

Благоприятный паттерн артериальной жесткости и сосудистого старения в уникальной когорте потомков людей, перенесших голодание на ранних этапах жизни

Толкунова К. М.¹, Усольцев Д. А.^{1,2}, Могушая Е. В.¹, Бояринова М. А.¹, Ерина А. М.¹, Колесова Е. П.¹, Кибкало С. В.^{1,3}, Васильева Е. Ю.¹, Артемов Н. Н.^{1,2}, Ротарь О. П.¹, Конради А. О.¹, Шляхто Е. В.¹

Воздействие неблагоприятных факторов в раннем периоде жизни может влиять на темпы сосудистого старения во взрослом возрасте и передаваться следующим поколениям.

Цель. Изучение особенностей артериальной жесткости и фенотипов сосудистого старения у двух поколений потомков (дети, внуки) выживших жителей блокадного Ленинграда по сравнению с сопоставимой контрольной группой.

Материал и методы. Жители блокадного Ленинграда, подвергшиеся голоданию в раннем детском возрасте во время Великой Отечественной войны (1941–1944), прошли обследование в 2009–2014 гг. В 2020–2021 гг. обследование прошли 76 потомков жителей блокадного Ленинграда в возрасте от 18 до 63 лет (дети — 54 (первое поколение) и внуки — 22 (второе поколение) без диагностированных сердечно-сосудистых заболеваний. Проводилось анкетирование, измерение артериального давления (АД), определение биохимических показателей крови. Определение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (СЛСИ) проводилось на аппарате VaSera VS-1500 (Fukuda Denzhi, Япония). Каротидно-фemorальная скорость распространения пульсовой волны (кфСРПВ) оценивалась методом аппланационной тонометрии (SphygmoCor, AtCor, Австралия). Феномен "супернормального" сосудистого старения диагностировался при значении кфСРПВ ≤ 10 перцентилей значений для референсной европейской популяции, феномен нормального сосудистого старения — при значении кфСРПВ 10–90 перцентилей, феномен преждевременного сосудистого старения — при значении кфСРПВ ≥ 90 перцентилей в зависимости от возраста и АД (Mattace-Raso F. et al., 2010 г.). Из участников популяционного эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (выборка жителей Санкт-Петербурга в возрасте 25–64 лет) были отобраны несколько контрольных респондентов к каждому потомку с учетом поколения, пола, возраста и индекса массы тела. При оценке значимости результатов статистического анализа была выполнена коррекция на множественные сравнения.

Результаты. Средний возраст потомков жителей блокадного Ленинграда составил 50 [36,7;55,0] лет и был сопоставим с контрольными 51 [37,5;55,0] год ($p=0,44$), так же как и доля мужчин в выборках — 43,4% vs 42,3% ($p=0,88$). Показатели кфСРПВ были сопоставимы в исследуемой и контрольной группе ($p=0,4$). Только значения СЛСИ были ниже у потомков по сравнению с контрольными, причем значимые различия регистрировались только в первом поколении вне зависимости от пола (мужчины — 7,6 [7,1;8,3] в группе потомков жителей блокадного Ленинграда vs 8,6 [7,6;9,3] группы контроля ($p=0,02$); женщины — 7,2 [6,7;7,8] в группе потомков жителей блокадного Ленинграда vs 7,8 [7,3;8,2] группы контроля, $p=0,03$). Фенотип преждевременного сосудистого старения встретился только у одного участника группы потомков жителей блокадного Ленинграда, а в возрастной группе 40–49 лет у потомков жителей блокадного Ленинграда значимо чаще встречалось супернормальное сосудистое старение — 25% по сравнению с 0% в контрольной группе ($p=0,01$).

Заключение. Только в первом поколении потомков жителей блокадного Ленинграда по сравнению с группой контроля наблюдался благоприятный паттерн артериальной жесткости, оцененный с помощью объемной сфигмографии, и тенденция к большей распространенности супернормального сосудистого старения.

Ключевые слова: чреспоколенческие эффекты, блокада Ленинграда, артериальная жесткость, каротидно-фemorальная скорость распространения пульсовой волны, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, фенотипы сосудистого старения.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (договор № 075-15-2022-301).

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²Санкт-Петербургский Национальный Исследовательский Университет информационных технологий, механики и оптики, Санкт-Петербург; ³ФБГОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия.

Толкунова К. М. — аспирант Института медицинского образования; м.н.с. НИЛ популяционной генетики НИО генетических рисков и персонализированной профилактики НЦМУ "Центра персонализированной медицины", ORCID: 0000-0002-2083-0947, Усольцев Д. А. — м.н.с. НИЛ популяционной генетики НИО генетических рисков и персонализированной профилактики НЦМУ "Центра персонализированной медицины", аспирант, ORCID: 0000-0001-8072-310X, Могушая Е. В. — м.н.с. НИЛ популяционной генетики НИО генетических рисков и персонализированной профилактики НЦМУ "Центра персонализированной медицины", ORCID: 0000-0003-0838-5390, Бояринова М. А. — н.с. НИЛ популяционной генетики НИО генетических рисков и персонализированной профилактики НЦМУ "Центра персонализированной медицины", ORCID: 0000-0002-5601-0668, Ерина А. М. — н.с. НИЛ популяционной генетики НИО генетических рисков и персонализированной профилактики НЦМУ "Центра персонализированной медицины", ORCID: 0000-0003-0648-3421, Колесова Е. П. — к.м.н., в.н.с. популяционной генетики НИО генетических рисков и персонализированной профилактики НЦМУ "Центра персонализированной медицины", ORCID: 0000-0002-1073-3844, Кибкало С. В. — студентка, лаборант-исследователь НИЛ эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов, ORCID: 0000-0003-3920-824X, Васильева Е. Ю. — к.м.н., зав. центральной клинико-диагностической лабораторией, ORCID: 0000-0002-2115-8873, Артемов Н. Н. — к.х.н., профессор педиатрии, руководитель НИЛ популяционной генетики НИО генетических рисков и персонализированной профилактики НЦМУ "Центра персонализированной медицины", доцент института прикладных компьютерных наук, ORCID: 0000-0001-5282-8764, Ротарь О. П. — д.м.н., г.н.с. НИЛ эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов; в.н.с. НИЛ популяционной генетики НИО генетических рисков и персонализированной профилактики НЦМУ "Центра персонализированной медицины", ORCID: 0000-0002-5530-9772, Конради А. О. — д.м.н., профессор, академик РАН, зам. генерального директора по научной работе, ORCID: 0000-0001-8169-7812, Шляхто Е. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор; директор НЦМУ "Центра персонализированной медицины", ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): rotar@almazovcentre.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, кфСРПВ — каротидно-фemorальная скорость распространения пульсовой волны, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, ОШ — отношение шансов, СЛСИ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, EVA — преждевременное сосудистое старение (early vascular aging), NVA — нормальное сосудистое старение (normal vascular aging), SUPERNOVA — "супернормальное" сосудистое старение.

Рукопись получена 24.05.2023

Рецензия получена 01.07.2023

Принята к публикации 03.07.2023



Для цитирования: Толкунова К. М., Усолтцев Д. А., Могучая Е. В., Бояринова М. А., Ерина А. М., Колесова Е. П., Кибкало С. В., Васильева Е. Ю., Артемов Н. Н., Ротарь О. П., Конради А. О., Шляхто Е. В. Благоприятный паттерн артериальной жесткости и сосудистого старения в уникальной когорте потом-

ков людей, перенесших голодание на ранних этапах жизни. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(7):5474. doi:10.15829/1560-4071-2023-5474. EDN LKVHOC

Favorable pattern of arterial stiffness and vascular aging in a unique cohort of offspring of early life famine survivors

Tolkunova K. M.¹, Usoltsev D. A.^{1,2}, Moguchaya E. V.¹, Boyarinova M. A.¹, Erina A. M.¹, Kolesova E. P.¹, Kibkalo S. V.^{1,3}, Vasilyeva E. Yu.¹, Artemov N. N.^{1,2}, Rotar O. P.¹, Konradi A. O.¹, Shlyakhto E. V.¹

The impact of adverse factors in the early life can affect the rate of vascular aging in adulthood and be passed on to the next generations.

Aim. To study the characteristics of arterial stiffness and vascular aging phenotypes in two generations of descendants (children and grandchildren) of the siege of Leningrad survivors, compared to a control group.

