

На правах рукописи

Суханов Андрей Владимирович

**ВОЗРАСТ-ЗАВИСИМЫЕ АССОЦИАЦИИ ФАКТОРОВ РИСКА
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С СОСТОЯНИЕМ
КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ**

3.1.20. Кардиология

3.1.24. Неврология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Барнаул – 2022

Работа выполнена в Научно-исследовательском институте терапии и профилактической медицины – филиале Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (г. Новосибирск)

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор
заслуженный деятель науки РФ

Гафаров Валерий Васильевич

доктор медицинских наук,
профессор, заведующий кафедрой неврологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Пилипенко Павел Иванович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Петрова Марина Михайловна

доктор медицинских наук, профессор,
руководитель отдела клинической кардиологии и эпидемиологии ССЗ Научно-исследовательского института кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Репин Алексей Николаевич

доктор медицинских наук профессор,
заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Алифирова Валентина Михайловна

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.

Защита состоится «__» _____ 2022 г. в __ часов на заседании диссертационного совета 21.2.001.01. при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте <http://www.agmu.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

О. Н. Антропова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Актуальность широкого изучения факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ФР ССЗ) в различных областях современной медицины определяется исключительно быстрым ростом заболеваемости и смертности от кардиальной патологии (Бойцов С.А. и соавт., 2017, 2021; Погосова Н.В. и соавт., 2015, 2018; Усачева Е.В. и соавт., 2021). Так, именно от ССЗ, по данным мировой статистики, в 2016 году умерло 17,9 миллиона человек, что составляет около трети от общего количества умерших (Бойцов С.А. и соавт., 2017). Анализ литературы свидетельствует, что в мире активно ведется изучение особенностей распространенности конвенционных и неконвенционных ФР ССЗ, оценки их влияния на КФ, а также разработка новых скрининговых шкал оценки КФ для различных популяций. Артериальная гипертензия (АГ), избыточная масса тела/ожирение, гипергликемия, гиперлипидемия, курение признаны важнейшими ФР развития и прогрессирования когнитивных нарушений (КН) (Ганькина О.А. и соавт., 2016; Гафаров В.В. и соавт., 2020). В отношении развития КН активно изучаются как немодифицируемые ФР, такие как возраст, пол, наследственная предрасположенность, так и неконвенционные ФР ССЗ (образовательный и профессиональный уровень, стресс на работе). Взаимосвязь между АГ, избыточной массой тела/ожирением, гипергликемией, гиперлипидемией, курением и степенью когнитивных дисфункций в течение многих лет активно обсуждается в мировой кардиологической и неврологической литературе (Гафаров В.В. и соавт., 2020; Скворцова В.И. и соавт., 2005; Биверс, Т. и соавт., 2011; Duron E., 2008; Kollias A. и соавт., 2014). Большинство проводившихся лонгитюдинальных когортных исследований указывают на повышенный риск различных видов КН (включая и деменции) в случае высокого САД (Pasternak R.C. и соавт., 2002; McGuinness B. и соавт., 2009; Cosarderelioglu C. и соавт., 2020). Кроме того, о повышенном риске различных видов деменций сообщалось даже в случаях незначительного повышения САД (менее 140 мм рт. ст.) (Qiu C., von Strauss E. и соавт., 2003). Работами О.А. Трубниковой на российской популяции было показано, что пациенты с АГ среднего возраста, по сравнению со здоровыми лицами того же возраста, имеют более низкие объемы паттернов памяти, внимания, мышления и нейродинамики. Показана U-образная зависимость между степенью КН и длительностью анамнеза АГ (Трубникова О.А., 2008). Также возрос интерес к прогностической значимости частоты сердечных сокращений (ЧСС). Известны данные о линейной зависимости между ЧСС и уровнем потребления кислорода миокардом, изменением минутного объема крови дополняются новой информацией о связи ЧСС с риском развития ИБС,

инфаркта миокарда, АГ, СД2, инсульта (Никитин Ю.П. и соавт., 2016). Среди множества предикторов развития КН, помимо уже отмеченной выше АГ, особенно выделяются гипергликемия, избыточная масса тела и ожирение (Yaffe K. et al., 2007). Метаболический синдром (МС), становится самостоятельным ФР развития КН. Распространенность МС, по данным эпидемиологических исследований, в экономически развитых странах составляет от 20 до 50 % (Дедов И.И., 2011). В молодом возрасте эта проблема остаётся малоизученной. Курение оказывает негативное влияние как на сердечно-сосудистую систему (ССС), так и на состояние КФ в различных возрастных группах (Остроумова О.Д., 2017, 2018, 2020). Снижение к 2025 г. частоты курения среди мужчин на 23 % и среди женщин на 12 %, а также повышение эффективности лечения АГ среди мужчин на 17,2 % и среди женщин на 11,2 % приведет к снижению смертности от ССЗ на 15 % (Бойцов С.А. и соавт., 2017). Когнитивная активность лиц трудоспособного возраста связана как с профессиональной деятельностью и образовательным уровнем, так и с наличием стрессовых условий на рабочем месте (Климов Е.А., 2016). Мнемические, мыслительные, сенсорно-перцептивные когнитивные процессы оказывает значимое влияние на профессиональную деятельность людей в молодом возрасте. Эпидемиологические исследования показывают повышенный риск нарушения КФ при высоком уровне стресса (Гафаров В.В. и соавт., 2020, 2021; Nilsen S. et al., 2014). Ранее было показано существенное влияние конвенционных ФР ССЗ на состояние КФ (Суслина З.А. и соавт., 2012; Парфенов В.А., Старчина Ю.А., 2011; Меркин А.Г. и соавт., 2016). Однако все эти работы были выполнены на лицах среднего или пожилого возраста (Захаров В.В. и соавт., 2012; Меркин А.Г. и соавт., 2016). При этом в детском и подростковом возрасте таких работ не проводилось. Правильное распознавание возникших в юношеском возрасте КР, ассоциированных с классическими ФР ССЗ, важно для выбора адекватных психолого-коррекционных подходов. Определение ведущих биологических ФР (АГ, избыточная масса тела/ожирение, гипергликемия, гиперлипидемия, курение) для КН в молодом возрасте, разработка мультивариантных моделей, оценивающих многообразие сочетаний между собой этих ФР, а также оценка роли неконвенционных ФР ССЗ (образовательный и профессиональный уровень, стресс на работе) в формировании КН, позволят выделить группы для диагностики и первичной профилактики КН.

Степень разработанности темы исследования. В популяционных исследованиях, выполненных в различных странах, по большей части, в старших возрастных группах, были показаны ассоциации основных конвенционных и неконвенционных ФР ССЗ с риском развития КН (WHO

guidelines, 2019). В российской популяции эпидемиологические исследования КФ, выполненные по строгим международным стандартам, у лиц молодого возраста в настоящее время отсутствуют. Значимость и направление ассоциаций КФ с отдельными конвенционными и неконвенционными ФР ССЗ для различных паттернов КФ (памяти, внимания, мышления) могут изменяться в процессе онтогенеза. Такие изменения и ассоциации могут иметь популяционные, этнические и половые особенности. Изучение фактических данных о вкладе отдельных конвенционных (АГ, избыточная масса тела/ожирение, гипергликемия, гиперлипидемия, курение) и неконвенционных (образовательный и профессиональный уровень, стресс на работе) ФР ССЗ, помимо немодифицируемых ФР ССЗ (возраст, пол, наследственная предрасположенность), на состояние различных паттернов КФ (памяти, внимания, мышления) на популяционном уровне в случайной репрезентативной выборке лиц молодого возраста обоего пола из типичной российской популяции является актуальной проблемой и представляет тему диссертационной работы.

Цель исследования. Изучить в молодой российской популяции особенности ассоциаций конвенционных и неконвенционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с состоянием когнитивных функций, уровни популяционных значений и состояния когнитивных функций, ассоциации молекулярно-генетических маркеров и объективно-субъективного показателя когнитивных функций с конвенционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Задачи исследования:

1. Оценить на основе кроссекционного исследования особенности ассоциаций конвенционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (биологические параметры, курение) с состоянием когнитивных функций в популяционной выборке жителей г. Новосибирска 14–17, 25–44 лет.

2. Изучить пятилетнюю динамику изменения конвенционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (биологические параметры) в когорте жителей г. Новосибирска 14–17 лет.

3. Определить на основе кроссекционного исследования особенности ассоциаций неконвенционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (стресс на работе, образовательный и профессиональный статус) с состоянием когнитивных функций в популяционной выборке жителей г. Новосибирска 25–44 лет.

4. Оценить на основе кроссекционного исследования особенности ассоциаций молекулярно-генетических маркеров (*COMT*, *APOE*) с

когнитивными нарушениями в популяционной выборке жителей г. Новосибирска 14–17, 25–44 лет.

5. Установить на основе кроссекционного исследования популяционные значения когнитивных функций и состояние когнитивных функций в популяционной выборке жителей г. Новосибирска 14–17, 25–44 лет.

6. Выявить на основе кроссекционного исследования ассоциации конвенционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (биологические параметры) с объективно-субъективным показателем когнитивных функций в популяционной выборке жителей г. Новосибирска 25–44 лет.

Научная новизна. Впервые в молодой российской популяции был применен комплексный популяционный подход к анализу данных об особенностях ассоциаций конвенционных (биологические параметры, курение) и неконвенционных (стресс на работе, образовательный и профессиональный статус) факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с состоянием когнитивных функций в популяционной выборке жителей г. Новосибирска 14–17, 25–44 лет.

Получены данные о том, что в популяционной выборке жителей г. Новосибирска 25–44 лет частота выявленных когнитивных нарушений и ассоциированных с ними факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний достоверно превалировала среди мужчин, по сравнению с женщинами. При диастолическом артериальном давлении свыше 90 мм. рт. ст., артериальной гипертензии и компонентов метаболического синдрома, высоких уровнях общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, уровня пульсового пульсовое артериального давления свыше 50 мм. рт. ст., курения установлено статистически значимое снижение когнитивных функций: памяти и внимания. Женский пол оказался протективным фактором в отношении развития когнитивных нарушений. Отрицательные результаты когнитивного функционирования были связаны с курением.

Впервые показано, что в популяционной выборке жителей г. Новосибирска 14–17 лет обоего пола систолическое артериальное давление (менее 10-го дециля), частота сердечных сокращений, уровни триглицеридов и холестерина липопротеидов высокой плотности сыворотки крови были ассоциированы с позитивным влиянием на паттерны внимания и памяти. Диастолическое артериальное давление (менее 10-го дециля) оказывало негативное влияние на паттерны памяти и внимания.

