

© Коллектив авторов, 2015
УДК 616-004.6

Собенин И.А.^{1,2}, Желанкин А.В.^{1,2}, Чернова Е.В.², Кириченко Т.В.^{2,3}, Орехова В.А.^{1,2}, Сафарова М.С.¹, Сергиенко И.В.¹, Дорошчук А.Д.¹, Трубинов С.С.³, Карагодин В.П.⁴, Орехов А.Н.^{2,3}

Традиционные и новые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и предрасположенность к развитию атеросклероза

¹ — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а

² — Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

³ — Научно-исследовательский институт атеросклероза, Инновационный центр Сколково, 143025, Сколково, Московская область, Россия, ул. Новая, 100

⁴ — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российская экономическая академия им. Г.В.Плеханова», 117997, Россия, Москва, Стремянный пер., 36

В эпидемиологическом кросс-секционном исследовании приняли участие 472 условно здоровых человека с повышенным риском развития атеросклеротических заболеваний, в том числе, 300 пациентов с гиперхолестеринемией. Для оценки предрасположенности к развитию атеросклероза использовали метод ультразвукового сканирования сонных артерий в режиме высокого разрешения. Было подтверждено и расширено представление о существовании европейского географического градиента толщины интимо-медиаляного слоя (ТИМС) и его ассоциации с градиентом сердечно-сосудистой смертности. Было установлено, что совокупность традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний объясняет только 21% вариабельности ТИМС общих сонных артерий — маркера генерализованного атеросклероза. Было установлено, что предрасположенность к атеросклерозу, оцениваемая по патологическому увеличению ТИМС сонных артерий, должна быть обусловлена взаимодействием не только традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, но также генетических и средовых факторов.

Ключевые слова: атеросклероз, факторы риска, предрасположенность, толщина интимо-медиаляного слоя сонных артерий

Sobenin I.A.^{1,2}, Zhelankin A.V.^{1,2}, Chernova E.V.², Kirichenko T.V.^{2,3}, Safarova M.S.¹, Sergienko I.V.¹, Doroshchuk A.D.¹, Trubinov S.S.³, Karagodin V.P.⁴, Orekhov A.N.^{2,3}

Conventional and novel cardiovascular risk factors and predisposition to the development of atherosclerosis

¹ — Federal State Budgetary Institute «Russian Cardiology Research and Production Complex», 121552, Moscow, 3rd Cherepkovskaya str., 15-a

² — Federal State Budgetary Research Institute «Institute of General Pathology and Pathophysiology», 125315, Moscow, Baltiyskaya str., 8

³ — Institute for Atherosclerosis Research, Skolkovo Innovative Centre, 143025, Skolkovo, Moscow Region, Russia, Novaya street, 100

⁴ — Plekhanov Russian University of Economics, 117997, Russia, Moscow, Stremyanny Pereulok, 36

This population-based cross-sectional study included 472 apparently healthy study participants with an increased risk of cardiovascular disease, including 300 patients with hypercholesterolemia. To assess the susceptibility to the development of atherosclerosis, an ultrasonic evaluation of common carotid arteries was used. It has been confirmed that there exists the geographical gradient of carotid intima-media thickness (cIMT), and it has been shown that this gradient is highly correlated with the known gradient of cardiovascular mortality. It was found that the combination of conventional cardiovascular risk factors can help explaining only 21% variability of cIMT, the marker of generalized atherosclerosis. It was found that a predisposition to atherosclerosis, as measured by a pathological increase in cIMT, should be due to the interaction not only conventional cardiovascular risk factors, but also to genetic and environmental factors.

