

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Беставашвили Афина Автандиловна

**Оценка влияния интервальных гипоксически-гипероксических тренировок
на показатели сосудистой жесткости и эластичности печеночной ткани у
больных с метаболическим синдромом**

3.1.20. Кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор
Копылов Филипп Юрьевич

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор
Павлов Чавдар Савов

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1. Метаболический синдром	15
1.1.1. Лабораторные маркеры.....	19
1.1.2. Артериальная жесткость.....	26
1.1.3. Неалкогольная жировая болезнь печени	30
1.2. Интервальные гипоксически-гипероксические тренировки	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	38
2.1. Клиническая характеристика пациентов	38
2.2. Дизайн исследования	41
2.3. Методы обследования пациентов.....	42
2.3.1. Оценка артериальной жесткости сосудистой стенки	43
2.3.2. Транзиентная эластография печени	45
2.3.3. Лабораторные исследования	46
2.3.4. Интервальные гипоксически-гипероксические тренировки	50
2.4. Статистический анализ данных	51
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	53
3.1. Безопасность терапии ИГГТ	53
3.2. Динамика липидного профиля и антропометрических показателей	53
3.3. Динамика артериальной жесткости и гемодинамических параметров	54
3.4. Изменение эластичности печеночной ткани и динамика трансаминаз.....	56
3.5. Динамика маркеров воспаления	58
3.6. Корреляционный анализ.....	59
3.7. Динамика значений триметиламинооксида.....	60
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	65
ВЫВОДЫ	78
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	79
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	80

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... 83

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Неправильное питание, чревоугодие и низкая физическая активность на протяжении всего существования человечества являлись факторами риска развития различных болезней. Около 170 года до н.э. в книге Премудрости Иисуса, сына Сирахова, входящей в состав Ветхого Завета, уже прописаны наставления о вреде неправильного и избыточного питания: «Не пресыщайся всякою сластью и не бросайся на разные снеди, ибо от многоядения бывает болезнь, и пресыщение доводит до холеры; от пресыщения многие умерли, а воздержный прибавит себе жизни» [1]. В священной книге мусульман Коране также прописано: «Ешьте и пейте, но не излишествуйте, поистине, Он не любит излишествующих» [2]. Постоянное переедание крайне пагубно как для души человека, так и для его тела. Спустя тысячелетия, в современном мире, тема неправильного образа жизни является одной из наиболее актуальных проблем для исследователей в области медицины. По данным Всемирной организации здравоохранения более 60% факторов, влияющих на здоровье и качество жизни человека, связаны с его поведением и привычками. Избыточный вес, недостаточная физическая активность, нездоровое питание и курение, совместно с немодифицируемым фактором риска – старением популяции, являются основными причинами развития метаболического синдрома [3,4,5,6,7].

Метаболический синдром (МС), представляющий собой кластер взаимосвязанных патологических состояний, таких как ожирение, гипертония, нарушение липидного профиля и углеводного обмена, способствует развитию сахарного диабета 2 типа (СД2) и атеросклеротических изменений, которые приводят к развитию серьезных инвалидизирующих сердечно-сосудистых осложнений — инфарктов и инсультов [8]. По данным Всемирной организации здравоохранения, по состоянию на 2016 год более 1,9 миллиарда взрослых (39%) в возрасте ≥ 18 лет имеют избыточный вес, из них более 650 миллионов (13%)

страдают ожирением, и эти цифры ежегодно увеличиваются [9]. В 2019 году количество людей, страдающих сахарным диабетом 2 типа равнялось 460 миллионам человек (6,25%), и примерно 18,6 миллиона смертей были связаны с ведущей мировой причиной смертности — сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), которые в значительной степени являются следствием лишнего веса, развившегося в результате неправильного питания и недостаточной физической активности [10].

Атеросклеротические изменения сосудистой стенки являются ведущей причиной развития сердечно-сосудистой патологии, представляя собой сложный патологический процесс, включающий нарушение липидного обмена, дисфункцию митохондрий, а также развитие хронического воспаления [11]. Однако изучение начальных стадий развития и контроль атеросклеротического повреждения сосудов остаются актуальной задачей.

Одним из наиболее важных, медленно прогрессирующих состояний, связанных как с МС, так и с усугублением нарушений липидного и углеводного обмена, является формирование изменений, характерных для неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [12,13,14]. Воспаление, окислительный стресс и нарушение углеводного обмена лежат в основе патогенеза НАЖБП. В свою очередь, печеночный стеатоз характеризуется атерогенной дислипидемией: высоким уровнем триглицеридов, липопротеинов низкой плотности, и недостаточным уровнем липопротеинов высокой плотности, что повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний [15].

Еще одним веществом, связанным с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и активно привлекающим внимание в современной медицине, является новый маркер кардиометаболических заболеваний — триметиламиноксид (ТМАО). Триметиламиноксид, являясь продуктом метаболизма кишечной микробиоты, образуется в печени из фосфолипидов, и находится в неразрывной связи со всеми компонентами метаболического синдрома: гипертонией, гиперлипидемией, лишним весом, нарушением

толерантности к глюкозе, а также неалкогольной жировой болезнью печени, которая считается печеночным проявлением метаболического синдрома [16,17,18].

Большое количество научных работ направлено на разработку методов лечения кардиометаболических заболеваний, но особое внимание следует уделить МС как состоянию, которое им предшествует, тем более что большинство компонентов МС, как известно, обратимы [19]. По данным клинических исследований и рекомендаций, пациентам с метаболическим синдромом, в большинстве случаев, необходима многокомпонентная лекарственная терапия. Однако, принимая во внимание возможные побочные эффекты фармакотерапии, поиск эффективных немедикаментозных методов лечения и коррекции сердечно-сосудистых факторов риска и метаболических нарушений является актуальным и важным вопросом [20].

Сегодня первой линией терапии МС и НАЖБП является снижение массы тела с помощью здорового питания и/или индивидуально подобранных режимов физической активности [12,13,21]. Однако низкоинтенсивная нагрузка, не вызывающая существенных изменений иммунологических и физиологических реакций и не приводящая к желаемым эффектам, остается единственным доступным вариантом для большого числа пациентов с кардиометаболической патологией, часто сопровождающейся нарушениями опорно-двигательного аппарата [14]. В ряде исследований продемонстрировано, что низкоинтенсивные физические упражнения в сочетании с гипоксической и/или гипероксической терапией увеличивают метаболическую нагрузку и окислительный стресс таким же образом, как и более высокоинтенсивные упражнения [22,23,24,25,26,27]. Было показано, что физические упражнения умеренной интенсивности в гипоксической среде способствуют капилляризации скелетных мышц, снижению артериальной жесткости [24] и приводят к значительному улучшению липидного обмена, метаболизма глюкозы и снижению веса у пациентов с ожирением по сравнению с контрольной группой [27]. Однако несколько кратких обзоров показывают, что тренировки в гипоксической среде не оказывают доказанного благоприятного воздействия на снижение веса [28], гомеостаз глюкозы и липидов у пациентов с

СД2, поэтому необходимы дополнительные исследования для установления оптимальных режимов комбинированного применения физических упражнений и гипоксической среды у различных категорий пациентов [26,29,30].

В то же время иные обзоры демонстрируют положительные эффекты пассивного гипоксического воздействия (ПГВ), особенно в интервальном режиме, что может быть методом выбора для немедикаментозной коррекции кардиометаболических рисков у пациентов с ожирением и СД2. Было показано, что курс пассивных интервальных гипоксических воздействий эффективен для повышения чувствительности к инсулину у пациентов с преддиабетом [31], снижения артериального давления и коррекции эндотелиальной дисфункции [32]. В некоторых исследованиях продемонстрировано, что использование интервальных гипоксически-гипероксических тренировок (ИГГТ) (модифицированный протокол сочетания коротких гипоксических и гипероксических воздействий путем дыхания через лицевую маску) в покое в качестве монотерапии без физических упражнений при лечении пациентов с МС приводит к значительной потере веса за счет снижения жировой массы, что сопровождается нормализацией уровня общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и глюкозы натощак, а также значений артериального давления [33,34]. Однако до сих пор не проводилось контролируемых исследований влияния ИГГТ на метаболический, гемодинамический и воспалительный статус пациентов с МС.

Степень разработанности темы исследования

В ходе исследования проведено клиническое обследование и наблюдение за 65 пациентами с метаболическим синдромом. Выводы и практические рекомендации, приведенные в настоящей диссертации, основаны на достаточном количестве наблюдений за пациентами с МС. Протокол обследования и наблюдения за пациентами соответствовал целям и задачам исследования. Результаты исследования являются научно обоснованными.

Цель исследования

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность трехнедельного курса интервальных гипоксически-гипероксических тренировок в качестве метода коррекции кардиометаболических компонентов, применительно к показателям артериальной жесткости и эластичности печеночной ткани у пациентов с метаболическим синдромом, и возможность их реверсивного восстановления после тренировок.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность и безопасность трехнедельного курса интервальных гипоксически-гипероксических тренировок, состоящего из пятнадцати процедур (пять дней в неделю), в качестве метода коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (избыточная масса тела или ожирение, уровень систолического артериального давления, частота сердечных сокращений, лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ), липидный профиль (уровень общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, липопротеинов высокой плотности) у пациентов с МС при оптимальной медикаментозной терапии;

2. Оценить эффективность и безопасность трехнедельного курса интервальных гипоксически-гипероксических тренировок, состоящего из пятнадцати процедур (пять дней в неделю), в качестве метода коррекции показателей артериальной жесткости, определенной по данным сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (cardio-ankle vascular index, CAVI), а также эластичности печеночной ткани, определенной методом проведения эластографии (с помощью измерения жесткости печеночной ткани, (liver stiffness measurement) у пациентов с МС при оптимальной медикаментозной терапии;

3. Оценить эффективность и безопасность трехнедельного курса интервальных гипоксически-гипероксических тренировок, состоящего из пятнадцати процедур (пять дней в неделю), в качестве метода коррекции уровня маркеров воспаления (CRP-hs, Galectin-3, NOS2, HSP70-hs, TGF-beta1, H-FABP) и уровня NT-proBNP у пациентов с МС при оптимальной медикаментозной терапии;

4. Оценить эффективность и безопасность трехнедельного курса интервальных гипоксически-гипероксических тренировок, состоящего из пятнадцати процедур (пять дней в неделю), в качестве метода коррекции уровня нового маркера сердечно-сосудистого риска триметиламин-N-оксида (ТМАО) у пациентов с МС при оптимальной медикаментозной терапии;

5. Оценить взаимосвязь между показателями артериальной жесткости и эластичности печеночной ткани у пациентов с МС при оптимальной медикаментозной терапии.

Научная новизна

Впервые проведено рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по оценке влияния курса интервальных гипоксически-гипероксических тренировок на компоненты метаболического синдрома совместно с оценкой функционального статуса печени и маркера сердечно-сосудистого риска триметиламин-N-оксида (ТМАО).

Теоретическая и практическая значимость работы

В связи с коморбидностью пациентов с кардиометаболической патологией, и зачастую ограниченностью их физической активности, интервальные гипоксически-гипероксические тренировки могут рассматриваться в качестве метода лечения, применяемого в системе здравоохранения, для пациентов с метаболическим синдромом. Особенно этот метод актуален, для пациентов, у

которых по ряду причин не удастся оптимизировать медикаментозную терапию и достигнуть целевых значений лечения.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа представляет собой слепое, проспективное, рандомизированное (соотношение рандомизации 1:1) контролируемое исследование. Шестьдесят шесть пациентов были рандомизированы (путем жеребьевки) в группу ИГГТ (33 пациента) и контрольную группу (33 пациента). Шестьдесят пять пациентов завершили исследование, и их данные были доступны для анализа результатов.

До начала и после завершения курса процедур ИГГТ все пациенты проходили плановое медицинское обследование, включавшее сбор анамнеза и данных о принимаемой медикаментозной терапии, после чего участникам были проведены антропометрические, лабораторные и инструментальные исследования.

Пациенты, включенные в исследование, проходили пятнадцатидневный курс интервальных гипоксически-гипероксических тренировок с использованием аппарата дыхательной терапии ReOxy. На первом визите, после проведения всех антропометрических и лабораторно-инструментальных исследований, пациентам обеих групп проводился гипоксический дыхательный тест (ГТ) в течение 10 минут. В общей сложности для обеих групп было проведено 15 сеансов гипоксически-гипероксической или плацебо терапии, пять раз в неделю с двухдневным перерывом на выходные в течение 3 недель. Полученные результаты проанализированы, систематизированы и изложены в главах диссертационного исследования.

Личный вклад

Диссертационная работа выполнена автором Беставашвили А.А. на базе Университетской клинической больницы №1 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им.

И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Личный вклад соискателя состоит в ведущем проведении работы на всех этапах научно-исследовательского процесса, непосредственном участии в разработке дизайна исследования, сборе данных, обследовании и ведении пациентов на протяжении трехнедельного курса интервальных гипоксически-гипероксических тренировок, состоящих из пятнадцати процедур, которые проводились пять дней в неделю, с перерывом на выходные, длительностью 45 минут каждая процедура. Диссертантом самостоятельно проводился забор биологического материала и подготовка образцов для дальнейшего лабораторного анализа, осуществлялся анализ полученных данных, и личное участие в статистическом анализе. Автором сформулированы выводы, практические рекомендации и положения, выносимые на защиту. Полученные результаты анализа и интерпретации данных представлены в докладах на отечественных и зарубежных конференциях, опубликованы в виде научных публикаций в высокорейтинговых зарубежных журналах, апробированы на кафедре кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского. Вклад автора является ведущим в данной научно-исследовательской работе.

Положения, выносимые на защиту

1. Трехнедельный курс интервальных гипоксически-гипероксических тренировок, состоящий из пятнадцати процедур (пять дней в неделю), является безопасным и эффективным методом коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (избыточная масса тела или ожирение, уровень систолического артериального давления, частота сердечных сокращений, лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ), липидный профиль (уровень общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов)) у пациентов с МС;

2. Трехнедельный курс интервальных гипоксически-гипероксических тренировок, состоящий из пятнадцати процедур (пять дней в неделю), является

безопасным и эффективным методом коррекции показателей артериальной жесткости, определенной по данным сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (cardio-ankle vascular index, CAVI), а также эластичности печеночной ткани, определенной методом проведения эластографии (с помощью измерения жесткости печеночной ткани) у пациентов с МС;

3. Трехнедельный курс интервальных гипоксически-гипероксических тренировок, состоящий из пятнадцати процедур (пять дней в неделю), является безопасным и эффективным методом коррекции уровня маркеров воспаления (CRP-hs, HSP70-hs) и уровня NT-proBNP у пациентов с МС;

4. Трехнедельный курс интервальных гипоксически-гипероксических тренировок, состоящий из пятнадцати процедур (пять дней в неделю), может рассматриваться в качестве метода коррекции нового маркера сердечно-сосудистого риска триметиламин-N-оксида (ТМАО) у пациентов с повышенными значениями ТМАО (>5 мкМ \L), $p < 0,001$;

5. Корреляционная взаимосвязь между показателями артериальной жесткости, оцененной по данным CAVI и эластичности печеночной ткани, по данным жесткости у пациентов с МС не выявлена.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.20. Кардиология, и области исследования – 5 (Заболевания (патология) артериального и венозного русла. Артериальная гипертония), 6 (Атеросклероз), 14 (Медикаментозная и немедикаментозная терапия сердечно-сосудистых заболеваний).

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования основывается на полученных данных, опубликованных в ведущих научных международных изданиях.

Статистическая обработка данных была проведена с использованием современных методов статистического анализа.

Результаты диссертации доложены на конгрессе в Нижнем Новгороде в 2019 году и Европейском конгрессе кардиологов в 2021 году.