Material and methods. Residents of the siege of Leningrad who experienced famine during early childhood in the Great Patriotic War (1941-1944) underwent examination between 2009 and 2014. In 2020-2021, 76 descendants of Leningrad siege survivors, aged 18 to 63 years (children — 54 (first generation) and grandchildren — 22 (second generation)), without diagnosed cardiovascular diseases, were examined. Questioning, measurement of blood pressure (BP) and biochemical blood tests were carried out. The cardio-ankle vascular index (CAVI) was determined using the VaSera VS-1500 system (Fukuda Denshi, Japan). Carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV) was assessed using applanation tonometry (SphygmoCor, AtCor, Australia). The phenomenon of supernormal vascular aging was diagnosed with cfPWV $\leq 10^{\text{th}}$ percentile of the reference European population, normal vascular aging with cfPWV of 10^{th} - 90^{th} percentiles, and early vascular aging with cfPWV $\geq 90^{\text{th}}$ percentile, taking into account age and BP (Mattace-Raso F et al., 2010). Several control respondents from the ESSE-RF study (St. Petersburg residents aged 25-64 years) were selected for each descendant, considering generation, sex, age, and BMI. The statistical significance of results was adjusted for multiple comparisons.

Results. The average age of descendants of Leningrad blockade survivors was 50 [36,7-55,0] years, which was comparable to the controls, who were 51 [37,5-55,0] years old ($p=0,44$). The proportion of men in the samples was also comparable — 43,4% vs 42,3% ($p=0,88$). The cfPWV values were similar in the study and control groups ($p=0,4$). Only CAVI values were lower in descendants compared to controls, with significant differences observed only in the first generation, regardless of sex (men — 7,6 [7,1;8,3] in the experimental group vs 8,6 [7,6;9,3] in the control group, $p=0,02$; women — 7,2 [6,7;7,8] in the experimental group vs 7,8 [7,3;8,2] in the control group, $p=0,03$). The phenotype of early vascular aging was found only in one participant from the experimental group, while the phenomenon of supernormal vascular aging was significantly more prevalent in the age group of 40-49 years in descendants of Leningrad blockade survivors compared to the control group — 25% vs 0% ($p=0,01$).

Conclusion. Only in the first generation of descendants of Leningrad blockade survivors, a favorable pattern of arterial stiffness and a tendency towards a higher prevalence of supernormal vascular aging were observed compared to the control group.

Keywords: transgenerational effects, siege of Leningrad, arterial stiffness, carotid-femoral pulse wave velocity, cardio-ankle vascular index, vascular aging phenotypes.

Relationships and Activities. The work was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Contract № 075-15-2022-301).

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ²St. Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics and Optics, St. Petersburg; ³Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia.

Tolkunova K. M. ORCID: 0000-0002-2083-0947, Usoltsev D. A. ORCID: 0000-0001-8072-310X, Moguchaya E. V. ORCID: 0000-0003-0838-5390, Boyarinova M. A. ORCID: 0000-0002-5601-0668, Erina A. M. ORCID: 0000-0003-0648-3421, Kolesova E. P. ORCID: 0000-0002-1073-3844, Kibkalo S. V. ORCID: 0000-0003-3920-824X, Vasilyeva E. Yu. ORCID: 0000-0002-2115-8873, Artemov N. N. ORCID: 0000-0001-5282-8764, Rotar O. P.* ORCID: 0000-0002-5530-9772, Konradi A. O. ORCID: 0000-0001-8169-7812, Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Corresponding author: rotar@almazovcentre.ru

Received: 24.05.2023 **Revision Received:** 01.07.2023 **Accepted:** 03.07.2023

For citation: Tolkunova K. M., Usoltsev D. A., Moguchaya E. V., Boyarinova M. A., Erina A. M., Kolesova E. P., Kibkalo S. V., Vasilyeva E. Yu., Artemov N. N., Rotar O. P., Konradi A. O., Shlyakhto E. V. Favorable pattern of arterial stiffness and vascular aging in a unique cohort of offspring of early life famine survivors. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(7):5474. doi:10.15829/1560-4071-2023-5474. EDN LKVHOC

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности во всем мире, несмотря на масштабные усилия по первичной и вторичной профилактике [1]. Влияние неблагоприятных факторов в период внутриутробного и раннего постнатального развития может быть одной из причин появления отложенных кардиометаболических нарушений во взрослом возрасте [2]. Одним из механизмов нарушения внутриутробного программирования является несовпадение запрограммированных внутриутробно предполагаемых условий среды с условиями жизни после рождения плода [3]. Однако

"сбои" внутриутробного программирования могут приводить не только к индивидуальным особенностям здоровья, но проявляться у последующих поколений, что получило название "эпигенетическое трансгенерационное наследование изменчивости фенотипа" [4]. В настоящее время выделяют интергенерационное и трансгенерационное наследование. Воздействие окружающей среды на беременную женщину приводит к непосредственному влиянию как на эмбрион, так и на зародышевую линию — и представляет интергенерационное наследование. Поколение 3 является первым не подвергшимся не-

посредственному воздействию окружающей среды и является трансгенерационным фенотипом. В отличие от этого, постнатальное воздействие приводит к влиянию на зародышевую линию, так что поколение 2 является первым, которое не подвергается непосредственному воздействию. Однозначная трансгенерационная передача фенотипа по зародышевой линии требует оценки поколения 3 для эмбрионального воздействия и поколения 2 для постнатального воздействия [5].

Нарушение внутриутробного развития, вследствие воздействия дефицита питания, стресса, неблагоприятных погодных условий, может в т.ч. способствовать преждевременному старению сосудов на протяжении жизни. Было продемонстрировано, что у людей, родившихся с низким весом, регистрировалась более высокая артериальная жесткость во взрослом возрасте [6]. Исследование трансгенерационной передачи фенотипов сосудистого старения в следующих поколениях ранее не проводилось.

Дефицит питания является одним из важных факторов, влияющих на плод и ребенка на ранних этапах развития, и его влияние можно оценить в популяциях потомков людей, рожденных в периоды стихийных бедствий и войн. Существенный вклад в эту область может внести исследование потомков жителей блокадного Ленинграда, перенесших голодание во время Великой Отечественной войны. Вопросы связи пищевого поведения и сосудистой жесткости в настоящее время активно изучаются [7], а также появились данные, что сосудистая жесткость предков может быть предиктором состояния сосудов потомков [8]. Сосудистая жесткость и сосудистые фенотипы среди жителей блокадного Ленинграда и их потомков ранее не изучались.

Целью нашего исследования является изучение особенностей артериальной жесткости и фенотипов сосудистого старения у двух поколений потомков (дети, внуки) выживших жителей блокадного Ленинграда по сравнению с сопоставимой контрольной группой.

Материал и методы

В 2009-2011гг в ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" Минздрава России в рамках наблюдательно-проспективного когортного исследования были обследованы 305 жителей блокадного Ленинграда, перенесших голодание в раннем детском и внутриутробном возрасте во время Великой Отечественной войны (1941-1944), дизайн и общая характеристика описаны ранее [9]. В 2020-2021гг осуществлялся обзвон этой когорты жителей блокадного Ленинграда с целью приглашения их детей и внуков старше 18 лет для обследования сердечно-сосудистой системы. Единственным критерием исключения были текущая беременность на момент приглашения.

Исследование одобрено локальным этическим Комитетом (выписка № 2401-21 из протокола заседания ЛЭК № 01-21 от 18 января 2021г). На телефонный звонок не ответило 86 (28,2%) жителей блокадного Ленинграда и 126 (41,3%) отказались от участия в исследовании (в связи с эпидемиологической обстановкой в 2020г, территориальными сложностями визита в Центр Алмазова), 39 (12,8%) жителей блокадного Ленинграда сообщили об отсутствии детей. С 2011 по 2021гг умерло 49 (16%) участников исследования, однако нам удалось связаться с родственниками умерших жителей блокадного Ленинграда — 8 (2,6%) семьями и обследовать их детей и внуков. Всего нами обследовано 87 потомков (57 детей и 30 внуков из 55 семей) 58 жителей блокадного Ленинграда, претерпевших голод в раннем детском и внутриутробном возрасте. В настоящем исследовании жители блокадного Ленинграда, подвергшиеся голоданию в раннем возрасте, обозначены нулевым поколением (F0), их дети — первым поколением (F1), а внуки — вторым поколением (F2) (рис. 2 А). Из анализа исключены 3 респондента с ассоциированными клиническими состояниями в анамнезе (у 3 участников была зарегистрирована ишемическая болезнь сердца, из которых 2 респондента перенесли инфаркт миокарда) [10].