Key words: atherosclerosis, risk factors, predisposition, carotid intima-media thickness

Для корреспонденции: Собенин И.А., д.м.н., вед. науч. сотр. отдела сердечно-сосудистой патологии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15-а, вед. науч. сотр. лаб. ангиопатологии и НИИ общей патологии и патофизиологии, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8, e-mail: igor.sobenin@gmail.com

Раннее выявление и лечение лиц с высоким риском развития атеросклероза является актуальной медико-социальной задачей, решение которой должно привести к снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. В решении этой задачи идентификация маркеров субклинического атеросклероза является основополагающим фактором [1]. Толщина интимо-медиаляного слоя (ТИМС) сонных артерий, определяемая методом ультразвукографии высокого разрешения, считается общепризнанным неинвазивным маркером субклинического атеросклероза, используемым в клинических и эпидемиологических исследованиях для оценки влияния традиционных и новых факторов сердечно-сосудистого риска на развитие атеросклероза [2]. Поскольку существует корреляция ТИМС сонных артерий со степенью развития коронарного атеросклероза [3], и этот фактор обладает прогностической значимостью в отношении клинических проявлений атеросклероза [4], то он предложен в качестве суррогатного маркера системного (в том числе, и коронарного) атеросклероза. Классические факторы сердечно-сосудистого риска слабо ассоциированы с ТИМС сонных артерий, что предполагает наличие других факторов, определяющих риск развития атеросклероза. Результаты недавнего европейского многоцентрового исследования IMPROVE выявили существование географического градиента ТИМС сонных артерий, сопряженного с известным градиентом сердечно-сосудистой смертности [5]. Обнаруженный географический градиент ТИМС сонных артерий не зависел от межпопуляционных различий в совокупном воздействии традиционных факторов сердечно-сосудистого риска. Было высказано предположение, что в происхождении этого градиента играют роль другие механизмы, включающие наследственные, социально-экономические и экологические факторы. С целью проверки этого предположения нами было проведено кросс-секционное исследование на репрезентативной выборке из московской популяции, методология которого позволяла бы расценивать полученные результаты как существенное дополнение к данным европейского исследования IMPROVE.

Методика

Исследование проводили на базе поликлиники №202 г.Москвы. В исследовании участвовали 472 чел. (179 мужчин и 293 женщины), не имеющих клинических проявлений атеросклероза, в том числе 300 лиц с гиперхолестеринемией. Исследование было организовано в соответствии с международными и отечественными стандартами качественной клинической практики. Критерии включения в исследование и исключения из исследования были выдержаны в полном соответствии с критериями европейского иссле-

дования IMPROVE, что позволило сформировать группу наблюдения, полностью сравнимую с выборками из европейских популяций.

В исследование включали мужчин и женщин в возрасте от 55 до 79 лет, имеющих не менее трех традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. К последним относились: гиперхолестеринемия (уровень холестерина липопротеидов низкой плотности >160 мг/дл или постоянный прием холестеринснижающих лекарственных средств), гипертриглицеридемия (уровень триглицеридов >200 мг/дл или постоянный прием триглицеридснижающих лекарственных средств), гипоальфахолестеринемия (уровень холестерина липопротеидов высокой плотности <40 мг/дл), артериальная гипертензия (уровень диастолического артериального давления >90 мм рт.ст. и/или систолического артериального давления >140 мм рт.ст., или постоянный прием гипотензивных лекарственных средств), наличие сахарного диабета или нарушенной толерантности к глюкозе (уровень сахара крови >110 мг/дл или постоянный прием инсулина и/или сахароснижающих лекарственных средств), курение (потребление >10 сигарет в день в течение тридцати предшествующих месяцев), наличие отягощенного семейного анамнеза по сердечно-сосудистым заболеваниям. Для женщин дополнительным критерием включения служило наличие предшествующей менопаузы (спонтанной или хирургической) длительностью более 5 лет.

Критериями исключения являлись: ненормальная анатомическая конфигурация шеи и шейных мышц, выраженная извитость или необычное залегание сонных артерий и ее ветвей, наличие клинических проявлений атеросклероза в анамнезе (инфаркта миокарда, стенокардии, острых и преходящих нарушений мозгового кровообращения, аневризмы аорты, перемежающейся хромоты, хирургической реваскуляризации сонных, коронарных или периферических артерий), хроническая сердечная недостаточность 3—4 функционального класса, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний.

