



Связь уровня фекального зонулина и кальпротектина с факторами сердечно-сосудистого риска и поражением органов-мишеней в выборке пациентов с метаболическими нарушениями

Колесова Е. П.¹, Усольцев Д. А.^{1,2}, Могучая Е. В.¹, Бояринова М. А.¹, Ерина А. М.¹, Толкунова К. М.¹, Маслянский А. Л.¹, Мазинг А. В.³, Кибкало С. В.^{1,3}, Васильева Е. Ю.¹, Новикова Н. С.⁴, Ермоленко Е. И.⁴, Артемов Н. Н.^{1,2}, Ротарь О. П.¹, Конради А. О.¹, Шляхто Е. В.¹

Суррогатные маркеры, количественно оценивающие выраженность кишечного воспаления (фекальный кальпротектин) и кишечную проницаемость (фекальный зонулин), в настоящее время рассматриваются как нетрадиционные факторы сердечно-сосудистого риска.

Цель. Изучить связь уровней фекального зонулина и кальпротектина с факторами сердечно-сосудистого риска и поражением органов-мишеней среди участников с метаболическими нарушениями из популяционной выборки жителей Санкт-Петербурга 35-75 лет.

Материал и методы. У пациентов когорты жителей Санкт-Петербурга, приглашенных на повторное обследование в рамках эпидемиологического исследования "ЭССЕ-РФ" с метаболическими нарушениями (избыточная масса тела, гипергликемия), было выполнено глубокое фенотипирование. Всем пациентам проведено анкетирование (физическая активность, курение, употребление алкоголя, сон, стресс, тревога и депрессия, оценка жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта, частота употребления продуктов питания). Кроме того, было проведено измерение артериального давления и пульса, антропометрия, биохимический и гормональный анализ крови, эхокардиография, аллельная тонометрия, объемная сфигмография, дуплексное сканирование сонных артерий, определение уровней фекального зонулина и кальпротектина.

Результаты. Обследованная когорта (86 человек, средний возраст 56 [44,7;63,5] лет, 49,5% — мужчины) характеризовалась высокой распространенностью абдоминального ожирения (80,2%), дислипидемии (липопротеиды низкой плотности >3 ммоль/л — 76,7%, триглицериды ≥1,7 ммоль/л — 43%, общий холестерин >4,9 ммоль/л — 77,9%) и инсулинорезистентности (64%) с небольшими гендерными различиями. Повышение кальпротектина встречается у 23,3% пациентов, зонулина — у 30,3%, повышение кальпротектина и/или зонулина встречается почти у половины обследованных (47,7%). Уровень фекального кальпротектина ассоциируется с показателями дислипидемии, ожирения, воспаления и атеросклеротического поражения сосудов, а также с диетическими паттернами и социально-экономическими показателями. Уровень зонулина связан с уровнем N-концевого промозгового натрийуретического пептида и наличием дефицита витамина Д, заболеваниями желчного пузыря и диетическими паттернами (благоприятными при потреблении овощей, зерновых и отрицательными при употреблении бекона).

Заключение. Повышение уровня хотя бы одного маркера кишечной проницаемости и воспаления кишечной стенки встречается примерно у половины участников с метаболическими нарушениями из популяционной выборки жителей Санкт-Петербурга. Помимо связи кальпротектина и зонулина с метаболическими факторами риска и диетическими паттернами, уровень кальпротектина ассоциировался с атеросклеротическими изменениями сонных артерий.

Ключевые слова: зонулин, кальпротектин, метаболические нарушения, поражение органов-мишеней.

Отношения и деятельность: нет.

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; ⁴ФГБНУ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия.

Колесова Е. П.* — к.м.н., в.н.с. популяционной генетики НИО генетических рисков и персонализированной профилактики НЦМУ "Центра персонали-

зированной медицины", ORCID: 0000-0002-1073-3844, 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, Могучая 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, 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, Маслянский А. Л. — д.м.н., профессор; руководитель НИЛ ревматологии и иммунопатологии, ORCID: 0000-0003-2427-4148, Мазинг А. В. — к.м.н., в.н.с. лаборатории молекулярной диагностики НМЦ молекулярной медицины, ORCID: 0000-0002-3055-6507, 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 лаборатории, ORCID: 0000-0002-2115-8873, Новикова Н. С. — м.н.с., ORCID: 0000-0003-0029-0741, Ермоленко Е. И. — д.м.н., зав. лабораторией персонализированной микробной терапии научно-образовательного центра "Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека" НЦМУ "Центр персонализированной медицины", ORCID: 0000-0002-2569-6660, 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; зав. 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): doctorkat82@mail.ru

АД — артериальное давление, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИЛ — интерлейкин, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, САД — систолическое артериальное давление, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТИМ — толщина комплекса интима-медиа, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 15.08.2023

Рецензия получена 07.10.2023

Принята к публикации 21.10.2023



Для цитирования: Колесова Е. П., Усолтцев Д. А., Могучая Е. В., Бояринова М. А., Ерина А. М., Толкунова К. М., Маслянский А. Л., Мазинг А. В., Кибкало С. В., Васильева Е. Ю., Новикова Н. С., Ермоленко Е. И., Артемов Н. Н., Ротарь О. П., Конради А. О., Шляхто Е. В. Связь уровня фекального зонулина

и кальпротектина с факторами сердечно-сосудистого риска и поражением органов-мишеней в выборке пациентов с метаболическими нарушениями. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(11):5569. doi:10.15829/1560-4071-2023-5569. EDN XYISIE

Association of fecal zonulin and calprotectin levels with cardiovascular risk factors and target organ damage in a sample of patients with metabolic disorders

Kolesova E. P.¹, Usoltsev D. A.^{1,2}, Moguchaya E. V.¹, Boyarinova M. A.¹, Erina A. M.¹, Tolkunova K. M.¹, Maslyansky A. L.¹, Mazing A. V.³, Kibkalo S. V.^{1,3}, Vasilyeva E. Yu.¹, Novikova N. S.⁴, Ermolenko E. I.⁴, Artemov N. N.^{1,2}, Rotar O. P.¹, Konradi A. O.¹, Shlyakhto E. V.¹

Surrogate markers quantifying the severity of intestinal inflammation (fecal calprotectin) and permeability (fecal zonulin) are currently considered non-traditional cardiovascular risk factors.

Aim. To study the associations of fecal zonulin and calprotectin levels with cardiovascular risk factors and target organ damage among participants with metabolic disorders from a population sample of St. Petersburg residents aged 35-75 years.

Material and methods. In-depth phenotyping was performed on patients from a cohort of St. Petersburg residents metabolic disorders (overweight, hyperglycemia) invited for reexamination as part of the ESSE-RF epidemiological study. All patients underwent a questionnaire examination (physical activity, smoking, alcohol consumption, sleep, stress, anxiety and depression, assessment of digestive system complaints, frequency of food consumption). In addition, blood pressure and pulse measurements, anthropometry, biochemical and hormonal blood tests, echocardiography, applanation tonometry, volume sphygmography, duplex carotid scanning, and determination of fecal zonulin and calprotectin levels were carried out.