Диссертация апробирована на заседании кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского 9 июня 2023 года.

Внедрение результатов работы в практику

Описанная в исследовании методика интервальных гипоксически-гипероксических тренировок внедрена в клиническую практику в отделении «Клиника управления здоровьем» Университетской клинической больницы №1 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), а также образовательный процесс кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Публикации по теме диссертации

По теме исследования автором опубликовано 13 печатных работ, в том числе: научных статей, отражающих основные результаты диссертации – 3 статьи в журналах (Q1), включенных в международные базы: Scopus и Web of Science; 1 иная публикация по теме исследования в журнале, включенном в международную базу данных Scopus, 1 обзорная статья в журнале, включенном в международную базу данных Scopus, 1 патент на базу данных, 7 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация представляет собой рукопись, объемом 110 страниц машинописного текста, и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов исследования, включающего заключение, выводы и практические рекомендации, в том числе, в работе представлено 7 таблиц, 2 рисунка.

Список литературы содержит 228 источников, из них 14 отечественных и 214 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Метаболический синдром

Метаболический синдром (МС), представляющий совокупность таких состояний, как ожирение, гипертония, дислипидемия и инсулинорезистентность, является основным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые остаются ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире [35, 36, 37]. Люди, страдающие МС, подвержены повышенному риску развития серьезных сердечно-сосудистых событий – инфарктов, инсультов, и в три раза чаще страдают ССЗ по сравнению с людьми без данного синдрома [38]. Кроме того, люди с МС подвержены большему риску развития инсулинорезистентности и дисгликемии, приводящих к сахарному диабету 2 типа (СД2) [35].

Изначально понятие «метаболический синдром» было предложено для выделения группы лиц, имеющих повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2 типа.

Термин метаболический синдром (МС), и состояния схожие с данным понятием, описываются в научной литературе более 100 лет назад [39]. В 1923 году шведский врач Эскиль Кайлинс (Eskil Kylin) отметил, что у людей с ожирением нередко наблюдается повышенный уровень глюкозы, повышенное кровяное давление и гиперурикемия [39]. В 1947 году французский ученый Жан Ваг (Jean Vague) описал взаимосвязь абдоминального ожирения с заболеваемостью и смертностью от сердечно-сосудистых причин [40]. В последствие другие врачи также наблюдали сочетание признаков, включая ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, гипертриглицеридемию и гиперурикемию или подагру у людей, подверженных риску развития сахарного диабета 2 типа [41]. В 1988 году появляется публикация Джеральда Ривена (Reaven G.M.), в которой описывается прямая связь между артериальным давлением и концентрацией инсулина в плазме крови [42]. Автор подробно описал совокупность признаков, который он назвал синдромом X, и предположил, что в основе патофизиологического механизма

лежит инсулинорезистентность [42]. Вскоре после этого кластер стал известен как метаболический синдром и получил различные определения.

На сегодняшний день существует несколько альтернативных определений и критериев диагностики метаболического синдрома [43,44,45,46,47]. Одним из наиболее распространенных является определение, описанное в консенсусе Международной Федерации диабета (англ. IDF-International Diabetes Federation) от 2006 года, с учетом популяционных и национальных особенностей [47], которое включает наличие одного основного и двух и более дополнительных критериев:

Основным критерием является:

- Абдоминальное ожирение: окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин;
- Дополнительными критериями являются:
- Артериальное давление $\geq 130/85$ мм рт. ст. или лечение антигипертензивными препаратами;
- Дислипидемия (уровень триглицеридов ≥ 150 мг/дл (1,7 ммоль/л), холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) < 40 мг/дл (1,03 ммоль/л) у мужчин или < 50 мг/дл (1,29 ммоль/л)) у женщин;
- Повышенный уровень глюкозы в крови натощак (≥ 100 мг/дл (5,6 ммоль/л)).

Все существующие определения метаболического синдрома схожи по совокупности признаков, включающих абдоминальное ожирение, дислипидемию, повышенное артериальное давление и резистентность к инсулину, причем основным составляющим признаком является именно абдоминальное ожирение. Распространенность МС совпадает с распространенностью ожирения и СД2Т. Около 85% пациентов с СД2Т также имеют МС и, таким образом, подвергаются повышенному риску ССЗ [48]. Практически это означает, что без ожирения нет метаболического синдрома.

Как и ожирение, метаболический синдром характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, развитием нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена, артериальной гипертонией, микроальбуминурией,

повышением уровня фибриногена, и маркера воспаления – высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухоли, лептина и снижением уровня адипонектина. Эти факторы риска обусловлены провоспалительным состоянием, окислительным стрессом, гемодинамической дисфункцией и ишемией, которые пересекаются у пациентов с "дисметаболическим" синдромом [49]. То есть оба состояния имеют абсолютно схожие патогенетические механизмы и клинические проявления.

На сегодняшний день, избыточный вес и ожирение достигли пандемических масштабов. По данным Всемирной организации здравоохранения, по состоянию на 2016 год более 1,9 миллиарда взрослых (39%) в возрасте ≥ 18 лет имеют избыточный вес, из них более 650 миллионов (13%) страдают ожирением, и эти цифры ежегодно увеличиваются [9]. Ожирение повышает вероятность развития различных заболеваний и состояний, которые играют существенную роль в процессе старения сосудов и способствуют увеличению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [50]. К ним относятся сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром, хроническая болезнь почек (ХБП), гиперлипидемия, гипертония, неалкогольная жировая болезнь печени, некоторые виды онкопатологии, обструктивное апноэ сна, остеоартрит и депрессивные расстройства [51]. Лечение этих состояний может создавать дополнительную нагрузку на системы здравоохранения. Например, по оценкам исследователей, медицинские расходы у людей с ожирением на 30% выше, чем у людей с нормальным индексом массы тела [52]. Поскольку связанные с этим общие расходы удваиваются каждое десятилетие, лечение последствий ожирения создает высокую финансовую нагрузку как для пациентов, так и для системы здравоохранения [53].

Существует несколько возможных механизмов, приводящих к ожирению. Традиционная точка зрения заключается в том, что основной причиной является значительное преобладание накопления энергии над её расходом организмом. Избыток энергии накапливается в жировых клетках, тем самым развивая характерные для ожирения патологические изменения [54]. На сегодняшний день

имеется понимание того, как повышенная тяга к пище регулируется в мозге людей с ожирением, как гормоны, жировая ткань или микробиота кишечника регулируют аппетит и чувство насыщения в гипоталамусе, а также как нарушение метаболизма глюкозы и липидов вызывает вторичные проблемы со здоровьем [55]. Это позволяет исследовать быстро развивающуюся тему жировой ткани, как эндокринного органа, и рассматривать взаимодействие жировой ткани с другими тканями для регулирования системного метаболизма как центрально, так и периферически посредством секреции пептидных гормонов, медиаторов воспаления, сигнальных липидов и мРНК, упакованных в экзосомы. Вместе, эти составляющие создают многогранную сигнальную сеть, которая играет ключевую роль в метаболическом гомеостазе [56].

Ожирение связано с различными гемодинамическими изменениями, которые приводят к ремоделированию сердечно-сосудистой системы: развитию артериальной гипертензии (АГ), гипертрофии миокарда левого желудочка и повышению сосудистой жесткости [50,57]. Эти нарушения наиболее выражены у пациентов со значительным увеличением веса, но могут возникать при легкой или умеренной степени ожирения, в то время как снижение массы тела связано с уменьшением связанных с ожирением факторов сердечно-сосудистого риска [58]. У большинства людей с ожирением эти изменения способствуют повышению общего периферического сосудистого сопротивления увеличению сосудистой жесткости, что приводит к развитию атеросклеротических изменений [50]. Помимо увеличения общей жировой массы, на сердечно-сосудистый риск влияет распределение жировых отложений. Так, висцеральная жировая ткань, которая окружает внутренние органы, является более патогенной, чем избыточное отложение подкожного жира, поскольку висцеральное ожирение более тесно связано с сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями [59]. Кроме того, избыток висцеральной жировой ткани часто сопровождается жировой инфильтрацией гепатоцитов – состояние, известное как неалкогольная жировая болезнь печени, которое является опасным фенотипом заболевания, имеющим

возможность прогрессировать до цирроза или злокачественного новообразования печени [60].

За последние два десятилетия множество экспериментальных и клинических исследований подчеркнули важные эндокринные, аутокринные и паракринные функции жировой ткани, особенно белой жировой ткани, которая производит физиологически активные вещества, называемые адипокинами. Вырабатываемые жировой тканью адипокины участвуют в различных метаболических и иммунных процессах и способствуют поддержанию гомеостаза организма [61]. Ожирение характеризуется гипертрофией и/или гиперплазией адипоцитов, воспалением жировой ткани и изменением секреции адипокинов, которые отвечают за связанное с ожирением воспаление [62].

В то время как висцеральный и подкожный жир оказывают системное воздействие путем высвобождения адипокинов и других активных молекул, периваскулярный жир, который находится в непосредственном контакте с кровеносными сосудами, оказывает сильное паракринное воздействие на сердечно-сосудистую систему независимо от общего ожирения [63].

1.1.1. Лабораторные маркеры

В отношении патофизиологии МС растет число доказательств того, что в его основе лежит хроническое воспаление. Различные патогенные пути, способствующие развитию МС, приводят к провоспалительному состоянию, что объясняет повышение ряда маркеров воспаления, таких как интерлейкин-6 (ИЛ-6), С-реактивный белок и фактор некроза опухоли- α , наблюдаемому у лиц с МС [64]

Как упоминалось ранее, инсулинорезистентность и системный оксидативный стресс, вызванный ожирением, активируют воспалительные каскады, что приводит к фиброзу тканей, атерогенезу и впоследствии к развитию ССЗ [65].

Интерлейкин-6 является одним из провоспалительных цитокинов, выделяемых макрофагами и адипоцитами [66], было показано, что его уровень повышается при инсулинорезистентности и ожирении. Известно, что ИЛ-6

регулирует метаболизм жира и глюкозы, опосредуя инсулинорезистентность посредством ряда специфических механизмов [67]. Этот цитокин действует на различные ткани, что приводит к метаболическим последствиям ожирения, развитию нарушений углеводного, липидного, пуринового обменов и артериальной гипертензии. В печени ИЛ-6 увеличивает выработку острофазовых белков, включая СРБ. Высокий уровень СРБ, как было показано в нескольких исследованиях, имеет самую сильную корреляцию с сердечными событиями, СД2Т и МС [68]. Интерлейкин-6 также способствует протромботическому состоянию, повышая уровень фибриногена, еще одного маркера острой фазы [69]. Более того, ИЛ-6 воздействует на другие ткани, такие как клетки гладких мышц сосудов (VSMCs) и эндотелиальные клетки, способствуя экспрессии молекул адгезии сосудистых клеток (VCAMs) и локальной активации ренин-ангиотензиновой системы, что приводит к атеросклерозу, воспалению и дисфункции сосудистой стенки [70].

Еще одним значимым воспалительным маркером является трансформирующий фактор роста бета-1 (TGF- β 1), уровень которого, по данным исследований, повышен у пациентов с МС и СД2Т [71,72]. Трансформирующий фактор роста-бета1 (TGF- β 1) участвует в процессе ангиогенеза, который играет существенную роль в развитии сосудистых нарушений у пациентов с МС. Пусковым механизмом активации процесса ангиогенеза является недостаток кислорода (гипоксия или ишемия), что может наблюдаться при различных физиологических и патологических состояниях, способствуя ангиогенному дисбалансу, с развитием и прогрессированием МС [73]. Помимо этого, TGF- β 1 является цитокином, потенцирующим развитие фибротических изменений в различных органах, в частности в печени. Центральное место в фиброгенезе занимает трансформация фибробластов в миофибробласты. Однако, для опосредованной TGF- β 1 активации миофибробластов и производства матрикса необходим галектин-3, экспрессия которого повышается при установленном заболевании печени человека, а также связана с индукцией и разрешением печеночного фиброза [74].

Галектин-3 является активно изучаемым в настоящее время провоспалительным белком, участвующим в модулировании иммунного ответа, который рассматривается как потенциальный маркер фиброза различных органов, в частности сосудов, сердца и печени [75,76]. Участие многих маркеров воспаления в атеросклеротическом процессе исследовалось на протяжении многих лет [77,78,79]. Данные Gao и соавт. (2020 г.) указывают на потенциальную роль галектина-3 как медиатора атеросклероза [80]. Экспрессия галектина-3 связана с большим количеством макрофагов, повышенной активностью фибробластов, накоплением внеклеточного матрикса и выработкой коллагена в миокарде [81,82]. У крыс, которым интраперикардially вводили галектин-3, наблюдалась усиленная инфильтрация макрофагами и тучными клетками, повышенный интерстициальный и периваскулярный фиброз сердца, а также гипертрофия миокарда [83]. По данным работы американских исследователей галектин-3 может участвовать в развитии и регуляции фиброза печени, состояния наблюдаемого при большинстве хронических заболеваний печени, включая неалкогольную жировую болезнь печени, которая при прогрессировании фибротических изменений может приводить к развитию рака [84]. В связи с чем, поиск неинвазивных маркеров фиброза остается актуальной задачей, а галектин-3 объединяя процессы воспаления, фиброза и ангиогенеза, наблюдаемые у пациентов с кардиометаболическими изменениями, является многообещающим кандидатом для этой цели.

Другими участниками, способствующими развитию хронического воспалительного состояния, наблюдаемого при МС, являются рецепторы системы врожденного иммунитета, такие как Толл-подобные рецепторы (TLRs). Толл-подобные рецепторы участвуют в распознавании патогенов и модулируют врожденный иммунный ответ путем активации специфических воспалительных сигнальных путей [85]. Иммунный ответ запускается после распознавания толл-подобными рецепторами повреждающих молекулярных паттернов, к которым относятся многие эндогенные лиганды, такие как насыщенные жирные кислоты (НЖК), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), конечные продукты

гликирования и белки теплового шока, что активирует провоспалительный каскад [85,86].

Усиление активации рецепторов врожденного иммунитета коррелирует с повышением уровня эндотоксина – липополисахарида (ЛПС), что подтверждает гипотезу о нарушениях микробиоты кишечника при МС, и приводит к возрастанию кишечной проницаемости [87] и более высоким уровням ЛПС, классического лиганда толл-подобного рецептора-4, значительное увеличение экспрессии которого отмечено у пациентов с СД2 [88].

Липополисахарид является не единственным метаболитом кишечной микробиоты активно изучаемым за последние десятилетия. Все больше исследований и доказательств появляется в пользу нового маркера кардиометаболических изменений – триметиламинооксида. Триметиламиноксид образуется в печени в процессе окисления триметиламина (ТМА), продукта метаболизма кишечного микробиома, под действием печеночной флавин-монооксигеназы-3 (ФМО3). Установлено, что влияние на регуляцию ФМО3 может оказывать ядерный рецептор фарнезоида X, который участвует в метаболизме желчных кислот в печени и в тонком кишечнике [89]. В связи с чем, агонисты фарнезоида X, такие как обетихолевая кислота, рассматриваются в качестве терапевтических веществ для лечения пациентов с НАЖБП и неалкогольным стеатогепатитом [90]. Кроме того, Chen и др. [91] в исследовании, проводимом в Китае и включающем выборку из 1688 пациентов с диагностированной НАЖБП – печеночной манифестацией МС [92], выявили связь между наличием и степенью тяжести НАЖБП и уровнем ТМАО, который они позиционируют как независимый маркер и возможный фактор риска НАЖБП.