Группа контроля была отобрана из популяционной выборки жителей Санкт-Петербурга в возрасте 25-64 лет в рамках национального эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (n=1600), дизайн и общая характеристика выборки описаны ранее [11]. Участники исследуемой и контрольной группы были подобраны один к нескольким контрольным респондентам с учетом поколения (дети или внуки), пола, возраста и индекса массы тела (ИМТ) (рис. 1). В контрольную группу не были включены пациенты с ССЗ и пациенты с более чем 6 стандартными отклонениями общих биохимических показателей и артериального давления (АД). Нам не удалось подобрать контролей для 8 потомков жителей блокадного Ленинграда (7 молодых респондентов из F2) и (1 респондент с высоким ИМТ из F2). Окончательные контрольные когорты включали 127 человек для 54 респондентов F1 и 48 человек для 22 респондентов F2.

Для исследуемой и контрольной группы исследования проводились по стандартным методикам с использованием того же оборудования и при участии тех же исследователей. У респондентов было подписано информированное согласие, проведены антропометрия, измерение АД, определение биохимических показателей сыворотки крови, мочи и заполнен вопросник, в котором устанавливались факторы риска ССЗ, сопутствующие заболевания и терапия.

Измерение массы тела проводилось на весах марки ВЭМ-150-Масса-К (Россия), роста — при помо-

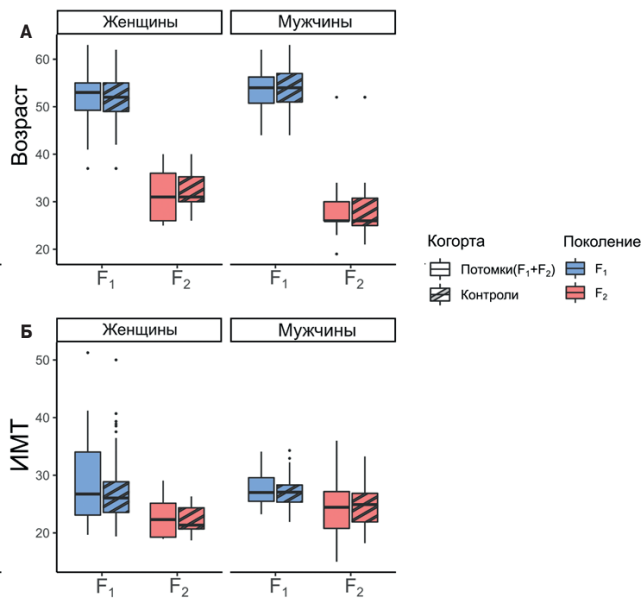


Рис. 1. Сравнительный анализ возраста и ИМТ в группе потомков жителей блокадного Ленинграда и контролей.

Примечание: **А** — распределение возраста потомков жителей блокадного Ленинграда и контрольной группы в зависимости от пола и поколения, **Б** — распределение ИМТ потомков жителей блокадного Ленинграда и контрольной группы в зависимости от пола и поколения. F1 — первое поколение, F2 — второе поколение, потомки — потомки жителей блокадного Ленинграда.

Сокращение: ИМТ — индекс массы тела.

щи ростомера РМ-1 Диакомс (Россия), окружности талии и бедер — с помощью стандартной гибкой сантиметровой ленты. Абдоминальное ожирение устанавливалось согласно критериям метаболического синдрома JIS 2009 [12]: мужчины и женщины с окружностью талии ≥ 94 см и ≥ 80 см, соответственно. ИМТ был рассчитан по формуле Кетле как отношение массы тела в килограммах к росту в метрах, возведенному в квадрат. Все респонденты были классифицированы на лиц с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) и без ожирения (ИМТ < 30 кг/м²).

С помощью автоматического тонометра "Omron" (Япония) выполнялось двукратное измерение АД на правой руке с интервалом 2 мин, после отдыха в течение 5 мин в положении сидя, затем однократное измерение АД через 3 мин после вертикализации. Артериальная гипертензия (АГ) устанавливалась в случае, если средний уровень АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. и/или в случае наличия антигипертензивной терапии.

Исследование креатинина, уровня глюкозы крови, липидного спектра (общий холестерин, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности (ЛВП), триглицериды (ТГ)) было выполнено натошак (AbbotArchitect 8000, США). Уровни лептина (Leptin ELISA, DBC, Канада) и адипонектина (Adiponectin ELISA, Mediagnost,

Германия) определялись иммуноферментным методом. Нами проводилась оценка нарушений углеводного обмена: участники были разделены на группу гипергликемии натощак при уровне глюкозы $\geq 5,6$ ммоль/л без наличия сахарного диабета (СД) и группу с СД (диагноз со слов пациента). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле СКД-EPI [13]. Также были сформированы группы участников с повышенным уровнем общего холестерина ($> 4,9$ ммоль/л), липопротеинов низкой плотности ($> 3,0$ ммоль/л), ТГ ($> 1,7$ ммоль/л), пониженным уровнем ЛВП (у мужчин $< 1,0$ и у женщин $< 1,2$ ммоль/л); при разделении пациентов на группы учитывался прием гиполипидемической терапии [14].

Оценка распространения каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны выполнена методом аппланационной тонометрии на аппарате SphygmoCor (AtCor, Австралия). Автоматический расчет каротидно-фemorального расстояния производился по формуле, рекомендованной Консенсусом экспертов по сосудистой жесткости в 2012г [15]: расстояние от общей сонной артерии до общей бедренной артерии, см $\times 0,8$. Электрокардиографические электроды накладывались на грудную клетку по стандартной методике. С помощью аппланационного тонометра регистрировались пульсовые волны в течение 10 сек: сначала в проекции общей сонной артерии слева, затем — общей бедренной артерии слева. С учетом введенного расстояния и времени прохождения пульсовой волны автоматически рассчитывалась каротидно-фemorальная скорость распространения пульсовой волны (кфСРПВ). За норму принимался показатель < 10 м/с согласно рекомендациям по оценке состояния органов-мишеней у пациентов с АГ [15].

В настоящее время на основании оценки сосудистой жесткости выделяют три сосудистых фенотипа: в том случае, если сосудистый возраст опережает паспортный, принято говорить о синдроме преждевременного старения сосудов (EVA — early vascular aging), при сосудистом возрасте, сопоставимом с паспортным, говорят о нормальном старении сосудов (на английском NVA — normal vascular aging) [16], а при "супернормальном" сосудистом старении (SUPERNova) регистрируются низкие значения артериальной жесткости по сравнению с возрастными нормами [17]. В нашем исследовании оценка значения кфСРПВ была скорректирована с учетом возраста, для этого исследуемые были разделены по возрасту на 5 групп: лица до 30 лет, 30-39 лет, 40-49 лет, 50-59 лет, от 60 лет и старше. В качестве референсных значений кфСРПВ для оценки сосудистого старения мы использовали данные, представленные в статье "The Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration", которые были получены

Таблица 1

Референсные значения кФСРПВ в зависимости от возрастной группы и уровня АД

Возрастная категория, лет	Уровень АД, мм рт.ст.				
	Оптимальное	Нормальное	Высокое нормальное	АГ 1 степени	АГ 2-3 степени
кФСРПВ, Мс (10-90 перцентиль)					
>30	6,0 (5,2-7,0)	6,4 (5,7-7,5)	6,7 (5,8-7,9)	7,2 (5,7-9,3)	7,6 (5,9-9,9)
30-39	6,5 (5,4-7,9)	6,7 (5,3-8,2)	7,0 (5,5-8,8)	7,2 (5,5-9,3)	7,6 (5,8-11,2)
40-49	6,8 (5,8-8,5)	7,4 (6,2-9,0)	7,7 (6,5-9,5)	8,1 (6,8-10,8)	9,2 (7,1-13,2)
50-59	7,5 (6,2-9,2)	8,1 (6,7-10,4)	8,4 (7,0-11,3)	9,2 (7,2-12,5)	9,7 (7,4-14,9)
60-69	8,7 (7,0-11,4)	9,3 (7,6-12,2)	9,8 (7,9-13,2)	10,7 (8,4-14,1)	12,0 (8,5-16,5)
≥70	10,1 (7,6-13,8)	11,1 (8,6-15,5)	11,2 (8,6-15,8)	12,7 (9,3-16,7)	13,5 (10,3-18,2)

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, кФСРПВ — каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны.

