительных процессов в цикле Кребса и стимулирует синтез АТФ и креатинфосфата, повышает активность ферментов свободнорадикальной защиты (СОД и каталаз, стабилизирует уровень восстановленной части тиолдисульфидной антиоксидантной системы. Янтарная кислота, ее соли и эфиры является универсальным внутриклеточным метаболитом, выполняя по отношению к циклу Кребса каталитическую функцию, снижая содержание других интермедиаторов цикла, накапливающихся на ранних стадиях гипоксии. Превращение янтарной кислоты в организме связано с продукцией энергии, необходимой для обеспечения жизнедеятельности. При возрастании нагрузки на любую из систем организма, поддержание ее работы обеспечивается преимущественно за счет окисления янтарной кислоты. Мощность системы энергопродукции, использующей янтарную кислоту, в сотни раз превосходит все другие системы энергообразования организма. Антиоксидантные свойства янтарной кислоты связаны с ее способностями ингибировать процессы перекисного окисления липидов. Таким образом, фармакологическая активность янтарной кислоты перекрывает основные патогенетические элементы повреждения клеток. Ремаксол способствует восстановлению дыхательной цепи митохондрий (никотинамид) и синтеза макроэргических молекул (инозин). Препарат оказывает иммуномодулирующее, гиполипидемическое, гипогликемическое, гепато- и нефропротекторное действие.

*Цитофлавин*, раствор для инъекций, таблетки. В состав входит янтарная кислота, рибоксин (инозин), никотинамид, рибофлавин. По своим фармакологическим свойствам схож с ремаксолом, однако содержит в меньшей концентрации рибоксин (инозин).

Противопоказания к применению препаратов янтарной кислоты при МС – повышение уровня мочевой кислоты, подагра.

– препараты тиоктовой кислоты

*Тиоктовая кислота* (альфалипоевая кислота), таблетки, раствор для инъекций. Образуется при окислительном декарбоксилировании альфа-кетокислот. В качестве кофермента митохондриальных мультиферментных комплексов участвует в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и альфа-кетокислот. Способствует снижению концентрации глюкозы в крови и увеличению содержания гликогена в печени, снижает инсулинорезистентность.

2. *Естественные антиоксиданты -витамины группы А, Е, С и РР.*

В группу входят витамины с антиоксидантным (антиокислительным) действием. Выпускаются в форме таблеток и растворов (витамин С, РР), капсулах (витамин Е). Относятся к классу неферментных антиоксидантов.

*Витамин А* – группа близких по химическому строению веществ, которая включает ретинол (витамин А1, аксерофтол) и другие ретиноиды. К провитаминам А относятся каротиноиды ( $\beta$ -каротин, содержится в растительной пище). Синергистом витамина А является витамин Е, обеспечивающий всасывание витамина А из кишечника и его анаболические эффекты. Витамин А действует на специфические рецепторные белки (RAR $\beta$ , RORC, RXRA) в клеточных ядрах. Образовавшийся лиганд-рецепторный комплекс связывается с участками ДНК и вызывает супрессию генов, регулирующих синтез белков, ферментов. Фармакологическое действие витамина А связано с коферментной функцией для активирования фосфоаденозинфосфосульфата (ФАФС). Последний участвует в биосинтезе мукополисахаридов (хондроитинсерной кислоты и сульфогликанов), гиалуроновой кислоты, гепарина, сульфocereброзидов, таурина (биосинтез желчных кислот, соматотропного гормона, передача нервного импульса в синапсе), ферментов печени, участвующих в метаболизме эндогенных и экзогенных веществ, синтезе соматомединов А1, А2, В и С, гликопротеинов крови ( $\alpha$ 1-макроглобулин и

др.) и клеточных, субклеточных (митохондриальных и лизосомальных) мембран, синтез половых стероидов, интерферона, иммуноглобулина А, лизоцима и других.

*Витамин Е* группа природных соединений производных токола. Важнейшими соединениями являются токоферолы и токотриенолы. Витамин Е является протектором клеточных мембран от метаболитов окислительного стресса, препятствует контакту кислорода с ненасыщенными липидами мембран путем образование гидрофобных комплексов. Токоферол обладает способностью подвижного гидроксила хроманового ядра непосредственно взаимодействовать со свободными радикалами кислорода, ненасыщенных жирных кислот и перекисями жирных кислот. Мембраностабилизирующее действие витамина Е проявляется и в его способности предохранять от окисления SH-группы мембранных белков, защите от окисления двойные связи в молекулах каротина и витамина А. Витамин Е (совместно с аскорбатом) способствует включению селена в состав активного центра глутатионпероксидазы (ферментное звено антиоксидантной системы). Витамин Е является антигипоксантом благодаря способности стабилизировать митохондриальную мембрану, что увеличивает сопряженность окислительного фосфорилирования, образование АТФ и креатинфосфата. Витамин Е контролирует биосинтез убихинона – компонента дыхательной цепи и главного антиоксиданта митохондрий, активно участвует в восстановлении аскорбиновой кислоты из ее окисленных форм, уменьшает активность 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы (биосинтез холестерина) и таким образом снижая концентрацию холестерина в организме. Токоферол контролирует синтез нуклеиновых кислот, коэнзима Q, каталазы и пероксидазы (ферментное звено антиоксидантной системы), гема, гемоглобина и миоглобина. С участием витамина Е как кофермента происходит синтез коллагена в подкожной клетчатке и костях, сократительных белков в скелетных, гладких мышцах и миокарде, белков слизистых оболочек, креатинфосфокиназы, гонадотропных гормонов. Витамин Е является эффективным иммуномодулятором.