Обследование участников исследования заключалось в проведении биохимического анализа липидного спектра сыворотки крови, выявлении основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, расчете прогностического 10-летнего риска развития ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и внезапной коронарной смерти, ультразвуковой диагностике атеросклероза сонных артерий.

Кровь для липидного анализа в количестве 6 мл брали утром натощак из локтевой вены в сухую пластиковую пробирку объемом 15 мл, не содержащую антикоагулянтов. После свертывания крови в течение 2 часов при комнатной температуре и ретракции сгу-

стка при 4°C в течение 1 часа сгусток отделяли от стенок пробирки стеклянной палочкой. Кровь центрифугировали в течение 15 мин при 4500 об/мин в центрифуге Beckman TJ-6 (США). Сыворотку крови отбирали в пробирки типа «Эппендорф» объемом 1,5 мл и хранили при -20°C до проведения липидного анализа.

Содержание общего холестерина и триглицеридов определяли ферментативным методом с помощью наборов Холестерин-12-Витал (Витал Диагностикс СПб, Санкт-Петербург, Россия). Содержание холестерина липопротеидов высокой плотности определяли также ферментативным методом после осаждения липопротеидов других классов с помощью преципитирующего реагента Boehringer Mannheim (Германия). Содержание холестерина липопротеидов низкой плотности определяли по формуле Фридевальда. Индекс атерогенности рассчитывали как соотношение холестерина липопротеидов низкой плотности к холестерину липопротеидов высокой плотности.

Для оценки состояния стенки сонных артерий использовали ультрасонографию высокого разрешения в В-режиме с использованием линейного сосудистого датчика с частотой 7,5 МГц на ультразвуковом сканере SonoScape SSI-1000 (Китай). Протокол обследования включал сканирование левой и правой сонных артерий, области каротидного синуса, а также наружной и внутренней сонных артерий с фокусировкой на задней стенке артерии в трех фиксированных проекциях — переднебоковой, боковой и заднебоковой [6]. Обследование проводили в положении лежа после 15-минутного отдыха. Измерения ТИМС проводили на участке общей сонной артерии длиной 10 мм, противолежащем началу каротидного синуса. Толщину интимо-медиального слоя задней стенки общей сонной артерии определяли как расстояние от ведущего края первой экзогенной зоны до ведущего края второй экзогенной зоны. Среднее значение трех измерений (в переднебоковой, боковой и заднебоковой проекциях) рассматривали как интегральный показатель толщины интимо-медиального слоя. Соответствующие кадры ультразвуковых сканов записывали в цифровом формате для последующего анализа с помощью специализированного программного пакета M'Ath (Metris SRL, Франция), который обеспечивает полуавтоматическое определение ведущего края экзогенных линий интимо-медиального комплекса [7].

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета SPSS версии 14.0 (SPSS Inc., США). Использовали подпрограммы описательной статистики, вариационного анализа, параметрической и непараметрической статистики, ковариационного анализа и линейной регрессии. Данные представляли в виде среднего значения и 95%

доверительного интервала [8]. Достоверными считали различия при 95% вероятности безошибочного прогноза.

Результаты и обсуждение

Клинико-антропометрические характеристики участников исследования представлены в табл. 1, липидологические характеристики — в табл. 2.

Критерии включения, применявшиеся в данном исследовании, обусловили высокую долю участников, имеющих диагностированную гипертоническую болезнь (77%). Высока была доля участников, имеющих отягощенный семейный анамнез по инфаркту миокарда (30%), гипертонической болезни (49%) и сахарному диабету (13%). Вместе с тем, в самой группе участников доля страдающих сахарным диабетом (6%) была вполне сравнима с частотой сахарного диабета в российской популяции (по различным данным, от 4,5 до 6%). Примечательно, что доля курящих участников (13%) была существенно ниже, чем в среднем по российской популяции (около 60% для мужчин и 25% для женщин). Последнее может говорить о специфических особенностях обследованного контингента (пожилые люди, преимущественно имеющие высшее образование, в определенной степени ориентированные на поддержание здорового образа жизни).