в ходе крупного европейского исследования [18]. За критерий наличия феномена SUPERNOVA в каждой возрастной группе принималось значение кФСРПВ ≤10 перцентиль кФСРПВ для здоровых лиц, феномен EVA в каждой возрастной группе регистрировался при кФСРПВ >90 перцентиль, а феномен NVA при кФСРПВ 10-90 перцентиль. Для дальнейшего анализа участники были классифицированы в соответствии с указанным ранее возрастным диапазоном и уровнем АД (оптимальное <120/80; нормальное ≥120/80 и <130/85; высокое нормальное ≥130/85 и <140/90; АГ I степени ≥140/90 и <160/100; и АГ II/III степени ≥160/100 мм рт.ст.) (табл. 1).

Определение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (СЛСИ) и лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) проводилось на аппарате VaSera VS-1500 (Fukuda Denshi, Япония) [19]. Измерение СЛСИ выполнялось автоматически аппаратом справа и слева, расчет СЛСИ осуществлялся между клапаном сердца и лодыжечной артерией с помощью фонокардиографического сигнала (II тон) и плетизмограмм, получаемых при наложении манжет на плечо и голень. Затем после получения данных СЛСИ справа и СЛСИ слева вычислялся средний СЛСИ = (СЛСИ справа + СЛСИ слева)/2. Для прогнозирования пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий предлагается пороговое значение СЛСИ >9 хотя бы с одной из сторон [20].

Измерение ЛПИ также выполнялось автоматически справа и слева. Затем после получения данных ЛПИ справа и ЛПИ слева вычислялся средний ЛПИ = (ЛПИ справа + ЛПИ слева)/2. За норму принимался показатель >0,9, снижением ЛПИ считался показатель ≤0,9 хотя бы с одной из сторон [21].

Были проанализированы поведенческие и социально-экономические факторы риска: характер питания, статус курения, потребление алкоголя, продолжительность сна, уровень образования, физическая активность. Оценивалось потребление свежих овощей и фруктов (респонденты были разделены на

тех, кто употреблял свежие фрукты и овощи ежедневно, и тех, кто не ежедневно). Избыточным считалось потребление соли при досаливании готовой пищи. Потребление рыбы (200 г) <1-2 раз в нед. считалось недостаточным. Ежедневное потребление красного мяса (≥150 г) считалось чрезмерным [22]. В случае употребления респондентом ≥6 кусков/ложек сахара в день или ежедневный/почти ежедневный прием сладостей/кондитерских изделий — расценивалось избыточным. Недостаточной считалась длительность сна <6 ч в сут. Достаточной была принята умеренная физическая нагрузка ≥150 мин в нед. Гиподинамия регистрировалась в случае нахождения в положении сидя >9 ч в будний день. Также выполнялась оценка статуса курения, где респонденты были разделены на группы: курение в настоящий момент, в прошлом и тех, кто никогда не курил. Оценивалось количество доз алкоголя и кратность употребления спиртных напитков (респонденты были разделены на тех, кто принимал алкогольные напитки, и тех, кто совсем не употреблял в течение года).

Математический и статистический анализ данных осуществлялся с использованием языка программирования R-4.0¹ и библиотек dplyr (v1.0.7)², ggplot2 (v3.3.5)³, tidyr (v1.1.4)⁴.

Расчет мощности проводился с помощью R пакета powerMediation (v0.3.4) в диапазоне эффектов от 1,01 до 2⁵.

¹ R Core Team (2021). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.

² Wickham H, François R, Henry L, Müller K (2021). dplyr: A Grammar of Data Manipulation. R package version 1.0.7. <https://CRAN.R-project.org/package=dplyr>.

³ Wickham H. ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis. Springer-Verlag New York, 2016. ISBN: 978-3-319-24277-4.

⁴ Wickham H, Henry L (2021). tidyr: Tidy Messy Data. R package version 1.1.4. <https://CRAN.R-project.org/package=tidyr>.

⁵ Weiliang Qiu (2021). powerMediation: Power/Sample Size Calculation for Mediation Analysis. R package version 0.3.4. <https://CRAN.R-project.org/package=powerMediation>.

Таблица 2

Половозрастные характеристики потомков первого и второго поколения и контролей

Параметр	Первое поколение потомков		p	Второе поколение потомков		p
	Дети ЖБЛ, n=54	Контрольная группа для детей, n=96		Внуки ЖБЛ, n=22	Контрольная группа для внуков, n=34	
Возраст, лет, Ме [25;75]	53,0 [50,0;56,0]	53,0 [49,8;56,0]	0,8	28,0 [25,0;33,8]	31,0 [27,0;35,08]	0,4
Мужской пол, n (%)	20 (37%)	34 (35%)	0,8	13 (59%)	21 (61%)	0,8
ИМТ, кг/м ² , Ме [25;75]	26,8 [24,3;31,7]	26,4 [23,6;30,1]	0,3	22,6 [20,0;26,6]	24,2 [20,7;25,0]	0,9

Примечание: p — уровень значимости, n — количество.

Сокращения: ЖБЛ — жители блокадного Ленинграда, ИМТ — индекс массы тела.

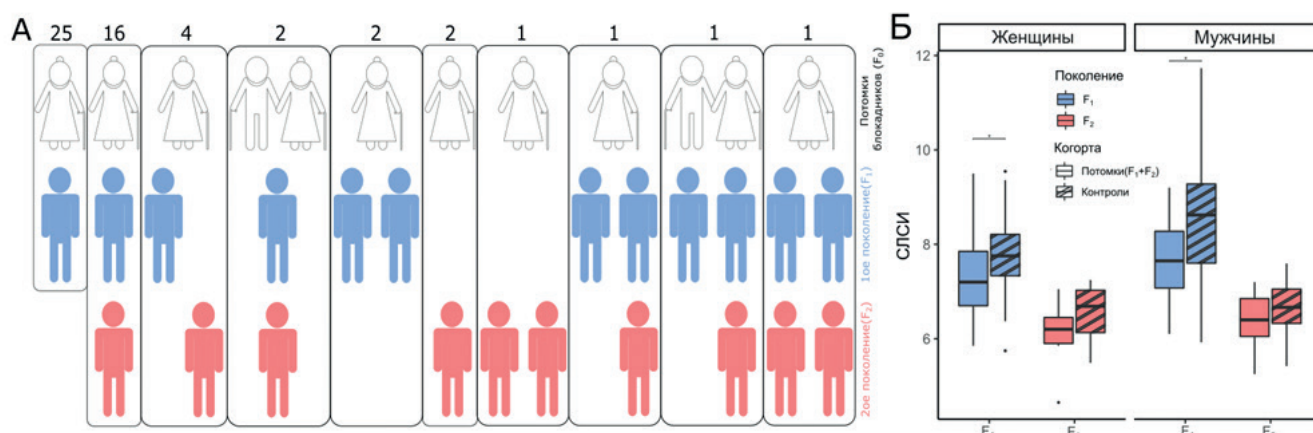


Рис. 2. Сравнительный анализ СЛСИ в группе потомков жителей блокадного Ленинграда и контролей в зависимости от пола и поколения.

Примечание: А — распределение родителей (белый цвет) и обследуемых детей (синий цвет), и внуков (красный цвет), Б — распределение СЛСИ потомков жителей блокадного Ленинграда и контрольной группы в зависимости от пола и поколения. F1 — первое поколение, F2 — второе поколение, потомки — потомки жителей блокадного Ленинграда. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращение: СЛСИ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс.

Количественные параметры описывались с использованием медианных значений и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). Номинальные данные описывались в абсолютных значениях и процентах.

Распространенность 44 фенотипических факторов риска в обоих поколениях потомков жителей блокадного Ленинграда была оценена с использованием логистической модели, скорректированной с учетом пола, поколения и ИМТ. В случае отсутствия фенотипа в одной из групп сравнения вместо логистической регрессии использовали простой критерий Фишера. Если фенотип был получен из другого фенотипа путем расчетов, мы рассматривали пару как единый фенотип для коррекции значимости на множественные гипотезы с помощью подхода Бонферрони. Всего было проанализировано 34 независимых фенотипа, а порог значимости составил $0,05/34=0,0015$.

