

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

3.1.20. Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Ротарь Оксана Петровна, доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Барсуков Антон Владимирович - доктор медицинских наук, профессор, акционерное общество «КардиоКлиника», администрация, заместитель главного врача по лечебно-диагностической работе.

Котовская Юлия Викторовна - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российский геронтологический научно-клинический центр, администрация, заместитель директора по научной работе.

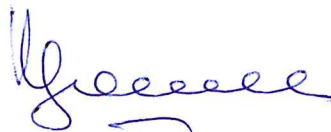
Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «25» декабря 2023 года в 15:30 на заседании диссертационного совета 21.1.028.02 (Д 208.054.04) на базе Федерального государственного бюджетного университета «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на официальном сайте Федерального государственного бюджетного университета «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2, адрес сайта: <http://www.almazovcentre.ru>).

Автореферат разослан «_____» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
21.1.028.02 (Д 208.054.04)
Доктор медицинских наук, профессор



Недошвин Александр Олегович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 BPU. 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 (Хорошинина 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 трансгенерационные 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

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.

В первом поколении потомков жителей блокадного Ленинграда регистрировались более низкие значения только артериальной жесткости, определяемой методом объемной сфигмографии (сердечно-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.

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 исследования

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 научных конференций.

Структура и объем диссертации

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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Жители блокадного Ленинграда, подвергшиеся голоданию в раннем детском возрасте во время Великой Отечественной войны (1941-1945гг.), прошли обследование в 2009-2014гг на базе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ. В 2020-2021 году были приглашены и обследованы 76 потомков 58 жителей блокадного Ленинграда (F0) в возрасте от 18 до 63 лет (дети - 54 участника (F1 - первое поколение) и внуки - 22 (F2 - второе поколение)) без диагностированных ССЗ. Группа контроля была отобрана из популяционной выборки жителей Санкт-Петербурга в возрасте 25-64 лет в рамках национального эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (n=1600), дизайн и общая характеристика выборки описаны ранее (Орлов А.В. и соавт, 2015). Участники исследуемой и контрольной группы были подобраны один к нескольким контрольным респондентам с учетом поколения (дети или внуки), пола, возраста и ИМТ. В контрольную группу не были включены пациенты с ССЗ. Нам не удалось подобрать контролей для 8 потомков жителей блокадного Ленинграда (7 молодых респондентов второго поколения и 1 респондент второго поколения с высоким ИМТ). Окончательные контрольные когорты включали 127 человек для 54 респондентов первого поколения и 48 человек для 22 респондентов второго поколения потомков.

Для исследуемой и контрольной группы инструментальное обследование проводилось по стандартным методикам с использованием того же оборудования и при участии тех же

исследователей. У респондентов было подписано информированное согласие, заполнен вопросник, в котором регистрировались факторы риска ССЗ, сопутствующие заболевания, медикаментозная терапия, особенности питания. Избыточное потребление соли устанавливалось в случае, если участник утверждал о досаливании готовой пищи и/или ежедневный/почти ежедневный прием соленых/маринованных продуктов, избыточное потребление сладостей – при ежедневном/почти ежедневном приеме сладостей/кондитерских изделий и/или ≥ 6 кусков/ложек сахара в день, избыточное потребление красного мяса - (150 грамм) ежедневно, недостаточное потребление рыбы в случае употребления 200 грамм менее 1 раза в неделю, достаточное потребление свежих овощей и фруктов - при ежедневном потреблении свежих овощей и фруктов (методические рекомендации Бойцов С.А. и соавт, 2015). Проведены антропометрия (измерены рост, вес, окружность талии и бедер), измерение АД с помощью автоматического тонометра «Omron» (Япония) по стандартным методикам. Исследование креатинина, уровня глюкозы крови, липидного спектра (общий холестерин – ОХ, липопротеины низкой плотности – ЛПНП, липопротеины высокой плотности – ЛПВП, триглицериды – ТГ) было выполнено натошак (AbbotArchitect 8000 (США)). Уровни лептина (Leptin ELISA, DBC (Canada)) и адипонектина (Adiponectin ELISA, Mediagnost (Germany)) определялись натошак иммуноферментным методом. Проводилась оценка нарушений углеводного обмена: участники были разделены на группу гипергликемии натошак (уровень глюкозы $\geq 5,6$ ммоль/л без наличия сахарного диабета (СД)) и с СД (диагноз со слов пациента). Также были сформированы группы участников с повышенным уровнем ОХ ($>4,9$ ммоль/л), ЛПНП ($>3,0$ ммоль/л), ТГ ($\geq 1,7$ 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 (Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых, РКО, 2020). СКФ рассчитывалась по формуле СКД-ЕРІ, только у жителей блокадного Ленинграда и их потомков в разовой порции утренней мочи проводилась оценка альбумин/креатининового соотношения.