Практически по всем клинико-антропометрическим параметрам мужчины статистически достоверно отличались от женщин. Прежде всего, мужчины были моложе в среднем на 5 лет ($p < 0,001$). Это различие отражает демографическую ситуацию в России, характеризующуюся меньшей средней продолжительностью жизни мужчин. По-видимому, это же возрастное различие во многом определило всю дальнейшую картину сравнения.

Так, женщины имели больший индекс массы тела ($p = 0,033$) преимущественно за счет избыточного содержания абдоминального жира (среднее значение 35,3% явно превосходило верхнюю границу нормы, определяемой как 33%). У большинства мужчин, напротив, содержание абдоминального жира находилось в пределах нормы, определяемой как 18—25%.

Несмотря на более молодой возраст, мужчины отличались повышенными, по сравнению с женщинами, показателями артериального давления; при этом женщины значительно чаще имели семейный анамнез, отягощенный по гипертонической болезни. Различия по семейному анамнезу, отягощенному по инфаркту миокарда, не достигли статистической значимости. Не имелось различий между мужчинами и женщинами по семейному анамнезу, отягощенному по сахарному диабету.

Как и следовало ожидать, у мужчин была выше доля курящих (и, соответственно, средняя длительность курения), и ниже доля никогда не куривших. При этом у мужчин также была выше доля отказавшихся от курения, что опять-таки свидетельствует о нацеленности обследованного контингента на соблюдение норм здорового образа жизни.

По липидологическим характеристикам (табл. 2) среднестатистический участник исследования мог быть охарактеризован как человек, имеющий умеренные отклонения в липидном профиле сыворотки

крови. Представленные средние значения профиля говорят о наличии умеренной гиперхолестеринемии и нормотриглицеридемии. Повышенный уровень общего холестерина был обусловлен, прежде всего, липопротеидами низкой плотности. При этом наблюдался достаточный уровень холестерина липопротеидов высокой плотности, в результате чего липидный индекс атерогенности оставался в пределах нормы (верхняя граница нормальных показателей определена в 3,0 ед.), что в целом свидетельствовало о сохранении сбалансированного липидного обмена.

Таблица 1

Клинико-антропометрические характеристики участников исследования

Показатель	Мужчины, n = 179	Женщины, n = 293	P	Вся группа, n = 472
Возраст, лет	61,2 (59,9 — 62,5)	66,3 (65,5 — 67,1)	<0,001	64,4 (63,6 — 65,1)
Индекс массы тела, кг/м ²	27,0 (26,5 — 27,5)	27,8 (27,3 — 28,3)	0,033	27,5 (27,1 — 27,9)
Масса абдоминального жира, % от массы тела	23,3 (21,1 — 25,4)	35,3 (34,0 — 36,6)	<0,001	31,8 (30,4 — 33,1)
Систолическое АД, мм рт. ст.	148 (145 — 150)	144 (142 — 146)	0,026	145 (144 — 147)
Диастолическое АД, мм рт. ст.	89 (87 — 90)	85 (84 — 86)	<0,001	86 (85 — 87)
Частота сердечных сокращений, мин ⁻¹	77 (75 — 79)	78 (76 — 79)	0,4	77 (76 -78)
Курящие, % от количества участников	15	12	0,4	13
Никогда не курившие, %	56	78	<0,001	70
Отказавшиеся от курения, %	29	10	<0,001	17
Длительность курения, лет	10,0 (7,8 — 12,3)	4,8 (3,4 — 6,1)	<0,001	6,8 (5,6 — 8,0)
Сахарный диабет, %	8	5	0,2	6
Артериальная гипертензия, %	76	77	0,8	77
Гипертрофия левого желудочка, %	23	30	0,09	27
Длительность менопаузы, лет	—	16,1 (15,2 — 17,0)	—	—
Отягощенный семейный анамнез: по инфаркту миокарда по гипертонической болезни по сахарному диабету	25 35 14	33 57 12	0,059 <0,001 0,6	30 49 13

