

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Толкунова Кристина Михайловна

**ТРАНСГЕНЕРАЦИОННЫЕ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ГОЛОДАНИЯ,
ПЕРЕНЕСЕННОГО В ПЕРИНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД И ПЕРИОД РАННЕГО ДЕТСТВА**

3.1.20. Кардиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Ротарь Оксана Петровна
доктор медицинских наук

Санкт-Петербург
2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	4
ГЛАВА 1. Обзор литературы.....	11
1.1 Отдаленные кардиометаболические последствия перенесенных неблагоприятных воздействий на ранних этапах развития.....	11
1.2 Трансгенерационное наследование.....	16
1.2.1 Трансгенерационное наследование кардиометаболических нарушений.....	21
1.2.2 Трансгенерационное наследование сосудистых фенотипов.....	32
ГЛАВА 2. Материалы и методы.....	40
2.1 Дизайн исследования.....	40
2.2 Анкетирование.....	43
2.3 Физикальный осмотр.....	44
2.4 Лабораторная диагностика.....	45
2.5 Инструментальная диагностика.....	46
2.6 Статистическая обработка данных.....	48
2.7 Оценка трансгенерационных эффектов.....	50
ГЛАВА 3. Результаты исследования.....	52
3.1 Кардиометаболические и сосудистые фенотипы жителей блокадного Ленинграда.....	52
3.1.1 Сравнительный анализ кардиометаболических и сосудистых фенотипов у жителей блокадного Ленинграда в зависимости от участия в исследовании потомков.....	52
3.1.2 Сравнительный анализ кардиометаболических и сосудистых фенотипов у жителей блокадного Ленинграда в зависимости от наличия потомства.....	57
3.1.3 Сравнительный анализ кардиометаболических и сосудистых фенотипов у жителей блокадного Ленинграда, потомки которых участвовали в исследовании, в зависимости от периода воздействия голода на ранних этапах развития.....	61
3.2 Кардиометаболические и сосудистые фенотипы у потомков жителей блокадного Ленинграда.....	65

3.2.1 Сравнительный анализ кардиометаболических и сосудистых фенотипов у потомков жителей блокадного Ленинграда в зависимости от пола	65
3.2.2 Сравнительный анализ кардиометаболических и сосудистых фенотипов у потомков жителей блокадного Ленинграда в зависимости от периода воздействия голода на ранних этапах развития предков	71
3.2.3 Сравнительный анализ кардиометаболических факторов риска у потомков жителей блокадного Ленинграда и контрольной группы	75
3.2.4 Сравнительный анализ состояния сосудистой стенки у потомков жителей блокадного Ленинграда и контрольной группы	85
3.3 Оценка взаимосвязи артериальной жесткости с выявленными значимыми различиями у потомков жителей блокадного Ленинграда	90
3.4 Оценка трансгенерационных эффектов кардиометаболических изменений и сосудистого старения	91
ГЛАВА 4. Обсуждение результатов исследования	92
Выводы	120
Практические рекомендации.....	122
Перспективы дальнейшей разработки темы исследования	123
Список сокращений	123
Список литературы	125

Введение

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной смертности во всем мире, несмотря на масштабные усилия по первичной и вторичной профилактике (Lindstrom M. et al, 2022). Влияние неблагоприятных факторов в период внутриутробного и раннего постнатального развития, в частности недостаточное питание, может быть одной из причин появления отложенных кардиометаболических нарушений во взрослом возрасте (Perera VPU. et al, 2020). Восприимчивость к заболеваниям во время развития организма может проявляться как сразу после рождения, так и передаваться следующим поколениям благодаря эпигенетическим изменениям, что получило название трансгенерационного наследования (Dor Y. et al, 2018).

Долгосрочные эффекты нарушения питания на ранних этапах развития можно оценить в популяциях людей, рожденных в периоды стихийных бедствий и войн, когда голоданию были подвержены целые города, регионы и даже страны. В России существенный вклад в эту область может внести исследование жителей блокадного Ленинграда, которые пережили длительный период голода во время Второй мировой войны (Хорошина Л.П. и соавт., 2005, 2015, 2021), и их потомков. Блокада Ленинграда отличается от исторических примеров голодания в других странах: у блокады Ленинграда была большая длительность, чем у Голландской голодной зимы 1944 года (28 месяцев по сравнению с примерно 6 месяцами, соответственно), температура воздуха в зимний период была ниже в Ленинграде, что влияло на потребность в калориях и потенциальное переохлаждение. Суточные пайки (300 ккал) не были восстановлены после прорыва блокады Ленинграда и в них практически отсутствовали продукты белкового происхождения (Отчет городского отдела торговли о работе с июня 1941 по сентябрь 1943 г. [Электронный ресурс]), а в Нидерландах калорийность суточного рациона восстановилась в течение недели (Ravelli ACJ. et al, 1998).

Великий китайский голод 1959-1961 года, сопоставимый по продолжительности с блокадой Ленинграда, характеризовался пандемическим характером и неравномерным распределением интенсивности внутри страны (Huang C. et al, 2010).

Изучение особенностей потомков людей, переживших масштабное голодание, уже проводилось в рамках исследования Голландского и Китайского голода, но результаты были получены противоречивые. По данным когортного исследования Голландского голода авторы не обнаружили трансгенерационных эффектов пренатального воздействия недоедания на массу тела при рождении и риск сердечно-сосудистых заболеваний у потомков, была выявлена только более высокая частота неонатального ожирения у потомков по отцовской линии (Painter RC. et al, 2008, Veenendaal MVE. et al, 2013). Изучение голода в Китае показало, что раннее воздействие дефицита питательных веществ было ассоциировано с увеличением индекса массы тела (ИМТ), окружности талии, артериального давления (АД), риска гипергликемии в двух последующих поколениях (Li J. et al, 2022, Li J. et al, 2017) и более низким уровнем скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у первого поколения потомков (Jiang W. et al, 2020). В литературе встречаются единичные результаты исследования потомков жителей блокадного Ленинграда, но данные собраны только у первого поколения потомков и в небольшой выборке (Тульский И.В. и соавт, 2006).

Влияние факторов окружающей среды на ранних этапах развития может, в том числе, способствовать различной скорости старения сосудов на протяжении жизни. 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 (на английском EVA - early vascular aging) (Nilssen P et al, 2009), при сосудистом возрасте сопоставимым с паспортным говорят о нормальном старении сосудов (на английском NVA - normal vascular aging) (Koopman JJE. et al, 2017), а при «супернормальном» сосудистом старении (на английском - SUPERNOVA) регистрируются низкие значения артериальной жесткости по сравнению с

возрастными нормами (Laurent S. et al, 2019). Выделение различных фенотипов старения, изучение их эпидемиологии и предикторов позволит выявить защитные кардиометаболические, генетические и эпигенетические факторы для разработки новых методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Неблагоприятное воздействие окружающей среды внутриутробно может активировать программирование, влияющее на процентное содержание эластина в артериях, что способствует формированию менее эластичных сосудов и преждевременному сосудистому старению даже в молодом возрасте (Kruger R. et al, 2021). Исследования артериальной жесткости у жителей блокадного Ленинграда и наследуемости темпов сосудистого старения в последующих поколениях потомков ранее не проводились.

Цель исследования

Изучить связь голодания, перенесенного на раннем этапе жизни, с отдаленными кардиометаболическими изменениями и особенностями состояния сосудистой стенки и сосудистых фенотипов у двух поколений потомков выживших жителей блокадного Ленинграда по сравнению с сопоставимой контрольной группой.

Задачи исследования

1. Оценить распространенность и структуру кардиометаболических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди жителей блокадного Ленинграда и их потомков, а также в сопоставимой по возрасту и полу контрольной группе.
2. Оценить состояние сосудистой стенки и распространенность различных фенотипов сосудистого старения (преждевременного, нормального, супернормального) среди жителей блокадного Ленинграда и их потомков, а также в сопоставимой по возрасту и полу контрольной группе.

3. Оценить транскгенерационные эффекты голодания в области кардиометаболических нарушений и сосудистого старения.

Научная новизна

Выявлено, что голодание жителей блокадного Ленинграда на ранних этапах развития ассоциируется со снижением фильтрационной способности почек у двух поколений их потомков, которая не зависит от уровня артериального давления, наличия сахарного диабета и пищевых привычек потребления соли, красного мяса и рыбы.

Установлено, что у первого поколения потомков жителей блокадного Ленинграда наблюдается значимо более низкая артериальная жесткость, оцененная методом объемной сфигмографии, которая прямо ассоциируется с более низким уровнем скорости клубочковой фильтрации. Выявлено, что распространенность супернормального сосудистого старения значимо выше в группе потомков жителей блокадного Ленинграда от 40 до 49 лет.

В данной выборке в сравнении с контрольной популяцией жителей Санкт-Петербурга не были обнаружены систематические различия в наследуемости кардиометаболических нарушений и темпов сосудистого старения.

Теоретическая и практическая значимость работы

Продемонстрировано субклиническое снижение почечной функции на протяжении нескольких поколений потомков лиц, переживших голодание на ранних этапах развития, что позволяет отнести данную группу к пациентам с высоким риском развития клинически выраженной почечной дисфункции и сердечно-сосудистых осложнений.

Выявленные неблагоприятные особенности питания (чрезмерное потребление красного мяса, недостаточное потребление рыбы) среди участников, чьи предки пережили голод на раннем этапе развития, позволяют предполагать у

них повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, а рациональный паттерн питания (меньшее потребление соли) – вероятность благоприятного профиля артериального давления и сосудистого старения.

При определении артериальной жесткости двумя методами был продемонстрирован более низкий уровень сердечно-лодыжечного сосудистого индекса по результатам объемной сфигмографии и сопоставимые значения каротидно-фemorальной скорости распространения пульсовой волны с помощью аппланационной тонометрии между потомками жителей блокадного Ленинграда и контрольной группой. Для оценки фенотипов сосудистого старения использовали референсные значения европейской выборки с учетом пола, возраста и уровня артериального давления.

Методология и методы исследования

Набор использованных методов исследования соответствует современному методическому уровню обследования кардиологических больных. Примененные методы статистической обработки данных являются современными и отвечают поставленной цели и задачам исследования.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. У первого и второго поколения потомков жителей блокадного Ленинграда по сравнению с сопоставимой контрольной группой регистрируется более высокий уровень креатинина и более низкая скорость клубочковой фильтрации в пределах референсных значений, независимо от уровня артериального давления, пищевых привычек и сопутствующих заболеваний.

2. В первом поколении потомков жителей блокадного Ленинграда регистрировались более низкие значения только артериальной жесткости, определяемой методом объемной сфигмографии (серечно-лодыжечный сосудистый индекс), а также более высокая распространенность благоприятного

сосудистого фенотипа (супернормальное сосудистое старение по данным каротидно-фemorальной скорости распространения пульсовой волны) в возрасте 40-49 лет по сравнению с контрольной группой. Выявленный более высокий уровень липопротеинов высокой плотности и более низкое потребление соли потомками жителей блокадного Ленинграда по сравнению с контрольной группой в совокупности могут способствовать более низкой артериальной жесткости и благоприятной траектории сосудистого старения.

3. В исследуемой когорте потомков жителей блокадного Ленинграда отсутствуют систематические различия в наследуемости кардиометаболических и сосудистых фенотипов по сравнению с популяционной контрольной выборкой жителей Санкт-Петербурга.

Степень достоверности и апробация результатов

Материалы выполненного исследования представлены в виде постеров и докладов на Российском национальном конгрессе кардиологов (Казань, Россия, 2020г), II съезде Евразийской Аритмологической Ассоциации и VIII съезде кардиологов, кардиохирургов и рентгеноэндоваскулярных хирургов Республики Беларусь (Минск, Беларусь, 2021г), 31-й Европейской конференции по артериальной гипертензии и сердечно-сосудистой профилактике (Афины, Греция, 2022г), Российском национальном конгрессе кардиологов (Казань, Россия, 2022г), V Инновационном форуме петербургский медицинский форум (Санкт-Петербург, Россия, 2022г), VI Инновационном форуме петербургский медицинский форум (Санкт-Петербург, Россия, 2023г), 32-й Европейской конференции по артериальной гипертензии и сердечно-сосудистой профилактике (Милан, Италия, 2023г), Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, Россия, 2023г).

Личный вклад автора в диссертационное исследование

Автор лично осуществлял набор пациентов в исследование, анкетирование, клинический осмотр, определение артериальной жесткости методами аппланационной тонометрии и объемной сфигмографии, статистическую обработку данных.

Внедрение в практику

Практические рекомендации внедрены в учебный процесс кафедры кардиологии и диагностический процесс консультативно-диагностического центра Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 13 научных работ, 6 из них в рецензируемых журналах, включённых в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук», 3 работы в изданиях индексируемых Scopus и Web of Science и 4 тезиса в российских и зарубежных сборниках материалов научной конференций.

Объем работы

Диссертация изложена на 151 странице машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований, обсуждения, выводов. Работа содержит 33 таблицы и 6 рисунков. Указатель литературы включает 222 источников, из них 18 - отечественных и 204 - иностранных.

ГЛАВА 1. Обзор литературы

1.1 Отдаленные кардиометаболические последствия перенесенных неблагоприятных воздействий на ранних этапах развития

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются хроническими неинфекционными заболеваниями, которые приводят к значимому бремени для мировой системы здравоохранения. Они являются наиболее распространенной причиной смертности и заболеваемости как в развитых, так и в развивающихся странах [54]. В целом, профилактика и контроль ССЗ по-прежнему недостаточны во всем мире. Всемирная организация здравоохранения заявляет, что снижение общей смертности от ССЗ можно достичь с помощью адекватных скоординированных профилактических действий [10]. Глобальные и национальные системы здравоохранения должны сосредоточиться на новых подходах к профилактическим мероприятиям, а также направить усилия на глубокое понимание механизмов развития кардиометаболических нарушений. Считается, что воздействие окружающей среды на раннем этапе развития может повлиять на риск развития заболевания в более позднем возрасте. Большое количество населения Земли претерпели неблагоприятное воздействие внешних факторов, в частности голод, который несомненно оставил неизгладимый след на состоянии здоровья. Результаты исследований последствий голода противоречивы, с одной стороны, авторы демонстрируют рост ССЗ, ожирения, хронической болезни почек (ХБП) [7, 9, 44, 71, 95, 201], а с другой стороны, исследователи заявляют об отсутствии различий в распространенности кардиометаболических факторов риска и ССЗ [159] в голодающих когортах в сравнении с контрольной популяцией, которая не испытывала воздействие голода. По данным литературы неблагоприятные паттерны питания, которые возникают в критические периоды развития плода, могут приводить к необратимому воздействию на морфологию, функции и метаболизм органов, что может проявляться во взрослом возрасте в виде развития клинически значимых состояний, как неблагоприятных, так и

благоприятных. Кроме того, важно учитывать длительность, интенсивность голода и особенности доступных макро- и микронутриентов в этот период развития. Также данные различия в последствиях воздействия голода могут объясняться «искусственно» созданной выборкой (долгожители, изучение ретроспективных данных). Несмотря на представление о том, что последствия воздействия голода зависят от времени, серьезности воздействия, а также от пола и генетического фона, воздействие само по себе может вызывать модификации, которые могут иметь общие основные пути, такие как эпигенетические изменения. Изучение последствий недоедания в пренатальный период с более широкой точки зрения может дать нам более глубокое представление об основных процессах, влияющих на состояние здоровья не только экспонируемого поколения, но и их потомков.

Результаты наблюдательных исследований на людях и естественных экспериментов продемонстрировали неблагоприятное воздействие внутриутробной недостаточности питания на здоровье в дальнейшей жизни в различных условиях голода. Одним из трагических примеров дородового недоедания на здоровье человека в долгосрочной перспективе является Голландская голодная зима (ноябрь 1944 года — апрель 1945 года). Зимой западная часть Нидерландов столкнулась с периодом острой нехватки продовольствия. Ранее и впоследствии ежедневный рацион хорошо питавшегося населения Нидерландов резко сократился до 400-800 калорий в течение 5-6 месяцев голода [133]. Крупнейшее исследование было проведено в Нидерландах и D. J. Barker опубликовал серию работ о связи между воздействием неблагоприятных факторов в течение беременности на плод и отдаленными сердечно-сосудистыми осложнениями. Он установил, что если голоданию была подвергнута женщина в первом триместре беременности, то во взрослом возрасте у ребенка наблюдается незначительное увеличение риска АГ, если во втором триместре, то резкое повышение риска АГ и СД, если в третьем триместре, то наряду с АГ, повышается риск гиперлипидемии и повышенного уровня фибриногена [21]. Согласно результатам другого исследования внутриутробное недоедание ассоциировалось с метаболическим синдромом в дальнейшей жизни, а голод в период детства и

юности - с лучшим физическим здоровьем в пожилом возрасте, но более высокой уязвимостью в отношении социально-экономических показателей [209].

Другим историческим примером дефицита питания является Великий Китайский голод 1959-1961 годов, который был вызван резким падением производства сельскохозяйственных культур и политикой “большого скачка вперед”. При исследовании Великого Китайского голода, который был неравномерно распространен по интенсивности и имел длительный период восстановления калорийности питания, было продемонстрировано, что тяжелое голодание во время беременности ассоциировалось у ребенка с повышенным риском гипергликемии и снижением ИМТ в зрелом возрасте, а постнатальное воздействие голода ассоциировалось с увеличенным риском развития повышенного ИМТ, АГ и более низким ростом, кроме того воздействие голода ассоциировалось с увеличением распространенности хронических неинфекционных заболеваний [66; 96; 205].

Блокада Ленинграда стала одним из трагических примеров катастрофического недоедания жителей города, находившегося в условиях отсутствия снабжения в течение двух с половиной лет во время Великой Отечественной войны (сентябрь 1941 года — январь 1943 года). Среднесуточный рацион большинства ленинградцев во время блокады составлял около 300 калорий и почти не содержал белка. Отдаленные последствия длительного голодания детей и подростков в блокированном Ленинграде исследовались многие годы российским врачом Хорошиной Лидией Павловной на базе больницы Ветеранов войн. По результатам ее работ у женщин, переживших блокаду Ленинграда в возрасте до 11 лет, чаще регистрировались СД 1 и 2 типа, ожирение, ГБ, ОНМК, а у мужчин – осложненные формы атеросклеротического поражения коронарных и церебральных артерий по сравнению с респондентами, не испытывавших голод. У женщин, переживших блокаду Ленинграда в возрасте старше 11 лет, регистрировалась большая распространенность СД 1 и 2 типа, ГБ, у мужчин - меньшая площадь атеросклеротического поражения коронарных и церебральных артерий по сравнению с участниками, которые жили вне блокадного Ленинграда

[9]. Продольное исследование 3905 жителей блокадного Ленинграда, проведенное Sparen в 2004г., показало, что у них чаще регистрировалось более высокое АД, а также более высокие показатели смертности от ИБС и ОНМК по сравнению с контрольной группой [157]. Однако по результатам работы 1997 году Stanner и соавт. получены противоречивые результаты. Исследователи продемонстрировали, что внутриутробное недоедание и голодание в младенчестве выживших жителей блокадного Ленинграда не были связаны с метаболическими нарушениями или ССЗ во взрослом возрасте [160]. Согласно результатам исследования 305 жителей блокадного Ленинграда в 2009-2011 гг. в Центре Алмазова были продемонстрированы значительно более низкие антропометрические характеристики и более высокий уровень ЛПВП у выживших жителей Блокадного Ленинграда по сравнению с контрольной группой. Участники контрольной группы были сопоставимы по полу и возрасту, но родились вне блокадного Ленинграда [141]. Антропометрические измерения, проведенные в другом исследовании у 3500 детей-дошкольников, которые пережили голод на раннем этапе развития, тоже показали более низкий рост и вес по сравнению со сверстниками, не подвергавшимися воздействию голода [197]. Можно предположить, что большинство детей, переживших блокаду Ленинграда, имели предков, которые также испытали воздействие неполноценного питания на раннем этапе жизни (неблагоприятные условия в период Первой мировой войны 1914-1918гг, Революции 1917г, Гражданской войны 1917-1922гг), что может объяснить меньшие антропометрические характеристики ввиду адаптации к энергосбережению на протяжении нескольких поколений [211]. Голод на раннем этапе развития вызывает изменения в различных органах и системах, проявление которых в виде развития ССЗ на протяжении нескольких поколений может зависеть как от периода воздействия, так длительности и интенсивности воздействия.

В результате взаимодействия между генетическими факторами, хронологическим возрастом и внешними факторами происходит биологическое старение. Это основа для новой концепций сосудистого старения,

прогрессирование которого определяется разницей между биологическим и хронологическим возрастом [118]. В классическом сердечно-сосудистом континууме определить точный вклад каждого фактора риска является сложной задачей; однако, поскольку артериальная жесткость отражает как раннее, так и кумулятивное воздействие этих факторов сердечно-сосудистого риска, она является показателем фактического повреждения артериальной стенки. Старение сосудов представляет собой постепенно развивающийся процесс, характеризующийся изменениями свойств сосудистой стенки, которые начинаются с раннего периода жизни. Фактически, было задокументировано, что архитектура сосудистой системы программируется внутриутробно и большая часть эластина, основного структурного компонента, лежащего в основе эластичности артериальной стенки, синтезируется и откладывается в течение этого периода [203]. В то же время было продемонстрировано, что дезорганизация эластических волокон и, следовательно, изменения в структуре сосудов, а также гемодинамической функции появляются на ранних стадиях в аорте плода человека и продолжают в течение послеродовой жизни, продолжаясь сразу после рождения [166]. В соответствии с этим были описаны выраженные нарушения структуры и функции сосудов у детей и подростков с низкой массой тела при рождении, а также в случаях недоношенности и задержки внутриутробного роста [28]. Патогенез, лежащий в основе этих изменений при старении сосудов, включает множество сложных клеточных и молекулярных механизмов, таких как митохондриальная дисфункция и окислительный стресс, воспаление, геномная нестабильность, клеточное старение, повышенный апоптоз, эпигенетические изменения [81; 171]. Поскольку многие ССЗ обусловлены изменениями в функции сосудов или усугубляются функциональными и структурными изменениями сосудов, важно тщательно выяснить эти фундаментальные патофизиологические механизмы, лежащие в основе процесса старения сосудов, в попытке разработать новые методы лечения для снижения смертности, связанной с возрастом. Таким образом воздействие неблагоприятных факторов в раннем периоде жизни может влиять и на темпы сосудистого старения во взрослом возрасте. Однако

исследование трансгенерационной передачи фенотипов сосудистого старения в следующих поколениях ранее не проводилось.

1.2 Трансгенерационное наследование

В настоящее время по данным ВОЗ мир все дальше отходит от достижения своей цели по ликвидации голода к 2030 году: число людей, страдающих от голода в мире, в 2021 году достигло 828 млн, что примерно на 46 млн больше, чем в 2020 году, и на 150 млн больше, чем до начала пандемии COVID-19. По оценкам, в 2021 году 45 млн детей в мире в возрасте до пяти лет страдали от истощения – наиболее опасной формы неполноценного питания, при которой риск смерти ребенка увеличивается в 12 раз. Кроме того, по оценке ООН в 2021 году из-за хронического недостатка в рационе жизненно важных питательных веществ 149 млн детей в мире в возрасте до пяти лет испытывали отставание в росте и развитии, в то время как 39 млн имели избыточный вес. Согласно прогнозам, в 2030 году, даже с учетом восстановления мировой экономики, около 670 млн человек (8% мирового населения) будут по-прежнему сталкиваться с голодом [198]. Голод продолжает оставаться социально значимой проблемой для населения. В связи с этим вызывают интерес отдаленные последствия голодания детей и подростков на протяжении нескольких поколений.

Фактические данные свидетельствуют о семейной агрегации и межпоколенческих ассоциациях для индивидуальных показателей сердечно-сосудистого здоровья. По результатам перекрестных анализов Framingham Heart Study здоровье родителей было положительно связано со здоровьем их потомков в аналогичные возрастные периоды на протяжении всей жизни, что указывает на семейную кластеризацию и передачу ССЗ и факторов риска от поколения к поколению [207]. По результатам других работ также установлены ассоциации у родителей и потомков в антропометрических данных, АД, липидов крови, глюкозы и ЧСС [176]. Имеются данные, что передача роста по наследству чаще всего носит генетический характер, а ИМТ в раннем детстве может передаваться через

комбинацию генетических и внутриутробных эффектов, возможно, действующих через эпигенетические механизмы [208]. Если внутриутробные условия изменяют структуру и функцию органов и физиологических систем плода, это может проявляться в неблагоприятных исходах у потомства [176], таких, как низкий вес при рождении [16], снижения роста [88], более высокого АД [19] и неблагоприятного липидного профиля в подростковом и взрослом возрасте [18]. Эта закономерность сходства родителей и потомства может быть объяснена как генетическими факторами, так и факторами окружающей среды, воздействующими, в том числе внутриутробно [67]. Один из возможных механизмов включает события ранней жизни как детерминанты для последующих факторов риска заболеваний у взрослых [27]. В течение последних двух десятилетий особое внимание уделялось воздействию неблагоприятных факторов, в частности голода, влияющего на внутриутробную среду. Трудно выявить лиц, восприимчивых к факторам ССЗ, до того, как они у них разовьются. Однако знание наследственности может помочь в проспективном выявлении лиц, подверженных риску. Если ассоциации схожи для предков, то мероприятия общественного здравоохранения, должны охватывать всю семью, а не фокусироваться только на подверженных неблагоприятному воздействию индивидуумов.

Существует мало данных о передаче фенотипических признаков от лиц, подвергшихся воздействию голода, к следующим поколениям. В настоящее время все больше внимание исследователей направлено на то, что наследование фенотипических признаков может также осуществляться не только через генетические, но и через негенетические факторы, а именно благодаря эпигенетическим механизмам, которые могут проявлять свои эффекты на протяжении нескольких поколений (трансгенерационное наследование). Эпигенетические модификации представляют собой химическое изменение ДНК или хроматина, не затрагивающее первичную последовательность ДНК [50]. Эпигенетика, определяемая как соматически наследуемые химические модификации ДНК, не влекущие за собой изменения самой последовательности, пластична и чутко реагирует на окружающую среду. Поскольку эпигенетические

изменения реагируют на внешние и внутренние условия, модулируя характер своих химических модификаций, их иногда называют «посредниками» между окружающей средой и ДНК [187]. Эпигенетические процессы, являющиеся неотъемлемой частью биологии [14]. Влияние различных факторов окружающей среды (токсиканты, неправильное питание или стресс) на человека в ранний период жизни, может способствовать эпигенетическому трансгенерационному наследованию фенотипической изменчивости [127]. Эпигенетические модификации позволяют организму реагировать на окружающую среду изменениями в экспрессии генов, которые, в свою очередь, могут или повысить восприимчивость, или способствовать развитию толерантности к заболеваниям, в том числе в следующих поколениях [167].

Эпигенетическое наследование — это наследование эпигенетической информации, опосредованное зародышевой линией, между поколениями при отсутствии постоянного прямого воздействия окружающей среды, приводящее к фенотипической изменчивости. В современной литературе описано два вида наследования: интергенерационное и трансгенерационное. Примером интергенерационного наследования может служить ситуация, когда беременная мать подвергается воздействию неблагоприятного фактора окружающей среды, что может оказать влияние на потомство первого поколения и на потомство второго поколения, так как внутриутробное воздействие затрагивает развивающийся эмбрион и развивающиеся половые клетки эмбриона. Трансгенерационное наследование — это явление, при котором эффекты проявляются в неэкспонированном поколении [154]. При внутриутробном воздействии третье поколение будет первым поколением, которое приобретет трансгенерационный фенотип. Также примером трансгенерационного наследования является второе поколение потомков, родители которых претерпели постнатальное воздействие, в результате чего зародышевая линия не была затронута. Таким образом чрезпоколенческое наследование может лежать в основе устойчивых и эволюционно важных изменений.

Эпигенетическое наследование обусловлено следующими молекулярными изменениями: метилирование ДНК, модификация гистонов, некодирующие молекулы РНК, метилирование РНК и структуру хроматина. Наиболее изученным эпигенетическим фактором является метилирование ДНК, когда происходит метилирование цитозинового основания ДНК [152] с образованием 5-метилцитозина, который в последующем окисляется ферментом Tet (Ten-eleven translocation) до 5-гидроксиметилцитозина и других соединений [78]. Гистоновые белки, образующие совместно с ДНК нуклеосому, также претерпевают химические модификации для изменения экспрессии генов. Известно, что присоединение разных химических групп изменяет транскрипцию, так ацетилирование гистонов может усиливать, а метилирование может подавлять транскрипцию [116]. Некодирующие молекулы РНК, действующие как эпигенетические факторы, независимые от последовательности ДНК, не полагаются на наличие нуклеотидной последовательности, комплементарной определенной области ДНК или РНК [77]. Эпигенетически модифицированными могут быть и сами молекулы РНК, благодаря чему могут влиять на трансляцию и экспрессию генов [149]. Спиральная, петлевая и общая структура ДНК также является эпигенетическим фактором [184]. Благодаря трехмерной структуре ДНК некоторые участки генома могут стать доступными для транскрипционного механизма, например, участки энхансера оказываются рядом с промоторами генов, что оказывает влияние на экспрессию генов.

Воздействие различных факторов окружающей среды может изменять молекулярный эпигенетический механизм и способствовать стохастическим и/или направленным эпигенетическим изменениям, эпимутациям, которые могут привести к изменению активности генома. Данные изменения могут объяснить повышенную восприимчивость к болезням организмов, предки которых подвергались неблагоприятным воздействиям внешней среды. С другой стороны, фенотипическая изменчивость может способствовать лучшей адаптации к измененной среде, что способствует естественному отбору и эволюции [153]. В последние десятилетия большое внимание уделяется гипотезе «фетального

программирования» патологии взрослых, основанной на эпигенетических влияниях [11]. Предполагается, что механизмы, лежащие в основе развития болезней взрослых, включают перепрограммирование эпигенома факторами окружающей среды [125]. Это возможно в раннем возрасте благодаря пластичности, которая позволяет развивающемуся организму реализовать особенности фенотипа, наиболее подходящие для окружающей среды. По мере старения индивида происходит потеря пластичности и появление фиксированной функциональной способности. Программирование патологии взрослого человека вследствие перинатальных негативных воздействий, вероятно, является следствием снижения функциональных возможностей ключевых органов, «бережливого» фенотипа, при котором ресурсы выделяются для критических органов за счет других систем органов, что повышает уязвимость к неблагоприятным воздействиям окружающей среды в дальнейшей жизни [61].

Трансгенерационное наследование экологически индуцированных эпигенетических изменений требует передачи по зародышевой линии от родителей следующим поколениям. Однако эпигенетические изменения проявляются как изменения в экспрессии генов, а не вызывают развитие заболеваний. Онкологические заболевания, патология предстательной железы или почек, а также ожирение вызываются нарушениями экспрессии генов в соответствующих соматических клетках. Гипотеза заключается в том, что эпимутации в зародышевой линии изменяют эпигеном эмбриональных стволовых клеток, которые воздействуют на все последующие эпигеномы и транскриптомы соматических клеток [60]. Эти клеточные и тканеспецифические эпимутации способствуют тканеспецифическим изменениям в транскриптомах, которые могут способствовать развитию заболеваний.

1.2.1 Трансгенерационное наследование кардиометаболических нарушений

В настоящее время исследований, отражающих эффекты воздействия внешних факторов в раннем периоде жизни на протяжении нескольких поколений, мало, однако имеются работы о возможном влиянии внешних и внутренних факторов (кофеина, курения, ожирения, кишечной микробиоты, стресса и недостаточного питания) на эпигенетические модификации у детей.

В рамках исследования, основанного на популяционной когорте, состоящей из 7857 матерей и их детей, проводилась оценка потребления кофеина матерью во время беременности с использованием опросников. Согласно анализу данных, представленных E. Voerman и соавторами, дети, чьи матери потребляли 6 и более единиц кофеина в день, характеризовались более низкой массой тела при рождении, более высоким приростом массы тела от рождения до 6 лет и ИМТ в период с 6 месяцев до 6 лет. Помимо этого, у данной группы детей в возрасте 6 лет наблюдалась увеличенная общая масса жировой ткани. В то же время, авторы исследования не зафиксировали существенных различий в уровнях инсулина и С-пептида, возможно, такая наблюдаемая тенденция связана нарушением преаналитического этапа - ограниченный периодом голодания перед проведением забора анализов крови [178].

В рамках Норвежского когортного исследования матери и ребенка (MoBa) - проспективное популяционное когортное исследование беременных, E. Paradooulou и соавторами в 2018 году было проведено исследование, целью которого стало изучение связи между потреблением кофеина матерью во время беременности и здоровьем и развитием их детей [103]. В общей сложности в исследовании участвовали 50 943 матери и их дети, которые родились после одноплодной беременности. В ходе исследования матери предоставляли информацию о среднем потреблении кофеина, которое было оценено в середине беременности. Результаты исследования показали, что любое употребление кофеина матерью во время беременности было связано с повышенным риском

избыточного роста в младенчестве и избыточной массы тела в раннем детстве. Конкретно, потребление кофеина матерью свыше 360 мг/сут было связано с более высокой массой тела у детей с рождения до 6 лет по сравнению с теми матерями, которые потребляли менее 180 мг/сут. Однако авторы исследования не обнаружили никакой связи между потреблением кофеина и избыточной массой тела. Дополнительно, было установлено, что более высокое потребление кофеина в диапазоне от 360 до 540 мг/сут во время беременности положительно коррелировало с процентным содержанием жировой ткани в организме и более высоким уровнем инсулина у детей в возрасте 6 лет [126]. Эти результаты указывают на потенциальное влияние потребления кофеина матерью на метаболическое здоровье и риск развития ожирения у потомства в долгосрочной перспективе. Исследование, проведенное Li и соавторами, обнаружило положительную связь между потреблением кофеина матерью и повышенным риском ожирения у детей в возрасте от 2 до 15 лет [92]. Основываясь на объединенных предыдущих результатах исследования MoBa, было продемонстрировано, что дети, подвергавшиеся пренатальному воздействию высоких доз кофеина, имели меньший размер тела при рождении, но отмечался более интенсивный рост в младенчестве и стабильно более высокая масса тела в течение всего детства, несмотря на незначительные различия в росте, что способствовало полноте. Такие паттерны роста, в конечном итоге, могут способствовать развитию ожирения [126]. Полученные данные поддерживают гипотезу о фетальном программировании ожирения [17]. Однако стоит отметить, что влияние пренатального воздействия кофеина на постнатальный рост и развитие избыточной массы тела не зависело от веса при рождении. Это указывает на важность выявления других факторов, которые могут независимо влиять на избыточный рост в младенчестве, таких как избыточная гестационная масса [163], высокое потребление рыбы (> 3 раз в неделю) и послеродовые факторы, включая формулу питания и график кормления.

Бесспорно отрицательное влияние на здоровье потомства, через вероятные эпигенетические изменения, оказывает в том числе и курение. Исследование

последствий курения во время беременности для здоровья взрослых и новорожденных все еще оставляет множество нераскрытых механизмов. В результате метаанализа, проведенного в консорциуме когорт по исследованию сердца и старения в геномной эпидемиологии CHARGE (Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology), были обнаружены значительные изменения в метилировании ДНК в крови взрослых, связанные с активным курением. Особый интерес вызывают дифференцированно метилированные сайты цитозин-фосфат-гуанина (CpG) [72], которые представляют потенциальную роль в патофизиологических механизмах, связанных с курением и его влиянием на здоровье. Более глубокое понимание функциональной значимости этих изменений в различных заболеваниях и состояниях, связанных с курением, требует дальнейших исследований.

Согласно метаанализу, проведенному в рамках консорциума эпигенетики беременности и детства (PACE — the Pregnancy And Childhood Epigenetics), установлено широко распространенное дифференциальное метилирование в геноме новорожденных, связанное с длительным курением беременной женщины. Однако следует отметить, что статистически значимые изменения в метилировании между группами, подвергавшимися и не подвергавшимися воздействию (как у новорожденных, так и у взрослых), наблюдаются в незначительном объеме [73]. Эти результаты указывают на сложность выявления сильных эффектов курения на эпигенетические механизмы в популяционных исследованиях и подчеркивают необходимость проведения дальнейших исследований для более глубокого понимания этой связи.

Заслуживает внимания тот факт, что множество ассоциаций между метилированием ДНК и стажем курения у взрослых наблюдается также у новорожденных, которые подвергались воздействию табачного дыма внутриутробно несмотря на то, что количество выкуренных сигарет матерью было значительно ниже. В работе S. Sikdar и соавторов были идентифицированы дифференциально метилированные CpG-сайты, связанные с курением, путем проведения метаанализа данных из существующих консорциумов PACE и

CHARGE [150]. Эти результаты подчеркивают сходство эпигенетических изменений, связанных с курением, между взрослыми и новорожденными, и подтверждают важность внутриутробного воздействия табачного дыма на эпигенетическое программирование.