Results. The examined cohort ($n=86$; mean age, 56 [44,7;63,5] years; men, 49,5%) was characterized by a high prevalence of abdominal obesity (80,2%), dyslipidemia (low-density lipoproteins >3 mmol/l — 76,7%, triglycerides $\geq 1,7$ mmol/l — 43%, total cholesterol $>4,9$ mmol/l — 77,9%) and insulin resistance (64%) with slight sex differences. An increase in calprotectin occurs in 23,3% of patients, zonulin — in 30,3%, while an increase in calprotectin and/or zonulin occurs in almost half of those examined (47,7%). Fecal calprotectin levels are associated with indicators of dyslipidemia, obesity, inflammation and atherosclerotic vascular disease, as well as dietary patterns and socioeconomic indicators. Zonulin levels are associated with N-terminal probrain natriuretic peptide levels and the presence of vitamin D deficiency, gallbladder disease, and dietary patterns.

Conclusion. Increase of at least one marker of intestinal permeability and inflammation occur in approximately half of the participants with metabolic disorders from a population sample of St. Petersburg residents. In addition to the association of calprotectin and zonulin with metabolic risk factors and dietary patterns, calprotectin levels were associated with atherosclerotic changes in the carotid arteries.

Keywords: zonulin, calprotectin, metabolic disorders, target organ damage.

Relationships and Activities: none.

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ²St. Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics and Optics, St. Petersburg; ³Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg; ⁴Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia.

Kolesova E. P.* ORCID: 0000-0002-1073-3844, 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, Tolkunova K. M. ORCID: 0000-0002-2083-0947, Maslyansky A. L. ORCID: 0000-0003-2427-4148, Mazing A. V. ORCID: 0000-0002-3055-6507, Kibkalo S. V. ORCID: 0000-0003-3920-824X, Vasilyeva E. Yu. ORCID: 0000-0002-2115-8873, Novikova N. S. ORCID: 0000-0003-0029-0741, Ermolenko E. I. ORCID: 0000-0002-2569-6660, 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:
doctorkat82@mail.ru

Received: 15.08.2023 **Revision Received:** 07.10.2023 **Accepted:** 21.10.2023

For citation: Kolesova E. P., Usoltsev D. A., Moguchaya E. V., Boyarinova M. A., Erina A. M., Tolkunova K. M., Maslyansky A. L., Mazing A. V., Kibkalo S. V., Vasilyeva E. Yu., Novikova N. S., Ermolenko E. I., Artemov N. N., Rotar O. P., Konradi A. O., Shlyakhto E. V. Association of fecal zonulin and calprotectin levels with cardiovascular risk factors and target organ damage in a sample of patients with metabolic disorders. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(11):5569. doi:10.15829/1560-4071-2023-5569. EDN XYISIE

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из основных причин смертности во всем мире, несмотря на достижения в области сердечно-сосудистой профилактики и лечения. Последние годы активно изучается новый фактор риска ССЗ, такой как состояние кишечной микробиоты, нарушение функции которой ведет к хроническому низкоуровневому воспалению и повышенной кишечной проницаемости [1, 2].

Помимо инвазивных методов оценки целостности кишечного барьера (электронная микроскопия, трансэпителиальное/трансэндотелиальное электрическое сопротивление), возможно измерение суррогатных биомаркеров состояния микробиоты кишечника, таких как альфа-1-антитрипсин, белок, связывающий жирные кислоты, кальпротектин и зонулин.

Кальпротектин высвобождается в кровоток при воспалительных процессах либо пассивно за счет повреждения клеток, либо путем активной секреции. Помимо того, что он является биомаркером активности заболевания при различных воспалительных состояниях, повышенный уровень кальпротектина предсказывает сердечно-сосудистые события в общей популяции, а также предполагается, что он является медиатором ССЗ [3].

Зонулин относится к семейству белков, регулирующих кишечную проницаемость. Он контролирует межклеточные соединения, "открывая" или "закрывая" плотные контакты между клетками эпителия кишечника [4]. При исследовании уровня зонулина у метаболически здоровых и нездоровых лиц было показано, что зонулин был значительно повышен

Ключевые моменты

Что уже известно о предмете исследования?

- Суррогатные маркеры состояния кишечной стенки и микробиоты (кальпротектин и зонулин) рассматриваются как новые неклассические факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, однако исследования выполнены в основном у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и ревматологическими заболеваниями.

Что нового?

- Показана высокая распространенность повышенных уровней кальпротектина и зонулина в популяционной выборке жителей Санкт-Петербурга с метаболическими нарушениями, что ассоциировано с атеросклеротическим поражением сонных артерий.
- Продемонстрирована ассоциация уровней кальпротектина и зонулина с особенностями питания, дислипидемией, ожирением, циркулирующими биомаркерами и коморбидностью.

Возможный вклад в клиническую практику

- Выявление повышенного уровня кальпротектина и зонулина у пациентов с начальными метаболическими нарушениями позволит сосредоточиться врачу на приоритетных направлениях профилактики — поиске атеросклеротических изменений артерий и изменений диетических паттернов.

у пациентов с кардиометаболическими нарушениями: артериальной гипертензией, избыточной массой тела, дислипидемией и инсулинорезистентностью [5]. Хроническое воспаление, вызванное эндотоксемией вследствие повышения проницаемости кишечника, оказалось ассоциировано не только с инсулинорезистентностью, но и атеросклерозом. Известно, что уровень зонулина растет с возрастом, однако история сердечно-сосудистых инцидентов значительно меняет этот тренд. Так, здоровые долгожители имеют значимо более низкие уровни сывороточного зонулина и липополисахарида, чем молодые пациенты с острым инфарктом миокарда [6].

Несмотря на то, что кальпротектин и зонулин в настоящее время активно изучаются, по-прежнему недостаточно данных о их роли в развитии кардиометаболических нарушений и ССЗ у пациентов без соматических и воспалительных заболеваний кишечника. В российской литературе встречаются исследования у пациентов с синдромом раздраженного кишечника, целиакией, пищевой аллергией, ревма-

Key messages

What is already known about the subject?

- Surrogate markers of the intestinal wall and microbiota (calprotectin and zonulin) are considered as novel non-conventional cardiovascular risk factors, but studies have been carried out mainly in patients with inflammatory bowel and rheumatic diseases.

What might this study add?

- A high prevalence of elevated calprotectin and zonulin levels was shown in a population sample of St. Petersburg residents with metabolic disorders, which is associated with carotid atherosclerosis.
- We demonstrated association of calprotectin and zonulin levels with dietary patterns, dyslipidemia, obesity, circulating biomarkers and comorbidities.

How might this impact on clinical practice?