Определение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (СЛСИ) и лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) проводилось на аппарате VaSera VS-1500 (Fukuda Denshi, Япония) (Shoda T. et al, 2005). После получения данных справа и слева вычислялся средний показатель СЛСИ и ЛПИ. Повышенным считался СЛСИ >9 (Miyoshi T. et al, 2021) и сниженным ЛПИ $\leq 0,9$ хотя бы с одной из сторон (Qu B. et al, 2015).

Каротидно-фemorальная скорость распространения пульсовой волны (кфСРПВ) оценивалась методом аппланационной тонометрии (SphygmoCor, AtCor, Австралия) с использованием непрямого каротидно-фemorального расстояния. Феномен «супернормального» сосудистого старения диагностировался при значении СРПВ ≤ 10

перцентиля значений для относительно здоровых лиц европейской популяции, феномен нормального сосудистого старения - при значении СРПВ 10-90 перцентилей, феномен преждевременного сосудистого старения - при значении СРПВ > 90 перцентиля в зависимости от возраста и АД (Mattace-Raso F. et al, 2010).

Распространенность фенотипических факторов риска была оценена с использованием логистической модели, скорректированной с учетом пола, поколения и ИМТ. В случае отсутствия фенотипа в одной из групп сравнения вместо логистической регрессии использовали простой критерий Фишера. Если фенотип был получен из другого фенотипа путем расчетов, мы рассматривали пару как единый фенотип для коррекции значимости на множественные гипотезы с помощью подхода Бонферрони. Математический и статистический анализ данных осуществлялся с использованием языка программирования R-4.0 (R Core Team, 2021) и библиотек dplyr (v1.0.7) (Wickham H. et al, 2021), ggplot2 (v3.3.5) (Wickham H. et al, 2016), tidyr (v1.1.4) (Wickham H. et al, 2021).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Характеристика обследованной когорты жителей блокадного Ленинграда

Из 305 обследованных ранее жителей блокадного Ленинграда потомки были обследованы у 58 участников, которые были сравнены с теми, чьи потомки не пришли, для оценки репрезентативности обследованной выборки, результаты представлены в таблице № 1.

Таблица № 1 - Сравнительный анализ кардиометаболических и поведенческих факторов жителей блокадного Ленинграда в зависимости пришел ли потомок на обследование

Параметры	ЖБЛ, потомки не обследованы, n = 251	ЖБЛ, потомки обследованы, n = 58	P
Возраст, лет. Ме [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 \geq 30 кг/м ² , n (%)	83 (42,8%)	23 (41,1%)	0,66
ОТ \geq 80 см Ж. и \geq 94 см М., n (%)	146,0 [75,6%]	45,0 (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
ОХ, ммоль/л. Ме [25;75]	5,5 [4,6;6,5]	5,5 [4,6;6,1]	0,48
ОХ $>$ 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;1,59]	0,83
ЛПВП М $<$ 1,0 и Ж $<$ 1,2 ммоль/л*, n (%)	66 (34,5%)	18 (32,1%)	0,79
ТГ, ммоль/л. Ме [25;75]	1,2 [0,9;1,5]	1,1 [0,9;1,6]	0,64
ТГ \geq 1,7 ммоль/л*, n (%)	50 (26,2%)	13 (23,2%)	0,60
Гиполипидемическая терапия, 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
ГН \geq 5,6 ммоль/л без СД, n (%)	48 (32,4%)	13 (29,5%)	0,64