В настоящее время широко обсуждается проблема влияния ожирения беременных женщин на здоровье потомства. По данным литературы известно, что более высокий ИМТ женщины в начале беременности и более высокий гестационный прирост массы тела ассоциировались с последующим ожирением ее потомства [87]. Однако не все [24], но некоторые авторы, опираясь на результаты исследования до и после бариатрической хирургии, предполагают, что в случаях морбидного ожирения матери эти ассоциации могут быть обусловлены внутриутробными механизмами. Сводный анализ представленных данных позволяет сделать вывод о том, что как недостаточное, так и избыточное питание, оказывающее воздействие на развитие эмбриона и плода внутриутробно, может иметь значительное значение в формировании риска ожирения в более позднем периоде жизни.

Авторы провели обширное исследование, известное как The Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC), которое представляет собой проспективное наблюдательное когортное исследование беременности. В этом исследовании было включено 14 541 беременных женщин, чьи дети были рождены в период с апреля 1991 года по декабрь 1992 года [53]. Целью данного исследования было выявить потенциальные эпигенетические изменения в пуповинной крови потомков матерей, имеющих ожирение или недостаточную массу тела, по сравнению с потомками матерей с нормальной массой тела. Анализируя тщательно собранные данные ALSPAC, было обнаружено несколько участков CpG, которые дифференцированно метилируются в пуповинной крови потомков матерей с ожирением или недостаточной массой тела в сравнении с потомками матерей с нормальной массой тела. Интересно отметить, что эти участки не перекрывались с участками, связанными с материнским ожирением и дефицитом массы тела. При более детальном изучении эпигенетических изменений у потомков женщин с

недостаточной массой тела и нормальной массой тела было обнаружено значительно больше дифференцированно метилированных участков (1621), чем при сравнении потомков женщин с ожирением и нормальной массой тела. Эти результаты позволяют предположить, что дефицит массы тела у матери оказывает более сильное влияние на эпигеном плода по сравнению с материнским ожирением.

Дополнительно не было выявлено последовательной связи между увеличением массы тела во время беременности и эпигенетическими изменениями в метилировании ДНК. Однако проведенный анализ дал общую закономерность, согласно которой участки ДНК, которые были гиперметилированы при материнском ожирении или гипометилированы при недостаточной массе тела матери, обычно положительно связаны с риском ожирения у потомства. В то же время, гипометилированные участки при материнском ожирении или гиперметилированные при материнском дефиците массы тела, как правило, обратно связаны с риском ожирения у потомства. Эти наблюдения указывают на то, что линейная связь между ожирением матери и ожирением потомства, которая была продемонстрирована в исследовании ALSPAC, может быть объяснена эпигенетическими изменениями в метилировании ДНК у новорожденных потомков [163]. Данное наблюдение предоставляет новое понимание механизмов передачи риска ожирения от матери к потомству и подчеркивает важность эпигенетических механизмов в развитии ожирения в раннем детском возрасте.

Исследование, проведенное F. Guénard и его коллегами, раскрывает значимость метилирования ДНК в контексте материнского ожирения и его влияния на потомство. В данном исследовании было обнаружено 5698 дифференциально метилированных сайтов CpG в периферической крови детей, рожденных от матерей с морбидным ожирением до проведения бариатрической операции, по сравнению с их братьями и сестрами, которые родились после бариатрической хирургии матери и, следовательно, связанной со снижением массы тела. Кроме того, другие исследования неоднозначны в отношении связи между ИМТ матери и метилированием ДНК у потомства, и некоторые из них указывают на слабые или

отсутствующие связи [63]. Тем не менее только два проведенных исследования фокусировались на изучении связи между метилированием ДНК при рождении и развитии ожирения в более позднем детстве. В обоих случаях использовался подход, основанный на идентификации генов-кандидатов, и каждое из исследований обнаружило отдельный связанный локус [56, 136]. Это говорит о сложности взаимосвязи между эпигенетическими изменениями при рождении и развитии ожирения в дальнейшем, требующей дальнейших исследований для полного понимания механизмов, лежащих в основе этих связей.

В настоящее время отсутствуют четкие рекомендации по ведению здорового образа жизни для будущих отцов, однако стоит учесть, что ожирение может играть значительную роль в развитии заболеваний у потомства. Исследование, проведенное J. M. Campbell и его коллегами, представляет метаанализ, включающий данные из 30 исследований и около 115 000 участников. Результаты данного метаанализа указывают на то, что у мужчин с избыточным весом или ожирением чаще наблюдаются бесплодие, а также повышенное количество сперматозоидов с низким мембранным потенциалом митохондрий, фрагментацией ДНК и аномальной морфологией [34]. Эти факторы могут оказывать отрицательное влияние на репродуктивное здоровье и способность мужчины зачать здоровое потомство. В процессе исследования метилирования ДНК на генном уровне, как на индивидуальной, так и на общегеномной основе, было обнаружено дифференциальное метилирование, которое связано с ожирением. Конкретно, проведенное исследование с участием 69 молодых и здоровых добровольцев выявило значительное отличие в проценте метилирования ДНК в дифференцированно метилированных областях импринтированных генов у мужчин с ожирением или избыточной массой тела по сравнению с мужчинами с нормальной массой тела [156]. Таким образом, хотя рекомендации по ведению здорового образа жизни для будущих отцов пока не разработаны, эти результаты указывают на необходимость коррекции и внимания к весу и общему здоровью будущих отцов. Дополнительные исследования позволят более точно определить связь между ожирением у мужчин и репродуктивными проблемами, что поможет

разработать соответствующие рекомендации и стратегии для поддержания здорового репродуктивного состояния у мужской популяции.

Одним из важных аспектов здоровья будущего потомства является связь между ожирением у родителей и возможными последствиями для состояния и здоровья потомства. Однако, помимо этой связи, существуют и другие факторы, которые могут оказывать влияние на развитие и состояние новорожденных. Один из таких факторов — это формирование и развитие кишечной микробиоты в раннем постнатальном периоде жизни.

В первые дни после рождения кишечник младенца заселяется симбиотными бактериями, и процесс формирования микробиоты кишечника проходит через нестабильный период. Интересно отметить, что к третьему году жизни микробиота кишечника приобретает сложность, сопоставимую с микробиотой взрослых. Согласно гипотезе Баркера, предполагается, что эпигенетические изменения в активности генов, происходящие в перинатальном и раннем взрослом периодах, могут оказывать влияние на возникновение метаболических заболеваний взрослых. Таким образом, этот ранний трехлетний период жизни, в течение которого происходит наиболее активный эпигенетический импринтинг ДНК, представляет собой важный период, когда возможны долгосрочные эффекты на здоровье и развитие организма и совпадает с этим ранним трехлетним периодом [25].

С. А. Devaux и соавторы предложили новый термин - «микробиологическая память». Авторы предположили, что микроокружение клетки (бактериальные поверхностные антигены и секретируемые белки, низкомолекулярные соединения бактерий и биологически активные молекулы, поступающие с пищей и обрабатываемые кишечной микробиотой) представляет собой константу от одного поколения к другому. В случаях, когда привычки питания и микробиота почти неизменны - микробиологическая память остается стабильной. Опираясь на данное предположение, то, что в настоящее время известно как эпигенетическое программирование, вероятно, не что иное, как негенетическая наследственная сигнатура, возникающая в результате молекулярного перекрестного взаимодействия между прокариотами кишечника (метаболом микробиоты) и

эукариотическими клетками. В результате чего возможно непрерывное изменение клеточных генов через активацию сигнальных путей в клетках-хозяевах, тем самым контролируя эпигенетическую сигнатуру [47].

Согласно гипотезе «внутриутробной колонизации», микробиота потомства, содержащаяся в плаценте, амниотической жидкости, пуповинной крови и меконии до рождения, передается от матери [128]. Можно предположить, что микробная колонизация начинается в амниотической жидкости и плаценте и что материнская микробиота кишечника поддерживает развитие пренатальной микробиоты, однако точный путь передачи на сегодняшний день остается неизвестным [40]. Большое значение для установления состава кишечной микробиоты представляет период лактации, который зависит от типов контактов с матерью, материнского рациона и грудного вскармливания/молочных смесей [37]. В настоящее время общепризнано, что микробиота потомства имеет большое значение для установления и развития иммунной, метаболической функции и дальнейшего здоровья потомства [115, 194].

Другие эпидемиологические исследования показали, что у матерей, переживших голод, стихийные бедствия, Холокост, потомство имеет повышенный риск нарушений иммунной функции, ожирения и психических расстройств. Влияние стресса на метаболизм может быть обусловлено прямыми изменениями в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе или косвенно через изменения в потреблении питательных веществ. Повышенные базальные уровни утреннего кортизола, наблюдаемые у лиц, подвергшихся пренатальному воздействию материнских психосоциальных стрессоров, влияют через запрограммированные изменения в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе [110]. Кроме того, оказалось, что у детей, чьи матери испытывали выраженный стресс во время беременности, регистрировался более низкий уровень матричной РНК транспортера серотонина по сравнению с потомством матерей, которые не переживали стрессовое/травматическое событие во время беременности. Авторами данного исследования продемонстрировано, что чем выраженнее стресс испытывали беременные женщины, тем ниже регистрировался уровень матричной РНК транспортера серотонина [179]. Среди людей, выживших

в Холокосте и их потомков регистрировались изменения метилирования в FKBP5, модуляторе активности глюкокортикоидов [185]. R. Yehuda и соавторы в своем исследовании продемонстрировали, что у участников исследования, которые выжили в Холокосте и испытывали в том числе стрессовое воздействие, регистрировалось более высокое метилирование интрона 7 FKBP5 по сравнению с их потомками. Авторы исследования предполагают, что данный противоположный эффект (метилирование интрона 7 FKBP5) обусловлен биологической аккомодацией у следующих поколений. Существуют определенные ограничения данного исследования, включая ограниченный объем выборки и наличие неконтролируемых факторов, таких как экстремальные условия во время Холокоста, которые могут оказывать влияние на наблюдаемый эффект. Потомки выживших в Холокосте подвержены повышенному риску развития тревожных состояний, депрессии, посттравматического стрессового расстройства и ССЗ по сравнению с еврейским населением, не подвергшимся воздействию Холокоста [210].

Помимо стрессового воздействия на женщин в период беременностей большое значение оказывает недостаточное количество поступления макро- и микронутриентов, а особенно голод на здоровье потомком. Не полноценное питание или голодание во время беременности и раннего периода жизни являются одними из важнейших факторов для развития отдаленных кардиометаболических нарушений во взрослом состоянии. Как пример трансгенерационного влияния неполноценного питания на здоровье следующего поколения можно привести исследования, выполненные при ограничении калорий или при соблюдении диет с высоким содержанием жиров. Так авторы исследования Överkalix, продемонстрировали связь сердечно-сосудистой смертности с питанием в детском и подростковом периоде респондентов из Швеции. В случаях, когда женщина в раннем периоде развития переживала длительное ограничение питания, то именно у дочерей ее сыновей регистрировался повышенный риск сердечно-сосудистой смертности [31]. Интересно отметить, что в исследовании не зарегистрировано трансгенерационных эффектов голода на риск ССЗ у потомков по материнской

линии. Согласно гипотезе прогностической адаптивной реакции [104], воздействие недостаточного питания в ранний период жизни, может способствовать развитию адаптивного (бережливого) фенотипа благодаря эпигенетическим модификациям, проявляющимся фенотипически в следующих поколениях. Если среда обитания потомков будет содержать более чем достаточное количество питательных веществ (что отлично от прогнозируемой внутриутробно), то это в свою очередь может способствовать развитию СД и ожирения. В истории человечества встречаются неблагоприятные условия, такие как стихийные бедствия, войны, когда голод распространяется на достаточно обширные территории и страдает большое количество населения. Эти когорты людей представляют собой популяцию «естественного» эксперимента голода. Так в работе по изучению последствий неполноценного питания в Гамбии в связи с сезонными колебаниями калорийности суточного рациона у потомков матерей, которые пережили недостаточное питание во время раннего периода жизни, регистрировался разный уровень метилирования ДНК по сравнению с потомками, предки которых не претерпевали неполноценное питание внутриутробно [49]. Еще одним примером служит когорта женщин, которые постились во время Рамадана, будучи беременными. Внуки этих женщин при рождении имели более низкий ИМТ, кроме того, вес плаценты также был ниже, по сравнению с данными контрольной популяции [13]. Что может предрасполагать увеличение числа кардиометаболических осложнений во взрослом возрасте в уязвимой популяции.

В настоящее время исследований по изучению воздействия голода на потомков экспонируемых родителей немногочисленны. Один из исторических примеров подобного явления можно найти в Румынии, где в 1946-1947 годах была серьезная засуха, приведшая к распространению голода в некоторых районах. Взрослые, родившиеся в эти непростые времена, столкнулись с проблемами здоровья в зрелом возрасте. По данным Европейского дня борьбы с ожирением (EOD), в 2014 году среди респондентов возрастом от 65 до 74 лет, родившихся в Румынии в период с 1940 по 1949 годы, доля людей с ожирением составила 71,2%, что является самым высоким показателем по сравнению с любой другой

возрастной группой в стране [222]. Согласно результатам исследования PREDATORR среди населения Румынии старше 18 лет, которые являются внуками людей, родившихся в 1946–1947 годах, отмечается высокая распространенность ожирения/избыточной массы тела, абдоминального ожирения и метаболического синдрома. Важно отметить среди румынского населения в возрасте от 20 до 39 относительно небольшую распространенность ожирения (20,9 %) и метаболического синдрома (20 %) [130]. Однако калорийность суточного рациона питания в румынской популяции превышает рекомендованный Продовольственной и сельскохозяйственной организацией (FAO) уровень в течение уже 30 лет. Кроме того, пищевая корзина богата продуктами питания, способствующими развитию метаболической дисфункции и, как следствие предрасполагающая к развитию ССЗ, СД, жировой болезни печени. Данный факт может быть обусловлен трансгенерационным эффектом пищевой депривации в предыдущие периоды [162].

По данным работы, в которой проводилось изучение последствий воздействия перинатального голода в голландской когорте не выявлено различий в распространенности ССЗ, гиперхолестеринемии, СД и АГ между потомками мужчин и женщин. Однако регистрировался более высокий ИМТ у потомков мужчин, которые пережили голод в пренатальный период развития [175], у детей, рожденных женщинами, подвергшимися воздействию голода пренатально, чаще регистрировалось неонатальное ожирение [123]. Помимо этого, по данным других исследований в голландской когорте наблюдались различные эффекты материнского и отцовского посттравматического стрессового расстройства как на чувствительность к глюкокортикоидным рецепторам, так и на уязвимость к психическим расстройствам [89]. Данные различия обусловлены изменениям чувствительности к глюкокортикоидным рецепторам у потомства могут быть следствием изменений метилирования родительского пола в гене NR3C1, кодирующем глюкокортикоидный рецептор. Эти данные согласуются с результатами метилирования у потомков людей, переживших Холокост. Так в случае, если только отец испытывал неблагоприятный период раннего детства у его

потомков регистрировалось более высокое метилирование промотора NR3C1, а в случае, если оба родителя - тогда наоборот регистрировалось более низкое метилирование NR3C1 [186].

Исследование последствий выраженного голодания в Китае продемонстрировало, что пренатальное воздействие китайского голода ассоциировалось со значимо более низкой СКФ в первом и втором поколении [71]. Авторы в другой работе продемонстрировали, что у потомков, чьи родители голодали, регистрировалось увеличение ИМТ, САД и ДАД [93]. Согласно данным исследования по изучению пренатального воздействия голода в Китае на когнитивные функции в двух последовательных поколениях установлено, что пренатальное воздействие тяжелой недостаточности питания отрицательно связано со зрительно-моторными навыками, ментальной гибкостью и избирательным вниманием в зрелом возрасте. Однако эти ассоциации ограничены только одним поколением [94].

Только в нескольких исследованиях участвовали потомки выживших жителей блокадного Ленинграда. Профессор Рачков обследовал 2000 жителей блокадного Ленинграда и их семей, среди которых только у 6,4% не зарегистрированы жалобы на состояние здоровья. Наиболее часто у респондентов проявлялись заболевания опорно-двигательного аппарата – 57,6%, затем сердечно-сосудистой системы – 52,9% (включая участников молодого возраста), желудочно-кишечного тракта – 44,1% и органов дыхания – 12% [196]. Изучение потомков жителей блокадного Ленинграда дает уникальную возможность оценить долгосрочную связь дефицита питания на ранних этапах жизни с кардиометаболическими изменениями на протяжении нескольких поколений.

1.2.2 Трансгенерационное наследование сосудистых фенотипов

Воздействие факторов окружающей среды на ранних стадиях развития может также влиять на состояние сосудистой стенки в течение жизни. Было

продемонстрировано, что у людей, родившихся с низким весом, регистрировалась более высокая артериальная жесткость во взрослом возрасте [106]. Сосудистые изменения, связанные с процессом старения, могут проявляться в различные периоды времени, отклоняясь от хронологического возраста индивида. Они могут возникать преждевременно, что характерно для синдрома преждевременного старения сосудов, или позднее, в случае здорового старения. Как отмечено Томасом Сиденхэмом, "человек стар, насколько стары его артерии", и в настоящее время артериальная жесткость рассматривается как биологический или физиологический показатель старения сосудов [83]. С 2007 г. артериальная жесткость включена в перечень субклинических поражений органов-мишеней у больных АГ, и одновременно представляет собой интегральный показатель сердечно-сосудистого риска. Хронологический (паспортный) возраст не всегда адекватно отражает трудоспособность пациента, поэтому последние годы предложен подход оценки биологического возраста. Одним из способов оценки биологического возраста является определение сосудистого возраста на основании определения артериальной жесткости [129]. В случаях, когда сосудистый возраст опережает паспортный, принято говорить о синдроме преждевременного старения сосудов (на английском EVA - early vascular aging), при сосудистом возрасте сопоставимым с паспортным говорят о нормальном старении сосудов (на английском NVA - normal vascular aging) [76]. В 2019 году известный эксперт в области артериальной жесткости профессор Laurent с соавторами предложил использовать новый защитный фенотип - «супернормальное» сосудистое старение (на английском - SUPERNOVA), при котором регистрируются очень низкие значения артериальной жесткости независимо от воздействия факторов риска [85]. За критерий наличия феномена Supernova в каждой возрастной группе принималось значение СРПВ равное или менее 10 перцентиля СРПВ для здоровых лиц («The Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration»[135]).

Существенные данные свидетельствуют о том, что факторы риска ССЗ начинают развиваться в детстве, что подтверждает необходимость в инструментах для лучшего скрининга у молодежи. За последние два десятилетия глобальная

распространенность АГ в молодом возрасте увеличилась примерно на 75%, 25% детей классифицируются как страдающие ожирением или избыточным весом [52]. Старение сосудов, ухудшение структуры и функции сосудов, может быть маркером потенциально полезным для выявления ранних и бессимптомных признаков бремени ССЗ. Однако в настоящее время неясно, что отличает нормальное старение у молодежи от патологического, поскольку существующие референсные значения для сосудистого старения у молодежи ограничены небольшим размером выборки или однородностью населения [52].

Понятие сосудистого возраста обычно относится к способу выражения сердечно-сосудистого риска в виде расчетного возраста, который считается полезным для улучшения понимания сердечно-сосудистого риска у пациентов, особенно у молодых, у которых классический 10-летний риск низок, а также может вводить в заблуждение и давать обнадеживающее восприятие [59]. В нескольких исследованиях было предложено включить результаты неинвазивной визуализации биомаркеров атеросклероза или атеросклероза [15], и, в частности, СРПВ [117], в оценку сосудистого возраста, чтобы улучшить эффективность существующих моделей прогнозирования сердечно-сосудистого риска. Также важно использовать СРПВ не как инструмент для улучшения прогнозирования риска, а скорее, как измерение текущего артериального повреждения, объединяющее все эффекты сердечно-сосудистых факторов риска, хорошо известных или неизвестных, на артериальную стенку. В будущем фенотип SUPERNOVA также можно использовать, внедрив в один и тот же анализ биомаркеры атеросклероза и артериосклероза [59]. Согласно исследованию Rosa Maria Bruno и соавторов у лиц, чей сосудистый возраст примерно на 6 лет ниже их хронологического возраста (фенотип SUPERNOVA), частота сердечно-сосудистых событий с поправкой на возраст и пол была примерно на 40 % ниже, чем у лиц с NVA, несмотря на больший хронологический возраст и схожее бремя сердечно-сосудистых факторов риска. Что, таким образом, подтверждает клиническую значимость концепции SUPERNOVA на основе проспективных данных [29]. Концепция идеального сердечно-сосудистого здоровья (отсутствие состояний,

предрасполагающих к накоплению факторов риска ССЗ, тесно связанная с образом жизни) очень полезна и влиятельна при разработке политики общественного здравоохранения с целью снижения бремени ССЗ во всем мире [120]. Глобальные данные указывают на то, что неинфекционные заболевания взрослых, включая ССЗ и СД, возникают в раннем возрасте или в результате биологического программирования из-за взаимодействия экологических и генетических факторов в критический период развития, а именно в первую тысячу дней жизни [119]. Что еще более важно, даже более ранние изменения в биомеханическом составе сосудов могут быть нарушены во время внутриутробного развития плода из-за питания [55], курения [164] и состояния здоровья матери (например, эклампсии, гестационного диабета) [188], доступа к медицинской помощи [151] и недоношенности/низкого веса при рождении [20]. Эти детерминанты ССЗ в раннем возрасте могут предрасполагать детей и подростков к EVA. Распространенность EVA еще предстоит четко определить, поскольку эти данные ограничены как у взрослых, так и у детей. Исследования показали более высокие значения СРПВ в группах населения с низким риском ССЗ (в возрасте до 30 лет) и оценили распространенность EVA на уровне 12,5% в Португалии (n = 2542; возраст 18–96 лет) [41] и 37,3% в Австрии (n = 10 973; возраст 20–94 года) [43]. Также считается, что распространенность EVA пропорциональна распространенности АГ и связанных с ней сопутствующих заболеваний, таких как ожирение и СД, поскольку последние являются поздними проявлениями повышенной жесткости артерий [69].

Хотя сердечно-сосудистые заболевания и смертность традиционно связывают с многочисленными модифицируемыми факторами риска, включая нездоровое питание и малоподвижный образ жизни, низкую физическую активность, психосоциальный стресс, гипертонию, употребление табака, аномальные уровни липидов, нарушение углеводного обмена и ожирение [189], существуют и другие неблагоприятные факторы риска, которые часто упускают из виду. Среди них низкий социально-экономический статус, стресс, инфекционные заболевания, отсутствие медицинской помощи и неправильный образ жизни, как это наблюдается в странах с низким и средним уровнем дохода, имеют

кумулятивное вредное воздействие на сердечно-сосудистое здоровье, особенно в группах населения с исключительной долей этнических и/или этнических групп [140]. Так в работе Zoe M Jenkins по изучению влияния психологического стресса на артериальную жесткость, было продемонстрировано, что повышенная артериальная жесткость была связана с психологическим стрессом, который может запускать механизмы, способствующие повышению сердечно-сосудистого риска [70].

Воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды и генетических факторов во время внутриутробной жизни может способствовать развитию и накоплению субклинических сосудистых изменений, которые направляют человека на траекторию раннего сосудистого старения - независимого предиктора повреждения органов-мишеней (сердце, головном мозг и почки). Таким образом, характеристика старения сосудов в молодом возрасте может дать представление о риске ССЗ в дальнейшей жизни. Однако измерения старения сосудов имеют ценность только тогда, когда методы точны/валидированы и когда доступны надежные пороговые значения для определения нормальных диапазонов и диапазонов, которые сигнализируют о повышенном риске заболевания.

СРПВ не только оценивает артериальную жесткость, но также предоставляет ценную прогностическую информацию для сердечно-сосудистых исходов в качестве промежуточной конечной точки и независимого предиктора сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин [23]. Прогностическая сила СРПВ для ССЗ была впервые описана в группах высокого риска с ХБП, АГ и СД [26, 84, 91]. Позже, в общей популяции [181], увеличение СРПВ на одно стандартное отклонение предсказывало увеличение риска будущих ССС на 30% [23]. Тем не менее, стандартизация измерений СРПВ с помощью различных устройств и среди разных групп населения по-прежнему требует внимания.

СРПВ используется в качестве золотого стандарта для оценки сосудистой функции во всем мире. Однако на нее существенно влияет АД во время измерения [148], в результате чего может недооцениваться степень сосудистой дисфункции. Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ) отражает жесткость

артериального русла от начала аорты до лодыжки без зависимости от АД и в настоящее время практически признан показателем атеросклероза [146]. Имеются данные работ о том, что этот параметр артериальной жесткости положительно связан с рядом факторов риска ССЗ [112], тяжестью ССЗ [114] и будущими событиями ССЗ [143]. Кроме того, ожидается, что соответствующие терапевтические вмешательства по снижению СЛСИ будут способствовать предотвращению развития ССЗ в будущем [142]. Недавно Spronck и соавторы оспаривали, что СЛСИ по своей сути зависит от АД во время измерения, и предложили математически скорректированную формулу для расчета СЛСИ0 в качестве разновидности СЛСИ, которая теоретически исключает зависимость от АД [158]. Однако было отмечено, что СЛСИ0 может недооценивать жесткость артерий у лиц с высоким ДАД из-за его модификации [147]. Более того, была подтверждена лучшая предсказуемость СЛСИ по сравнению с СРПВ и СЛСИ0 для снижения функции почек в лонгитюдном исследовании городских жителей Японии [113].

Функциональные и структурные характеристики сосудистой стенки подвержены воздействию различных факторов риска, исследователи активно работают над определением прогностической способности различных методов измерения артериальной жесткости. Возможно, различные результаты, полученные в исследованиях, могут быть обусловлены использованием разных методик, таких как аппланационная тонометрия и объемная сфигмография, а также разными уровнями включения исследуемого сосудистого русла.

Исследования, проведенные в данной области и основанные на литературных данных, показывают, что повышение СРПВ и СЛСИ значимо связано с уменьшением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [68, 113, 170, 174]. Еще одним из важных факторов риска ССЗ является дислипидемия. Так более высокий уровень ЛПВП ассоциировался с большей СРПВ, но не было установлено взаимосвязи с СЛСИ однако после учета пола, возраста и индекса массы тела (ИМТ) связь не была обнаружена [169, 172]. Исследования, посвященные связи между лептином и артериальной жесткостью, пока еще ограничены. Была

обнаружена прямая связь между уровнем лептина и СРПВ, однако исследования, связанные с СЛСИ, не проводились [46]. Потребление соли является одним из важных и широко распространенных модифицируемых факторов риска для ССЗ. Избыточное потребление натрия с пищей связано с увеличением артериальной жесткости, оцениваемой с использованием аппланационной тонометрии, однако не оказывает влияния на сосудистую жесткость, определяемую с помощью объемной сфигмографии [45, 182]. Безусловное важное значение для сохранения здоровья население оказывает паттерн питания. Исследования, посвященные ассоциации между СЛСИ и предпочтениями в выборе диеты, пока не проводились. В то же время было показано, что повышенное потребление мяса связано с увеличением СРПВ, а употребление рыбьего жира оказывает положительное воздействие на СРПВ [38, 75].

Помимо предрасположенности к генетическим и экологическим факторам риска определенных фенотипов, существуют также социально-экономические, социокультурные и метаболические детерминанты, определяющие состояние здоровья человека. Существуют данные, указывающие на возможность активации программирования измененного процентного содержания эластина в артериях внутриутробно под воздействием неблагоприятных условий окружающей среды. Это может способствовать повышенному риску формирования менее эластичных сосудов и преждевременному сосудистому старению, даже в молодом возрасте [79]. В проведенных исследованиях было установлено, что артериальная жесткость может передаваться от родителей к детям, независимо от влияния традиционных факторов риска. Это указывает на возможное эпигенетическое наследование которое не зависит от присутствия распространенных факторов риска [183]. Исследования, связанные с изучением артериальной жесткости у жителей блокадного Ленинграда и наследуемости темпов сосудистого старения у потомков, еще не проводились.

Данный подход, основанный на выделении различных фенотипов старения, изучении их эпидемиологии и предикторов позволит выявить защитные кардиометаболические, генетические и эпигенетические факторы, для

использования с целью уточнения прогноза и разработки новых методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Одни факторы сохранения «идеальных сосудов» хорошо известны и характеризуются высокой степенью доказательности: увеличение физической активности, рациональное питание, нормализация сна, отказ от курения и чрезмерного количества алкоголя, другие требуют дальнейшего изучения: длина теломер, эпигенетические факторы, кишечная микробиота, особенности перинатального периода развития.

Изучение последствий голода на протяжении нескольких поколений в будущем могут служить маркерами результатов профилактических стратегий и потенциальными целями, помогут улучшению персонализированного подхода в диагностике для оценки предрасположенности человека к кардиометаболическим и сосудистым изменениям и своевременной инициации лечебных мероприятий.

ГЛАВА 2. Материалы и методы

2.1 Дизайн исследования

В рамках наблюдательного проспективного когортного исследования в 2009-2011 годах в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России были обследованы 309 жителей блокадного Ленинграда в возрасте от 64 до 81 года из которых 27% мужчин и 73% женщин, которые испытывали голодание в раннем детском и внутриутробном возрасте во время Великой Отечественной войны (1941-1944 гг.). В зависимости от периода воздействия голода на раннем этапе развития, который пережили жители блокадного Ленинграда, были выделены 3 группы: детская группа – участники, родившиеся до 01.01.1941г, младенческая группа – респонденты, родившиеся 01.01.1941-31.10.1941гг, внутриутробная группа – родившиеся 01.11.1941-27.01.1943гг. Общая характеристика выборки и дизайн исследования описаны в работе Ротарь О.П. и соавторов 2015г [141]. С целью приглашения их детей и внуков старше 18 лет для обследования сердечно-сосудистой системы в 2020-2021 годах осуществлялся обзвон этой когорты жителей блокадного Ленинграда. Единственным критерием исключения для включения в группу потомков были текущая беременность на момент приглашения. Исследование было одобрено локальным этическим Комитетом (выписка №2401-21 из протокола заседания ЛЭК № 01-21 от 18 января 2021 года.

Не удалось связаться с 86 (28,2%) жителями блокадного Ленинграда, которые проходили обследование ранее. 126 (41,3%) респондентов отказались от участия в связи с пандемией Sars-CoV-2 в 2020 году или в связи с территориальными сложностями визита в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, а также 39 (12,8%) жителей блокадного Ленинграда сообщили об отсутствии потомков. За период наблюдения (2011-2021 год) умерло 49 (16%) участников исследования, однако нам удалось связаться с частью родственников умерших жителей блокадного Ленинграда - 8 (2,6%) семей и пригласить для обследования их детей и внуков. Всего в исследование включено 87 потомков (57 детей и 30 внуков 55 семей) 58 жителей блокадного Ленинграда, претерпевших голод в раннем детском и внутриутробном возрасте. Традиционно, если мужчина или

женщина (F0) и их зародышевые клетки, которые сформируют первое поколение (F1), подвергаются непосредственному воздействию стрессора окружающей среды, это представляет собой межпоколенческий эффект. Дети F1 являются первым поколением, которое не подвергается непосредственному воздействию стрессора, что представляет собой трансгенерационный эпигенетический эффект [154]. В настоящем исследовании мы выделили три поколения: жители блокадного Ленинграда, подвергшиеся голоданию в раннем возрасте, обозначены нулевым поколением (F0), их дети — первым поколением (F1), а внуки — вторым поколением (F2) (Рис. 1).

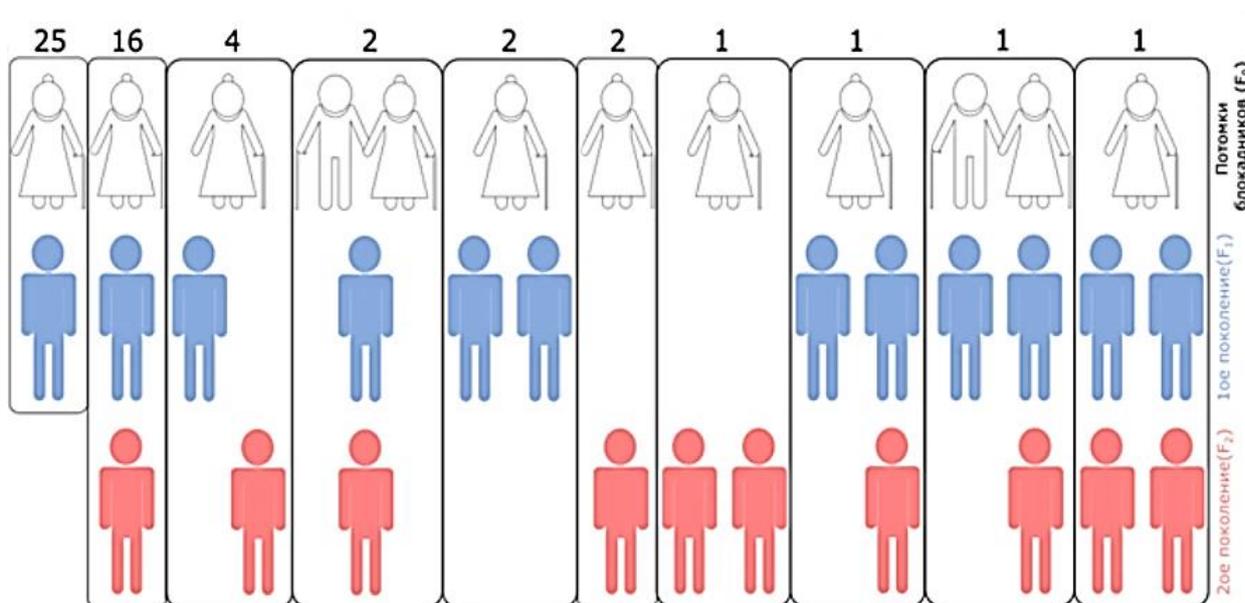


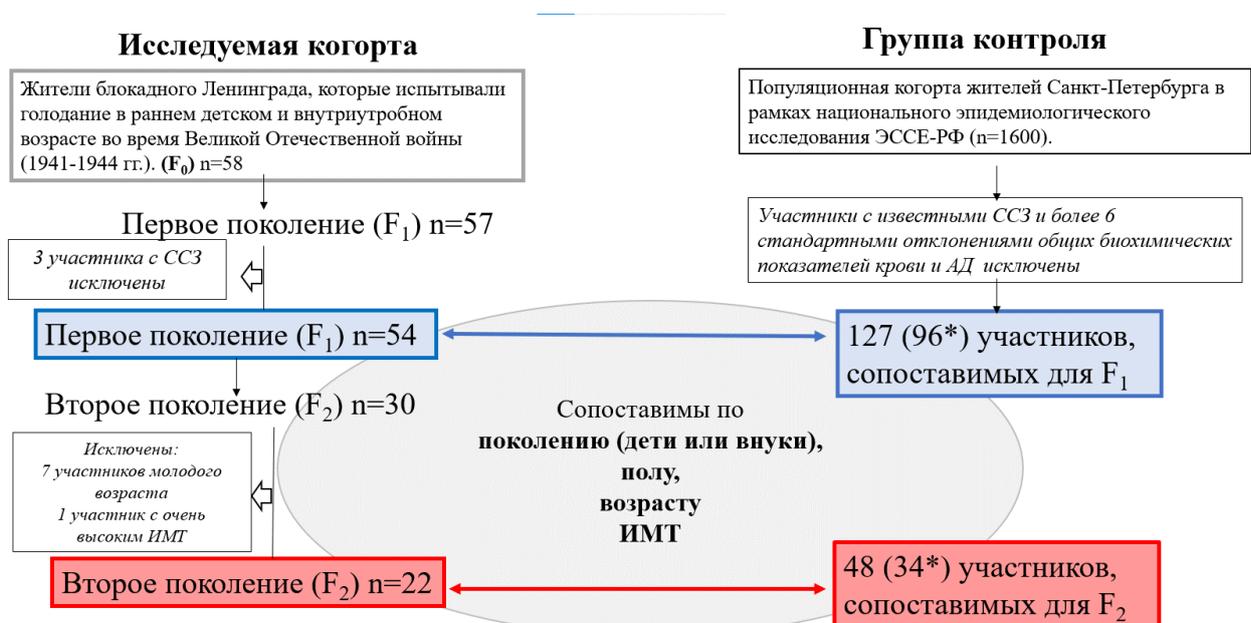
Рисунок 1 - Графическое представление всех генеалогических деревьев в когорте жителей блокадного Ленинграда

Из анализа были исключены 3 респондента с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в анамнезе (у 3 участников была зарегистрирована ишемическая болезнь сердца, из которых 2 респондента перенесли инфаркт миокарда) [221].