- Elevated levels of calprotectin and zonulin in patients with initial metabolic disorders will allow the doctor to focus on priority prevention areas — searching for atherosclerotic changes in the arteries and changing dietary patterns.

тическими болезнями и воспалительными заболеваниями кишечника, данные оценки суррогатных маркеров состояния микробиоты в популяционных выборках отсутствуют.

Целью нашего исследования было изучение связи уровней фекального зонулина и кальпротектина с факторами сердечно-сосудистого риска и поражением органов-мишеней среди участников с метаболическими нарушениями из популяционной выборки жителей Санкт-Петербурга 35-75 лет.

Материал и методы

Участники популяционной выборки жителей Санкт-Петербурга в рамках эпидемиологического исследования "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации" были обследованы исходно в 2012-2013гг [7] и приглашены на повторный однодневный амбулаторный визит в 2021-2022гг. Критерием для приглашения было наличие метаболических нарушений по данным инициального визита: избыточная масса тела (индекс массы тела ≥ 25 кг/м²), гипергликемия натощак (глюкоза $\geq 5,6$ ммоль/л при отсутствии сахарного диабета по данным анамнеза). Данные метаболические отклонения были выявлены у 954 (64,2%) пациентов, среди которых случайным образом для более глубокого обследования были приглашены 200 человек, первым пришедшим

на обследование 86 пациентам определили фекальный кальпротектин и зонулин. Все участники подписали информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом (номер протокола ЛЭК: № 193 от 08.10.2012 и № 04-21 от 12.04.2021).

Критерии исключения были следующие: значимая сердечно-сосудистая патология (хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III-IV функционального класса, гемодинамически значимые нарушения сердечного ритма, гемодинамически значимые пороки клапанов, пациенты с имплантированными устройствами, острый инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения в предыдущие 6 мес.), скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м², повышение аланинаминотрансферазы и/или аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы более чем в 3 раза выше верхней границы нормы, заболевания щитовидной железы (тиреотоксикоз, некомпенсированный гипотиреоз в момент скрининга), медикаментозное или бариатрическое лечение ожирения в анамнезе и в момент включения, воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона и неспецифический язвенный колит), онкологические и миелопролиферативные заболевания не в стадии ремиссии, злоупотребление психоактивными веществами, алкоголем, беременность или период лактации.

Всем пациентам проводилось анкетирование, осмотр с измерением антропометрических показателей, артериального давления (АД) и пульса, лабораторное и инструментальное обследование.

Анкетирование включало 10 разделов: опросник, включающий модули вопросов относительно пищевых привычек, физической активности, курения, употребления алкоголя (AUDIT — тест для оценки потребления алкоголя), состояния здоровья, сна, экономических условий и работы, стресса, тревоги и депрессии (Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии HADS), оценки жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (опросник 7×7 (7 симптомов за 7 дней)), анкета частоты употребления продуктов питания (перевод европейского варианта Food frequency questionnaire — FFQ).

При антропометрии измерение роста (медицинский ростомер (Россия)) и веса (медицинские весы ВЭМ-150 — "Масса-К" (Россия)) проводилось без обуви и верхней одежды с последующим расчетом индекса массы тела по формуле Кетле, (отношение массы тела в килограммах к росту в метрах, возведенному в квадрат). Измерение окружности талии и окружности бедер проводилось с помощью стандартной гибкой сантиметровой ленты: окружность талии измеряли в положении стоя на подмышечной линии между нижним краем нижнего ребра и верхней точкой подвздошного гребня тазовой кости,

окружность бедер измеряли на уровне максимально выступающих точек ягодиц в положении стоя.

Измерение АД и частоты сердечных сокращений было выполнено при помощи автоматического аппарата OMRON на правой руке после 5 мин отдыха сидя трижды: 2 раза сидя и 1 раз стоя (после 3 мин ортостаза). Далее из результатов двух измерений сидя рассчитывались средние значения систолического (САД) и диастолического АД, частота сердечных сокращений.

Натощак были определены следующие лабораторные показатели: общий холестерин, липопротеиды низкой плотности, липопротеиды высокой плотности (ЛВП), триглицериды, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, креатинин, мочевая кислота, щелочная фосфатаза, гликированный гемоглобин, инсулин, глюкоза (Abbott Architect 8000, США; реагенты Abbott Diagnostic). Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле СКД-EPI. Уровни инсулина, витамина Д, N-концевого мозгового натрийуретического пептида, С-реактивного белка (СРБ), тиреотропного гормона и кортизола определяли натощак (Cobas Integra 400 plus, Швейцария; реагенты Roche-diagnostics). Индекс инсулинорезистентности HOMA (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) рассчитывали по формуле: уровень глюкозы в крови натощак × инсулин × 0,138. Инсулинорезистентность определяли в случае HOMA $\geq 2,6$ [8].

В образцах утренней порции мочи определялось соотношение альбумина/креатинина на Abbott Architect 8000. Определение в кале уровня кальпротектина выполнено с помощью набора реактивов BUHLMANN fCAL ELISA Calprotectin, BUHLMANN Laboratories AG и уровня зонулина — Zonulin ELISA, Immundiagnostik. Повышение уровня кальпротектина регистрировалось при значении >50 мкг/г [9]. В связи с тем, что в настоящее время отсутствуют единые критерии повышенного уровня зонулина, мы пользовались описанными в предыдущих публикациях: >78 нг/мл [10] и $>83,15$ нг/мл [11].

Оценку скорости распространения пульсовой волны проводили на приборе "SphygmoCor" (AtCor, Австралия) методом аппланационной тонометрии. Пульсовую волну регистрировали последовательно на проксимальной (сонной) и на дистальной (бедренной) артериях, с одновременной регистрацией электрокардиограммы. За норму принимался показатель <10 м/с [12]. Определение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса выполняли на аппарате VaSera VS 1500 (FukudaDenshi, Япония). На вероятное наличие артериосклероза указывает величина показателя $>9,0$ хотя бы с одной из сторон [13]. Лодыжечно-плечевой индекс был рассчитан с помощью аппарата VaSera VS 1500 (Fukuda Denshi, Япония) как отношение САД на ноге (в области ло-