*Витамин С* (аскорби́новая кислота́) – органическое соединение, является одним из основных веществ для нормального функционирования соединительной и костной ткани. Выполняет биологические функции восстановителя и кофермента



метаболических процессов, является антиоксидантом. Биологически активен только один из изомеров (L-аскорбиновая кислота), называемая витамином С.

Витамин С является мощным антиоксидантом, нормализует окислительно-восстановительные процессы. Витамин С участвует как кофермент в образовании коллагена, серотонина, катехоламинов, синтез стероидов, в биосинтезе желчных кислот из триглицеридов и холестерина, нейтрализует супероксидный радикал до перекиси водорода, восстанавливает убихинон и витамин Е. Аскорбиновая кислота стимулирует синтез интерферона, а совместно с винной, яблочной, лимонной, молочной кислотами восстанавливают трехвалентное Fe в двухвалентное в составе гема, тормозит гликозилирование гемоглобина.

#### *Витамин РР (никотиновая кислота)*

Витамин РР является коферментом различных дегидрогеназ и входит в состав НАД и НАДФ. В организме никотиновая кислота трансформируется в никотинамид. Никотиновая кислота способствует нормализует концентрацию липопротеинов крови (снижает концентрацию общего холестерина, ЛПНП, уменьшает индекс холестерин/фосфолипиды, повышает содержание ЛПВП). Хорошо известен вазодилатирующий эффект никотиновой кислоты, которая при этом улучшает микроциркуляцию и оказывает слабое антикоагулянтное действие, повышая фибринолитическую активность крови. Никотинамид (НА) активирует НАД-зависимые ферменты клеток, в том числе антиоксидантные системы убихиновых оксиредуктаз, защищающие мембраны клеток от разрушения радикальными частицами.

Приступая к терапии естественными антиоксидантами, следует помнить об их синергизме (витамины А и Е, С и Е, РР и В) их взаимодействия. Существующие в РФ микроэлементно-витаминные комплексы (Олиговит, Комплевит, Ангиовит) позволяют оптимизировать терапию. При этом следует помнить о разделении группы витаминов на водорастворимые (витамины группы В, РР) и жирорастворимые (витамины группы А и Е). Гипергомоцистеинемия у ЛПА на ЧАЭС требует использование комплексных препаратов с более высоким содержанием фолиевой кислоты (*Ангиовит*) Использование витаминно-минеральных комплексов должно сочетаться с дополнительным применением капсульных форм жирорастворимых витаминов А и Е.

### 3. Средства коррекции микробиоценоза кишечника:

– *пробиотики* (Бифиформ, Бифтдобак, Линэкс, Лактобаланс, Эубикор и др.) это живые микроорганизмы, используемые для коррекции дисбиоза. В качестве пробиотиков чаще всего используются виды родов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, некоторые виды *E. coli* и дрожжи *Saccharomyces boulardii*.

– *пребиотики* (Хилак форте, Хилафор) это компоненты пищи, которые не перевариваются и не усваиваются в верхних отдела пищеварительного тракта, но вырабатываются микрофлорой кишечника, стимулируя ее рост и жизнедеятельность.

### 4. Инсулиновые сенситайзеры – бигуаниды.

*Метформин*, таблетки. Механизм действия состоит в повышении чувствительности к инсулину периферических тканей (жировая ткань, печень, мышцы) и не влияет на биосинтез инсулина, снижает усвоение глюкозы в тонкой кишке, глюконеогенез в печени и улучшает процессы метаболизма, оказывает липостатическое действие. Противопоказан при нарушении функции печени (гепатаргия) и почек (ХБП, скорость клубочковой фильтрации менее 35 мл\мин).

### 5. Гиполипидемические средства.

*Статины*. Препараты из группы статиной (крестор, аторвастатин и др.) являются мощными липостатическими препаратами, блокирующими всасывание и биосинтез холестерина в кишечнике на уровне мевалоновой кислоты, снижая тем самым содержание холестерина, ЛПНП и ЛПОНП, триглицеридов. Применение препаратов указанной группы может сопровождаться развитием синдрома цитолиза и рабдомиолиза у 1–5% больных. Отчасти это связано в образованием избыточного количества свободных радикалов из-за блокирования биосинтеза холестерина, которое может быть нивелировано одновременным приемом антиоксидантов ферментного и неферментного звена. Применение статинов при сочетании МС и стеатогепатита целесообразно в комбинации с гепатопротекторами (терапия сопровождения): ремаксол, гептрал.

*Фибраты* (клофибрат и др.) взаимодействуют с PPAR-рецепторами печени, почек и сердца, в результате чего увеличивается поступление и окисление жирных кислот в клетке и бета-окисление в митохондриях. Фибраты наиболее эффективны у больных с гипертриглицеридемией.

Подводя итоги обоснования выбора лекарственных препаратов в терапии метаболического синдрома у пострадавших в радиационных авариях в отдаленном периоде, следует отметить, что выбор методов лекарственной коррекции зависит от сопутствующей патологии, функционального состояния печени и почек.