Группа контроля была отобрана из популяционной выборки жителей Санкт-Петербурга в возрасте 25-64 лет, которая была обследована в 2012-2013 году в рамках национального эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (n=1600).

Дизайн исследования и общая характеристика выборки описаны в работе Орлова А.В. и соавторов в [200]. Участники исследуемой и контрольной группы были отобраны один к нескольким контрольным респондентам с учетом поколения (дети или внуки), пола, возраста и ИМТ. В контрольную группу не были включены пациенты с ССЗ. Не найдено контролей для 8 потомков жителей блокадного Ленинграда (7 молодых респондентов из F₂) и (1 респондент с высоким индексом массы тела (ИМТ) из F₂). Окончательные контрольные когорты включали 127 (130 для сравнительного анализа сосудистых фенотипов) человек для 54 респондентов F₁ и 48 человек для 22 респондентов F₂.

Для группы жителей блокадного Ленинграда, их потомков 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 медикаментозное лечение (Рис. 2).



Проведены антропометрия, контроль АД, биохимических данных, оценка СЛСИ, ЛПИ, СРПВ. Социодемографическая информация получена с помощью анкет

Рисунок 2 - Схема дизайна исследования

- - 130 контролей подобрано для сравнительного анализа сосудистых фенотипов.

2.2 Анкетирование

Поведенческие и социально-экономические факторы риска, такие как определение питания, статус курения, употребление алкоголя, продолжительность сна, уровень образования и развития активности были проанализированы с помощью анкеты. Вес при рождении уточнялся у жителей блокадного Ленинграда и их потомков, которые дополнительно указывали вес их детей. Уточнялось потребление красного мяса, рыбы и морепродуктов, свежих овощей и фруктов, сладостей и кондитерских изделий: ежедневное/почти ежедневное, 1-2 раза в неделю, 1-2 раза в месяц, редко или совсем не употребляет. В группе жителей блокадного Ленинграда не уточнялось о потреблении соли и красного мяса [177] (Таблица № 1).

Таблица № 1 - критерии оценки поведенческих факторов риска

Показатель	Критерий
Избыточное потребление соли	досаливание готовой пищи и/или ежедневный/почти ежедневный прием соленых/маринованных продуктов
Избыточное потребление сладостей	≥6 кусков/ложек сахара в день или ежедневный/почти ежедневный прием сладостей/кондитерских изделий
Чрезмерное потребление красного мяса	ежедневное потребление красного мяса (150 г и более)
Недостаточное потребление рыбы	менее 1 раза в неделю (200 грамм)
Достаточное потребление свежих овощей и фруктов	ежедневное потребление свежих овощей и фруктов (150 г и более)
Достаточная физическая нагрузка	умеренная физическая нагрузка ≥150 минут в неделю или умеренная физическая нагрузка продолжительностью 20-30 минут 3 и более раз в неделю
Гиподинамия	нахождение в положении сидя более 9 часов в будний день
Недостаточная продолжительность сна	длительность сна менее 6 часов в сутки

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 потреблял в течение года).

Участники указывали уровень образования: ниже среднего, среднее, средне-специальное, незаконченное высшее (3-4 курс института), высшее. Кроме того, проводилась характеристика собственной занятости: работа в настоящее время, никогда не работал, не работает в настоящее время, на пенсии, инвалидность. Траты на продукты питания разделяли как около 10% от обычного дохода, около 1/3, половины дохода, 2/3 дохода или почти весь доход.

Участникам предлагалось самостоятельно оценить состояние своего здоровья (отличное, очень хорошее, хорошее, удовлетворительное или плохое), а также провести сравнение со сверстниками (лучше, хуже, такое же). В анкете респонденты указывали свой вес при рождении. Женщины отмечали состояние репродуктивной функции (сохранились ли менструации или указывали возраст начала менопаузы, уточняли количество беременностей и вес детей при рождении). Проводился сбор данных о имеющихся заболеваниях (гипертоническая болезнь, СД и повышенный уровень холестерина) и принимаемых препаратах (гипотензивных, сахароснижающих и гиполипидемических). Информация о ССЗ (острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца) и методах реваскуляризации миокарда в анамнезе собиралась со слов участников.

2.3 Физикальный осмотр

Измерение массы тела проводилось на весах марки ВЭМ-150- Масса-К (Россия) без одежды, роста — при помощи ростомера РМ-1 Диакомс (Россия) без обуви, окружности талии и бедер — с помощью стандартной гибкой сантиметровой ленты. Чтобы распределить участников с ожирением и без ожирения, мы использовали два критерия: окружность талии и ИМТ. Абдоминальное ожирение устанавливалось согласно критериям метаболического синдрома IIS 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 и ЧСС на правой руке с интервалом 2 минуты, после отдыха в течение 5 минут в положении сидя, затем однократное измерение АД и ЧСС через 3 минуты после вертикализации. Артериальная гипертензия (АГ) устанавливалась в случае, если в положении сидя средний уровень АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. и/или в случае наличия антигипертензивной терапии [3].

2.4 Лабораторная диагностика

Забор крови осуществлялся после 12 часового голодания в утренние часы с 08:00 до 11:00 часов. Проводилось исследование креатинина, уровня глюкозы крови, липидного спектра (общий холестерин – ОХ, липопротеины низкой плотности – ЛПНП, липопротеины высокой плотности – ЛПВП) на приборе AbbotArchitect 8000 (США) [3].

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле СКД-ЕРІ. В группе жителей блокадного Ленинграда лабораторией определялась только СКФ, без указания уровня креатинина. Участники были разделены на группы в зависимости от уровня СКФ: менее 30, 30-60, 60-90 мл/мин/1,73м² [5].

Выполнена оценка нарушений углеводного обмена: участники были разделены на группу гипергликемии натощак (уровень глюкозы $\geq 5,6$ ммоль/л без наличия СД и с СД (диагноз со слов пациента) [3].

Сформированы группы участников с повышенным уровнем общего холестерина ($>4,9$ ммоль/л), ЛПНП ($>3,0$ ммоль/л), триглицеридов ($>1,7$ ммоль/л), пониженным уровнем ЛПВП (у мужчин $<1,0$ и у женщин $<1,2$ ммоль/л); при разделении пациентов на группы учитывался прием гиполипидемической терапии [3].

Уровни лептина (Leptin ELISA, DBC (Canada)) и адипонектина (Adiponectin ELISA, Mediagnost (Germany)) определялись иммуноферментным методом.

В группе жителей блокадного Ленинграда и их потомков в разовой порции утренней мочи проводилась оценка альбумин/креатининового соотношения (ARCHИТЕСТ С8000 (США)). Участники были разделены на группы в зависимости от альбумин/креатининового соотношения: менее 3,4 мг/ммоль, 3,4-34 мг/ммоль, более 34 мг/ммоль [5].

2.5 Инструментальная диагностика

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 2012 году [173]: 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 [173]: сначала в проекции общей сонной артерии слева, затем – общей бедренной артерии слева. С учетом введенного расстояния и времени прохождения пульсовой волны автоматически рассчитывалась СРПВ. За норму принимался показатель менее 10 м/с согласно рекомендациям по оценке состояния органов-мишеней у пациентов с АГ [173].

В нашем исследовании оценка значения СРПВ 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 СРПВ для оценки сосудистого старения мы использовали данные, представленные в статье «The Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration», которые были получены в ходе крупного европейского исследования [135]. За критерий наличия феномена SUPERNOVA в каждой

возрастной группе принималось значение СРПВ равное или менее 10 перцентиля СРПВ для здоровых лиц, феномен EVA в каждой возрастной группе регистрировался при СРПВ более 90 перцентиля, а феномен NVA при СРПВ 10-90 перцентиля (Таблица 2).

Таблица 2 – референсные значения скорости распространения пульсовой волны в зависимости от возрастной группы

Возрастная категория (лет)	Медиана (10–90 перцентиль)
<30	6.1 (5.3–7.1)
30–39	6.4 (5.2–8.0)
40–49	6.9 (5.9–8.6)
50–59	8.1 (6.3–10.0)
60–69	9.7 (7.9–13.1)
≥70	10.6 (8.0–14.6)

Для дальнейшего анализа участники были классифицированы в соответствии с указанным ранее возрастным диапазоном и уровнем артериального давления (оптимальное <120/80; нормальное ≥120/80 и <130/85; высокое нормальное ≥130/85 и <140/90; артериальная гипертензия I степени ≥140/90 и <160/100; и артериальная гипертензия II/III степени ≥160/100 мм рт. Ст.) (Таблица 3).

Таблица 3 – референсные значения скорости распространения пульсовой волны в зависимости от возрастной группы и уровня артериального давления

Возраст, (лет)	Уровень АД, мм рт. ст.				
	Оптимальное	Нормальное	Высокое нормальное	АГ 1 степени	АГ 2-3 степени
кфСРПВ, Ме (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)

Определение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (СЛСИ) и лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) проводилось на аппарате VaSera VS-1500 (Fukuda Denshi, Япония). 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 вычислялось среднее 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 [109].

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 [131].

2.6 Статистическая обработка данных

Математический и статистический анализ данных осуществлялся с использованием языка программирования R-4.0 [219] и библиотек dplyr (v1.0.7) [216], ggplot2 (v3.3.5) [180], tidyr (v1.1.4) [220].

Расчет мощности проводился с помощью R пакета powerMediation (v0.3.4) в диапазоне эффектов от 1.01 до 2 [217].

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 множественной коррекции гипотезы с помощью подхода Бонферрони. Всего было проанализировано 34 независимых фенотипа, а порог значимости p составил $0,05/34=0,0015$.

Поскольку некоторые фенотипы имели значимые различия, мы объединили их в группы:

- Характер питания: избыточное потребление соли и сахара, недостаточное потребление рыбы, нормальное потребление мяса, лептин;
- Биохимические маркеры: креатинин, СКФ, адипонектин, холестерин, ТГ, ЛПНП, ЛПВП, глюкоза;
- Сопутствующие заболевания: САД, ДАД, АГ, осведомленность о наличии АГ, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, ЛПНП > 3,0 ммоль/л, ЛПВП у мужчин < 1,0 и у женщин < 1,2 ммоль/л, осведомленность о гиперхолестеринемии, прием гиполипидемической терапии, абдоминальное ожирение, гипергликемия, СД;
- Поведенческий паттерн: время ходьбы в день, время нахождения в положении сидя, потребление алкоголя, статус курения, продолжительность сна;

Для каждого паттерна независимо выполнен анализ принципиальных компонент (ПК) и выделены первые ПК. Затем для каждого ПК выполнена логистическая регрессия с моделью, ранее использовавшейся для фенотипического анализа.

Мощность исследования рассчитывалась с использованием R library powerMediation (Рис 3). Наш расчет мощности показал, вероятность более 10% найти эффект с ОШ $\geq 1,1$ и более 5% шансов для ОШ $\geq 1,05$.

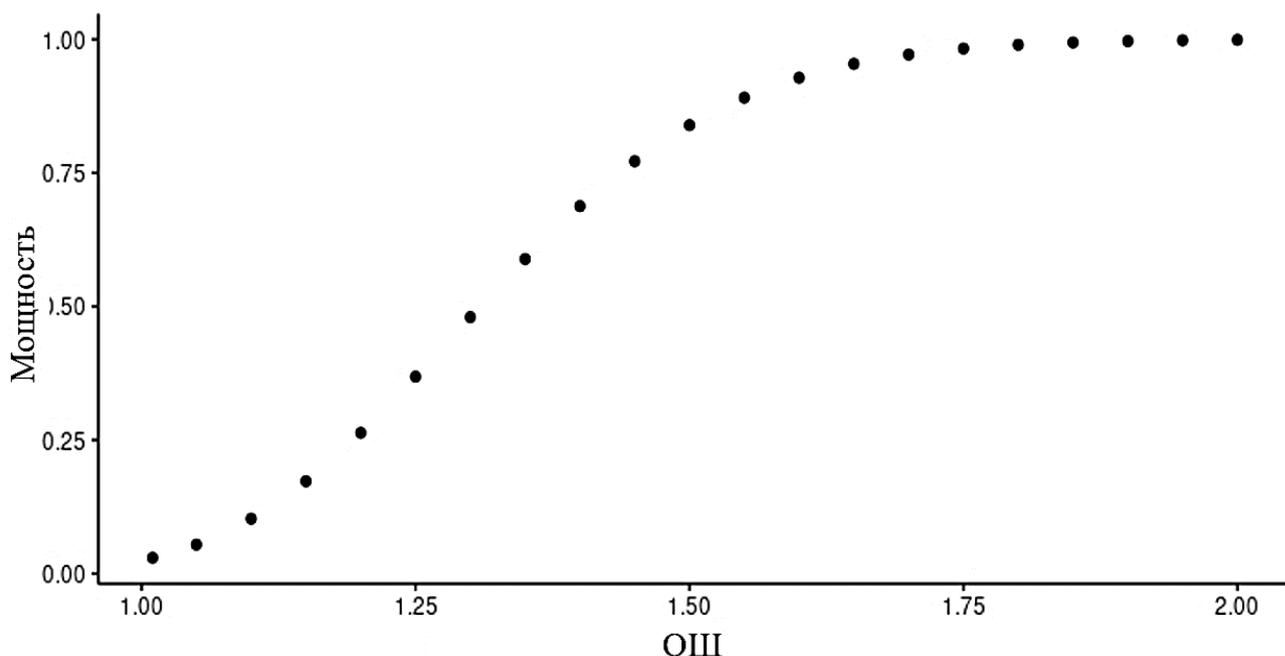


Рисунок 3 – расчет мощности исследования

2.7 Оценка трансгенерационных эффектов

Для оценки чрезпоколенческих эффектов в анализ было включено два поколения потомков жителей блокадного Ленинграда – 58 семей. У 27 семей обследованы только первое поколение, у 3 семей обследовано только второе поколение, у 25 семей обследованы как дети, так и внуки жителей блокадного Ленинграда. Для оценки наследственности были подобраны контроли в виде 25 семей из популяционной выборки исследования ЭССЕ-РФ, у которых была возможность анализировать только одно поколение. Для каждого из фенотипов (рост, ИМТ, САД, ДАД, ЛПВП, ЛПНП, СКФ СРПВ, СЛСИ) были созданы две модели линейной регрессии. Первая модель включала в себя только данные потомков:

1 модель ~ возраст + пол + взаимодействие возраста и пола (возраст * пол) + квадратичное взаимодействие возраста и пола на измеряемый фенотип (возраст * пол²)

Вторая модель включает в себя ковариаты первой модели, а также данные предков – жителей блокадного Ленинграда для каждого потомка:

2 модель ~ возраст + пол + взаимодействие возраста и пола (возраст * пол) + квадратичное взаимодействие возраста и пола на измеряемый фенотип (возраст * пол²) + значение измеряемого фенотипа у предков + возраст + пол + взаимодействие возраста и пола (возраст * пол) + квадратичное взаимодействие возраста и пола на измеряемый фенотип (возраст * пол²)

Для каждой модели был оценен коэффициент детерминации (R^2) – доля дисперсии в фенотипе потомков, объясняемая всеми ковариатами модели.

Наследственность фенотипа определялась, как разница в коэффициентах детерминации между второй и первой моделями:

Наследственность фенотипа = коэффициент детерминации второй модели – коэффициент детерминации первой модели.

Затем, таким же методом была оценена наследственность в контрольной популяции и проведено попарное сравнение разницы в наследственности каждого из фенотипов с помощью парного Т-теста.

ГЛАВА 3. Результаты исследования

3.1 Кардиометаболические и сосудистые фенотипы жителей блокадного Ленинграда

3.1.1 Сравнительный анализ кардиометаболических и сосудистых фенотипов у жителей блокадного Ленинграда в зависимости от участия в исследовании потомков

Для оценки репрезентативности выборки, мы провели анализ двух групп, основанных на факте участия потомков жителей блокадного Ленинграда. Выполнен сравнительный анализ кардиометаболических факторов риска среди жителей блокадного Ленинграда, дети которых не приняли участие в исследовании и приняли участие, результаты представлены в таблице № 4.

Таблица № 4 - сравнительный анализ кардиометаболических факторов риска среди жителей блокадного Ленинграда, чьи потомки не участвовали в исследовании и участвовали в исследовании

Комментарии	ЖБЛ, потомки которых не участвовали в исследовании, n = 251	ЖБЛ, потомки которых участвовали в исследовании, n = 58	P
Возраст, лет. Me [25;75]	74,0 [73,0;76,0]	74,5 [73,0;76,0]	0,38
Мужчины, n (%)	69 (27,5%)	13 (22,4%)	0,41
ИМТ, кг/м ² . Me [25;75]	28,88 [24,64;32,01]	28,6 [24,9;32,66]	0,68
ИМТ 25-30 кг/м ² , n (%)	54 (27,8%)	14 (25,0%)	0,84
ИМТ≥30 кг/м ² , n (%)	83 (42,8%)	23 (41,1%)	0,66
Окружность талии≥80 см у жен. И ≥94 см у муж. N (%)	146 (75,6%)	45 (80,4%)	0,75

САД, мм рт. ст. Ме [25;75]	148,2 [135,0;168,0]	140,5 [129,1;151,1]	0,03
ДАД, мм рт. ст. Ме [25;75]	81,7 [74,0;88,5]	77,5 [69,0;82,6]	0,007
АГ (АД \geq 140/90 мм рт. ст.**), n (%)	169 (86,2%)	48 (85,7%)	0,94
Общий холестерин, ммоль/л. Ме [25;75]	5,5 [4,6;6,5]	5,5 [4,6;6,1]	0,48
Общий холестерин $>$ 4,9 ммоль/л*, n (%)	135 (70,7%)	36 (64,3%)	0,20
ЛПНП, ммоль/л. Ме [25;75]	3,48 [2,68;4,15]	3,58 [2,78;4,08]	0,59
ЛПНП $>$ 3,0 ммоль/л*, n (%)	130 (70,6%)	38 (69,1%)	0,64
ЛПВП, ммоль/л. Ме [25;75]	1,32 [1,10;1,64]	1,36 [1,20;1,60]	0,83
ЛПВП у мужчин $<$ 1,0 и у женщин $<$ 1,2 ммоль/л*, n (%)	66 (34,5%)	18 (32,1%)	0,79
Триглицериды, ммоль/л. Ме [25;75]	1,20 [0,90;1,55]	1,15 [0,90;1,60]	0,64
Триглицериды $>$ 1,7 ммоль/л*, n (%)	50 (26,2%)	13 (23,2%)	0,60
Прием препаратов для снижения холестерина, n (%)	42 (16,7%)	20 (34,5%)	0,003
Глюкоза натощак, ммоль/л. Ме [25;75]	5,4 [5,0;6,0]	5,3 [5,0;6,1]	0,91
Гипергликемия натощак \geq 5,6 ммоль/л без СД, n (%)	48 (32,4%)	13 (29,5%)	0,64
СД, n (%)	32 (16,2%)	10 (17,9%)	0,73
Прием сахароснижающих препаратов, n (%)	17 (6,8%)	2 (3,4%)	0,31
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73м ² . Ме [25;75]	77,3 [67,8;84,7]	75,0 [66,7;85,5]	0,87
Скорость клубочковой фильтрации менее 60, мл/мин/1,73 м ² , n (%)	21 (11,0%)	5 (8,9%)	0,70
Скорость клубочковой фильтрации менее 30, мл/мин/1,73 м ² , n (%)	0	3 (1,6%)	NA
Альбумин/креатинин мочи, мг/ммоль. Ме [25;75]	0,96 [0,58;1,69]	1,16 [0,72;1,59]	0,82
Повышение альбумин/креатинин мочи 3,4-34 мг/ммоль, n (%)	19 (10,2%)	6 (10,9%)	0,79

ГБ в анамнезе, n (%)	172 (89,1%)	52 (92,9%)	0,45
ОНМК в анамнезе, n (%)	17 (8,6%)	4 (7,1%)	0,69
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	24 (12,1%)	4 (7,1%)	0,39
ИБС в анамнезе, n (%)	83 (41,9%)	25 (44,6%)	0,63
Реваскуляризация миокарда в анамнезе, n (%)	30 (15,3%)	10 (17,9%)	0,52

*- наличие гиполипидемической терапии, **- наличие антигипертензивной терапии.

Значимо чаще принимали гиполипидемическую терапию и более высокий уровень САД и ДАД регистрировался в группе жителей блокадного Ленинграда, чьи потомки не приняли участие, по сравнению с жителями блокадного Ленинграда, потомки которых были обследованы.

Также выполнен сравнительный анализ поведенческих факторов риска среди жителей блокадного Ленинграда, дети которых не приняли участие в исследовании и приняли участие, результаты представлены в таблице № 5.

Таблица № 5 - сравнительный анализ поведенческих факторов риска среди жителей блокадного Ленинграда, чьи потомки не участвовали и участвовали в исследовании

Комментарии	ЖБЛ, потомки которых не участвовали в исследовании, n = 251	ЖБЛ, потомки которых участвовали в исследовании, n = 58	P
Высшее образование, n (%)	123 (49,2%)	28 (48,3%)	0,95
Образование ниже среднего, n (%)	9 (3,6%)	1 (1,7%)	0,46
Более 50% дохода тратится на еду, n (%)	60 (30,9%)	18 (32,1%)	0,89
Более 2/3 дохода тратится на еду, n (%)	4 (2,1%)	1 (1,8%)	0,82
Ежедневное потребление свежих овощей и фруктов, n (%)	92 (39,8%)	25 (45,4%)	0,33
Недостаточное потребление рыбы, n (%)	194 (90,2%)	52 (92,9%)	0,49
Субъективно отличное состояние здоровья, n (%)	0	0	NA
Субъективно состояние здоровья лучше, чем у сверстников, n (%)	71 (37,0%)	20 (36,4%)	0,99
Курение в настоящий момент, n (%)	16 (8,2%)	2 (3,6%)	0,33

Никогда не курил, n (%)	140 (72,2%)	46 (82,1%)	0,28
Курение в прошлом, n (%)	38 (19,6%)	8 (14,3%)	0,62
Не употребляет алкоголь, n (%)	100 (39,8%)	10 (17,2%)	0,18
Редкое потребление алкоголя, n (%)	86 (55,8%)	30 (62,5%)	0,72
Ежедневное потребление алкоголя, n (%)	3 (1,9%)	3 (6,2%)	0,04
Время ходьбы в день, минуты. Ме [25;75]	120 [60;120]	80 [60;120]	0,008
Достаточная физическая активность, n (%)	95 (66,0%)	30 (75,0%)	0,31
Высокая физическая активность, n (%)	15 (8,3%)	1 (1,8%)	0,12
Чрезмерное нахождение в положении сидя, n (%)	29 (12,6%)	7 (14,3%)	0,86
Средняя продолжительность сна, часы. Ме [25;75]	7 [6;8]	7 [6;8]	0,49
Недостаточная продолжительность сна, n (%)	38 (16,1%)	7 (13,5%)	0,54
Вес при рождении, гр. Ме [25;75]	3200 [2537;3800]	3300 [3000;3700]	0,29
Семейное положение – никогда не был женат/замужем, n (%)	22 (8,8%)	1 (1,7%)	0,09

Среди жителей блокадного Ленинграда, потомки которых приняли участие в исследовании, по сравнению с остальными жителями блокадного Ленинграда регистрировалась выше распространенность ежедневного потребления алкоголя, меньшая средняя продолжительность ходьбы в день.

Выполнена оценка состояния сосудистой стенки с использованием метода аппланационной тонометрии и объемной сфигмографии у жителей блокадного Ленинграда, потомки которых не участвовали и участвовали в исследовании, результаты сравнительного анализа представлены в таблице № 6.

Таблица № 6 - оценка состояния сосудистой стенки у потомков жителей блокадного Ленинграда, потомки которых не участвовали и участвовали в исследовании

Параметр	ЖБЛ, потомки которых не участвовали в исследовании, n = 174	ЖБЛ, потомки которых участвовали в исследовании, n = 56	p
кфСРПВ слева, м/с. Ме [25;75]	10,5 [9,17;12,1]	10,3 [8,9;11,9]	0,21
кфСРПВ слева > 10 м/с, n (%)	105 (59,7%)	30 (53,6%)	0,47

СЛСИ справа. Ме [25;75]	9,3 [8,6;9,9]	9,2 [8,3;10,0]	0,90
СЛСИ слева. Ме [25;75]	9,3 [8,6;10,0]	9,4 [8,4;9,9]	0,62
СЛСИ средний. Ме [25;75]	9,4 [8,6;9,9]	9,4 [8,3;9,9]	0,84
СЛСИ > 9, n (%)	90 (61,2%)	23 (62,2%)	0,69
ЛПИ справа. Ме [25;75]	1,04 [0,96;1,09]	1,04 [1,00;1,13]	0,29
ЛПИ слева. Ме [25;75]	1,06 [0,98;1,12]	1,07 [1,02;1,10]	0,86
ЛПИ средний. Ме [25;75]	1,05 [0,98;1,10]	1,06 [1,01;1,11]	0,52
ЛПИ < 0.9, n (%)	12 (8,2%)	3 (8,1%)	0,96

Различий в артериальной жесткости, оцененной методами как аппланационной тонометрии, так и объемной сфигмографии, у жителей блокадного Ленинграда, потомки которых не участвовали и участвовали в исследовании не зарегистрировано.

Проведен сравнительный анализ распространенности фенотипов сосудистого старения между жителями блокадного Ленинграда, чьи потомки не участвовали и участвовали в исследовании, результаты представлены в таблице № 7.

Таблица № 7 - сравнительный анализ распространенности фенотипов сосудистого старения (согласно методу аппланационной тонометрии) у жителей блокадного Ленинграда, чьи потомки не участвовали и участвовали в исследовании

Старше 70 лет	ЖБЛ, потомки которых не участвовали в исследовании, n = 174				ЖБЛ, потомки которых участвовали в исследовании, n = 56				P
	Уровень АД	Всего, n (%)	EVA	NVA	SUPER NOVA	Всего, n (%)	EVA	NVA	
<120/80	13 (7,5%)	0	10 (76,9%)	3 (23,1%)	5 (8,8%)	0	4 (80,0%)	1 (20,0%)	0,90
≥120/80 и <130/85	16 (9,2%)	0	10 (62,5%)	6 (37,5%)	10 (17,9%)	0	4 (40,0%)	6 (60,0%)	0,3
≥130/85 и <140/90	25 (14,4%)	0	18 (72,0%)	7 (28,0%)	10 (17,9%)	0	10 (100,0%)	0	0,06
≥140/90 и <160/100	58 (33,3%)	2 (3,4%)	44 (75,9%)	12 (20,7%)	21 (37,5%)	0	15 (71,4%)	6 (28,6%)	0,34
≥160/100	62 (35,6%)	2 (3,2%)	45 (72,6%)	15 (24,2%)	10 (17,9%)	0	9 (90,0%)	1 (10,0%)	0,49
Все	174 (100,0%)	4 (2,3%)	127 (73,0%)	43 (24,7%)	56 (100,0%)	0	42 (75,0%)	14 (25,0%)	0,72

При сравнительном анализе распространенности фенотипов сосудистого старения среди жителей блокадного Ленинграда, чьи потомки не участвовали и участвовали в исследовании, не зарегистрировано.

3.1.2 Сравнительный анализ кардиометаболических и сосудистых фенотипов у жителей блокадного Ленинграда в зависимости от наличия потомства

В целях исследования репрезентативности выборки, мы провели анализ двух групп в зависимости от наличия детей. Выполнен сравнительный анализ биологических факторов риска среди жителей блокадного Ленинграда, которые не имеют и имеют потомство, результаты представлены в таблице № 8.

Таблица № 8 - сравнительный анализ кардиометаболических факторов риска среди жителей блокадного Ленинграда, которые не имеют и имеют потомство

Комментарии	ЖБЛ, которые не имеют потомство, n = 57	ЖБЛ, которые имеют потомство, n = 252	p
Возраст, лет. Me [25;75]	76 [74;77]	74 [73,76]	0,0009
Мужчины, n (%)	11 (19%)	71 (28%)	0,24
ИМТ, кг/м ² . Me [25;75]	26,82 [22,97;31,02]	28,96 [24,79;32,25]	0,12
ИМТ 25-30 кг/м ² , n (%)	7 (12,07%)	55 (21,91%)	0,50
ИМТ≥30 кг/м ² , n (%)	16 (36,36%)	90 (43,69%)	0,35
Окружность талии≥80 см у жен. И ≥94 см у муж. N (%)	31 (70,4%)	160 (78,0%)	0,17
САД, мм рт. ст.. Me [25;75]	145,0 [132,6;168,1]	146,0 [133,2;163,4]	0,60
ДАД, мм рт. ст.. Me [25;75]	82,7 [69,5;89,5]	80,0 [73,0;86,5]	0,41
АГ (АД ≥140/90 мм рт. Ст.**), n (%)	39 (86,7%)	178 (86,0%)	0,99
Общий холестерин, ммоль/л. Me [25;75]	5,65 [4,68;6,80]	5,40 [4,60;6,25]	0,67
Общий холестерин>4,9 ммоль/л*, n (%)	30 (68,2%)	141 (69,5%)	0,87
ЛПНП, ммоль/л. Me [25;75]	3,60 [2,77;4,62]	3,48 [2,68;4,11]	0,48
ЛПНП>3,0 ммоль/л*, n (%)	28 (68,3%)	140 (70,7%)	0,76
ЛПВП, ммоль/л. Me [25;75]	1,21 [1,05;1,61]	1,36 [1,14;1,61]	0,41
ЛПВП у мужчин <1,0 и у женщин <1,2 ммоль/л*, n (%)	17 (38,6%)	67 (33,0%)	0,37
Триглицериды, ммоль/л. Me [25;75]	1,25 [0,88;1,70]	1,20 [0,90;1,50]	0,53

Триглицериды >1,7 ммоль/л*, n (%)	13 (29,5%)	50 (24,6%)	0,39
Прием препаратов для снижения холестерина, n (%)	7 (12,1%)	55 (21,9%)	0,11
Глюкоза натощак, ммоль/л. Ме [25;75]	5,4 [5,0;6,0]	5,4 [5,0;6,0]	0,19
Гипергликемия натощак $\geq 5,6$ ммоль/л без СД, n (%)	6 (18,7%)	55 (34,4%)	0,08
СД, n (%)	11 (23,4%)	31 (15,0%)	0,22
Прием сахароснижающих препаратов, n (%)	4 (6,9%)	15 (6,0%)	0,80
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73. Ме [25;75]	78,6 [67,8;83,7]	76,7 [66,8;85,5]	0,66
Скорость клубочковой фильтрации ≥ 60 , мл/мин/1,73, n (%)	7 (15,9%)	19 (9,4%)	0,47
Скорость клубочковой фильтрации менее 30, мл/мин/1,73, n (%)	1 (2,2%)	2 (1,0%)	0,45
Альбумин/креатинин мочи, мг/ммоль. Ме [25;75]	0,91 [0,60;1,63]	1,06 [0,65;1,69]	0,68
Повышение альбумин/креатинин мочи 3,4-34 мг/ммоль, n (%)	5 (11,6%)	20 (10,1%)	0,78
ГБ в анамнезе, n (%)	41 (91,1%)	183 (89,7%)	0,93
ОНМК в анамнезе, n (%)	3 (6,4%)	18 (8,7%)	0,56
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	2 (4,3%)	26 (12,6%)	0,16
ИБС в анамнезе, n (%)	17 (36,2%)	91 (44,0%)	0,36
Реваскуляризация миокарда в анамнезе, n (%)	5 (11,1%)	35 (16,9%)	0,24

*- наличие гиполипидемической терапии, **- наличие антигипертензивной терапии.

Жители блокадного Ленинграда, которые заявили о том, что они не имеют потомство, были старше жителей блокадного Ленинграда, имеющих потомство. Также выполнен сравнительный анализ поведенческих факторов риска среди жителей блокадного Ленинграда, которые не имеют и имеют потомков, результаты представлены в таблице № 9.

Таблица № 9 - сравнительный анализ поведенческих факторов риска среди жителей блокадного Ленинграда, которые не имеют и имеют потомство

Комментарии	ЖБЛ, которые не имеют потомство, n = 57	ЖБЛ, которые имеют потомство, n = 252	p
Высшее образование, n (%)	31 (55,4%)	120 (47,6%)	0,37
Образование ниже среднего, n (%)	3 (5,3%)	7 (2,8%)	0,18
Более 50% дохода тратится на еду, n (%)	22 (50,0%)	56 (27,2%)	0,004

Более 2/3 дохода тратится на еду, n (%)	1 (2,3%)	4 (1,9%)	0,73
Ежедневное потребление свежих овощей и фруктов, n (%)	26 (48,1%)	91 (39,2%)	0,33
Недостаточное потребление рыбы, n (%)	45 (90,0%)	201 (90,9%)	0,64
Субъективно отличное состояние здоровья, n (%)	0	0	NA
Субъективно состояние здоровья лучше, чем у сверстников, n (%)	18 (40,9%)	73 (36,0%)	0,55
Курение в настоящий момент, n (%)	5 (11,4%)	13 (6,3%)	0,16
Никогда не курил, n (%)	30 (68,2%)	156 (75,7%)	0,10
Курение в прошлом, n (%)	9 (20,4%)	37 (18,0%)	0,44
Не употребляет алкоголь, n (%)	21 (36,8%)	89 (35,3%)	0,42
Редкое потребление алкоголя, n (%)	19 (51,3%)	97 (58,8%)	0,15
Ежедневное потребление алкоголя, n (%)	1 (2,7%)	5 (3,0%)	0,93
Время ходьбы в день, минуты. Ме [25;75]	120 [90;180]	90 [60;120]	0,07
Достаточная физическая активность, n (%)	21 (63,6%)	104 (68,9%)	0,61
Высокая физическая активность, n (%)	3 (7,3%)	13 (6,7%)	0,63
Чрезмерное нахождение в положении сидя, n (%)	6 (11,5%)	30 (13,2%)	0,83
Средняя продолжительность сна, часы. Ме [25;75]	8 [6;8]	7 [6;8]	0,86
Недостаточная продолжительность сна, n (%)	9 (17,0%)	36 (15,3%)	0,78
Вес при рождении, гр. Ме [25;75]	3000 [2100;3550]	3275 [3000;3800]	0,10
Количество детей, n (%)	-	1 [1;2]	NA
Семейное положение – никогда не был женат/замужем, n (%)	13 (23,2%)	10 (4,0%)	0,000006

Жители блокадного Ленинграда, которые не имеют потомства, в сравнении с жителями блокадного Ленинграда, которые имеют потомство, в большинстве около половины дохода тратили на продукты питания и чаще не вступали в брак.

Выполнен сравнительный анализ состояния сосудистой стенки и жителей блокадного Ленинграда, которые не имеют и имеют потомство, результаты представлены в таблице № 10.

Таблица № 10 - оценка состояния сосудистой стенки у жителей блокадного Ленинграда, которые не имеют и имеют потомство

Параметр	ЖБЛ, которые не имеют потомство, n = 41	ЖБЛ, которые имеют потомство, n = 189	p
кфСРПВ слева, м/с. Ме [25;75]	10,3 [8,5;11,8]	10,5 [9,1;12,1]	0,69
кфСРПВ слева > 10 м/с, n (%)	23 (54,8%)	112 (59,0%)	0,54
СЛСИ справа. Ме [25;75]	9,4 [8,4;9,9]	9,2 [8,6;10,0]	0,84
СЛСИ слева. Ме [25;75]	9,3 [8,6;10,0]	9,4 [8,6;10,0]	0,98
СЛСИ средний. Ме [25;75]	9,3 [8,6;10,0]	9,3 [8,6;9,9]	0,93
СЛСИ > 9, n (%)	21 (61,8%)	92 (61,3%)	0,88
ЛПИ справа. Ме [25;75]	1,06 [0,98;1,10]	1,04 [0,97;1,10]	0,40
ЛПИ слева. Ме [25;75]	1,07 [1,01;1,12]	1,06 [0,98;1,11]	0,12
ЛПИ средний. Ме [25;75]	1,08 [1,00;1,10]	1,05 [0,98;1,10]	0,20
ЛПИ < 0.9, n (%)	1 (2,9%)	14 (9,3%)	0,22

Различий в артериальной жесткости, оцененной методами как аппланационной тонометрии, так и объемной сфигмографии, у жителей блокадного Ленинграда, которые имели и не имели потомство не зарегистрировано.

Проведен сравнительный анализ распространенности фенотипов сосудистого старения между жителями блокадного Ленинграда, которые не имели и имели потомство, результаты представлены в таблице № 11.