Сахароснижающая терапия, n (%)	17 (6,8%)	2 (3,4%)	0,31
СД, n (%)	33 (17,1%)	11 (19,6%)	0,66
СКФ, мл/мин/1,73м ² . Ме [25;75]	77,3 [67,8;84,7]	75,0 [66,7;85,5]	0,87
СКФ < 60, мл/мин/1,73 м ² , n (%)	21 (11,0%)	5 (8,9%)	0,70
СКФ < 30, мл/мин/1,73 м ² , n (%)	0	3 (1,6%)	NA
А/К, мг/ммоль. Ме [25;75]	0,96 [0,58;1,69]	1,16 [0,72;1,59]	0,82
Повышение А/К 3,4-34 мг/ммоль, n (%)	19 (10,2%)	6 (10,9%)	0,79
ГБ, 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
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
СЛСИ средний. Ме [25;75]	9,4 [8,6;9,9]	9,3 [8,3;9,9]	0,84
кфСРПВ слева, м/с. Ме [25;75]	10,5 [9,2;12,1]	10,3 [8,9;11,9]	0,21
EVA сосудистый фенотип, n (%)	4 (2,3%)	0	0,72
SUPERNOVA сосудистый фенотип, n (%)	43 (24,7%)	14 (25,0%)	0,72

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

При сравнительном анализе между группами значимо различались только распространенность гиполипидемической терапии и уровень САД/ДАД, значимых различий почечной функции, артериальной жесткости и сосудистых фенотипов не зарегистрировано.

В группе жителей блокадного Ленинграда регистрировалась сопоставимая распространенность АГ (85,7% против 79,5%, $p=0,29$), значимо чаще абдоминальное ожирение (80,4% против 36,4%, $p<0,001$), реже дислипидемия (64,3% против 89,8%, $p<0,001$) по сравнению с популяционной группой 75-79 лет в рамках исследования «Стресс, старение и здоровье» жителей России (Имаева А.Э., 2017г). Обследованная нами группа жителей блокадного Ленинграда характеризовалась значимо более низкой распространенностью СД (19,6% против 54,7%, $p<0,001$) по сравнению с данными регистра СД 2017г жителей России старше 65 лет и значимо меньшей распространенностью сниженной СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² (8,9% против 89,7% $p<0,001$) по сравнению с данными исследования пожилых жителей Москвы (женщины в возрасте от 55 лет и мужчины в возрасте от 60 лет до 90 лет (средний возраст 72,3 лет)) (Кудина Е.В. 2021г).

У четверти жителей блокадного Ленинграда, потомков которых мы обследовали, встречается супернормальное сосудистое старение, исследований по данному направлению среди людей старше 65 лет в популяции не проводилось.

В зависимости от периода воздействия голода на раннем этапе развития, который пережили жители блокадного Ленинграда, мы выделили 3 группы: детская группа – участники, родившиеся до 01.01.1941г, младенческая группа – респонденты, родившиеся 01.01.1941-31.10.1941 гг, внутриутробная группа – родившиеся 01.11.1941-27.01.1943 гг. При сравнительном анализе кардиометаболических и поведенческих факторов риска только во

внутриутробной группе жителей блокадного Ленинграда регистрировался значимо более высокий уровень САД по сравнению с детской группой (150,2 [147,1;164,1] против 140,0 [128,7;148,7] мм рт. ст.; $p = 0,01$).

Характеристика обследованных потомков жителей блокадного Ленинграда

Гендерные различия потомков жителей блокадного Ленинграда

Средний возраст потомков жителей блокадного Ленинграда составил 50,0 [36,7-55,0] лет, распространенность респондентов мужского пола 43,4%, средний ИМТ составил 26,0 [23,0-29,5] кг/м². У потомков жителей блокадного Ленинграда мужского пола по сравнению с потомками женского пола значимо выше был уровень САД (136,5 [128,5;143,5] мм рт. ст. против 126,5 [115,5;134,0] мм рт. ст., $p=0,004$), ДАД (82 [77,5;93,0] мм рт. ст. против 81,0 [73,2;86,5] мм рт. ст., $p=0,03$), креатинина (84,0 [77,3;94,0] против 66,1 [63,0;71,3] мкмоль/л, $p=0,00002$), триглицеридов (1,25 [0,76;1,71] против 0,98 [0,69;1,33] ммоль/л, $p=0,007$), ниже уровень ЛПВП (1,28 [1,15;1,59] против 1,49 [1,29;1,73] ммоль/л, $p=0,02$), лептина (5,73 [4,13;12,14] против 28,19 [13,98;38,45] нг/мл, $p=0,00002$) и адипонектина (9,19 [6,52;12,23] против 14,85 [10,55;20,41] мкг/мл, $p=0,0003$) и выше распространенность гипертриглицеридемии (11 (33,3%) против 4 (9,3%), $p=0,03$), АГ (18 (54,5%) против 16 (37,2%), $p=0,02$). У мужчин регистрировался более высокий уровень ЛПИ в пределах референсных значений, чем среди женщин группы потомков жителей блокадного Ленинграда (1,11 [1,07;1,14] против 1,06 [1,00;1,13], $p=0,01$), различий в распространенности фенотипов сосудистого старения в зависимости от пола не зарегистрировано.