Впервые на основе кроссекционного исследования выявлены статистически значимые ($p < 0,05$) популяционные закономерности отрицательного воздействия стресса на работе на паттерны внимания и

мышления у лиц 25–44 лет. Показано, что у работников тяжелого физического труда статистически значимо преобладали нарушения паттернов внимания и мышления, по сравнению с лицами руководящего состава ($p < 0,05$). Протективным фактором в отношении развития когнитивных нарушений в популяционной выборке жителей г. Новосибирска 25–44 лет служило наличие высшего образования ($p < 0,05$). Следует отметить, что в популяционной выборке женщин 25–44 лет выявлены статистически значимые ($p < 0,05$) отрицательные ассоциации между артериальной гипертензией, пульсовым артериальным давлением (более 50 мм. рт. ст.) и объективно-субъективным показателем состояния когнитивных функций (жалобами на нарушение памяти, внимания и мышления).

Впервые были установлены средние популяционные значения паттернов памяти, внимания и мышления по ряду психометрических тестов на основе кроссекционного исследования в популяционной выборке жителей г. Новосибирска 14–17, 25–44 лет. Показатели изученных тестов ниже приведенных значений указывают на снижение когнитивного функционирования у лиц 14–17, 25–44 лет. Определен вклад гендерных различий в показатели когнитивных функций, а именно статистически значимое преобладание негативных результатов тестирования у лиц мужского пола, по сравнению с лицами женского пола того же возраста ($p < 0,05$).

Впервые в условиях жестко стандартизованного кроссекционного исследования было определено, что наличие аллеля E4 гена *APOE*, аллеля A гена *COMT* (особенно в гомозиготном состоянии) достоверно ухудшало состояние паттерна памяти и мышления независимо от возраста и пола ($p < 0,05$) в популяционной выборке жителей г. Новосибирска 14–17, 25–44 лет.

Теоретическая и практическая значимость работы. В теоретическом отношении, выявленные популяционные значения когнитивных функций (паттернов памяти, внимания и мышления), ранние патогенетические ассоциации между молодым возрастом, уровнями артериального давления и частоты сердечных сокращений, липидным профилем, компонентами метаболического синдрома, курением, уровнем образования, профессионального статуса с функциональными свойствами головного мозга, как единого целого, внесут существенный вклад в стратегию развития кардиологии и нейронаук.

В практическом отношении, определенные в ходе исследования популяционные значения когнитивных функций (паттернов памяти, внимания и мышления) служат ориентиром для практических врачей

(общетерапевтического, кардиологического, неврологического и психиатрического профиля) при выполнении профилактических и лечебных мероприятий у лиц 14–17, 25–44 лет. Результаты и методология представленного исследования нужны при планировании и проведении эпидемиологических исследований для оценки распространённости когнитивных нарушений, их факторов риска с созданием в дальнейшем национальных рекомендаций по профилактике, ранней диагностике когнитивных нарушений на популяционном уровне. Разработанный способ количественной интерпретации и описания степени нарушения паттерна мышления у лиц молодого возраста (тест «Интегральный показатель уровня мышления») предлагается для широкого внедрения в медицинскую практику. Результаты проведенного исследования могут быть использованы при решении экспертных (военная, трудовая, учебная экспертиза), прогностических и социально-реабилитационных задач для лиц в возрасте 14–17, 25–44 лет.

Методология и методы исследования. Методология диссертационного исследования основана на принципах эпидемиологического исследования репрезентативных выборок с анализом конвенционных и неконвенционных ФР ССЗ, при учёте их влияния на состояние КФ. Для достижения поставленной цели и решения задач использовался широкий спектр эпидемиологических (кроссекционный и когортный методы), антропометрических, психопатологических, клинико-лабораторных, молекулярно-генетических методов исследований, а также современные статистические методы, в том числе регрессионный анализ (бинарная логистическая и множественная линейная регрессия). Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью бесплатного (freeware) статистического пакета «R» с набором библиотек. Различия рассматривали как статистически значимые при ($p < 0,05$). Объектом исследования служили случайные репрезентативные выборки населения Октябрьского района г. Новосибирска, сформированные из списков избирателей в Совет народных депутатов в возрасте 25–44 лет (скрининг 2013–2016 гг.) и из списков учащихся школ в возрасте 14–17 лет (скрининги 2009–2010, 2014 гг.), а также 5-летнее (2014–2019 гг.) когортное исследование лиц 14–17 лет (бюджетная тема «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению», Рег. № 122031700094-5). Тема диссертационной работы одобрена этическим комитетом НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (протокол № 172, 18.12.2019 г.).

Положения, выносимые на защиту

1. В кроссекционном исследовании популяционной выборки жителей г. Новосибирска 25–44 лет артериальная гипертензия, повышенная частота сердечных сокращений, холестерин липопротеидов низкой плотности, компоненты метаболического синдрома, курение отрицательно связаны с состоянием когнитивных функций. Протективным фактором в отношении развития когнитивных нарушений является женский пол; только у женщин факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний достоверно связаны с объективно-субъективным показателем состояния когнитивных функций.

2. В популяционной выборке жителей г. Новосибирска 14–17 лет низкие (ниже 10-го дециля) показатели систолического артериального давления, частота сердечных сокращений, умеренный дефицит массы тела, гипертриглицеридемия, повышенные уровни холестерина липопротеидов высокой плотности и липопротеидов низкой плотности служили протективными факторами в отношении развития когнитивных нарушений. В тоже время, уровни диастолического артериального давления ниже 10-го дециля отрицательно влияют на состояние паттернов памяти и внимания. При 5-ти летнем проспективном наблюдении популяционной когорты в отношении конвенционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (гемодинамических и метаболических параметров) установлено увеличение абсолютных значений начиная с пубертатного периода.

3. У лиц в возрасте 25–44 лет стресс на работе отрицательно ассоциирован с показателями когнитивных функций. Наличие высшего образования и высокий профессиональный статус тормозят развитие когнитивных нарушений.

4. Независимым предиктором развития когнитивных нарушений является наличие аллеля E4 гена *APOE*, а также аллеля A гена *COMT* в популяционной выборке жителей г. Новосибирска 14–17, 25–44 лет.

5. Установленные популяционные значения когнитивных функций (паттернов памяти, внимания и мышления) определяют границы нормы и снижения когнитивных функций в популяционной выборке жителей г. Новосибирска 14–17, 25–44 лет.

Степень достоверности результатов. Диссертационная работа выполнена по плану научно-исследовательской работы Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины - филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (2010–2019 гг.) в рамках реализации бюджетной темы «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических

механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению», Рег. № 122031700094-5. Протокол диссертационного исследования одобрен решением локального этического комитета НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (протокол № 172, 18.12.2019 г.). Статистическую мощьность диссертационного исследования подтверждают объём обследованных репрезентативных выборок (549 лиц в возрасте 14–17 лет, 1009 лиц в возрасте 25–44 лет), а также широкий спектр выполненных клинических, нейропсихологических, лабораторных, молекулярно-генетических исследований и использование современных методов статистического анализа, необходимых для решения поставленных задач. При этом проведение лабораторных и молекулярно-генетических исследований по протоколам международных проектов с постоянным внутри- и межлабораторным контролем качества свидетельствует о высокой достоверности результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе.

Апробация результатов исследования. Материалы диссертации апробированы на межлабораторном семинаре «НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН» 21 сентября 2021 г. (протокол № 5). Результаты исследований и основные положения, представленные в диссертационной работе, были рассмотрены и обсуждены (выступления с докладами) на следующих научных мероприятиях: 2-м съезде терапевтов Сибири и Дальнего Востока (Новосибирск, 2010); на Сибирской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики терапевтических заболеваний с подросткового возраста» (Новосибирск, 2011); 3-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Некоронарогенные заболевания сердца: диагностика, лечение, профилактика» (Санкт-Петербург, 2011); Всероссийской научно-практической конференции «Кардионеврология – 2011» (Самара, 2011); Всероссийском конгрессе с международным участием «Психосоциальные факторы и внутренние болезни: состояние и перспективы» (Новосибирск, 2011); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в кардиологии» (Москва, 2011); 7-й Международной научной конференции «Здоровый образ жизни и вредные для здоровья факторы» (Санкт-Петербург, 2011); на Российском национальном конгрессе кардиологов «Интеграция знаний в кардиологии» (Москва, 2012); 8-й Международной научно-практической конференции «Aktuální vymoženosti vědy – 2012» (Прага, 2012); Международной междисциплинарной научно-практической конференции «Адаптация, рекреация и реабилитация жителей северных регионов»

(Бангкок, Таиланд, 2011); 9-м Съезде кардиологов Сибирского Федерального Округа (Новосибирск, 2021). Полученные результаты обсуждались на проблемной комиссии и Ученом совете Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (2021 г).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 23 печатных работы, из них 15 статей в рецензируемых российских журналах, рекомендованных в действующем перечне ВАК Российской Федерации, получен 1 патент на изобретение, зарегистрированы 3 базы данных. Также опубликовано 1 учебно-методическое пособие и апробированы две новых медицинских технологии.

Внедрение результатов исследования в практику. Научные положения и практические рекомендации внедрены в клиническую практику Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Государственного автономного стационарного учреждения социального обслуживания Новосибирской области «Обской психоневрологический интернат», а также используются в учебном процессе на базе Новосибирского государственного медицинского университета (кафедры клинической неврологии и нейрогерiatrics факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей и кафедры неврологии лечебного факультета). Был зарегистрирован патент «Интегральный показатель уровня мышления» (Патент № 26142222, 2017, РФ) и базы данных о состоянии КФ у лиц 14–17 и 25–44 лет.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 333 страницах печатного текста (основной текст 261 страниц). Она состоит из введения, 7 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя, содержащего 323 наименования (124 работ отечественных и 199 зарубежных авторов) и 5 приложений. Главы включают обзор литературы, характеристику материалов и методов исследования, результаты собственных наблюдений. В заключении обобщены результаты исследования, представленные 6 выводами. Диссертация иллюстрирована 102 таблицами, 36 рисунками.