Таблица № 11 - сравнительный анализ распространенности фенотипов сосудистого старения (согласно методу аппланационной тонометрии) у жителей блокадного Ленинграда, которые не имеют и имеют потомство

Старше 70 лет	ЖБЛ, которые не имеют потомство, n = 41				ЖБЛ, которые имеют потомство, n = 189				p
	Уровень АД	Всего, n (%)	EVA	NVA	SUPER NOVA	Всего, n (%)	EVA	NVA	
<120/80	5 (12,2%)	0	5 (100,0%)	0	13 (6,9%)	0	9 (69,2%)	4 (30,8%)	0,18
≥120/80 и <130/85	3 (7,3%)	0	2 (66,7%)	1 (33,3%)	23 (12,2%)	0	12 (52,2%)	11 (47,8%)	0,65
≥130/85 и <140/90	8 (19,5%)	0	5 (62,5%)	3 (37,5%)	27 (14,3%)	0	23 (85,2%)	4 (14,8%)	0,17

≥140/90 и <160/100	8 (19,5%)	1 (12,5%)	4 (50,0%)	3 (37,5%)	71 (37,5%)	1 (1,4%)	55 (77,5%)	15 (21,1%)	0,76
≥160/100	17 (41,5%)	1 (5,9%)	12 (70,6%)	4 (23,5%)	55 (29,1%)	1 (1,8%)	42 (76,4%)	12 (21,8%)	0,86
Все	41 (100,0%)	2 (4,9%)	28 (68,3%)	11 (26,8%)	189 (100,0%)	2 (1,1%)	141 (74,6%)	46 (24,3%)	0,87

При сравнительном анализе распространенности фенотипов сосудистого старения среди жителей блокадного Ленинграда, которые имели и не имели потомство статистически значимых различий не зарегистрировано.

3.1.3 Сравнительный анализ кардиометаболических и сосудистых фенотипов у жителей блокадного Ленинграда, потомки которых участвовали в исследовании, в зависимости от периода воздействия голода на ранних этапах развития

Распределение участников каждой группы в зависимости от периода воздействия голода на раннем этапе развития, который пережили жители блокадного Ленинграда представлены в таблице № 12.

Таблица № 12 – распределение жителей блокадного Ленинграда в зависимости от периода воздействия голода

Параметр	Жители блокадного Ленинграда, потомки которых не участвовали в исследовании, n = 251			Жители блокадного Ленинграда, потомки которых участвовали в исследовании, n = 58			p
	Детская группа	Младенческая группа	Внутриутробная группа	Детская группа	Младенческая группа	Внутриутробная группа	
Количество участников, n (%)	174 (69,3%)	40 (15,9%)	37 (14,8%)	40 (69,0%)	10 (17,2%)	8 (13,8%)	0,96

Результаты сравнительного анализа кардиометаболических факторов риска в данных группах представлены в таблице № 13.

Таблица № 13 – сравнительный анализ кардиометаболических факторов риска среди жителей блокадного Ленинграда, потомки которых были обследованы, в зависимости от периода, перенесенного голода

Комментарии	Детская группа, n = 40	Младенческая группа, n = 10	Внутриутроб ная группа, n = 8	p
Возраст, лет. Ме [25;75]	75 [74;77]	73 [73;73]	71 [71;71]	<0,001
Мужчины, n (%)	11 (27,5%)	0	2 (25,0%)	NA
ИМТ, кг/м ² . Ме [25;75]	28,32 [24,62;33,94]	28,88 [24,95;30,04]	29,09 [26,09;31,00]	0,21
ИМТ 25-29,9, кг/м ² . Ме [25;75]	11 (28,2%)	2 (22,2%)	1 (12,5%)	0,12
ИМТ \geq 30 кг/м ² , n (%)	16 (41,0%)	3 (33,3%)	4 (50,0%)	0,66
Окружность талии \geq 80 см у жен. И \geq 94 см у муж. N (%)	31 (79,5%)	7 (77,8%)	7 (87,5%)	0,49
САД, мм рт. ст. Ме [25;75]	140,0 [128,7;148,7]	132,5 [121,0;156,5]	150,2 [147,1;164,1]	0,03
ДАД, мм рт. ст. Ме [25;75]	75,5 [69,0;82,7]	72,0 [61,5;79,5]	81,0 [78,5;87,0]	0,31
АГ (АД \geq 140/90 мм рт. Ст. **), n (%)	34 [87,2%]	6 [66,7%]	8 [100,0%]	0,62
Общий холестерин, ммоль/л	5,5 [4,6;6,1]	5,9 [5,4;7,1]	4,8 [4,3;5,7]	0,98
Общий холестерин $>$ 4,9 ммоль/л*, n (%)	25 (64,1%)	7 (77,8%)	4 (50,0%)	0,50
ЛПНП, ммоль/л. Ме [25;75]	3,63 [2,82;4,03]	3,71 [3,54;4,98]	2,89 [2,61;3,49]	0,50
ЛПНП $>$ 3,0 ммоль/л*, n (%)	26 (68,4%)	8 (88,9%)	4 (50,0%)	0,41
ЛПВП у мужчин $<$ 1,0 и у женщин $<$ 1,2 ммоль/л*, n (%)	12 (30,8%)	3 (33,3%)	3 (37,5%)	0,54
Триглицериды, ммоль/л. Ме [25;75]	1,1 [0,9;1,5]	1,2 [0,8;2,0]	1,2 [1,0;1,4]	0,16
Триглицериды $>$ 1,7 ммоль/л*, n (%)	8 (20,5%)	4 (44,4%)	1 (12,5%)	0,90
Прием препаратов для снижения холестерина, n (%)	12 (30,0%)	3 (30,0%)	5 (62,5%)	0,02
Глюкоза натощак, ммоль/л. Ме [25;75]	5,2 [4,9;6,0]	5,6 [5,0;6,3]	5,3 [5,1;6,3]	0,001
Гипергликемия натощак \geq 5,6 ммоль/л без СД, n (%)	11 (32,3%)	1 (20,0%)	1 (20,0%)	0,30
Прием сахароснижающих препаратов у пациентов с уровнем глюкозы \geq 5,6 ммоль/л, n (%), n (%)	4 (33,3%)	1 (25,0%)	2 (40,0%)	0,71
СД, n (%)	5 (12,8%)	2 (22,2%)	3 (37,5%)	0,007

Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73м ² . Me [25;75]	75,3 [66,2;85,5]	69,1 [66,0;81,3]	80,5 [71,6;84,1]	0,34
Скорость клубочковой фильтрации менее 60, мл/мин/1,73 м ² , n (%)	5 (12,8%)	0	0	NA
Скорость клубочковой фильтрации менее 30, мл/мин/1,73 м ² , n (%)	0	0	0	NA
Альбумин/креатинин мочи, мг/ммоль. Me [25;75]	1,17 [0,78;1,47]	0,87 [0,70;2,45]	1,19 [0,60;1,43]	0,45
Повышение альбумин/креатинин мочи 3,4-34 мг/ммоль, n (%)	4 (10,5%)	2 (22,2%)	0	NA
ГБ в анамнезе, n (%)	36 (92,3%)	8 (88,9%)	8 (100,0%)	0,35
ОНМК в анамнезе, n (%)	4 (10,2%)	0	0	NA
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	2 (5,1%)	1 (11,1%)	1 (12,5%)	0,15
ИБС в анамнезе, n (%)	16 (41,0%)	4 (44,4%)	5 (62,5%)	0,09

В младенческой группе регистрировался значимо выше уровень глюкозы, а во внутриутробной группе выше уровень САД, распространенность СД и прием гиполипидемических препаратов по сравнению с остальными группами. При проведении попарного сравнения только во внутриутробной группе регистрировался более высокий уровень САД по сравнению с детской группой (150,2 [147,1;164,1] против 140,0 [128,7;148,7]; $p = 0,01$).

Затем мы выполнили сравнительный анализ распространенности поведенческих факторов риска в группах жителей блокадного Ленинграда в зависимости от периода перенесенного голода, результаты представлены в таблице № 14.

Таблица № 14 – сравнительный анализ поведенческих факторов риска среди жителей блокадного Ленинграда, потомки которых обследованы, в зависимости от периода, перенесенного голода

Комментарии	Детская группа, n = 40	Младенческая группа, n = 10	Внутриутробная группа, n = 8	p
Более 2/3 дохода тратится на еду, n (%)	13 (33,3%)	3 (33,3%)	2 (25,0%)	0,51

Ежедневное потребление свежих овощей и фруктов, n (%)	16 (42,1%)	5 (55,5%)	4 (50,0%)	0,35
Недостаточное потребление рыбы, n (%)	35 (92,1%)	10 (100,0%)	7 (87,5%)	0,88
Курение в настоящий момент, n (%)	1 (2,6%)	1 (11,1%)	0	NA
Никогда не курил, n (%)	32 (82,0%)	7 (77,8%)	7 (87,5%)	0,72
Не употребляет алкоголь, n (%)	6 (15,0%)	4 (40,0%)	0	0,63
Время ходьбы в день, минуты. Me [25;75]	80 [60;120]	60 [40;108]	90 [60;150]	0,59
Достаточная физическая активность, n (%)	19 (73,1%)	6 (75,0%)	5 (83,3%)	0,41
Чрезмерное нахождение в положении сидя, n (%)	0	0	0	NA
Средняя продолжительность сна, часы. Me [25;75]	7,0 [6,0;8,0]	8,0 [6,5;9,5]	8,0 [6,5;8,0]	0,36
Недостаточная продолжительность сна, n (%)	4 (10,5%)	2 (28,6%)	1 (14,3%)	0,34
Количество детей, n (%)	1 [1;2]	1 [1;2]	2 [1;2]	0,23
Семейное положение – никогда не был женат/замужем, n (%)	0	0	1 (12,5%)	NA

При сравнительном анализе поведенческих факторов риска жителей блокадного Ленинграда в зависимости от периода перенесенного голода статистически значимых различий не зарегистрировано.

Выполнен сравнительный анализ оценки состояния сосудистой стенки у жителей блокадного Ленинграда, потомки которых были обследованы, в зависимости от периода перенесенного голода. Результаты анализа представлены в таблице № 15.

Таблица № 15 – оценка состояния сосудистой стенки у жителей блокадного Ленинграда, потомки которых обследованы, в зависимости от периода, перенесенного голода

Параметр	Детская группа, n = 40	Младенческая группа, n = 10	Внутриутробная группа, n = 8	p
кфСРПВ слева, м/с. Ме [25;75]	10,2 [8,9;11,9]	10,4 [8,5;11,1]	11,2 [9,4;12,5]	0,93
кфСРПВ, м/с > 10 м/с, n (%)	20 (51,3%)	5 (55,6%)	5 (62,5%)	0,32
СЛСИ средний. Ме [25;75]	9,3 [8,2;10,0]	9,4 [9,3;9,8]	9,2 [8,5;9,8]	0,23
СЛСИ > 9, n (%)	14 (58,3%)	6 (85,7%)	3 (50,0%)	0,89
ЛПИ средний. Ме [25;75]	1,04 [1,01;1,12]	1,05 [1,01;1,09]	1,08 [1,07;1,12]	0,13
ЛПИ < 0,9, n (%)	2 (8,3%)	1 (14,3%)	0	NA
EVA, n (%)	0	0	0	NA
SUPERNOVA, n (%)	8 (20,5%)	4 (44,4%)	2 (25,0%)	0,23

Различий в состоянии сосудистой стенки не зарегистрировано в группах жителей блокадного Ленинграда в зависимости от периода перенесенного голода.

3.2 Кардиометаболические и сосудистые фенотипы у потомков жителей блокадного Ленинграда

3.2.1 Сравнительный анализ кардиометаболических и сосудистых фенотипов у потомков жителей блокадного Ленинграда в зависимости от пола

Средний возраст потомков жителей блокадного Ленинграда мужского пола составил 50,0 [29,0-54,0], а женского пола – 50,0 [41,5-55,0] лет без гендерных различий (p=0,28). В группе потомков мужского пола ИМТ составил 26,5 [23,9-29,3] кг/м², а женского пола – 25,2 [22,3-31,5] кг/м² (p=0,82). Среди мужчин и женщин выполнена оценка распространенности кардиометаболических факторов риска, результаты представлены в таблице № 16.

Таблица № 16 – распространенность кардиометаболических факторов риска у потомков жителей блокадного Ленинграда в зависимости от пола

Параметр	Все, n = 76	Мужчины, n = 33	Женщины, n = 43	P
Вес при рождении, гр	3300 [3050; 3500]	3500 [3400;3500]	3200 [2950;3500]	0,06
ИМТ \geq 30 кг/м ² , n (%)	17 (22,4%)	5 (15,1%)	12 (27,9%)	0,17
ИМТ 25-30 кг/м ² , n (%)	30 (39,5%)	11 (33,3%)	19 (44,2%)	0,15
Окружность талии \geq 80 см у жен. И \geq 94 см у муж. N (%)	47 (61,8%)	20 (60,6%)	27 (62,8%)	0,43
Окружность талии, см	88,5 (76,7; 99,7)	95 [87;105]	82 [75;96]	NA
САД, мм рт. ст. Ме [25;75]	131,5 [120,4;139,2]	136,5 [128,5;143,5]	126,5 [115,5;134,0]	0,004
ДАД, мм рт. ст. Ме [25;75]	81,5 [75,8;89,2]	82,0 [77,5;93,0]	81,0 [73,2;86,5]	0,03
ЧСС, уд/мин. Ме [25;75]	73,7 [71,8;76,5]	72,6 [70,9;77,5]	74,4 [72,8;79,8]	0,58
АГ (АД \geq 140/90 мм рт. ст.**), n (%)	34 (44,7%)	18 (54,5%)	16 (37,2%)	0,02
Осведомлены о наличии АГ среди пациентов с повышенным уровнем АД, n (%)	39 (51,3%)	18 (54,5%)	21 (48,8%)	0,29
Прием АГТ среди пациентов с повышенным уровнем АД, n (%)	16 (47,1%)	7 (38,9%)	9 (56,2%)	0,80
Достижение АД менее 140/90 мм рт. ст. среди пациентов с АГТ, n (%)	7 (43,8%)	3 (42,9%)	4 (44,4%)	0,58
Достижение АД менее 130/80 мм рт. ст. среди пациентов с АГТ, n (%)	4 (25,0%)	1 (14,3%)	3 (33,3%)	0,14
Общий холестерин, ммоль/л. Ме [25;75]	5,57 [4,67;6,46]	5,25 [4,52;6,33]	5,64 [5,06;6,48]	0,57

Общий холестерин>4,9 ммоль/л*, n (%)	57 (75,0%)	23 (69,7%)	34 (79,1%)	0,68
ЛПНП, ммоль/л. Ме [25;75]	3,45 [2,68;4,38]	3,19 [2,50;4,34]	3,68 [3,03;4,39]	0,41
ЛПНП>3,0 ммоль/л*, n (%)	54 (71,1%)	21 (63,6%)	33 (76,7%)	0,43
ЛПВП, ммоль/л. Ме [25;75]	1,45 [1,18;1,68]	1,28 [1,15;1,59]	1,49 [1,29;1,73]	0,02
ЛПВП у мужчин <1,0 и у женщин <1,2 ммоль/л*, n (%)	14 (18,4%)	6 (18,2%)	8 (18,6%)	0,68
Триглицериды, ммоль/л. Ме [25;75]	0,98 [0,69;1,48]	1,25 [0,76;1,71]	0,98 [0,69;1,33]	0,007
Триглицериды>1,7 ммоль/л*, n (%)	15 (19,7%)	11 (33,3%)	4 (9,3%)	0,003
Гиперхолестеринемия по результатам опроса, n (%)	20 (26,3%)	8 (24,2%)	12 (27,9%)	0,98
Прием гиполипидемической терапии, n (%)	3 (3,9%)	3 (9,0%)	0	NA
Глюкоза натощак, ммоль/л. Ме [25;75]	5,2 [4,8;5,6]	5,2 [4,9;5,6]	5,3 [4,8;5,6]	0,94
Гипергликемия натощак выше 5,6 ммоль/л***, n (%)	16 (21,1%)	9 (27,3%)	7 (16,3%)	0,14
СД по результатам опроса, n (%)	7 (9,2%)	1 (3,0%)	6 (13,9%)	0,13
Прием сахароснижающих препаратов, n (%)	5 (6,6%)	0	5 (11,6%)	NA
Лептин, нг/мл. Ме [25;75]	13,98 [5,73;30,09]	5,73 [4,13;12,14]	28,19 [13,98;38,45]	0,0000 2
Адипонектин, мкг/мл. Ме [25;75]	11,63 [7,57;16,07]	9,19 [652;12,23]	14,85 [10,55;20,41]	0,0003
Альбумин/креатинин мочи, мг/ммоль. Ме [25;75]	0,56 [0,41; 0,91]	0,52 [0,32;0,71]	0,64 [0,42;1,04]	0,62
Повышение альбумин/креатинин мочи 3,4-34 мг/ммоль, n (%)	1 (1,3%)	1 (2,3%)	0	NA
Креатинин, мкмоль/л. Ме [25;75]	72,2 [65,1;83,0]	84,0 [77,3;94,0]	66,1 [63,0;71,3]	0,0000 2

СКФ, мл/мин/1,73. Ме [25;75]	94,0 [84,4;102,1]	95,9 [83,8;103,7]	93,8 [87,8;100,0]	0,33
Средний вес детей при рождении, гр	3275 [2950; 3500]	3500 [3500;3500]	3350 [3137;3657]	0,78

*- наличие гиполипидемической терапии, **- наличие антигипертензивной терапии.

У потомков жителей блокадного Ленинграда мужского пола значимо выше был уровень креатинина, триглицеридов, ЛПВП, САД и ДАД, выше распространенность гипертриглицеридемии, абдоминального ожирения, АГ по сравнению с женщинами. В группе потомков женского пола регистрировался значимо выше уровень лептина и адипонектина по сравнению с участниками мужского пола.

В таблице № 17 представлены результаты сравнительного анализа распространенности поведенческих факторов риска среди мужчин и женщин группы потомков жителей блокадного Ленинграда.

Таблица № 17 - распространенность поведенческих факторов риска у потомков жителей блокадного Ленинграда в зависимости от пола

Параметр	Все, n = 76	Мужчины, n = 33	Женщины, n = 43	P
Избыточное потребление соли, n (%)	24 (31,6%)	11 (33,3%)	13 (30,2%)	0,77
Избыточное потребление сладостей, n (%)	47 (61,8%)	24 (72,7%)	23 (53,5%)	0,12
Ежедневное потребление свежих овощей и фруктов, n (%)	26 (34,2%)	13 (39,4%)	13 (30,2%)	0,38
Недостаточное потребление рыбы, n (%)	44 (57,9%)	17 (51,5%)	27 (62,8%)	0,20
Ежедневное потребление красного мяса, n (%)	58 (76,3%)	24 (72,7%)	34 (79,1%)	0,55
Курение в настоящий момент, n (%)	18 (23,7%)	9 (27,3%)	9 (20,9%)	0,40
Никогда не курил, n (%)	35 (46,0%)	12 (36,4%)	23 (53,5%)	0,07

Курение в прошлом, n (%)	22 (28,9%)	11 (33,3%)	11 (25,6%)	0,38
Не употребляет алкоголь, n (%)	8 (10,5%)	3 (9,1%)	5 (11,6%)	0,49
Время ходьбы в день, минуты. Ме [25;75]	60 [40;90]	60 [55;120]	60 [40;112]	0,40
Чрезмерное нахождение в положении сидя, n (%)	19 (27,1%)	10 (31,2%)	9 (23,7%)	0,21
Средняя продолжительность сна, часы. Ме [25;75]	8,0 [7,0;8,0]	7,5 [7,0;8,0]	8,0 [7,0;8,0]	0,15
Недостаточная продолжительность сна, n (%)	1 (1,3%)	1 (2,3%)	0	NA
Высшее образование, n (%)	47 (61,8%)	17 (51,5%)	30 (69,8%)	0,10
Работает в настоящее время, n (%)	60 (79,0%)	24 (72,7%)	36 (83,7%)	0,17
Более 50% тратится на еду, n (%)	32 (42,1%)	14 (42,4%)	18 (41,9%)	0,57
Субъективно состояние здоровья лучше, чем у сверстников, n (%)	28 (36,8%)	17 (51,5%)	11 (25,6%)	0,01
Субъективно отличное состояние здоровья, n (%)	2 (2,6%)	1 (3,0%)	1 (2,3%)	0,92

Потомки жителей блокадного Ленинграда мужского пола в сравнении с потомками женского пола значимо чаще отмечали субъективно лучшее состояние здоровья, чем их сверстники.

Проведен сравнительный анализ состояния сосудистой стенки у потомков жителей блокадного Ленинграда мужского и женского пола, результаты представлены в таблице № 18.

Таблица № 18 - оценка состояния сосудистой стенки у потомков жителей блокадного Ленинграда в зависимости от пола

Параметр	Все, n = 76	Мужчины, n = 33	Женщины, n = 43	p
----------	-------------	-----------------	-----------------	---

кфСРПВ слева, м/с. Ме [25;75]	7,5 [6,5;8,3]	7,5 [6,4;8,1]	7,5 [6,5;8,7]	0,54
кфСРПВ слева > 10 м/с, n (%)	7 (9,2%)	1 (3,0%)	6 (14,0%)	0,16
СЛСИ справа. Ме [25;75]	7,0 [6,4;7,7]	7,1 [6,3;7,7]	6,9 [6,2;7,7]	0,13
СЛСИ слева. Ме [25;75]	7,0 [6,4;7,7]	7,1 [6,4;7,7]	7,0 [6,3;7,5]	0,16
СЛСИ средний. Ме [25;75]	7,1 [6,3;7,7]	7,1 [6,4;7,6]	6,9 [6,3;7,6]	0,14
СЛСИ > 9, n (%)	3 (4,0%)	2 (6,2%)	1 (2,3%)	0,33
ЛПИ справа. Ме [25;75]	1,09 [1,04;1,14]	1,10 [1,06;1,16]	1,07 [1,01;1,13]	0,01
ЛПИ слева. Ме [25;75]	1,10 [1,02;1,15]	1,10 [1,07;1,15]	1,08 [1,00;1,15]	0,04
ЛПИ средний. Ме [25;75]	1,09 [1,03;1,13]	1,11 [1,07;1,14]	1,06 [1,00;1,13]	0,01
ЛПИ < 0,9, n (%)	2 (2,67%)	0	2 (4,6%)	NA

Среди мужчин регистрировался значительно более высокий уровень ЛПИ на обеих конечностях чем среди женщин группы потомков жителей блокадного Ленинграда.

Проведен сравнительный анализ распространенности фенотипов сосудистого старения между потомками жителей блокадного Ленинграда мужского и женского пола, результаты представлены в таблице № 19.

Таблица № 19 - сравнительный анализ распространенности фенотипов сосудистого старения (согласно методу аппланационной тонометрии) у потомков жителей блокадного Ленинграда в зависимости от пола, возраста, уровня артериального давления

Возрастная группа	Мужчины, n = 33				Женщины, n = 43				p
	Всего, n (%)	EVA	NVA	SUPER NOVA	Всего, n (%)	EVA	NVA	SUPER NOVA	
18-29 лет	9 (27,3%)	0	7 (77,8%)	2 (22,2%)	3 (7,0%)	0	3 (100,0%)	0	0,42
30-39 лет	3 (9,1%)	0	3 (100,0%)	0	6 (14,0%)	0	5 (83,3%)	1 (16,7%)	0,52

40-49 лет	3 (9,1%)	0	2 (66,7 %)	1 (33,3%)	9 (20,9 %)	0	7 (77,8%)	2 (22,2%)	0,73
50-59 лет	17 (51,5%)	0	16 (94,1 %)	1 (5,9%)	24 (55,8 %)	1 (4,2%)	18 (75,0%)	5 (20,8%)	0,40
60-63 лет	1 (3,0%)	0	1 (100,0 %)	0	1 (2,3%)	0	1 (100,0%)	0	NA
Все возраста	33 (100%)	0	29 (87,9 %)	4 (12,1%)	43 (100,0 %)	1 (2,3%)	34 (79,1%)	8 (18,6%)	0,65

При сравнительном анализе распространенности фенотипов сосудистого старения среди мужчин и женщин группы потомков жителей блокадного Ленинграда различий не зарегистрировано.

3.2.2 Сравнительный анализ кардиометаболических и сосудистых фенотипов у потомков жителей блокадного Ленинграда в зависимости от периода воздействия голода на ранних этапах развития предков

В зависимости от периода перенесенного голода предками, их потомки (дети и внуки) были разделены на 3 группы: потомки детской группы (предки, родившиеся до 01.01.1941г), потомки младенческой группы (предки, родившиеся 01.01.1941-31.10.1941гг), потомки внутриутробной группы (предки, родившиеся 01.11.1941-27.01.1943гг). Выполнен сравнительный анализ кардиометаболических факторов риска в 3 группах, результаты представлены в таблице № 20.

Таблица № 20 - сравнительный анализ кардиометаболических факторов риска у потомков жителей блокадного Ленинграда в зависимости от периода перенесенного голода предков

Комментарии	Потомки детской группы, n = 58	Потомки младенческой группы, n = 11	Потомки внутриутробной группы, n = 12	p
Возраст, лет. Me [25;75]	50,0 [30,2;55,0]	50,5 [42,5;53,8]	39,0 [25,8;45,5]	0,17
Мужской пол, n (%)	28 (48,3%)	4 (28,6%)	4 (33,3%)	0,20

Вес при рождении, гр	3450 [3000;3500]	3500 [2950;3562]	3150 [2900;3200]	0,19
ИМТ, кг/м ² . Ме [25;75]	26,4 [23,4;30,8]	23,7 [22,2;27,6]	22,3 [20,1;25,6]	0,02
ИМТ 25-29,9 кг/м ² , n (%)	20 (34,5%)	6 (42,9%)	6 (50,0%)	0,28
ИМТ≥30 кг/м ² , n (%)	16 (27,6%)	1 (7,1%)	2 (16,7%)	0,20
Окружность талии≥80 см у жен. и ≥94 см у муж. n (%)	38 (65,5%)	8 (57,1%)	3 (25,0%)	0,01
САД, мм рт. ст.. Ме [25;75]	131,7 [121,6;142,7]	122,2 [113,9;131,0]	130,0 [119,0;135,7]	0,11
ДАД, мм рт. ст.. Ме [25;75]	81,5 [73,5;89,7]	79,2 [74,5;85,0]	79,5 [73,2;83,0]	0,35
АГ (АД ≥140/90 мм рт. ст.**), n (%)	28 (48,3%)	4 (28,6%)	2 (16,7%)	0,02
Общий холестерин, ммоль/л. Ме [25;75]	5,62 [4,71;6,34]	5,55 [4,53;6,43]	4,65 [3,84;5,24]	0,07
Общий холестерин>4,9 ммоль/л*, n (%)	42 (72,4%)	11 (78,6%)	5 (41,7%)	0,09
ЛПНП, ммоль/л. Ме [25;75]	3,46 [2,72;4,33]	3,55 [2,69;4,54]	2,48 [2,12;3,18]	0,09
ЛПНП>3,0 ммоль/л*, n (%)	39 (67,2%)	11 (78,6%)	5 (41,7%)	0,22
ЛПВП у мужчин <1,0 и у женщин <1,2 ммоль/л*, n (%)	12 (20,7%)	2 (14,3%)	0	NA
Триглицериды, ммоль/л. Ме [25;75]	1,02 [0,72;1,53]	0,86 [0,70;1,03]	0,76 [0,46;0,95]	0,02
Триглицериды>1,7 ммоль/л*, n (%)	12 (20,7%)	3 (21,4%)	0	NA
Гиперхолестеринемия по результатам опроса, n (%)	12 (20,7%)	5 (35,7%)	3 (25,0%)	0,49
Прием препаратов для снижения холестерина, n (%)	2 (3,4%)	1 (7,1%)	0	NA
Глюкоза натощак, ммоль/л. Ме [25;75]	5,11 [4,82;5,59]	5,36 [5,01;5,84]	4,94 [4,62;5,50]	0,67
Гипергликемия натощак выше или равно 5,6 ммоль/л без СД, n (%)	11 (19,0%)	3 (21,4%)	2 (16,7%)	0,93
СД по результатам опроса, n (%)	4 (6,9%)	2 (14,3%)	1 (8,3%)	0,65
Прием сахароснижающих препаратов, n (%)	3 (21,4%)	0	1 (33,3%)	NA
Креатинин, мкмоль/л. Ме [25;75]	73,10 [64,98;83,00]	70,85 [65,22;74,22]	69,40 [67,45;79,20]	0,32
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73. Ме [25;75]	97,44 [85,20;103,65]	92,24 [88,51;100,35]	95,36 [89,66;108,86]	0,43

Лептин, нг/мл. Ме [25;75]	15,74 [5,54;32,78]	12,58 [11,78;21,76]	7,07 [4,05;25,82]	0,31
Адипонектин, мкг/мл. Ме [25;75]	12,4 [7,5;16,1]	10,6 [8,6;18,8]	12,1 [11,0;17,3]	0,29
Альбумин/креатинин мочи, мг/ммоль. Ме [25;75]	0,62 [0,41;0,93]	0,52 [0,41;0,90]	0,60 [0,44;0,74]	0,46
Повышение альбумин/креатинин мочи 3,4-34 мг/ммоль, n (%)	1 (1,72%)	0	0	NA

У потомков жителей блокадного Ленинграда, которые пережили голод во внутриутробный период развития, значительно реже регистрировалось абдоминальное ожирение, ниже уровень триглицеридов и меньше распространенность АГ, в то время как у респондентов, чьи предки пережили голод в детском возрасте регистрировалась самая высокая распространенность данных фенотипов. При попарном сравнении значимо выше только распространенность абдоминального ожирения у потомков детской группы, по сравнению с потомками внутриутробной группы (38 (65,5%) против 3 (25,0%); $p=0,04$).

Выполнен сравнительный анализ распространенности поведенческих факторов риска в группах потомков жителей блокадного Ленинграда в зависимости от периода воздействия голода на раннем этапе развития предков, результаты отражены в таблице № 21.

Таблица № 21 - распространенность поведенческих факторов риска у потомков жителей блокадного Ленинграда в зависимости от периода перенесенного голода предков

Комментарии	Потомки детской группы, n = 58	Потомки младенческой группы, n = 11	Потомки внутриутробной группы, n = 12	p
Более 50% дохода тратится на еду, n (%)	22 (37,9%)	5 (35,7%)	7 (58,3%)	0,27
Избыточное потребление соли, n (%)	18 (31,0%)	5 (35,7%)	3 (25,0%)	0,81
Избыточное потребление сладостей, n (%)	38 (65,5%)	9 (64,3%)	8 (66,7%)	0,97

Ежедневное потребление свежих овощей и фруктов, n (%)	19 (32,8%)	6 (42,9%)	4 (33,3%)	0,78
Недостаточное потребление рыбы, n (%)	35 (60,3%)	8 (57,1%)	5 (41,7%)	0,26
Курение в настоящий момент, n (%)	15 (25,9%)	3 (21,4%)	0	NA
Никогда не курил, n (%)	26 (44,8%)	5 (35,7%)	11 (91,7%)	0,02
Не употребляет алкоголь, n (%)	6 (10,3%)	1 (9,1%)	1 (8,3%)	0,52
Ежедневное потребление алкоголя, n (%)	0	0	0	NA
Время ходьбы в день, минуты. Me [25;75]	60 [40;120]	60 [40;90]	60 [60;85]	0,61
Чрезмерное нахождение в положении сидя, n (%)	18 (33,3%)	0	3 (30,0%)	NA
Средняя продолжительность сна, часы. Me [25;75]	1 (1,72%)	0	0	NA
Недостаточная продолжительность сна, n (%)	8,0 [7,0;8,0]	7,5 [7,0;8,0]	8,0 [7,7;9,0]	0,14

Потомки жителей блокадного Ленинграда, чьи предки пережили голод во внутриутробном периоде, чаще никогда не курили по сравнению с остальными участниками. При попарном сравнении чаще никогда не курили респонденты потомков внутриутробной группы по сравнению с участниками потомков детской группы (11 (91,7%) против 26 (44,8%); $p=0,02$) и потомки предков, переживших голод младенческом возрасте, по сравнению с потомками, чьи родители голодали во внутриутробном периоде (11 (91,7%) против 5 (35,7%); $p=0,01$).

Проведен сравнительный анализ состояния сосудистой стенки у потомков жителей блокадного Ленинграда среди потомков жителей блокадного Ленинграда в зависимости от периода воздействия голода на раннем этапе развития предков, результаты отражены в таблице № 22.

Таблица № 22 - оценка состояния сосудистой стенки у жителей блокадного Ленинграда в зависимости от периода голода предков

Параметр	Потомки детской группы, n = 58	Потомки младенческой группы, n = 11	Потомки внутриутробной группы, n = 12	p
кфСРПВ, м/с. Me [25;75]	7,4 [6,5;8,3]	7,0 [6,4;8,2]	6,6 [5,8;7,5]	0,26

кфСРПВ, м/с > 10 м/с, n (%)	5 (8,6%)	1 (7,1%)	1 (8,3%)	0,93
СЛСИ средний. Ме [25;75]	6,8 [6,1;7,7]	7,3 [6,5;7,6]	6,4 [6,2;6,9]	0,60
СЛСИ > 9, n (%)	3 (5.26%)	0	0	NA
ЛПИ средний. Ме [25;75]	1,10 [1,04;1,14]	1,08 [1,04;1,12]	1,06 [1,03;1,12]	0,37
ЛПИ < 0,9, n (%)	1 (1,75%)	1 (7,14%)	0	NA
EVA, n (%)	1 (1,72%)	1 (7,14%)	0	NA
SUPERNOVA, n (%)	13 (22,4%)	4 (28,6%)	4 (33,3%)	0,39

При сравнительном анализе состояния сосудистой стенки и распространенности фенотипов сосудистого старения среди потомков жителей блокадного Ленинграда в зависимости от периода голодания предков различий не зарегистрировано.

3.2.3 Сравнительный анализ кардиометаболических факторов риска у потомков жителей блокадного Ленинграда и контрольной группы

Средний возраст потомков жителей блокадного Ленинграда составил 50,0 [36,7-55,0] лет, контрольной группы 51,0 [37,5-55,0] лет ($p=0,44$). Распространенность 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 ($p=0,46$). Среди участников выполнена оценка распространенности кардиометаболических факторов риска по сравнению с группой контроля, результаты представлены в таблице № 23.

Таблица № 23 - распространенность кардиометаболических факторов риска у потомков жителей блокадного Ленинграда и контролей

Параметр	Потомки ЖБЛ n=76	Контрольная популяция n=175	P
ИМТ \geq 30 кг/м ² , n (%)	17 (22,4%)	33 (18,9%)	0,42
ИМТ 25-30 кг/м ² , n (%)	30 (39,5%)	62 (35,4%)	0,35
Окружность талии \geq 80 см у жен. и \geq 94 см у муж. n (%)	47 (61,8%)	93 (53,1%)	0,09
САД, мм рт. ст. Ме [25;75]	131,5 [120,4;139,2]	129,5 [120,0;140,0]	0,47
ДАД, мм рт. ст. Ме [25;75]	81,5 [75,8;89,2]	80,0 [72,5;86,0]	0,13
ЧСС, уд/мин. Ме [25;75]	73,7 [71,8;76,5]	74,9 [72,5;78,3]	0,35
АГ (АД \geq 140/90 мм рт. ст.**), n (%)	34 (44,7%)	66 (37,7%)	0,26
Осведомлены о наличии АГ среди пациентов с повышенным уровнем АД, n (%)	39 (51,3%)	72 (41,1%)	0,11
Прием АГТ среди пациентов с повышенным уровнем АД, n (%)	16 (47,1%)	33 (50,0%)	0,78
Достижение АД менее 140/90 мм рт. ст. среди пациентов с АГТ, n (%)	7 (43,8%)	17 (51,5%)	0,80
Достижение АД менее 130/80 мм рт. ст. среди пациентов с АГТ, n (%)	4 (25,0%)	5 (15,2%)	0,09
Общий холестерин, ммоль/л. Ме [25;75]	5,57 [4,67;6,46]	5,39 [4,70;6,20]	0,49
Общий холестерин $>$ 4,9 ммоль/л*, n (%)	57 (75%)	119 (68%)	0,20
ЛПНП, ммоль/л. Ме [25;75]	3,45 [2,68;4,38]	3,48 [2,85;4,17]	0,86

ЛПНП>3,0 ммоль/л*, n (%)	54 (71,1%)	120 (68,6%)	0,62
ЛПВП, ммоль/л. Ме [25;75]	1,45 [1,18;1,68]	1,31 [1,10;1,54]	0,009
ЛПВП у мужчин <1,0 и у женщин <1,2 ммоль/л*, n (%)	14 (18,4%)	46 (26,4%)	0,14
Триглицериды, ммоль/л. Ме [25;75]	0,98 [0,69;1,48]	1,19 [0,82;1,60]	0,44
Триглицериды>1,7 ммоль/л*, n (%)	15 (19,7%)	40 (23,0%)	0,54
Гиперхолестеринемия по результатам опроса, n (%)	20 (26,3%)	42 (24,0%)	0,63
Прием гиполипидемической терапии, n (%)	3 (3,9%)	2 (1,1%)	0,17
Глюкоза натощак, ммоль/л. Ме [25;75]	5,19 [4,81;5,58]	5,05 [4,62;5,52]	0,12
Гипергликемия натощак выше 5,6 ммоль/л***, n (%)	16 (21,1%)	35 (20,1%)	0,89
СД по результатам опроса, n (%)	7 (9,2%)	2 (1,2%)	0,007
Сахароснижающая терапия, n (%)	5 (6,6%)	2 (1,1%)	0,02
Лептин, нг/мл. Ме [25;75]	13,98 [5,73;30,09]	10,75 [4,87;23,55]	0,003
Адипонектин, мкг/мл. Ме [25;75]	11,63 [7,57;16,07]	9,11 [5,65;14,42]	0,25
Креатинин, мкмоль/л. Ме [25;75]	72,2 [65,1;83,0]	65,0 [59,5;72,0]	<0,0001
СКФ, мл/мин/1,73м ² . Ме [25;75]	94,0 [84,4;102,1]	102,5 [96,6;110,7]	<0,0001

*- наличие гиполипидемической терапии, **- наличие антигипертензивной терапии.