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

Средний возраст потомков жителей блокадного Ленинграда был сопоставим с подобранными контролями 50,0 [36,7-55,0] лет против 51,0 [37,5-55,0] лет ($p=0,44$), как и доля участников мужского пола - 43,4% против 42,3% ($p=0,88$) и средний ИМТ - 26,0 [23,0-29,5] кг/м² против 25,7 [22,9-29,2] кг/м² ($p=0,46$). Среди потомков жителей блокадного Ленинграда выполнена оценка распространенности кардиометаболических и поведенческих факторов риска по сравнению с группой контроля, результаты представлены в таблице № 2.

Таблица № 2 - Распространенность кардиометаболических и поведенческих факторов риска у потомков жителей блокадного Ленинграда и контролей

Параметр	Потомки ЖБЛ, n=76	Контроли, n=175	P
ИМТ \geq 30 кг/м ² , n (%)	17 (22,4%)	33 (18,9%)	0,42
ОТ \geq 80 см у Ж и \geq 94 см у М. 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
АГ (АД \geq 140/90 мм рт. ст.**), n (%)	34 (44,7%)	66 (37,7%)	0,26

ОХ, ммоль/л. Ме [25;75]	5,57 [4,67;6,46]	5,39 [4,70;6,20]	0,49
ОХ>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 М<1,0 и Ж<1,2 ммоль/л*, n (%)	14 (18,4%)	46 (26,4%)	0,14
ТГ, ммоль/л. Ме [25;75]	0,98 [0,69;1,48]	1,19 [0,82;1,60]	0,44
ТГ≥1,7 ммоль/л*, n (%)	15 (19,7%)	40 (23,0%)	0,54
Гиполипидемическая терапии, n (%)	3 (3,95%)	2 (1,15%)	0,17
Глюкоза натощак, ммоль/л. Ме [25;75]	5,19 [4,81;5,58]	5,05 [4,62;5,52]	0,12
ГН ≥ 5,6 ммоль/л без СД, 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 (%)	3 (3,9%)	1 (0,6)	0,67
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/1,73. Ме [25;75]	94,0 [84,4;102,1]	102,5 [96,6;110,7]	<0,0001
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%)	<0,0001
Ежедневное потребление мяса, n (%)	58 (76,3%)	88 (50,0%)	0,0002
Курение в настоящий момент, n (%)	18 (23,7%)	34 (19,4%)	0,43
Недостаточная длительность сна, n (%)	1 (1,3%)	8 (4,7%)	0,21
Отсутствие употребления алкоголя, n (%)	8 (10,5%)	19 (10,8%)	0,98

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

У потомков жителей блокадного Ленинграда по сравнению с контрольной группой значимо выше был уровень креатинина, ниже значения СКФ, выше уровень ЛПВП, лептина, распространенность СД, а также чаще наблюдалось недостаточное потребление рыбы и чрезмерное потребление красного мяса, реже - избыточное потребление соли.

В зависимости от периода перенесенного голода предками, их потомки (дети и внуки) были разделены на 3 группы: потомки детской группы, потомки младенческой группы, потомки внутриутробной группы. При сравнительном анализе трех групп значимо выше распространенность абдоминального ожирения была у потомков детской группы по сравнению с потомками внутриутробной группы (38 (65,5%) против 3 (25,0%); $p=0,04$), 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 младенческой группы (11 (91,7%) против 5 (35,7%); $p=0,01$), особенности сосудистого старения не зарегистрированы.