Таблица 1

Общая характеристика группы в зависимости от пола

Показатель	Все (n=86)	Мужчины (n=36)	Женщины (n=50)	P (мужчины/женщины)
Возраст, лет, Ме [25;75]	56 [44,7;63,5]	49,5 [42,2;58,7]	60,5 [47,7;66]	0,016
ИМТ, кг/м, Ме [25;75]	28,2 [24,8;32,3]	28,1 [24,7;31,6]	28,9 [25;32,6]	0,99
ИМТ ≥ 30 кг/м ² , n (%)	35 (41,2%)	13 (37,1%)	22 (44%)	0,52
АО при ОТ ≥ 80 см у женщин и ≥ 94 см у мужчин, n (%)	69 (80,2%)	24 (66,7%)	45 (90%)	0,007
ОХ, ммоль/л, Ме [25;75]	5,3 [4,6;6,1]	5,2 [4,3;6,1]	5,4 [4,6;6,2]	0,56
ОХ $> 4,9$ ммоль/л*, n (%)	67 (77,9%)	29 (80,6%)	38 (76%)	0,61
ЛВП ммоль/л, Ме [25;75]	1,25 [1,09;1,55]	1,21 [0,97;1,46]	1,31 [1,15;1,65]	0,019
ЛВП $< 1,0$ у мужчин и $< 1,2$ ммоль/л у женщин*, n (%)	33 (38,3%)	14 (38,8%)	19 (38%)	0,99
ТГ, ммоль/л, Ме [25;75]	1,40 [0,96;2,02]	1,41 [0,93;2,78]	1,4 [0,92;1,75]	0,71
ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л*, n (%)	37 (43%)	18 (50%)	19 (38%)	0,26
ЛНП, ммоль/л, Ме [25;75]	3,2 [2,4;3,9]	3,2 [2,4;3,9]	3,2 [2,4;3,8]	0,95
ЛНП $> 3,0$ ммоль/л*, n (%)	66 (76,7%)	29 (80,6%)	37 (74%)	0,47
Прием статинов, n (%)	15 (17,6%)	7 (20%)	8 (16%)	0,63
Глюкоза, ммоль/л, Ме [25;75]	5,7 [5,2;6,3]	5,5 [5,2;6,4]	5,8 [5,4;6,3]	0,36
Глюкоза $> 5,6$ ммоль у пациентов без СД, n (%)	35 (40,1%)	13 (36,1%)	22 (44%)	0,85
СД, n (%)	15 (17,6%)	3 (8,6%)	12 (24%)	0,06
Инсулин, пмоль/л, Ме [25;75]	83,2 [58,0;107,9]	81,4 [47,7;118,2]	83,7 [59,5;107,9]	0,49
НОМА $\geq 2,6$, n (%)	55 (64%)	20 (55,6%)	35 (70%)	0,17
Мочевая кислота, ммоль/л, Ме [25;75]	330 [269;395,2]	361,5 [321,2;436,7]	300,5 [244,7;356,7]	0,001
Мочевая кислота ≥ 360 у женщин и 420 ммоль/л у мужчин, n (%)	24 (27,9%)	12 (33,3%)	12 (24%)	0,34
САД, мм рт.ст., Ме [25;75]	128 [116;142]	134,5 [126;142]	124 [115;139,8]	0,03
ДАД, мм рт.ст., Ме [25;75]	77 [71,7;84,7]	81,5 [72;91]	75 [71,5;82]	0,06
АГ (АД $\geq 140/90$ мм рт.ст.**), n (%)	50 (58,1%)	23 (63,8%)	27 (54%)	
Прием антигипертензивной терапии среди пациентов с АГ, n (%)	40 (80%)	17 (73,9%)	23 (85,1%)	0,63
СРБ, Ме [25;75]	1,38 [0,46;3,01]	1,03 [0,39;3,39]	1,55 [0,73;3,0]	0,29
СРБ > 3 мг/л, n (%)	21 (24,4%)	10 (27,8%)	11 (22%)	0,53
Витамин Д, Ме [25;75]	20,1 [14,9;29,5]	17,1 [13,5;27,1]	22,5 [16,7;31,2]	0,03
Витамин Д < 30 нг/мл, n (%)	66 (76,7%)	29 (80,6%)	37 (74%)	0,47
Наличие ИБС, n (%)	4 (4,7%)	1 (2,8%)	3 (6%)	0,48
NT-proBNP, пг/мл Ме [25;75]	46,6 [21,4;79,8]	26,2 [14,6;58,0]	60,3 [35,9;94,5]	0,002
NT-proBNP > 125 пг/мл, n (%)	11 (12,8%)	3 (8,3%)	8 (16,0%)	0,29
NT-proBNP > 300 пг/мл, n (%)	2 (2,3%)	1 (2,8%)	1 (2,0%)	0,81

Примечание: * — наличие гиполлипидемической терапии, ** — наличие антигипертензивной терапии.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АО — абдоминальное ожирение, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ОТ — окружность талии, ОХ — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СРБ — С-реактивный белок, ТГ — триглицериды, Ме — медиана, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

дыжки) к САД на плечевой артерии. За норму принимался показатель $> 0,9$, за снижение — показатель $\leq 0,9$ хотя бы с одной из сторон [12].

Ультразвуковое исследование сонных артерий выполнено с помощью портативной диагностической системы My Sono U6 (Samsung, Корея). Стандартный протокол включал в себя измерения билатерально на расстоянии 1 см от бифуркации общей сонной артерии по ее задней стенке в трех позициях (передней, средней и задней продольной). Толщина комплекса интима-медиа (ТИМ) определялась как расстояние между первой и второй эхогенной линией лоцируемого сосуда. Проводилась оценка факта наличия или отсутствия атеросклеротических бляшек (АСБ)

с оценкой степени стеноза, измеренного методом "по диаметру" в %. За увеличение ТИМ принималось значение $> 0,9$ мм [12]. Локальные утолщения $\geq 1,5$ мм расценивались как АСБ.

Эхокардиография выполнялась на аппарате General Electric Vivid 7 pro. Производилась оценка параметров согласно стандартному протоколу, в т.ч. оценка гипертрофии левого желудочка согласно критериям: индекс массы миокарда > 115 г/м² у мужчин, > 95 г/м² у женщин [12].

Для оцениваемых параметров была проверена статистическая гипотеза об отсутствии эквивалентности средних по двустороннему критерию с уровнем значимости 0,05. Категориальные (качествен-

Таблица 2

Распространенность маркеров поражения сердца, сосудов и почек в зависимости от пола

Показатель	Все (n=86)	Мужчины (n=36)	Женщины (n=50)	P (мужчины/женщины)
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , Ме [25;75]	85,8 [78,8;96,6]	95,1 [82,9;101,3]	81,03 [76,1;89,4]	0,0001
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	2 (2,3%)	2 (5,6%)	0	0,09
Альбумин/креатинин соотношение, мг/ммоль, Ме [25;75]	0,55 [0,33;0,80]	0,50 [0,36;0,71]	0,64 [0,32;0,87]	0,33
Альбумин/креатинин соотношение >3,4 мг/ммоль, n (%)	5 (5,8%)	3 (8,3%)	2 (4%)	0,39
ИММЛЖ, г/м ² , Ме [25;75]	83 [73;99]	92 [79;101]	79 [69;93]	0,001
ИММЛЖ >95 у женщин и >115 г/м ² у мужчин, n (%)	16 (18,6%)	4 (11,1%)	12 (24%)	0,13
СЛСИ, среднее ±СО	7,6±1,2	7,5±1,2	7,6±1,3	0,85
СЛСИ >9, n (%)	12 (14,1%)	3 (8,6%)	9 (18%)	0,21
кфСРПВ м/с, среднее ±СО	8,3±2,3	8,5±2,3	8,8±2,3	0,51
кфСРПВ >10 м/с, n (%)	16 (18,6%)	4 (11,1%)	12 (24%)	0,13
ЛПИ, среднее ±СО	1,09±0,10	1,09±0,12	1,09±0,08	0,28
ЛПИ <0,9, n (%)	3 (3,5%)	2 (5,6%)	1 (2,0%)	0,37
ТИМ мм, Ме [25;75]	1,00 [0,86;1,15]	1,07 [0,8;1,12]	0,90 [0,86;1,10]	0,30
ТИМ >0,9 мм, n (%)	28 (32,6%)	15 (41,7%)	13 (26%)	0,12
Атеросклеротическая бляшка в сонных артериях, n (%)	35 (40,7%)	13 (36,1%)	22 (44%)	0,37
ТИМ >0,9 мм или атеросклеротическая бляшка, n (%)	63 (73,2%)	28 (77%)	45 (90%)	0,42