*Лекарственные препараты омега-3-полиненасыщенных жирных кислот и рыбий жир.* Эти препараты обладают умеренным гиполипидемическим и противовоспалительным эффектом, возможно, и антиаритмическим действием, при этом обычно хорошо переносятся, не вызывая существенных побочных эффектов. К тому же в нескольких крупных исследованиях была продемонстрирована их способность предотвращать повторные тяжелые сердечно-сосудистые осложнения. Все это позволяет рассматривать препараты омега-3-полиненасыщенных жирных кислот в качестве профилактических средств – метаболических корректоров.

#### *б. Антигипертензивные средства.*

Особенности лекарственной коррекции артериальной гипертензии при метаболическом синдроме. Нормализация артериального давления является важнейшей задачей лечения больных, страдающих метаболическим синдромом. Для этого могут быть использованы препараты из всех пяти групп антигипертензивных лекарств: препараты, влияющие на активность ренин-ангиотензиновой системы – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БАР), антагонисты кальциевых каналов (АКК),  $\alpha$ -адреноблокаторы ( $\alpha$ -АБ),  $\beta$ -адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ), мочегонные средства.

Предпочтение следует отдавать препаратам из двух первых двух групп (ИАПФ/БАР и АКК) по двум принципиальным причинам: во-первых, они обеспечивают достижение лучших отдаленных результатов (влияние на риски основных неблагоприятных событий, в частности, со стороны сердечно-сосудистой системы, почек, а также на риск возникновения или прогрессирования диабета) и, во-вторых, они нейтральны или благоприятны в метаболическом отношении. В качестве резервного препарата можно рассматривать  $\alpha$ -АБ, так как эти лекарства тоже не ухудшают, скорее даже улучшают показатели липидного, углеводного, электролитного обмена. Однако  $\alpha$ -АБ не лишены иных побочных эффектов (в

основном, связанных с избыточной вазодилатацией и вследствие этого – симпатикотонией).

Мочегонные препараты (тиазидные и петлевые), особенно при длительном использовании высоких доз, вызывают некоторое ухудшение обмена углеводов, липидов, мочевой кислоты и электролитов. Поэтому их лучше избегать, особенно, при эффективности препаратов первого выбора.  $\beta$ -АБ тоже нередко вызывают побочные эффекты и нежелательны для коррекции артериальной гипертензии при наличии МС и сахарного диабета.

#### *7. Препараты для профилактики тромботических осложнений.*

*Антитромботическая профилактика.* Поскольку пациенты из группы ЛПА наряду с МС как правило страдают клинически выраженными заболеванием сердечно-сосудистой системы, то им показана длительная вторичная профилактика с использованием аспирина (плавикса). Следует учитывать риски геморрагических осложнений и корректировать их (гастропротекция, нормализация артериального давления). При наличии высокого риска осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (сахарный диабет, перенесенный инфаркт миокарда или инсульт, начальная азотемия, заболевание периферических артерий) и при отсутствии значимого риска кровотечений следует предпочесть усиленный режим антитромботической профилактики (добавление к аспирину второго антитромбоцитарного препарата или малых доз антикоагулянта – ривароксабана).

#### *8. Регуляторы циркадного ритма.*

*Мелатонин*, таблетки. Для лечения инсомнии используют экзогенный мелатонин в виде таблеток в дозе 3 мг в сутки за час до сна и мелатонин пролонгированного действия (в дозе 2 мг). Основное применение экзогенного мелатонина сфокусировано на использовании при инсомнии, связанной с нарушением циркадного ритма и пожилым пациентам со сниженной продукцией эндогенного мелатонина. Наряду с доказанной эффективностью назначения мелатонина для нормализации сна показано, что добавление мелатонина к стандартной терапии метаболического синдрома и сахарного диабета приводит к снижению артериального давления, нормализации обмена липидов, углеводного обмена.

### *Модификация образа жизни и характера питания.*

Развитие МС у ЛПА на ЧАЭС – результат комплексного воздействия социальных факторов, характера питания, образа жизни и комплекса факторов аварии на ЧАЭС. Без модификации образа жизни и придания ему черт здорового образа жизни, лечение МС может оказаться малоэффективным.

Основные положения о модификации жизни состоят в следующем:

– рациональная физическая активность. Этот процесс включает дозированные физические нагрузки (физическая культура, спорт с акцентом на игровые виды) и лечебная физкультура. Объем физической активности -не менее 10 000 шагов или эквивалентно 1–2 часа занятия физкультурой (фитнес).

– нормализация сна состоит не только в его продолжительности (7–8 часов), но и времени засыпания (до 0.00). Это позволит с позиций хронобиологии сна оптимизировать адекватные процессы в ЦНС.

– оптимизация питания. Соотношение овощей, фруктов к животной пище должно быть 4:1. Это позволит снизить калорийность пищи, насытить пищевой рацион растительной клетчаткой и пищевыми волокнами, являющимися великолепными сорбентами. Питание должно соответствовать национальным привычкам пациентов. Различного рода диеты (сыроедение, раздельное питание, голодание и т.п.) не доказали своей эффективности, а в ряде случаев усиливали риск развития опасных для здоровья событий.

– отказ от вредных привычек (алкоголь, курение).

Приведенные выше данные необходимо учитывать при оказании специализированной медицинской помощи ЛПА на ЧАЭС с соматической патологией, разработке стандартов (протоколов) их лечения в амбулаторных и стационарных условиях.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Монография содержит данные о патогенетических механизмах формирования метаболических нарушений у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с различной соматической патологией (неврологическая, органов желудочно-кишечного тракта, заболеваний сердечно-сосудистой системы) в отдаленном периоде после аварии на ЧАЭС. Отдельные разделы руководства посвящены клинико-лабораторной диагностике метаболических нарушений, включая инновационные технологии для выявления дополнительных критериев метаболических нарушений, разработан и обоснован клинико-лабораторный алгоритм диагностики метаболического синдрома. В монографии рассмотрены особенности терапии метаболического синдрома у пострадавших в радиационных авариях с соматической патологией.