Качественные и количественные изменения кишечной микробиоты связаны с различными клиническими состояниями, такими как ожирение, инсулинорезистентность (ИР), СД2 и атеросклероз [93,94,95]. Так, в исследовании Barrea L. и др., было показано, что уровень циркулирующего в крови ТМАО положительно коррелирует со степенью ожирения, а также с другими компонентами МС, в том числе и с диастолической дисфункцией, что способствует

развитию раннего атеросклероза сосудов путем ускорения активации и дисфункции эндотелия [96,97,98]. Триметиламиноксид инициирует проатеросклеротические механизмы: ингибирование макрофагами обратного транспорта холестерина, повышение гиперреактивности тромбоцитов с увеличением рисков тромбоза, а также индукцию воспалительного повреждения эндотелия сосудов [99,100,101,102]. Так, несколько работ показали прямую взаимосвязь между уровнем ТМАО, воспалительными процессам, атеросклерозом, сахарным диабетом 2 типа и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями [94,99,100,103]. Систематический обзор и метаанализ Schiattarella и соавт. продемонстрировал, что у людей существует положительная дозозависимая корреляция между уровнем ТМАО в крови и повышенным сердечно-сосудистым риском, а также общей смертностью. [104,105] По данным Kanitsoraphan и соавт., у пациентов с СД 2 высокие уровни циркулирующего в крови ТМАО ассоциированы с более высокой общей смертностью в 2,07-2,7 раза, в том числе после корректировки на ИМТ [105].

Данные исследований позволяют предположить, что микробные метаболиты, могут рассматриваться в качестве защитных молекул в развитии дислипидемии и МС, в то время как другие бактериальные метаболиты, такие как ТМА, ТМАО, вторичные желчные кислоты или компоненты клеточной стенки бактерий, такие как ЛПС, могут быть движущими силами в решении вопроса профилактики и лечения пациентов с кардиометаболическими заболеваниями, а также вносить значительный вклад в решение этой задачи.

Микробиота кишечника, представляя собой микрэкосистему кишечника человека вместе со своими метаболитами, участвует в метаболических процессах организма, регулируя различные сигнальные молекулы [106]. Являясь неотъемлемой частью развития факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как атеросклероз, гипертония, диабет и ожирение, кишечная микробиота играет существенную роль в патогенезе сердечной недостаточности [107,108,109]. Терминальной стадией практически всех заболеваний сердца является сердечная

недостаточность, которая характеризуется высокими показателями заболеваемости, смертности и частоты повторных госпитализаций [110,111].

Исследователи Nagatomo и Tang предлагают "кишечную гипотезу" развития сердечной недостаточности (СН), основанную на корреляции между показателями кишечного микробиома и СН [112]. Согласно этой теории, у пациентов с СН вследствие нарушения насосной функции сердца, снижение сердечного выброса приводит к недостаточной перфузии тканей и перераспределению системного кровоснабжения. Ишемия и гипоксия слизистой оболочки кишечника, а также гипоксия ворсинок и концов кишечного эпителия приводят к повреждению кишечного эпителия, дисфункции кишечного барьера и заметному повышению кишечной проницаемости [113]. Кроме того, у пациентов с СН происходит ослабление кровообращения кишечной стенки и нарушение микроциркуляции, что также приводит к отеку слизистой оболочки кишечника и нарушению всасывания, способствуя ослаблению функции иммунной защиты и проявления противобактериальных свойств [114,115]. В это время энтеральные бактериальные эндотоксины, такие как ЛПС, являющийся важным веществом для поддержания провоспалительного состояния при СН, мигрируя в систему кровообращения из просвета кишечника через его поврежденную слизистую оболочку, вызывают транслокацию кишечного микробиома и эндотоксемию, инициируя пути сигнальной трансдукции, приводящие к активации и чрезмерному высвобождению факторов воспаления (таких как фактор некроза опухоли, интерлейкин и С-реактивный белок), способствующих развитию воспалительной реакции и усугубляющих сердечную недостаточность [116,117,118].

Со времени первых исследований Браунвальда в 1950 годах, касающихся роли С-реактивного белка при СН были изучены сотни молекул, но только натрийуретический пептид В-типа (BNP) и N-концевой прогормон натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP) приблизились к характеристикам «идеальных» биомаркеров СН и часто рассматриваются как эталонный стандарт, по которому должны оцениваться другие потенциальные биомаркеры [119,120].

В недавнем исследовании Venomag и соавт. было указано, что натрийуретические пептиды оказывают метаболическое действие, повышая липолиз, термогенез, пролиферацию бета-клеток поджелудочной железы и чувствительность мышц к инсулину. Уровень этих натрийуретических пептидов в крови зависит от функционально активных рецепторов натрийуретических пептидов – А (NPR-A) и – С (NPR-C), причем последние расположены на поверхности мембран адипоцитов в достаточно большом количестве. Натрийуретические пептиды действуют как регулятор жировой ткани и являются связующим звеном между артериальным давлением и метаболическим синдромом [121]. N-концевой мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) является прямым индикатором функциональных и структурных изменений сердечно-сосудистой системы [122]. NT-proBNP является значимым предиктором дисфункции левого желудочка, повышенного внутрисердечного давления наполнения и повреждения миокарда. Этот биомаркер используется в клинической практике для оценки тяжести сердечной недостаточности и повреждения миокарда, а также для прогнозирования риска смертности после острого сердечно-сосудистого события [123].

Отмечено, что у пациентов с МС уровень NT-proBNP выше, чем у пациентов без данного синдрома [124]. Однако в других исследованиях наблюдалась обратная корреляция между уровнем NT-proBNP и индексом массы тела (ИМТ). У больных с лишним весом уровень NT-proBNP может быть снижен [125], что затрудняет диагностику сердечной недостаточности у больных с МС.

Повышение циркулирующих уровней биомаркеров воспаления, ангиогенеза и сердечной дисфункции у людей с МС отражает патофизиологические изменения, происходящие в сердечно-сосудистой системе. Со временем эти изменения могут ускорить формирование и прогрессирование атеросклеротических бляшек и внести значительный вклад в риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [124].

1.1.2. Артериальная жесткость

Основным немодифицируемым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и наиболее распространенным состоянием, связанным с сосудистой жесткостью, является старение [126]. Повышенная артериальная жесткость (АЖ), являясь следствием, происходящих с возрастом, молекулярно-клеточных механизмов таких как: окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция и воспаление, коррелирует со всеми компонентами МС. [127]. Золотым стандартом измерения жесткости артериальной стенки является каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны (кфСРПВ), которая имеет независимое прогностическое значение для смертности от всех причин и от сердечно-сосудистых заболеваний [127,128]. В исследовании Kangas и соавт. показано, что скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) была на 16-17% выше у пациентов с МС по сравнению со здоровой группой контроля [129]. Каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны представляет собой время прохождения пульсовой волны от сонной до бедренной артерии, в норме не превышающее 10 м/с. Однако у данного метода оценки АЖ существуют определенные ограничения, основным из которых является зависимость от уровня артериального давления в момент измерения [130]. Поэтому другие показатели оценки жесткости артерий, такие как сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (САVI) и лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ), оказались не менее важными сердечно-сосудистыми предикторами. В настоящее время, применение метода измерения артериальной жесткости по индексу САVI, который был разработан японскими учеными в 2011 году, получило достаточно широкое распространение [131]. Определение индекса САVI проводится на аппаратах серии VaSera, производителя Fukuda Denshi (Япония). Помимо анализа значений САVI аппарат рассчитывает сосудистый возраст пациента и лодыжечно-плечевой индекс, который является показателем наличия или отсутствия атеросклероза нижних конечностей. В рекомендациях европейского общества кардиологов по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям оценка лодыжечно-

плечевого индекса, может быть рекомендована для исключения структурного заболевания сердца или как модифицируемый фактор риса (ФР) при оценке сердечно-сосудистых рисков у лиц с умеренной или высокой вероятностью развития ССЗ [132].

В проспективном исследовании с участием 3807 человек было показано, что пациенты с МС и АЖ, оцененной по сердечно-лодыжечного сосудистому индексу, имеют худший прогноз, с высокой вероятностью развития серьезных сердечно-сосудистых событий, таких как инфаркт миокарда, инсульт или внезапная сердечная смерть, по сравнению с пациентами без МС или при наличии МС с нормальными значениями индекса САVI [133].

Окислительный стресс, является одним из процессов тесно объединяющих повышенную артериальную жёсткость и наличие компонентов МС [134], а ожирение и инсулинорезистентность вносят наибольший вклад в эту взаимосвязь [135]. Инсулиновая резистентность и хроническая гиперинсулинемия повышают локальную активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и экспрессию рецептора ангиотензина I типа в сосудистой ткани, что приводит к гипертрофии и фиброзу стенок сосудов [136,137].

Многие эпидемиологические и клинические исследования, оценивающие эластичность артерий у людей с ожирением, показали, что ожирение, особенно в абдоминальной форме, коррелирует с повышенной жесткостью артерий [138,139,140]. Снижение веса, вызванное диетой и модификацией образа жизни, показало уменьшение степени артериальной жесткости [141]. В экспериментальном исследовании, проведенном на мышах, которых кормили продуктами с высоким содержанием жира и сахарозы, ожирение развивалось до или одновременно с повышением жесткости артерий, что позволяет предположить, что артериальные изменения являются следствием ожирения. Более того, нормокалорийная диета вызывала снижение веса и уменьшение жесткости артерий, что указывает на обратимый характер сосудистых изменений [142]. Помимо использования модификации рациона питания, важно обратить особое внимание на пациентов с МС и повышенной артериальной жесткостью, у которых негативное

влияние метаболических нарушений на функцию артерий может быть компенсировано адекватной программой упражнений, включающей преимущественно аэробные физические тренировки [143].

Тем не менее, патогенез артериальной жесткости при ожирении до конца не выяснен. Инсулинорезистентность, системное воспаление, окислительный стресс, активация РААС и повышение сосудистого тонуса вследствие активации симпатической нервной системы – являются лишь частью важных механизмов, связывающих ожирение с сосудистыми заболеваниями. Данные экспериментальных исследований на животных и исследований на людях подтверждают участие адипокинов в сложных механизмах, вызывающих связанную с ожирением артериальную жесткость [140,144].

В зависимости от связи адипокинов с системным воспалительным ответом, они оказывают противовоспалительное или провоспалительное действие. Подавляющее большинство адипокинов, которые являются провоспалительными, включая интерлейкин-6 (ИЛ-6, англ. IL-6), фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), белок, связывающий жирные кислоты адипоцитов (H-FABP), ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1) и другие, связаны с метаболическими и сосудистыми осложнениями ожирения. При ожирении увеличение белой жировой ткани за счет висцеральных отложений смещает баланс в пользу провоспалительных молекул, активируя механизмы, которые впоследствии могут способствовать повышению артериальной жесткости [145].

Артериальная жесткость является результатом ещё нескольких важных морфологических изменений, происходящих в сосудистой стенке, включая повышенное отложение коллагена, уменьшение и фрагментацию эластиновых волокон, образование перекрестных соединений между конечными продуктами гликирования и коллагеном, гипертрофию сосудистых гладкомышечных клеток (СГМК) и кальцификацию матрикса [146]. Атеросклероз считается воспалительным заболеванием, поскольку низкоуровневое воспаление протекает на всех стадиях развития атеросклероза, начиная с начальной фазы эндотелиальной дисфункции, заканчивая формированием атеросклеротической бляшки, ее

разрывом, преципитацией разрыва бляшки и острыми тромботическими последствиями атеромы [147,148]. Повышение уровня маркеров воспаления, таких как, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), СРБ и ИЛ-6 связано с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью [149]. Поскольку индукция экспериментального воспаления повышает артериальную жесткость, можно рассматривать противовоспалительную терапию в качестве метода, способствующего уменьшению жесткости и атеросклероза артерий [150].

Кровеносные сосуды постоянно подвергаются воздействию механических сил. Основными силами, оказывающими влияние на стенку сосуда, являются – растяжение, определяемое внутрипросветным давлением, и напряжение, возникающее при движении крови [151]. Артериальная жесткость изменяет механические свойства сосудистой стенки и внутрипросветное давление крови, следовательно, и механические силы, которым подвергаются сосудистые гладкомышечные и эндотелиальные клетки. Данные исследований показали, что эндотелиальные клетки способны распознавать циклическое растяжение, передавая информацию через цитоскелет митохондриям, которые функционируют как механотрансдукторы и стимулируют сигнализацию реактивных форм кислорода (РФК) [151,152]. Вызванное растяжением увеличение продукции РФК связано с увеличением экспрессии молекул адгезии сосудистых клеток-1 и окислением ЛПНП, что является одним из основных механизмов развития атеросклероза [151,152,153]. Уменьшение циклического растяжения, в свою очередь, снижает активность эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), повышенная продукция которой связана с такими заболеваниями, как артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет и НАЖБП [154].

Эндотелиальная дисфункция, являясь основной причиной развития атеросклеротических изменений и их осложнений у пациентов с МС, приводит к нарушению функционирования практически любого органа [155]. Системный процесс эндотелиальной дисфункции и фибротические изменения, происходящие на этом фоне, являются предикторами развития и такого печеночного проявления метаболических нарушений, как неалкогольная жировая болезнь печени [156].

1.1.3. Неалкогольная жировая болезнь печени

Активное научное развитие тема неалкогольной жировой болезни печени получила с конца XX века, когда результаты исследований все чаще стали указывать на широкую распространенность данного заболевания и высокий риск развития ССЗ у пациентов с НАЖБП.

Неалкогольная жировая болезнь печени, как мультиэтиологическое заболевание, тесно связано с ожирением, метаболическим синдромом и СД2, и является самой распространенной причиной хронических неинфекционных заболеваний печени в мире [157]. Распространенность НАЖБП в зависимости от этиологии, возраста, расы и национальности варьирует от 6% до 35% и выше у жителей западных стран [158].

По данным европейских клинических рекомендаций, пациентов с инсулинорезистентностью и/или метаболическими факторами риска необходимо обследовать на наличие НАЖБП, которую диагностируют на основе выявления избыточного содержания жира в печени (уровень доказанности IA) [159]. Помимо этого, выявления стеатоза печени достаточно для установки диагноза метаболического синдрома (уровень доказательности IA).

Неалкогольная жировая болезнь печени включает широкий спектр патологических состояний от стеатоза и неалкогольного стеатогепатита до цирроза, который может прогрессировать до гепатоцеллюлярной карциномы или печеночной недостаточности в ее крайней форме. В настоящее время все больше исследований показывают, что НАЖБП ассоциируется с воспалительными процессами, дисфункцией эндотелия и увеличением толщины комплекса интима-медиа сонных артерий (КИМ), которые являются маркерами субклинического поражения сосудов [160].

На сегодняшний день существует достаточное количество исследований, в которых указывается на корреляционные связи между повышенной артериальной жесткостью (АЖ) и НАЖБП. Некоторые исследования, проведенные в западных

странах, демонстрируют, что НАЖБП ассоциируется с данными скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) [161]. В экспериментальные модели включали людей с такими заболеваниями как артериальная гипертензия и СД2, которые, влияют как на артериальную жесткость, и скорость распространения пульсовой волны, так и на НАЖБП. Около 10 лет назад было опубликовано исследование корейских ученых, указывающее на независимую корреляцию НАЖБП с АЖ, и наличие более высокого сердечно-сосудистого риска у пациентов с НАЖБП, а также повышение показателей СРПВ у пациентов, страдающих МС [162].

Учитывая отрицательное влияние компонентов метаболического синдрома на сердечно-сосудистый риск, принимая за основу рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению артериальной гипертензии (2018 г.), наличие любых подтвержденных нарушений углеводного обмена следует рассматривать как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений при АГ [163]. Вследствие чего, оценка показателей функции печени включена в рутинное обследование пациентов с АГ.