Таблица 2

Липидологические характеристики участников исследования

Показатель	Мужчины, n = 179	Женщины, n = 293	P	Вся группа, n = 472
Общий холестерин, мг/дл	238 (230 — 245)	261 (255 — 267)	<0,001	252 (248 — 257)
Триглицериды, мг/дл	152 (140 — 165)	134 (127 — 140)	0,004	140 (134 — 147)
Холестерин ЛВП, мг/дл	60 (58 — 62)	70 (69 — 72)	<0,001	66 (65 — 68)
Холестерин ЛНП, мг/дл	147 (141 — 154)	164 (159 — 169)	<0,001	158 (154 — 162)
Липидный индекс атерогенности, ед.	2,6 (2,4 — 2,7)	2,5 (2,4 — 2,6)	0,2	2,5 (2,4 — 2,6)

Таблица 3

Ультразвуковые характеристики каротидного атеросклероза

Показатель	Мужчины, n = 179	Женщины, n = 293	P	Вся группа, n = 472
Средняя ТИМС, мм	0,819 (0,798 — 0,840)	0,827 (0,813 — 0,842)	0,5	0,824 (0,812 — 0,836)
Диаметр просвета артерии, мм	7,66 (7,55 — 7,78)	7,24 (7,17 — 7,31)	<0,001	7,40 (7,34 — 7,47)

Следует отметить, что высокий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (принимая рекомендуемый нижний порог за 50 мг/дл) также косвенно может свидетельствовать о приверженности обследованного контингента здоровому образу жизни, в частности, регулярному потреблению свежих овощей и фруктов.

При этом по всем липидным параметрам женщины существенно отличались от мужчин. Так, они имели более высокие уровни холестерина обеих фракций липопротеидов (и в результате, общего холестерина) и более низкий уровень триглицеридов. Тем не менее, липидный индекс атерогенности у них оставался в норме, как и у мужчин.

Прямые количественные характеристики атеросклероза, полученные методом ультразвукового сканирования бассейна сонных артерий, приведены в табл. 3. У мужчин диаметр просвета сонных артерий был достоверно больше, чем у женщин ($p < 0,001$). Тем не менее, не было выявлено существенных различий между мужчинами и женщинами по средней ТИМС сонных артерий. Отсутствие таких различий позволило провести регрессионный анализ зависимости ТИМС от традиционных факторов риска без учета половых различий. Этот анализ показал, что средняя толщина интимо-медиального слоя зависит от возраста ($p < 0,001$), систолического АД ($p < 0,001$), холестерина ЛВП ($p = 0,039$) и холестерина ЛНП ($p = 0,003$). Модель регрессии была достоверной при $p < 0,001$; значение скорректированного R^2 составило 0,209.

Полученные в нашем исследовании данные о прямых количественных характеристиках атеросклероза были сравнены с результатами европейского исследования IMPROVE [5]. Результаты сравнения представлены в табл. 4. Несмотря на то, что использованные критерии включения в исследование позволили сформировать группу наблюдения, сравнимую с европейскими выборками по совокупному воздействию традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, средняя ТИМС сонных артерий в московской популяции была достоверно выше, чем в любой из европейских популяций при $p < 0,001$.

Корреляционный анализ подтвердил существование географического градиента ТИМС сонных артерий, выявленного в исследовании IMPROVE для европейских популяций. Коэффициент корреляции между средней ТИМС сонных артерий и географическим положением исследовательского центра, вычисленным как среднее геометрическое географической широты и долготы, составил 0,905 ($p = 0,005$).

Был проведен анализ взаимосвязи средней ТИМС сонных артерий и стандартизованных показателей смертности от ишемической болезни сердца, полученных из базы данных Всемирной организации здравоохранения (<http://www.euro.who.int>). Коэффициент корреляции между этими показателями составил 0,853 ($p = 0,015$). В графическом виде логарифмическая модель данной регрессии представлена на рисунке; она является достоверной при $p = 0,003$; значение скорректированного R^2 составляет 0,860.