Сокращения: ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, кфСРПВ — каротидно-фemorальная скорость распространения пульсовой волны, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СЛСИ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, СО — стандартное отклонение, ТИМ — толщина комплекса интима-медиа, Ме — медиана.

ные) данные были описаны с использованием процентных и абсолютных значений. Интервальные (количественные) данные были представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения (для нормально распределенных данных) или с использованием медианы и межквартильного интервала (для распределений, отличных от нормального). Данные были проверены на нормальность с помощью теста Колмогорова-Смирнова или Шапиро-Уилка. Сравнение между двумя группами интервальных данных производилось с помощью критерия Уилкоксона со знаком ранга. Для категориальных данных сравнения проводились с использованием критерия Макнемара χ^2 с поправкой на непрерывность Йейтса, с использованием точного критерия Фишера и критерия ANOVA on Rankings. Для анализа данных с нормальным распределением был использован критерий корреляции Пирсона. Для распределения данных, отличного от нормального, использовалась модель линейной регрессии. Все расчеты проводились при помощи пакета SPSS (SPSS Statistics, версия 22, США).

Результаты

В анализ вошли 86 пациентов, из них 36 (41,8%) мужчин и 50 (58,2%) женщин, которым было проведено исследование фекального зонулина и кальпротектина. Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Обследованная когорта с метаболическими нарушениями характеризовалась высокой распростра-

ненностью абдоминального ожирения, дислипидемии и инсулинорезистентности с небольшими гендерными различиями. Несмотря на значительно более высокий возраст обследованных женщин, у мужчин регистрировался значительно более высокий уровень САД. Обращает на себя внимание высокая распространенность у женщин абдоминального ожирения (90%), сахарного диабета (24%) и инсулинорезистентности (70%). В этой выборке с метаболическими нарушениями была низкая распространенность ССЗ (всего 1 пациент с инфарктом миокарда и 2 — с инсультом в анамнезе). Обращает на себя внимание, что у четверти обследуемых встречается повышение маркера воспаления СРБ (24%) и высокая распространенность недостаточного уровня витамина Д (76,7%).

По результатам опроса в отношении жалоб со стороны ЖКТ большинство не имело жалоб на выраженные боли и жжение в области желудка и живота — 84 участника (97,7%). Половина участников не описывает жалобы нарушения частоты и/или консистенции стула (51 участник (59,3%)). Уровни кальпротектина и зонулина не зависели от наличия жалоб со стороны ЖКТ.

По результатам инструментальной оценки состояния сердца, сосудов и почек были получены следующие результаты, представленные в таблице 2.

При минимальной распространенности почечной дисфункции, снижения лодыжечно-плечевого индекса и умеренной распространенности гипертрофии левого желудочка, повышенной артери-

Таблица 3

Распространенность повышенных уровней маркеров нарушения функции микробиоты кишечника

Показатель	Все	Мужчины (n=36)	Женщины (n=50)	p
Кальпротектин, мкг/г, Ме [25;75]	34,7 [14,7;49,5]	38,0 [13,9;60,8]	32,7 [17,7;49,5]	0,94
Повышение уровня кальпротектина >50 мкг/г, n (%)	9 (23,3)	11 (25%)	20 (22%)	0,74
Зонулин, нг/мл, Ме [25;75]	45,2 [27,9;121,2]	36,9 [23,6;163,3]	55,8 [29,8;120,1]	0,39
Повышение уровня зонулина >83,15 нг/мл, n (%)	26 (30,3%)	11 (30,5%)	15 (30%)	0,95
Повышение уровня зонулина >78 нг/мл, n (%)	27 (31,4%)	11 (30,6%)	16 (32%)	0,88
Повышение зонулина >78 нг/мл и кальпротектина, n (%)	20 (23,3%)	9 (25%)	11 (22%)	0,74
Повышение зонулина >78 нг/мл или кальпротектина, n (%)	41 (47,7%)	18 (50%)	23 (46%)	0,71

Сокращение: Ме — медиана.

Таблица 4

Результаты анализа линейной регрессии уровня фекального кальпротектина

Признак	Beta	P
Лабораторные показатели		
Холестерин очень низкой плотности	12,5	0,0072
Триглицериды	68,5	0,0009
ЛВП	-28,9	0,016
Сниженный уровень ЛВП	25,3	0,006
Повышение СРБ	21,5	0,0013
Физикальное обследование		
Наличие абдоминального ожирения	33,2	0,0033
Наличие любого вида ожирения	27,4	0,036
Показатели поражения органов-мишеней		
Толщина комплекса интима-медиа сонных артерий	95,8	0,0012
Наличие атеросклеротической бляшки в сонной артерии	25,4	0,018
Сопутствующие заболевания		
Наличие болезни щитовидной железы в анамнезе	38,8	0,0087
Диетические паттерны		
Употребление печени	16,5	0,0041
Употребление крепких алкогольных напитков (объем)	35,4	0,0028
Употребление цельнозернового хлеба и булочек	91,9	0,022
Употребление сливочного масла с хлебом	10,8	0,0049
Употребление бобовых	13,2	0,025
Употребление белого пшеничного хлеба	11,3	0,0081
Редкое употребление мяса	-13,1	0,011
Употребление пива	10,6	0,0005
Употребление зеленого горошка, фасоли	12,0	0,044
Употребление минеральных комплексов (биодобавок)	39,1	0,029
Социально-экономические показатели		
Мне кажется, что я стал все делать очень медленно (признак депрессии)	12,1	0,048
Наличие финансовой поддержки детей	41,7	0,0039

Сокращения: ЛВП — липопротеиды высокой плотности, СРБ — С-реактивный белок.

альной жесткости, наибольшее бремя поражения сосудистой стенки представлено признаками атеросклероза — у 73% участников обнаружено утолщение ТИМ или сформированная АСБ. Участники мужского пола отличались от участниц женского пола только более значимо низким уровнем скорости клубочковой фильтрации.