У потомков жителей блокадного Ленинграда значимо выше был уровень креатинина, ниже значения СКФ, которые оставались значимыми после поправки Бонферрони. Также важно отметить, что регистрировался номинально выше

уровень ЛПВП, лептина, распространенность СД со слов участников и прием сахароснижающих препаратов.

В таблице № 24 представлены результаты сравнительного анализа распространенности поведенческих факторов риска у потомков жителей блокадного Ленинграда по сравнению с контрольной группой.

Таблица № 24 - распространенность поведенческих факторов риска у потомков жителей блокадного Ленинграда и контролей

Параметр	Потомки ЖБЛ n=76	Контрольная популяция n=175	P
Избыточное потребление соли, n (%)	24 (31,6%)	87 (50,6%)	0,006
Избыточное потребление сладостей, n (%)	47 (61,8%)	108 (63,9%)	0,75
Ежедневное потребление свежих овощей и фруктов, n (%)	26 (34,2%)	59 (33,7%)	0,97
Недостаточное потребление рыбы, n (%)	44 (57,9%)	46 (26,3%)	p<0,0001
Ежедневное потребление мяса, n (%)	58 (76,3%)	88 (50,3%)	0,0002
Курение в настоящий момент, n (%)	18 (23,7%)	34 (19,4%)	0,43
Никогда не курил, n (%)	35 (46,0%)	102 (58,3%)	0,06
Курение в прошлом, n (%)	22 (28,9%)	39 (22,3%)	0,26
Не употребляет алкоголь, n (%)	8 (10,5%)	19 (10,8%)	0,98
Время ходьбы в день, минуты. Ме [25;75]	60 [40;90]	60 [30;113]	0,89
Чрезмерное нахождение в положении сидя, n (%)	19 (27,1%)	31 (22,6%)	0,47
Средняя продолжительность сна, часы. Ме [25;75]	8 [7;8]	7 [7;8]	0,08
Недостаточная продолжительность сна, n (%)	1 (1,3%)	8 (4,7%)	0,21
Высшее образование, n (%)	47 (61,8%)	109 (62,6%)	0,90
Работает в настоящее время, n (%)	60 (78,9%)	149 (85,6%)	0,18
Более 50% тратится на еду, n (%)	32 (42,1%)	83 (48,0%)	0,39

У участников, чьи родители претерпевали голод на ранних этапах развития, значимо чаще наблюдалось недостаточное потребление рыбы и чрезмерное потребление красного мяса, также реже - избыточное потребление соли по сравнению с контрольной группой.

Для дальнейшего исследования группа потомков жителей блокадного Ленинграда была разделена на участников первого (детей) и второго (внуков) поколения, результаты представлены в таблице № 25.

Таблица № 25 - половозрастные характеристики потомков первого и второго поколения и контролей

Параметр	Дети ЖБЛ n=54	Контрольная группа для детей n=96	p	Внуки ЖБЛ n=22	Контрольная группа для внуков n=34	p
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

Статистически значимых различий возраста и ИМТ не зарегистрировано как в первом, так и во втором поколении потомков мужского и женского пола жителей блокадного Ленинграда и сопоставимых контролей.

Были проанализированы фенотипические данные внутри каждого поколения независимо, корректируя модель по возрасту, ИМТ, полу. Результаты сравнительного анализа распространенности кардиометаболических факторов риска представлены в таблице № 26.

Таблица № 26 - распространенность кардиометаболических факторов риска первого и второго поколения потомков жителей блокадного Ленинграда по сравнению с сопоставимыми контролями

	Первое поколение потомков	p	Второе поколение потомков	p
--	---------------------------	---	---------------------------	---

Параметр	Дети ЖБЛ n=54	Контрольная группа для детей n=127		Внуки ЖБЛ n=22	Контрольная группа для внуков n=48	
ИМТ \geq 30 кг/м ² , n (%)	16 (29,6%)	29 (22,8%)	0,3 2	1 (4,5%)	4 (8,3%)	0,57
ИМТ 25-30 кг/м ² , n (%)	17 (31,5%)	35 (27,6%)	0,5 4	13 (61,9%)	27 (56,2%)	0,90
Окружность талии \geq 80 см у жен. и \geq 94 см у муж. n (%)	41 (75,9%)	86 (67,7%)	0,2 4	6 (27,3%)	7 (14,6%)	0,07
САД, мм рт. ст. Ме [25;75]	131,8 [122,4;146,1]	132,0 [123,8;140,5]	0,8 5	130,0 [116,0;136,3]	120,0 [110,0;126,3]	0,08
ДАД, мм рт. ст. Ме [25;75]	84,3 [77,6;90,5]	82,5 [77,0;88,3]	0,2 7	76,8 [70,1;82,8]	72,5 [67,6;80,0]	0,18
АГ (АД \geq 140/90 мм рт. ст. **), n (%)	29 (53,7%)	58 (45,7%)	0,3 1	5 (22,7%)	8 (16,7%)	0,42
Прием АГТ среди пациентов с повышенным уровнем АД, n (%)	16 (55,2%)	31 (53,5%)	0,9 9	0	2 (0,3%)	NA
Глюкоза натощак, ммоль/л. Ме [25;75]	5,29 [4,97;5,61]	5,12 [4,82;5,58]	0,4 3	4,96 [4,55;5,30]	4,64 [4,35;5,36]	0,08
Гипергликемия натощак выше 5,6 ммоль/л***, n (%)	13 (24,1%)	30 (23,8%)	0,9 3	3 (13,6%)	5 (10,4%)	0,60
СД по результатам опроса, n (%)	6 (11,1%)	2 (1,6%)	0,0 2	1 (0,05%)	0	NA
Прием сахароснижающих препаратов, n (%)	4 (7,4%)	2 (1,6%)	0,0 6	1 (4,5%)	0	NA
ЛПВП, ммоль/л. Ме [25;75]	1,44 [1,15;1,68]	1,29 [1,10;1,53]	0,0 3	1,46 [1,32;1,67]	1,35 [1,15;1,58]	0,13
ЛПВП у муж <1,0 и у жен <1,2 ммоль/л*, n (%)	13 (24,1%)	38 (30,2%)	0,3 2	1 (4,5%)	8 (16,7%)	0,20
Лептин, нг/мл. Ме [25;75]	20,31 [8,30;33,36]	13,14 [6,62;25,47]	0,0 3	9,32 [4,06;17,88]	5,79 [3,04;10,71]	0,05
Адипонектин, мкг/мл. Ме [25;75]	11.59 [7.54;15.64]	10.38 [5.47;15.82]	0,4 5	12.11 [9.96;16.66]	8.38 [6.07;11.31]	0,37
Креатинин, мкмоль/л. Ме [25;75]	71,8 [65,4;81,7]	64,0 [59,0;70,5]	p<0 ,00 01	76,1 [64,7;88,7]	69,0 [60,0;75,0]	0,00 04
СКФ, мл/мин/1,73м ² . Ме [25;75]	91,39 [81,69;98,67]	99,23 [94,17;103,59]	p<0 ,00 01	112,63 [95,04;117,0 6]	120,71 [113,10;122,7 7]	0,00 05

*- наличие гиполипидемической терапии, **- наличие антигипертензивной терапии.

Различия уровня креатинина и СКФ у потомков по сравнению с контролями оставались значимыми в обоих поколениях. У значительной части потомков жителей блокадного Ленинграда СКФ регистрировалась в диапазоне 90-60 мл/мин/1,73, в отличие от участников группы контроля, у большинства из которых СКФ выше 90 мл/мин/1,73. Результаты представлены на рисунке № 4.

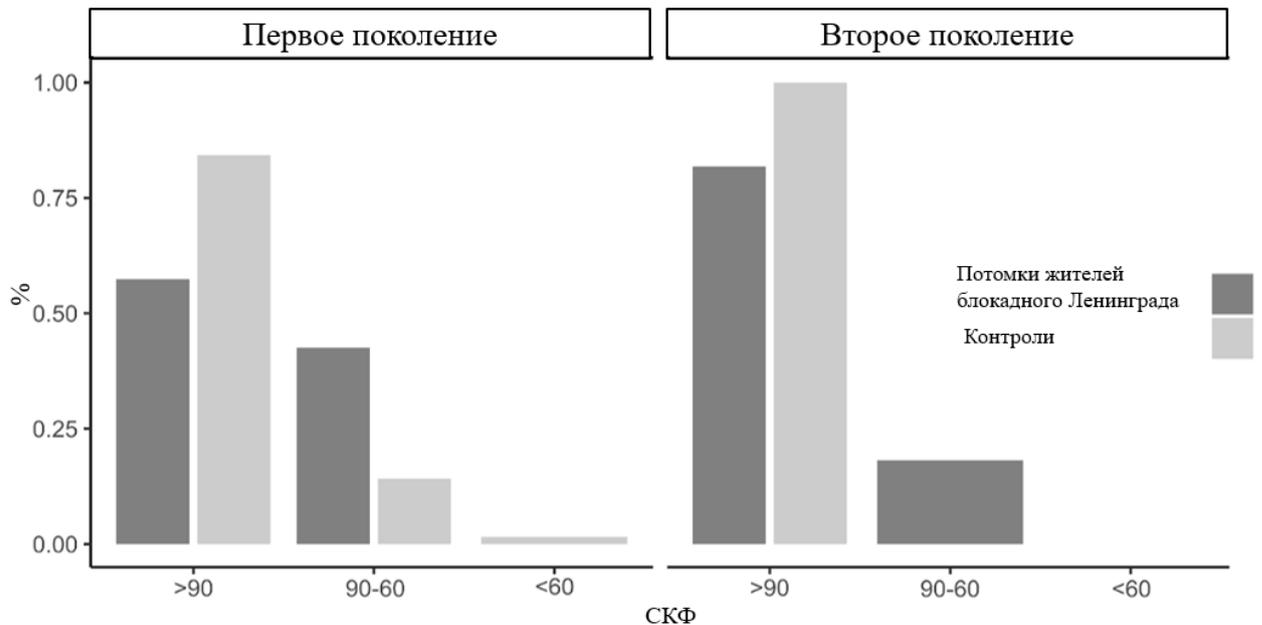


Рисунок № 4 - Распределение скорости клубочковой фильтрации в группе первого и второго поколения потомков жителей блокадного Ленинграда и контролей

Вне зависимости от поколения среди потомков жителей блокадного Ленинграда зарегистрирован более высокий уровень лептина по сравнению с контрольной группой. Более высокий уровень ЛПВП зарегистрированы только у потомков первого поколения по сравнению с участниками контрольной группы. Кроме того, более высокая распространенность СД по результатам опроса отмечалась среди первого поколения потомков жителей блокадного Ленинграда, однако это составило небольшое количество случаев: только у 6 потомков по сравнению с 1 контрольным субъектом. Было установлено, что ни уровень АД ($p=0,73$), ни наличие СД ($p=0,55$) не оказывали значимого влияния на СКФ.

Был выполнен сравнительный анализ распространенности поведенческих факторов риска среди потомков жителей блокадного Ленинграда и участников контрольной группы, результаты представлены в таблице № 27.

Таблица № 27 - распространенность поведенческих факторов риска первого и второго поколения у потомков жителей блокадного Ленинграда по сравнению с сопоставимыми контролями

Параметр	Первое поколение потомков		р	Второе поколение потомков		р
	Дети ЖБЛ n=54	Контрольная группа для детей n=127		Внуки ЖБЛ n=22	Контрольная группа для внуков n=48	
Избыточное потребление соли, n (%)	18 (33,3%)	62 (49,2%)	0,04	6 (27,3%)	25 (54,4%)	0,04
Избыточное потребление сладостей, n (%)	32 (59,3%)	81 (66,4%)	0,33	15 (68,2%)	27 (57,4%)	0,39
Ежедневное потребление свежих овощей и фруктов, n (%)	18 (33,3%)	38 (29,9%)	0,72	8 (36,4%)	21 (43,7%)	0,58
Недостаточное потребление рыбы, n (%)	28 (51,9%)	31 (24,4%)	0,00 05	16 (72,7%)	15 (31,3%)	0,00 1
Ежедневное потребление мяса, n (%)	43 (79,6%)	62 (48,8%)	0,00 03	15 (68,2%)	26 (54,2%)	0,24
Курение в настоящий момент, n (%)	14 (25,9%)	28 (22,0%)	0,62	4 (18,2%)	6 (12,5%)	0,51
Никогда не курил, n (%)	22 (40,7%)	71 (55,9%)	0,07	13 (59,1%)	31 (64,6%)	0,66
Курение в прошлом, n (%)	17 (31,5%)	28 (22,0%)	0,22	5 (22,7%)	11 (22,9%)	0,98
Не употребляет алкоголь, n (%)	8 (14,8%)	14 (11,0%)	0,52	0	5 (10,4%)	NA
Время ходьбы в день, минуты. Ме [25;75]	60 [40;90]	60 [30;120]	0,43	60 [53;83]	60 [30;83]	0,60
Чрезмерное нахождение в положении сидя, n (%)	12 (24,0%)	21 (21,4%)	0,73	7 (35,0%)	10 (25,6%)	0,40
Средняя продолжительность сна, часы. Ме [25;75]	7,5 [7,0;8,0]	7,0 [6,5;8,0]	0,65	8,0 [7,0;9,0]	7,0 [7,0;8,0]	0,03
Недостаточная продолжительность сна, n (%)	1 (1,8%)	5 (4,1%)	0,50	0	3 (0,1%)	NA
Высшее образование, n (%)	36 (66,7%)	69 (54,8%)	0,14	11 (50,0%)	40 (83,3%)	0,00 5
Работает в настоящее время, n (%)	41 (75,9%)	106 (84,1%)	0,15	19 (86,4%)	43 (89,6%)	0,78

Более 50% тратится на еду, n (%)	26 (48,1%)	67 (53,6%)	0,57	6 (27,3%)	16 (33,3%)	0,63
----------------------------------	------------	------------	------	-----------	------------	------

Вне зависимости от поколения среди потомков жителей блокадного Ленинграда зарегистрирована меньшая распространенность избыточного потребления соли и недостаточное потребление рыбы по сравнению с группой контроля. Чрезмерное потребление красного мяса зарегистрировано только у потомков первого поколения по сравнению с контролями. Меньшая распространенность высшего образования и большая средняя продолжительность сна прослеживалась только в группе второго поколения потомков жителей блокадного Ленинграда по сравнению с контролями. Учитывая различия в пищевых привычках исследуемых групп, проведен сравнительный анализ затрачиваемой части дохода на еду. Результаты анализа представлены на рисунке № 5.

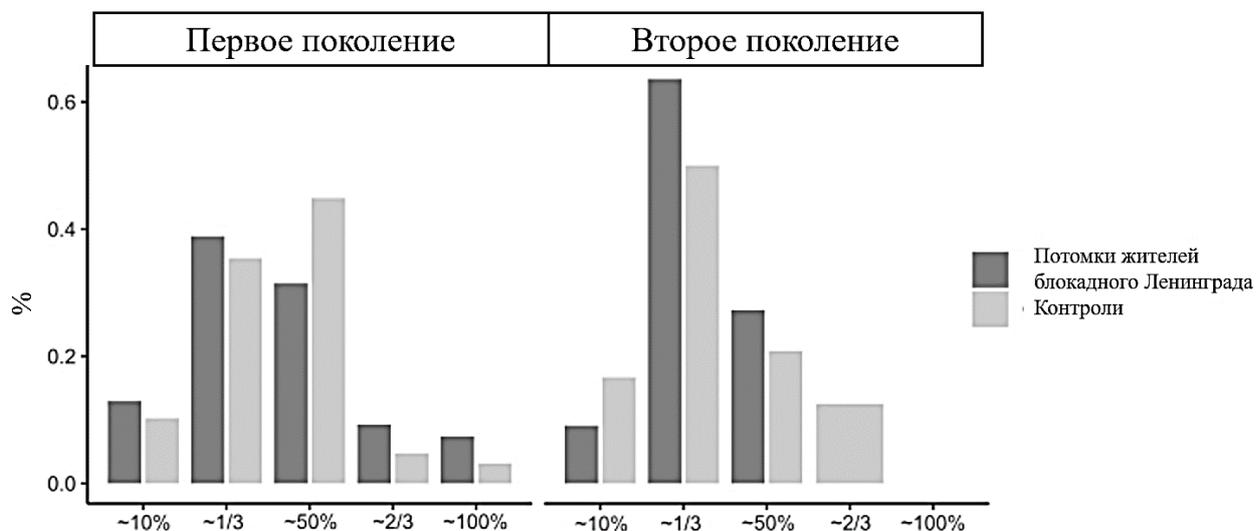
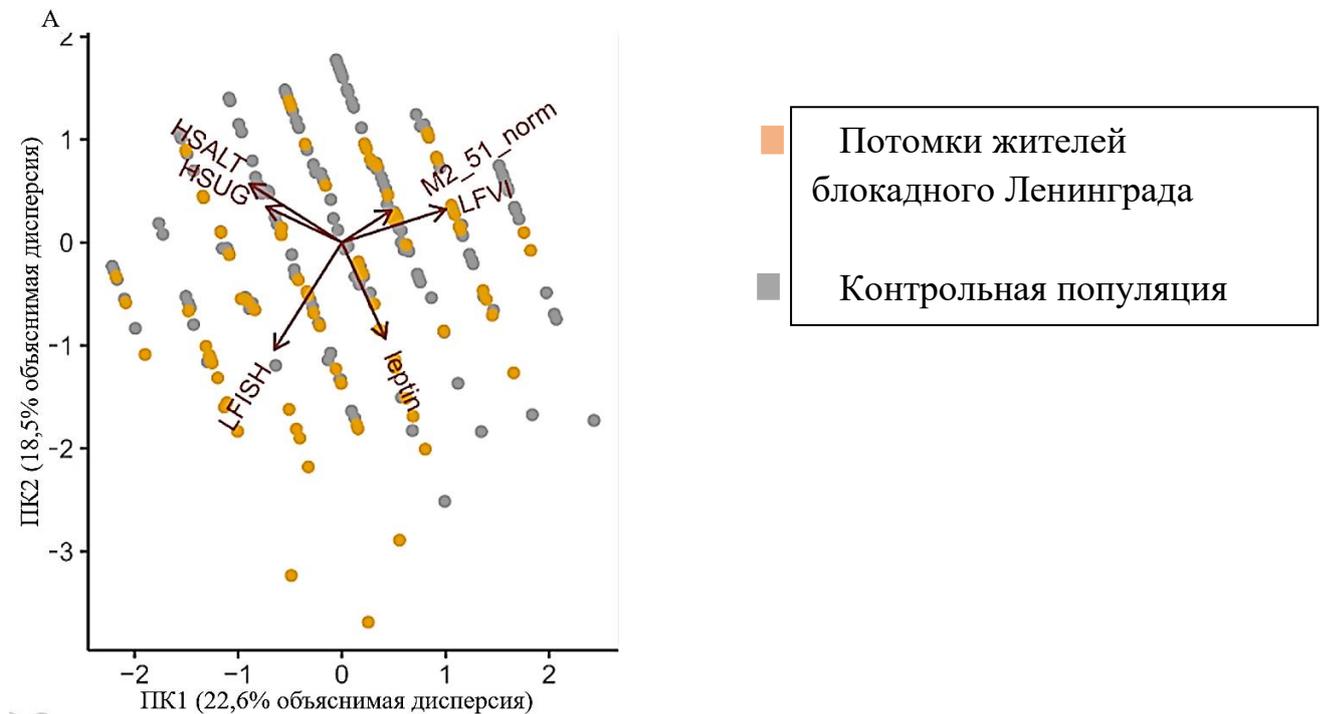


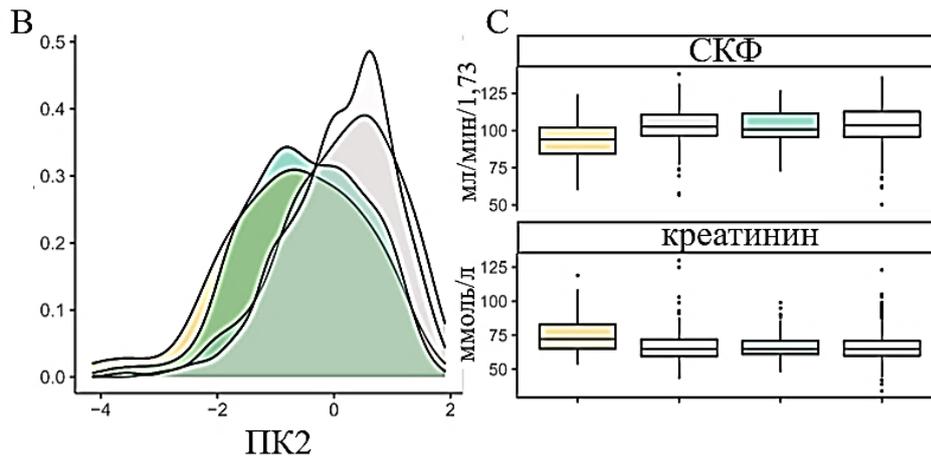
Рисунок № 5 - распределение части дохода, потраченной на продукты питания в группе первого и второго поколения потомков жителей блокадного Ленинграда и контролей

Различий в количестве средств, потраченных на продукты питания, не было зарегистрировано в группе первого и второго поколения потомков жителей блокадного Ленинграда по сравнению с группой контроля.

Также для каждого ПК выполнена логистическая регрессия с моделью, ранее использовавшейся для фенотипического анализа. Обнаружено, что ПК2 значительно отличался (метаанализ с двумя поколениями потомков: $p = 3,77 \times 10^{-9}$; бета = -1,06; бета se = 0,18); (Поколение 1: $p = 2,15 \times 10^{-6}$; бета=-1,00; бета se=0,211); (Поколение 2: $p = 5,29 \times 10^{-4}$; бета=-1,243; бета se=0,359).

Чтобы исключить, что особенности питания могут быть связаны с наблюдаемой разницей в уровнях креатинина, из контрольной популяции, которая не использовалась в предыдущих сравнениях, были отобраны люди, соответствующие полу, возрасту и распределению ПК2, полученному на основе анализа принципиальных компонент потребления пищи в когорте потомков жителей блокадного Ленинграда. При сравнении этой когорты с ранее отобранной контрольной когортой потомков жителей блокадного Ленинграда, мы не наблюдали существенных различий в креатинине и СКФ ($p=0,75$; $p=0,61$). Результаты анализа представлены на рисунке № 6.





- Потомки жителей блокадного Ленинграда
- Контрольная группа к потомкам жителей блокадного Ленинграда
- Новая группа контроля
- Общая популяция

Рисунок № 6 - схема потребления пищи. (А) Первые две ПК структуры потребления пищи и нагрузок; (В) Распределение ПК2 в разных когортах; (С)

Распределение СКФ и уровней креатинина в разных когортах

Примечания: ПК - принципиальные компоненты, HSUG – избыточное потребление сахара, HSALT - избыточное потребление соли, LFISH - недостаточное потребление рыбы, leptin - лептин, LFVI - достаточное потребление овощей и фруктов, M2_51_norm – избыточное употребление красного мяса.

3.2.4 Сравнительный анализ состояния сосудистой стенки у потомков жителей блокадного Ленинграда и контрольной группы

При построении статистических моделей для оценки состояния сосудистой стенки помимо возраста, ИМТ и пола, также учитывались уровень креатинина, СКФ и особенности пищевых привычек (избыточное потребление соли, недостаточное потребление рыбы, чрезмерное потребление красного мяса), результаты представлены в таблице № 28.

Таблица № 28 - оценка состояния сосудистой стенки у потомков жителей блокадного Ленинграда и контролей

Параметр	Потомки ЖБЛ, n=76	Контрольная группа, n=130	p
кфСРПВ слева, 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]	0,0002
СЛСИ слева. Ме [25;75]	7,0 [6,4;7,7]	7,6 [7,0;8,3]	0,0002
СЛСИ справа. Ме [25;75]	7,1 [6,3;7,7]	7,6 [6,9;8,4]	0,0004
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 слева. Ме [25;75]	1,10 [1,02;1,15]	1,09 [1,04;1,16]	0,63
ЛПИ справа. Ме [25;75]	1,09 [1,03;1,13]	1,07 [1,01;1,13]	0,61
ЛПИ < 0,9, n (%)	2 (2,67%)	2 (1,59%)	0,23

У потомков жителей блокадного Ленинграда по сравнению с контролями регистрируется значимо более низкий уровень СЛСИ.

При сравнении участников по гендерному признаку значимые различия наблюдались для СЛСИ независимо от возраста (Таблица № 29).

Таблица № 29 - 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 слева, 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%)	0,19

СЛСИ средний. Ме [25;75]	7,1 [6,4;7,7]	7,6 [6,8;8,7]	0,006	7,1 [6,2;8,2]	7,6 [7,0;8,1]	0,01
СЛСИ слева. Ме [25;75]	7,1 [6,4;7,7]	7,5 [6,9;8,7]	0,005	7,0 [6,4;7,6]	7,6 [7,0;8,0]	0,01
СЛСИ справа. Ме [25;75]	7,1 [6,3;7,7]	7,6 [6,8;8,8]	0,01	7,0 [6,3;7,8]	7,5 [6,9;8,2]	0,01
СЛСИ > 9, n (%)	2 (6,3%)	11 (20,0%)	0,24	1 (2,3%)	3 (4,1%)	0,53
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]	0,89
ЛПИ слева. Ме [25;75]	1,10 [1,07;1,15]	1,10 [1,06;1,17]	0,75	1,08 [1,00;1,15]	1,07 [1,03;1,16]	0,75
ЛПИ справа. Ме [25;75]	1,10 [1,06;1,16]	1,10 [1,01;1,15]	0,46	1,07 [1,01;1,13]	1,05 [1,00;1,13]	0,90
ЛПИ < 0,9, n (%)	0	1 (1,8%)	NA	2 (4,7%)	1 (1,4%)	0,17

Для дальнейшего анализа мужчины и женщины были разделены в зависимости от поколения. Результаты сравнительного анализа представлены в таблице № 30.

Таблица № 30 - оценка состояния сосудистой стенки у первого поколения потомков жителей блокадного Ленинграда и контролей в зависимости от пола

Параметр	Мужчины		P	Женщины		p
	F 1, n = 20	Контрольная группа, n = 34		F 1, n = 34	Контрольная группа, n = 62	
кфСРПВ слева, м/с. Ме [25;75]	8,1 [6,5;8,9]	8,7 [7,5;9,9]	0,13	7,8 [6,7;9,2]	7,6 [6,9;8,3]	0,36
кфСРПВ > 10 м/с, n (%)	1 (5,0%)	8 (23,5%)	0,29	6 (17,6%)	5 (8,1%)	0,23
СЛСИ средний. Ме [25;75]	7,6 [7,1;8,3]	8,6 [7,6;9,3]	0,02	7,2 [6,7;7,8]	7,7 [7,3;8,2]	0,03
СЛСИ слева. Ме [25;75]	7,6 [7,1;8,2]	8,5 [7,8;9,2]	0,01	7,3 [6,7;7,8]	7,8 [7,3;8,2]	0,02
СЛСИ справа. Ме [25;75]	7,6 [7,0;8,3]	8,5 [7,6;9,3]	0,04	7,1 [6,6;8,0]	7,7 [7,3;8,4]	0,04
СЛСИ > 9, n (%)	2 (10,5%)	11 (32,3%)	0,27	1 (3,0%)	3 (4,9%)	0,57

ЛПИ средний. Ме [25;75]	1,14 [1,10;1,16]	1,12 [1,05;1,14]	0,47	1,07 [1,03;1,13]	1,05 [1,01;1,15]	0,68
ЛПИ слева. Ме [25;75]	1,15 [1,10;1,16]	1,11 [1,08;1,18]	0,71	1,10 [1,01;1,15]	1,07 [1,03;1,16]	0,87
ЛПИ справа. Ме [25;75]	1,12 [1,10;1,17]	1,10 [1,02;1,16]	0,40	1,09 [1,02;1,12]	1,05 [1,00;1,13]	0,59
ЛПИ < 0.9, n (%)	0	1 (1,8%)	NA	1 (2.9%)	1 (1.7%)	0.57

У мужчин и женщин первого поколения потомков жителей блокадного Ленинграда значимо ниже регистрировался уровень среднего СЛСИ, а также СЛСИ справа и слева по сравнению с группой контроля.

Выполнен сравнительный анализ артериальной жесткости и ЛПИ также между вторым поколением потомков жителей блокадного Ленинграда и контрольной группой, результаты представлены в таблице № 31.

Таблица № 31 - оценка состояния сосудистой стенки у второго поколения потомков жителей блокадного Ленинграда и контролей в зависимости от пола

Параметр	Мужчины		P	Женщины		p
	F 2, n = 13	Контрольная группа, n = 21		F 2, n = 9	Контрольная группа, n = 13	
кфСРПВ слева, м/с. Ме [25;75]	6,6 [6,2;7,5]	7,2 [6,0;7,8]	0,28	6,5 [5,8;7,1]	6,4 [5,9;6,9]	0,44
СЛСИ средний. Ме [25;75]	6,4 [6,0;6,8]	6,7 [6,3;7,0]	0,19	6,2 [5,9;6,4]	6,7 [6,1;7,0]	0,23
СЛСИ слева. Ме [25;75]	6,4 [6,1;6,9]	6,6 [6,2;7,2]	0,20	6,2 [6,0;6,6]	6,7 [6,3;7,1]	0,21
СЛСИ справа. Ме [25;75]	6,4 [6,0;6,9]	6,7 [6,3;7,0]	0,18	6,2 [5,9;6,4]	6,7 [6,0;7,0]	0,26
ЛПИ средний. Ме [25;75]	1,07 [1,04;1,10]	1,08 [1,02;1,15]	0,34	0,98 [0,95;1,16]	1,07 [1,03;1,12]	0,24
ЛПИ слева. Ме [25;75]	1,07 [1,05;1,09]	1,09 [1,04;1,16]	0,15	0,99 [0,93;1,17]	1,08 [1,03;1,11]	0,33
ЛПИ справа. Ме [25;75]	1,08 [1,04;1,12]	1,06 [1,01;1,12]	0,81	0,98 [0,94;1,13]	1,06 [1,02;1,13]	0,17

При анализе данных потомков второго поколения не выявлено значимых различий по сравнению с контрольной группой, кроме того, не зарегистрировано значения кфСРПВ более 10 м/с, СЛСИ более 9 и ЛПИ менее 0,9.

При сравнительном анализе распространенности фенотипов сосудистого старения по результатам аппланационной тонометрии только у одного потомка жителей блокадного Ленинграда зарегистрирован фенотип EVA. Фенотип супернормального сосудистого старения значимо чаще регистрировался в группе потомков жителей блокадного Ленинграда в возрасте 40-49 лет по сравнению с контролями. Результаты сравнительного анализа представлены в таблице № 32.

Таблица № 32 - сравнительный анализ распространенности фенотипов сосудистого старения (согласно методу аппланационной тонометрии) у потомков жителей блокадного Ленинграда и контролей

Возрастная группа	Потомки ЖБЛ, n = 76				Контрольная группа, n = 130				p
	Всего, n (%)	EVA	NVA	SUPERNOVA	Всего, n (%)	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

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. При сравнительном анализе кардиометаболических и поведенческих факторов риска среди потомков жителей блокадного Ленинграда в зависимости от фенотипа сосудистого старения установлено, что в группе с фенотипом супернормального сосудистого старения по сравнению с группой с нормальным сосудистым старением регистрировался ниже уровень глюкозы (4,95 [4,69;5,26] ммоль/л против 5,31 [4,89;5,68]), вес детей при рождении (2940 [2775;3125] г против 3380 [3187;3512]), большинство участников тратят около 50% дохода на продукты питания (8 (66,7%) против 23 (36,5%)). Анализ группы участников с фенотипом преждевременного сосудистого старения не проводился ввиду недостаточного количества ($n = 1$).

3.3 Оценка взаимосвязи артериальной жесткости с выявленными значимыми различиями у потомков жителей блокадного Ленинграда

В сопоставимых по полу, ИМТ, возрасту, АД, СД и моделям питания группах только 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 контроля $p=0,7313$; второе поколение потомки $p=0,38960$; второе поколение контроля $p=0,1777$). Также в исследуемых группах значимой связи между кфСРПВ и СКФ, СЛСИ, кфСРПВ и лептином, ЛПВП не зарегистрировано.

3.4 Оценка трансгенерационных эффектов кардиометаболических изменений и сосудистого старения

Для оценки наследственности были подобраны 25 семей из популяционной выборки исследования ЭССЕ РФ. Были известны результаты обследования родителей и их потомков, но только первого поколения. Среди жителей блокадного Ленинграда были обследованы 58 семей, причем потомки как первого, так и второго поколения. Результаты представлены в таблице № 33.

Таблица № 33 - наследуемость фенотипических признаков

Параметр	Контрольная популяция ЭССЕ РФ (25 семей) Доля дисперсии наследуемости фенотипа	Потомки жителей блокадного Ленинграда (58 семей) Доля дисперсии наследуемости фенотипа
Рост	0,14	0,20
ИМТ	0,04	0,09
САД	0,05	0,15
ДАД	0,08	0,10
ЛПНП	0,24	0,14
ЛПВП	0,22	0,06
СКФ	0,05	0,14
СРПВ	0,17	0,26
СЛСИ	0,38	0,30

СКФ и ЛПВП имели различия в наследуемости, однако статистически значимых различий не выявлено.

ГЛАВА 4. Обсуждение результатов исследования

ССЗ продолжают оставаться ведущей причиной смерти в России и мире, несмотря на прогресс в профилактической медицине [195]. Актуальность настоящей работы обусловлена необходимостью детального понимания механизмов, лежащих в основе чрезпоколенческого наследования фенотипической изменчивости, с целью подтверждения провокационных и чрезвычайно важных эпидемиологических ассоциаций для формирования потенциальных терапевтических подходов. Согласно теории происхождения здоровья и болезней в процессе развития, за критическими периодами ранней жизни (включая эмбриональную стадию, детство и подростковый возраст), которые влияют на рост, метаболизм и нейрогенез, следуют более поздние условия, которые определяют риск метаболических заболеваний [64]. Прогресс современной медицины способствует увеличению продолжительности жизни, что приводит к росту доли стареющих людей в общей популяции. Учитывая, что возраст является немодифицируемым фактором риска ССЗ, это обуславливает высокую распространенность СД, ИМ, ОНМК в пожилом возрасте.

Жители блокадного Ленинграда представляют уникальную когорту населения России, позволяющую оценить долгосрочные эффекты влияния голода. Обследованная нами группа жителей блокадного Ленинграда характеризуется высокой распространенностью абдоминального ожирения (80,4%) по сравнению с популяционными данными в рамках проспективного когортного исследования «Стресс, старение и здоровье», где в возрастной группе 75-79 лет абдоминальное ожирение диагностировано у 36,4%, а старше 80 лет - 39,4% ($p < 0,001$) [2]. Большое внимание этой группе людей было уделено Хорошиной Лидией Павловной и ее коллегами. Авторами было продемонстрировано, что среди жителей блокадного Ленинграда, которые умерли в СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», достоверно чаще регистрировалось ожирение по сравнению с контрольной группой, особенно у женщин (4,7% против 15,0%, $T > 2$) [7].