Поскольку традиционные факторы риска далеко не в полной мере объясняют вариабельность ТИМС как в европейских популяциях, так и в московской группе высокого риска, то следует предположить, что в формировании предрасположенности к атеросклерозу играют роль другие факторы. Одним из этих факторов могут служить неблагоприятные воздействия внешней среды. В качестве возможной характеристики экологической обстановки мы использовали среднегодовой интегрированный индекс загрязнения атмосферы. Он рассчитывается как сумма соотношений концентраций пяти основных загрязняющих компонентов (оксида азота, диоксида азота, оксида углерода, озона и формальдегида) к максимально допустимой концентрации в атмосфере. Было установлено, что стандартизованная смертность от ИБС имеет тенденцию к корреляции с индексом загрязнения атмосферы: коэффициент корреляции составил 0,742 при $p = 0,056$. При этом индекс загрязнения атмосферы коррелировал со средней ТИМС сонных артерий: коэффициент корреляции составил 0,812 при $p = 0,026$.

В данном исследовании мы использовали один из общепризнанных методов оценки предрасположенно-

Таблица 4

Межпопуляционное сравнение ультразвуковых характеристик каротидного атеросклероза

Популяция	Средняя ТИМС сонных артерий, мм	Географическая широта	Географическая долгота
Перуджа, Италия, n = 542	0,70 (0,69 — 0,71)	43°	12°
Милан, Италия, n = 553	0,72 (0,71 — 0,73)	45°	9°
Париж, Франция, n = 501	0,68 (0,67 — 0,69)	48°	2°
Гронинген, Нидерланды, n = 532	0,72 (0,71 — 0,73)	53°	7°
Стокгольм, Швеция, n = 533	0,79 (0,78 — 0,80)	59°	18°

сти к атеросклерозу, а именно неинвазивное ультразвуковое сканирование сонных артерий в режиме высокого разрешения. Данный подход позволил получить прямую количественную оценку степени развития субклинического атеросклероза у лиц с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Характеристика толщины интимо-медиального слоя общих сонных артерий получена для московской популяции впервые. Используемые критерии включения в исследование позволили сформировать группу наблюдения, сравнимую с европейскими выборками исследования IMPROVE по совокупному воздействию традиционных факторов сердечно-сосудистого риска. Прямое сравнение результатов измерения ТИМС сонных артерий с европейскими показателями продемонстрировало, что при наличии одинакового совокупного риска московская популяция в большей степени предрасположена к атеросклерозу.

Нам удалось существенно расширить имеющиеся представления о существовании географического градиента вариабельности ТИМС сонных артерий, причем этот градиент связан не только с географической широтой, как было продемонстрировано в исследовании IMPROVE, но и с географической долготой. Была подтверждена связь градиента ТИМС с градиентом сердечно-сосудистой смертности, что указывает на ТИМС как на самостоятельный и независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.

Как и в зарубежных исследованиях, было подтверждено, что вариабельность ТИМС в недостаточной степени объясняется совокупным воздействием факторов риска: экспланаторность используемых моделей оценки связи факторов риска с ИБС составила только 21%. Поэтому вполне закономерно возникло предположение о том, что в формировании предрасположенности к атеросклерозу, оцениваемой ультразвукографическим методом, могут иметь существенное значение ранее не изученные (или недостаточно изученные) механизмы. Последние могут включать генетические, социально-экономические и экологические факторы. Проведенное кросс-секционное исследование в московской популяции, методология которого позволила расценивать его результаты как существенное дополнение к данным европейского исследования IMPROVE, показало, что экологическая обстановка может быть фактором, ассоциированным как с развитием субклинического атеросклероза, так и с его клиническими проявлениями и осложнениями.

Несомненно, результаты исследования имеют определенные ограничения. Так, исследование было выполнено на ограниченном и достаточно специфическом контингенте (москвичи, пожилые люди, преимуще-



Связь сердечно-сосудистой смертности и толщины интимо-медиального слоя общих сонных артерий.