При анализе суррогатных маркеров микробиоты было продемонстрировано, что их повышение встречается примерно у 20-30% пациентов с метаболическими нарушениями, одновременное повышение кальпротектина и зонулина у четверти участников, а хотя бы один из показателей повышен почти у половины когорты. Гендерные различия отсутствовали (табл. 3).

При разделении пациентов на группы в зависимости от наличия АСБ значимо не различались уровни кальпротектина (38 [29,8;88,5] vs 34 [12,4;47,5] мкг/г) и зонulina (36,4 [21,2;124] vs 51,9 [30,0;120] нг/мл), как и распространенность повышенных уровней этих показателей (независимо от критериев).

С целью поиска ассоциаций маркеров поражения кишечной стенки с факторами риска ССЗ, нами был выполнен анализ линейной регрессии, с поправкой на пол и возраст (табл. 4 и 5).

Был выявлен ряд ассоциаций уровня кальпротектина с показателями дислипидемии, ожирения, воспаления и атеросклеротического поражения сосудов. Помимо диетических паттернов были определены социально-экономические показатели, такие как депрессия и финансовая поддержка детей, которые косвенно могут влиять на количество и состав потребляемых продуктов. Финансовую поддержку детей получали небольшое количество участников — всего 9 (10,6%). Вышеописанный признак депрессивного состояния часто или практически все время отмечают 15 участников (17,4%).

Согласно полученным данным, уровень зонulina связан с уровнем N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и наличием дефицита витамина Д, а также наличием заболевания желчного пузыря и диетическими паттернами (благоприятными при потреблении овощей, зерновых и отрицательными при употреблении бекона).

Обсуждение

В настоящее время доказана роль нарушения микробиоты кишечника в развитии ССЗ, что реализуется через состояние кишечной стенки. Одними из маркеров, отражающих состояние кишечной стенки, являются кальпротектин и зонulin. В свою очередь, на выработку и активность кальпротектина и зонulina способны повлиять ряд факторов, в числе которых следует упомянуть влияние хронического воспаления, диеты и некоторых психических расстройств (тревоги и депрессии). По результатам проведенного нами исследования пациентов с метаболическими нарушениями из популяционной выборки жителей Санкт-Петербурга были обнаружены ассоциации уровня кальпротектина и зонulina с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска (ожирение, дислипидемия, повышенный уровень СРБ), дефицитом витамина Д, с признаками атеросклеротического поражения артерий, сопутствующими заболеваниями ЖКТ и щитовидной железы, диетическими паттернами и некоторыми социально-экономическими показателями.

По результатам анализа показателей липидного обмена нами была выявлена положительная ассоциация кальпротектина с уровнем липопротеидов очень низкой плотности и триглицеридов, отрица-

Таблица 5
Результаты анализа линейной регрессии
уровня фекального зонulina

Признак	Beta	P
Лабораторные показатели		
NT-proBNP	19,9	0,004
Наличие дефицита витамина Д	117,2	0,001
Сопутствующие заболевания		
Наличие заболевания желчного пузыря	37,5	0,035
Диетические паттерны		
Употребление огурцов	-18,9	0,006
Употребление зерновых (ячмень, пшено, кукуруза)	-21,7	0,025
Употребление хлеба	-18,1	0,024
Употребление уксуса для салата	-28,6	0,025
Употребление морковки	-15,6	0,027
Употребление помидоров	-15,9	0,032
Употребление сладкого перца	-16,3	0,037
Употребление бекона	21,7	0,028

Сокращение: NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

тельная — с уровнем ЛВП и его снижением, что соотносится с данными других авторов. Так, у больных с аксиальным спондилоартритом было выявлено, что кальпротектин отрицательно коррелировал с ЛВП-холестерином и положительно — с индексом атерогенности [14].

Кроме того, из классических факторов сердечно-сосудистого риска нами была обнаружена связь уровня кальпротектина с наличием ожирения независимо от критерия его диагностики. Необходимо отметить, что подобные ассоциации были продемонстрированы и другими авторами: индекс массы тела являлся независимым фактором, определяющим концентрацию кальпротектина. При обследовании когорты, состоящей из 199 человек, разделенных на четыре группы в зависимости от наличия или отсутствия диабета 2 типа и ожирения, было обнаружено, что у пациентов, не страдающих сахарным диабетом, уровень кальпротектина оказался выше у лиц с ожирением по сравнению с пациентами без ожирения [15].

При анализе результатов исследования сосудистой стенки нами была выявлена связь повышенного уровня кальпротектина с признаками атеросклероза: увеличением ТИМ сонных артерий и наличием АСБ, что может свидетельствовать о возможной роли кишечного воспаления в атерогенезе. Ранее на когорте больных с атеросклерозом периферических артерий (n=331, средний возраст 70 лет) было показано, что в АСБ регистрируются высокие уровни кальпротектина, кроме того, высокие уровни кальпротектина в сыворотке ассоциировались с повышенным риском конечных точек (ампутация конечности, смерть по

причине ССЗ) в 1,8 раз ($p=0,034$) [16]. В исследовании 2022г была также выявлена положительная связь между уровнем кальпротектина в сыворотке и наличием АСБ в коронарных артериях у пациентов с псориазом [17].

Данные об ассоциации кальпротектина с повышенным уровнем СРБ широко представлены в исследовании больных с различными ревматическими заболеваниями (анкилозирующий спондилоартрит, ревматоидный артрит), характеризующихся, в свою очередь, высоким риском развития ССЗ [18]. Нам не удалось найти данных литературы о взаимосвязи СРБ и кальпротектина у больных ССЗ, за исключением промежуточных результатов проспективного исследования на когорте больных с хронической болезнью почек ($n=160$, средний возраст 61 год). Авторы указывают на то, что у пациентов с хронической болезнью почек, перенесших сердечно-сосудистые события, регистрировались более высокие уровни кальпротектина и СРБ. Однако кальпротектин и СРБ между собой коррелировали слабо [19].

Пищевые привычки, несомненно, оказывают большое влияние на состав микробиома и воспаление кишечной стенки. Согласно нашим данным, повышенный уровень кальпротектина оказался ассоциирован с употреблением алкогольных напитков, субпродуктов (печени), масла, хлеба и макаронных изделий, а также бобовых. Более частое употребление мяса было ассоциировано с повышенным уровнем кальпротектина, хотя не все авторы подтверждают эту связь [20]. Можно предположить, что выявление ассоциации кальпротектина с употреблением хлеба и макаронных изделий может быть связано с содержанием в них глютена. В исследовании, направленном на изучение влияния безглютеновой диеты с низким содержанием ферментируемых углеводов (FODMAP/LF-GFD) на клинические симптомы синдрома раздражённого кишечника, разнообразие микробиоты кишечника и уровень фекального кальпротектина у пациентов с синдромом раздраженного кишечника ($n=42$, средний возраст — 37,8 лет) было выявлено значительное снижение уровня фекального кальпротектина после 6 нед. диетического вмешательства [21].