Также в обследованной нами выборке жителей блокадного Ленинграда регистрируется меньшая распространенность дислипидемии (64,3%) и сопоставимая распространенность АГ (85,7%) по сравнению с популяционными данными. Согласно результатам части проспективного когортного исследования «Стресс, старение и здоровье», куда были включены жители России 75-79 лет и старше 80 лет, в возрастной группе 75-79 лет дислипидемия диагностирована у 89,8%, АГ у 79,5% участников [2]. Хорошиной Л.П. и соавторами было продемонстрировано, что у женщин, переживших блокаду Ленинграда до 11 лет, чаще диагностировалась АГ, приводящая к гипертрофии левого желудочка, по сравнению с группой контроля [201]. По данным амбулаторно-поликлинического регистра сердечно-сосудистых заболеваний (РЕКВАЗА) распространенность АГ составила 98,9%, ИБС 69,1% в популяции мужчин, средний возраст которых $63,1 \pm 13,4$ лет, и женщин, средний возраст которых $67,3 \pm 12,5$ лет. ИМ перенесли 11,4% респондентов, а ОНМК 9,5% участников [1]. В исследованной нами выборке жителей блокадного Ленинграда регистрируется сопоставимая распространенность ИМ (7,1%), ОНМК (7,1%) по сравнению с популяционными данными. Согласно результатам другого исследования перенесенный ИМ и ОНМК чаще фигурировали в диагнозе пациентов, переживших блокаду Ленинграда до 11 лет, по сравнению с группой контроля, которые не испытывали неблагоприятного воздействия голода в раннем периоде развития [201].

При сравнении с полученными нами данными обследованных жителей блокадного Ленинграда с популяционными результатами, регистрируется значимо более низкая распространенность СД (19,6% против 54,7%, $p < 0,001$) по сравнению с данными регистра СД 2017г жителей России старше 65 лет. Согласно федеральному регистру больных СД Российской Федерации, больше половины зарегистрированных пациентов (54,7%) с СД 2-го типа – люди старше 65 лет [213]. Хорошиной Л.П. и соавторами также отмечено, что среди жителей блокадного Ленинграда только женского пола по сравнению с контрольной группой чаще встречался СД. Кроме того отмечено увеличение частоты терминальной почечной недостаточности в группе жителей блокадного Ленинграда по сравнению с

контролями [11]. При гистологическом и морфометрическом изучении ткани почек жителей блокадного Ленинграда, умерших в возрасте от 63 до 77 лет, без клинических проявлений заболеваний почек, СД и АГ, была установлена медленно развивающаяся микроангиопатия на фоне возрастных изменений капиллярной сети клубочков [8]. В обследованной нами выборке жителей блокадного Ленинграда распространенность СКФ составила 8,9%, что значительно меньше по сравнению с данными исследования пожилых жителей Москвы – 89,7% ($p < 0,001$) (женщины в возрасте от 55 лет и мужчины в возрасте от 60 лет до 90 лет (средний возраст составил 72,3 лет)) [4]. Однако, согласно результатам исследования Stanner SA и соавторов недоедание во внутриутробный период и период младенчества не было связано с нарушениями углеводного обмена, дислипидемией, гипертонией или ССЗ в зрелом возрасте. Люди, подвергавшиеся недоеданию, имели признаки эндотелиальной дисфункции и более сильную связь ожирения с АД [159]. Состояние сосудистой стенки и сосудистый возраст у жителей блокадного Ленинграда в этих когортах не оценивались.

Потомки были обследованы у репрезентативной выборки жителей блокадного Ленинграда, которые отличались лишь по уровню АД и некоторым поведенческим особенностям в сравнении с группой контроля. Жители блокадного Ленинграда, которые не имели детей, чаще не вступали в брак, были старше и около 50% дохода тратили на продукты питания в сравнении с участниками, которые имели потомство. Мы предполагаем, что тяжелые условия в ранний период жизни способствовали нарушению репродуктивной функции в данной когорте и повышенной тревожности в отношении доступности пищи. Работ по изучению отсутствия потомства в группе жителей блокадного Ленинграда в настоящее время не описано.

Вероятно, что различия в распространенности кардиометаболических состояний обусловлены тем, что работы Хорошиной Л.П. и соавторов проведены на ретроспективных данных и аутопсийном материале, а результаты нашего исследования и Stanner S.A. и соавторов выполнены на жителях блокадного Ленинграда, большая часть которых живы до настоящего времени. Это может

являться следствием «ошибки выжившего» и данная группа может обладать «защитными» механизмами, которые позволили жителям блокадного Ленинграда выжить в суровых условиях и достичь пожилого возраста, сохранив здоровье. Важно, что данные «протективные» механизмы для одних органов и систем, вероятнее всего, могут прослеживаться в нескольких поколения потомков, однако суровые условия раннего периода развития предков, могли способствовать в том числе наследованию «неблагоприятных» механизмов для других органов и систем. В рамках концепции раннего возрастного программирования было продемонстрировано, что условия внутриутробного развития плода, низкий вес при рождении и качество питания в раннем возрасте ассоциированы с риском сердечно-сосудистых заболеваний, СД и метаболического синдрома в более позднем возрасте [165]. Однако вполне возможно, что защитные механизмы, возникшие в ранний период жизни, могут нейтрализовать негативное воздействие голода и стресса, потенциально приводя к улучшению здоровья в дальнейшей жизни. Целый набор детерминант может формировать благоприятную индивидуальную траекторию сердечно-сосудистого здоровья, даже несмотря на существующее воздействие крайне неблагоприятных факторов окружающей среды в раннем возрасте.

Здоровое долголетие можно рассматривать как случайное проявление идеального соответствия между наследственной устойчивостью и привычным образом жизни [215]. Это позволяет предположить, что в определенных случаях кумулятивного эффекта благоприятных моделей образа жизни (поведенческих и социально-экономических) и отсутствия серьезных генетических рисков, может быть достаточно для смягчения разрушительного воздействия, перенесенного на ранних этапах жизни.

Последствия недостаточного питания зависят от времени его возникновения во время беременности и органов и систем, развивающихся в этот критический период времени. В отличие от влияния на размер тела при рождении, которое было наиболее выражено среди тех, кто подвергся воздействию голода на поздних сроках беременности (те, кто родился во время голода или сразу после него),

влияние на здоровье в более позднем возрасте было наиболее выраженным среди тех, кто подвергся воздействию голода на ранних сроках беременности. Учитывая тот факт, что все органы закладываются на ранних сроках беременности, и недостаточное питание во время формирования органов больше всего изменяет физиологические процессы, ведь запасы строительных блоков ограничены. Полученные данные свидетельствуют о том, что факторы риска хронических дегенеративных заболеваний возникают внутриутробно, но запрограммированы с помощью других механизмов. Также зафиксированы эффекты пренатального воздействия голода при отсутствии воздействия на размер тела при рождении. Это означает, что адаптации, которые позволяют плоду расти, тем не менее, могут иметь неблагоприятные долгосрочные последствия [44, с. 25]. Так, Painter RC и соавторы обнаружили, что у людей, которые подвергались воздействию голода в середине беременности, были более высокие показатели микроальбуминурии в возрасте 50 лет по сравнению с людьми, которые не подвергались воздействию голода внутриутробно. Этот эффект не был опосредован снижением веса матери или размером младенца при рождении. Поправка на переменные, которые, как известно, влияют на микроальбуминурию, не изменила эффект [122]. По данным других исследований голландской когорты не продемонстрировано различий в уровне АД у людей, подвергшихся воздействию голода на поздних, средних или ранних сроках беременности по сравнению с теми, кто родился за год до или зачатых через год после голода [138]. Однако согласно исследованию Stein AD и соавторов воздействие голода продолжительностью не менее 10 недель было связано с повышением САД, ДАД и распространенностью ГБ на моделях с поправкой на возраст и пол и обратно связано с весом при рождении [161]. В голландской когорте дети женского пола, подвергавшиеся воздействию голода пренатально на ранних сроках беременности, позднее в возрасте 50 лет страдали от ожирения в большей степени, чем женщины, не подвергавшиеся воздействию голода [134, с. 50]. Как у мужчин, так и у женщин воздействие голода пренатально было связано со снижением толерантности к глюкозе и повышенным риском развития диабета 2 типа [133; 137], более атерогенный липидный профиль,

повышенную распространенность ССЗ [139]. более раннее начало [121], но без увеличения распространенности ОНМК [65].

В китайской когорте Lu и соавторы продемонстрировали, что по сравнению с участниками, не подвергавшимися воздействию, участники, подвергшиеся воздействию внутриутробно, но не подвергшиеся воздействию в детстве, имели повышенный риск развития СД. Авторы сообщили, что идеальные показатели сердечно-сосудистого здоровья могут изменять связь между воздействием голода в раннем возрасте и риском развития СД. Повышенный риск наблюдался у участников, подвергшихся воздействию во внутриутробном периоде, с одним или меньшим количеством идеальных показателей сердечно-сосудистого здоровья, но не у тех, у кого было два или более идеальных показателя сердечно-сосудистого здоровья [99]. Идеальные показатели сердечно-сосудистого здоровья, которые предложены Американской кардиологической ассоциацией [98], состоят из семи пунктов, четырех поведенческих показателей (отказ от курения, идеальный ИМТ, физическая активность и рекомендуемый режим питания) и трех биологических показателей (идеальные уровни АД без лечения, глюкозы крови натощак и ОХ). Накопленные эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что большее количество составляющих идеальных показателей сердечно-сосудистого здоровья были связаны с более низким риском ССЗ [99] и смертью от всех [34, 102]. По данным проспективного исследования, где приняло участие в общей сложности 61 527 респондентов, 13,9% из которых подверглись воздействию Великого китайского голода внутриутробно. По сравнению с группой, не подвергавшейся воздействию, участники, подвергшиеся воздействию голода внутриутробно, с большей вероятностью имели в семейном анамнезе ССЗ или принимали гипотензивные или гипогликемические препараты, имели более высокий ИМТ, ОХ, ТГ, САД, ДАД, уровень глюкозы, имели большую долю лиц с достаточной физической активностью, а также как более низкий уровень СКФ, уровень образования, меньшая доля лиц с принимающих алкоголь. Воздействие великого китайского голода на плод было связано с повышенным риском ССЗ у взрослых, но что еще более важно, авторы продемонстрировали, что идеальные показатели

сердечно-сосудистого здоровья могут изменять связь между воздействием голода у плода и риском ССЗ у взрослых [202]. По данным другого исследования воздействие голода у плода связано с повышением АД и повышенным риском развития ГБ во взрослом возрасте и было связано с интенсивностью голода [97]. Выводы о связи воздействия голода с риском развития ГБ противоречивыми. Так в исследовании, в котором приняли участие 6914 участников, наблюдались эффекты взаимодействия между тяжестью голода и воздействием голода в раннем и позднем детстве. Воздействие голода в Китае ассоциировалось со снижением заболеваемости ГБ, особенно у мужчин и проживающих в сельской местности [191].

Интересно отметить различия в группе жителей блокадного Ленинграда в зависимости от периода воздействия голода, ведь последствия могут зависеть от времени воздействия неблагоприятного фактора в период формирования органов и систем. Так среди жителей блокадного Ленинграда, которые подвергались голоду во внутриутробном периоде регистрировался более высокий уровень САД по сравнению с теми, кто пережил голод в детском возрасте. При изучении потомков жителей блокадного Ленинграда в зависимости от периода перенесенного голода были установлены следующие различия: выше распространенность абдоминального ожирения и ниже распространенность некурящих у потомков детской группы, по сравнению с потомками внутриутробной группы, и реже никогда не курили респонденты потомков внутриутробной группы по сравнению с участниками потомков младенческой группы. Мы предполагаем наличие потенциальных механизмов, обусловленных в том числе и образом жизни, которые изменяют связь между воздействием голода в раннем возрасте и риском ССЗ во взрослом возрасте. Благоприятное влияние образа жизни потомков может поддерживать АД в пределах нормального диапазона, что в свою очередь способствует более благоприятной траектории сосудистого старения. Как хорошо известно, более высокая СРПВ является фактором риска ССЗ. Количество пунктов идеальных показателей сердечно-сосудистого здоровья было обратно пропорционально связано со СРПВ, каждое увеличение на один пункт

соответствовало снижению СРПВ на 0,09 м/с [218]. Наконец, идеальные показатели сердечно-сосудистого здоровья, достигнутые в середине-конце жизни, могут улучшить структуру ССС и функцию сосудов в конце жизни [145] и впоследствии снизить частоту ССЗ.

В настоящем исследовании выполнен анализ двух поколений потомков жителей блокадного Ленинграда и данное исследование является первым, в котором продемонстрированы отдаленные последствия голода в российской популяции на протяжении нескольких поколений. По данным работы после коррекции множественных сравнений в качестве статистически значимых различий между потомками жителей блокадного Ленинграда и контрольной группой были зафиксированы - более высокий уровень креатинина и ниже СКФ в рамках нормального диапазона в двух последовательных поколениях. СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² зарегистрирована только у 1 (1,3%) потомка и не встречалась среди контрольной группы. Однако у значительной части потомков жителей блокадного Ленинграда регистрировалась СКФ в диапазоне 90-60 мл/мин/1,73м², (средний уровень 94,0 [84,4;102,1] мл/мин/1,73м²) в отличие от контроля, у большинства из которого СКФ выше 90 мл/мин/1,73м². По данным исследования ЭССЕ-РФ средний уровень СКФ в российской популяции составил 94,14±15,37 мл/мин/1,73м², СКФ>90 мл/мин/1,73 м² регистрировалась у 69% респондентов, а распространенность СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² – 1,6% [199].

Можно предположить, что у человека большинство органов имеют критический период развития на пренатальной стадии и при внутриутробном дефиците питания организм отдает приоритет развитию важных органов, таких как головной мозга и сердце, в ущерб другим органам и системам. К примеру, для образования почечных клубочков критический период заканчивается примерно на 34-й неделе постконцептуального возраста [64], поэтому в случае серьезного дефицита питания уменьшается количество функционирующих клубочков и увеличивается фильтрационная нагрузка, повышается СКФ в течение всей постнатальной жизни, что затем приводит к последующему повреждению функционирующих клубочков. В долгосрочной перспективе это может вызывать

фиброз, затем гломерулярный гиалиноз, гломерулосклероз и, наконец, АГ во взрослом возрасте [90].

Оценка почечной функции проводилась также в продольном когортном исследовании, в котором приняли участие 2909 человек (родители, пережившие голод, и их дети) из северо-восточной части Китая, где голод был выражен наиболее сильно. Авторами продемонстрировано значительно более низкая расчетная СКФ у участников, подвергавшихся пренатальному голоданию, и их детей по сравнению с контрольной группой. Однако, данные о втором поколении в этом исследовании отсутствовали. Исследователи предполагают, что голодание предков в раннем детстве способствовало снижению фильтрационной способности почек у их потомства, что может быть связано с трансгенерационными изменениями в эпигеноме посредством программирования дефицита нефронов в зародышевых клетках [71]. По результатам нашего исследования потомков жителей блокадного Ленинграда по сравнению с контрольной группой статистически значимых различий в распространенности АГ, уровне АД не зарегистрировано.

Известно, что состояние почечной функции может зависеть от питания. Различия в пищевых привычках изучались у людей, которые претерпели голод на раннем этапе развития. Miller и соавт продемонстрировали, что люди, претерпевшие голод на раннем этапе развития, в будущем формируют неблагоприятные фенотипы пищевого поведения и склонны к диете с высоким содержанием жиров и соли, а также отсутствию физической активности [108]. Эти результаты согласуются с данными Lussana и соавт, продемонстрировавшими, что респонденты, которые подвергались голландскому голоду на ранних сроках беременности, предпочитали диету с высоким содержанием жиров и были больше склонны к гиподинамии [101]. Также согласно результатам исследования воздействие китайского голода в раннем и среднем детском возрасте значительно ассоциировано с выбором традиционной китайской диеты (высокое потребление риса и продуктов из него; злаков; картофеля; овощей; фасоли и бобовых). Среди участников, которые пережили голод и придерживались режима питания с

высоким содержанием жиров и соли, регистрировался более высокий риск СД и гиперхолестеринемии по сравнению с участниками, которые не подвергались воздействию голода и придерживались такого же режима питания [193]. Это может объясняться тем, что недоедание матери может способствовать изменениям метаболизма глюкозы и липидов в клетках печени через пролиферацию клеток печени и изменения структуры печени, а также ассоциироваться с недостаточным метаболизмом печени, поджелудочной железы, селезенки и мышц. Что в последующем при становлении адекватного питания может способствовать выработке инсулина β -клетками поджелудочной железы, однако ткани (печень, мышцы, жир и т.д.) не чувствительны к инсулину, что приводит к инсулинорезистентности у и увеличивает риск развития СД у взрослых [36]. Можно предположить, что данные изменения метаболизма могут передаваться следующим поколениям благодаря эпигенетическим изменениям и импринтингу. Согласно результатам данной работы в группе потомков жителей блокадного Ленинграда распространенность СД встречалась чаще по сравнению с контрольной популяцией. Важно отметить, что согласно проведенному анализу, наличие СД не являлся предиктором снижения расчетной СКФ.

До сих пор существуют некоторые разногласия относительно взаимосвязи между диетическими привычками и риском хронического болезни почек. Так, в систематическом обзоре было продемонстрировано, что диеты с высоким содержанием насыщенных жиров ассоциировались с уменьшением количества и размера клубочков, а также со значительным снижением СКФ. Высокое потребление белка также ассоциировалось с дисфункцией почек в долгосрочной перспективе в следствии повышения клубочкового капиллярного давления и последующей гиперфльтрации. Известно, что достаточное количество животного белка и злаков в рационе, а также низкое количество фруктов и овощей приводит к перегрузке нефронов и как следствие, почечной дисфункции, а растительные белки менее вредны для почек. В целом, результаты исследований и глобальные клинические рекомендации, сходятся к консенсусу, предполагающему диету с меньшим потреблением соли, сладостей, жиров и белков, которая связана с более

низким риском повреждения почек. Напротив, потребление фруктов, овощей и пищевых волокон (DASH и средиземноморская диета) ассоциировалось с низким риском развития ХБП [132]. Однако, в популяционном когортном исследовании Lifelines у людей, которые потребляли больше продуктов, богатых белком, не наблюдалось снижения расчетной СКФ. Таким образом, в этой популяции небольшие различия в расчетной исходной СКФ, связанные с более высоким потреблением белка, по-видимому, не отражают «гиперфльтрацию» как фактор, ведущий к последующей потере функции почек [33].

С одной стороны наблюдаемые различия в структуре питания между потомками и контрольной группой (увеличение потребления красного мяса и снижение потребления рыбы) увеличивают риск кардиометаболических нарушений, а с другой стороны (снижение потребления соли) могут указывать на более здоровый подход к выбору продуктов питания [22, 124]. При сравнении новых контролей, сопоставимых по полу, возрасту, ИМТ и паттерну питания с ранее подобранными контролями мы не наблюдали значимых различий в уровне креатинина и СКФ. В связи с тем, что все респонденты являются жителями одного и того же мегаполиса, они подвержены воздействию довольно однородных факторов окружающей среды и имеют относительно схожий рацион питания и доступ к здравоохранению. Исходя из вышеизложенного, маловероятно, что географическое положение оказывает значимое влияние на результаты, хотя это следует интерпретировать с осторожностью. Интересно, что не наблюдалось никаких различий между потомками жителей блокадного Ленинграда и контролями в части дохода, затрачиваемого на продукты питания. Вполне вероятно, что среди потомков родителей, которые испытывали голод на ранних этапах развития наблюдается независимый эффект импринтинга пищевого поведения.

В условиях палеолита, когда продукты питания и соль были в дефиците, благодаря пластичности, развивающийся организм программируется для реализации особенностей фенотипа, наиболее подходящих для предполагаемых условий окружающей среды. Это позволило бы потомству справляться с такой

нехваткой энергии в постнатальной жизни, максимизируя адаптации в контексте факторов окружающей среды, с которыми они могут столкнуться: энергосбережение, инсулинорезистентность, задержка натрия с тенденцией к поддержанию АД [61]. Важно отметить, что взаимосвязь между потреблением соли с пищей и здоровьем остается предметом споров. В недавнем исследовании авторы проанализировали взаимосвязь между потреблением натрия и ожидаемой продолжительностью жизни, а также выживаемостью в 181 стране мира. Было продемонстрировано, что потребление натрия с пищей не является причиной сокращения продолжительности жизни или фактором риска преждевременной смерти, однако эти данные являются наблюдательными [107]. В другом проспективном исследовании, где приняли участие 501 379 респондентов из британского Биобанка, авторы обнаружили, что более высокая частота добавления соли в пищу (не включая соль, используемую при приготовлении пищи) была в значительной степени связана с более высоким риском преждевременной смертности и меньшей ожидаемой продолжительностью жизни, независимо от диеты, образа жизни, социально-экономического уровня и ранее существовавших заболеваний [214]. Меньшее потребление соли является одним из благоприятных поведенческих паттернов, продемонстрированных потомками жителей блокадного Ленинграда - они потребляли избыточное количество соли реже, без различий между двумя поколениями. Зная, что программирование происходит посредством эпигенетических изменений, можно предположить, что эти механизмы имеют трансгенерационные последствия. Таким образом современные условия, с достаточным количеством продуктов питания, в том числе с избыточным содержанием натрия, гиподинамией, являются отличными от "программируемых матерью" и такое программирование может способствовать развитию ожирения, метаболическому синдрому и повышению АД [90].

Питание матери во время беременности имеет важное значение не только для обеспечения нормального развития плода, но и для формирования правильной работы системы регуляции аппетита и энергетического обмена. Понимание этих механизмов может помочь в разработке стратегий по предотвращению

возникновения заболеваний, связанных с пищевым поведением и метаболическими нарушениями. Так, питание матери во время беременности играет ключевую роль в развитии нейронов проопиомеланокортина (ключевой медиатор сытости) плода, которые интегрируют периферические сигналы, такие как лептин, глюкоза и инсулин, и регулируют энергетический баланс, вызывая чувство сытости и увеличивая расход энергии [168]. Некоторые исследования на людях демонстрируют, что метилирование ДНК проопиомеланокортина зависит от питания матери на ранних сроках беременности и связано с повышением уровня липидов и инсулина натощак у детей, ожирением у детей и взрослых [35]. По результатам работы уровень лептина у потомков блокадников Ленинграда в двух последовательных поколениях был выше по сравнению с контрольной группой. В настоящее время неизвестно о работах, изучающих влияние голода на ранних этапах развития на уровень лептина у следующих поколений потомков. Что касается липидного спектра, то по результатам нашего исследования средний уровень ЛПВП регистрировался выше в группе потомков жителей блокадного Ленинграда по сравнению с контрольной группой. При отдельном сравнительном анализе детей и внуков жителей блокадного Ленинграда с сопоставимыми респондентами контрольной группы уровень ЛПВП выше только в группе первого поколения потомков жителей блокадного Ленинграда. Интересно отметить, что ранее нашей исследовательской группой был продемонстрирован также более высокий уровень ЛПВП в пределах нормального диапазона в группе жителей блокадного Ленинграда по сравнению с сопоставимыми контролями (1,44 vs 1,29, $p=0,008$) [141]. Это может свидетельствовать о формировании защитной реакции организма, которая способствовала выживанию родителей в условиях голода и сохранению более высокого уровня неатерогенного холестерина у потомков.

В Национальном обследовании здоровья и питания (NHANES) авторы стремились оценить связь сна с уровнем холестерина ЛПВП. В работу было включено 2705 человек в возрасте от 18 до 80 лет (средний возраст составлял 47,8 лет, и 52% были женщинами). Самый высокий уровень ЛПВП наблюдался у людей, спящих 8 часов в день [155]. Среди потомков жителей блокадного Ленинграда

также проводилась оценка сна, однако статистически значимые различия зарегистрированы только у потомков второго поколения по сравнению с контролями. Согласно данным литературы, предполагается U-образная ассоциация кардиометаболических исходов и продолжительности сна. Abbas Smiley и соавторы изучали связь сна с метаболическим синдромом в рамках Национального обследования здоровья и питания 2013/2014 (NHANES). Было продемонстрировано, что наименьший риск метаболического синдрома наблюдался у людей, спящих 7 часов в сутки. А средний риск был выше у тех, кто спал менее или более 7 часов, чем у тех, кто спал 7 часов. Известно, что ограничение сна способствует более низкому уровню лептина и увеличивает симпатическую активность и провоспалительных цитокинов, которые повышают резистентность к инсулину [155].

К развитию дезадаптивных реакций организма в том числе у следующих поколений потомков могут привести изменившиеся условия среды с доступным и разнообразным рационом питания. Отсутствие статистически значимых различий в распространенности кардиометаболических заболеваний у потомков жителей блокадного Ленинграда по сравнению с контрольной популяцией может быть объяснено с одной стороны небольшим размером изучаемой когорты, а с другой стороны средним возрастом участников. Небольшой размер выборки может быть частично объяснен как тем, что часть опрошенных жителей блокадного Ленинграда не имеют потомков, с некоторыми семьями умерших респондентов была потеряна связь, так и карантинными мерами в связи с эпидемиологической обстановкой в 2020-2021 году. Точные причины отсутствия потомства у жителей блокадного Ленинграда были не известны, некоторые из опрошенных заявляли о бесплодии, другие об отсутствии партнера. Важно отметить, что в данной работе мы изучали потомков, среди которых большая часть родителей живы до сих пор (систематическая ошибка выжившего). Кроме того, как снижение рождаемости, так и увеличение перинатальной смертности во время голода, возможно, привели к выборочным рождениям «более здоровых» и устойчивых людей. Включенные в исследование жители блокадного Ленинграда могли искусственно создать более

«здоровую» выборку, так как участники, имеющие лучшее физическое состояние, могли быть более мотивированными для участия в исследовании. В изучаемую группу были включены дети и внуки экспонируемых предков, в результате чего выборка негомогенна по возрасту, что также может способствовать снижению проявлений трансгенерационного наследования фенотипической изменчивости. Наконец, наблюдение фенотипических эффектов, связанных с экспозицией в раннем возрасте, разделенных не только во времени, но и между поколениями, служит еще одним примером гипотезы Баркера о внутриутробном происхождении хронических заболеваний взрослой жизни.

Влияние факторов окружающей среды на ранних этапах развития может, в том числе, способствовать изменению состояния сосудистой стенки и различной скорости старения сосудов на протяжении жизни. При оценке состояния сосудистой стенки в данной когорте, четверть жителей блокадного Ленинграда, средний возраст которых 74,5 лет, смогли сохранить состояние сосудов в идеальном состоянии (у 25% участников регистрировался фенотип супернормального сосудистого старения). В настоящее время считается, что артериальная жесткость является наследуемым фенотипом, однако с ней ассоциировано всего несколько локусов ДНК [62]. Исследования на животных показали, что ограничение потребления калорий также связано со снижением темпов сосудистого старения [32, 190] и вызывает ряд изменений в организме человека, например, улучшение функции эндотелия, что, как было показано, замедляет процесс старения сосудов [57, 105]. В данной работе впервые 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). 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 сердечно-лодыжечного сосудистого индекса 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.

Разнонаправленные результаты, полученные в данной работе относительно состояния сосудистой стенки (статистически значимые различия в сердечно-лодыжечном сосудистом индексе и сопоставимые значения кфСРПВ), могут быть объяснены различными методиками, используемыми для измерения артериальной жесткости, что приводит к разносторонней оценке состояния сосудистой стенки обследуемых лиц, в том числе за счет включения разных сегментов сосудистого русла в определение артериальной жесткости. Существует гипотеза, о том, что включение мышечных артерий нижних конечностей в оценку СЛСИ и отсутствие зависимости от уровня АД могут повысить клиническую значимость измерения артериальной жесткости. Однако оценка кфСРПВ имеет свои ограничения, такие как исключение восходящего отдела аорты, различное направление и скорость распространения пульсовой волны в брахиоцефальном стволе и общей сонной артерии. Кроме того, проведение данного исследования требует определенных навыков от оператора [58]. Следует отметить, что оценка кфСРПВ включена в клинические рекомендации по артериальной гипертензии, тогда как сердечно-лодыжечный сосудистый индекс не рассматривается как сосудистый биомаркер в данных рекомендациях. Прогностические исследования с использованием кфСРПВ были проведены в европейских популяциях, в то время как СЛСИ валидирован главным образом на японской популяции, и на данный момент отсутствуют крупные исследования, подтверждающие его прогностическую значимость. В настоящее время идет поиск ответа на вопрос, насколько методы дополняют друг друга. По данным работы нашего коллектива 2016 года при оценке фенотипов сосудистого старения в популяционной выборке жителей Санкт-Петербурга продемонстрирована низкая согласованность между аппланационной тонометрией и объемной сфигмографией - индекс согласованности был 0,08 [6].

Сосудистая стенка подвергается изменениям, преимущественно вследствие накопленного воздействия АД, нарушений метаболизма и модифицируемых поведенческих факторов риска. В исследовании не было выявлено различий между уровнями АД, глюкозы и липидов в рассматриваемой выборке, однако было обнаружено значимое различие в функции почек. Анализ пищевого поведения участников исследования показал, что оба поколения потомков жителей блокадного Ленинграда характеризуются меньшей предрасположенностью к избыточному потреблению соли. Согласно результатам мета-анализа, уменьшение потребления натрия на 89,3 ммоль/сутки связано с снижением артериальной жесткости на 2,84% (95% доверительный интервал: 0,51-5,08). В свете этого, авторы предполагают, что данный эффект не связан прямо с уровнем АД, и предлагают следующие механизмы воздействия снижения потребления натрия на артериальную жесткость: увеличивается натриевый барьер эндотелиального гликокаликса и уменьшается жесткость эндотелия; снижается экспрессия рецептора ангиотензина 1 в сердечно-сосудистой системе; снижается активность симпатической нервной системы АД [45]. В рамках исследования SMAL-SALT, снижение потребления соли у участников с неконтролируемой артериальной гипертензией не привело к изменению значения СЛСИ между двумя группами в конце наблюдения [182]. Возможно, это связано с относительно коротким периодом наблюдения в 8 недель. Однако, стоит отметить, что длительность наблюдения сопоставима с ранее описанным исследованием, где значения кфСРПВ коррелировали с уровнем потребления натрия. Таким образом, можно предположить, что уменьшенное потребление натрия потомками жителей блокадного Ленинграда способствует более низкой артериальной жесткости по сравнению с контрольной группой.

Дополнительно было продемонстрировано, что у потомков жителей блокадного Ленинграда, по сравнению с контрольными группами, регистрировалась более высокая частота избыточного потребления красного мяса в первом поколении и недостаточного потребления рыбы в обоих поколениях. Метионин является ключевой аминокислотой, участвующей в процессе старения

сосудов и дегенеративных изменениях аорты, что объясняет повреждения, особенно в результате потребления красного мяса. В рамках проспективного когортного исследования, в котором приняли участие 1026 респондентов среднего возраста, было обнаружено, что частое потребление красного мяса и алкогольных напитков ассоциировалось с кфСРПВ [75]. Хотя в данном исследовании не учитывались типы потребляемой рыбы и биологически активные добавки, известно о положительном влиянии омега-3 полиненасыщенных жирных кислот. Которые способствуют снижению уровня АД, улучшают функцию эндотелия, обладают антиоксидантными, противовоспалительными и антитромботическими свойствами, а также замедляют развитие атеросклеротических бляшек и их кальцификацию. Так в метаанализе 14 рандомизированных клинических исследований потребление рыбьего жира, богатого омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами, ассоциировалось с более низкой кфСРПВ и лпСРПВ [ДИ: 0,265;0,033, $p = 0,012$], особенно в низких дозировках ($\leq 1,8$ г/сутки), с коротким курсовым приемом (< 24 недель) [38]. Согласно результатам, полученным в данной работе, 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 плейотропный гормон, регулирует многие физиологические процессы, включая ангиогенез и контроль АД и гиперлептинемия при ожирении способствует сердечно-сосудистой дисфункции [192]. В литературе встречаются работы, в которых изучалась потенциальная взаимосвязь между лептином и артериальной жесткостью. Lanfranco D'Elia и соавторы проанализировали 11 когорт с общим количеством участников 7580 и продемонстрировали, что уровень лептина был положительно и значимо связан с риском повышения кфСРПВ [ОШ 1,04; $p < 0,01$] [46]. По нашим

данным ассоциаций между уровнем лептина и артериальной жесткостью не зарегистрировано.

Из лабораторных маркеров уровень ЛПВП значительно выше у первого поколения потомков жителей блокадного Ленинграда по сравнению с контрольной группой без значимых различий при сравнении значений СРПВ. Alexandre Vallée проанализировал связь различных липидных параметров с индексом артериальной жесткости у 71 326 добровольцев из популяции Биобанка Великобритании без сердечно-сосудистых заболеваний. Было продемонстрировано, что все липидные параметры показали значительную корреляцию с кфСРПВ >10 м/с, за исключением липопротеина (а), а самая сильная связь с кфСРПВ >10 м/с наблюдалась для ТГ/ЛПВП [172]. 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 ЛПВП вовсе значимо не коррелировали с СЛСИ. В свою очередь более высокая кфСРПВ ассоциировалась с наличием любого из 5 компонентов метаболического синдрома [169].

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 часов) считается предиктором сердечно-сосудистых заболеваний [80]. В мета-анализе, в котором приняло участие 97 837 человек в возрасте от 18 до 92 лет из разных стран, продолжительность сна более 8 часов ассоциировалась с увеличением СРПВ, оцениваемой разными методами [ДИ: 0,06, 0,36] [144]. 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, ЧСС, ожирение и физическую

подготовку [111]. Мы не получили ассоциаций между длительностью сна и кфСРПВ, СЛСИ.

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 ЛПВП по сравнению с контрольной популяцией. 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 сердечно-сосудистые заболевания 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 27 864 городских жителей 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 являлся значимым предиктором почечной дисфункции [113]. По данным другого исследования с сопоставимым периодом наблюдения, в котором приняло участие 24 297 жителей Японии без нарушения функции почек, были получены схожие результаты - участники с показателями СЛСИ $\geq 8,1$ имели более высокий риск развития хронической болезни почек [68]. В литературе также описаны работы, отражающие взаимосвязь между артериальной жесткостью, оцененной методом аппланационной тонометрии, и почечной функцией. В проспективном наблюдении 222 участников в возрасте ≥ 40 лет без явного заболевания почек в течении 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 однонаправленной [174]. 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 м²) у респондентов с самым высоким тертилем 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 скорости клубочковой фильтрации на 50% (1,25 [0,98–1,58]) [170]. 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 [39, 82].