Личный вклад автора. Анализ литературы по теме диссертации, сбор первичных материалов (участие в скринингах, нейропсихологическое тестирование, включая сбор субъективных жалоб обследуемых на когнитивные нарушения), анализ и статистическая обработка материала,

написание диссертации выполнены лично автором.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования служили случайные репрезентативные выборки населения Октябрьского района г. Новосибирска, сформированные из списков избирателей в Совет народных депутатов в возрасте 25–44 лет (скрининг 2013–2016 гг.; (n = 1009), из них лиц мужского пола 463, женского 546, медиана возраста – 35,7 лет) и из списков учащихся школ (выбирались классы из параллели) в возрасте 14–17 лет (скрининги 2009–2010; (n = 549), из них лиц мужского пола 231, женского 318, медиана возраста – 15,7 лет; 2014 гг.), а также 5-летнее (2014–2019 гг.; (n = 105)) когортное исследование лиц 14–17 лет (бюджетная тема «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению», Рег. № 122031700094-5). Тема диссертационной работы одобрена этическим комитетом НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (протокол № 172, 18.12.2019 г.). Скрининг осуществляла бригада врачей - сотрудников НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН, прошедших подготовку по стандартизованным эпидемиологическим методам. Набор лиц, включённых в настоящее исследование, осуществлялся на базе отделения скрининга НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН. Для включения в обследование обязательным условием служило получение письменного информированного согласия на участие в нем как от родителей, так и от самого обследуемого. Указанное информированное согласие было одобрено локальным этическим комитетом при НИИТПМ — филиале ИЦиГ СО РАН.

Дизайн исследования: Дизайн исследования включал в себя кроссекционный и когортный методы. Он представлен на рисунке 1.

Проведены антропометрические измерения (рост, вес, с расчетом ИМТ по формуле: $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2\text{(м}^2\text{)}$), ОТ и окружность бедер (ОБ), ОТ/ОБ, Ожирение классифицировали по ИМТ (ВОЗ, 1997): 18,5–24,9 кг/м² – нормальная масса тела, 25,0–29,9 кг/м² – избыточная масса тела, более 30 кг/м² – ожирение. Абдоминальное ожирение регистрировали при ОТ м/ж $\geq 102(94) / 88(80)$ см.

Измерение АД и частоты пульса проводили трехкратно аппаратом фирмы OMRON M 5-I на правой руке, в положении сидя, после пятиминутного отдыха с интервалами две минуты между измерениями. Регистрировали среднее значение трех измерений АД. АГ диагностировали при уровнях САД ≥ 140 мм рт. ст. или ДАД ≥ 90 мм рт. ст. (EHS/ESC 2018;

Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным СД. 9-й выпуск, 2019).

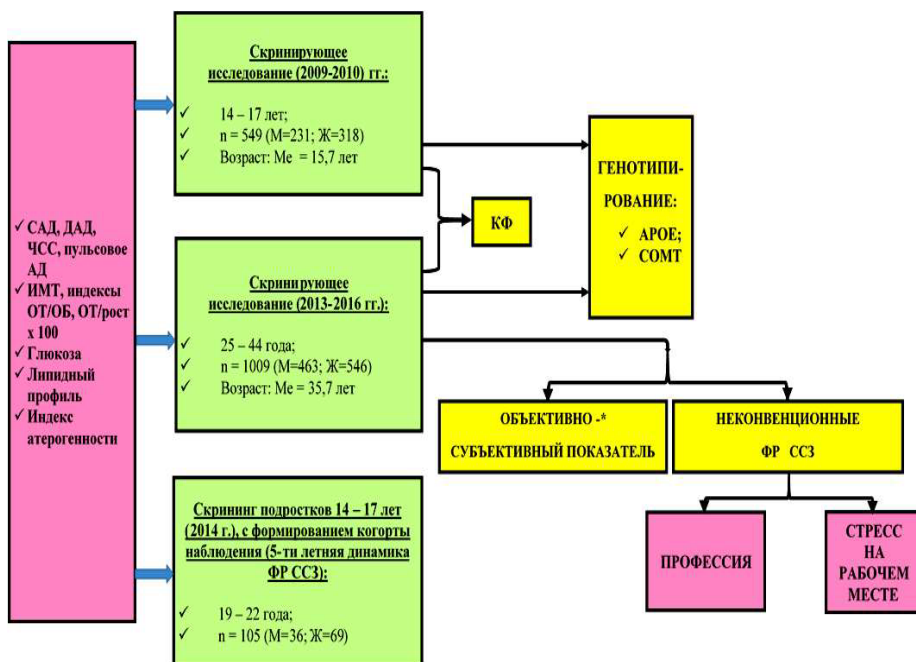


Рисунок 1 – Дизайн исследования КФ и их ассоциаций с конвенционными ФР ССЗ у лиц в возрасте 14–17, 25–44 лет

Кровь для биохимического исследования брали из локтевой вены вакутейнером, в положении сидя, натощак. После центрифугирования сыворотку хранили в низкотемпературной камере (-70°C). Биохимическое исследование крови выполнено в лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, имеющей стандартизацию по внутреннему и внешнему федеральному контролю качества. Определение уровней ОХС, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и ТГ проведено энзиматическим методом с использованием стандартных наборов «Bioscop» (Германия) на автоанализаторе KoneLab (USA). Концентрация холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) вычислена по формуле W.T. Friedewald et al. (1972): $\text{ХС-ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ТГ} / 2,2 + \text{ХС-ЛПВП})$ (ммоль/л), с последующим пересчетом на ммоль/л.

Были рассчитаны индексы атерогенности ТГ/ХС-ЛПВП, ОХС/ХС-ЛПВП. Пересчет глюкозы сыворотки крови в ГПН осуществлялся по формуле (D.V. Sacks et al., 2005): ГПН (ммоль/л) = $-0,137 + 1,047 \times$ глюкоза сыворотки (ммоль/л).

Геномную ДНК выделяли из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование rs2464196 *HNFI1A* и rs11212617 *ATM* проводилось методом Real time PCR (зонды TaqMan, Thermo Fisher Scientific, USA) на приборе Step One Plus в соответствии с протоколом фирмы-производителя.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием бесплатного (freeware) статистического пакета «R» с набором библиотек. Проверка нормальности распределения количественных признаков проводилась с использованием критерия Колмогорова - Смирнова. Данные представлены как абсолютные и относительные величины (n, %), для количественных признаков как M (95 % ДИ), где M – среднее арифметическое значение, 95 % ДИ – доверительный интервал и как (M ± SD), где SD – стандартное отклонение. Различия рассматривали как статистически значимые при (p < 0,05). Для определения статистической значимости различий качественных признаков применяли метод Пирсона (χ^2). Для оценки связи ФР и их комбинаций с ФР ССЗ использовали методы однофакторных и многофакторных моделей. В модели включались непрерывные и категориальные переменные.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и состояние когнитивных функций у лиц 14–17 лет.

Анализ ассоциаций отдельных параметров АД (процентильные группы по АД < 10-го перцентиля по сравнению с > 90-го перцентиля) выявил следующие закономерности. У лиц в возрасте 14–17 лет с низкими значениями САД и ЧСС паттерны мышления (документированные при помощи ТИП) были статистически значимо выше (p < 0,05). Показатель ТИП оказался статистически значимо выше в группе с низким САД (< 10 %) (средние значения рангов 79,69 (медиана 16,0 [квартили 13,0–16,0]) и 65,51 (медиана 14,0 [квартили 12,0–16,0]); (p < 0,05)). Также количество баллов в ТИП оказалось выше в группе с низким ЧСС (< 10 %) (средние значения рангов 72,15 (медиана 15,0 [квартили 14,0–16,0]) и 55,45 (медиана 14,0 [квартили 12,00–16,0]); (p < 0,05)). Они допускали меньше ошибок в т. Лурия при непосредственном и отсроченном воспроизведении слов в группе с низким ЧСС (< 10-го перцентиля) (средние значения рангов в первом случае были 61,86 и 78,52, а во втором – 57,36 и 88,63 соответственно). В то же

время у лиц 14–17 лет с более высокими значениями ДАД, паттерны памяти были статистически значимо выше ($p < 0,05$). Так, непосредственное воспроизведение слов в т. Лурия в группе с низким ДАД ($< 10\%$) давало большее количество ошибок по сравнению с высокими значениями ДАД (средние значения рангов 68,75 и 54,87); ($p < 0,05$). Частота избыточной МТ, в целом, по критериям ЮТФ (избыточная МТ и ожирение суммарно) в обследованной выборке лиц в возрасте 14–17 лет в среднем составила у лиц мужского пола 13,5 %, у лиц женского пола – 7,5 % ($p < 0,001$). Распространенность дефицита МТ по критериям ЮТФ в среднем составила у лиц мужского пола 5,7 %, а у лиц женского пола – 14,2 % ($p < 0,05$). Следует отметить, что в возрасте 14–17 лет с ИМТ, рассчитанной по классической методике, никаких ассоциаций с КФ не было выявлено.

Влияние конвенционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний на состояние когнитивных функций у лиц 25–44 лет

Для оценки когнитивного статуса в зависимости от уровня интегральных показателей гемодинамики (пульсового АД и СГАД), использовались усредненные значения медиан последних по выборке. Граничные значения составили для пульсового АД – 42,5 мм рт. ст. и для СГАД – 99,17 мм рт. ст. У лиц мужского пола показано статистически значимое различие по паттерну внимания в КП в группах с наибольшим и наименьшим значениями пульсового АД и СГАД. Более высокое пульсовое АД ($> 42,5$ мм рт. ст.) оказывало протективный эффект в отношении паттерна внимания, в то время как повышенный уровень СГАД ($> 99,17$ мм рт. ст.), напротив, оказывал негативное влияние на КФ (таблица 1).

Таблица 1 – Ассоциации КФ с пульсовым и средним гемодинамическим АД у лиц 25–44 лет

АД	КФ	М (n = 463)					Ж (n = 545)				
		АД	n	Сред- ний ранг	U	p	n	Сред- ний ранг	U	p	
СГАД, мм рт. ст.	т. Лурия, среднее	< 99,17	—	—	—	—	467	278,72	15541,00	0,0371	
		> 99,17	—	—	—	—	78	238,74			
	т. Лурия, отсроченное воспроизведение	< 99,17	—	—	—	—	467	281,02	14469,50	0,0027	
		> 99,17	—	—	—	—	78	225,01			
	КП: просмотрено букв за 1 мин.	< 99,17	262	244,22	23128,50	0,0248	—	—	—	—	
		> 99,17	201	216,07							
	ТИП: количество правильно выбранных слов	< 99,17	—	—	—	—	467	280,63	14651,00	0,0047	
		> 99,17	—	—	—	—	78	227,33			
	Интегральный показатель уровня мышления	< 99,17	—	—	—	—	426	258,04	12977,00	0,0095	
		> 99,17	—	—	—	—	75	211,03			
Пульсовое АД, мм рт. ст.	КП: просмотрено букв за 1 мин.	< 42,5	225	216,10	23197,50	0,0129	—	—	—	—	
		> 42,5	238	247,03							
	КП: вычеркнуто букв за 1 мин.	< 42,5	225	219,51	23965,50	0,0502	—	—	—	—	
		> 42,5	238	243,80							
Примечание: М – лица мужского пола; Ж – лица женского пола; КП – корректурная проба; ТИП – тест исключения понятий (5-й лишний). т. Лурия – количество правильно названных слов в тесте А. Р. Лурия; U – критерий Манна-Уитни; p – статистическая значимость различий.											