Наши результаты демонстрируют связь уровня кальпротектина с потреблением пива и крепких алкогольных напитков. Существуют данные, что чрезмерное употребление алкоголя может стимулировать развитие воспаления в организме: у лиц, злоупотребляющих алкоголем ($n=61$, средний возраст — 43,6 лет), определялись достоверно более высокие концентрации сывороточного кальпротектина, интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли- α и ИЛ-10 по сравнению со здоровыми контролями [22].

Наличие связи повышенного уровня кальпротектина с употреблением биодобавок и минеральных комплексов, по-видимому, может быть связано с входящим в их состав L-карнитином, который, в свою очередь, участвует в метаболическом пути синтеза триметиламинооксида, показавшего прямую ассоциацию с развитием атеросклероза и других ССЗ [23].

Среди показателей образа жизни нами были выявлены наиболее значимые ассоциации кальпротектина и признака депрессивного состояния, что не противоречит литературным данным, доказавшим наличие связи между воспалением кишечной стенки и депрессией. Так, в исследовании на когорте лиц, страдающих болезнью Крона и язвенным колитом ($n=30$, средний возраст 46,5 лет), было показано, что уровни кальпротектина у пациентов с депрессией легкой, средней и умеренно-тяжелой степени тяжести были достоверно выше, чем у пациентов с минимальным уровнем депрессии. Уровень кальпротектина коррелировал со следующими симптомами депрессии: утомляемостью, замедленностью движений и нарушениями сна. Кальпротектин был независимым предиктором, ROC анализ показал, что уровень кальпротектина 131 мкг/г или выше имеет чувствительность 82%, специфичность 61% и точность 70% для прогнозирования возникновения депрессии [24].

Среди сопутствующих соматических заболеваний мы выявили ассоциацию повышенного уровня кальпротектина с наличием заболеваний щитовидной железы. Безусловно, патология щитовидной железы играет большую роль в регуляции работы ЖКТ и иммунного ответа. В основном в литературе можно встретить исследования, показавшие связь кальпротектина с вероятностью развития офтальмопатии при болезни Грейвса, активностью аутоиммунного тиреоидита и прогнозом при карциноме щитовидной железы [25].

Нами были полученные данные, свидетельствующие о прямой связи между уровнем зонулина и NT-proBNP, которые ранее не были отмечены в исследованиях. Данные об уровне зонулина у больных ХСН в литературе встречаются противоречивые. В одной работе, посвященной изучению зонулина у пациентов с тяжелой ХСН и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором ($n=229$, средний возраст 67 лет), авторы не выявили значимой связи зонулина и степени тяжести ХСН. В другом же исследовании учеными были выявлены более высокие уровни зонулина в группе больных ХСН по сравнению с контрольной группой, причем независимо от наличия ишемического генеза ХСН. Фракция выброса в этой выборке отрицательно коррелировала с уровнем зонулина в кале [26]. В нашей выборке пациентов у всех участников фракция выброса была $>50\%$ и только у 12,8% участников уровень NT-proBNP был >125 пг/мл.

Полученные нами данные об ассоциации уровня витамина Д и зонулина находят подтверждение в клиническом исследовании, посвященном оценке взаимосвязи между низким уровнем витамина Д в сыворотке крови и измененной барьерной функцией кишечника у пациентов с диареей и синдромом раздраженного кишечника ($n=36$, средний возраст 43,1 года). Было показано, что уровень витамина Д отрицательно коррелировал с симптомами желудочно-кишечных расстройств и уровнем фекального зонулина. Следует отметить, что подавляющее большинство исследуемых нами пациентов не имели жалоб со стороны ЖКТ, что можно отнести к преимуществам данной работы [27]. Необходимо отметить, что на сегодняшний день данных о взаимосвязи зонулина и гиповитаминоза Д крайне мало, подобные исследования на когорте пациентов с дисметаболическими нарушениями отсутствуют.

Подобно кальпротектину, уровень зонулина повышался при употреблении мясного продукта (бекон), но, в отличие от кальпротектина, уровень зонулина снижался при употреблении в еду зерновых и хлеба. Несмотря на некоторые расхождения с ранее опубликованными результатами, наше наблюдение не может быть вызвано артефактами в данных или статистическом анализе — известный "положительный контроль" в виде ассоциации уровня зонулина с мясными продуктами и витамином Д, доказывает отсутствие систематических ошибок в данных или анализе. Мы предполагаем, что такой эффект может быть связан с субъективной недооценкой потребления хлеба участниками исследования. Обращает внимание отрицательная ассоциация между потреблением овощей (морковь, огурцы, помидоры, сладкий перец) и уровнем зонулина. В ряде исследований было показано, что соблюдение средиземноморской диеты, богатой овощами и фруктами, приводило к снижению уровня фекального зонулина [28].

К преимуществам данного исследования можно отнести вовлечение участников популяционной когорты, у которых отсутствует патология ЖКТ, ССЗ и системные заболевания, наличие широкого спектра инструментальных методов обследования. Другим важным достоинством является глубокое фенотипирование с оценкой как циркулирующих, так и визуализирующих биомаркеров. К ограничениям исследования следует отнести отсутствие группы здоровых лиц — всего у ~20% пациентов отсутствовали метаболические нарушения, а также небольшой размер выборки, который планируем в дальнейшем увеличить. Кроме того, к ограничениям данного исследования стоит отнести оценку наличия заболеваний органов ЖКТ с помощью опросника 7×7 без применения дополнительных методов обследования.