Исследования показывают, что ранний период развития демонстрирует высокую уязвимость, в течение которого воздействие окружающей среды может оказать существенное влияние на развитие плода и инициировать отдаленные кардиометаболические и сосудистые изменения во взрослом возрасте, которые, возможно, наследуются следующими поколениями [14]. Хотя на молекулярном уровне достаточно сложно оценить эпигенетические изменения, которые могут быть ответственны за передачу факторов риска от воздействия окружающей среды на протяжении нескольких поколений, в литературе описаны убедительные доказательства того, что фенотипические черты, являющиеся факторами риска ССЗ, могут передаваться от одного поколения к другому после внутриутробной депривации. Современные исследователи все больше заинтересованы в изучении влияния окружающей среды на отдаленные прогнозы заболеваемости и смертности в различных популяционных группах. В качестве «естественного» эксперимента используются когорты людей, переживших выраженный недостаток питательных веществ и калорий на раннем этапе развития, а также их последующие поколения. Для исследования последствий голода в Китае, сопоставимого по длительности и интенсивности с голодом во время блокады Ленинграда, авторы изучили

родителей, родившихся между 1954 и 1967 годами (средний возраст: 45 лет) и их потомков (средний возраст: 23 года), которые были обследованы в 8 волнах исследования здоровья и питания в Китае. Было продемонстрировано, что воздействие голода в раннем возрасте ассоциировалось с увеличением ИМТ, окружностью талии и АД в 2 последовательных поколениях с половыми и возрастными различиями. У участников, которые испытывали голод в раннем детском возрасте, отмечалось увеличение ИМТ, окружности талии, систолического и диастолического АД, особенно у мужчин или у лиц старше 50 лет. У сыновей экспонируемых родителей зарегистрировано увеличение ИМТ на 0,59 кг/м²., а у потомков ≥ 25 лет - повышение ИМТ, систолического и диастолического АД [93]. Удивительно, что, несмотря на более молодой возраст, у детей, родители которых пережили голод, ожирение составило 8,2% против 4,4%, абдоминальное ожирение - 4,7% против 3,4%, а ГБ достигла 34,8% против 31,3% по сравнению с участниками, предки которых не претерпевали голод. Некоторые случаи ГБ в обоих поколениях можно объяснить ожирением, но результаты во втором поколении впечатляют, учитывая, что средний возраст составлял всего 25 лет. Последствия этого увеличения факторов риска ССЗ еще предстоит выяснить, но они вызывают озабоченность, особенно с учетом того, что следующие поколения будут подвержены потенциально более вестернизированному образу жизни и питанию, чем их родители, что увеличивает их общий риск кардиометаболических заболеваний. Кроме того, влияние ГБ, вероятно, будет усугубляться возрастом, как показали данные по блокадному Ленинграду, где ГБ не наблюдалась сразу после воздействия голода в раннем возрасте у лиц, достигших 50-летнего возраста, но была значительной к 70 годам [160]. В исследовании голода в Китае продемонстрировано значительное увеличение риска гипергликемии у 2 последовательных поколений взрослых китайцев в результате пренатального воздействия голода, независимо от факторов риска развития СД. Однако авторы не обнаружили значимых ассоциаций пренатального воздействия голода в Китае на родителей с распространенностью СД у их детей, что, вероятно, обусловлено относительно молодым возрастом участников группы (средний возраст: около 30

лет) [95]. В голландском когортном исследовании последствий перинатального голодания авторы не обнаружили трансгенерационных эффектов пренатального воздействия недоедания на массу тела при рождении или на частоту ССЗ и метаболических заболеваний. Но раннее воздействие голодания было связано с увеличением неонатального ожирения второго поколения, что может свидетельствовать о повышенном риске ожирения и диабета в дальнейшей жизни [123]. В другом исследовании не было обнаружено различий в частоте ССЗ, гиперхолестеринемии, СД и АГ между потомками мужского и женского пола. Но пренатальное воздействие голодания на мужчин было связано с более высоким ИМТ у их потомства [175]. Однако авторы не различали межпоколенческие и трансгенерационные эффекты в когорте потомства. Кроме того, влияние факторов окружающей среды на ранних этапах развития плода может, в том числе, способствовать различной скорости старения сосудов на протяжении жизни. В результате неблагоприятного воздействия окружающей среды, внутриутробно в артериях нарушается соотношение коллагена и эластина, что приводит к повышенному риску формирования менее эластичных сосудов и развитию преждевременного сосудистого старения даже в молодом возрасте [79]. Было продемонстрировано, что у людей, родившихся с низким весом, регистрировалась более высокая артериальная жесткость во взрослом возрасте [106]. Исследования артериальной жесткости в уязвимых когортах людей и наследуемости темпов сосудистого старения на протяжении нескольких поколений их потомков ранее не проводились.

За последние два десятилетия во многих исследованиях анализировалась взаимосвязь между факторами, связанными с образом жизни родителей, факторами воздействия окружающей среды и состоянием здоровья потомства в раннем и более позднем возрасте. Семейная передача идеального сердечно-сосудистого здоровья от родителей к детям через поведенческие факторы образа жизни может положительно повлиять на профилактику ССЗ между поколениями [42]. Американская ассоциация сердца выдвинула определение идеального состояния сердечно-сосудистой системы как одновременное наличие 4 идеальных форм

поведения (отказ от курения, индекс массы тела $<25 \text{ кг/м}^2$, физическая активность и режим питания, соответствующие текущим рекомендациям) и 3 идеальных факторов здоровья (общий холестерин $<200 \text{ мг/дЛ}$, артериальное давление $<120/<80 \text{ мм рт.ст.}$, уровень глюкозы натощак $<100 \text{ мг/дЛ}$) [98]. Используя Framingham Heart Study (5967 потомство-мать-отец), James M Muchira и соавторы провели проспективный анализ, изучающий влияние сердечно-сосудистого здоровья родителей на выживаемость потомства без сердечно-сосудистых заболеваний. При исходном обследовании возраст потомства был одинаковым по полу (дочери против сыновей; 32,5 против 32,9, $p = 0,293$). В исследовании продемонстрировано, что потомство родителей с идеальным сердечно-сосудистым здоровьем имело большую выживаемость без ССЗ, причем состояние матери являлось более надежным предиктором выживаемости потомства без сердечно-сосудистых заболеваний, чем отца [206]. В другом исследовании, используя данные двух когорт из разных поколений в Framingham Heart Study [207], авторы изучили тенденции и связь ССЗ между родителями ($n=2637$) и их потомством ($n=3119$) в одинаковом среднем возрасте. Средний возраст между когортами родителей и потомства был сопоставим при первом обследовании (43,1 года, $SD \pm 8,3$ против 43,1, $SD \pm 10,2$; соответственно, $p = 0,291$). Однако родители были старше ($62,0 \pm 7,8$ лет), чем их потомки ($60,2 \pm 9,9$ лет) в последнем цикле парных обследований ($p < 0,001$). Была продемонстрирована положительная связь между сердечно-сосудистым здоровьем родителей и потомства, однако улучшение сердечно-сосудистого здоровья между поколениями за счет снижения частоты курения, уровня холестерина и АД было компенсировано увеличением частоты ожирения и повышенного уровня глюкозы среди потомства. Вызывает озабоченность, что лишь небольшая доля родителей и потомства достигла идеального уровня по всем 5 показателям сердечно-сосудистого здоровья. Наивысший достигнутый идеальный уровень сердечно-сосудистого здоровья у родителей и потомства составил 8% и 22% (1953-1956; 1983-1987) соответственно в любой момент выбранных циклов обследования. Важно, что показатели, приводящие к снижению идеального сердечно-сосудистого здоровья, были

связаны с повышенным ИМТ и уровнем глюкозы, а не с курением, холестерином или гипертонией. Кроме того, у родителей регистрировался более высокая распространенность АГ, дислипидемии, курения чем у их потомства. Это может быть обусловлено генетическими изменениями или трансгенерационной пластичностью [100]. Однако стоит иметь ввиду активные профилактические мероприятия, направленные на предотвращение развития ССЗ. Однако распространенность ожирения среди потомства почти удвоилась по сравнению с родителями в последнем цикле парного обследования (процентное увеличение на 110%) и, вероятно, продолжит расти [48], увеличивая предрасположенность к сердечно-сосудистым событиям. Lawlor и соавторы [86], которые провели исследование с участием 4091 родитель–потомство, количество жировой ткани у потомства в возрасте 9-11 лет положительно коррелировало с ИМТ родителей. Авторы другого крупного популяционного исследования (29 216 родитель–потомство) предполагают, что ИМТ потомства в возрасте 3 лет положительно коррелировал с ИМТ матери и отца [51]. В отличие от вышеупомянутых работ у молодых участников исследований, Vik и соавт. провели крупное популяционное исследование HUNT (36 528 родитель–потомство) у взрослых и сообщили, что ИМТ потомства, рост, АД, липиды крови и глюкоза коррелируют с материнской и с отцовской линиями [176]. В рамках исследования Lifeways при изучении трех поколений одной семьи наследуемость ИМТ была выше ($h^2 = 0,40$) для пар мать–потомство по сравнению с парами отец–потомство ($h^2 = 0,22$). В предыдущем поколении оценки были выше у матерей–родителей ($h^2 = 0,54-0,60$), но не между отцами–родителями ($h^2 = -0,04-0,17$). Корреляции между матерью и потомством в двух поколениях оставались значимыми после поправки на социально-экономический статус, здоровье и образ жизни. Аналогичный анализ роста показал сильные семейные связи по материнской и отцовской линиям в каждом поколении [208].

Многие неблагоприятные факторы питания и/или окружающей среды, которые возникают в критические периоды развития плода, могут привести к необратимому воздействию на морфологию, функции и метаболизм органов,

которые проявляются во взрослом возрасте и передаются потомству. Отцы/матери или дедушки/бабушки, подвергшиеся либо избыточному или недостаточному потреблению пищи в возрасте 9-12 лет, предопределяют снижение продолжительности жизни потомства мужского/женского пола [30, 74]. Принимая во внимание исторические когортные исследования, основанные на человеческих популяциях, которые были упомянуты выше, оказывается, что трансгенетическое наследование, опосредованное метилированием ДНК, возможно у человека при воздействии голода. Действительно, в популяционном когортном исследовании, проведенном в Суйхуа, метиломы ДНК крови, выполненные у 138 субъектов в двух поколениях, выявили 961 и 503 дифференциально метилированных участка в поколениях F1 и F2 соответственно, между группами, подвергавшимися воздействию голода, и группами, не подвергавшимися голоду. Примечательно, что было показано, что 19 дифференциально метилированных сайтов, в том числе в локусах CUX1, PARGC1A, ELMO1 и AGTR1, которые были связаны с регуляцией аутофагии [204], сохраняются в разных поколениях, что позволяет предположить, что модификации метилирования ДНК, происходящие после ограничения питательных веществ на раннем этапе развития, могут быть подвержены трансгенерационной передаче. Воздействие пренатального голода может оказывать долгосрочное воздействие на снижение расчетной СКФ в последовательных поколениях, что может быть частично опосредовано изменениями метилирования AGTR1 и PRKCA. [71].

В данном исследовании обследованы два поколения потомков жителей блокадного Ленинграда, которым выполнена оценка распространенности кардиометаболических и сосудистых фенотипов. Первое поколение разъясняет межпоколенческие эффекты голодания. Второе поколение, которое не подвергалось прямому воздействию голодания, даже на стадии развития родительских женских репродуктивных клеток, может отражать трансгенерационные эффекты голодания. В данной работе была проведена оценка наследуемости кардиометаболических и сосудистых фенотипов. В исследуемой когорте потомков жителей блокадного Ленинграда не была

выявлена систематическая разница в наследуемости кардиометаболических и сосудистых фенотипов по сравнению с популяционной контрольной выборкой жителей Санкт-Петербурга. Доли дисперсии наследуемости фенотипов для СКФ и ЛПВП имели различия в наследуемости, однако они не достигали статистической значимости, что может объясняться различным балансом врожденных биологических склонностей и восприимчивости к эффектам среды.

Подводя итог, можно утверждать, что выжившие жители блокадного Ленинграда сохранили до пожилого возраста хорошее состояние здоровья и сосудов, несмотря на дефицит макро- и микронутриентов на раннем этапе жизни. У потомков жителей блокадного Ленинграда как первого, так и второго поколения, чаще регистрировалось снижение фильтрационной способности почек независимо от распространенности АД, СД и пищевых привычек. Неблагоприятный паттерн функции почек у участников, несмотря на их молодой возраст, ассоциировался с благоприятным состоянием сосудистой стенки. Все вышесказанное указывает на необходимость тщательного контроля состояния здоровья в уязвимых группах, начиная с молодого возраста, на протяжении нескольких поколений для инициации своевременной профилактической и терапевтической стратегии.

Выводы

1. Жители блокадного Ленинграда характеризуются более высокой распространенностью абдоминального ожирения, более низкой распространенностью сахарного диабета, дислипидемии, почечной дисфункции по сравнению с сопоставимыми по возрасту участниками популяционных исследований, и у четверти респондентов регистрируется супернормальное сосудистое старение.
2. У жителей блокадного Ленинграда, перенесших голодание на этапе внутриутробного развития, регистрировался значимо более высокий уровень систолического артериального давления по сравнению с перенесшими голодание в детском возрасте, на уровне потомков внутриутробное голодание предков ассоциируется со значимо меньшей распространенностью абдоминального ожирения по сравнению с голоданием предков в детском возрасте.
3. У первого и второго поколения потомков жителей блокадного Ленинграда зарегистрирован значимо более высокий уровень креатинина и более низкая скорость клубочковой фильтрации в пределах референсных значений по сравнению с сопоставимыми по полу, возрасту и индексу массы тела участниками контрольной группы. Скорость клубочковой фильтрации не зависела от уровня артериального давления, наличия сахарного диабета и паттерна питания.
4. В первом поколении чаще регистрировалось избыточное потребление красного мяса, в первом и втором поколении потомков чаще встречалось недостаточное потребление рыбы по сравнению с группой контроля. В группе потомков жителей блокадного Ленинграда по сравнению с контрольной группой наблюдается значимо выше уровень липопротеинов высокой плотности, лептина и ниже потребление соли.
5. У первого поколения потомков жителей блокадного Ленинграда по сравнению с сопоставимыми участниками контрольной группы ниже уровень артериальной жесткости (сердечно-лодыжечный сосудистый индекс) только в первом поколении без гендерных различий, и сопоставимый уровень каротидно-

феморальной скорости распространения пульсовой волны. У потомков жителей блокадного Ленинграда только сердечно-лодыжечный сосудистый индекс прямо ассоциируется со скоростью клубочковой фильтрации.

6. Для потомков жителей блокадного Ленинграда в возрасте от 40 до 49 лет характерна большая распространенность фенотипа супернормального сосудистого старения по сравнению с сопоставимой группой контроля.

7. В группе потомков жителей блокадного Ленинграда не были выявлены систематические различия в наследуемости кардиометаболических и сосудистых фенотипов по сравнению с популяционной контрольной выборкой.

Практические рекомендации

1. Принимая во внимание снижение почечной функции в двух поколениях потомков жителей блокадного Ленинграда, рекомендован регулярный контроль функции почек, начиная с молодого возраста в группе людей, чьи предки пережили нарушение питания на ранних этапах развития.
2. Большая распространенность неблагоприятных модифицируемых поведенческих факторов риска развития заболеваний (избыточное потребление красного мяса, недостаточное потребление рыбы) в группе потомков, чьи предки пережили голод на ранних этапах развития, указывает на необходимость применения более интенсивных мер по выявлению и коррекции образа жизни.
3. Целесообразно продолжить динамическую оценку состояния сосудистой стенки в группе людей, чьи предки пережили голодание на раннем этапе жизни, для изучения предикторов уникального фенотипа замедленного сосудистого старения.

Перспективы дальнейшей разработки темы исследования

Полученные данные требуют дальнейшего изучения в крупных проспективных когортных исследованиях, с возможностью включения нескольких поколений потомков, предки которых пережили голод на ранних этапах развития, для детального изучения трансгенерационного наследования фенотипической изменчивости. Целесообразно дальнейшее долгосрочное наблюдение за потомками родителей, которые пережили голод на ранних этапах развития, для динамического изучения сосудистой жесткости и функции почек и своевременного начала профилактических мероприятий.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ДАД – диастолическое артериальное давление

ЖБЛ - жители блокадного Ленинграда

ИМТ – индекс массы тела

кфСРПВ – каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны

ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ОХ – общий холестерин

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СЛСИ – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТГ – триглицериды

ХБП – хроническая болезнь почек

EVA - early vascular aging (преждевременное сосудистое старение)

NVA - normal vascular aging (нормальное сосудистое старение)

SUPERNOVA - «супернормальное» сосудистое старение

Список литературы

1. Бойцов, С. А. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики / С. А. Бойцов, М. М. Лукьянов, С. С. Якушин [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13. – № 6. – С. 44-50.
2. Имаева, А. Э. Все ли традиционные факторы риска одинаково ассоциируются со смертностью у пожилого населения? / А. Э. Имаева, С. А. Шальнова, Ю. А. Баланова [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16. – № 5. – С. 72-75.
3. Кобалава, Ж. Д. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические Рекомендации 2020 / Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради, С. В. Недогода [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. – № 3. – С. 149-218.
4. Кудина, Е. В. Пожилой пациент с хронической болезнью почек на амбулаторном приеме: факторы риска и пути профилактики / Е. В. Кудина, Р. А. Скворцов, В. Н. Ларина [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский журнал гериатрической медицины. – 2021. – № 1. – С. 53-59.
5. Моисеев, В. С. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции / В. С. Моисеев, Н. А. Мухин, А. В. Смирнов [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 19. – № 8. – С. 7-37.
6. Солдатенкова, Н. А. Раннее сосудистое старение: распространенность и предикторы в российской популяции / Н. А. Солдатенкова, А. В. Орлов, О. П. Ротарь [и др.]. – Текст : непосредственный // Биотехносфера. – 2016. – № 2 (44). – С. 22-28.

7. Хорошина, Л. П. Голодание в детстве и ожирение у людей старших возрастных групп / Л. П. Хорошина, А. В. Шабров, Л. Г. Буйнов – Текст : непосредственный // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 6. – С. 56-61.

8. Хорошина, Л. П. Гистологические и морфометрические характеристики аутопсийной почечной ткани пожилых людей, переживших в детстве блокаду Ленинграда / Л. П. Хорошина, М. Г. Рыбакова, О. Д. Ягмуров [и др.]. – Текст : непосредственный // Нефрология. – 2002. – Т. 6. – № 2. – С. 53-57.

9. Хорошина, Л. П. Особенности соматических заболеваний у пожилых людей, переживших в детстве длительные периоды голодания / Л. П. Хорошина, Е. М. Агеенко, В. П. Новикова [и др.] // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова. – 2005. – Т. 6. – № 1. – С. 223-226.

10. Adhikary, D. A Systematic Review of Major Cardiovascular Risk Factors: A Growing Global Health Concern / D. Adhikary, S. Barman, R. Ranjan, et al. – Text: electronic // Cureus. – 2022. – Vol. 14. – № 10. – P. e30119.

11. Aguayo-Guerrero, J. A. Molecular mechanisms involved in fetal programming and disease origin in adulthood / J. A. Aguayo-Guerrero, S. León-Cabrera, G. Escobedo – Text: direct // Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM. – 2023. – № 36(7). – P. 615-627.

12. Alberti, K. G. M. M. 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 / K. G. Alberti, R. H. Eckel, S. M. Grundy, P. Z. Zimmet et al. – Text : direct // Circulation. – 2009. – Vol. 120. – № 16. – P. 1640-1645.

13. Alwasel, S. H. Intergenerational effects of in utero exposure to Ramadan in Tunisia / S. H. Alwasel, A. Harrath, J. S. Aljarallah. – Text : direct // American Journal of Human Biology: The Official Journal of the Human Biology Council. – 2013. – Vol. 25. – № 3. – P. 341-343.

14. Avgustinova, A. Epigenetic control of adult stem cell function / A. Avgustinova, S. A. Benitah. – Text : direct // Nature Reviews. Molecular Cell Biology. – 2016. – Vol. 17. – № 10. – P. 643-658.

15. Nilsson Wadström, B. A Vascular Aging Index as Independent Predictor of Cardiovascular Events and Total Mortality in an Elderly Urban Population / B. Nilsson Wadström, A. H. Fatehali, G. Engström, P. M. Nilsson. – Text : direct // Angiology. – 2019. – Vol. 70. – № 10. – P. 929-937.

16. Barker, D. J. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life / D. J. Barker, P. D. Gluckman, K. M. Godfrey, J. E. Harding, J. A. Owens, J. S. Robinson. – Text : direct // Lancet (London, England). – 1993. – Vol. 341. – № 8850. – P. 938-941.

17. Barker, D. J. Fetal origins of coronary heart disease / D. J. Barker – Text : direct // BMJ (Clinical research ed.). – 1995. – Vol. 311. – № 6998. – P. 171-174.

18. Barker, D. J. Growth in utero and serum cholesterol concentrations in adult life / D. J. Barker, C. N. Martyn, C. Osmond, C. N. Hales, C. H. Fall – Text : direct // BMJ (Clinical research ed.). – 1993. – Vol. 307. – № 6918. – P. 1524-1527.

19. Barker, D. J. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease / D. J. P. Barker. – Text : direct // BMJ (Clinical research ed.). – 1989. – Vol. 298. – № 6673. – P. 564-567.

20. Barker, D. J. P. The developmental origins of chronic adult disease / D. J. P. Barker. – Text : direct // Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992). Supplement. – 2004. – Vol. 93. – № 446. – P. 26-33.

21. Barker, D. J. The fetal and infant origins of adult disease / D. J. Barker. – Text : direct // BMJ (Clinical research ed.). – 1990. – Vol. 301. – № 6761. – P. 1111.

22. Bechthold, A. Food groups and risk of coronary heart disease, stroke and heart failure: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies / A. Bechthold, H. Boeing, C. Schwedhelm et al. – Text : direct // Critical Reviews in Food Science and Nutrition. – 2019. – Vol. 59. – № 7. – P. 1071-1090.

23. Ben-Shlomo, Y. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from

17,635 subjects / Y. Ben-Shlomo, M. Spears, C. Boustred et al. – Text : direct // Journal of the American College of Cardiology. – 2014. – Vol. 63. – № 7. – P. 636-646.

24. Berglind, D. Differences in gestational weight gain between pregnancies before and after maternal bariatric surgery correlate with differences in birth weight but not with scores on the body mass index in early childhood / D. Berglind, M. Willmer, E. Näslund et al. – Text : direct // Pediatric Obesity. – 2014. – Vol. 9. – № 6. – P. 427-434.

25. Bhutta, Z. A. Evidence-based interventions for improvement of maternal and child nutrition: what can be done and at what cost? / Z. A. Bhutta, J. K. Das, A. Rizvi et al. – Text : direct // Lancet (London, England). – 2013. – Vol. 382. – № 9890. – P. 452-477.

26. Blacher, J. Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease / Z. A. Bhutta, J. K. Das, A. Rizvi – Text : direct // Hypertension (Dallas, Tex.: 1979). – 1998. – Vol. 32. – № 3. – P. 570-574.

27. Boo, H. A. de. The developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis / H. A. de Boo, J. E. Harding – Text : direct // The Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology. – 2006. – Vol. 46. – № 1. – P. 4-14.

28. Brodzki, J. Impaired vascular growth in late adolescence after intrauterine growth restriction / J. Brodzki, T. Länne, K. Marsál, D. Ley – Text : direct // Circulation. – 2005. – Vol. 111. – № 20. – P. 2623-2628.

29. Bruno, R. M. Early and Supernormal Vascular Aging: Clinical Characteristics and Association With Incident Cardiovascular Events / R. M. Bruno, P. M. Nilsson, G. Engström et al. – Text : direct // Hypertension (Dallas, Tex.: 1979). – 2020. – Vol. 76. – № 5. – P. 1616-1624.

30. Bygren, L. O. Longevity determined by paternal ancestors' nutrition during their slow growth period / L.O. Bygren, G. Kaati, S. Edvinsson – Text : direct // Acta Biotheoretica. – 2001. – Vol. 49. – № 1. – P. 53-59.

31. Bygren, L. O. Change in paternal grandmothers' early food supply influenced cardiovascular mortality of the female grandchildren / L. O. Bygren, P. Tinghög, J. Carstensen et al. – Text : direct // BMC genetics. – 2014. – Vol. 15. – P. 12.

32. Cabo, R. de. Serum from calorie-restricted animals delays senescence and extends the lifespan of normal human fibroblasts in vitro / R. de Cabo, L. Liu, A. Ali et al. – Text : direct // Aging. – 2015. – Vol. 7. – № 3. – P. 152-166.

33. Cai, Q. Dietary Patterns Based on Estimated Glomerular Filtration Rate and Kidney Function Decline in the General Population: The Lifelines Cohort Study / Q. Cai, L. H. Dekker, S. J. L. Bakker et al. – Text : direct // Nutrients. – 2020. – Vol. 12. – № 4. – P. 1099.

34. Campbell, J. M. Paternal obesity negatively affects male fertility and assisted reproduction outcomes: a systematic review and meta-analysis / J. M. Campbell, M. Lane, J. A. Owens, H. W. Bakos – Text : direct // Reproductive Biomedicine Online. – 2015. – Vol. 31. – № 5. – P. 593-604.

35. Candler, T. Epigenetic regulation of POMC; implications for nutritional programming, obesity and metabolic disease / T. Candler, P. Kühnen, A. M. Prentice, M. Silver – Text : direct // Frontiers in Neuroendocrinology. – 2019. – Vol. 54. – P. 100773.

36. Cheung, K. Prevalence and mechanisms of malnutrition in patients with advanced liver disease, and nutrition management strategies / K. Cheung, S. S. Lee, M. Raman – Text : direct // Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association. – 2012. – Vol. 10. – № 2. – P. 117-125.

37. Chu, D. M. Impact of maternal nutrition in pregnancy and lactation on offspring gut microbial composition and function / D. M. Chu, K. M. Meyer, A. L. Prince, K. M. Aagaard – Text : direct // Gut Microbes. – 2016. – Vol. 7. – № 6. – P. 459-470.

38. Chu, Z. Clinical effectiveness of fish oil on arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / Z. Chu, Y. Wei, Y. Hao et al. – Text : direct // Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD. – 2021. – Vol. 31. – № 5. – P. 1339-1348.

39. Climie, R. E. Vascular Ageing in Youth: A Call to Action / R. E. Climie, C. Park, A. Avolio et al. – Text : direct // Heart, Lung & Circulation. – 2021. – Vol. 30. – № 11. – P. 1613-1626.

40. Collado, M. C. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid / M. C. Collado, S. Rautava, J. Aakko et al. – Text : direct // *Scientific Reports*. – 2016. – Vol. 6. – P. 23129.

41. Cunha, P. G. Pulse wave velocity distribution in a cohort study: from arterial stiffness to early vascular aging / P. G. Cunha, J. Cotter, P. Oliveira et al. – Text : direct // *Journal of Hypertension*. – 2015. – Vol. 33. – № 7. – P. 1438-1445.

42. Daniels, S. R. Promoting Cardiovascular Health in Early Childhood and Transitions in Childhood through Adolescence: A Workshop Report / S. R. Daniels, C. A. Pratt, E. B. Hollister et al. – Text : direct // *The Journal of Pediatrics*. – 2019. – Vol. 209. – P. 240-251.e1.

43. Danninger, K. High prevalence of hypertension and early vascular aging: a screening program in pharmacies in Upper Austria / K. Danninger, A. Hafez, R. K. Binder et al. – Text : direct // *Journal of Human Hypertension*. – 2020. – Vol. 34. – № 4. – P. 326-334.

44. De Rooij, S. R. Lessons learned from 25 Years of Research into Long term Consequences of Prenatal Exposure to the Dutch famine 1944-45: The Dutch famine Birth Cohort / S. R. de Rooij, L. S. Bleker, R. C. Painter et al. – Text : direct // *International Journal of Environmental Health Research*. – 2022. – Vol. 32. – № 7. – P. 1432-1446.

45. D'Elia, L. Effect of dietary sodium restriction on arterial stiffness: systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials / L. D'Elia, F. Galletti, La E. Fata et al. – Text : direct // *Journal of Hypertension*. – 2018. – Vol. 36. – № 4. – P. 734-743.

46. D'Elia, L. Relationship between circulating leptin levels and arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis of observational studies / L. D'Elia, A. Giaquinto, F. De Luca et al. – Text : direct // *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention: The Official Journal of the Italian Society of Hypertension*. – 2020. – Vol. 27. – № 6. – P. 505-513.

47. Devaux, C. A. The Microbiological Memory, an Epigenetic Regulator Governing the Balance Between Good Health and Metabolic Disorders / C. A. Devaux, D. Raoult – Text : direct // *Frontiers in Microbiology*. – 2018. – Vol. 9. – P. 1379.

48. Dk, A. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines / D. K. Arnett, R. S. Blumenthal, M. A. Albert et al. – Text : direct // *Circulation*. – 2019. – Vol. 140. – № 11.

49. Dominguez-Salas, P. Maternal nutrition at conception modulates DNA methylation of human metastable epialleles / P. Dominguez-Salas, S. E. Moore, M. S. Baker et al. – Text : direct // *Nature Communications*. – 2014. – Vol. 5. – P. 3746.

50. Dor, Y. Principles of DNA methylation and their implications for biology and medicine / Y. Dor, H. Cedar – Text : direct // *Lancet (London, England)*. – 2018. – Vol. 392. – № 10149. – P. 777-786.

51. Fleten, C. Parent-offspring body mass index associations in the Norwegian Mother and Child Cohort Study: a family-based approach to studying the role of the intrauterine environment in childhood adiposity / C. Fleten, W. Nystad, H. Stigum et al. – Text : direct // *American Journal of Epidemiology*. – 2012. – Vol. 176. – № 2. – P. 83-92.

52. Fong, T. S. Youth Vascular Consortium (YVC) Protocol: Establishing Reference Intervals for Vascular Ageing in Children, Adolescents and Young Adults / T. S. Fong, E. M. Urbina, E. J. Howden et al. – Text : direct // *Heart, Lung & Circulation*. – 2021. – Vol. 30. – № 11. – P. 1710-1715.

53. Fraser, A. Cohort Profile: the Avon Longitudinal Study of Parents and Children: ALSPAC mothers cohort / A. Fraser, C. Macdonald-Wallis, K. Tilling et al. – Text : direct // *International Journal of Epidemiology*. – 2013. – Vol. 42. – № 1. – P. 97-110.

54. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 / GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators / Text : direct // *Lancet (London, England)*. – 2020. – Vol. 396. – № 10258. – P. 1204-1222.

55. Godfrey, K. M. Fetal nutrition and adult disease / K. M. Godfrey, D. J. Barker – Text : direct // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2000. – Vol. 71. – № 5 Suppl. – P. 1344S-52S.

56. Godfrey, K. M. Epigenetic gene promoter methylation at birth is associated with child's later adiposity / K. M. Godfrey, A. Sheppard, P. D. Gluckman et al. – Text : direct // *Diabetes*. – 2011. – Vol. 60. – № 5. – P. 1528-1534.

57. Gogulamudi, V. R. Reversing age-associated arterial dysfunction: insight from preclinical models / V. R. Gogulamudi, J. Cai, L. A. Lesniewski – Text : direct // *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*. – 2018. – Vol. 125. – № 6. – P. 1860-1870.

58. Grillo, A. Cardio-ankle vascular index and carotid-femoral pulse wave velocity: limits and strengths / A. Grillo, P. Salvi – Text : direct // *Journal of Hypertension*. – 2018. – Vol. 36. – № 4. – P. 759-764.

59. Groenewegen, K. A. Vascular age to determine cardiovascular disease risk: A systematic review of its concepts, definitions, and clinical applications / K. A. Groenewegen, H. M. den Ruijter, G. Pasterkamp et al. – Text : direct // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2016. – Vol. 23. – № 3. – C. 264-274.

60. Guerrero-Bosagna, C. Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of altered Sertoli cell transcriptome and epigenome: molecular etiology of male infertility / C. Guerrero-Bosagna, M. Savenkova, M. M. Haque et al. – Text : electronic // *PloS One*. – 2013. – Vol. 8. – № 3. – P. e59922.

61. Hales, C. N. The thrifty phenotype hypothesis / C. N. Hales, D. J. Barker – Text : direct // *British Medical Bulletin*. – 2001. – Vol. 60. – P. 5-20.

62. Hamczyk, M. R. Biological Versus Chronological Aging: JACC Focus Seminar / M. R. Hamczyk, R. M. Nevado, A. Baretino et al. – Text : direct // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – Vol. 75. – № 8. – P. 919-930.

63. Herbstman, J. B. Predictors and consequences of global DNA methylation in cord blood and at three years / J. B. Herbstman, S. Wang, F. P. Perera et al. – Text : electronic // *PloS One*. – 2013. – Vol. 8. – № 9. – P. e72824.

64. Hoffman, D. J. Developmental origins of health and disease: current knowledge and potential mechanisms / D. J. Hoffman, R. M. Reynolds, D. B. Hardy – Text : direct // Nutrition Reviews. – 2017. – Vol. 75. – № 12. – P. 951-970.

65. Horenblas, J. The risk of stroke after prenatal exposure to famine / J. Horenblas, S. R. de Rooij, T. J. Roseboom – Text : direct // Journal of Developmental Origins of Health and Disease. – 2017. – Vol. 8. – № 6. – P. 658-664.

66. Huang, C. Early life exposure to the 1959-1961 Chinese famine has long-term health consequences / C. Huang, Z. Li, M. Wang, R. Martorell – Text : direct // The Journal of Nutrition. – 2010. – Vol. 140. – № 10. – P. 1874-1878.

67. Iliadou, A. Genetic epidemiological approaches in the study of risk factors for cardiovascular disease / A. Iliadou, H. Snieder – Text : direct // European Journal of Epidemiology. – 2004. – Vol. 19. – № 3. – P. 209-217.

68. Itano, S. Association of Arterial Stiffness With Kidney Function Among Adults Without Chronic Kidney Disease / S. Itano, Y. Yano, H. Nagasu et al. – Text : direct // American Journal of Hypertension. – 2020. – Vol. 33. – № 11. – P. 1003-1010.

69. Izzo, J. L. Arterial stiffness: clinical relevance, measurement, and treatment / J. L. Izzo, B. E. Shykoff – Text : direct // Reviews in Cardiovascular Medicine. – 2001. – Vol. 2. – № 1. – P. 29-34, 37-40.

70. Jenkins, Z. M. Arterial stiffness in underweight and weight-restored anorexia nervosa / Z. M. Jenkins, A. Phillipou, D. J. Castle et al. – Text : direct // Psychophysiology. – 2021. – T. 58. – № 11. – P. e13913.

71. Jiang, W. Prenatal famine exposure and estimated glomerular filtration rate across consecutive generations: association and epigenetic mediation in a population-based cohort study in Suihua China / W. Jiang, T. Han, W. Duan et al. – Text : direct // Aging. – 2020. – Vol. 12. – № 12. – P. 12206-12221.

72. Joehanes, R. Epigenetic Signatures of Cigarette Smoking / R. Joehanes, A. C. Just, R. E. Marioni et al. – Text : direct // Circulation. Cardiovascular Genetics. – 2016. – Vol. 9. – № 5. – P. 436-447.

73. Joubert, B. R. DNA Methylation in Newborns and Maternal Smoking in Pregnancy: Genome-wide Consortium Meta-analysis / B. R. Joubert, J. F. Felix,

P. Yousefi et al. – Text : direct // American Journal of Human Genetics. – 2016. – Vol. 98. – № 4. – P. 680-696.

74. Kaati, G. Transgenerational response to nutrition, early life circumstances and longevity / G. Kaati, L. O. Bygren, M. Pembrey, M. Sjöström – Text : direct // European journal of human genetics: EJHG. – 2007. – Vol. 15. – № 7. – P. 784-790.

75. Kesse-Guyot, E. Associations between dietary patterns and arterial stiffness, carotid artery intima-media thickness and atherosclerosis / E. Kesse-Guyot, A. C. Vergnaud, L. Fezeu et al. – Text : direct // European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation: Official Journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology. – 2010. – Vol. 17. – № 6. – P. 718-724.

76. Koopman, J. J. E. From arterial ageing to cardiovascular disease / J. J. E. Koopman, R. S. Kuipers – Text : direct // Lancet (London, England). – 2017. – Vol. 389. – № 10080. – P. 1676-1678.

77. Kornfeld, J.-W. Regulation of metabolism by long, non-coding RNAs / J.-W. Kornfeld, J.C. Brüning – Text : direct // Frontiers in Genetics. – 2014. – T. 5. – P. 57.

78. Kriaucionis, S. Expanding the epigenetic landscape: novel modifications of cytosine in genomic DNA / S. Kriaucionis, M. Tahiliani – Text : direct // Cold Spring Harbor Perspectives in Biology. – 2014. – Vol. 6. – № 10. – P. a018630.

79. Kruger, R. Racial differences of early vascular aging in children and adolescents / R. Kruger, L. F. Gafane-Matemane, J. Kagura – Text : direct // Pediatric Nephrology (Berlin, Germany). – 2021. – Vol. 36. – № 5. – P. 1087-1108.

80. Kwok, C. S. Self-Reported Sleep Duration and Quality and Cardiovascular Disease and Mortality: A Dose-Response Meta-Analysis / C. S. Kwok, E. Kontopantelis, G. Kuligowski et al. – Text : electronic // Journal of the American Heart Association. – 2018. – Vol. 7. – № 15. – P. e008552.

81. Laina, A. Vascular ageing: Underlying mechanisms and clinical implications / A. Laina, K. Stellos, K. Stamatelopoulos – Text : direct // Experimental Gerontology. – 2018. – Vol. 109. – P. 16-30.

82. Laurent, S. Vascular Ageing - State of Play, Gaps and Key Issues / S. Laurent, P. Boutouyrie – Text : direct // *Heart, Lung & Circulation*. 2021. – Vol. 30. – № 11. – P. 1591-1594.

83. Laurent, S. The Noninvasive Assessment of Vascular Aging / S. Laurent, L. Marais, P. Boutouyrie – Text : direct // *The Canadian Journal of Cardiology*. – 2016. – Vol. 32. – № 5. – P. 669-679.

84. Laurent, S. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients / S. Laurent, P. Boutouyrie, R. Asmar et al. – Text : direct // *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*. – 2001. – Vol. 37. – № 5. – P. 1236-1241.