ственно с высшим образованием, ориентированные на поддержание здорового образа жизни). Данные европейского исследования показывают, что вариабельность ТИМС существенно различается даже между популяциями, близкими в географическом плане. Понятно, что в России на удаленных друг от друга территориях, различающихся не только в географическом, но и в социально-экономическом, экологическом и этническом аспектах, вариабельность ТИМС (равно как и сердечно-сосудистой смертности) может различаться существенным образом. Единственным возможным разрешением этого ограничения может быть выполнение сходных по дизайну исследований в различных регионах России.

Следующим ограничением является то, что в исследовании не были задействованы социально-экономические и генетические подходы. Эти неучтенные факторы вполне могут играть существенную роль в формировании предрасположенности к атеросклерозу и, несомненно, должны быть изучены в дальнейших эпидемиологических исследованиях. Так, ранее было показано, что ранее малоизученные мутации митохондриального генома могут быть ассоциированы как с атеросклеротическими поражениями артериальной интимы, так и со степенью развития каротидного атеросклероза [9—11].

Наконец, из всех возможных факторов внешней среды, теоретически способных влиять на формирование физической предрасположенности к атеросклерозу (а именно, диффузного интимального утолщения, диагностируемого ультразвукографически как увеличенная ТИМС), был оценен только интегральный показатель загрязнения атмосферы. Этот по-

казатель не является ни стандартизованным, ни общепринятым. До сих пор не существует единой базы данных о степени загрязнении атмосферы. В каждой стране используются собственные стандарты, предельно допустимые нормы содержания загрязняющих веществ в атмосфере, методы их определения. Одним из неблагоприятных факторов внешней среды является пылевая нагрузка, которая не регламентируется и не оценивается в подавляющем большинстве стран мира. В нашем исследовании также не оценена связь ТИМС сонных артерий с содержанием пылевых частиц в атмосфере, главным образом, из-за отсутствия валидных данных. В Москве в течение последних лет наблюдается эскалация количества автомобилей, что усугубляет нагрузку на окружающую среду. Более 3 млн автомобилей производят тонны оксида углерода и других вредных химических веществ. Выброс твердых частиц с выхлопными газами составляет около 1,7 млн тонн в год, что составляет 87% от всего уровня загрязнения воздуха. Кроме того, существуют 12 тепловых электростанций, 53 станции теплоснабжения и 3000 промышленных предприятий в границах города. В результате концентрации вредных веществ в отдельных районах часто превышают предельно допустимые уровни в 10—20 раз. Следует отметить, что доля промышленного загрязнения в течение последних лет снизилась на 40% и в настоящее время составляет не более 7% от общего загрязнения воздуха. Таким образом, транспортные средства в настоящее время являются одним из основных источников загрязнения окружающей среды в городских районах. В недавнем исследовании в Германии было показано, что содержание твердых пылевых частиц выхлопных газов в атмосферном воздухе связано со степенью субклинического атеросклероза, распространенностью ишемической болезни сердца и заболеваемостью инфарктом миокарда [12].

Несмотря на изложенные выше ограничения, результаты нашего исследования однозначно говорят о том, что экологические и генетические факторы участвуют в формировании предрасположенности к атеросклерозу и должны изучаться как самостоятельные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Работа проводилась при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ, соглашение №14.616.21.0030.