Неалкогольная жировая болезнь печени включает три клинко-морфологические формы: стеатоз печени, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и фиброз печени от 1 до 4 стадии, последняя стадия которого соответствует циррозу. Сочетание МС с начальными изменениями паренхимы печени в виде стеатоза является предиктором развития НАСГ, повышая риск прогрессирования некротического хронического воспаления в фиброз печени [164]. Воспалительные изменения, хроническая гипоксия гепатоцитов и нарушение липидного обмена приводят к дисфункции клеточных мембран печеночной ткани, что способствует развитию окислительного стресса, нарушению внутрипеченочного метаболизма и повышению атерогенеза. Учитывая бессимптомный характер течения НАЖБП на ее ранних стадиях, и ее проатерогенные свойства, важным остается своевременный подход к диагностике изменений паренхимы печени до начала клинических проявлений.

Согласно данным международного консенсуса и Европейских клинических рекомендаций по диагностике и лечению НАЖБП (2016), пациентам с ожирением необходимо проведение скрининга на неалкогольное жировое поражение печени (класс рекомендаций IA).

Методы лабораторного и инструментального обследования, используемые в диагностике, обеспечивают важную прогностическую информацию, позволяя выявить пациентов с высоким риском развития фиброза и цирроза. Лабораторные исследования включают следующие анализы: липидный спектр (ОХ, ЛПНП, ЛПВП, ТГ), ферменты печени – аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспаратаминотрансферазу (АСТ), и другие показатели печеночного статуса. Инструментальные методы включают ультразвуковое исследование, компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию, эластографию и пункционную биопсию печени, которая является «золотым стандартом» в диагностике заболеваний печеночной ткани. Биопсия печени позволяет дифференцировать различные проявления НАЖБП от НАСГ до простого стеатоза, и диагностировать степень фиброза печени. У данного метода существуют определенные недостатки, которые вносят сложности в рутинную практику диагностики поражения печени: инвазивность, травматичность и высокая стоимость исследования. Помимо этого, пункционная биопсия не является высокоточным исследованием, поскольку полученный биоптат позволяет оценить только ограниченный фрагмент паренхимы печени, что снижает диагностическую ценность данного метода, учитывая гетерогенность распределения и степень выраженности изменений в печени [164,165]. Поэтому актуальной задачей остается необходимость выбора альтернативных высокоинформативных и простых в клиническом применении исследований для выявления изменений, происходящих в печеночной ткани на ранних стадиях.

Эластография печени является неинвазивным исследованием и наиболее распространенным методом диагностики в клинической практике, позволяющим выявить пациентов на ранних и прогрессирующих стадиях фиброза печени, а также дифференцировать НАСГ от простого стеатоза у пациентов с НАЖБП [166].

Соотношение распространенности данных состояний составляет около 20/80 %, в связи с чем выявление 20% пациентов, страдающих НАСГ, с высоким риском развития цирроза является актуальной задачей. На сегодняшний день, проведенные исследования показали хорошую корреляцию оценки жесткости печеночной ткани с биопсией печени в выявлении ее значительного фиброза ($F \geq 2$) и цирроза (F4) [167]. Ограничивающими факторами данного обследования является избыточный вес пациента, когда в силу чрезмерных жировых отложений затруднен ультразвуковой доступ к печени. Этот недостаток может быть скорректирован использованием специального датчика XL (extra large), который позволяет повысить диагностическую точность метода для пациентов с избытком подкожно-жировой клетчатки. В сравнении с компьютерной томографией и ее лучевой нагрузкой, а также магнитно-резонансной томографией, являющимися дорогостоящими методами обследования, эластография является простым, быстрым и диагностически ценным методом визуализации для клинической оценки фиброза печени. По данным исследований хорошие результаты показала и транзистная эластография, с контролируемым параметром затухания (CAP™ – controlled attenuation parameter) [167]. Данная методика проводится с использованием аппарата Echosens FibroScan 502 Touch (Франция) и позволяет измерять жесткость и эластичность печени как дополнительного биомаркера фиброза при различных хронических заболеваниях печени, в частности при неалкогольной жировой болезни [168]. Метод основан на измерении скорости сдвиговых волн, обратно пропорциональных упругости ткани, то есть жесткости (по закону Гука), который стал использоваться в медицинской практике с 2001 года под названием FibroScan® [167].

В связи с невозможностью применения инвазивных и дорогостоящих методов диагностики поражения печени в качестве популяционного скрининга, интенсивно изучаются стандартные биохимические и гематологические тесты, а также неинвазивные методы, наиболее изученным и перспективным из которых, в последнее время, является транзистная эластография печени.

Значение метаболических факторов в патогенезе НАЖБП подчеркивается в многочисленных исследованиях. Хотя бы один из компонентов МС присутствует примерно у 90% пациентов с НАЖБП, а все диагностические критерии МС встречаются у 35-75% больных. Наличие нескольких компонентов МС ассоциируется с развитием фиброза, в то время как при отсутствии МС значительный фиброз встречается гораздо реже. Учитывая обратимый характер развития компонентов МС [36], при ранней диагностике и своевременном лечении можно добиться снижения тяжести основных клинических проявлений данного синдрома.

1.2. Интервальные гипоксически-гипероксические тренировки

В 2019 году за изучение механизма влияния и адаптации организма человека к изменению уровня кислорода, в том числе в условиях гипоксии, была присуждена нобелевская премия по физиологии и медицине зарубежным ученым У. Кэлину, Г. Семенза и П. Рэтклиффу [169]. Кислород является важнейшим элементом в обеспечении жизнедеятельности организма, без которого жизнь измеряется минутами. С другой стороны, старение и развитие заболеваний происходит на фоне окислительно-восстановительных процессов в присутствии кислорода, в следствие образования его реактивных форм (АФК – активные формы кислорода, ROS – reactive oxygen species) [170]. В ответ на восприятие этих двух крайностей – отсутствие и наличие кислорода, живые организмы выработали адаптационные механизмы его восприятия и АФК для регулирования клеточных процессов.

На сегодняшний день известно большое количество различных регуляторных систем, отвечающих за реакции на изменение уровня кислорода, перекиси водорода или супероксида. Чем сложнее структурная составляющая организма, тем сложнее построены эти системы.

Кислород используется в различных областях медицины: для лечения заболеваний органов дыхания, таких как пневмония и вирусные инфекции, во время хирургических вмешательств, в качестве вспомогательной кислородной

терапии для поддержания витальных функций организма различных категорий пациентов. Для использования кислорода в медицинских целях производство систем, поставляющих его пациентам должно осуществляться в соответствии со стандартами, отвечающими требованиям безопасности и эффективности. В силу многогранности использования процесс применения кислорода сопряжен с определенными сложностями наличия, качества, доступности и квалификации специалистов.

Хронический характер МС обычно требует длительного фармакологического лечения, которое может быть неудобным или недоступным для многих пациентов. С другой стороны, применение фармакологических методов лечения ограничено различными факторами и эффективно лишь частично [37]. Разработка альтернативных вариантов коррекции МС, таких как изменение образа жизни, диетотерапии, обучение пациентов, и других многообещающих новых методов может ограничить побочные эффекты и улучшить комплаентность пациентов. В этом контексте интервальное пассивное гипоксическое воздействие в состоянии покоя было определено как перспективная стратегия, которая может снизить кардиометаболические факторы риска и стать полезной в лечении пациентов, испытывающих трудности с физической нагрузкой, и тех, кто стремится приобщиться к здоровому образу жизни [171,172]. Было показано, что интервальные гипоксические тренировки (ИГТ) улучшают функцию симпатической системы, повышают способность системы транспорта кислорода, включая захват и утилизацию кислорода и субстратов для энергообеспечения, изменяют метаболизм липидов и липопротеинов за счет активации ключевых ферментов, катализирующих этерификацию холестерина и регулирующих образование липопротеинов высокой плотности, снижают синтез инсулина и ответ инсулина на введение глюкозы, уменьшают синтез ренина, тем самым потенциально влияя на регуляцию артериального давления [173,174,175]. Этот системный ответ может играть важную терапевтическую роль у лиц с инсулинорезистентностью, метаболическим синдромом и нарушенной толерантностью к углеводам [176,177].

Новый подход к ИГТ, при котором действие гипоксии сменяется нормоксией, заключается в чередовании гипоксии с легкой гипероксией, чтобы сократить время реоксигенации и стимулировать окислительно-восстановительную систему. Программа интервальных гипоксически-гипероксических тренировок (ИГГТ) может рассматриваться как более эффективная форма воздействия прерывистой гипоксии [174,178]. Действительно, в период легкой гипероксии более выраженная индукция реактивных форм кислорода (АФК) запускает каскад окислительно-восстановительных сигналов, способствуя синтезу защитных внутриклеточных белков, таких как антиоксидантные ферменты и белки теплового шока [179].

Благоприятное воздействие различных протоколов пассивного гипоксического кондиционирования хорошо описано во многих исследованиях. Эффективность различных моделей гипоксической тренировки изучалась в программах комплексного лечения и реабилитации пациентов с ожирением, системной гипертензией и диабетом 2 типа [175,180]. Было показано, что использование гипоксически-гипероксической тренировки вызывает значительное снижение массы тела (в основном за счет уменьшения жировой массы) и липидов крови, снижает артериальное давление, улучшает переносимость гипоксии и физических нагрузок. Поскольку гипоксическая интервальная тренировка может быть персонализирована, этот новый подход имеет большой потенциал, чтобы сыграть важную роль в комплексном лечении и реабилитации пациентов с МС путем учета индивидуальных различий пациентов [172,181].

Понимание гетерогенности метаболического синдрома – с точки зрения кардиологической, метаболической и воспалительной составляющих, открывает уникальную возможность для разработки методов лечения, способных изменить не только объем жировой ткани, перевести ее из метаболически нездорового подтипа в более метаболически здоровый, но и улучшить гемодинамические, гликемические, липидные и воспалительные показатели здоровья пациентов, а также параметры сосудистого и печеночного статуса.

Установлено, что эпизоды «острой» гипоксии и длительное пребывание в условиях средне-высокогорья значимо и разнонаправленно изменяют соотношение

штаммов кишечного микробиома [Han N. et al., 2021], соответственно, их метаболитов в кале и крови, что является основанием применения процедур адаптации к гипоксии для направленного влияния на потенциальные факторы риска ССЗ и МС.

В то же время, учитывая обратимость изменений, происходящих при МС [36], при ранней диагностике и своевременном лечении можно добиться снижения тяжести его основных клинических проявлений.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Клиническая характеристика пациентов

В исследование было включено 86 человек с метаболическим синдромом, в возрасте от 29 до 74 лет, находившихся в стабильном клиническом состоянии в течение последних 3 месяцев при оптимальной медикаментозной терапии.

Критериями включения в исследование были: наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании, возраст старше 18 лет, наличие метаболического синдрома.

Метаболический синдром определялся в соответствии с критериями, описанными в консенсусе Международной диабетической федерации от 2006 года [47], как наличие одного основного и двух и более дополнительных критериев:

- Абдоминальное ожирение: окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин;
- Артериальное давление $\geq 130/85$ мм рт. ст. или лечение антигипертензивными препаратами в анамнезе;
- Дислипидемия (уровень триглицеридов ≥ 150 мг/дл (1,7 ммоль/л), холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) <40 мг/дл (1,03 ммоль/л) у мужчин или <50 мг/дл (1,29 ммоль/л) у женщин);
- Повышенный уровень глюкозы в крови натощак (≥ 100 мг/дл [5,6 ммоль/л]).

Критериями невключения в исследование были: терминальные состояния, а также:

- Цирроз печени с печеночной недостаточностью класса С по классификации Чайлд-Пью (анамнестически);
- Употребление алкоголя ≥ 140 г/неделю для мужчин, и ≥ 70 г/неделю для женщин (анамнестически);
- Положительные серологические реакции на парентеральные вирусные гепатиты (В, С, D);

- Клинически значимые активные кровотечения/анемии, любой степени тяжести;
- Хроническая болезнь почек (скорость клубочковой фильтрации меньше 30 мл/мин/1,73 м² по формуле СКД-ЕРІ);
- Острая почечная недостаточность;
- Отсутствие возможности посещения ИГГТ в полном объеме (15 визитов);
- Острый коронарный синдром;
- Хроническая сердечная недостаточность;
- Тромбоэмболия легочной артерии;
- Хроническая обструктивная болезнь легких, с дыхательной недостаточностью;
- Семейная гиперхолестеринемия (анамнестически);
- Тяжелые психические и мнестические расстройства (анамнестически);
- Тяжелые клапанные патологии;
- Беременность, период лактации.

Критериями исключения из исследования были:

- Непереносимость гипоксии во время гипоксического теста (ГТ);
- Отказ от дальнейшего участия в исследовании (любые состояния, острые и обострение хронических, препятствующие дальнейшему участию в исследовании).

После исключения 20 пациентов, 66 были рандомизированы (путем жеребьевки) в группу ИГГТ (33 пациента) и контрольную группу (33 пациента). Один пациент исключен после рандомизации, в связи с отказом посещать клинику из-за развития пандемии инфекции COVID-19. Процессы включения, рандомизации, стратификации, программы гипоксии и анализа результатов представлен на рисунке 1. Исходные антропометрические и клинические характеристики, а также принимаемая медикаментозная терапия представлены в таблице 1. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, наличию компонентов МС и сопутствующим заболеваниям. После включения в исследование, пациентов

просили придерживаться привычного образа жизни: режима питания, физической активности, приема назначенных лекарств в течение всего периода наблюдения.

Шестьдесят пять пациентов завершили исследование, и их данные были доступны для анализа результатов.

Таблица 1 – Исходные характеристики пациентов (n=65)

Параметры	Группа ИГГТ (n=32)	Группа плацебо-ИГГТ (n=33)	Значимость - p
Пол, мужской (n,%)	14 (43,7%)	19 (57,5%)	>0,05
Возраст, лет (+/- σ)	56,9 ± 11,7	59,8 ± 10,3	>0,05
Курение, (n,%)	10 (31,2%)	11 (33,3%)	>0,05
Артериальная гипертензия, (n,%)	32 (100%)	33 (100%)	>0,05
Сахарный диабет 2 типа, (n,%)	12 (37,5%)	10 (30,3%)	>0,05
Избыточный вес (ИМТ 25-29,9 кг/м ²) или абдоминальное ожирение, (n,%)	24 (75,0%)	27 (81,8%)	>0,05
Медикаментозная терапия, (n,%)			
Антиагреганты (Ацетилсалициловая кислота)	4 (12%)	8 (24,4%)	>0,05
Ингибиторы АПФ	16 (50%)	13 (39%)	>0,05
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	14 (43,7%)	16 (48,4%)	>0,05
Блокаторы кальциевых каналов	12 (37,5%)	12 (36,3%)	>0,05
Бета-блокаторы	14 (43,7%)	13 (39,9%)	>0,05
Диуретики	14 (43,7%)	14 (42,2%)	>0,05
Статины	14 (43,7%)	17 (51,6%)	>0,05
Бигуаниды (Метформин)	14 (43,7%)	10 (30%)	>0,05
Препараты сульфаниламочевины	6 (18,7%)	4 (12,1%)	>0,05
Инсулин	2 (6,25%)	5 (15%)	>0,05

Примечание: 1. ИГГТ – интервальные гипоксически-гипероксические тренировки, ИМТ – индекс массы тела, АПФ – ангиотензин-превращающий фермент. 2. p > 0,05 – не значимо.