Результаты

Средний возраст потомков жителей блокадного Ленинграда составил 50,0 [36,7;55,0] лет, а контрольной группы 51,0 [37,5;55,0] год ($p=0,44$). Рас-

пространенность мужчин в группе потомков жителей блокадного Ленинграда составила 43,4%, в группе контроля 42,3% ($p=0,88$). В группе потомков ИМТ составил 26,0 [23,0;29,5] кг/м², а в контрольной популяции — 25,7 [22,9;29,2] кг/м² ($p=0,46$). Половозрастные характеристики потомков первого и второго поколения жителей блокадного Ленинграда и контролей представлены в таблице 2.

В предыдущей работе нами выполнялась оценка распространенности биологических и поведенческих факторов риска по сравнению с группой контроля [10]. У потомков жителей блокадного Ленинграда чаще наблюдалось недостаточное потребление рыбы и чрезмерное потребление красного мяса, также реже — избыточное потребление соли по сравнению с контрольной группой. В группе потомков жителей блокадного Ленинграда был выше уровень креатинина и ниже значение СКФ, а также выше уровень ЛВП, лептина, распространенность СД по сравнению с контролями. Далее мы исследовали, можно ли наблюдать полученные различия в каждом поколении отдельно. Мы проанализировали фенотипические данные внутри каж-

Таблица 3

Оценка состояния сосудистой стенки у потомков жителей блокадного Ленинграда и контролей

Параметр	Потомки ЖБЛ, n=76	Контрольная группа, n=130	p
кфСРПВ, м/с, Ме [25;75]	7,5 [6,5;8,3]	7,5 [6,8;8,6]	0,4
кфСРПВ >10 м/с, n (%)	7 (9,2%)	13 (10,0%)	0,9
СЛСИ средний, Ме [25;75]	7,0 [6,4;7,7]	7,6 [6,9;8,4]	0,000189
СЛСИ >9, n (%)	3 (4,0%)	14 (10,9%)	0,22
ЛПИ средний, Ме [25;75]	1,09 [1,04;1,14]	1,08 [1,02;1,15]	0,93
ЛПИ <0,9, n (%)	2 (2,67%)	2 (1,59%)	0,23

Примечание: p — уровень значимости, n — количество.

Сокращения: ЖБЛ — жители блокадного Ленинграда, кфСРПВ — каротидно-фemorальная скорость распространения пульсовой волны, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, СЛСИ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс.

Таблица 4

Оценка состояния сосудистой стенки у потомков жителей блокадного Ленинграда и контролей в зависимости от пола

Параметр	Мужчины		P	Женщины		p
	Потомки ЖБЛ, n=33	Контрольная группа, n=55		Потомки ЖБЛ, n=43	Контрольная группа, n=75	
кфСРПВ, м/с, Ме [25;75]	7,5 [6,4;8,1]	7,9 [7,0;9,0]	0,07	7,5 [6,5;8,7]	7,4 [6,7;8,1]	0,32
кфСРПВ >10 м/с, n (%)	1 (3,0%)	8 (14,5%)	0,25	6 (13,9%)	5 (6,7%)	0,21
СЛСИ средний, Ме [25;75]	7,1 [6,4;7,7]	7,6 [6,8;8,7]	0,006	6,9 [6,4;7,7]	7,6 [7,0;8,1]	0,01
СЛСИ >9, n (%)	2 (6,3%)	11 (20,0%)	0,24	1 (2,3%)	3 (4,1%)	0,57
ЛПИ средний, Ме [25;75]	1,11 [1,07;1,14]	1,10 [1,04;1,14]	0,74	1,06 [1,00;1,13]	1,05 [1,02;1,14]	0,93
ЛПИ <0,9, n (%)	0	1 (1,8%)	1	2 (4,6%)	1 (1,4%)	0,21

Примечание: p — уровень значимости, n — количество.

Сокращения: ЖБЛ — жители блокадного Ленинграда, кфСРПВ — каротидно-фemorальная скорость распространения пульсовой волны, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, СЛСИ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс.

дого поколения независимо, корректируя модель по возрасту, ИМТ, полу. Различия уровня креатинина и СКФ у потомков по сравнению с контролями оставались значимыми в обоих поколениях. Вне зависимости от поколения среди потомков жителей блокадного Ленинграда зарегистрирован более высокий уровень лептина, меньшая распространенность избыточного потребления соли. Только в F1 зарегистрированы недостаточное потребление рыбы и чрезмерное потребление красного мяса, более высокий уровень ЛВП. Недостаточное потребление рыбы и большая средняя продолжительность сна прослеживалось только в F2. Кроме того, более высокая распространенность СД по результатам опроса отмечалась среди детей экспонируемых родителей, однако это составило небольшое количество случаев: только у 6 потомков по сравнению с 1 контрольным субъектом. Уровень креатинина, СКФ, а также особенности диеты были далее учтены при построении статистических моделей для оценки состояния сосудистой стенки [10].

Нами выполнена оценка состояния сосудистой стенки различными методами у потомков жителей блокадного Ленинграда и респондентов контрольной группы, результаты представлены в таблице 3.

У потомков жителей блокадного Ленинграда по сравнению с контролями регистрируется значимо более низкий уровень только среднего значения СЛСИ. При сравнении участников по гендерному признаку значимые различия наблюдались для СЛСИ независимо от возраста. Более подробно результаты описаны в таблице 4.

Дальнейший анализ был проведен со стратификацией в зависимости от поколения и пола. Значимые различия в СЛСИ были найдены одновременно у мужчин и женщин только первого поколения потомков: у мужчин первого поколения, переживших блокаду Ленинграда, значимо ниже уровень среднего СЛСИ (7,6 [7,1;8,3] vs 8,6 [7,6;9,3], $p=0,02$), также среди женщин первого поколения (7,2 [6,7;7,8] vs 7,8 [7,3;8,2], $p=0,03$) по сравнению с контролями (рис. 2 Б). При анализе данных потомков второго поколения не выявлено значимых различий по сравнению с контрольной группой, кроме того, не зарегистрировано значения кфСРПВ >10 м/с.

При сравнительном анализе распространенности фенотипов сосудистого старения по результатам аппланационной тонометрии только у одного потомка жителей блокадного Ленинграда зарегистрирован фенотип EVA. Фенотип супернормального сосудис-

Таблица 5

**Сравнительный анализ распространенности фенотипов сосудистого старения
(согласно методу аппланационной тонометрии) у потомков жителей блокадного Ленинграда и контролей**

Возрастная группа	N	Потомки ЖБЛ, n=76			n	Контрольная группа, n=130			p
		EVA	NVA	SUPERNOVA		EVA	NVA	SUPERNOVA	
18-29 лет	12 (15,8%)	0	10 (83,3%)	2 (16,7%)	12 (9,2%)	1 (8,3%)	9 (75,0%)	2 (16,7%)	0,66
30-39 лет	9 (11,8)	0	8 (88,9%)	1 (11,1%)	22 (16,9%)	2 (9,1%)	18 (81,8%)	2 (9,1%)	0,50
40-49 лет	12 (15,8%)	0	9 (75,0%)	3 (25,0%)	22 (16,9%)	1 (4,5%)	21 (95,5%)	0	0,01
50-59 лет	41 (53,9%)	1 (2,4%)	34 (82,9%)	6 (14,7%)	68 (52,3%)	3 (4,4%)	53 (77,9%)	12 (17,7%)	0,90
60-63 года	2 (2,6%)	0	2 (100,0%)	0	6 (4,6%)	0	6 (100,0%)	0	0,60
Все возраста	76 (100%)	1 (1,3%)	63 (82,9%)	12 (15,8%)	130 (100%)	7 (5,4%)	107 (82,3%)	16 (12,3%)	0,20

Примечание: p — уровень значимости, n — количество. Использовался тест ANOVA.

Сокращения: ЖБЛ — жители блокадного Ленинграда, EVA — early vascular aging, NVA — normal vascular aging.

того старения, оцененный методом аппланационной тонометрии, значимо чаще регистрировался в группе потомков жителей блокадного Ленинграда в возрасте 40-49 лет ($p=0,01$). Результаты сравнительного анализа представлены в таблице 5. Анализ сосудистых фенотипов по поколениям не показателен ввиду недостаточного количества участников в возрастных группах (F1 30-39 лет, F2 40-59 лет) для выполнения анализа.