85. Laurent, S. Concept of Extremes in Vascular Aging / S. Laurent, P. Boutouyrie, P. G. Cunha et al. – Text : direct // *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*. – 2019. – Vol. 74. – № 2. – P. 218-228.

86. Lawlor, D. A. Exploring the developmental overnutrition hypothesis using parental-offspring associations and FTO as an instrumental variable / – Text : electronic // *PLoS medicine*. – 2008. – Vol. 5. – № 3. – P. e33.

87. Lawlor, D. A. Maternal adiposity--a determinant of perinatal and offspring outcomes? / D. A. Lawlor, C. Relton, N. Sattar, S. M. Nelson – Text : direct // *Nature Reviews. Endocrinology*. – 2012. – Vol. 8. – № 11. – P. 679-688.

88. Leary, S. Smoking during pregnancy and components of stature in offspring / S. Leary, G. Davey Smith, A. Ness – Text : direct // *American Journal of Human Biology: The Official Journal of the Human Biology Council*. – 2006. – Vol. 18. – № 4. – P. 502-512.

89. Lehrner, A. Maternal PTSD associates with greater glucocorticoid sensitivity in offspring of Holocaust survivors / A. Lehrner, L. M. Bierer, V. Passarelli et al. – Text : direct // *Psychoneuroendocrinology*. – 2014. – Vol. 40. – P. 213-220.

90. Lejarraga, H. Perinatal origin of adult diseases / H. Lejarraga – Text : electronic // *Archivos Argentinos De Pediatría*. – 2019. – Vol. 117. – № 3. – P. e232-e242.

91. Levisianou, D. Arterial stiffness predicts risk for long-term recurrence in patients with type 2 diabetes admitted for acute coronary event / D. Levisianou,

S. Foussas, E. Skopelitis et al. – Text : direct // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2013. – Vol. 99. – № 3. – P. 315-320.

92. Li, D.-K. Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of obesity in offspring: a prospective cohort study / D.-K. Li, J. R. Ferber, R. Odouli – Text : direct // *International Journal of Obesity* (2005). – 2015. – Vol. 39. – № 4. – P. 658-664.

93. Li, J. Famine and Trajectories of Body Mass Index, Waist Circumference, and Blood Pressure in Two Generations: Results From the CHNS From 1993-2015 / J. Li, Q. Yang, R. An et al. – Text : direct // *Hypertension* (Dallas, Tex.: 1979). – 2022. – Vol. 79. – № 3. – P. 518-531.

94. Li, J. Multigenerational effects of parental prenatal exposure to famine on adult offspring cognitive function / J. Li, L. Na, H. Ma et al. – Text : direct // *Scientific Reports*. – 2015. – Vol. 5. – P. 13792.

95. Li, J. Prenatal exposure to famine and the development of hyperglycemia and type 2 diabetes in adulthood across consecutive generations: a population-based cohort study of families in Suihua, China / J. Li, S. Liu, S. Li et al. – Text : direct // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2017. – Vol. 105. – № 1. – P. 221-227.

96. Li, Y. Exposure to the Chinese famine in early life and the risk of hyperglycemia and type 2 diabetes in adulthood / Y. Li, Y. He, L. Qi et al. – Text : direct // *Diabetes*. – 2010. – Vol. 59. – № 10. – P. 2400-2406.

97. Li, Y. Exposure to the Chinese famine in early life and the risk of hypertension in adulthood / Y. Li – Text : direct // *Journal of Hypertension*. – 2011. – Vol. 29. – № 6. – P. 1085.

98. Lloyd-Jones, D. M. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond / D. M. Lloyd-Jones, Y. Hong, D. Labarthe et al. – Text : direct // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121. – № 4. – P. 586-613.

99. Lu, J. Early Life Famine Exposure, Ideal Cardiovascular Health Metrics, and Risk of Incident Diabetes: Findings From the 4C Study / J. Lu, M. Li, Y. Xu et al. – Text : direct // *Diabetes Care*. – 2020. – Vol. 43. – № 8. – P. 1902-1909.

100. Luquet, E. Offspring reaction norms shaped by parental environment: interaction between within- and trans-generational plasticity of inducible defenses / E. Luquet, J. Tariel – Text : direct // *BMC evolutionary biology*. – 2016. – Vol. 16. – № 1. – P. 209.

101. Lussana, F. Prenatal exposure to the Dutch famine is associated with a preference for fatty foods and a more atherogenic lipid profile / F. Lussana, R. C. Painter, M. C. Ocke et al. – Text : direct // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2008. – Vol. 88. – № 6. – P. 1648-1652.

102. M Isiozor, N. Association between ideal cardiovascular health and risk of sudden cardiac death and all-cause mortality among middle-aged men in Finland / N. M Isiozor, S. K. Kunutsor, A. Voutilainen et al. – Text : direct // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2021. – Vol. 28. – № 3. – P. 294-300.

103. Magnus, P. Cohort Profile Update: The Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa) / P. Magnus, C. Birke, K. Vejrup et al. – Text : direct // *International Journal of Epidemiology*. – 2016. – Vol. 45. – № 2. – P. 382-388.

104. Manikkam, M. Pesticide methoxychlor promotes the epigenetic transgenerational inheritance of adult-onset disease through the female germline / M. Manikkam, M. M. Haque, C. Guerrero-Bosagna et al. – Text : electronic // *PloS One*. – 2014. – Vol. 9. – № 7. – P. e102091.

105. Martens, C. R. Practical alternatives to chronic caloric restriction for optimizing vascular function with ageing / C. R. Martens, D. R. Seals – Text : direct // *The Journal of Physiology*. – 2016. – Vol. 594. – № 24. – P. 7177-7195.

106. Martyn, C. N. Growth in utero, adult blood pressure, and arterial compliance / C. N. Martyn, D. J. Barker, S. Jespersen et al. – Text : direct // *British Heart Journal*. – 1995. – Vol. 73. – № 2. – P. 116-121.

107. Messerli, F. H. Sodium intake, life expectancy, and all-cause mortality / F. H. Messerli, L. Hofstetter, L. Syrogiannouli et al. – Text : direct // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42. – № 21. – P. 2103-2112.

108. Miller, G. E. Psychological stress in childhood and susceptibility to the chronic diseases of aging: moving toward a model of behavioral and biological

mechanisms / G. E. Miller, E. Chen, K. J. Parker – Text : direct // *Psychological Bulletin*. – 2011. – Vol. 137. – № 6. – P. 959-997.

109. Miyoshi, T. Arterial stiffness in health and disease: The role of cardio-ankle vascular index / T. Miyoshi, H. Ito – Text : direct // *Journal of Cardiology*. – 2021. – Vol. 78. – № 6. – P. 493-501.

110. Montenegro, Y. H. A. The epigenetics of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in fetal development / Y. H. A. Montenegro, D. de Queiroga Nascimento, T. O. de Assis et al. – Text : direct // *Annals of Human Genetics*. – 2019. – Vol. 83. – № 4. – P. 195-213.

111. Morita, N. Inverse Relationship between Sleep Duration and Cardio-Ankle Vascular Index in Children / N. Morita, I. Kambayashi, T. Okuda et al. – Text : direct // *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. – 2017. – Vol. 24. – № 8. – P. 819-826.

112. Nagayama, D. Lipid Parameters are Independently Associated with Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) in Healthy Japanese Subjects / D. Nagayama, Y. Watanabe, A. Saiki et al. – Text : direct // *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. – 2018. – Vol. 25. – № 7. – P. 621-633.

113. Nagayama, D. 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 0 / D. Nagayama, K. Fujishiro, T. Miyoshi et al. – Text : direct // *Journal of Hypertension*. – 2022. – Vol. 40. – № 7. – P. 1294-1302.

114. Nakamura, K. Cardio-ankle vascular index is a candidate predictor of coronary atherosclerosis / K. Nakamura, T. Tomaru, S. Yamamura et al. – Text : direct // *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society*. – 2008. – Vol. 72. – № 4. – P. 598-604.

115. Neu, J. Developmental aspects of maternal-fetal, and infant gut microbiota and implications for long-term health / J. Neu – Text : direct // *Maternal Health, Neonatology and Perinatology*. – 2015. – Vol. 1. – P. 6.

116. Nilsson, E. E. Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of disease / E. E. Nilsson, I. Sadler-Riggelman, M. K. Skinner – Text : direct // *Environmental Epigenetics*. – 2018. – Vol. 4. – № 2. – P. dvy016.

117. Nilsson, P. M. Characteristics of healthy vascular ageing in pooled population-based cohort studies: the global Metabolic syndrome and Artery REsearch Consortium / P. M. Nilsson, S. Laurent, P. G. Cunha et al. – Text : direct // *Journal of Hypertension*. – 2018. – Vol. 36. – № 12. – P. 2340-2349.

118. Oliveira, A. C. Vascular Aging and Arterial Stiffness / L. R. Mikael, A. M. G. Paiva, M. M. Gomes et al. – Text : direct // *Arquivos Brasileiros De Cardiologia*. – 2022. – Vol. 119. – № 4. – P. 604-615.

119. Olsen, M. H. A call to action and a lifecourse strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations: the Lancet Commission on hypertension / M. H. Olsen, S. Y. Angell, S. Asma et al. – Text : direct // *Lancet (London, England)*. – 2016. – Vol. 388. – № 10060. – P. 2665-2712.

120. Olsen, M. H. Urine albumin/creatinine ratio, high sensitivity C-reactive protein and N-terminal pro brain natriuretic peptide--three new cardiovascular risk markers--do they improve risk prediction and influence treatment? / M. H. Olsen, T. Sehestedt, S. Lyngbaek et al. – Text : direct // *Current Vascular Pharmacology*. – 2010. – Vol. 8. – № 1. – P. 134-139.

121. Painter, R. C. Blood pressure response to psychological stressors in adults after prenatal exposure to the Dutch famine / R. C. Painter, S. R. de Rooij, P. M. Bossuyt et al. – Text : direct // *Journal of Hypertension*. – 2006. – Vol. 24. – № 9. – P. 1771-1778.

122. Painter, R. C. Microalbuminuria in Adults after Prenatal Exposure to the Dutch Famine / R. C. Painter, T. J. Roseboom, G. A. van Montfrans et al. – Text : direct // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2005. – Vol. 16. – № 1. – P. 189.

123. Painter, R. C. Transgenerational effects of prenatal exposure to the Dutch famine on neonatal adiposity and health in later life / R. C. Painter, C. Osmond, P. Gluckman et al. – Text : direct // *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. – 2008. – Vol. 115. – № 10. – P. 1243-1249.

124. Pan, L. Association of Red Meat Consumption, Metabolic Markers, and Risk of Cardiovascular Diseases / L. Pan, L. Chen, J. Lv et al. – Text : direct // *Frontiers in Nutrition*. – 2022. – Vol. 9. – P. 833271.

125. Panera, N. Genetics, epigenetics and transgenerational transmission of obesity in children / N. Panera, C. Mandato, A. Crudele et al. – Text : direct // *Frontiers in Endocrinology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 1006008.

126. Papadopoulou, E. Maternal caffeine intake during pregnancy and childhood growth and overweight: results from a large Norwegian prospective observational cohort study / E. Papadopoulou, J. Botton, A. L. Brantsæter et al. – Text : electronic // *BMJ open*. – 2018. – Vol. 8. – № 3. – P. e018895.

127. Perera, B. P. U. The role of environmental exposures and the epigenome in health and disease / B. P. U. Perera, C. Faulk, L. K. Svoboda et al. – Text : direct // *Environmental and Molecular Mutagenesis*. – 2020. – Vol. 61. – № 1. – P. 176-192.

128. Perez-Muñoz, M. E. A critical assessment of the «sterile womb» and «in utero colonization» hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome / M. E. Perez-Muñoz, M. C. Arrieta, A. E. Ramer-Tait, J. Walter – Text : direct // *Microbiome*. – 2017. – Vol. 5. – № 1. – P. 48.

129. Petrák, O. Vascular age / O. Petrák, R. Češka – Text : direct // *Vnitřní Lekarství*. – 2020. – Vol. 65. – № 12. – P. 770-774.

130. Popa, S. Prevalence of overweight/obesity, abdominal obesity and metabolic syndrome and atypical cardiometabolic phenotypes in the adult Romanian population: PREDATORR study / S. Popa, M. Moța, A. Popa et al. – Text : direct // *Journal of Endocrinological Investigation*. – 2016. – Vol. 39. – № 9. – P. 1045-1053.

131. Qu, B. Systematic Review of Association Between Low Ankle-Brachial Index and All-Cause Cardiovascular, or Non-cardiovascular Mortality / B. Qu, Q. Liu, J. Li – Text : direct // *Cell Biochemistry and Biophysics*. – 2015. – Vol. 73. – № 2. – P. 571-575.

132. Quintela, B. C. S. F. Dietary patterns and chronic kidney disease outcomes: A systematic review / B. C. S. F. Quintela, A. A. F. Carioca, J. G. R. de Oliveira et al. – Text : direct // *Nephrology (Carlton, Vic.)*. – 2021. – Vol. 26. – № 7. – P. 603-612.

133. Ravelli, A. C. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine / A. C. Ravelli, J. H. van der Meulen, R. P. Michels et al. – Text : direct // *Lancet* (London, England). – 1998. – Vol. 351. – № 9097. – P. 173-177.

134. Ravelli, A. C. Obesity at the age of 50 y in men and women exposed to famine prenatally / A. C. Ravelli, J. H. van Der Meulen, C. Osmond et al. – Text : direct // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 1999. – Vol. 70. – № 5. – P. 811-816.

135. Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: «establishing normal and reference values» / Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration – Text : direct // *European Heart Journal*. – 2010. – Vol. 31. – № 19. – P. 2338-2350.

136. Relton, C. L. DNA methylation patterns in cord blood DNA and body size in childhood / C. L. Relton, A. Groom, B. St Pourcain et al. – Text : electronic // *PloS One*. – 2012. – Vol. 7. – № 3. – P. e31821.

137. Rooij, S. R. de. Glucose tolerance at age 58 and the decline of glucose tolerance in comparison with age 50 in people prenatally exposed to the Dutch famine / S. R. de Rooij, R. C. Painter, T. J. Roseboom et al. – Text : direct // *Diabetologia*. – 2006. – Vol. 49. – № 4. – P. 637-643.

138. Roseboom, T. J. Blood pressure in adults after prenatal exposure to famine / T. J. Roseboom, J. H. van der Meulen, A. C. Ravelli et al. – Text : direct // *Journal of Hypertension*. – 1999. – Vol. 17. – № 3. – P. 325-330.

139. Roseboom, T. J. Plasma lipid profiles in adults after prenatal exposure to the Dutch famine / T. J. Roseboom, J. H. van der Meulen, C. Osmond et al. – Text : direct // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2000. – Vol. 72. – № 5. – P. 1101-1106.

140. Rosengren, A. Socioeconomic status and risk of cardiovascular disease in 20 low-income, middle-income, and high-income countries: the Prospective Urban Rural Epidemiologic (PURE) study / A. Rosengren, A. Smyth, S. Rangarajan et al. – Text : electronic // *The Lancet. Global Health*. – 2019. – Vol. 7. – № 6. – P. e748-e760.

141. Rotar, O. Seventy years after the siege of Leningrad: does early life famine still affect cardiovascular risk and aging? / O. Rotar, E. Moguchaia, M. Boyarinova et al.

– Text : direct // Journal of Hypertension. – 2015. – Vol. 33. – № 9. – P. 1772-1779; discussion 1779.

142. Saiki, A. New Horizons of Arterial Stiffness Developed Using Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) / A. Saiki, M. Ohira, T. Yamaguchi et al. – Text : direct // Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. – 2020. – Vol. 27. – № 8. – P. 732-748.

143. Sato, Y. Cardio-Ankle Vascular Index is Independently Associated with Future Cardiovascular Events in Outpatients with Metabolic Disorders / Y. Sato, D. Nagayama, A. Saiki et al. – Text : direct // Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. – 2016. – Vol. 23. – № 5. – P. 596-605.

144. Saz-Lara, A. Association between sleep duration and sleep quality with arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis / A. Saz-Lara, M. Lucerón-Lucas-Torres, A. E. Mesas et al. – Text : direct // Sleep Health. – 2022. – Vol. 8. – № 6. – P. 663-670.

145. Shah, A. M. Ideal Cardiovascular Health During Adult Life and Cardiovascular Structure and Function Among the Elderly / A. M. Shah, B. Claggett, A. R. Folsom et al. – Text : direct // Circulation. – 2015. – Vol. 132. – № 21. – P. 1979-1989.

146. Shirai, K. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (CAVI) / K. Shirai, J. Utino, K. Otsuka, M. Takata – Text : direct // Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. – 2006. – Vol. 13. – № 2. – P. 101-107.

147. Shirai, K. Comparison of Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) and CAVI0 in Large Healthy and Hypertensive Populations / K. Shirai, K. Suzuki, S. Tsuda et al. – Text : direct // Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. – 2019. – Vol. 26. – № 7. – P. 603-615.

148. Shirai, K. Contradictory effects of β 1- and α 1- adrenergic receptor blockers on cardio-ankle vascular stiffness index (CAVI)--CAVI independent of blood pressure / K. Shirai, M. Song, J. Suzuki et al. – Text : direct // Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. – 2011. – Vol. 18. – № 1. – P. 49-55.

149. Sibbritt, T. Mapping and significance of the mRNA methylome / T. Sibbritt, H.R. Patel, T. Preiss – Text : direct // Wiley interdisciplinary reviews. RNA. – 2013. – Vol. 4. – № 4. – P. 397-422.

150. Sikdar, S. Comparison of smoking-related DNA methylation between newborns from prenatal exposure and adults from personal smoking / S. Sikdar, R. Joehanes, B. R. Joubert et al. – Text : direct // Epigenomics. – 2019. – Vol. 11. – № 13. – P. 1487-1500.

151. Silva, L. M. Low socioeconomic status is a risk factor for preeclampsia: the Generation R Study / L. M. Silva, M. Coolman, E. A. Steegers et al. – Text : direct // Journal of Hypertension. – 2008. – Vol. 26. – № 6. – P. 1200-1208.

152. Singer, J. Methylation of mouse liver DNA studied by means of the restriction enzymes msp I and hpa II / J. Singer, J. Roberts-Ems, A.D. Riggs – Text : direct // Science (New York, N.Y.). – 1979. – Vol. 203. – № 4384. – P. 1019-1021.

153. Skinner, M. K. Environmental Epigenetics and a Unified Theory of the Molecular Aspects of Evolution: A Neo-Lamarckian Concept that Facilitates Neo-Darwinian Evolution / M. K. Skinner – Text : direct // Genome Biology and Evolution. – 2015. – Vol. 7. – № 5. – P. 1296-1302.

154. Skinner, M. K. What is an epigenetic transgenerational phenotype? F3 or F2 / M.K. Skinner – Text : direct // Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.). – 2008. – Vol. 25. – № 1. – P. 2-6.

155. Smiley, A. The association between sleep duration and lipid profiles: the NHANES 2013-2014 / A. Smiley, D. King, J. Harezlak et al. – Text : direct // Journal of Diabetes and Metabolic Disorders. – 2019. – T. 18. – № 2. – P. 315-322.

156. Soubry, A. Obesity-related DNA methylation at imprinted genes in human sperm: Results from the TIEGER study / A. Soubry, L. Guo, Z. Huang et al. – Text : direct // Clinical Epigenetics. – 2016. – Vol. 8. – P. 51.

157. Sparén, P. Long term mortality after severe starvation during the siege of Leningrad: prospective cohort study / P. Sparén, D. Vågerö, D. B. Shestov et al. – Text : direct // BMJ (Clinical research ed.). – 2004. – Vol. 328. – № 7430. – P. 11.

158. Spronck, B. Arterial stiffness index beta and cardio-ankle vascular index inherently depend on blood pressure but can be readily corrected / B. Spronck, A. P. Avolio, I. Tan et al. – Text : direct // *Journal of Hypertension*. – 2017. – Vol. 35. – № 1. – P. 98-104.

159. Stanner, S. A. Fetal programming and the Leningrad Siege study / S. A. Stanner, J. S. Yudkin – Text : direct // *Twin Research: The Official Journal of the International Society for Twin Studies*. – 2001. – Vol. 4. – № 5. – P. 287-292.

160. Stanner, S. A. Does malnutrition in utero determine diabetes and coronary heart disease in adulthood? Results from the Leningrad siege study, a cross sectional study / S. A. Stanner, K. Bulmer, C. Andrès et al. – Text : direct // *BMJ (Clinical research ed.)*. – 1997. – Vol. 315. – № 7119. – P. 1342-1348.

161. Stein, A. D. Exposure to famine during gestation, size at birth, and blood pressure at age 59 y: evidence from the Dutch Famine / A. D. Stein, P. A. Zybert, K. van der Pal-de Bruin et al. – Text : direct // *European Journal of Epidemiology*. – 2006. – Vol. 21. – № 10. – P. 759-765.

162. Stoica, V. Transgenerational Effects of Traumatic Historical Events on the Incidence of Metabolic Syndrome/ Nonalcoholic Fatty Liver Disease in the Romanian Population / V. Stoica, D. A. Gardan, I. Constantinescu et al. – Text : direct // *Journal of Medicine and Life*. – 2020. – Vol. 13. – № 4. – P. 475-483.

163. Subhan, F. B. Higher Pre-pregnancy BMI and Excessive Gestational Weight Gain are Risk Factors for Rapid Weight Gain in Infants / F. B. Subhan, I. Colman, L. McCargar et al. – Text : direct // *Maternal and Child Health Journal*. – 2017. – Vol. 21. – № 6. – P. 1396-1407.

164. Taal, H. R. Parental smoking during pregnancy and cardiovascular structures and function in childhood: the Generation R Study / H. R. Taal, L. L. de Jonge, L. van Osch-Gevers et al. – Text : direct // *International Journal of Epidemiology*. – 2013. – Vol. 42. – № 5. – P. 1371-1380.

165. Tarry-Adkins, J. L. The impact of early nutrition on the ageing trajectory / J. L. Tarry-Adkins, S. E. Ozanne – Text : direct // *The Proceedings of the Nutrition Society*. – 2014. – Vol. 73. – № 2. – P. 289-301.

166. Tauzin, L. Alterations in viscoelastic properties following premature birth may lead to hypertension and cardiovascular disease development in later life / L. Tauzin – Text : direct // *Acta Paediatrica* (Oslo, Norway: 1992). – 2015. – Vol. 104. – № 1. – P. 19-26.

167. Tiffon, C. The Impact of Nutrition and Environmental Epigenetics on Human Health and Disease / C. Tiffon – Text : direct // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2018. – Vol. 19. – № 11. – P. 3425.

168. Toda, C. POMC Neurons: From Birth to Death / C. Toda, A. Santoro, J. D. Kim, S. Diano – Text : direct // *Annual Review of Physiology*. – 2017. – T. 79. – P. 209-236.

169. Topouchian, J. Effects of metabolic syndrome on arterial function in different age groups: the Advanced Approach to Arterial Stiffness study / J. Topouchian, C. Labat, S. Gautier et al. – Text : direct // *Journal of Hypertension*. – 2018. – Vol. 36 – № 4. – P. 824-833.

170. Townsend, R. R. Association of Pulse Wave Velocity With Chronic Kidney Disease Progression and Mortality: Findings From the CRIC Study (Chronic Renal Insufficiency Cohort) / R. R. Townsend, A. H. Anderson, J. A. Chirinos et al. – Text : direct // *Hypertension* (Dallas, Tex.: 1979). – 2018. – Vol. 71. – № 6. – P. 1101-1107.

171. Ungvari, Z. Mechanisms of Vascular Aging / Z. Ungvari, S. Tarantini, A. J. Donato et al. – Text : direct // *Circulation Research*. – 2018. – Vol. 123. – № 7. – P. 849-867.

172. Vallée, A. Association Between Lipids and Arterial Stiffness for Primary Cardiovascular Prevention in a General Middle-Aged European Population / A. Vallée – Text : direct // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – P. 899841.

173. Van Bortel, L. M. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity / L. M. Van Bortel, S. Laurent, P. Boutouyrie et al. – Text : direct // *Journal of Hypertension*. – 2012. – Vol. 30. – № 3. – P. 445-448.

174. Varik, B. J. van. Arterial stiffness and decline of renal function in a primary care population / B. J. van Varik, L. M. Vossen, R. J. Rennenberg et al. – Text : direct

// Hypertension Research: Official Journal of the Japanese Society of Hypertension. – 2017. – Vol. 40. – № 1. – P. 73-78.

175. Veenendaal, M. V. E. Transgenerational effects of prenatal exposure to the 1944-45 Dutch famine / M. V. Veenendaal, R. C. Painter, S. R. de Rooij et al. – Text : direct // BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology. – 2013. – Vol. 120. – № 5. – P. 548-553.

176. Vik, K. L. Comparison of father-offspring and mother-offspring associations of cardiovascular risk factors: family linkage within the population-based HUNT Study, Norway / K. L. Vik, P. Romundstad, D. Carlslake et al. – Text : direct // International Journal of Epidemiology. – 2014. – Vol. 43. – № 3. – P. 760-771.

177. Visseren, F. L. J. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice / F. L. J. Visseren, F. Mach, Y. M. Smulders et al. – Text : direct // European Heart Journal. – 2021. – Vol. 42. – № 34. – P. 3227-3337.

178. Voerman, E. Maternal caffeine intake during pregnancy, early growth, and body fat distribution at school age / E. Voerman, V. W. Jaddoe, O. Gishti et al. – Text : direct // Obesity (Silver Spring, Md.). – 2016. – Vol. 24. – № 5. – P. 1170-1177.

179. Wankerl, M. Effects of genetic and early environmental risk factors for depression on serotonin transporter expression and methylation profiles / M. Wankerl, R. Miller, C. Kirschbaum et al. – Text : electronic // Translational Psychiatry. – 2014. – Vol. 4. – № 6. – P. e402.

180. Wickham, H. ggplot2 : Use R! / H. Wickham – Text : direct – Cham: Springer International Publishing, 2016. p.– ISBN 978-3-319-24275-0. – Text : direct.

181. Willum-Hansen, T. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population / T. Willum-Hansen, J. A. Staessen, C. Torp-Pedersen et al. – Text : direct // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – № 5. – P. 664-670.

182. Wiriyatanakorn, S. Impact of self-monitoring of salt intake by salt meter in hypertensive patients: A randomized controlled trial (SMAL-SALT) / S. Wiriyatanakorn, A. Mukdadilok, S. Kantachuvesiri et al. – Text : direct // Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.). – 2021. – Vol. 23. – № 10. – P. 1852-1861.

183. Wu, Y. Effect of parental arterial stiffness in offspring: the Kailuan study / Y. Wu, Q. Liu, Y. Ma et al. – Text : direct // *Journal of Hypertension*. – 2022. – Vol. 40. – № 1. – P. 102-107.
184. Yaniv, M. Chromatin remodeling: from transcription to cancer / M. Yaniv – Text : direct // *Cancer Genetics*. – 2014. – Vol. 207. – № 9. – P. 352-357.
185. Yehuda, R. Holocaust Exposure Induced Intergenerational Effects on FKBP5 Methylation / R. Yehuda, N. P. Daskalakis, L. M. Bierer et al. – Text : direct // *Biological Psychiatry*. – 2016. – Vol. 80. – № 5. – P. 372-380.
186. Yehuda, R. Influences of maternal and paternal PTSD on epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor gene in Holocaust survivor offspring / R. Yehuda, N. P. Daskalakis, A. Lehrner et al. – Text : direct // *The American Journal of Psychiatry*. – 2014. – Vol. 171. – № 8. – P. 872-880.
187. Yona, A. H. A relay race on the evolutionary adaptation spectrum / A. H. Yona, I. Frumkin, Y. Pilpel – Text : direct // *Cell*. – 2015. – Vol. 163. – № 3. – P. 549-559.
188. Yu, Y. Maternal diabetes during pregnancy and early onset of cardiovascular disease in offspring: population based cohort study with 40 years of follow-up / Y. Yu, O. A. Arah, Z. Liew et al. – Text : direct // *BMJ (Clinical research ed.)*. – 2019. – Vol. 367. – P. 16398.
189. Yusuf, S. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study / S. Yusuf, S. Hawken, S. Ounpuu et al. – Text : direct // *Lancet (London, England)*. – 2004. – Vol. 364. – № 9438. – P. 937-952.
190. Zhang, N. Calorie restriction-induced SIRT6 activation delays aging by suppressing NF- κ B signaling / N. Zhang, Z. Li, W. Mu et al. – Text : direct // *Cell Cycle (Georgetown, Tex.)*. – 2016. – Vol. 15. – № 7. – P. 1009-1018.
191. Zhao, R. Association of exposure to Chinese famine in early life with the incidence of hypertension in adulthood: A 22-year cohort study / R. Zhao, X. Duan, Y. Wu et al. – Text : direct // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. – 2019. – Vol. 29. – № 11. – P. 1237-1244.

192. Zhao, S. Adiponectin, Leptin and Cardiovascular Disorders / S. Zhao, C. M. Kusminski, P. E. Scherer – Text : direct // Circulation Research. – 2021. – Vol. 128. – № 1. – P. 136-149.

193. Zhou, J. The effect of Chinese famine exposure in early life on dietary patterns and chronic diseases of adults / J. Zhou, J. Sheng, Y. Fan et al. – Text : direct // Public Health Nutrition. – 2019. – Vol. 22. – № 4. – P. 603-613.

194. Zhou, L. The role of gut microbiota in the effects of maternal obesity during pregnancy on offspring metabolism / L. Zhou, X. Xiao – Text : direct // Bioscience Reports. – 2018. – Vol. 38. – № 2. – P. BSR20171234.

195. 10 ведущих причин смерти в мире – Основные причины смерти в мире связаны с тремя большими группами заболеваний: сердечно-сосудистые (ишемическая болезнь сердца, инсульт), респираторные (хроническая обструктивная болезнь легких, инфекции нижних дыхательных путей) и неонатальные патологические состояния (асфиксия новорожденных и родовая травма, сепсис и другие инфекционные заболевания новорожденных, а также осложнения преждевременных родов) (в порядке убывания общего количества смертей). – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (дата обращения: 19.06.2023) – Текст : электронный.

196. Блокадный синдром Рачкова – Изложены результаты влияния жестких условий блокады на здоровье ее участников. Определен основной перечень их заболеваний, который сегодня получил название «блокадный синдром Рачкова». – URL: <https://spbilib.ru/ru/catalog/-/books/11553926-blokadnyy-sindrom-rachkova> (дата обращения: 19.06.2023) – Текст : электронный.

197. Опись Р-9713. Архивная опись дел постоянного хранения - ЦГА СПб. Фонд Р-9713. Опись 1-1. – Архивный шифр: ЦГА СПб ф.Р-9713. оп.1-1. Крайние даты документов: 01.01.1928-31.12.1955. Количество дел: 287. – URL: <https://spbarchives.ru/infres/-/archive/cga/R-9713/1-1> (дата обращения: 01.08.2023) – Текст : электронный.

198. World Health Organization (WHO) – The United Nations agency working to promote health, keep the world safe and serve the vulnerable. – URL: <https://www.who.int> (дата обращения: 17.07.2023) – Текст : электронный.

199. Шальнова, С. А. Скорость клубочковой фильтрации, ее ассоциации с факторами риска и сердечнососудистыми заболеваниями. Результаты исследования ЭССЕ-РФ-2 / С. А. Шальнова, С. А. Максимов, Ю. А. Баланова и др. – Текст : непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 16. – № 2. – С. 240-249.

200. Викторovich, О. А. Гендерные особенности распространенности поведенческих факторов риска у жителей Санкт-Петербурга / О. А. Викторovich. – Текст : непосредственный // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2015. – Т. 70. – № 5. – С. 585-591.

201. Хорошина, Л. П. Неблагоприятные социальные условия в детстве и болезни в старости / Л. П. Хорошина, Н. О. Гончар – Текст : непосредственный // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2018. – Т. 13. – № 1. – С. 192-197.

202. Ding, X. Ideal Cardiovascular Health Metrics Modify the Association Between Exposure to Chinese Famine in Fetal and Cardiovascular Disease: A Prospective Cohort Study / X. Ding, J. Li, Y. Wu et al. – Text : direct // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2021. – Vol. 8. – P. 751910.

203. Gkaliagkousi, E. Theories and Molecular Basis of Vascular Aging: A Review of the Literature from VascAgeNet Group on Pathophysiological Mechanisms of Vascular Aging / E. Gkaliagkousi, A. Lazaridis, S. Dogan et al. – Text : direct // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 23. – № 15. – P. 8672.

204. González-Rodríguez, P. The hunger strikes back: an epigenetic memory for autophagy / P. González-Rodríguez, J. Füllgrabe, B. Joseph – Text : direct // Cell Death and Differentiation. – 2023. – Vol. 30. – № 6. – P. 1404-1415.

205. He, X. Secular trend of non-communicable chronic disease prevalence throughout the life span who endured Chinese Great Famine (1959–1961) / X. He, X. Shi, D. Pan et al. – Text : direct // BMC Public Health. – 2023. – Vol. 23. – P. 1238.

206. Muchira, J. M. Parental cardiovascular health predicts time to onset of cardiovascular disease in offspring / J. M. Muchira, P. N. Gona, M. F. Mogos et al. – Text : direct // European Journal of Preventive Cardiology. – 2022. – Vol. 29. – № 6. – P. 883-891.

207. Muchira, J. M. Temporal Trends and Familial Clustering of Ideal Cardiovascular Health in Parents and Offspring Over the Life Course: An Investigation Using The Framingham Heart Study / J. M. Muchira, P. N. Gona, M. F. Mogos et al. – Text : electronic // Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease. – 2020. – Vol. 9. – № 12. – P. e016292.

208. Murrin, C. M. Body mass index and height over three generations: evidence from the Lifeways cross-generational cohort study / C. M. Murrin, G. E. Kelly, R. E. Tremblay, C. C. Kelleher – Text : direct // BMC Public Health. – 2012. – Vol. 12. – № 1. – P. 81.

209. Ramirez, D. Windows of Vulnerability: Consequences of Exposure Timing during the Dutch Hunger Winter / D. Ramirez, S. A. Haas – Text : direct // Population and Development Review. – 2022. – Vol. 48. – № 4. – P. 959-989.

210. Wang, Z. You are what your parents ate: A Darwinian perspective on the inheritance of food effects / Z. Wang, Q. Wang, Y. Liu – Text : direct // Trends in Food Science & Technology. – 2016. – Vol. 54.

211. Ближайшие последствия длительного голодания детей и подростков | Хорошина / Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях – URL: https://mchsros.elpub.ru/jour/article/view/360?locale=ru_RU (дата обращения: 17.07.2023) – Текст : электронный.

212. На приеме - пожилой коморбидный пациент: расставляем акценты. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/na-prieme-pozhiloy-komorbidnyy-patsient-rasstavlyаем-aktsenty/viewer> (дата обращения: 28.06.2023) – Текст : электронный.

213. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета,

статус 2017 г. / Дедов / Сахарный диабет. – URL: <https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/9686> (дата обращения: 19.06.2023) – Текст : электронный.

214. Adding salt to foods and hazard of premature mortality - PubMed. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35808995/> (дата обращения: 19.06.2023) – Текст : электронный.

215. Dismantling Anti-Ageing Medicine: Why Age-Relatedness of Cardiovascular Disease is Proof of Robustness Rather Than of Ageing-Associated Vulnerability - PubMed. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34244067/> (дата обращения: 19.06.2023) – Текст : электронный.

216. dplyr: Грамматика манипулирования данными.dplyr. URL : https://rpubs.com/aa989190f363e46d/dplyr_intro (дата обращения: 26.06.2023) – Текст : электронный.

217. powerMediation: Power/Sample Size Calculation for Mediation Analysis.powerMediation.

218. Prospective relationship of change in ideal cardiovascular health status and arterial stiffness: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study - PubMed. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24614756/> (дата обращения: 26.06.2023) – Текст : электронный.

219. R: The R Project for Statistical Computing. – URL: <https://www.r-project.org/> (дата обращения: 19.06.2023) – Текст : электронный.

220. tidyr: Tidy Messy Data.tidyr. URL : <https://tidyr.tidyverse.org> (дата обращения 19.06.2023) – Текст : электронный.

221. Transgenerational effect of early childhood famine exposure in the cohort of Leningrad siege survivors' offspring / medRxiv. – URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.11.04.22281954v1> (дата обращения: 19.06.2023) – Текст : электронный.

222. Ziua europeană împotriva obezității (zeio) 2019 - Oficial Media. – URL: <https://oficialmedia.com/ziua-europeana-impotriva-obeziitatii-zeio-2019/> (дата обращения: 19.06.2023) – Текст : электронный.