Для дальнейшего исследования группа потомков жителей блокадного Ленинграда была разделена на участников первого (детей) и второго (внуков) поколения. Были проанализированы фенотипические данные внутри каждого поколения независимо, корректируя модель по возрасту, ИМТ, полу. Результаты представлены на рисунке № 1.

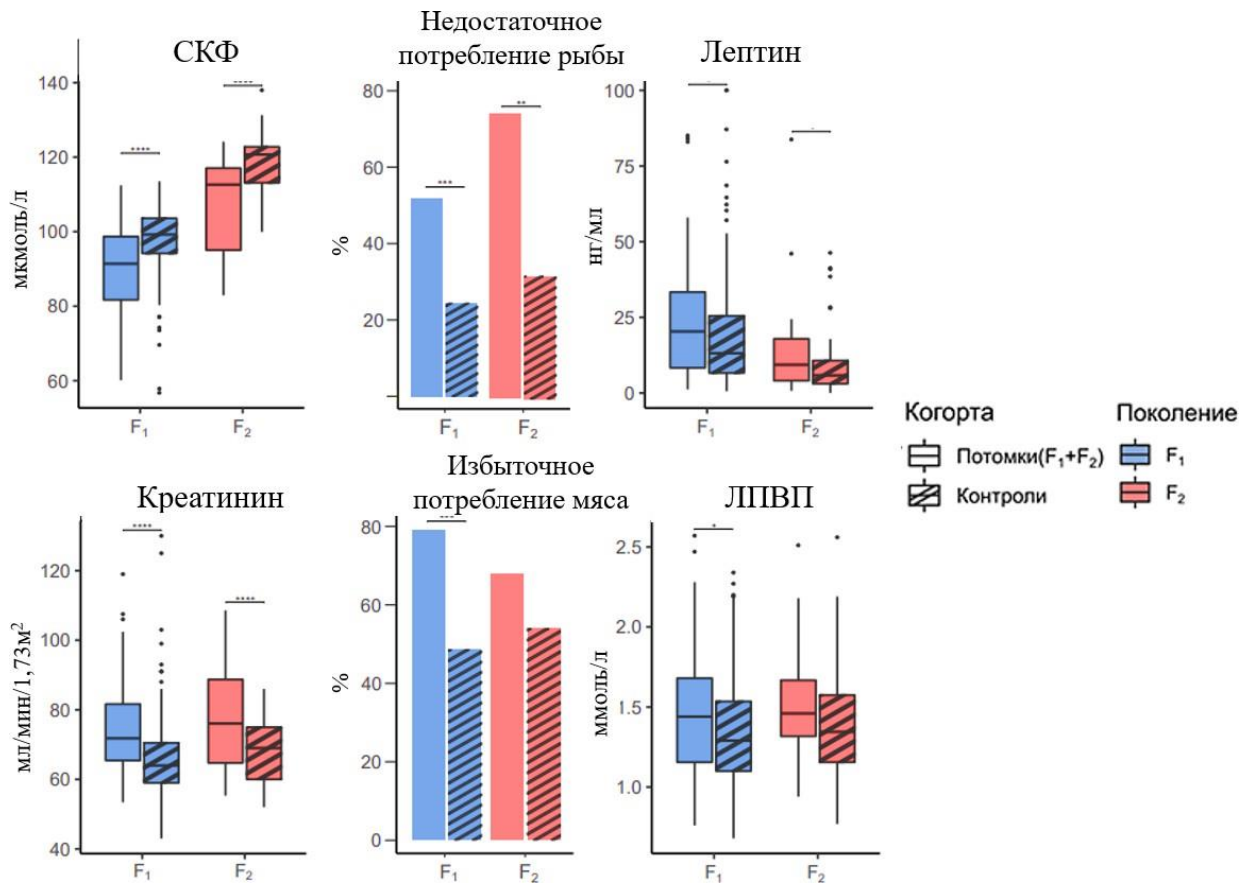


Рисунок № 1 - Распространенность кардиометаболических и поведенческих факторов риска первого и второго поколения потомков жителей блокадного Ленинграда по сравнению с сопоставимыми контролями