Учитывая результаты нашей предыдущей работы, где были получены значимые различия в уровне СКФ [10], мы проанализировали является ли артериальная жесткость предиктором изменения уровня СКФ. В сопоставимых по полу, ИМТ, возрасту, АД, СД и моделям питания группах более высокий СЛСИ ассоциировался с более высокой СКФ только в первом поколении потомков жителей блокадного Ленинграда ($p=0,045$, $b=3,74$), в свою очередь более высокая СКФ ассоциировалась с более высоким СЛСИ ($p=0,045$, $b=0,024$). В группе потомков второго поколения и контрольной популяции статистически значимых ассоциаций между СЛСИ и СКФ выявлено не было (первое поколение контроли $p=0,7313$; второе поколение потомки $p=0,38960$; второе поколение контроли $p=0,1777$). Также в исследуемых группах значимой связи между кфСРПВ и СКФ не зарегистрировано.

Обсуждение

В работе представлены результаты оценки состояния сосудистой стенки и фенотипов сосудистого старения среди потомков жителей блокадного Ленинграда по сравнению с контрольной популяционной группой при использовании двух методов оценки состояния сосудов — золотого стандарта (аппланационной тонометрии) и относительно нового метода (объемной сфигмографии). Нами установлено, что по сравнению с контрольной группой у потомков жителей блокадного Ленинграда регистрировались более низкие значения только артериальной

жесткости, определяемой методом объемной сфигмографии. Значимые различия СЛСИ по сравнению с контролями наблюдались только у потомков первого поколения вне зависимости от пола. Также среди потомков жителей блокадного Ленинграда только в одном случае зарегистрирован фенотип EVA, а в возрасте от 40 до 49 лет значимо чаще регистрировался фенотип супернормального сосудистого старения.

Полученные нами разнонаправленные результаты в отношении состояния сосудистой стенки (значимые различия СЛСИ и сопоставимые значения кфСРПВ) могут быть объяснены различными методиками определения артериальной жесткости, которые дают разностороннюю картину состояния сосудистого здоровья обследуемых, в т.ч. за счет включения разных участков сосудистого русла в определение артериальной жесткости. В литературе описана гипотеза о том, что клиническая ценность измерения артериальной жесткости может быть увеличена за счет включения мышечных артерий нижних конечностей при оценке СЛСИ и отсутствия зависимости от уровня АД. Измерение кфСРПВ имеет ряд ограничений: в оценку не включен восходящий отрезок аорты, брахиоцефальный ствол и общая сонная артерия имеют противоположное направление распространения пульсовой волны и разную скорость [23], выполнение исследования требует наработанных навыков. С другой стороны, важно отметить, что определение кфСРПВ входит в клинические рекомендации по АГ, а СЛСИ не описан как сосудистый биомаркер ни в одних рекомендациях. С использованием кфСРПВ выполнены прогностические исследования в европейских популяциях, а СЛСИ валидирован преимущественно на японской популяции и в настоящее время нет крупных исследований по прогностической значимости. В настоящее время продолжается поиск ответа на вопрос, дополняют ли методы друг друга и насколько согласованы

между собой. В нашей предыдущей статье от 2016г при оценке фенотипов сосудистого старения в популяционной выборке жителей Санкт-Петербурга продемонстрирована низкая согласованность между аппланационной тонометрией и объемной сфигмографией — каппа индекс согласованности 0,08 [24].

Изменения сосудистой стенки формируются преимущественно за счет кумулятивного воздействия АД, метаболических нарушений и поведенческих факторов риска. В исследуемой нами выборке различий между уровнем АД, уровнем глюкозы, липидов не выявлено, значимо различалась только функция почек. При анализе пищевого поведения изучаемых групп зарегистрирована меньшая распространенность избыточного потребления соли в обоих поколениях потомков жителей блокадного Ленинграда, при этом различий в нагрузке АД по сравнению с контролями не было выявлено. Согласно данным метаанализа снижение поступления натрия с пищей на 89,3 ммоль/сут. ассоциировалось со снижением СРПВ на 2,84% (95% доверительный интервал (ДИ): 0,51-5,08). Авторы предполагают, что данный эффект не зависит напрямую от уровня АД и предлагают следующие механизмы влияния снижения потребления натрия на жесткость артерий: увеличивается натриевый барьер эндотелиального гликокаликса и уменьшается жесткость эндотелия; снижается экспрессия рецептора ангиотензина 1 в сердечно-сосудистой системе; снижается активность симпатической нервной системы АД [25]. В исследовании SMAL-SALT снижение потребления соли у участников с неконтролируемой АГ не ассоциировалось с изменением параметра СЛСИ между двумя группами в конце наблюдения [26]. Это может быть связано с относительно коротким периодом наблюдения — 8 нед., однако период наблюдения был сопоставим с работой, описанной выше, где значения кфСРПВ коррелировали с количеством потребляемого натрия. Таким образом, можно предположить, что меньшее потребление натрия потомками жителей блокадного Ленинграда способствует более низкой артериальной жесткости по сравнению с контролями.

Кроме того, было установлено, что потомки жителей блокадного Ленинграда по сравнению с контролями чаще потребляли мясо в избыточном количестве в первом поколении и недостаточное количество рыбы в обоих поколениях [10]. Метионин является основной аминокислотой, участвующей в старении сосудов и дегенеративных изменениях аорты, что объясняет повреждения, особенно вызванные употреблением красного мяса. В проспективном когортном исследовании с участием 1026 респондентов среднего возраста более частое потребление красного мяса и алкогольных напитков ассоциировалось с увеличением кфСРПВ [27]. Хотя мы

не учитывали вид потребляемой рыбы и биологически активные добавки, известно о положительном влиянии омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, которые снижают АД, улучшают эндотелиальную функцию, оказывают антиоксидантное, противовоспалительное и антитромботическое действие, задерживают развитие и кальцификацию атеросклеротических бляшек. Так, в метаанализе 14 рандомизированных клинических исследований потребление рыбьего жира, богатого омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами, ассоциировалось с более низкой кфСРПВ и лодыжечно-плечевой СРПВ (95% ДИ: 0,265-0,033, $p=0,012$), особенно в низких дозировках ($\leq 1,8$ г/сут.), с коротким курсовым приемом (<24 нед.) [28]. Согласно нашим результатам, более частое потребление красного мяса и недостаточное потребление рыбы в группе потомков жителей блокадного Ленинграда по сравнению с контролями сопровождалось более низким средним значением СЛСИ и сопоставимым значением кфСРПВ.

Еще один маркер, связанный с пищевым поведением и метаболическими нарушениями, был выше у второго поколения потомков жителей блокадного Ленинграда по сравнению с контролями — это лептин. Лептин как плеотропный гормон регулирует многие физиологические процессы, включая ангиогенез и контроль АД, и гиперлептинемия при ожирении способствует сердечно-сосудистой дисфункции [29]. В литературе встречаются работы, в которых изучалась потенциальная взаимосвязь между лептином и артериальной жесткостью. D'Elia L, et al. проанализировали 11 когорт с общим количеством участников 7580 и продемонстрировали, что уровень лептина был положительно и значимо связан с риском повышения кфСРПВ (отношение шансов (ОШ) 1,04; $p<0,01$) [30].

Из лабораторных маркеров уровень ЛВП значимо выше у первого поколения потомков жителей блокадного Ленинграда по сравнению с контрольной группой. Интересно отметить, что более высокий уровень ЛВП был нами зарегистрирован у самих жителей блокадного Ленинграда по сравнению с контрольной популяцией [9], без значимых различий при сравнении значений кфСРПВ. Vallée A проанализировал связь различных липидных параметров с индексом артериальной жесткости у 71326 добровольцев из популяции биобанка Великобритании без ССЗ. Было продемонстрировано, что все липидные параметры показали значительную корреляцию с кфСРПВ >10 м/с, за исключением липопротеина (а), а самая высокая связь с кфСРПВ >10 м/с наблюдалась для ТГ/ЛВП [31]. Согласно исходным данным проспективного многоцентрового международного исследования с участием 2224 пациентов в возрасте ≥ 40 лет кфСРПВ и СЛСИ по-разному были связаны с компонентами метаболического синдрома. Так, уровень глюкозы,

АД ассоциировался с высоким СЛСИ, абдоминальное ожирение с более низким СЛСИ, а уровень ТГ и ЛВП вовсе значимо не коррелировали с СЛСИ. В свою очередь, более высокая кфСРПВ ассоциировалась с наличием любого из 5 компонентов метаболического синдрома [32].