Средний ранг просмотренных в КП букв за одну мин. при низких значениях пульсового АД (< 42,5 мм рт. ст.) составил 216,1 по сравнению с 247,03 при значениях пульсового АД > 42,5 мм рт. ст. (p = 0,0129); (U = 23197,5); средний ранг вычеркнутых букв за одну мин. при низких значениях пульсового АД (< 42,5 мм рт. ст.) составил 219,51 по сравнению с 243,80 при значениях пульсового АД > 42,5 мм рт. ст. (p = 0,0502); (U = 23965,5) (таблица 1). При низких значениях СГАД (< 99,17 мм рт. ст.) у лиц мужского пола средний ранг составил 244,22 по сравнению с 216,07 при СГАД > 99,17 мм рт. ст. (p = 0,0248); (U = 23128,5) (таблица 1). В то же время, у лиц женского пола статистически значимо низкие значения рангов

КФ по паттернам памяти и мышления были получены только для повышенного уровня СГАД ($> 99,17$ мм рт. ст.) (таблица 2). У них для среднего количества непосредственно запомненных 10 слов средний ранг составил 238,74 при повышенном СГАД, по сравнению с 278,72 при значениях СГАД $< 99,17$ мм рт. ст. ($p = 0,0371$); ($U = 15541,0$). Для количества воспроизведённых после интерферирующего задания слов средний ранг составил 225,01 при повышенном СГАД по сравнению с 281,02 при значениях СГАД $< 99,17$ мм рт. ст. ($p = 0,0027$); ($U = 14469,5$). Для количества правильно выбранных слов в ТИП средний ранг составил 227,33 при повышенном СГАД по сравнению с 280,63 при значениях СГАД $< 99,17$ мм рт. ст. ($p = 0,0047$); ($U = 14651,0$). Также по интегральному показателю уровня мышления средний ранг составил 211,03 при повышенном СГАД по сравнению с 258,04 при значениях СГАД $< 99,17$ мм рт. ст. ($p = 0,0095$); ($U = 12977,0$).

У лиц обоего пола 25–44 лет выявлено 16,65 % случаев АГ, представленной преимущественно АГ I ст. АГ III ст. была выявлена лишь у 1,3 % обследованных, в то время как АГ I ст. была выявлена у 13,1 % лиц ($p < 0,05$). Среди выявленных в исследуемой выборке случаев АГ, более чем двухкратно преобладали лица мужского пола. АГ I-й степени отмечалась у 20,5 % лиц мужского пола по сравнению с 6,8 % лиц женского ($\chi^2 = 41,60817$); ($df = 2$); ($p < 0,000001$). Почти трехкратное преобладание лиц мужского пола установлено среди обследованных с ИСАГ (2,4 % лиц мужского пола по сравнению с 0,7 % лиц женского пола) и ИДАГ (13,4 % лиц мужского пола по сравнению с 4,6 % лиц женского пола) ($\chi^2 = 30,162$); ($df = 1$); ($p < ,000001$). Статистически значимые связи КФ и АГ ($\geq 140/90$ мм рт. ст.) у лиц 25–44 лет охватывали как показатели КП, так и теста запоминания 10 слов по А. Р. Лурия (таблица 2). Средний ранг был выше у лиц в возрасте 25–44 лет без АГ по сравнению с теми, у кого была выявлена АГ (I-й опыт запоминания 10 слов [средний ранг 517,11 по сравнению с 441,47; ($p = 0,002$); ($U = 59971,0$)], среднее значение непосредственно запомненных 10 слов [средний ранг 521,58 по сравнению с 422,02; ($p < 0,0001$); ($U = 56704,0$)], воспроизведено слов после интерферирующего задания [средний ранг 520,47 по сравнению с 427,56; ($p < 0,0001$); ($U = 57634,5$)], просмотрено букв за одну мин. [средний ранг 517,95 по сравнению с 440,15; ($p = 0,002$); ($U = 59750,0$)] и вычеркнуто букв за одну мин. в КП [средний ранг 521,08 по сравнению с 424,49; ($p < 0,0001$); ($U = 57118,5$)]).

Всего в исследуемой выборке лиц, протестированных на состояние КФ в возрасте 25–44 лет, МС по критериям ВНОК был выявлен у 26,06 % обследованных – у 32,03 % лиц мужского и 21,22 % женского пола

($p < 0,05$). АГ отмечалась у 9,6 % обследованных на КФ лиц, в то время как у лиц, имевших МС по критериям ВНОК – в 36,5 % случаев ($p < 0,05$). По критериям NСЕР АТР III, МС был выявлен у существенно меньшего числа обследованных – у 18,83 % человек – у 25,44 % лиц мужского пола и 13,65 % женского ($p < 0,05$). АГ отмечалась у 8,23 % всех обследованных на КФ лиц, в то время как у лиц, имевших МС по критериям NСЕР АТР III – в 43,7 % случаев ($p < 0,05$). Частота МС среди лиц, имеющих АГ I ст., была 57,3 % по критериям ВНОК и 48,8 % по критериям NСЕР АТР III. Частота МС среди лиц, имеющих АГ II ст., была 50,0 % по критериям ВНОК и 57,69 % по критериям NСЕР АТР III ($p < 0,05$). В зависимости от критериев диагностики МС (по критериям NСЕР АТР III или ВНОК), были получены различия в статистически значимых ассоциативных связях с отдельными КФ (таблица 2). Так, для МС по критериям АТР, были показаны статистически значимые ассоциативные связи с показателями КП (просмотрено букв за одну минуту ($p = 0,029$); ($U = 68951,5$) и вычеркнуто букв за одну минуту ($p = 0,028$); ($U = 68919,0$)) и с отсроченным воспроизведением слов после интерферирующего задания ($p = 0,002$); ($U = 65829,0$) в тесте запоминания 10 слов по А.Р. Лурия. В этой группе по КП и отсроченному воспроизведению слов после интерферирующего задания средний ранг был выше у лиц в возрасте 25–44 лет без МС по сравнению с теми, у кого он был выявлен: просмотрено букв за одну минуту (средний ранг – 509,16 (медиана 297,5 букв [квартили 264,0–348,0]) по сравнению с 458,4 (медиана 292,5 буквы [квартили 248,75–330,5])); вычеркнуто букв за одну минуту (средний ранг – 509,20 (медиана 21,0 буква [квартили 18,0–23,0]) по сравнению с 458,23 (медиана 20,0 букв [квартили 16,75–23,0])) и воспроизведено слов после интерферирующего задания (средний ранг – 513,03 (медиана 9,0 слов [квартили 7,0–9,0]) по сравнению с 441,97 (медиана 8,0 слов [квартили 7,0–9,0])).

Таблица 2 – Сравнительный анализ состояния КФ у лиц 25–44 лет в зависимости от наличия МС и АГ

Показатели КФ	МС (по критериям АТР)				МС (по критериям ВНОК)				Наличие АГ (≥ 140/90 мм рт. ст.)						
	Параметр	N	Сред- ний ранг	U	р	Пара- метр	N	Сред- ний ранг	U	р	Параметр	N	Сред- ний ранг	U	р
т. Лурия №1	Нет	807	504,25	72428,0	0,222	Нет	740	513,85	88541,0	0,025	Нет	840	517,11	59971,0	0,002
	Есть	190	476,70			Есть	263	468,66			Есть	168	441,47		
т. Лурия, среднее	Нет	808	504,83	72453,0	0,227	Нет	741	515,74	87628,5	0,015	Нет	841	521,58	56704,0	< 0,0001
	Есть	190	476,83			Есть	263	465,19			Есть	168	422,02		
т. Лурия, отсроченное воспроизведение	Нет	808	513,03	65829,0	0,002	Нет	741	515,49	87815,5	0,015	Нет	841	520,47	57634,5	< 0,0001
	Есть	190	441,97			Есть	263	465,90			Есть	168	427,56		
КП: просмотрено букв за 1 мин.	Нет	808	509,16	68951,5	0,029	Нет	741	505,31	95361,5	0,607	Нет	841	517,95	59750,0	0,002
	Есть	190	458,40			Есть	263	494,59			Есть	168	440,15		
КП: вычеркнуто букв за 1 мин.	Нет	808	509,20	68919,0	0,028	Нет	741	509,88	91976,5	0,175	Нет	841	521,08	57118,5	< 0,0001
	Есть	190	458,23			Есть	263	481,72			Есть	168	424,49		

Показатели КФ	МС (по критериям АТР)				МС (по критериям ВНОК)				Наличие АГ (≥ 140/90 мм рт. ст.)						
	Параметр	N	Сред- ний ранг	U	p	Пара- метр	N	Сред- ний ранг	U	p	Параметр	N	Сред- ний ранг	U	p
КП: нераспознано, или ошибочно вычеркнуто букв	Нет	808	504,83	72452,5	0,224	Нет	741	504,00	96333,0	0,782	Нет	841	507,11	68871,0	0,604
	Есть	190	476,83			Есть	263	498,29			Есть	168	494,45		
ТРА: Животные, названные за 1 мин.	Нет	808	499,47	76739,5	0,995	Нет	741	495,68	92386,0	0,210	Нет	841	504,92	70578,5	0,985
	Есть	190	499,61			Есть	263	521,72			Есть	168	505,39		
ТИП: количество правильно выбранных слов	Нет	808	502,85	74052,5	0,440	Нет	741	510,44	91558,5	0,138	Нет	841	507,94	68170,0	0,464
	Есть	190	485,25			Есть	263	480,13			Есть	168	490,27		
Интегральный показатель уровня мышления	Нет	746	464,93	66818,5	0,830	Нет	683	467,66	82189,0	0,614	Нет	774	472,47	57297,5	0,171
	Есть	181	460,16			Есть	246	457,60			Есть	159	440,36		

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; МС – метаболический синдром; КП – корректурная проба; ТИП – тест исключения понятий (5-й лишний); ТРА – тест на речевую активность, в виде названия животных за 1 мин.; т. Лурия (№ 1, 2, 3) – количество правильно названных слов в тесте А. Р. Лурия при 1-м, 2-м и 3-м непосредственном воспроизведении 10 слов; U – критерий Манна-Уитни; p – статистическая значимость различий (показатели, достигшие статистической значимости, выделены жирным шрифтом).