Монография предназначена для медицинских учреждений, оказывающих специализированную медицинскую помощь ликвидаторам последствий аварии на ЧАЭС, а также другим категориям граждан, проживавших (проживающих) на радиоактивно загрязненных территориях, она так же может использоваться в системе дополнительного профессионального образования при повышении квалификации медицинского персонала.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдушкина Л.А., Бычкова Н.В., Вавилова Т.В., Зыбина Н.Н. Сердечно-сосудистые заболевания среди участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС – фокус на тромбоциты // Профилактическая и клиническая медицина. 2012. № 2 (43). С. 122–127.
2. Алексанин С.С., Рыбников В.Ю., Рогалев К.К., Тарита В.А. Специализированная медицинская помощь в условиях круглосуточного стационара гражданам, подвергшимся воздействию вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2019 – № 4 – С. 5–11.
3. Алхутова Н.А., Ковязина Н.А. Способ оценки адаптационных резервов организма человека. Патент на изобретение. 2019 г.
4. Ардатская М.Д., Минушкин О.Н., Прихно Н.И., Дубинин А.В. Летучие жирные кислоты и их диагностическое и прогностическое значение в гастроэнтерологической клинике. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2000 – № 5 – т. X – С. 63–70.
5. Байкулова М.Х. Некоторые показатели кальциевого обмена при кальцинирующей болезни аортального клапана / М.Х. Байкулова, Е.В. Щеглова, О.И. Боева // Терапия. – 2019. – Т. 27, № 1. – С. 103–106.
6. Березин А.Е. Остеопонтин как новый биологический маркер сердечно-сосудистого ремоделирования / А.Е. Березин, Т.А. Панасенко, Е.Ю. Корец // Український кардіологічний журнал. – 2010. – № 4. – С. 98–102.
7. Вишневская В.П. Психология образа болезни у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС с психосоматической патологией (концепция, феноменология, особенности формирования и коррекции) / дис. д-ра психол. наук. Научно-исследовательский институт радиационной медицины Республики Беларусь, Минск, 2004, 269 с.
8. Гончаров Н.П., Кацяя Г.В., Чагина Н.А. Ожирение и метаболический синдром у мужчин среднего возраста: сравнительный анализ андрогенного статуса, антропометрических показателей, липидного спектра, показателей углеводного обмена. Андрология и генитальная хирургия. 2007. № 1., С. 6–13.

9. Государственный доклад о реализации государственной политики в сфере охраны здоровья за 2018 год. URL: [www.rosminzdrav.ru/ministry/programms/sfere-ohrany-zdorovya-za-2018](http://www.rosminzdrav.ru/ministry/programms/sfere-ohrany-zdorovya-za-2018).

10. Груздева О.В., Барбараш О.Л., Акбашева О.Е., Паличева Е.И. и др. Определение лептина и метаболических маркеров инсулиноорезистентности у больных с инфарктом миокарда // Клиническая лабораторная диагностика. 2012. № 2. С. 12–16.

11. Денисов Н.Л., Ивашкин В.Т., Лобзин Ю.В., Голофеевский В.Ю. Эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* в зависимости от уровня продукции секреторного иммуноглобулина А и морфологических изменений слизистой оболочки желудка // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007. № 3. С. 41–45.

12. Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и возраст-ассоциированные заболевания: Реалии и перспективы//Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2015. – Т. 11, № 3. – С. 309–316.

13. Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Деева Т. А. Оценка уровня лептина в сыворотке крови у пациентов с метаболическим синдромом и гипертрофией миокарда левого желудочка // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018. Т. 14, № 1. С. 27–33.

14. Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Деева Т. А. Толщина эпикардиального жира – «визитная карточка» метаболического синдрома // Ожирение и метаболизм. 2018. Т. 15, № 2. С. 29–34.

15. Евдокимов В.И., Алексанин С. С., Бобринев Е.В. Анализ показателей заболеваемости, травматизма, инвалидности и смертности сотрудников Государственной противопожарной службы России (1996–2015 гг.): монография / науч.ред. В.И. Евдокимов; Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России. СПб.: Политехника-принт, 2019. 167 с. (Серия «Заболеваемость военнослужащих»; вып. 7).

16. Здравоохранение в России. 2019: Стат.сб./Росстат. – М., 2019. – 170 с. ([www.rosstat.gov.ru/folder/210/document/13218](http://www.rosstat.gov.ru/folder/210/document/13218)).



17. Зыбина Н.Н., Тихомирова О.В., Старцева О.Н., Вавилова Т.В. Интегральная оценка состояния системы плазменного гемостаза у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС с болезнями системы кровообращения // Мед. -биол. и соц.-психол. пробл. Безопасности в чрезв. Ситуациях. – 2017. – № 4. – С. 57–66.

18. Кичигин В.А., Маркова Т.Н., Бадянов И.В., Семакина С.М., Борисова Л.В., Башкова И.Б. Состояние адаптационных систем организма при метаболическом синдроме. Клиническая медицина. 2012. № 8. С. 52–54.