При оценке поведенческих факторов риска среди второго поколения жителей блокадного Ленинграда зарегистрирована большая продолжительность сна по сравнению с сопоставимой группой контроля. В литературе имеются работы, в которых описано, что отклонение от рекомендуемой продолжительности сна (7-8 ч) считается предиктором ССЗ [33]. В метаанализе, в котором приняло участие 97837 человек в возрасте от 18 до 92 лет из разных стран, продолжительность сна >8 ч ассоциировалась с увеличением СРПВ, оцениваемой разными методами (95% ДИ: 0,06-0,36) [34]. При исследовании японских детей и подростков со средним возрастом $11,9 \pm 1,8$ года наблюдалась обратная зависимость между продолжительностью сна и СЛСИ после корректировки на возраст, пол, систолическое АД, частоту сердечных сокращений, ожирение и физическую подготовку [35].

Согласно полученным нами результатам, мы можем говорить о наличии протективных механизмов в группе потомков жителей блокадного Ленинграда в виде меньшего потребления соли и более высокого уровня ЛВП. Учитывая сопоставимые показатели кфСРПВ в исследуемых группах, можно предположить наличие протективных механизмов, которые нивелируют негативное влияние избыточного потребления красного мяса, недостаточного потребления рыбы и более высокого уровня лептина в данной популяции. В настоящее время нам неизвестно об исследованиях, отражающих взаимосвязь между СЛСИ и лептином, потреблением мяса и рыбы.

Артериальная жесткость является важным патофизиологическим фактором, связывающим ССЗ и заболевания почек. Неопределенность данных в этом вопросе не позволяет выявить причинно-следственную зависимость и выяснить, является ли повышенная сосудистая жесткость фактором, вызывающим дисфункцию почек, или нарушение почечной функции ведет к повышению артериальной жесткости. В ретроспективном когортном исследовании, в котором приняли участие 27864 городских жителя Японии без нарушения функции почек на исходном этапе, у 6,6% участников наблюдалось снижение функции почек (расчетная СКФ <60 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$) при наблюдении в течение 3,5 лет, и повышение СЛСИ являлось значимым предиктором почечной дисфункции [36]. По данным другого исследования с сопоставимым периодом наблюдения, в котором приняло участие 24297 жителей Японии без нарушения функции почек, были полу-

чены схожие результаты — участники с показателями СЛСИ $\geq 8,1$ имели более высокий риск развития хронической болезни почек [37]. В литературе также описаны работы, отражающие взаимосвязь между артериальной жесткостью, оцененной методом апplanationной тонометрии, и почечной функцией. В проспективном наблюдении 222 участников в возрасте ≥ 40 лет без явного заболевания почек в течение 5,6 лет было продемонстрировано, что артериальная жесткость на первом визите является независимым предиктором снижения почечной функции, причем это влияние усиливается с возрастом. При этом СКФ на первом визите не предсказывала годовой прирост СРПВ, что позволяет считать эту связь односторонней [38]. Схожие результаты были получены в исследовании CRIC, где при наблюдении в течение 5 лет 2795 участников (в возрасте 21-74 лет с СКФ 20-70 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$) у респондентов с самым высоким терцилем кфСРПВ (>10,3 м/с) был продемонстрирован более высокий риск развития терминальной стадии хронической болезни почек (отношение рисков (95% ДИ); 1,37 [1,05;1,80]), терминальной почечной недостаточности или снижение расчетной СКФ на 50% (1,25 [0,98;1,58]) [39]. В нашей работе мы выявили одновременно более низкий уровень СКФ в пределах рефересных значений, более низкий уровень СЛСИ и сопоставимую кфСРПВ в группе потомков жителей блокадного Ленинграда по сравнению с контролями. Также было продемонстрировано, что более высокие значения СКФ были ассоциированы с более высоким СЛСИ и наоборот. При этом неблагоприятные изменения почечной функции прослеживаются в обоих поколениях потомков жителей блокадного Ленинграда, несмотря на молодой возраст второго поколения, а благоприятный паттерн артериальной жесткости, оцененной методом объемной сфигмографии, наблюдается только в первом поколении. Мы предполагаем, что данные различия могут быть обусловлены благоприятными эпигенетическими изменениями для сосудистого русла и неблагоприятными — для почечной дисфункции. С одной стороны, возможно, данные различия могут быть обусловлены различными сроками наступления голода и периодами формирования органов, а с другой стороны, разным возрастом проявления трансгенерационных эффектов.

При оценке фенотипов сосудистого старения в группе потомков жителей блокадного Ленинграда в единичном случае регистрировался фенотип EVA, а в возрасте от 40 до 49 лет чаще — супернормальное сосудистое старение по сравнению с контролями. Биомаркеры старения сосудов могут быть особенно полезны для выявления лиц с повышенным риском ССЗ в связи с пренатальными/перинатальными факторами, которые в основном неизвестны или не поддаются измерению: в этой популяции первичная

профилактика (предотвращение развития фактора риска) может быть особенно полезной для своевременной коррекции неблагоприятных траекторий старения сосудов. Продольные исследования свидетельствуют о том, что повреждение органов-мишеней начинается в молодости и преждевременное старение сосудов в детском и подростковом возрасте играет немаловажную роль в здоровье сердечно-сосудистой системы взрослых. Возрастной диапазон пациентов, участвующих в рандомизированных клинических исследованиях и демонстрирующих обратимость EVA, обычно составляет 20–30 лет для нефармакологических мероприятий и 50–60 лет для медикаментозного лечения. Точное сосудистое фенотипирование в раннем возрасте может помочь в доклинической идентификации молодых людей с высоким риском и улучшить существующие подходы к оценке сердечно-сосудистого риска в раннем возрасте [40, 41].

Относительным ограничением нашего исследования является небольшой размер выборки потомков, однако наш расчет мощности показал, что вероятность найти эффект с ОШ $\geq 1,1$ составляет $>10\%$, а для ОШ $\geq 1,05$ составляет $>5\%$. Исследование проводилось в период пандемии COVID-19, что повлияло на желание потомков жителей блокадного Ленинграда пройти обследование, однако большинство участников были набраны до введения карантина. Кроме того, часть опрошенных жителей блокадного Ленинграда не имеют потомков по неизвестным нам причинам, однако можно предположить снижение репродуктивной функции предков. К сожалению, с некоторыми семьями умерших респондентов была потеряна связь. Группа второго поколения представлена участниками молодого возраста, в связи с чем имеет место малая гетерогенность вариантов сосудистого старения. Включение в исследование потомков выживших жителей блокадного Ленинграда, которые

в большинстве своем живы по настоящее время, не исключает эффект систематической ошибки выжившего. Представляется невозможным обособленно оценить влияние голодания, исключив полностью воздействие стресса, погодных условий и других факторов. Поскольку ретроспективно трудно получить достоверные данные и разработать критерии для оценки экспозиции воздействия.

Это исследование также имеет определенные преимущества. Нами изучена когорта людей, предки которых претерпели влияние выраженного голода на ранних этапах развития, что предоставляет уникальную возможность оценить долгосрочную связь дефицита питания на ранних этапах жизни с кардиометаболическими изменениями на протяжении нескольких поколений. Создание подобных "искусственных" когорт невозможно. Мы исключили пациентов с ССЗ и выбрали контролей в т.ч. и по ИМТ, чтобы свести к минимуму возможное искажающее влияние вмешивающихся факторов на артериальную жесткость. Важно отметить, что участникам из популяционной когорты жителей Санкт-Петербурга все исследования проводились одними и теми же опытными операторами с высокими показателями воспроизводимости.

Заключение

Полученные нами результаты указывают на необходимость дальнейшего долгосрочного наблюдения за потомками родителей, которые пережили голод на ранних этапах развития, для динамического изучения сосудистой жесткости и функции почек и своевременного начала профилактических мероприятий.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (договор № 075-15-2022-301).