2.2. Дизайн исследования

Работа выполнена в Университетской клинической больнице №1 ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Диссертационная работа представляет собой слепое, проспективное, рандомизированное (соотношение рандомизации 1:1) контролируемое исследование, одобренное этическим комитетом Сеченовского Университета (протокол № 05-19 от 10.04.2019 г.) и проведено в соответствии с нормами, изложенными в Хельсинкской декларации (Всемирной Организации Здравоохранения, 2001). От всех участников было получено письменное информированное согласие. Исследование зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov (NCT04791397).



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Примечание: 1. ИГГТ – интервальные гипоксически-гипероксические тренировки, МС – метаболический синдром, АД – артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаргатаминотрансфераза.

2.3. Методы обследования пациентов

До начала курса процедур ИГГТ все пациенты проходили плановое медицинское обследование, включавшее сбор анамнеза и данных о принимаемой медикаментозной терапии, после чего участникам были проведены антропометрические, лабораторные и инструментальные исследования.

В ходе наблюдения за 1 день до начала курса гипоксически-гипероксических/плацебо процедур и на следующий день после последнего сеанса лечения пациентам обеих групп проводились одинаковые измерения инструментальных и лабораторных показателей: артериального давления (АД мм рт.ст.) и частоты сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин) в покое, SpO₂ (%), антропометрических данных (рост (см), вес (кг), окружности талии и бедер (см)), забор крови для определения липидного профиля сыворотки крови (общий холестерин (ммоль/л), триглицериды (ммоль/л), холестерин-липопротеинов высокой плотности (ЛПВП, ммоль/л) и холестерин-липопротеинов низкой плотности (ЛПНП, ммоль/л), ферментов: аланинаминотрансфераза (АЛТ, единиц на литр (ед/л)), аспартатаминотрансферазы (АСТ, единиц на литр (ед/л)), маркеров хронического воспаления (высокочувствительный С-реактивный белок (СРБ-вч, мг/л), галектин-3 (нг/мл), синтаза оксида азота-2 (NOS2, нг/мл), высокочувствительные белки теплового шока-70 (HSP70-hs, ng/ml), трансформирующий фактор бета-1 (TGF- beta1, пг/мл), белок, связывающий жирные кислоты сердечного типа (H-FABP, нг/мл)), а также определения уровня биомаркера сердечной дисфункции N-концевого прогормона натрийуретического типа В (NT-proBNP, пмоль/л). Помимо вышеописанных показателей, до и после курса тренировок, проводился забор крови и кала для анализа уровня кишечного метаболита – триметиламинооксида (ТМАО, мкмоль/л) в плазме крови и в кале. Помимо вышеописанных исследований, всем пациентам проводилась оценка артериальной жесткости – сфигмометрия, на аппарате VaSera VS-1500N (Fukuda Denshi Co., LTD, Токио, Япония) и эластография печени, с использованием аппарата FibroScan 502 Touch (Echosense, Париж, Франция).

Частоту сердечных сокращений и артериальное давление в состоянии покоя у всех участников измеряли дважды после 5 минутного отдыха в положении сидя с помощью автоматического тонометра AND UA-767 (AND, Токио, Япония). Уровень SpO₂ регистрировали с помощью пульсоксиметра (модель Veurer: PO30, Голливуд, Лос-Анджелес, Соединенные Штаты Америки (США)). Масса тела и рост измерялись с помощью электронных весов Seca gmbh&co.kg (Хаммер Стейндамм 228 3-25 22089 Гамбург, Германия). Окружность талии измерялась в средней точке между нижним краем последнего прощупываемого ребра и вершиной подвздошного гребня, с использованием сантиметровой ленты. Окружность бедер измерялась по самой широкой части бедра, с использованием сантиметровой ленты.

2.3.1. Оценка артериальной жесткости сосудистой стенки

Измерение жесткости артерий, проводилось неинвазивно с помощью сфигмометрии – системы скрининга сосудов VaSera VS-1500N (Fukuda Denshi Co., LTD, Токио, Япония), выполняющей анализ сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI – англ. cardio-ankle vascular index) и лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ, англ. ankle-brachial index – ABI). Исследование проводилось после того как пациент находился в состоянии покоя не менее 5 мин, в положении лежа.

На верхние и нижние конечности (обе руки и обе ноги) врач-исследователь устанавливал манжеты, для измерения устройством артериального давления на четырех конечностях, а также скорости распространения пульсовой волны от аортального клапана до артерий правой и левой голени с помощью плетизмографии. Одновременно регистрировалась электрокардиограмма во II отведении путем наложения электродов на обе руки, и фонокардиография – путем размещения высокочувствительного микрофона во втором межреберном промежутке на груди [182,183]. На первом этапе происходило одновременное нагнетание давления в манжетах на всех 4 конечностях до 50 мм рт. ст., затем

полный спуск и поочередное нагнетание давления манжет слева, а затем справа до 180 мм рт. ст.

Исследование проводилось в среднем в течение 10-15 минут, а сама процедура измерения длилась около 5 минут. Исследуемыми параметрами были: АД на 4-х конечностях, индекс САVI, ЛПИ, автоматический расчетный сосудистый возраст (СВ, лет). Все определяемые индексы были рассчитаны справа и слева: R-CAVI (right-CAVI): САVI между аортальным клапаном и правой лодыжечной артерией, L-CAVI (left-CAVI): САVI между аортальным клапаном и левой лодыжечной артерией).

Формула для определения индекса САVI учитывает расчет для определения скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) по модифицированной формуле Bramwell-Hill'a $PWV^2 = \Delta P / \rho \times V / \Delta V = \Delta P / 2\rho \times D / \Delta D$ ($V / \Delta V = (D / \Delta D) \setminus 2$), нивелирующей влияние на жесткость уровня АД в момент измерения и формулу для определения параметра жесткости $\beta = \ln(Ps/Pd) \times D / \Delta D$, где Ps – это систолическое артериальное давление, Pd – диастолическое артериальное давление, D – диаметр артерии, PWV – скорость пульсовой волны между сердцем и лодыжкой, ΔD – изменение диаметра артерии в зависимости от систолы и диастолы [184]. Таким образом САVI рассчитывался прибором автоматически по формуле, которая может быть представлена следующим образом:

$CAVI = (2\rho PWV^2 / \Delta P) \times \ln(Ps/Pd)$, где ρ – это плотность крови, равная 1,5 г/мл.

Референсными значениями были приняты следующие: САVI <8,0 – норма, ≤ 8,0, но <9,0 – «пограничные» значения» > 9,0 – превышение САVI, что указывает на повышенную артериальную жесткость.

В то же время метод сфигмометрии позволяет измерить еще один показатель поражения артерий – ЛПИ, который отражает отношение систолического давления в верхней части руки (на плече) к давлению в нижней части ноги (на голени). Диапазон ABI $1,01 \leq R/L-ABI \leq 1,30$ считался нормальным, включая "пограничные" значения 0,91-1,00 [185]. Индекс рассчитывался автоматически на левой и правой ноге (LABI (left) и RABI (right), соответственно). Снижение данного индекса дает

основание предполагать наличие атеросклеротического поражения сосудов нижних конечностей и является показанием для проведения ультразвукового исследования артерий нижних конечностей. При автоматическом расчете сосудистого возраста учитывается паспортный возраст и стандартное отклонение значений САVI.

2.3.2. Транзиентная эластография печени

Оценка функционального состояния печени, стадии фиброза печени и выраженности стеатоза проводилась неинвазивным ультразвуковым методом Vibration-Controlled Transient Elastography (VCTE). Измерения проводились с помощью прибора FibroScan 502 Touch (Echosense, Париж, Франция) [167, 186]. Метод основан на измерении эластичности ткани печени (LSMs - liver stiffness measurements, E - score), которая рассчитывается после 10 измерений поперечных волн, распространяющихся через ткань печени, с оценкой среднего значения плотности в кПа, разброса интерквартильного интервала (interquartile range – IQR) и процента достоверных измерений, а также содержания жира/липидов в ткани печени – параметра контролируемого затухания (CAP - score) в дБ/метр [187]. Эластичность ткани печени измерялась в кПа (в диапазоне от 1,5 до 75 кПа; меньшие значения указывают на более эластичную ткань печени), что соответствовало определенной стадии фиброза по шкале meta-analysis of histological data in viral hepatitis (METAVIR), где: F0 – отсутствие фиброза (значение эластичности $\leq 5,8$ кПа), F1 – начальные изменения (5,9-7,2 кПа), F2 – умеренные изменения (7,3-9,5 кПа), F3 – выраженный или прогрессирующий фиброз (9,6-12,5 кПа) и F4 – цирроз печени ($>12,6$ кПа). По данным исследований, специфичность и чувствительность метода на стадиях фиброза F3/F4 приближались к 100%. Степень стеатоза печени оценивалась по шкале Controlled attenuation parameter (CAP) с использованием датчика XL, который повышает диагностическую точность метода для пациентов с избытком подкожного жира, и стандартного датчика M. В связи с влиянием на результаты измерения жесткости печеночной ткани потребления

пищи и алкоголя, перед обследованием было рекомендовано минимум двухчасовое голодание и отсутствие злоупотребления алкоголем до проведения исследования [188,189].

Процедура исследования проводилась в положении лежа с заведенной за голову правой рукой. Датчик размещался в VI-VIII межреберье справа по средней подмышечной линии. На основе физических характеристик (скорости и интенсивности затухания) сдвиговой волны, полученные данные обрабатывались и выводились на экран в виде измерения жесткости печени (LSM) и контролируемого параметра затухания (CAP). Неудачные измерения автоматически исключались прибором, с появлением на мониторе оповещения о некорректности измерения. Стеатоз печени определялся как жировая масса, составляющая $\geq 5\%$ от общей массы печени, при этом определялись следующие стадии фиброза: S0 – отсутствие стеатоза, S1 – минимальный стеатоз, 5% – 33%, S2 – умеренный стеатоз, 33-66%, S3 – тяжелый стеатоз – 66% [167].

2.3.3. Лабораторные исследования

Образцы венозной крови (10 мл) были взяты из средней плечевой вены предплечья и собраны в вакуумные пробирки с литий-гепарином и ЭДТА (антикоагулянт: калиевая соль этилендиаминтетраацетата (ЭДТА)). Чтобы минимизировать количество тромбоцитов, крови давали свернуться (BD Vacutainer Plus SST), сыворотку отделяли сразу же (центрифугированием при 3500 об/мин в течение 15 мин после забора, с использованием центрифуги Eppendorf Centrifuge 5702R, Дармштадт, Германия), делили на аликвоты и хранили при температуре -80°C.; анализ материала проводили в течение полугода после забора крови.

Для минимизации вариабельности от пробы к пробе образцы от каждого участника анализировались на микротитровальном планшете. Все лабораторные анализы проводились Центром анализа крови Университетской больницы №1, биохимической лабораторией крови, сертифицированной Департаментом здравоохранения города Москвы.

Липидный профиль и ферменты печени АСТ/АЛТ измеряли с помощью биохимического анализатора Siemens Advia 1800 ("Siemens Healthcare Diagnostics Inc.", Ньюарк, Делавер, США) и специфических тест-наборов ("Siemens Healthcare Diagnostics Inc.", Ньюарк, Делавер, США) для: общего холестерина (ОХ, референсные значения: 3,2-5,6 ммоль/л), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП, референсные значения: > 1,56 ммоль/л), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП, референсные значения: ≤ 4,2 ммоль/л), триглицеридов (ТГ, референсные значения: 0,4-1,7 ммоль/л), АЛТ (референсные значения: 10-49 ед/л) и АСТ (референсные значения: 0-34 ед/л).

Уровни N-концевого прогормона мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP, N, медиана = 5,6 пмоль/л; Biomedica, Вена, Австрия), трансформирующего фактора роста бета-1 (TGF-бета1, N = 0-2,644 пг/мл; "ThermoFisher Scientific", Вена, Австрия), высокочувствительных белков теплового шока (Hsp70-hs, нг/мл; "Enzo", Нью-Йорк, НЙ, США), галектина-3 (нг/мл; "ThermoFisher Scientific", Вена, Австрия), белков связывающих жирные кислоты сердечного типа (H-FABP, нг/мл; "Hycult Biotech", Уден, Нидерланды), и синтазы оксида азота 2 (NOS2, нг/мл; "Cloud-Clone Corp", Кэти, Техас, США; N < 0,156 нг/мл) были измерены с помощью иммуноферментного анализа и фотометра Biochrom Anthos 2020 Jencons Microplate Reader ("Biochrom Ltd.", Кэмбридж, Великобритания). Высокочувствительный С-реактивный белок (мг/л, Beckman Coulter, Бреа, Калифорния, США, диапазон анализа 0,2-160 мг/л) измеряли на биохимическом анализаторе Siemens Advia 1800 ("Siemens Healthcare Diagnostics Inc.", Ньюарк, Делавер, США) методом иммунотурбидиметрии с использованием частиц латекса.

Для анализа уровня ТМАО из цельной крови выделяли аликвоты плазмы, которые собирали в пробирки с ЭДТА, центрифугировали (при 3500 об/мин в течение 15 мин после забора, с использованием центрифуги Eppendorf Centrifuge 5702R, Дармштадт, Германия) и хранили при температуре -80 °С.

Подготовка образцов.

Образцы размораживали на льду, после чего помещали на вортекс (подвергали вихревому перемешиванию) в течение 1 мин при температуре +4 °С. Затем образцы центрифугировали в течение 5 мин при 5000 об/мин (обороты в минуту) при температуре +4 °С. От каждой из проб была отобрана аликвота объемом 20 мкл, после чего образцы повторно замораживали. Аликвоту смешивали с 20 мкл раствора ледяного (-40 °С) метанола с внутренним стандартом. Полученные образцы помещались на вортекс (перемешивались вихревым методом) в течение 5 мин при температуре +4 °С, после чего образцы центрифугировали в течение 10 мин при максимальных оборотах (18 000 об/мин) при температуре +4 °С. Далее из образцов отбирали 25 мкл супернатанта, переносили их в виалы со вставками и завинчивающимися крышками, герметично закрывали и передавали для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС).

Для анализа использовали тандемный масс-спектрометр Sciex 4500QTRAP (AB Sciex Pte. Ltd., Фрамингем, Массачусетс, США) с хроматографом Shimadzu Nexera 30AD (Shimadzu, Кийото, Япония). Настройки источника ионов были следующими: температура осушающих газов источника = 550 °С; газ небулайзера = 55 psi (psi-фунт-сила на квадратный дюйм); газ засевы 25 psi; напряжение на капилляре = 5500 V. Детектирование ионов проводилось в режиме положительной ионизации пробы.

Хроматографическое разделение компонентов исследуемого образца проводили методом жидкостной хроматографии с обращенной фазой (reversed phase liquid chromatography – RPLC) на хроматографической колонке Agilent ZORBAX Eclipse Plus (Agilent Technologies, Санта Клара, Калифорния, США) C18 2,1 × 50 мм 1,8 мкм: фаза А (вода; 5 мМ формиата аммония); фаза В (ACN: MeOH 1:1; 5 мМ формиата аммония); объем ввода пробы 1 мкл. Хроматографический градиент: 0 мин 2% В; 0,25 мин 2% В; 1,2 мин 98% В; 2,5 мин 98% В; 2,6 мин 2% В; 3,5 мин 2% В; поток 0,45 мл/мин, температура термостата 45 °С. Референсные значения ТМАО принимались равными 0,5-5,0 мкМ/л, как это рекомендовано в некоторых исследованиях [190].

Образцы фекального материала для анализа ТМАО собирались пациентами натошак в утреннее время в емкости для сбора фекалий, после чего хранились при температуре $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Подготовка образцов.