19. Ковязина Н.А., Алхутова Н.А. Индекс ДГЭАС/кортизол как маркер стресс-индуцированного преждевременного старения. Клиническая лабораторная диагностика. 2019 г. № 3. С. 140–144.

20. Коркушко О.В., Копчак О.О., Шатило В.Б., Банинская Н.Ю., Метаболический синдром и когнитивные нарушения у больных старшего возраста с дисциркуляторной энцефалопатией // Успехи геронтологии. – 2015. Т. 28. № 3. С. 546–554.

21. Кудрин А. В., Громова О. А. Микроэлементы в иммунологии и онкологии. – М: ГЭОТАР – Медия, 2007. – 544 с.

22. Куликов В.А. Роль витамина Д и К в развитии сосудистой кальцификации и атеросклероза / В.А. Куликов, И.Н. Гребенников // Вестник ВГМУ. – 2012. – Т. 11, № 4. – С. 5–13.

23. Левашкина И.М., Алексанин С. С., Серебрякова С. В., Грибанова Т. Г. О влиянии малых и средних доз радиации на структуру проводящих путей головного мозга у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в отдаленном периоде (по данным высокопольной рутинной и диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии) // Радиационная гигиена Том 10. № 4. 2017. – С. 23–30.

24. Левашкина И.М., Серебрякова С. В., Тихомирова О.В., Китайгородская Е.В. Диагностические критерии пороговых значений фракционной анизотропии в оценке риска когнитивных нарушений у пациентов с дисциркуляторной патологией головного мозга // Лучевая диагностика и терапия. – 2019. – № 2. – С. 59–65.

25. Леонтьев Д.А. Тест смысло-жизненных ориентации (СЖО). 2-е изд. – М.: Смысл, 2000. – 18 с.

26. Луста К.А. Роль гладкомышечных клеток сосудистой стенки в атерогенезе / К.А. Луста, А.Н. Орехов // Клиническая экспериментальная морфология. – 2015. – С. 50–61.

27. Лутай М.И. Кальциноз венечных артерий, аорты, клапанов сердца и ишемическая болезнь сердца: патофизиология, взаимосвязь, прогноз, стратификация риска. Часть 1. Патогенез и маркеры отложения кальция в стенке сосуда / М.И. Лутай, И.П. Голикова // Український кардіологічний журнал. – 2014. – № 6. – С. 92–100.

28. Медицинские радиологические последствия Чернобыля: прогноз и фактические данные спустя 30 лет / Под общей ред. чл.-корр. РАН В.К. Иванова, чл.-корр. РАН А.Д. Каприна. М.: ГЕОС, 2015. – 450 с.

29. Мельников И.О., Назимов И.В., Стукачева Е.А., Глубоков Ю.М. Определение содержания гомоцистеина и других низкомолекулярных аминотиолов в плазме крови // Журн. аналит. химии. – 2006 – т. 61. № 11 – С. 1185–1191.

30. Мельницкая Т. Б. Информационно-психологическая безопасность населения в условиях риска радиационного воздействия: концепция, модель, технологии: дис. д-ра психол.наук. ВЦЭРМ, СПб., Обнинск, 2009. 280 с.

31. Мельницкая Т. Б., Хавыло А.В., Белых Т. В. Шкала оценки влияния травматического события (IES-R) применительно к радиационному фактору // Психологические исследования. 2011. № 5 (19) 15–21.

32. Метаболический синдром / А.Ю. Бабенко, Е.В. Балукова, Н.В. Барышникова и др.; ред. А.В. Шабров. – СПб.; СПбГПМУ, 2020. – 496 с.: ил.

33. Методика определения микроэлементов в диагностируемых биосубстратах методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой. Методические рекомендации. Утверждены ФЦГСЭН МЗ РФ 26.03.2003/Л.Г. Подунова и др. – М.: ФЦГСЭН МЗ РФ, 2006. – 24 с.

34. Мирошниченко И.И., Платова А.И., Сафарова Т. П., Яковлева О.Б. Количественное определение гомоцистеина посредством тандемной хроматомасс-спектрометрии с химической ионизацией // Биомедицинская химия. – 2014. – Т. 60 № 2. – С. 235–245.

35. Национальный радиационно-эпидемиологический регистр. Данные по ЛПА на ЧАЭС за 1986–2019 гг. (не опубл.)

36. Оберлис Д., Харланд Б., Скальный А. Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных. – СПб.: Наука, 2008. – 544 с.
37. Онищенко Г.Г., Шестопалова Н.В. Современные методы анализа и оборудование в санитарно-гигиенических исследованиях. – М.: ФГУП «Интерсэн», 1999. – 496 с.
38. Определение химических элементов в биологических средах и препаратах методами атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой и масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой: Методические указания. – М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2003. – 56 с.
39. Отт А.В., Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Лептинорезистентность как значимый предиктор метаболически тучного фенотипа ожирения // Доктор.ру. 2018. № 8. С. 30–35.
40. Саблина А.О., Алексанин С. С., Родионов Г.Г., Шантырь И.И., Ушал И.Э. Секреция амоксициллина слизистой оболочкой желудка при эрадикационной терапии *H. pylori* у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции с атрофическим и неатрофическим гастритом // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2020. № 3. – С. 36–43.
41. Селятицкая В.Г. Глюкокортикоидные гормоны: от процессов адаптации к экологическим факторам Севера до метаболических нарушений при диабете. Бюллетень РАМН. 2012. Том. 32. № 1. С. 13–20
42. Ситкин С. И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т. Я., Орешко Л.С., Жигалова Т. Н. Метаболом сыворотки крови по данным газовой хроматографии – масс-спектрометрии (ГХ-МС) у пациентов с язвенным колитом и больных целиакией // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – № 12. – С. 44–57.
43. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека. – М.: Издательский дом «Оникс 21 век»: Мир, 2004. – 216.
44. Талаева Т. В. Сосудистая кальцификация: значение в патогенезе, диагностике, клиническом течении и прогнозе исходов атеросклероза и ишемической болезни сердца / Т. В. Талаева, В.А. Шушаков, В.В. Братусь // Український кардіологічний журнал. – 2017. – № 2. – С. 85–98.