Список литературы

1. Marcovina S.M., Crea F., Davignon J. et al. Biochemical and bioimaging markers for risk assessment and diagnosis in major cardiovascular diseases: a road to integration of complementary diagnostic tools. *J. Int. Med.* 2007; Vol.261: 214-34.
2. Stein J.H., Korcarz C.E., Hurst R.T. et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2008; V.21: 93-111.
3. Amato M., Montrosi P., Ravani A. et al. Carotid intima-media thickness by B-mode ultrasound as surrogate of coronary atherosclerosis: correlation with quantitative coronary angiography and coronary intravascular ultrasound findings. *Eur. Heart J.* 2007; Vol.28.-pp.2094-101.
4. Chambless L.E., Heiss G., Folsom A.R., et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am. J. Epidemiol.* 1997; Vol.146: 483-94.
5. Baldassarre D., Nyyssonen K., Rauramaa R. et al. Cross-sectional analysis of baseline data to identify the major determinants of carotid intima-media thickness in a European population: the IMPROVE study. *Eur Heart J.* 2009. Dec 1.-Epub ahead of print.
6. Salonen R., Nyyssonen K., Porkkala E. et al. Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS). A population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. *Circulation.* 1995;Vol.92: 1758-64.
7. Beux F., Carmassi S., Salvetti M.V. et al. Automatic evaluation of arterial diameter variation from vascular echographic images. *Ultrasound Med. Biol.* 2001; Vol.27: 1621-9.
8. Lang T.A., Secic M. *How to report statistics in medicine: annotated guidelines for authors, editors, and reviewers.* Second edition. American College of Physicians, Philadelphia, 2006.
9. Сазонова М.А., Постнов А.Ю., Орехов А.Н., Собенин И.А. Новый метод количественной оценки мутантного аллеля митохондриального генома. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2011; 4: 81-4.
10. Сазонова М.А., Нурбаев С.Д., Чичева М.М. и соавт. Детекция митохондриальных мутаций генов цитохромов В и С в липофиброзных бляшках интимы аорты человека. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2012; 4: 62-6.
11. Sobenin I.A., Sazonova M.A., Postnov A.Y., Salonen J.T., Bobryshev Y.V., Orekhov A.N. Association of mitochondrial genetic variation with carotid atherosclerosis. *PLoS One.* 2013; Vol.8.-P.e68070.
12. Hoffmann B., Moebus S., Dragano N. et al. Residential traffic exposure and coronary heart disease: results from the Heinz Nixdorf Recall Study. *Biomarkers.* 2009; Vol.14.-Suppl.1:74-8.

Поступила 17.12.14

Сведения об авторах:

Желанкин А.В. — к.биол.н., науч. сотр. отдела сердечно-сосудистой патологии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15-а, мл. науч. сотр. лаб. ангиопатологии НИИ общей патологии и патофизиологии, e-mail: zhelankin.andrey@gmail.com

Чернова Е.В. — аспирант лаб. ангиопатологии НИИ общей патологии и патофизиологии, e-mail: katrincorde@gmail.com

Кириченко Т.В. — к.м.н., науч. сотр. лаб. ангиопатологии НИИ общей патологии и патофизиологии, e-mail: t-gorchakova@mail.ru

Орехова В.А. — аспирант отдела сердечно-сосудистой патологии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15-а, младший научный сотрудник лаборатории ангиопатологии НИИ общей патологии и патофизиологии, e-mail:

Сафарова М.С. — к.м.н., ст. науч. сотр. НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15-а, e-mail: dr.maya@bk.ru

Сергиенко И.В. — д.м.н., вед. науч. сотр. НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15-а, e-mail: igorcardio@mail.ru

Дорошук А.Д. — к.биол.н., науч. сотр. отдела сердечно-сосудистой патологии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15-а, e-mail: doroschuk_n@mail.ru

Трубинов С.С. — мл. науч. сотр., Научно-исследовательский институт атеросклероза, Инновационный центр Сколково, 143025, Сколково, Московская область, Россия, ул. Новая, д. 100, e-mail: sstruba@gmail.com.

Карагодин В.П. — вед. науч. сотр. лаб. ангиопатологии НИИ общей патологии и патофизиологии, вед. науч. сотр., Научно-исследовательский институт атеросклероза, Инновационный центр Сколково, 143025, Сколково, Московская область, Россия, ул. Новая, д. 100, e-mail: vprka@mail.ru

Орехов А.Н. — д.биол.н., проф., зав. лаб. ангиопатологии НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН; директор, Научно-исследовательский институт атеросклероза, Инновационный центр Сколково, 143025, Сколково, Московская область, Россия, ул. Новая, д. 100, e-mail: a.h.orexob@gmail.com