В то же время для МС по критериям ВНОК были показаны статистически значимые связи с непосредственным (1-й опыт запоминания 10 слов ($p = 0,025$); ($U = 88541,0$), среднее значение непосредственно запомненных 10 слов ($p = 0,015$); ($U = 87628,5$)) и отсроченным воспроизведением слов после интерферирующего задания ($p = 0,015$); ($U = 87815,5$) в тесте запоминания 10 слов по А.Р. Лурия, в то время как связи с показателями КП отсутствовали (таблица 2). В этой группе по непосредственному и отсроченному воспроизведению слов после интерферирующего задания в тесте запоминания 10 слов по А.Р. Лурия средний ранг был также выше у лиц в возрасте 25–44 лет без МС (по критериям ВНОК) по сравнению с теми, у кого он был диагностирован (1-й опыт запоминания 10 слов, средний ранг – 513,85 (медиана 7,0 [квартили 6,0–7,0]) по сравнению с 468,66 (медиана 7,0 [квартили 5,0–7,0])).

Среднее значение непосредственно запомненных 10 слов (средний ранг – 515,74 (медиана 8,33 [квартили 7,67–8,67]) по сравнению с 465,19 (медиана 8,00 [квартили 7,33–8,67])) и воспроизведено слов после интерферирующего задания (средний ранг – 515,49 (медиана 8,5 [квартили 7,0–9,0]) по сравнению с 465,9 (медиана 8,0 [квартили 7,0–9,0])).

В унивариантном анализе установлены статистически значимые корреляционные связи между более высокими значениями уровней ОХС, ХС-ЛПВП, ТГ, индекса атерогенности и статистически значимым снижением результатов выполнения теста А.Р. Лурия (паттерн памяти) и КП (паттерн внимания) ($p < 0,05$) (таблица 3).

Таблица 3 — Ассоциации КФ и липидного профиля у лиц 25–44 лет

Параметр 1	Параметр 2	ρ	p
ОХС, мг/дл.	ТРА: Животные, названные за 1 мин.	-0,082	0,00977
ХС-ЛПВП, мг/дл.	КП: вычеркнуто букв за 1 мин.	0,070	0,02745
ХС-ЛПВП, мг/дл.	т. Лурия №1	0,088	0,00519
ХС-ЛПВП, мг/дл.	т. Лурия №2	0,118	0,00018
ХС-ЛПВП, мг/дл.	т. Лурия №3	0,065	0,04043
ХС-ЛПВП, мг/дл.	т. Лурия , среднее	0,111	0,00041
ХС-ЛПВП, мг/дл.	т. Лурия, отсроченное воспроизведение	0,101	0,00132
ТГ, мг/дл.	КП: просмотрено букв за 1 мин.	-0,065	0,04078

Параметр 1	Параметр 2	ρ	p
ТГ, мг/дл.	КП: вычеркнуто букв за 1 мин.	-0,094	0,00280
ТГ, мг/дл.	т. Лурия №2	-0,104	0,00098
ТГ, мг/дл.	т. Лурия , среднее	-0,073	0,02175
ТГ, мг/дл.	т. Лурия, отсроченное воспроизведение	-0,086	0,00626
ХС-ЛПВП, мг/дл.	КП: нераспознано, или ошибочно вычеркнуто букв	0,066	0,03638
ХС-ЛПВП, мг/дл.	ТРА: Животные, названные за 1 мин.	0,074	0,01937
Индекс атерогенности	КП: нераспознано, или ошибочно вычеркнуто букв	0,074	0,01988
Индекс атерогенности	т. Лурия №2	-0,112	0,00037
Индекс атерогенности	т. Лурия , среднее	-0,085	0,00694
Индекс атерогенности	т. Лурия, отсроченное воспроизведение	-0,081	0,01069
Примечание: ОХС – общий холестерин сыворотки крови; ТГ – триглицериды сыворотки крови; ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности сыворотки крови; ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности сыворотки крови; КП – корректурная проба; ТРА – тест на речевую активность, в виде называния животных за 1 мин.; ТИП – тест исключения понятий (5-й лишний); т. Лурия (№ 1, 2, 3) – количество правильно названных слов в тесте А. Р. Лурия при 1-м, 2-м и 3-м непосредственном воспроизведении 10 слов; ρ – критерий Спирмена; p – статистическая значимость различий.			

Комплексная оценка связей показателей липидного спектра крови с состоянием КФ в обследованной выборке была проведена также с помощью регрессионного анализа, с применением множественной линейной регрессии (процедура пошагового включения независимых факторов в модель). Указанные выше липидные показатели вводились в регрессионную модель в качестве независимых переменных по отдельности. При этом оценивалось влияние липидов в каждой возрастной группе. Ниже приводятся достигшие уровня статистической значимости липидные предикторы состояния внимания по методике корректурной пробы. Комплекс независимых переменных «ОХС», «ТГ», «ХС-ЛПВП» и «ХС-ЛПНП» в возрастной группе 30–34 лет объясняет 13,2 % ($R^2 = 0,132$) изменчивости зависимой переменной «количество допущенных ошибок в корректурной пробе». Статистическая значимость этой модели составила 0,019 ($p < 0,05$). Кроме

того, в этой же возрастной группе 30–34 года отмечена связь общего количества просмотренных за 1 минуту знаков в корректурной пробе с независимой переменной «ХС-ЛПВП». Она объясняет 11,3 % ($R^2 = 0,113$) изменчивости общего количества просмотренных знаков в этом возрасте при статистической значимости этой модели 0,04 ($p < 0,05$). В других возрастных группах эти ассоциации не отмечались. Помимо этого, независимая переменная «ХС-ЛПВП» в возрастной группе 25–29 лет объясняет 16,3 % ($R^2 = 0,163$) изменчивости зависимой переменной «показатель концентрации внимания». Статистическая значимость этой модели составила 0,006 ($p < 0,05$). В других возрастных группах ассоциации с ЛПВП не наблюдались.

Многомерный анализ ассоциаций КФ с другими конвенционными факторами риска ССЗ при помощи логистического регрессионного анализа у лиц молодого возраста позволил построить 5 моделей, в которые включались достигшие уровня статистической значимости показатели пола, уровня образования, а также распространённые конвенционные ФР ССЗ (ДАД, ЧСС, индекс отношения «окружность талии/окружность бёдер», уровни ОХС, ТГ, ХС-ЛПВП). Из регрессионных моделей следует, что проатерогенные конвенционные ФР ССЗ оказывали негативное влияние на паттерны внимания и мышления. При этом, среди наиболее значимых – уровни ОХС (ОШ 0,996; 95 % ДИ 0,993–1,000); ($p = 0,043$); ХС-ЛПВП (ОШ 0,994; 95 % ДИ 0,990–0,998); ($p = 0,002$). В то же время у обследованных лиц молодого возраста отмечалось умеренное позитивное влияние на паттерны внимания и памяти таких параметров как ДАД (ОШ 1,016; 95 % ДИ 1,003–1,030); ($p = 0,016$); ЧСС (ОШ 1,015; 95 % ДИ 1,003–1,028); ($p = 0,018$); ТГ (ОШ 1,002; 95 % ДИ 1,000–1,004); ($p = 0,015$); ХС-ЛПВП (ОШ 1,017; 95 % ДИ 1,005–1,029); ($p = 0,005$). Анализ моделей выявил, что фактором-протектором в отношении КФ служило наличие у обследованных высшего образования (ОШ 2,350; 95 % ДИ 1,442–3,828); ($p = 0,001$). Помимо этого, были выявлены и гендерные особенности в развитии КН. Показано, что женский пол также являлся фактором-протектором в отношении КФ (ОШ 2,068; 95 % ДИ 1,552–2,754); ($p < 0,0001$).

Было выявлено, что у лиц женского пола индекс курильщика был меньше в 2,5 раза по сравнению с лицами мужского пола ($p < 0,05$). Также была выявлена ассоциация индекса курильщика с высоким риском МС (как по критериям АТР, так и ВНОК) и АГ – как у лиц мужского, так и у лиц женского пола. В группе лиц молодого возраста 25–44 лет, у которых индекс курения был выше 10, выявлено статистически значимое снижение результатов выполнения ряда когнитивных тестов, как у лиц мужского, так и у лиц женского пола (таблица 4). Расширенный анализ ассоциаций КФ с

курением в качестве значимого конвенционного ФР ССЗ при помощи логистического регрессионного анализа у лиц 25–44 лет позволил построить 3 модели, в которые включались достигшие уровня статистической значимости уровни пола и образования, а также индекс курения, его стаж в годах и пульсовое АД. Причём, в последнем случае, статистически значимое снижение КФ у курящих сочетались с более низким образовательным уровнем (ОШ 0,675; 95 % ДИ 0,515–0,884); ($p = 0,004$).

Расширенный анализ ассоциаций КФ с курением в качестве значимого конвенционного ФР ССЗ при помощи логистического регрессионного анализа у лиц молодого возраста позволил построить 3 модели, в которые включались достигшие уровня статистической значимости уровни пола и образования, а также индекс курения, его стаж в годах и пульсовое АД. Ассоциации были выявлены только для т. Лурия (для непосредственного воспроизведения (менее 7,67 слов) и для отсроченного воспроизведения (менее 8 слов). Статистически значимое снижение когнитивного функционирования по результатам тестирования наблюдались при большем стаже курения для непосредственного воспроизведения слов (ОШ 1,071; 95 % ДИ 1,012–1,133); ($p = 0,017$), а также при большей величине индекса курения для отсроченного воспроизведения слов (ОШ 1,027; 95 % ДИ 1,010–1,045); ($p = 0,002$). Причём, в последнем случае, статистически значимое снижение когнитивного функционирования по результатам тестирования у курящих сочетались с более низким образовательным уровнем (ОШ 0,675; 95 % ДИ 0,515–0,884); ($p = 0,004$). Третья модель логистической регрессии показывает тесную ассоциацию между низкими показателями отсроченного воспроизведения слов и большей величиной индекса курения (ОШ 1,020; 95 % ДИ 1,001–1,039); ($p = 0,038$), в сочетании с гемодинамическими факторами в виде пульсового АД (ОШ 0,968; 95 % ДИ 0,945–0,990); ($p = 0,005$). Третья модель, также, как и вторая модель, показала статистически значимую ассоциацию между снижением когнитивного функционирования и более низким образовательным уровнем у курящих (ОШ 0,587; 95 % ДИ 0,447–0,771); ($p < 0,0001$).