Из исходного материала в замороженном состоянии отбирали репрезентативную пробу массой около 20 мг и переносили ее в стерильный эппендорф. Затем к образцу добавляли 200 мкл водного раствора внутреннего стандарта в фосфатном буфере. Полученный раствор помещали на вортек при температуре $+4\text{ }^{\circ}\text{C}$ и центрифугировали в течение 10 мин при 1400 об/мин. Полученный гомогенизат переносили в центрифугу и подвергали центрифугированию при 4000 об/мин в течение 10 мин для сохранения целостности клеток микробиоты. Затем 100 мкл полученного супернатанта переносили в эппендорф и добавляли 20 мкл метанола и 120 мкл хлороформа. Полученный раствор помещали на вортекс в течение 10 мин при 1400 об/мин при температуре $+4\text{ }^{\circ}\text{C}$, после чего образец центрифугировали при максимальной скорости 18 000 об/мин в течение 10 мин. Верхний слой жидкости собирали, переносили в пробирки со вставками и завинчивающимися крышками и отдавали на анализ. Для анализа использовали тандемный масс-спектрометр Sciex 4500QTRAP с (AB Sciex Pte. Ltd., Фрамингем, Массачусетс, США) с хроматографом Shimadzu Nexera 30AD (Shimadzu, Кийото, Япония). Настройки источника ионов: температура осушающих газов источника = $550\text{ }^{\circ}\text{C}$; газ небулайзера = 55 psi (psi-фунт-сила на квадратный дюйм); газ засевы 25 psi; напряжение на капилляре = 5500 V. Детекция ионов была осуществлена в режиме положительной ионизации образца.

Хроматографическое разделение компонентов исследуемого образца было осуществлено в режиме жидкостной хроматографии с гидрофильным взаимодействием (Hydrophilic Interaction Liquid Chromatography – HILIC), с использованием хроматографической колонки SeQuant ZIC-HILIC 3,5 мкм 100A Peek Coated: фаза А (вода; 10 ммоль ацетата аммония); фаза В (вода: ацетонитрил 1:9; 10 ммоль ацетата аммония); объем ввода пробы 2 мкл. Хроматографический

градиент: 0 мин 75% В; 0,5 мин 75% В; 2,5 мин 45% В; 3,8 мин 45% В; 4.0 мин 75% В; 5,5 мин 75% В; поток 0,8 мл/мин, температура термостата 45°C.

2.3.4. Интервальные гипоксически-гипероксические тренировки

Пациенты, включенные в исследование, проходили пятнадцатидневный курс интервальных гипоксически-гипероксических тренировок с использованием аппарата дыхательной терапии ReOxy (AI Mediq S.A., Люксембург, Люксембург). На первом визите, после проведения всех антропометрических и лабораторно-инструментальных исследований, пациентам обеих групп проводился гипоксический дыхательный тест (ГТ) в течение 10 минут. Тест выполнялся в положении сидя в кресле, с подачей гипоксической газовой смеси через лицевую маску с концентрацией O₂ 11% под контролем насыщения артериальной крови кислородом (SpO₂) и ЧСС (измерялась непрерывно с помощью встроенного пульсоксиметра KIT Masimo (погрешность измерения ± 2%). На основании результата гипоксического теста прибор автоматически настраивал индивидуальный режим процедур ИГГТ для каждого пациента. Данные о каждой процедуре, начиная с гипоксического теста, сохранялись в памяти устройства.

Начиная со следующего дня исследования, пациенты в группе ИГГТ подвергались воздействию газовой смеси с переменной концентрацией кислорода от 11 до 14% (что соответствует высоте 4000-6500 м над уровнем моря) до 35% O₂ и азота. В зависимости от индивидуальной толерантности к гипоксии, определенной в первый день проведения ГТ, пациенты переменнo вдыхали гипоксическую газовую смесь с содержанием 11-12% O₂ в течение 4-7 мин, затем в течение 2-4 мин вдыхали гипероксическую газовую смесь с содержанием 30-35% O₂. Врач-исследователь наблюдал за каждой процедурой и контролировал показатели SpO₂ и частоту пульса, которые записывались и передавались на монитор невидимого для пациентов устройства. При достижении минимального значения SpO₂, определяемого индивидуальным минимальным уровнем SpO₂, устройство автоматически переключалось на подачу гипероксической газовой

смеси до полного предгипоксического восстановления уровня SpO₂ (обычно в течение 1-3 минут). Затем повторялся следующий цикл воздействия гипоксии-гипероксии. Каждая процедура длилась 45 минут и включала 5-8 циклов гипоксии-гипероксии. Артериальное давление измерялось до и после каждой процедуры. Пациентам контрольной группы проводились процедуры по той же схеме, что и пациентам основной группы, с тем же временем "экспозиции" и количеством сеансов, но с подачей нормоксической газовой смеси (комнатного воздуха) на протяжении всего сеанса. Между процедурами двух групп: опытной ИГГТ и контрольной, не было каких-либо заметных различий для всех, кроме исследователя, который проводил гипоксические тренировки.

В общей сложности для обеих групп было проведено 15 сеансов гипоксически-гипероксической или плацебо терапии, пять раз в неделю с двухдневным перерывом на выходные в течение 3 недель.

В начале (во время первых 1-2 сеансов) курса ИГГТ некоторые пациенты жаловались на легкое преходящее головокружение и кратковременную одышку, которые не требовали прерывания процедуры. После первой процедуры никто из пациентов не отказался от дальнейшего участия в исследовании.

2.4. Статистический анализ данных

Все данные были проанализированы с помощью программного обеспечения «Python Software Foundation» версии 3.8 для Windows (Делавэр, США). Данные были представлены как среднее \pm SD и интерквартильный размах 25 и 75. Оценка нормальности распределения и гомоскедастичности была выполнена с помощью W-теста Шапиро-Уилка перед параметрическими тестами.

Для определения величины статистической разницы между группами ИГГТ и плацебо-ИГГТ в каждом периоде исследования использовался t-тест Стьюдента или точный тест Фишера, в соответствующих ситуациях.

В случае ненормального распределения данных использовался U-тест Манна-Уитни или тест Вилкоксона для сравнения исходных данных между

группами, а также различных изменений (дельта до-после, z-баллы) между группами (так как группы незначительно отличались на исходном уровне). Для номинальных данных – критерий хи-квадрат или точный тест Фишера также использовался для сравнения соотношений. Для оценки величины изменений между постинтервенционными и исходными характеристиками рассчитывался коэффициент Коэна d.

Для оценки взаимосвязи между дельтами до и после для всех переменных был проведен корреляционный анализ рангов Пирсона или Спирмена. Значения $r \geq 0,60$ считались сильной корреляцией; значения $r \geq 0,40$ – умеренной корреляцией; все слабые корреляции исключались. Уровень α был установлен на уровне 0,05 для всех статистических анализов.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Безопасность терапии ИГГТ

Все процедуры ИГГТ были хорошо переносимы пациентами. Неблагоприятных событий и побочных эффектов за время проведения исследования отмечено не было.

В начале (во время первых 1-2 сеансов) курса ИГГТ некоторые пациенты жаловались на легкое преходящее головокружение и кратковременную одышку, которые не требовали прерывания процедуры. После первой процедуры никто из пациентов не отказался от дальнейшего участия в исследовании.

3.2. Динамика липидного профиля и антропометрических показателей

В таблице 2 представлены сравнительные данные и различия между двумя экспериментальными группами по измеренным антропометрическим переменным, показателям липидного спектра и ферментам печени. В связи с исходными различиями между группами, также показаны различия до и после лечения в каждой группе.

В группе ИГГТ исходные показатели АСТ ($p = 0,006$), общего холестерина ($p < 0,001$), ТГ ($p < 0,015$) и ЛПНП ($p < 0,001$) были значительно выше, чем в контрольной группе. После вмешательства различий в липидном профиле между группами не было. Тем не менее, анализ средней разницы между группами до лечения (дельта до-после) показал, что общий холестерин значительно снизился в группе ИГГТ (ОХ: $-0,8 \pm 0,8$ ммоль/л, $p = 0,002$) по сравнению с контрольной группой (ОХ: $0,3 \pm 1,0$ ммоль/л, $p = 0,001$) ($p < 0,001$). Уровень ТГ был снижен в группе ИГГТ по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$), также наблюдалось снижение уровня ЛПНП в группе ИГГТ по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Уровень ЛПВП не отличался между обеими экспериментальными группами.

Показаны статистически значимые изменения до-после (Δ) антропометрических показателей: уменьшение окружности живота/бедер (-5 см/-4 см, $p = 0,0001$) и снижение ИМТ ($p = 0,0001$) в группе ИГГТ по сравнению с контрольной группой.

Таблица 2 – Динамика липидного профиля, антропометрических показателей

Параметры	Группа ИГГТ (n=32)		Группа плацебо-ИГГТ (n=33)		Группа ИГГТ, дельты до-после, Δ	Группа плацебо-ИГГТ, дельты до-после, Δ
	До тренировок	После тренировок	До тренировок	После тренировок		
ИМТ, кг/кв.м	34,2 \pm 5,2	33,3 \pm 5,2 $p < 0,001$	33,6 \pm 4,2	33,8 \pm 4,3	-0,9 \pm 0,5	0,3 \pm 0,6 *** $p = 0,0001$
Окружность талии, см	116,2 \pm 11,2	111,0 \pm 11,6 $p < 0,001$	113,1 \pm 10,6	113,8 \pm 10,9	-5,2 \pm 2,4	0,7 \pm 1,8 *** $p = 0,0001$
Окружность бедер, см	114,1 \pm 9,4	110,3 \pm 9,4 $p < 0,001$	112,9 \pm 10,6	113,2 \pm 11,0 ** $p = 0,002$	-3,8 \pm 1,7	3,4 \pm 1,0 *** $p = 0,0001$
Общий Холестерин, ммоль/л	6,0 \pm 1,3	5,1 \pm 1,3	4,8 \pm 1,2 ** $p = 0,001$	5,1 \pm 1,1 * $p = 0,046$	-0,8 \pm 0,8	0,3 \pm 1,0 *** $p = 0,001$
Триглицериды, ммоль/л	2,0 \pm 0,6	1,7 \pm 0,6	1,6 \pm 0,4** $p = 0,01$	1,7 \pm 0,7	-0,3 \pm 0,4	0,1 \pm 0,5 *** $p = 0,001$
ЛПВП, ммоль/л	1,4 \pm 0,4	1,4 \pm 0,4	1,3 \pm 0,6	1,3 \pm 0,4	0,0 \pm 0,2	0,0 \pm 0,2
ЛПНП, ммоль/л	3,8 \pm 1,2	3,0 \pm 1,2	2,7 \pm 1,1 ** $p = 0,001$	3,0 \pm 1,0	-0,8 \pm 0,7	0,3 \pm 0,8 *** $p = 0,001$

Примечание: 1. ИМТ – индекс массы тела, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза. 2.* – значимая разница между "до" и "после" в одной группе, ** – значимая разница между группами в одно и то же время исследования, *** – значимая разница между изменениями в двух группах.

3.3. Динамика артериальной жесткости и гемодинамических параметров

В таблице 3 представлена описательная статистика, сравнения и различия между группой ИГГТ и контрольной группой плацебо-ИГГТ по анализируемым переменным артериальной жесткости и гемодинамическим параметрам.

Следует отметить, что, несмотря на рандомизированное формирование, группы существенно различались по ряду средних исходных показателей, поэтому мы также проанализировали различия (Δ) показателей до и после вмешательства в каждой группе. Исходные значения САД ($p=0,02$), ДАД ($p=0,03$) в группе ИГГТ были значительно выше, чем в контрольной группе.

После курса терапии ИГГТ наблюдалось снижение уровней САД и ДАД (по данным оценки значений эффекта – коэффициент d – Коэна (Cohen's d) = 1,15 и 0,7, соответственно, $p < 0,001$), показатели артериального давления в состоянии покоя были значимо ниже, чем в контрольной группе. Значительного снижения параметров артериальной жесткости после курса ИГГТ не наблюдалось (согласно коэффициенту d – Коэна), однако значения RСАVI и LСАVI были статистически значимо ниже в группе ИГГТ по сравнению с контрольной группой. Межгрупповое сравнение сдвигов средних показателей (до-после) продемонстрировало значимые различия в степени снижения САД, ДАД, ЧСС и параметров артериальной жесткости, с клинически несущественными различиями в показателях АВІ.

Таблица 3 – Данные до и после вмешательства для гемодинамических параметров с результатами основного анализа ковариации и дельтами (Δ)

Параметры	Группа	До тренировки	После тренировок	Коэффициент Коэна d (95%ДИ)	Значимость p	Дельты до-после, Δ	Значимость p (Манн-Уитни U)**
САД, мм рт. ст.	ИГГТ	150,1 ± 17,9 * $p=0,02$	132,5 ± 12,9 * $p=0,01$	1,15 (0,64, 1,67)	<0,001	-17,6 ± 17,4	<0,001
	Плацебо-ИГГТ	140,7 ± 14,8	141,7 ± 14,0	-0,06 (-0,55, 0,42)	0,979	1,0 ± 9,5	
ДАД, мм рт. ст.	ИГГТ	93,6 ± 10,7 * $p=0,03$	85,2 ± 10,6 * $p=0,02$	0,76 (0,26, 1,26)	<0,001	-8,4 ± 8,3	<0,001
	Плацебо-ИГГТ	88,7 ± 9,1	90,1 ± 12,8	-0,12 (-0,61, 0,36)	0,830	1,4 ± 9,7	
ЧСС, уд/мин	ИГГТ	71,6 ± 14,1	65,6 ± 12,9	0,46 (-0,03, 0,96)	0,255	-6,1 ± 7,5	<0,001
	Плацебо-ИГГТ	68,6 ± 12,9	68,7 ± 11,7	-0,01 (-0,49, 0,48)	0,999	0,1 ± 10,3	
RСАVI	ИГГТ	7,9 ± 1,4	7,4 ± 1,3 * $p=0,02$	0,34 (-0,15, 0,84)	0,516	-0,5 ± 0,3	<0,001
	Плацебо-ИГГТ	8,0 ± 1,5	8,2 ± 1,4	-0,15 (-0,63, 0,34)	0,932	0,2 ± 0,6	
LСАVI	ИГГТ	7,8 ± 1,4	7,3 ± 1,3 * $p=0,02$	0,35 (-0,15, 0,85)	0,503	-0,5 ± 0,4	<0,001

Продолжение Таблицы 3

	Плацебо-ИГГТ	8,0 ± 1,5	8,2 ± 1,3	-0,12 (-0,6, 0,37)	0,964	0,2 ± 0,6	
RABI	ИГГТ	1,11 ± 0,08	1,1 ± 0,03	0,19 (-0,30, 0,69)	0,998	-0,01 ± 0,07	0,023
	Плацебо-ИГГТ	1,1 ± 0,1	1,1 ± 0,1	0,04 (-0,65, 0,33)	0,865	-0,0 ± 0,07	
LABI	ИГГТ	1,13 ± 0,07	1,1 ± 0,06	-0,11 (-0,60, 0,37)	0,961	-0,03 ± 0,08	0,090
	Плацебо-ИГГТ	1,12 ± 0,1	1,12 ± 0,07	0,33 (-0,16, 0,83)	0,547	0,01 ± 0,08	

Примечание: 1. Данные были представлены как среднее ± стандартное отклонение (SD).

2. САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, RСАVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа, LСАVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс слева, RABI – лодыжечно-плечевой индекс справа, LABI – лодыжечно-плечевой индекс слева. 3. * – значимая разница между группами в одно и то же время исследования (Mann-Whitney U), ** – значимая разница в изменениях (дельта) между группами до и после исследования.

3.4. Изменение эластичности печеночной ткани и динамика трансаминаз

В таблице 4 представлена описательная статистика, сравнения и различия между группой ИГГТ и контрольной группой по анализируемым переменным функционального статуса печени, воспаления и антропометрическим данным.