Заключение

Повышение уровня хотя бы одного маркера кишечной проницаемости и воспаления кишечной стенки встречается примерно у половины участников с метаболическими нарушениями из популяционной выборки жителей Санкт-Петербурга. Помимо связи кальпротектина и зонулина с метаболическими факторами риска и диетическими паттернами, уровень кальпротектина ассоциировался с атеросклеротическими изменениями сонных артерий. Дальнейшее исследование этой темы, расширение размеров популяционной когорты и спектра маркеров, могут позволить подтвердить выявленные закономерности и разработать диетические модели питания с учетом выявленных патологических диетических ассоциаций с суррогатными маркерами микробиоты.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Massier L, Blüher M, Kovacs P, et al. Impaired Intestinal Barrier and Tissue Bacteria: Pathomechanisms for Metabolic Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:616506. doi:10.3389/fendo.2021.616506.
- Drapkina OM, Shirobokikh OE. Role of Gut Microbiota in the Pathogenesis of Cardiovascular Diseases and Metabolic Syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(4):567-74. (In Russ.) Друпкина О.М., Широбоких О.Е. Роль кишечной микробиоты в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(4):567-74. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-4-567-574.
- Cotoi OS, Duner P, Ko N, et al. Plasma S100A8/A9 correlates with blood neutrophil counts, traditional risk factors, and cardiovascular disease in middle-aged healthy individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(1):202-10. doi:10.1161/ATVBAHA.113.302432.
- Khalaidzheva KN, Drozdov VN, Shikh EV, Lazebnik LB. Zonulin-regulated intestinal barrier function and multimorbidity. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(2):111-20. (In Russ.) Халаиджева К.Н., Дроздов В.Н., Ших Е.В., Лазебник Л.Б. Зонулин-регулируемая барьерная функция кишечника и полиморбидность. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;(2):111-20. doi:10.31146/1682-8658-ecg-198-2-111-120.
- Arango-González A, Lara-Guzmán OJ, Rivera DA, et al. Putative intestinal permeability markers do not correlate with cardiometabolic health and gut microbiota in humans, except for peptides recognized by a widely used zonulin ELISA kit. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2023;33(1):112-23. doi:10.1016/j.numecd.2022.09.026.
- Carrera-Bastos P, Picazo Ó, Fontes-Villalba M, et al. Serum Zonulin and Endotoxin Levels in Exceptional Longevity versus Precocious Myocardial Infarction. *Aging Dis*. 2018;9(2):317-21. doi:10.14336/AD.2017.0630.
- Orlov AV, Rotar' OP, Boyarinova MA, et al. Gender Differences of Behavioral Risk Factors in Saint-Petersburg Inhabitants. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015;70(5):585-91. (In Russ.) Орлов А.В., Ротарь О.П., Бояринова М.А. и др. Гендерные особенности распространенности поведенческих факторов риска у жителей Санкт-Петербурга. *Вестник РАМН*. 2015;70(5):585-91. doi:10.15690/vramn.v70.i5.1446.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-9. doi:10.1007/BF00280883.
- Tøn H, Brandsnes, Dale S, et al. Improved assay for fecal calprotectin. *Clin Chim Acta*. 2000;292(1-2):41-54. doi:10.1016/s0009-8981(99)00206-5.
- Karolkiewicz J, Nieman DC, Cisoń T, et al. No effects of a 4-week post-exercise sauna bathing on targeted gut microbiota and intestinal barrier function, and hsCRP in healthy men: a pilot randomized controlled trial. *BMC Sports Sci Med Rehabil*. 2022;14(1):107.

11. Polunina AV, Novikova VP, Blinov AE, et al. Dynamics of fecal zonulin levels in COVID-19 and in the post-covid period in children. *Infekc. bolezni (Infectious Diseases)*. 2022;20(3):35-40. (In Russ.) Полунина А.В., Новикова В.П., Блинов А.Е. и др. Динамика уровня зонлина в стуле при инфекции COVID-19 и в постковидный период у детей. *Инфекционные болезни*. 2022;20(3):35-40. doi:10.20953/1729-9225-2022-3-35-40.
12. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
13. Shoda T. Vascular Pathology Research with pulse wave examination CAVI—VaSera. *ME Times*, Tokyo. 2005:7.
14. Genre F, Rueda-Gotor J, Remuzgo-Martínez S, et al. Association of circulating calprotectin with lipid profile in axial spondyloarthritis. *Sci Rep*. 2018;8(1):13728. doi:10.1038/s41598-018-32199-3.
15. Mortensen OH, Nielsen AR, Erikstrup C, et al. Calprotectin — a novel marker of obesity. *PLoS One*. 2009;4(10):e7419. doi:10.1371/journal.pone.0007419.
16. Saenz-Pipaon G, Ravassa S, Larsen KL, et al. Lipocalin-2 and Calprotectin Potential Prognosis Biomarkers in Peripheral Arterial Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2022;63(4):648-56. doi:10.1016/j.ejvs.2022.01.012.
17. Grantham HJ, Hussain AB, Reynolds NJ. Serum S100A8/A9 May Act as Biomarker of Atherosclerosis Severity in Psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2022;142(11):2848-50. doi:10.1016/j.jid.2022.06.018.
18. Bae SC, Lee YH. Calprotectin levels in rheumatoid arthritis and their correlation with disease activity: a meta-analysis. *Postgrad Med*. 2017;129(5):531-7. doi:10.1080/00325481.2017.1319729.
19. Løfblad L, Hov GG, Åsberg A, et al. Calprotectin and CRP as biomarkers of cardiovascular disease risk in patients with chronic kidney disease: a follow-up study at 5 and 10 years. *Scand J Clin Lab Invest*. 2023;83(4):258-63. doi:10.1080/00365513.2023.2211779.
20. Joosen AM, Lecommandeur E, Kuhnle GG, et al. Effect of dietary meat and fish on endogenous nitrosation, inflammation and genotoxicity of faecal water, Mutagenesis. 2010;25(3):243-7. doi:10.1093/mutage/geb070.
21. Naseri K, Dabiri H, Rostami-Nejad M, et al. Influence of low FODMAP-gluten free diet on gut microbiota alterations and symptom severity in Iranian patients with irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol*. 2021;21(1):292. doi:10.1186/s12876-021-01868-5.
22. Nivukoski U, Bloigu A, Bloigu R, et al. Comparison of serum calprotectin, a marker of neutrophil activation, and other mediators of inflammation in response to alcohol consumption. *Alcohol*. 2021;95:45-50. doi:10.1016/j.alcohol.2021.06.001.
23. Hemmati M, Kashanipoor S, Mazaheri P, et al. Importance of gut microbiota metabolites in the development of cardiovascular diseases (CVD). *Life Sci*. 2023;329:121947. doi:10.1016/j.lfs.2023.121947.
24. Iordache MM, Belu AM, Vlad SE, et al. Calprotectin, Biomarker of Depression in Patients with Inflammatory Bowel Disease? *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(7):1240. doi:10.3390/medicina59071240.
25. Kim JW, Ko J, Kim J, et al. Proinflammatory Effects of Calprotectin in Graves' Orbitopathy. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;28(1):156-63. doi:10.1080/09273948.2018.1547835.
26. Dschietzig TB, Boschann F, Ruppert J, et al. Plasma Zonulin and its Association with Kidney Function, Severity of Heart Failure, and Metabolic Inflammation. *Clin Lab*. 2016;62(12):2443-7. doi:10.7754/Clin.Lab.2016.160512.
27. Linsalata M, Riezzo G, Orlando A, et al. The Relationship between Low Serum Vitamin D Levels and Altered Intestinal Barrier Function in Patients with IBS Diarrhoea Undergoing a Long-Term Low-FODMAP Diet: Novel Observations from a Clinical Trial. *Nutrients*. 2021;13(3):1011. doi:10.3390/nu13031011.
28. Seethaler B, Lehnert K, Yahiaoui-Doktor M, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids improve intestinal barrier integrity-albeit to a lesser degree than short-chain fatty acids: an exploratory analysis of the randomized controlled LIBRE trial. *Eur J Nutr*. 2023;62(7):2779-91. doi:10.1007/s00394-023-03172-2.