Таблица 4 — Ассоциации КФ с индексом курения у лиц 25–44 лет

Показатели КФ	Индекс курения	Оба пола (n = 1009)				М (n = 463)				Ж (n = 545)			
		n	Средний ранг	U	p	n	Средний ранг	U	p	n	Средний ранг	U	p
т. Лурия №1	< 10	781	524,66	72899,5	< 0,0001	274	242,0	23154,0	0,046	507	274,79	8723,5	0,317
	> 10	227	435,14			189	217,51			38	249,07		
т. Лурия, среднее	< 10	782	528,67	70248,5	< 0,0001	274	242,37	23050,5	0,044	508	275,31	8730,0	0,324
	> 10	227	423,46			189	216,96			38	249,24		
т. Лурия, отсроченное воспроизведение	< 10	782	523,84	74022,5	< 0,0001	274	234,43	25226,5	0,631	508	276,20	8278,0	0,131
	> 10	227	440,09			189	228,47			38	237,34		
КП: просмотрено букв за 1 мин.	< 10	782	530,57	68764,5	< 0,0001	274	247,61	21614,5	0,002	508	277,88	7427,0	0,018
	> 10	227	416,93			189	209,36			38	214,95		
КП: вычеркнуто букв за 1 мин.	< 10	782	540,71	60830,0	< 0,0001	274	254,45	19742,0	< 0,0001	508	279,24	6735,5	0,002
	> 10	227	381,97			189	199,46			38	196,75		

Показатели КФ	Индекс курения	Оба пола (n = 1009)				М (n = 463)				Ж (n = 545)			
		n	Средний ранг	U	p	n	Средний ранг	U	p	n	Средний ранг	U	p
КП: нераспознано, или ошибочно вычеркнуто букв	< 10	782	495,97	81696,0	0,065	274	226,32	24335,5	0,266	508	271,73	8753,0	0,333
	> 10	227	536,11			189	240,24			38	297,16		
ТРА: Животные, названные за 1 мин.	< 10	782	512,66	82763,5	0,121	274	232,04	25882,0	0,994	508	277,07	7837,5	0,053
	> 10	227	478,60			189	231,94			38	225,75		
ТИП: количество правильно выбранных слов	< 10	782	514,78	81112,5	0,044	274	235,48	24940,0	0,493	508	278,08	7323,0	0,011
	> 10	227	471,32			189	226,96			38	212,21		
Тест «Интегральный показатель уровня мышления»	< 10	722	481,83	65461,5	0,002	253	219,11	21730,0	0,536	469	254,38	6390,0	0,094
	> 10	211	416,24			178	211,58			33	210,64		

Примечание: КП – корректурная проба; ТИП – тест исключения понятий (5-й лишний); ТРА – тест на речевую активность; т. Лурия (№ 1, 2, 3) – количество правильно названных слов в тесте А.Р. Лурия при 1-м, 2-м и 3-м непосредственном воспроизведении 10 слов; U – критерий Манна-Уитни; p – статистическая значимость различий.

Статистически значимой в отношении состояния КФ оказалась и роль неконвенционных ФР ССЗ – профессионального статуса и стресса на рабочем месте. При анализе паттерна памяти в т. Лурия, различия по первому воспроизведению 10 слов между рабочими и руководителями достигали 0,849 слова, по среднему количеству правильно запомненных слов они достигали 0,735 слова, а по отсроченному воспроизведению – 1,096 слова ($p < 0,05$). При исследовании паттерна внимания в КП выявлено, что количество вычеркнутых за одну мин. букв было выше у руководящего состава по сравнению с рабочими, достигая 4,978 символа ($p < 0,05$). Инженерно-технические работники по этому показателю занимали близкое к руководящему составу положение ($p < 0,0001$). Также в КП выявлена тенденция к меньшему количеству допущенных ошибок у руководителей и инженерно-технических работников по сравнению с рабочими. При анализе семантически опосредуемых ассоциаций в тесте на речевую активность, различия между рабочими и руководителями достигали 3,007 животных, названных за одну минуту. Сходные различия отмечалась между рабочими и инженерно-техническими работниками ($p < 0,05$). При анализе паттерна мышления в тесте исключения понятий «5-й лишний», большее количество слов, не соответствующих логическому ряду (т.е. лучший результат в этом тесте), отбирали руководители и инженерно-технические работники по сравнению с рабочими ($p < 0,05$). В исследовании продемонстрировано ухудшение КФ лиц молодого возраста, испытывающих стресс на рабочем месте. Выявлено ухудшение числа семантически опосредуемых ассоциаций среди тех респондентов, у кого за прошедший год не произошла смена специальности, а также среди респондентов, оценивающих свою ответственность на работе как «низкую» ($p < 0,05$). Установлено ухудшение словесно-логического мышления среди тех участников исследования, кто полагал, что работа либо «не нравится», либо «совсем не нравится», а также что ответственность на работе «низкая» ($p < 0,05$). Определено снижение слухоречевой кратковременной памяти, долговременной памяти, продуктивности запоминания, а также ухудшение внимания среди лиц, испытывающих «незначительную» либо «среднюю» ответственность на рабочем месте ($p < 0,05$).

Динамика уровня конвенционных кардиоваскулярных факторов риска среди лиц 14–17 лет за пятилетний период

Результаты когортного анализа показали значительное увеличение частоты АГ (САД ≥ 140 и/или ДАД ≥ 90 мм рт. ст.) в когорте лиц обоего пола. В 2014 г. она была зарегистрирована только у 0,95 %, а через 5 лет – уже у 17,14 % обследованных лиц ($p < 0,05$). По абсолютным значениям АД в когорте наблюдался рост – уровень САД в 2014 г. составлял

(105,68 ± 10,77) мм рт. ст., а через 5 лет стал (120,0 ± 14,43) мм рт. ст. (прирост – 14,32 мм рт. ст., (p < ,05)). ДАД в 2014 г. составлял (69,16 ± 8,07) мм рт. ст., а через 5 лет стал (78,14 ± 8,93) мм рт. ст. (прирост – 8,98 мм рт. ст., (p < 0,05)).

В когорте индекс Кетле II вырос – в 2014 г. он составил (20,49 ± 3,395) ед., а в 2019 г. – (21,59 ± 4,247) ед. (p < 0,05). Попарные корреляции по нему в когорте у одних и тех же обследованных между 2014 и 2019 гг. составили 0,834; (p < 0,0001). Этот рост происходил за счёт лиц мужского пола (у них индекс Кетле II в 2014 г. составил (21,594 ± 4,08) ед., а в 2019 г. – уже (23,47 ± 5,08) ед., (p < 0,05)). В группе лиц женского пола такого роста за 5 лет не наблюдалось. Статистически значимо увеличилась доля лиц с избыточной массой тела (индекс Кетле II 35,0–40,0), тогда как 5 лет назад она полностью отсутствовала. Частота повышенного индекса отношения «талия/бедра» вырос в когорте в 2 раза (в 2014 г. он был зарегистрирован у 0,028 % человек, а в 2019 г – уже у 5,71 % (p < 0,05), рост этого индекса происходил за счет лиц мужского пола). За прошедшие 5 лет число лиц с нарушением толерантности к глюкозе выросло более чем в 6 раз (9,5 % обследованных лиц в 2014 г., по сравнению с 64,76 % в 2019 г., (p < 0,05), этот рост происходил за счёт лиц женского пола.

В когорте лиц обоего пола в 2019 г. наблюдались статистически значимые корреляция индекса атерогенности с САД – 0,314; (p < 0,001) и ДАД – 0,270; (p < 0,005), а также резкий рост силы корреляционной связи с индексом массы тела 0,662; (p < 0,0001), в то время как корреляция с АД в 2014 г. полностью отсутствовала, а с индексом массы тела была слабой силы, составив только 0,247; (p < 0,012).

Влияние полиморфизмов генов *APOE* и *COMT* на состояние когнитивных функций у лиц 14–17 и 25–44 лет

Полиморфизм гена *APOE* был ассоциирован с наличием АГ у лиц женского пола 25–44 лет, в то время как у лиц мужского пола той же возрастной группы эта связь отсутствовала ($\chi^2 = 11,107$); (df = 5); (p = 0,049). Также было показано негативное влияние присутствия аллеля E4 в генотипе на нейродинамические КФ у лиц 25–44 лет. Были выявлены гендерные отличия этого влияния.

Статистически значимые различия для лиц мужского пола были получены в ТРА по количеству животных, названных за одну минуту. При отсутствии аллеля E4 в генотипе медиана этого теста была выше, составляя 22,0 названия животных [квартили 19,0–27,0], в то время как наличие аллеля E4 вызывало снижение продуктивности выполнения этого задания (медиана – 18,5 животных [квартили 15,5–21,75]); (U = 398); (p = 0,008). Статистически значимые различия для лиц женского пола были получены по

паттерну памяти, при непосредственном запоминании слов в т. Лурия. При отсутствии аллеля E4 в генотипе медиана этого теста была выше, составляя 8,67 слова [квартили 7,67–9,0], в то время как наличие аллеля E4 вызывало статистически значимое снижение выполнения этого задания (медиана – 8 слов [квартили 7,67–8,62]); ($U = 1289,5$); ($p = 0,025$). Анализ влияния генотипа *APOE* на КФ у лиц в возрасте 14–17 лет при помощи построения общих линейных моделей (GLM) выявил, что основное негативное влияние аллеля E4 приходится на среднее количество ошибок, сделанных при воспроизведении слов, запоминаемых непосредственно в тесте Лурии, ($F(1,285) = 4,49$); ($p < 0,05$). Основные эффекты возраста и пола при анализе не оказались значимыми ($F(1,285) = 1,15$); ($p > 0,05$) и ($F(1,285) = 2,27$); ($p > 0,05$) соответственно (рисунок 2).