Постинтервенционные изменения показателей метаболизма, воспалительного статуса и состояния печени включали значительное снижение уровня холестерина, ЛПНП, а также индексов фиброза и стеатоза печени (средне-большой коэффициент Коэна d). Для других показателей эффект был небольшим или незначительным.

Однако после ИГГТ значения АЛТ (p=0,02) и NT-proBNP (p=0,02) стали значительно ниже, чем в группе контроля. Наблюдаемые изменения показателей до-после, такие как снижение степени фиброза и стеатоза печени, изменения уровней ОХ, ЛПНП, АЛТ, АСТ, а также СРБ-вч и показателя перегрузки сердца NT-proBNP были значительно более выражены (p=0,02 - 0,001) в группе ИГГТ. В контрольной группе в динамике лечения достоверных изменений гемодинамических и метаболических параметров выявлено не было.

Существенных изменений антропометрических показателей, а также межгрупповых различий после курса ИГГТ не было. Однако были выявлены статистически значимые изменения (Δ) антропометрических показателей, включая уменьшение окружности талии/бедер (-5 см/-4 см, $p=0,001$) и снижение ИМТ ($p=0,001$) в группе ИГГТ по сравнению с контрольной группой.

Таблица 4 – Данные до и после вмешательства для параметров метаболизма и функции печени с результатами основного анализа ковариации и дельтами

Параметры	Группа	До курса тренировок	После курса тренировок	d Коэна (95%ДИ)	Значимость, p	Дельты до-после, Δ	Значение p по Манну-Уитни)**
Вес, кг	ИГГТ	94,6 ± 26,2	95,7 ± 20,7	-0,04 (-0,52, 0,44)	0,997	-1,0 ± 21,0	<0,001
	Плацебо-ИГГТ	99,9 ± 16,3	100,7 ± 16,5	0,11 (-0,38, 0,60)	0,971	0,7 ± 1,7	
ИМТ, кг/м ²	ИГГТ	34,2 ± 5,2	33,3 ± 5,2	-0,05 (-0,54, 0,43)	0,996	-0,9 ± 0,5	<0,001
	Плацебо-ИГГТ	33,6 ± 4,2	33,8 ± 4,3	0,19 (-0,30, 0,68)	0,865	0,3 ± 0,6	
Окружность талии, см	ИГГТ	116,2 ± 11,2 * $p=0,05$	111,0 ± 11,6	-0,06 (-0,54, 0,42)	0,994	-5,2 ± 2,4	<0,001
	Плацебо-ИГГТ	113,1 ± 10,6	113,8 ± 10,9	0,46 (-0,03, 0,96)	0,248	0,7 ± 1,8	
Окружность бедер, см	ИГГТ	114,1 ± 9,4	110,3 ± 9,4	-0,03 (-0,51, 0,46)	0,999	-3,8 ± 1,7	<0,001
	Плацебо-ИГГТ	112,9 ± 10,6	113,2 ± 11,0	0,37 (-0,13, 0,86)	0,459	0,3 ± 1,0	
Жесткость печени, кПА	ИГГТ	12,1 ± 13,6	5,7 ± 2,7 * $p=0,05$	0,43 (-0,07, 0,93)	0,315	-6,4 ± 12,6	<0,001
	Плацебо-ИГГТ	12,9 ± 18,2	13,1 ± 18,0	-0,02 (-0,50, 0,47)	0,999	0,2 ± 1,0	
Стадия фиброза	ИГГТ	1,5 ± 1,5	0,5 ± 1,0 * $p=0,01$	0,71 (0,21, 1,22)	0,025	-1,0 ± 1,0	<0,001
	Плацебо-ИГГТ	1,15 ± 1,5	1,18 ± 1,5	-0,02 (-0,51, 0,46)	0,999	0,0 ± 0,3	
Общий холестерин, ммоль/л	ИГГТ	6,0 ± 1,3 * $p=0,01$	5,1 ± 1,3	0,68 (0,18, 1,18)	0,036	-0,8 ± 0,8	<0,001
	Плацебо-ИГГТ	4,8 ± 1,2	5,1 ± 1,1	-0,24 (-0,72, 0,25)	0,772	0,3 ± 1,0	
ЛПНП, ммоль/л	ИГГТ	3,8 ± 1,2 * $p=0,007$	3,0 ± 1,2	0,69 (0,18, 1,19)	0,034	-0,8 ± 0,7	<0,001
	Плацебо-ИГГТ	2,7 ± 1,1	3,0 ± 1,0	-0,24 (-0,73, 0,25)	0,764	0,3 ± 0,8	
АЛТ, Ед/л	ИГГТ	37,3 ± 26,1	29,0 ± 15,3 * $p=0,02$	0,389 (-0,11, 0,89)	0,407	-8,3 ± 14,6	<0,001
	Плацебо-ИГГТ	30,8 ± 19,7	36,2 ± 21,5	-0,25 (-0,74, 0,24)	0,738	5,4 ± 9,2	
АСТ, Ед/л	ИГГТ	31,4 ± 19,0 * $p=0,006$	26,9 ± 10,9	0,288 (-0,21, 0,78)	0,657	-4,5 ± 12,1	<0,001
	Плацебо-ИГГТ	24,9 ± 14,4	28,1 ± 16,0	-0,20 (-0,69, 0,28)	0,841	3,2 ± 6,3	

Продолжение Таблицы 4

СРБ-вч, мг/л	ИГГТ	3,608 ± 3,441	2,237 ± 1,527	0,41 (-0,08, 0,91)	0,157	-1,371 ± 3,534	0,012
	Плацебо-ИГГТ	3,51 ± 4,06	3,38 ± 3,49	0,04 (-0,45, 0,528)	0,998	-0,135 ± 1,803	
NT-proBNP, пмоль/л	ИГГТ	27,8 ± 44,9	20,36 ± 33,9 *p=0,02	0,15 (-0,35, 0,64)	0,638	-7,1 ± 13,6	<0,001
	Плацебо-ИГГТ	26,16 ± 45,74	35,0 ± 61,9	-0,18 (-0,67, 0,306)	0,881	9,0 ± 18,0	

Примечание: 1. ИМТ – индекс массы тела, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, СРБ-вч – высокочувствительный С-реактивный белок, NT-proBNP – N-концевой прогормон мозгового натрийуретического пептида. 2. * – значимая разница между группами в одно и то же время исследования (Mann-Whitney U); ** – значимая разница в изменениях (дельта) между группами до и после исследования.

3.5. Динамика маркеров воспаления

Наблюдаемые после лечения изменения маркеров воспаления включали снижение уровней СРБ-вч ($p < 0,015$) и белков теплового шока -70 (англ. heat shock proteins – Hsp70) ($p < 0,006$) в группе ИГГТ по сравнению с контрольной группой, где не было различий после лечения (таблица 5).

Единственные значимые изменения маркеров воспаления в период до-после (Δ) вмешательства между группами были выявлены в уровне NT-proBNP ($p < 0,001$) в группе ИГГТ по сравнению с контрольной группой.

В группе ИГГТ была выявлена тенденция к снижению уровня галектина-3 ($p = 0,08$) после лечения, причем уровни были достоверно ниже по сравнению с контрольной группой ($p = 0,003$). Уровни трансформирующего фактора роста-бета1 (англ. transforming growth factor beta1 – TGF-beta1) были ниже как до, так и после лечения в группе ИГГТ, и значительно ниже после лечения по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Однако из-за вариабельности значений между группами на исходном уровне не было обнаружено значимых сдвигов до-после (Δ) для галектина-3 ($p = 0,027$) и трансформирующего фактора роста - бета1 ($p = 0,888$).

Таблица 5 – Динамика маркеров воспаления

Параметры	Группа ИГГТ (n=32)		Группа плацебо-ИГГТ (n=33)		Группа ИГГТ, дельты до-после, Δ	Группа плацебо-ИГГТ, дельты до-после, Δ
	До тренировок	После тренировок	До тренировок	После тренировок		
Галектин-3, нг/мл	7,39 ± 2,1	7,31 ± 2,31 p=0,08	8,87 ± 3,72	9,49 ± 3,31 ** p=0,003	-0,078 ± 1,641	0,63 ± 1,78 p=0,027
NOS2, нг/мл	0,158 ± 0,154	0,195 ± 0,184	0,07 ± 0,07 **p=0,001	0,07 ± 0,06 ** p=0,001	0,037 ± 0,104	-0,002 ± 0,011 p=0,317
HSP70, нг/мл	0,963 ± 0,316	0,865 ± 0,334 *p<0,006	0,818 ± 0,223 **p<0,03	0,802 ± 0,228	-0,097 ± 0,181	-0,017 ± 0,195 p=0,702
TGF beta1, пг/мл	4567 ± 7060	2609 ± 4038	7966 ± 6860 ** p=0,02	8412 ± 6846 ** p=0,001	-1958,119 ± 7045,796	446,206 ± 5803,064 p=0,888
H-FABP, нг/мл	1,52 ± 0,46	1,47 ± 0,54	1,85 ± 0,92	1,96 ± 1,29 ** p=0,02	-0,044 ± 0,269	0,106 ± 0,676 p=0,720
СРБ-вч, мг/л	3,608 ± 3,441	2,237 ± 1,527 * p=0,015	3,51 ± 4,06	3,38 ± 3,49	-1,371 ± 3,534	-0,135 ± 1,803 p=0,904
NT-proBNP, пмоль/л	27,5 ± 45,1	20,4 ± 34,2 * p<0,001	25,9 ± 45,9	34,9 ± 62,1 ** p<0,004	-7,1 ± 13,6	9,0 ± 18,0*** p<0,0001

Примечание: 1. СРБ-вч – высокочувствительный С-реактивный белок; H-FABP – белок связывающий жирные кислоты сердечного типа; Hsp70 – белки теплового шока; NOS2 – синтаза оксида азота 2; NT-proBNP – N-концевой прогормон мозгового натрийуретического пептида; TGF-beta1 – трансформирующий фактор роста бета-1. 2. * – значимая разница между "до" и "после" в одной группе; ** – значимая разница между группами в одно и то же время исследования; *** – значимая разница между изменениями в двух группах.

3.6. Корреляционный анализ

Корреляционный анализ исследуемых параметров изменений до и после вмешательства показал, что в группе ИГГТ степень снижения целевых показателей (САД, ДАД и ЧСС) прямо коррелирует со степенью снижения артериальной жесткости (Δ RCaVI, Δ LCaVI), уменьшением выраженности фиброза и стеатоза печени (Δ LFibr, Δ LS), а также степенью нормализации антропометрических

параметров, ферментов печени (Δ АСТ и Δ АЛТ) и липидного обмена (рисунок 2). В контрольной группе аналогичных значимых корреляций не было.

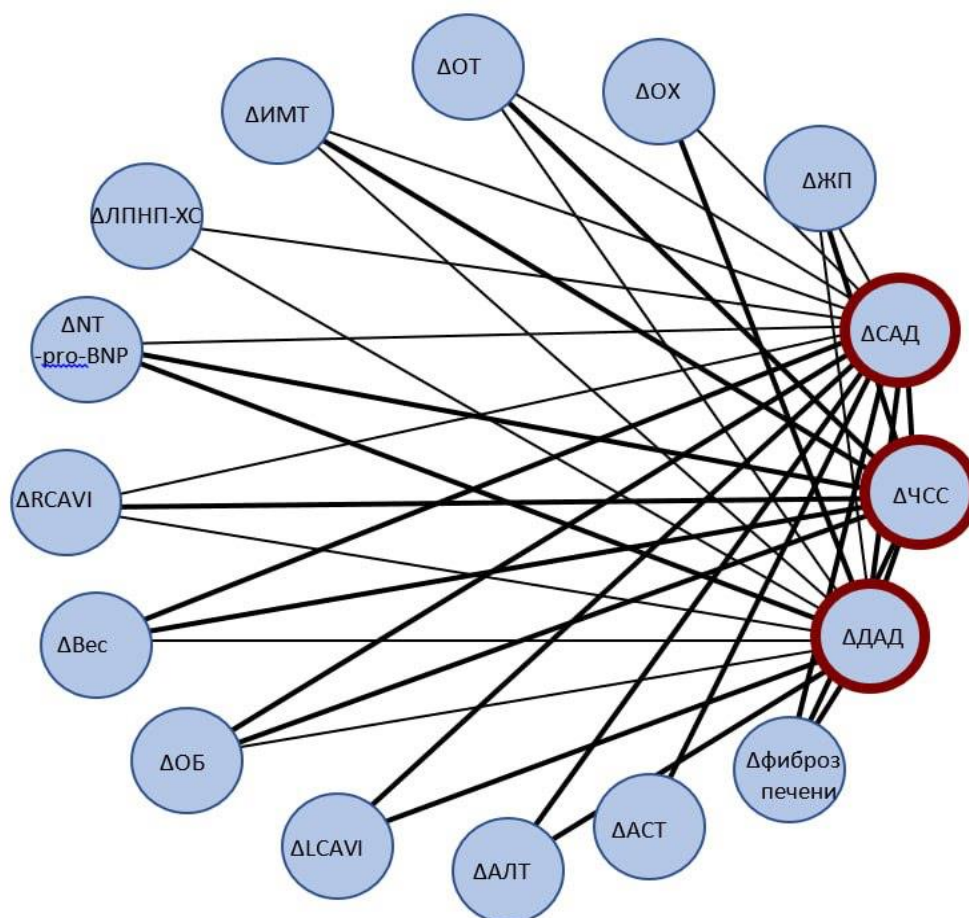


Рисунок 2 – Корреляционный анализ между дельтами ключевых гемодинамических параметров (САД, ДАД и ЧСС) и другими переменными

Примечание: 1. Толстые линии – сильные корреляции ($r \geq 0,60$), тонкие линии – умеренные корреляции ($r \geq 0,40$). 2. ИМТ – масса тела, вес – вес тела, ЖП – жесткость печени, ОБ – окружность бедер, ОТ – окружность талии, ЛПНП-ХС – холестерин липопротеинов низкой плотности, ОХ – общий холестерин, ЧСС – частота сердечных сокращений, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

3.7. Динамика значений триметиламинооксида

На исходном уровне сравниваемые группы не различались по уровню ТМАО (таблица 6). После прохождения трехнедельного курса интервальных гипоксически-гипероксических тренировок в группе ИГГТ наблюдалось снижение уровня ТМАО, но значения достоверно не отличались от группы контроля.

Несмотря на отсутствие изменений в уровнях ТМАО в обеих группах после проведения курса ИГГТ, степень снижения большинства показателей МС и воспаления (Z-значение) в группе ИГГТ была значительно выше, чем в контрольной группе. После полного лечения ИГГТ, было отмечено значительное снижение уровня артериального давления (САД/ДАД), степени фиброза, а также значений NT-proBNP в группе ИГГТ по сравнению с показателями группы контроля.

По данным проведенного анализа материала кала, у большинства пациентов ТМАО в нём обнаружен не был. В небольшом количестве случаев (9 пациентов из 65) наличие ТМАО в образцах кала, вероятно, было связано с употреблением продуктов, содержащих большое количество ТМАО или его предшественников.

В связи с наличием в группе вмешательства ИГГТ пациентов с большим разбросом значений ТМАО, в таблице 6 представлена динамика уровня ТМАО и анализируемых кардиометаболических индикаторов МС у больных группы ИГГТ, разделенных на две подгруппы: подгруппа 0 – с нормальными исходными значениями ТМАО (<5,0 мкМ/л) и подгруппа 1 – пациенты с повышенными значениями ТМАО (>5 мкМ \L). В динамике до-после было отмечено значительное снижение ТМАО в подгруппе 1 и снижение всех анализируемых показателей в обеих подгруппах. В то же время степень снижения ОХ, ЛПНП, уменьшение индекса стеатоза печени (Δ) была более выражена у пациентов подгруппы 0, с исходно нормальными значениями ТМАО.