45. Танянский Д. А., Фирова Э. М., Шатилина Л. В., Денисенко А. Д. Адипокины в патогенезе атерогенной дислипидемии при метаболическом синдроме // Медицинский академический журнал. 2011. Т. 11, № 2. С. 78–85.

46. Формирование стандарта диагностики оксидативного стресса при обследовании сотрудников ГПС МЧС России/под ред. профессора С. С. Алексанина. – СПб.: ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, 2019. – 40 с.

47. Хирманов В.Н., Сидоров М.Г. Группы риска развития осложнений сердечно-сосудистой патологии у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. С. 5–10. Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2009. 3 (1): с. 5–10.

48. Чазова И. Е., В. Б. Мычка. Метаболический синдром: подходы к лечению. *Consiliumprovisorum*. 2003. № 8. 2006. Vol. 14. P. 377–382.

49. Челомбитько М.А., Шишкина В.С., Ильинская О.П. и др. Цитофлуориметрическое изучение мембранных рафтов на субпопуляциях моноцитов человека при атеросклерозе // *Acta naturae*. – 2014. – Т. 6., № 4. – С. 86–93.

50. Шубняков И.И., Тихилов Р.М., Николаев Н.С. [и др.]. Эпидемиология первичного эндопротезирования тазобедренного сустава на основании данных регистра артропластики РНИИТО им. Р.Р. Вредена / *Травматология и ортопедия России*. 2017. Т. 23, № 2. С. 81–101.

51. Эпидемиологическая генотоксикология тяжелых металлов и здоровье человека / Е. Н. Ильинских, Л. М. Огородова, Н. Н. Шакиров и др. – Томск: Сибирский госмедуниверситет, 2003. – 301 с.

52. 30 лет после Чернобыля: патогенетические механизмы формирования соматической патологии, опыт медицинского сопровождения участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции» / под ред. профессора С. С. Алексанина. – СПб.: Политехника-принт, 2016. – 506 с.

53. A J Grau, C Weimar, F Bugge et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank // *Stroke* 2001; 32:2559–2566.

54. Barazzoni R., Zanetti M., Ferreira C. et al. Relationships between desacylated and acylated ghrelin and insulin sensitivity in the metabolic syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92. P. 3935–3940.

55. Basalyga D.M. Elastin degradation and calcification in an abdominal aorta injury model: role of matrix metalloproteinases / D. M. Basalyga [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110. – P. 3480–3487.

56. Bergiannaki J.D., Soldatos C.R., Paparrigopoulos T.J. et al. Low and high melatonin excretors among healthy individuals // *J Pineal Res*. – 1995. – V. 18 (3). – P. 159–164.

57. Bibby JA, Purvis HA, Hayday T, Chandra A, Okkenhaug K, Rosenzweig S, Aksentijevich I, Wood M, Lachmann HJ, Kemper C, Cope AP, Perucha E. Cholesterol metabolism drives regulatory B cell IL-10 through provision of geranylgeranyl pyrophosphate. *Nat Commun*. 2020 Jul 8;11(1):3412. doi: 10.1038/s41467-020-17179-4. PMID: 32641742; PMCID: PMC7343868.

58. Blair PA, Norena LY, Flores-Borja F, Rawlings DJ, Isenberg DA, et al. (2010) CD19(+)CD24(hi)CD38(hi) B cells exhibit regulatory capacity in healthy individuals but are functionally impaired in systemic Lupus Erythematosus patients. *Immunity* 32: 129–140.

59. Borroni B., Grassi M., Premi E. [et al.]. Neuroanatomical correlates of behavioural phenotypes in behavioural variant of frontotemporal dementia // *Behav Brain Res*. – 2012. – Vol. 235(2). – P. 124–129.

60. Brandi, G. Urease-positive bacteria other than *Helicobacter pylori* in human gastric juice and mucosa / G. Brandi [et al.] // *Am J Gastroenterol*. – 2006. – Vol. 101(8). – P. 1756–1761.

61. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, Fedorowski A, Furlan R, Kenny RA, Martín A, Probst V, Reed MJ, Rice CP, Sutton R, Ungar A, van Dijk JG; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2018 Jun 1;39(21):1883–1948. doi: 10.1093/eurheartj/ehy037. PMID: 29562304.

62. Centa M, Prokopec KE, Garimella MG, et al. Acute Loss of Apolipoprotein E Triggers an Autoimmune Response That Accelerates Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(8):e145-e158. doi:10.1161/ATVBAHA.118.310802.