Вне зависимости от поколения среди потомков жителей блокадного Ленинграда зарегистрирован более высокий уровень лептина, креатинина и ниже СКФ по сравнению с контрольной группой. Было установлено, что ни уровень АД ($p=0,73$), ни наличие СД ($p=0,55$) не оказывали значимого влияния на уровень СКФ. Более высокий уровень ЛПВП зарегистрирован только у потомков первого поколения по сравнению с участниками контрольной группы. Вне зависимости от поколения среди потомков жителей блокадного Ленинграда зарегистрирована меньшая распространенность избыточного потребления соли (F1: 18 (33,3%) против 62 (49,2%), $p = 0,04$; F2: 6 (27,3%) против 25 (54,4%), $p = 0,04$) 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 (11 (50,0%) против 40 (83,3%), $p = 0,005$) и большая средняя продолжительность сна (8.0 [7.0;9.0] часов против 7.0 [7.0;8.0] часов, $p = 0,03$) прослеживалась только в группе второго поколения потомков жителей блокадного Ленинграда по сравнению с контролями. Различий в количестве средств, затрачиваемых на продукты питания, не было зарегистрировано в группе первого и второго поколения потомков жителей блокадного

Ленинграда по сравнению с группой контроля.

Сравнительный анализ состояния сосудистой стенки и распространенности фенотипов сосудистого старения 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. При выполнении сравнительного анализа показателей сосудистой жесткости только у первого поколения потомков жителей блокадного Ленинграда значимо ниже регистрировался уровень среднего СЛСИ по сравнению с группой контроля вне зависимости от пола, результаты представлены на рисунке № 2.

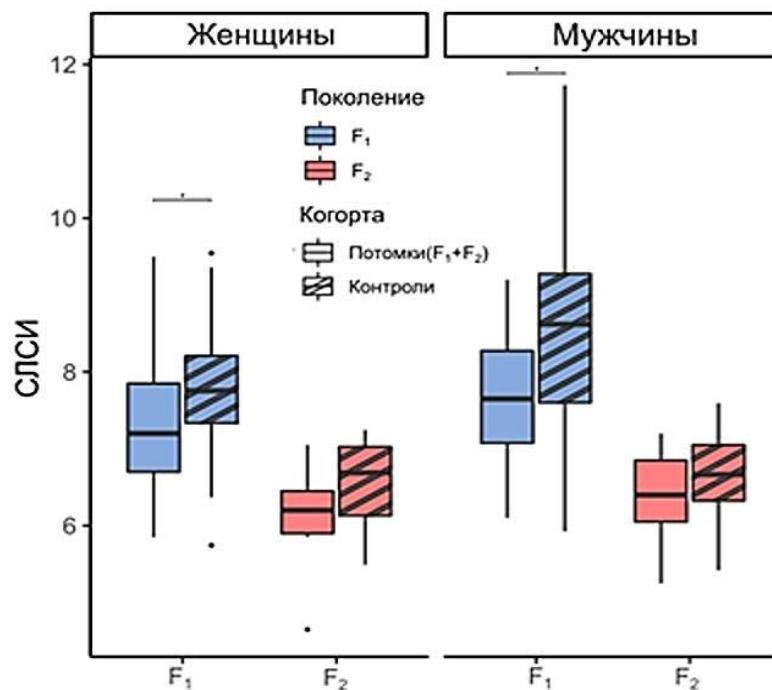


Рисунок № 2 - Сравнительный анализ сердечно-лодыжечного сосудистого индекса в группе потомков жителей блокадного Ленинграда и контролей в зависимости от пола и поколения

Статистически значимых различий в уровне артериальной жесткости, определяемой методом апplanationной тонометрии, между группами обнаружено не было. При сравнительном анализе распространенности фенотипов сосудистого старения по результатам апplanationной тонометрии только у одного потомка жителей блокадного Ленинграда зарегистрирован фенотип преждевременного сосудистого старения. 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 № 3.

Таблица № 3 - Сравнительный анализ распространенности фенотипов сосудистого старения (согласно методу аппланационной тонометрии) у потомков жителей блокадного Ленинграда и контролей

Возраст	Потомки ЖБЛ, n = 76				Контрольная группа, n = 130				p
	Всего, n (%)	EVA	NVA	SUPER NOVA	Всего, n (%)	EVA	NVA	SUPER NOVA	
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.