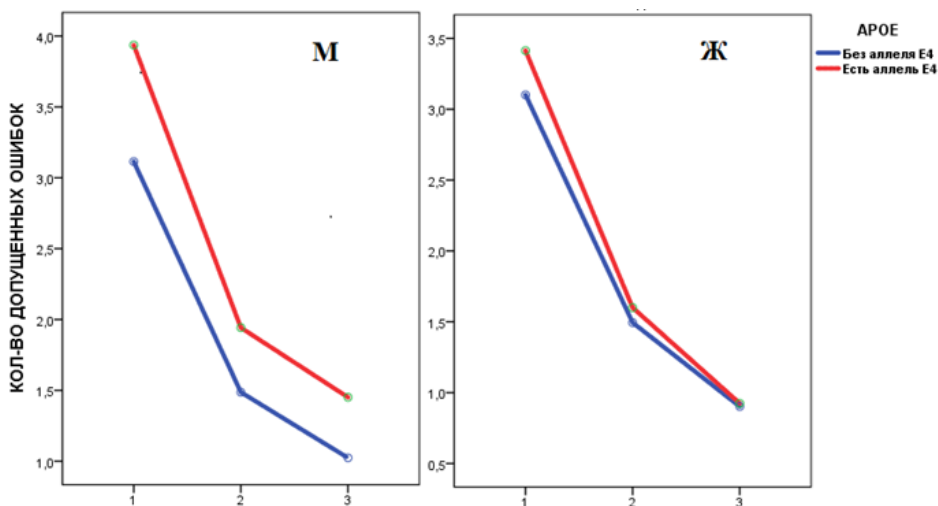


Рисунок 2 – Влияние аллеля E4 гена *APOE* на паттерн памяти (количество ошибок, допущенных в тесте А. Р. Лурия)

У лиц 25–44 лет обоего пола, в качестве поисковой работы, изучались ассоциации отдельных параметров оперативной памяти с полиморфным локусом Val15 Met (rs4680) гена *COMT*.

При анализе удалось выявить статистически значимые ассоциации ($p < 0,05$) аллеля A (Met) полиморфного локуса Val158Met (rs4680) гена *COMT*, особенно в гомозиготном состоянии с количеством правильно названных за одну минуту животных в ТРА, со временем, которое

затрачивалось на выполнение теста исключения понятий, а также с первым воспроизведением запомненных сразу же слов в тесте Лурия. Кроме того, количество жалоб на забывчивость постоянно используемых обследуемым номеров телефонов при наличии одного или двух аллелей А (Met) было достоверно выше.

Оказалось, что статистически значимое повышение результативности ТРА было в группе гомозигот GG, где среднее значение рангов было наибольшим, составив 204,98, а статистически значимое снижение результатов по этому тесту показали носители гомозиготного генотипа AA (среднее значение рангов – 166,52). Эти различия по критерию Н Краскелла-Уоллиса были статистически значимыми ($p = 0,043$); ($df = 2$); ($\chi^2 = 6,275$). Полученные нами результаты служат дополнением к возрастающему количеству литературных сведений о дифференцированном влиянии полиморфного локуса rs4680 гена *COMT* на кратковременную память в разных популяциях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование посвящено изучению в молодой российской популяции особенностей ассоциаций конвенционных и неконвенционных ФР ССЗ с состоянием КФ, уровней популяционных значений и состояния КФ, ассоциаций молекулярно-генетических маркеров и объективно-субъективного показателя КФ с конвенционными ФР ССЗ. Исследуемая проблема представляет собой актуальное междисциплинарное направление, которое включает в себя кардиологию, неврологию и психиатрию, что обусловлено широкой распространенностью в российской популяции и в мире в целом конвенционных и неконвенционных ФР ССЗ, сопровождающихся осложнениями, негативно влияющими на функции головного мозга уже в молодом возрасте. Установлено, что в возрасте 14–17, 25–44 лет при действии конвенционных и неконвенционных ФР ССЗ, прежде всего, страдают показатели, отражающие концентрацию внимания и темпа мышления (в КП и ТИП). Таким образом, в этих возрастных группах проявляются отчётливые нейродинамические нарушения. Полученные результаты показали, что такие неконвенционные ФР ССЗ, как стресс на рабочем месте, образовательный уровень и профессиональный статус, относятся к одним из основных факторов риска КН для лиц молодого возраста. Настоящее исследование позволило выделить профиль наиболее значимых конвенционных и неконвенционных ФР ССЗ, ассоциированных с показателями когнитивной сферы у лиц в возрасте 14–17, 25–44 лет в городской российской популяции (Новосибирск). Разработанные в ходе исследования математические модели, основанные на учёте значимых

ФР ССЗ в качестве предикторов, позволяют прогнозировать риск развития ранних (донозологических) нарушений КФ в популяциях лиц в возрасте 14–17, 25–44 лет, а также создание на их основе систем профилактики. Выявленные в работе ассоциации конвенционных и неконвенционных ФР ССЗ подчеркивают важность управления модифицируемыми ФР не только для профилактики развития основных ССЗ и их осложнений, но и с целью сохранения когнитивного здоровья уже в молодом возрасте.

ВЫВОДЫ

1. В популяционной выборке жителей г. Новосибирска 25–44 лет наличие артериальной гипертензии и метаболического синдрома оказывало негативное влияние на паттерны памяти и внимания; высокие уровни общего холестерина (ОШ 0,996; 95 % ДИ 0,993–1,000); ($p = 0,043$) и холестерина липопротеидов низкой плотности сыворотки крови (ОШ 0,994; 95 % ДИ 0,990–0,998); ($p = 0,002$) – на паттерны внимания и мышления; повышенный уровень пульсового артериального давления (свыше 50 мм. рт. ст.) и курение (ОШ 1,071; 95 % ДИ 1,012–1,133); ($p = 0,017$) – на паттерн памяти.

2. В изученной выборке 14–17 лет у лиц обоего пола систолическое артериальное давление менее 10-го дециля (ОШ 1,016; 95 % ДИ 1,003–1,030; ($p = 0,016$)), частота сердечных сокращений (ОШ 1,015; 95 % ДИ 1,003–1,028; ($p = 0,018$)), уровни триглицеридов (ОШ 1,002; 95 % ДИ 1,000–1,004; ($p = 0,015$)) и холестерина липопротеидов высокой плотности сыворотки крови (ОШ 1,017; 95 % ДИ 1,005–1,029; ($p = 0,005$)) ассоциированы с позитивным влиянием на паттерны памяти и внимания. Уровни диастолического артериального давления ниже 10-го дециля отрицательно влияют состояния паттернов памяти и внимания в выборке 14–17 лет.

3. В популяционной выборке жителей 14–17 лет г. Новосибирска пятилетняя статистически значимая ($p < 0,05$) динамика прироста факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний составила для систолического артериального давления 14,32 мм рт. ст., для диастолического артериального давления – 8,98 мм рт. ст., для индекса Кетле II – 1,1 ед., для общего холестерина сыворотки крови – на 11,5 мг/дл., для холестерина липопротеидов высокой плотности сыворотки крови – 12,8 мг/дл, возрос уровень триглицеридов сыворотки крови, в 6 раз выросло число лиц с нарушением толерантности к глюкозе ($\geq 5,5$ ммоль/л).

4. В популяционной выборке жителей г. Новосибирска 25–44 лет, подвергающихся воздействию стресса на рабочем месте, нарушения паттернов внимания и мышления в наибольшей степени были ассоциированы с тяжелым физическим трудом ($p < 0,05$). У рабочих, по

сравнению с руководителями, выявлены статистически значимо более низкие показатели паттернов памяти и внимания.

5. Установлено, что протективными факторами снижения когнитивных функций в популяционной выборке жителей г. Новосибирска 25–44 лет служили наличие высшего образования (ОШ 2,350; 95 % ДИ 1,442–3,828; $p = 0,001$) и женский пол (ОШ 2,068; 95 % ДИ 1,552–2,754; $p < 0,0001$)).

6. В популяционной выборке жителей г. Новосибирска 14–17, 25–44 лет при анализе вероятностных ассоциаций закономерностей связей вариаций аллеля E4 гена *APOE* обнаружено отрицательное влияние аллеля E4 на паттерны внимания и мышления независимо от возраста и пола, ($F(1,285) = 4,49$; $p < 0,05$). Подобная зависимость обнаружена и при наличии аллеля A (Met) гена *COMT* ($p < 0,05$).

7. В популяционной выборке жителей г. Новосибирска 14–17 лет установлены средние популяционные значения когнитивных функций по тестам: паттерн памяти 7,91 и 8,01 слова по непосредственному воспроизведению и 8,30 и 8,28 слова по отсроченному воспроизведению слов в тесте запоминания 10-ти слов по А.Р. Лурия; паттерн внимания 279,73 и 318,13 просмотренных знаков и 18,39 и 20,94 вычеркнутых знаков в корректурной пробе за одну минуту; паттерн мышления 13,86 и 14,52 правильно выбранных слов в тесте исключения понятий «5-й лишний» у лиц мужского и женского пола, соответственно. Показатели изученных тестов ниже приведенных значений указывают на снижение когнитивного функционирования у лиц 14–17 лет.

8. В популяционной выборке жителей г. Новосибирска 25–44 лет установлены средние популяционные значения когнитивных функций по тестам: паттерн памяти 7,81 и 8,25 слова по непосредственному воспроизведению и 7,88 и 8,52 по отсроченному воспроизведению слов в тесте запоминания 10 слов по А.Р. Лурия; паттерн внимания 293,5 и 313,76 просмотренных знаков и 19,41 и 21,17 вычеркнутых знаков в корректурной пробе за одну минуту; паттерн мышления 14,41 и 14,76 правильно выбранных слов в тесте исключения понятий «5-й лишний»; семантически опосредуемые ассоциации в тесте на речевую активность составили 23,69 и 24,39 названных за одну минуту животных у мужчин и женщин, соответственно. Показатели изученных тестов ниже приведенных значений указывают на снижение когнитивного функционирования у лиц 25–44 лет.

9. В популяционной выборке женщин г. Новосибирска 25–44 лет, повышенные уровни систолического артериального давления (свыше 90 мм рт. ст.) и пульсового артериального давления (свыше 50 мм рт. ст.) статистически значимо (ОШ 1,043; 95 % ДИ 1,007–1,079; $p = 0,017$) и

ОШ 1,034; 95 % ДИ 1,002–1,066; ($p = 0,039$), соответственно) были ассоциированы со снижением объективно-субъективного показателя состояния когнитивных функций.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая наличие особенностей ассоциаций конвенционных и неконвенционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с состоянием когнитивных функций, обосновано исследование их состояния при помощи психометрического тестирования с использованием валидизированных в условиях скринингов шкал, с количественной оценкой результатов тестирования при регламентированных периодических медицинских осмотрах для активного выявления у лиц, имеющих факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и субклинические когнитивные нарушения.