63. Cipolla-Neto J., Amaral F.G., Afeche S.C., Tan D.X., Reiter R.G. Melatonin, energy metabolism and obesity: a review // *J Pineal Res*. – 2014. – V. 56(4). – P. 371–81. doi: 10.1111/jpi.12137

64. Clarke G, Grenham S, Scully P, Fitzgerald P, Moloney RD, Shanahan F, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatry*. 2013 Jun;18(6):666–673.
65. Dixon, M.F. Classification and Grading of Gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis Houston 1994/ M. F. Dixon [et al.] // *Am J Surg Pathol*. – 1996. – Vol. 20 (10). – P. 1161–1181.
66. Doherty T.M. Molecular, endocrine, and genetic mechanisms of arterial calcification / T. M. Doherty [et al.] // *Endocr. Rev.* – 2004. – Vol. 25. – P. 629–672.
67. Fernández-Friera L, Peñalvo JL, Fernández-Ortiz A et al. Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort. The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study *Circulation*.2015; 131: 2104–2113.
68. Fessler M.B., Rubel L.L., Brown M. Toll-like receptor signaling links dietary fatty acids to the metabolic syndrome// *Curr.Opin. Lipidol*. 2009; 20(5): 379 – 85.
69. Forsythe P, Kunze WA. Voices from within: gut microbes and the CNS. *Cell Mol Life Sci*. 2013 Jan;70(1):55–69.
70. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, Donal E, Sade LE, Ernande L, Garbi M, Grapsa J, Hagendorff A, Kamp O, Magne J, Santoro C, Stefanidis A, Lancellotti P, Popescu B, Habib G; 2016–2018 EACVI Scientific Documents Committee; 2016–2018 EACVI Scientific Documents Committee. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017 Dec 1;18(12):1301–1310.
71. Hak A.E.,Wirteman J.C., de Jong F.H. et. al. Low levels of endogens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: the Rotterdam study. *J. Clin. Endocrinol*. 2002. 87 (8). 3632–3639
72. Harris W.S.  $\omega$ -3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies // *Am J. Clin. Nutr.* – 1997. – Vol. 65, Suppl. 5. – P. 1645S – 1654S.
73. Hasegawa S., Koshikawa M., Takahashi I. et al. Alterations in manganese, copper, and zinc contents, and intracellular status of the metal – containing

superoxide dismutase in human mesothelioma cells//J. Trace Elem. Med. and Biol. – 2008. – Vol. 22, Iss. 3. – P. 248 – 255.

74. Helicobacter pylori Eradication as a Strategy for Preventing Gastric Cancer, IARC Working Group Reports, Vol. 8 / International Agency for Research on Cancer, Lyon, France [Electronic resource]. 2014. 190 p. URL: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Working-Group-Reports/-Em-Helicobacter-Pylori-Em-Eradication-As-A-Strategy-For-Preventing-Gastric-Cancer-2014>.

75. Iwata Y, Matsushita T, Horikawa M, Dilillo DJ, Yanaba K, et al. (2011) Characterization of a rare IL-10-competent B-cell subset in humans that parallels mouse regulatory B10 cells. Blood 117: 530–541.

76. Kalathookunnel Antony A., Lian Z., Wu H.T. T cells in adipose tissue in aging. Front Immunol. 2018. Vol.9, article 2945.

77. Kurumado K., Yamakawa T., Ohara T. Changes in Arterioles of the Human Gastric Mucosa With Atrophic Gastritis // Hepatogastroenterology. 1990. Vol. 37, N 2. P. 235–238.

78. Lahner, E. Role of noninvasive tests (13C-Urea Breath Test and Stool Antigen Test) as additional tools in diagnosis of Helicobacter pylori infection in patients with atrophic body gastritis / E. Lahner [et al.] // Helicobacter. – 2004. – Vol. 9(5). – P. 436–442.

79. Leibowitz A, Rehman A, Paradis P, Schiffrin EL. Role of T regulatory lymphocytes in the pathogenesis of high-fructose diet-induced metabolic syndrome. Hypertension. 2013 Jun; 61(6):1316–21. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.203521. Epub 2013 Mar 25. PMID: 23529169.

80. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. [et al.]. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V/ Florence Consensus Report // Gut. 2016. Vol. 24. P. 1–25. DOI: 10.1136/gutjnl-2016–312288.

81. Marjolein de Weerd, Jacoba P Greving, Anne W F de Jong, Erik Buskens, Michiel L Bots. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis according to age and sex: systematic review and metaregression analysis // Stroke 2009;40:1105–1113.

82. Markus HS, Harrison MJ. Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus//Stroke. 1992 May;23(5):668–73.

83. Measurement of trimethylamine-N-oxide by stable isotope dilution liquid chromatography tandem mass spectrometry Zeneng Wang, Bruce S. Levison, Jennie E. Hazen, Lillian Donahue, Xin-Min Li, Stanley L. Hazen *Analytical Biochemistry*, 455 (2014) 35–40.

84. Meningococcal endotoxin in lethal septic shock plasma studied by gas chromatography, mass spectrometry, ultracentrifugation, and electron microscopy. P. Brandtzaeg, B. Aase, E. Jantzen *J. Clin. Invest.* 1992; 89(3):816–823. <https://doi.org/10.1172/JCI115660>.

85. Mukherjee R., Kanti Barman P., Kumar Thatoi P., Tripathy R., Kumar Das B., Ravindran B. Non-Classical monocytes display inflammatory features: Validation in sepsis and System Lupus Erythematosus. *Sci. Rep.* 2015. Vol. 5. 13886. doi: 10.1038/srep13886.

86. Murphy A.J., Wollard K.J., Hoang A. et al. High-density lipoprotein reduce the human monocyte inflammatory response. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008. Vol. 28 (11). P. 2071–2077.