В сопоставимых по полу, ИМТ, возрасту, АД, СД и моделям питания группах только более высокий СЛСИ ассоциировался с более высокой СКФ и 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 контролей $p=0,1777$). Также в исследуемых группах значимой связи между кфСРПВ и СКФ, СЛСИ, кфСРПВ и лептином, ЛПВП не зарегистрировано. При сравнительном анализе кардиометаболических и поведенческих факторов риска среди потомков жителей блокадного Ленинграда в зависимости от фенотипа сосудистого старения были выявлены следующие различия: в группе с фенотипом супернормального сосудистого старения по сравнению с группой с нормальным сосудистым старением ниже уровень глюкозы (4.95 [4.69;5.26] ммоль/л против 5.31 [4.89;5.68]), более низкий вес их детей при рождении (2940 [2775;3125] гр 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 участников ($n = 1$).

Оценка трансгенерационных эффектов голодания в области кардиометаболических эффектов и сосудистых фенотипов

Среди жителей блокадного Ленинграда были обследованы 58 семей (потомки как первого, так и второго поколения), результаты родственных отношений представлены на рисунке №3.

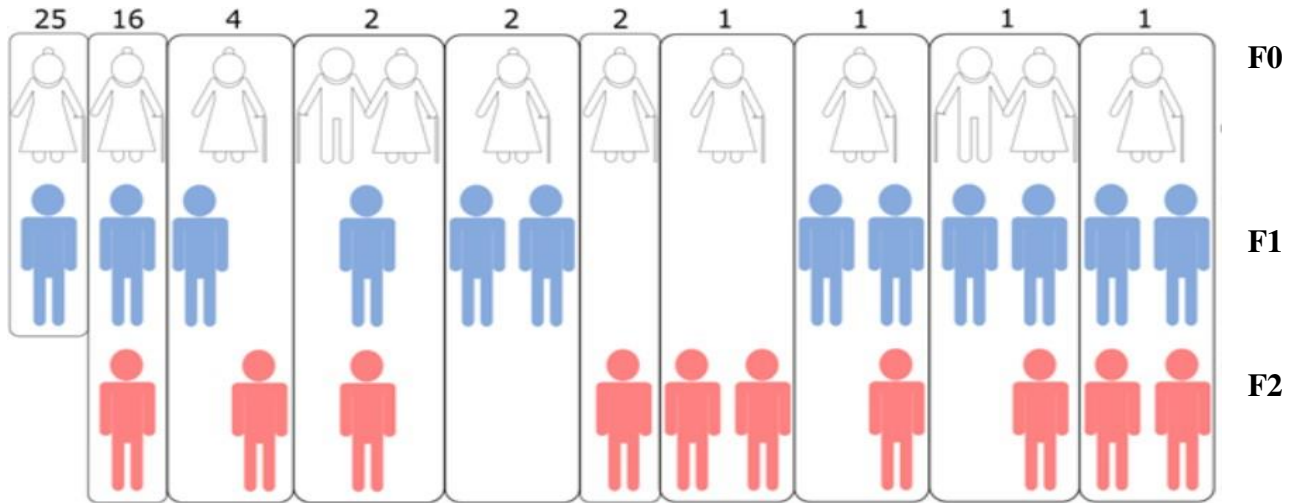


Рисунок № 3 - Генеалогическое древо приглашенных потомков жителей блокадного Ленинграда

Для оценки наследственности была сформирована группа контролей в виде 25 семей из популяционной выборки исследования ЭССЕ-РФ (были известны результаты обследования родителей и их потомков, но только первого поколения). Результаты сравнения наследуемости фенотипов потомков с контрольной группой представлены в таблице № 4, показатели наследуемости СКФ и ЛПВП имели различия в наследуемости, однако статистически значимых различий не выявлено.

Таблица № 4 - Наследуемость фенотипических признаков у семей потомков жителей блокадного Ленинграда и контрольной популяции

Параметр	Контрольная популяция ЭССЕ РФ (25 семей)	Потомки жителей блокадного Ленинграда (58 семей)
	Доля дисперсии наследуемости фенотипа	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
кфСРПВ	0,17	0,26
СЛСИ	0,38	0,30

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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-фemorальной 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

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.

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.