Литература/References

- Lindstrom M, DeCleene N, Dorsey H, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks Collaboration, 1990–2021. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(25):2372–425. doi:10.1016/j.jacc.2022.11.001.
- Moguchaya EV, Rotar OP, Konradi AO. Intrauterine undernutrition and hypertension and cardiovascular risk. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2013;19(4):299–304. (In Russ.) Могучая Е.В., Ротарь О.П., Конради А.О. Внутритробное голодание и риск артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых осложнений. Артериальная гипертензия. 2013;19(4):299–304. doi:10.18705/1607-419X-2013-19-4-203-213.
- Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull*. 2001;60:5–20. doi:10.1093/bmb/60.1.5.
- Perera BPU, Faulk C, Svoboda LK, et al. The role of environmental exposures and the epigenome in health and disease. *Environ Mol Mutagen*. 2020;61(1):176–92. doi:10.1002/em.22311.
- Skinner MK. What is an epigenetic transgenerational phenotype? F3 or F2. *Reprod Toxicol*. 2008;25(1):2–6. doi:10.1016/j.reprotox.2007.09.001.
- Martyn CN, Barker DJ, Jespersen S, et al. Growth in utero, adult blood pressure, and arterial compliance. *Br Heart J*. 1995;73(2):116–21. doi:10.1136/hrt.73.2.116.
- Puchkova-Sistac A, de Lauzon-Guillain B, Girerd N, et al. Association between eating behaviour and 13-year cardiovascular damages in the initially healthy STANISLAS cohort. *Eur J Prev Cardiol*. 2023;30(4):349–57. doi:10.1093/eurjpc/zwac287.
- Wu Y, Liu Q, Ma Y, et al. Effect of parental arterial stiffness in offspring: the Kailuan study. *J Hypertens*. 2022;40(1):102–7.
- Rotar O, Moguchaya E, Boyarinova M, et al. Seventy years after the siege of Leningrad: does early life famine still affect cardiovascular risk and aging? *J Hypertens*. 2015;33(9):1772–9; discussion 1779. doi:10.1097/HJH.0000000000000640.
- Tolkunova K, Usoltsev D, Moguchaya E, et al. Transgenerational effect of early childhood famine exposure in the cohort of Leningrad Siege survivors' offspring. *medRxiv* 2022.11.04.22281954. doi:10.1101/2022.11.04.22281954.
- Rotar OP, Alieva AS, Boiarinova MA, et al. Vascular Age Concept: Which Approach Is Preferable in Clinical Practice? *Kardiologiya*. 2019;59(2):45–53. (In Russ.) Ротарь О.П., Алиева А.С., Бояринова М.А. и др. Концепция сосудистого возраста: какой инструмент для оценки выбрать в клинической практике? Кардиология. 2019;59(2):45–53. doi:10.18087/cardio.2019.2.10229.
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640–5. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
- Moiseev VC, Mukhin NA, Smirnov AV, et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;(8):7–37. (In Russ.) Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Российский кардиологический журнал. 2014;(8):7–37. doi:10.15829/1560-4071-2014-8-7-37.

14. Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
15. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, et al.; Artery Society; European Society of Hypertension Working Group on Vascular Structure and Function; European Network for Noninvasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. J Hypertens. 2012;30(3):445-8. doi:10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0.
16. Koopman JJE, Kuipers RS. From arterial ageing to cardiovascular disease. Lancet. 2017;389(10080):1676-8. doi:10.1016/S0140-6736(17)30763-8.
17. Laurent S, Boutouyrie P, Cunha PG, et al. Concept of extremes in vascular aging. From early vascular aging to supranormal vascular aging. Hypertension. 2019;74(2):218-28. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12655.
18. Mattace-Raso F, Hofman A, Verwoert GC, et al. Reference values for arterial stiffness collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factor: "Establishing normal and reference values". Eur. Heart J. 2010;31:2338-50. doi:10.1093/eurheartj/ehq165.
19. Shoda T. Vascular Pathology Research with pulse wave examination CAVI-VaSera. ME Times. 2005;7.
20. Miyoshi T, Ito H. Arterial stiffness in health and disease: The role of cardio-ankle vascular index. J Cardiol. 2021;78(6):493-501. doi:10.1016/j.jicc.2021.07.011.
21. Qu B, Liu Q, Li J. Systematic Review of Association Between Low Ankle-Brachial Index and All-Cause Cardiovascular, or Non-cardiovascular Mortality. Cell Biochem Biophys. 2015;73(2):571-5. doi:10.1007/s12013-015-0582-z.
22. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42(34):3227-337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
23. Grillo A, Salvi P. Cardio-ankle vascular index and carotid-femoral pulse wave velocity: limits and strengths. J Hypertens. 2018;36(4):759-64. doi:10.1097/HJH.0000000000001666.
24. Soldatenkova NA, Orlov AV, Rotar OP, et al. Early vascular aging: search of a method of an assessment. Biotekhnosfera. 2016;2(44):22-8. (In Russ.) Солдатенкова Н.А., Орлов А.В., Ротарь О.П. и др. Раннее сосудистое старение: распространенность и предикторы в российской популяции. Биотехносфера. 2016;2(44):22-8.
25. D'Elia L, Galletti F, La Fata E, et al. Effect of dietary sodium restriction on arterial stiffness: systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials. J Hypertens. 2018;36(4):734-43. doi:10.1097/HJH.0000000000001604.
26. Wiriyanakorn S, Mukdadilok A, Kantachuevisiri S, et al. Impact of self-monitoring of salt intake by salt meter in hypertensive patients: A randomized controlled trial (SMAL-SALT). J Clin Hypertens (Greenwich). 2021;23(10):1852-61. doi:10.1111/jch.14344.
27. Kesse-Guyot E, Vergnaud AC, Fezeu L, et al. Associations between dietary patterns and arterial stiffness, carotid artery intima-media thickness and atherosclerosis. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2010;17(6):718-24. doi:10.1097/HJR.0b013e32833a197f.
28. Chu Z, Wei Y, Hao Y, et al. Clinical effectiveness of fish oil on arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2021;31(5):1339-48. doi:10.1016/j.numecd.2020.12.033.
29. Zhao S, Kusminski CM, Scherer PE. Adiponectin, Leptin and Cardiovascular Disorders. Circ Res. 2021;128(1):136-49. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.314458.
30. D'Elia L, Giaquinto A, De Luca F, et al. Relationship between circulating leptin levels and arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis of observational studies. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2020;27(6):505-13. doi:10.1007/s40292-020-00404-y.
31. Vallée A. Association Between Lipids and Arterial Stiffness for Primary Cardiovascular Prevention in a General Middle-Aged European Population. Front Cardiovasc Med. 2022;9:899841. doi:10.3389/fcvm.2022.899841.
32. Topouchian J, Labat C, Gautier S, et al. Effects of metabolic syndrome on arterial function in different age groups: the Advanced Approach to Arterial Stiffness study. J Hypertens. 2018;36(4):824-33. doi:10.1097/HJH.0000000000001631.
33. Kwok CS, Kontopantelis E, Kuligowski G, et al. Self-Reported Sleep Duration and Quality and Cardiovascular Disease and Mortality: A Dose-Response Meta-Analysis. J Am Heart Assoc. 2018;7(15):e008552. doi:10.1161/JAHA.118.008552.
34. Saz-Lara A, Lucero-Lucas-Torres M, Mesas AE, et al. Association between sleep duration and sleep quality with arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis. Sleep Health. 2022;8(6):663-70. doi:10.1016/j.sleh.2022.07.001.
35. Morita N, Kambayashi I, Okuda T, et al. Inverse Relationship between Sleep Duration and Cardio-Ankle Vascular Index in Children. J Atheroscler Thromb. 2017;24(8):819-26. doi:10.5551/jat.36517.
36. Nagayama D, Fujishiro K, Miyoshi T, et al. Predictive ability of arterial stiffness parameters for renal function decline: a retrospective cohort study comparing cardio-ankle vascular index, pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index O. J Hypertens. 2022;40(7):1294-302. doi:10.1097/HJH.00000000000003137.
37. Itano S, Yano Y, Nagasu H, et al. Association of Arterial Stiffness With Kidney Function Among Adults Without Chronic Kidney Disease. Am J Hypertens. 2020;33(11):1003-10. doi:10.1093/ajh/hpaa097.
38. van Varik BJ, Vossen LM, Rennenberg RJ, et al. Arterial stiffness and decline of renal function in a primary care population. Hypertens Res. 2017;40(1):73-8. doi:10.1038/hr.2016.113.
39. Townsend RR, Anderson AH, Chirinos JA, et al.; CRIC Study Investigators. Association of Pulse Wave Velocity With Chronic Kidney Disease Progression and Mortality: Findings From the CRIC Study (Chronic Renal Insufficiency Cohort). Hypertension. 2018;71(6):1101-7. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10648.
40. Climie RE, Park C, Avolio A, et al. Vascular Ageing in Youth: A Call to Action. Heart Lung Circ. 2021;30(11):1613-26. doi:10.1016/j.hlc.2021.06.516.
41. Laurent S, Boutouyrie P. Vascular Ageing — State of Play, Gaps and Key Issues. Heart Lung Circ. 2021;30(11):1591-4. doi:10.1016/j.hlc.2021.06.528.