87. Notsu, T. Prevalence of autoimmune gastritis in individuals undergoing medical checkups in Japan1 / T. Notsu [et al.] // *Intern Med.* – 2019. – Vol. 58. – P. 1817–1823.

88. Osaki, T. Urease-positive bacteria in the stomach induce a false-positive reaction in a urea breath test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection / T. Osaki [et al.] // *J Med Microbiol.* – 2008. – Vol. 57(7). – P. 814–819.

89. P.-J. Touboul, M.G. Hennerici, S. Meairs et al. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus (2004–2006–2011) // *Cerebrovasc Dis* 2012;34:290–296.

90. Poggesi A., Gouw A., van der Flier W., [et al.]. Neurological abnormalities predict disability: the LADIS (Leukoaraiosis And DISability) study // *J Neurol.* – 2014. – Vol. 261(6). – P. 1160–1169. – doi: 10.1007/s00415-014-7332-9.

91. Qin X. Matrix metalloproteinase inhibition attenuates aortic calcification / X. Qin [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2006. – Vol. 26. – P. 1510–1516.

92. Reiffel J.A., McDonald A. Antiarrhythmic effects of omega-3 fatty acids // *Am J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 98, Iss. 4A. – P. 50i-60i.

93. Rosenberg I.H. Fish – food to calm the heart// *N. Engl J. Med.* – 2002. – Vol. 346, Iss. 15. – P. 1102–1103.



94. Salomon S, Guignant C, Morel P, Flahaut G, Brault C, Gourguechon C, Fardellone P, Marolleau J-P, Gubler B and Goëb V. Th17 and CD24hiCD27+ regulatory B lymphocytes are biomarkers of response to biologics in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy* (2017) 19:33 DOI 10.1186/s13075-017-1244-x.
95. Schmid A, Neumann H, Karrasch T, Liebisch G, Schäffler A (2016) Bile Acid Metabolome after an Oral Lipid Tolerance Test by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry LCMS/MS) PLoS ONE 11(2): e0148869. doi:10.1371/journal.pone.0148869.
96. Selhub J., Jacques P.F., Wilson P.W., Rush D., Rosenberg I.H. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. // *JAMA* – 1993 – v. 270 – p. 2693–2698.
97. Shi Y., Wardlaw J.M. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease // *Stroke Vasc Neurol.* – 2016. – Vol. 1(3). – P. 83–92. – doi:10.1136/svn-2016-000035.
98. Shimizu Y, Kodama K, Nishi N, Kasagi F, Suyama A, Soda M, Grant EJ, Sugiyama H, Sakata R, Moriwaki H, Hayashi M, Konda M, Shore RE. Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950–2003. *BMJ.* 2010. 14;340: b5349.
99. Simopoulos A.P. Evolutionary aspects of diet, the omega – 6/omega – 3 ratio and genetic variation: nutritional implications for chronic diseases//*Biomed. Pharmacother.* – 2006. – Vol.60, N 9. – P.502 – 507.
100. Simopoulos A.P. The importance of the omega – 6/omega – 3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases//*Exp. Biol. Med.* (Maywood). – 2008. – Vol. 233, N 6. – P.674 – 688.
101. Simopoulos A.P. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids//*Biomed. Pharmacother.* – 2002. – Vol. 56, N 8. – P.365 – 379.
102. Song C., Li X., Leonard B.E. et al. Effects of dietary n-3 or n-6 fatty acids on interleukin-1beta-induced anxiety, stress, and inflammatory responses in rats//*J. Lipid. Res.* – 2003. – Vol.44, N 10. – P.1984–1991.
103. Tabas I., Williams K.J., Boren J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation.* 2007. Vol. 116 (16). P. 1832–1844.

104. Takahashi I, Shimizu Y, Grant EJ, Cologne J, Ozasa K, Kodama K. Heart Disease Mortality in the Life Span Study, 1950–2008. *Radiat Res.* 2017; 187(3):319–332.
105. Takeuchi H., Kojima K., Sekine S. et al. Effect of dietary n – 6/n – 3 ratio on liver n-6/n – 3 ratio and peroxisomal beta – oxidation activity in rats // *J. Oleo Sci.* – 2008. – Vol. 57, N 12. – P. 649–657.
106. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JJ. The human microbiome project. *Nature.* 2007;449(7164):804–10.
107. Valko M., Morris H., Cronin M.T.D. Metals, Toxicity and Oxidative Stress // *Cur. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 12, Iss. 10. – P. 1161 – 1208.
108. Wagner N., Brandhorst G., Czepluch F. et al. Circulating regulatory T cells are reduced in obesity and may identify subjects at increased metabolic and cardiovascular risk // *Obesity* – 2013. – Vol.21, № 3. – P.461–468.
109. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension. *Eur Heart J.* 2018; 39 (33):3021–3104.
110. Zawada A.M., Rogacev K.S., Schirmer S.H., Sester M., Bohm M., Fliser D., Heine G.H. Monocyte heterogeneity in human cardiovascular disease. *Immunobiology.* 2012. Vol.217 (12). P.1273–1284.
111. Zha B, Wang L, Liu X, Liu J, Chen Z, et al. (2012) Decrease in Proportion of CD19+CD24hiCD27+ B Cells and Impairment of Their Suppressive Function in Graves' Disease. *PLoS ONE* 7(11): e49835. doi:10.1371/journal.pone.0049835.