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

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 ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Толкунова, К.М. Трансгенерационное наследование: современные подходы к поиску причин заболеваний / К.М. Толкунова, Е.В. Могучая, О.П. Ротарь // Артериальная гипертензия. – 2021. – Т. 27, № 2. – С. 122-132
2. Tolkunova, K. Transgenerational and intergenerational effects of early childhood famine exposure in the cohort of offspring of Leningrad Siege survivors / K. Tolkunova, D. Usoltsev, E. Moguchaia [et al.] // Scientific Reports. – 2023. – Vol. 3(1) – P. 11188
3. Толкунова, К.М. Благоприятный паттерн артериальной жесткости и сосудистого старения в уникальной когорте потомков людей, перенесших голодание на ранних этапах жизни / К.М. Толкунова, Д.А. Усольцев, Е.В. Могучая [и др.] // Российский

- кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 7. – С. 5474
4. Ротарь, О.П. Концепция сосудистого возраста: какой инструмент для оценки выбрать в клинической практике? / О.П. Ротарь, А.С. Алиева, К.М. Толкунова [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 2. – С. 45-53
 5. Ротарь, О.П. Сосудистое старение в концепциях EVA и SUPERNOVA: непрерывный поиск повреждающих и протективных факторов / О.П. Ротарь, К.М. Толкунова // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26, № 2. – С. 133-145
 6. Толкунова, К.М. Концепция «супернормального» сосудистого старения - распространенность и детерминанты на популяционном уровне (в рамках ЭССЕ-РФ) / К.М. Толкунова, О.П. Ротарь, А.М. Ерина [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26, № 2. – С. 170-183
 7. Ротарь, О.П. Фенотипы сосудистого старения в российской популяции — биологические и социально-поведенческие детерминанты / О.П. Ротарь, М.А. Бояринова, К.М. Толкунова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 2970
 8. Rotar, O. A Case Study of Supernormal Vascular Aging in Leningrad Siege Survivors / O. Rotar, M. Boyarinova, K. Tolkunova [et al.] // Front Cardiovasc Med. – 2022. – Vol. 9. – P. 843439
 9. Tolkunova, K. Transgenerational effects of famine: initiation of the offsprings' study of Leningrad Siege survivors / K. Tolkunova, L. Korostovtseva, O. Rotar // Hypertension News. – 2021.– Vol. 68. P. 42-43
 10. Tolkunova, K. M. Effects of parental generation prenatal famine exposure are observed in the descendants of besieged Leningrad residents / K. M. Tolkunova, E. V. Moguchaya, M. A. Boyarinova [et al.] // Journal of Hypertension – 2022. – Vol. 40. – P. e125 - e126
 11. Толкунова К.М. Трансгенерационные эффекты голодания, перенесенного в раннем детском возрасте, на примере когорты потомков жителей блокадного Ленинграда / Толкунова К.М., Ротарь О.П., Конради А.О. [и др.] // Материалы конгресса «Российский национальный конгресс кардиологов» – Казань, 2022. – С. 753
 12. Tolkunova, K. M. Transgenerational impact of early childhood famine exposure in the cohort of Leningrad siege survivors' offsprings / K. M. Tolkunova, E. V. Moguchaya, M. A. Boyarinova [et al.] // Journal of Hypertension – 2023. – Vol. 41. – P. e139
 13. Толкунова К.М. Фенотипы сосудистого старения в когорте потомков жителей блокадного Ленинграда / Толкунова К.М., Ротарь О.П., Конради А.О. [и др.] // Материалы конгресса «Российский национальный конгресс кардиологов» – Москва, 2023. – С. 848

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия	САД – систолическое артериальное давление
АД – артериальное давление	СД – сахарный диабет
А/К – альбумин/креатинин мочи	СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ГН - гипергликемия натощак	СЛСИ – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс
ДАД – диастолическое артериальное давление	ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ЖБЛ - жители блокадного Ленинграда	ТГ – триглицериды
Ж - женщины	ХБП – хроническая болезнь почек
ИМТ – индекс массы тела	EVA - early vascular aging (преждевременное сосудистое старение)
кфСРПВ – каротидно-фemorальная скорость распространения пульсовой волны	NVA - normal vascular aging (нормальное сосудистое старение)
ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс	SUPERNOVA - «супернормальное» сосудистое старение
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности	
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности	
М – мужчины	
ОХ – общий холестерин	
ОТ – окружность талии	