2. Лица молодого возраста с субклиническими когнитивными нарушениями образуют группу риска с более неблагоприятным прогнозом развития грубых когнитивных расстройств дементного спектра в старших возрастных группах, что требует от практической медицины дополнительных усилий для активной тактики повышения приверженности к профилактическим мероприятиям когнитивных нарушений среди лиц молодого возраста.

3. Необходимы воздействия на лиц молодого возраста, основной целью которых является повышение когнитивного функционирования через модификацию образа жизни, повышение приверженности к профилактическим мероприятиям и психогигиене. Этому будет способствовать широкое проведение образовательных мероприятий среди лиц в возрасте 14–17, 25–44 лет по профилактике факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и когнитивных нарушений.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Суханов, А. В.** Ассоциация артериального давления, частоты сердечных сокращений и когнитивной функции в подростковом возрасте: популяционное исследование / **А. В. Суханов, Д. В. Денисова** // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16, № 4. – С. 378–384.
2. **Суханов, А. В.** Ассоциации массы тела с состоянием когнитивных функций в подростковом возрасте: популяционное исследование / **А. В. Суханов, Д. В. Денисова** // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2011. – Т. 90, № 6. – С. 22–28.
3. **Суханов, А. В.** Ассоциации уровней липидных фракций с состоянием когнитивных функций в подростковом возрасте: популяционное исследование / **А. В. Суханов, Д. В. Денисова** // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2013. – Т. 92, № 3. – С. 146–152.
4. Показатели когнитивной функции у подростков, проживающих в регионе с легким йододефицитом / **А. В. Суханов, О. Д. Рымар, С. В. Мустафина, Д. В. Денисова** // Мир науки, культуры, образования. – 2013. – Т. 38, № 1. – С. 267–271.
5. **Суханов, А. В.** Исследование ассоциаций липидных фракций с показателями непосредственного и отсроченного воспроизведения вербальной информации / **А. В. Суханов, Д. В. Денисова, Ю. И. Рагино** // Атеросклероз. – 2014. – Т. 10, № 3. – С. 55–60.
6. **Суханов, А. В.** Исследование ассоциаций липидных фракций с уровнем внимания / **А. В. Суханов, Д. В. Денисова, Ю. И. Рагино** // Атеросклероз. – 2014. – Т. 10, № 4. – С. 49–56.
7. **Суханов, А. В.** Ассоциации отдельных параметров оперативной памяти с генотипами СОМТ в Западной Сибири / **А. В. Суханов, С. Е. Семаев, В. Н. Максимов** // Медицинская генетика. – 2019. – Т. 18, № 6 (204). – С. 43–49.
8. Ассоциации отдельных параметров рабочей памяти с полиморфизмом гена аполипопротеина Е у сибирских подростков: популяционное исследование / **А. В. Суханов, А. А. Гуражева, Д. В. Денисова, В. Н. Максимов** // Медицинская генетика. – 2020. – Т. 19, № 4 (213). – С. 43–45.
9. Оценка ассоциаций когнитивных жалоб с повышенным уровнем артериального давления у женщин молодого и среднего возраста в Новосибирской популяции / **А. В. Суханов, С. Н. Дума, В. В. Гафаров, Д. В. Денисова** // Атеросклероз. – 2020. – Т. 16, № 4. – С. 43–48.
10. Динамика показателей липидного профиля крови в проспективной выборке лиц молодого возраста 19–22 лет в г. Новосибирске за пятилетний период (2014–2019 гг.) / **Е. В. Стрюкова, М. С. Трошина, Д. В. Денисова, А.**

В. Суханов // Атеросклероз. – 2020. – Т. 16, № 3. – С. 39–44.

11. Когнитивные функции жителей Новосибирска молодого возраста и метаболический синдром / **А. В. Суханов**, С. В. Мустафина, Д. В. Денисова [и др.] // Атеросклероз. – 2021. – Т. 17, № 4. – С. 55–65.

12. Стресс на рабочем месте и когнитивные функции (популяционное исследование населения в возрасте 25–44 лет) / В. В. Гафаров, **А. В. Суханов**, Е. А. Громова [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т. 13, № 4. – С. 30–36.

13. Табакокурение и состояние когнитивных функций у подростков: популяционное исследование / **А. В. Суханов**, Д. В. Денисова, П. И. Пилипенко, В. В. Гафаров // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2022. – Т. 11, № 1. – С. 49–55.

14. Состояние когнитивных функций и профессиональный уровень среди лиц 25–44 лет в открытой популяции России/Сибири / **А. В. Суханов**, М. И. Воевода, Е. А. Громова, В. В. Гафаров // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2022. – Т. 14, № 2. – С. 26–34.

15. Возраст-зависимые ассоциации факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с состоянием когнитивных функций / **А. В. Суханов**, Д. В. Денисова, П. И. Пилипенко, В. В. Гафаров // Атеросклероз. – 2022. – Т. 18, №2. – С. 148–156.

16. Когнитивные функции и метаболический синдром по критериям ВНОК в молодом возрасте: популяционное исследование / **А. В. Суханов**, С. В. Мустафина, Д. В. Денисова, О. Д. Рымар, Гафаров В. В. // **Атеросклероз**. 2021. Т. 17. № 3. С. 38. DOI: 10.52727/2078-256X-2021-17-3-38-38

17. **Sukhanov, A.** Associations of separate working memory parameters with COMT genotypes in Western Siberia / **A. Sukhanov**, S. Semaev, V. Maksimov // *European Journal of Neurology. Supplement*. – 2020. – Vol. 27, S1. – P. 1064.

18. Associations of separate working memory parameters with Apolipoprotein E gene polymorphism at the siberian adolescents: the population-based study / **A. Sukhanov**, S. Semaev, D. Denisova, V. Maksimov // *European Journal of Neurology. Supplement*. – 2020. – Vol. 27, S1. – P. 1064.

19. Раскраски MED: Раскраски для тренировки когнитивных способностей у пожилых людей. Атлас / М. И. Воевода, **А. В. Суханов**, С. Н. Дума, М. В. Обласов. – Новосибирск, 2021. – 48 л., ил. – ISBN 978-5-6044583-1-0.

20. Способ выявления нарушения когнитивных функций у лиц молодого и среднего возраста: патент № 2614222 Рос. Федерация: МПК А61В 5/16, А61М 21/00 / **Суханов А. В.**; заявитель и патентообладатель ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН»; заявл. 10.05.2016; опубл. 23.03.2017. – Бюл.

№ 9. – 3 с.

21. **Суханов, А. В.** Высшие психические функции у жителей г. Новосибирска молодого и среднего возраста : свидетельство о государственной регистрации базы данных № RU 2015621409 от 15.09.2015 / **А. В. Суханов**; заявитель и правообладатель ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН». – Москва: Роспатент, 2015.

22. **Суханов, А. В.** Высшие психические функции у девочек-подростков г. Новосибирска : свидетельство о государственной регистрации базы данных № RU 2017620396 от 06.04.2017 / **А. В. Суханов**; заявитель и правообладатель ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН». – Москва : Роспатент, 2017.

23. Показатели кардиометаболических факторов риска у лиц молодого возраста г. Новосибирска (ПКФР) : свидетельство о государственной регистрации базы данных № RU 2020622235 от 11.11.2020 / Стрюкова, Е. В., Худякова, А. Д., Трошина, М. С, Денисова, Д. В., Белявская, Е. А., **Суханов, А. В.**; заявитель и правообладатель ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН». – Москва: Роспатент, 2020.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
БА	болезнь Альцгеймера
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГБ	гипертоническая болезнь
ГЛП	гиперлипидемия
ГМ	головной мозг
ГСТ	гипертриглицеридемия
ГЛЖ	гипертрофия левого желудочка
ГХС	гиперхолестеринемия
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДИ	доверительный интервал
ДЛП	дислипидемия
ДЭ	дисциркуляторная энцефалопатия
Ж	лица женского пола
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИДАГ	изолированная диастолическая АГ
ИМ	инфаркт миокарда
ИМТ	избыточная масса тела
ИСАГ	изолированная систолическая АГ

КА	коэффициент атерогенности
КН	когнитивные нарушения
КП	корректирующая проба
КФ	когнитивные функции
ХС-ЛПВП	холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС-ЛПНП	холестерин липопротеидов низкой плотности
ХС-ЛПОНП	холестерин липопротеидов очень низкой плотности
М	лица мужского пола
МК	мозговое кровообращение
МРТ	магниторезонансная томография
МС	метаболический синдром
НС	нервная система
НТГ	нарушение толерантности к глюкозе
ОМТ	относительная масса тела
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ОХС	общий холестерин
ОШ	отношение шансов
ПД	пульсовое артериальное давление
ПОЛ	перекисное окисление липидов
ПНМК	преходящее нарушение мозгового кровообращения
ПЭТ	позитронно-эмиссионная томография
РМК	регионарный мозговой кровоток
РМОАГ	Российское медицинское общество по артериальной гипертонии
САГ	систолическая артериальная гипертензия
САД	систолическое артериальное давление
СД2	сахарный диабет 2 типа
СПМ	сосудистые поражения мозга
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	триглицериды
ТИП	тест исключения понятий
ТРА	тест на речевую активность
ТНМК	транзиторное нарушение мозгового кровообращения
УКН	умеренные когнитивные нарушения
ФР	фактор риска
ХИГМ	хроническая ишемия головного мозга
ХМ	хиломикроны
ХС	холестерин
ХЦВЗ	хронические цереброваскулярные заболевания
ХЦВН	хроническая цереброваскулярная недостаточность

ЦВЗ	цереброваскулярное заболевание
ЦВН	цереброваскулярная недостаточность
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭКГ	электрокардиограмма
IOTF	International Obesity Task Force; в вычислениях использован натуральный логарифм ИК, стандартизованного по возрасту
LmsGrowth	программа расчета IOTF в Microsoft Excel (версия 2.65)
U	критерий Манна-Уитни (непараметрический)
H	критерий Краскелла-Уоллиса (непараметрический)
p	статистическая значимость
ρ	критерий корреляции Спирмена (непараметрический)
D	тест Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса
W	тест Шапиро-Уилкса
M	среднее арифметическое
Me	медиана
σ	среднее квадратическое отклонение
S.E.	ошибка среднего арифметического