Таблица 6 – Данные до и после вмешательства для кардиометаболических параметров с результатами основного анализа ковариации и нормализованными дельтами

Параметры	Группа	До тренировок	После тренировок	Значимость - р **	До-после Δ (дельта), z-значение	р-значение (Mann-Whitney U)***
САД, мм рт.ст.	ИГГТ	148 [136; 164] *p=0,02	131,5 [121,7;144,0] *p=0,01	<0,001	-0,61 [-1,21; -0,45]	<0,001
	Плацебо-ИГГТ	142,5 [127,5; 152,2]	141,0 [130,0; 151,2]	0,16	0,08 [-0,14; 0,32]	

Продолжение Таблицы 6

ДАД, мм рт.ст.	ИГГТ	92,0 [85,7; 102,0]	84,5 [79,7; 93,2] *p=0,43	<0,001	-0,48 [-0,87; -0,29]	<0,001
	Плацебо-ИГГТ	88,0 [81,5; 96,2]	92,0 [83,0; 98,2]	0,46	0,14 [-0,02; 0,48]	
ЧСС, уд/мин	ИГГТ	71,0 [61,0; 77,2]	64,0 [58,0; 70,2]	<0,001	-0,39 [-0,54; -0,07]	<0,001
	Плацебо-ИГГТ	66,5 [61,0; 75,7]	68,5 [60,7; 77,2]	0,56	0,00 [-0,15; 0,22]	
ОХ, ммоль/л	ИГГТ	5,86 [5,14; 6,85] *p<0,001	5,01 [4,31; 5,86]	<0,001	-0,41 [-0,84; -0,25]	<0,001
	Плацебо-ИГГТ	4,62 [3,72; 5,69]	4,93 [4,40; 5,73]	0,72	0,03 [-0,00; 0,26]	
ЛПНП, ммоль/л	ИГГТ	3,83 [2,77; 4,57] *p<0,001	2,86 [1,95; 3,82]	<0,01	-0,51 [-0,75; -0,29]	<0,001
	Плацебо-ИГГТ	2,65 [1,75; 3,56]	2,98 [2,29; 3,74]	0,76	0,04 [0,00; 0,28]	
ТМАО, мкМ/л	ИГГТ	3,25 [2,32; 5,16]	2,76 [2,07; 3,46]	0,01	-0,16 [-0,57; 0,03]	0,32
	Плацебо-ИГГТ	3,09 [2,15; 3,67]	2,73 [2,54; 3,74]	0,72	-0,14 [-0,32; 0,22]	
Стеатоз печени, стадия	ИГГТ	7,50 [5,05; 11,10]	5,20 [3,45; 6,67]	<0,001	-0,14 [-0,29; -0,05]	<0,001
	Плацебо-ИГГТ	6,05 [4,07; 9,90]	6,45 [4,40; 9,45]	0,65	0,00 [0,00; 0,02]	
Фиброз печени, кПа	ИГГТ	1,00 [0,00; 2,25]	0,00 [0,00; 1,00] p*=0,02	<0,001	-0,24 [-0,37; -0,08]	0,42
	Плацебо-ИГГТ	0,50 [0,00; 2,00]	1,00 [0,00; 2,00]	0,70	0,15 [0,05; 0,45]	
СРБ-вч, мг/л	ИГГТ	2,335 [1,503; 4,303]	1,97 [1,15; 2,69]	<0,001	-0,07 [-0,45; 0,00]	0,03
	Плацебо-ИГГТ	1,880 [1,518; 3,965]	2,36 [1,62; 4,52]	0,63	0,00 [-0,05; 0,07]	
NT-proBNP, пмоль/л	ИГГТ	5,83 [3,00; 17,2]	3,33 [3,00; 13,4] *p=0,01	0,12	-0,03 [-0,12; 0,00]	<0,001
	Плацебо-ИГГТ	11,2 [3,09; 32,1]	15,9 [5,87; 40,6]	<0,01	0,05 [0,00; 0,19]	

Примечания: 1. Значения выражены как медиана и 1-4 квартили. 2.САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ТМАО – триметиламиноксид, фиброз печени – измерение жесткости печени, ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, СРБ-вч – высокочувствительный С - реактивный белок, NT-proBNP – N-концевой прогормон мозгового натрийуретического пептида. 3.* – значительная разница между группами в одно и то же время исследования (U Манна-Уитни); ** – значительная разница между группами до и после лечения; *** – значительная разница в Z-значениях между группами.

Таблица 7 – Данные до и после вмешательства по кардио-метаболическим параметрам с результатами основного анализа ковариаций и нормализованными дельтами для подгрупп ИГГТ (подгруппа 0 – ТМАО <5 мкМ/л, n=24, подгруппа 1 – ТМАО > 5 мкМ/л, n=8)

Параметры	Группа	До тренировок	После тренировок	Значимость-р **	До-после Δ (дельта), z-значение	p Value (Mann-Whitney U)***
САД, мм рт.ст.	Подгруппа 0	150,0 [141,0; 161,0]	130,5 [121,5; 141,0]	<0,001	-0,631 [-1,441; -0,439]	0,317
	Подгруппа 1	137,0 [132,7; 167,2]	133,0 [125,5; 148,0]	<0,001	-0,467 [-0,864; -0,261]	
ДАД, мм рт.ст.	Подгруппа 0	93,0 [87,5; 102,0]	84,5 [79,7; 92,2]	<0,001	-0,601 [-1,155; -0,346]	0,074
	Подгруппа 1	89,500 [83,0; 100,2]	85,0 [79,5; 95,7]	0,74	-0,277 [-0,531; -0,185]	
ЧСС, уд/мин	Подгруппа 0	71,5 [64,0; 78,2]	64,5 [58,0; 69,7]	<0,001	-0,350 [-0,594; -0,192]	0,043
	Подгруппа 1	68,5 [60,2; 73,2]	62,5 [60,0; 70,2]	0,05	-0,070 [-0,227; 0,000]	
ОХ, ммоль/л	Подгруппа 0	5,54 [4,82; 6,60]	5,32 [4,30; 5,86]	<0,001	-0,359 [-0,674; -0,190]	0,018
	Подгруппа 1	6,06 [5,75; 7,57]	4,72 [4,44; 5,65]	<0,001	-0,934 [-1,479; -0,719]	
ЛПНП, ммоль/л	Подгруппа 0	3,77 [2,71; 4,55]	3,16 [1,93; 3,82]	<0,001	-0,410 [-0,588; -0,263]	0,010
	Подгруппа 1	3,83 [3,54; 5,41]	2,71 [2,49; 3,12]	0,01	-0,827 [-1,677; -0,714]	
ТМАО, мкМ/л	Подгруппа 0	2,70 [2,24; 3,38] P* < 0,001	2,72 [1,86; 3,28]	0,49	-0,040 [-0,171; 0,047]	<0,001
	Подгруппа 1	10,25 [9,25; 11,54]	2,81 [2,48; 4,78]	0,008	-1,808 [-2,031; -1,163]	
Стеатоз печени, стадия	Подгруппа 0	9,15 [5,17; 14,12]	5,20 [3,80; 6,72]	<0,001	-0,235 [-0,386; -0,123]	0,007
	Подгруппа 1	6,20 [4,85; 7,30]	5,00 [3,30; 6,30]	0,008	-0,087 [-0,136; -0,047]	

Примечание: 1. САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ОХ – общий холестерин, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ТМАО – триметиламиноксид. 2. * – значительная разница между группами в одно и то же время исследования (U Манна-Уитни); ** – значительная разница между группами до и после лечения; *** – значительная разница в Z-значениях между группами.

Исследование не выявило корреляций исходных уровней ТМАО в крови и динамики показателей до-после (Δ) лечения со значениями основных показателей МС, параметров хронического воспаления, стеатоза печени.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия и нарушенная толерантность к глюкозе являются важнейшими факторами риска серьезных сердечно-сосудистых событий, и управление данными составляющими МС представляет собой существенную проблему.

Помимо того, что эндотелиальная дисфункция, атеросклероз и поражение сосудов являются традиционными предикторами развития ССЗ, они также могут способствовать развитию НАЖБП, которая является печеночным проявлением МС, возникающим в результате нарушения обмена углеводов, липидов и провоспалительных цитокинов [15,191,192]. Данные исследований указывают на корреляционную взаимосвязь между сниженной эластичностью печеночной ткани (по данным измерения жесткости печени) и значительным фиброзом/стеатозом при НАЖБП с повышенной артериальной жесткостью независимо от других общих факторов риска ССЗ [193].

В данной работе оценена эффективность пассивных интервальных гипоксически-гипероксических воздействий в коррекции сердечно-сосудистого и печеночного статуса, а также метаболического профиля у пациентов с МС при оптимальной медикаментозной терапии.

Физические упражнения различной модальности и интенсивности, выполняемые в гипоксической газовой среде (гипоксическая тренировка), являются достаточно распространенным немедикаментозным лечебно-реабилитационным подходом у пациентов с МС, ожирением, СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском [22, 23, 25, 175, 194]. Однако, данные ряда исследований относительно большей эффективности интервальных гипоксических тренировок (ИГТ) по сравнению с упражнениями той же интенсивности в условиях нормоксии неоднозначны [24, 27, 195]. Несколько систематических обзоров показывают, что добавление гипоксии к физическим тренировкам не сопровождается более выраженными положительными сдвигами в липидном и углеводном обмене, антропометрических параметрах и общем уровне здоровья

пациентов с ожирением и высоким риском СД2 [26, 196]. Авторы, однако, отмечают сложность сравнения результатов разных исследований в связи с использованием различных протоколов ИГТ как по интенсивности и частоте воздействия, так и по длительности курса лечения. Следует также отметить, что пациенты с МС и ожирением, чаще всего, имеют высокую ортопедическую коморбидность, а также эмоциональные и мотивационные ограничения в привлечении к физической активности, что и определило наш выбор в пользу пассивной интервальной гипоксически-гипероксической терапии (ИГГТ) в монорежиме, без дополнительных физических нагрузок.

В представленном исследовании 3-недельный курс ИГГТ привел к значительному снижению уровней САД и ДАД, причем показатели артериального давления в группе ИГГТ после вмешательства были ниже, чем в контрольной группе, несмотря на то, что изначально были значительно выше [197]. Подобные гипотензивные эффекты интервального курса гипоксически-нормоксических воздействий были отмечены и Н. П. Ляминой [32], а также в недавнем систематическом обзоре, который выявил снижение уровня АД в среднем на 13,7 мм рт.ст. ($p < 0,001$) для САД, и на 7,9 мм рт.ст. ($p = 0,003$) для ДАД, у пациентов с гипертонией и ИБС после курса гипоксических воздействий [198]. Изменения такого рода подтверждает и исследование N. Muangritdech и др. [199], показавшее снижение артериального давления и улучшение эндотелиальной функции / доступности NO у пациентов с гипертонией как после 6-недельного курса интервального гипоксически-нормоксического воздействия в покое, так и после аналогичного по продолжительности курса ИГГТ.

Известно, что повышенная артериальная жесткость является фактором риска бессимптомного повреждения органов-мишеней [200], а также надежным параметром мониторинга выраженности атеросклеротических изменений и сердечно-сосудистых заболеваний, которые являются основными причинами смерти среди пациентов с МС [201]. Метод оценки сердечно-лодыжечного сосудистого индекса САVI был разработан для более точного измерения жесткости, поскольку он обеспечивает "независимую от давления" оценку

эластичности артерий в момент измерения, что позволяет лучше оценить эффективность проводимого лечения [5]. В данном исследовании не выявлено существенной динамики показателей артериальной жесткости в группе ИГГТ. В то же время после курса ИГГТ значения RСАVI и LСАVI были достоверно ниже, чем в контрольной группе, а сдвиги показателей до и после курса ИГГТ также достоверно отличались от группы контроля, что отражает положительную динамику состояния и эластичности артерий. Известно, что снижение артериальной жесткости уменьшает постнагрузку на сердце и нормализует диастолическую функцию левого желудочка [202]. Наблюдаемая динамика сдвигов RСАVI и LСАVI сопровождалась достоверными различиями в уровнях NT-проBNP, что может отражать уменьшение растяжения миокарда от объемной перегрузки [203]. Значения этого маркера в группе ИГГТ после курса гипоксических тренировок были значительно ниже, чем в контрольной группе.

Проведенное нами исследование является первым, в котором оценивалась динамика печеночных характеристик: степени фиброза печени и выраженности гепатостеатоза у пациентов с МС, прошедших курс гипоксического кондиционирования. Достоверного снижения степени фиброза в группе ИГГТ по сравнению с исходными данными выявлено не было, однако было отмечено значительное снижение степени стеатоза. Помимо этого, в постинтервенционном периоде эти показатели были значимо ниже по сравнению с показателями контрольной группы. Сдвиги в показателях фиброза и стеатоза были существенно более выражены у пациентов с МС после курса ИГГТ.

Печеночная ткань является важной мишенью в диагностике и лечении, поскольку ее функции влияют на патогенез и тяжесть течения МС, а обострение МС, в свою очередь, способствует прогрессированию НАЖБП. Неалкогольная жировая болезнь печени индуцируется висцеральным ожирением и стеатозом, которые в сочетании с инсулинорезистентностью приводят к избытку свободных жирных кислот в печени, жировой дистрофии гепатоцитов, развитию окислительного стресса с формированием воспалительного ответа и стеатогепатита [204]. В значительной степени это связано с дисфункцией

митохондрий, когда микросомальное окисление липидов в системе цитохромов приводит к генерации реактивных форм кислорода и повышенной продукции провоспалительных цитокинов, что запускает воспалительные изменения и апоптоз гепатоцитов вследствие цитотоксического воздействия факторов некроза опухоли-альфа (англ. Tumor necrosis factor – TNF-alpha) [13,21].

Наблюдаемые эффекты гипоксического кондиционирования на эластичность печеночной ткани и функциональный статус открывают новые перспективы лечения НАЖБП. На улучшение функционального состояния печени указывало снижение активности печеночных ферментов (АСТ и АЛТ), а также значительное снижение исходно повышенных значений ОХ и ЛПНП в группе ИГГТ после короткого курса воздействия. В то же время, положительная динамика значений высокочувствительного СРБ свидетельствует об уменьшении хронического воспаления под воздействием ИГГТ.

В исследовании не удалось выявить значительного влияния ИГГТ на антропометрические показатели у пациентов с МС, что, вероятно, связано с ограниченной (3 недели) продолжительностью курса. В клинических исследованиях С.Lizamore и др., N. Muangritdech и др. и X.Du и др. с использованием тренировок с физической нагрузкой совместно с интервальными гипоксическими тренировками у пациентов с избыточным весом, гипертонией и МС минимальный период, необходимый для снижения массы тела и жировой массы, составил 6-8 недель [30, 198, 205]. Тем не менее, при сравнении сдвигов антропометрических показателей были отмечены некоторые достоверные различия, а именно снижение массы тела, окружностей талии и бедер в группе ИГГТ при практически полном отсутствии изменений в контрольной группе.

Подобные сдвиги в значениях массы тела, массы жировой ткани и окружности талии были отмечены в ряде обзоров при использовании различных протоколов гипоксического кондиционирования [23,181]. Данные изменения, которым способствуют прерывистые гипоксические тренировки, в основном связаны с уменьшением потребления энергии/подавлением аппетита и увеличением энергозатрат и окисления липидов [172, 206].

Тем не менее, в большинстве подобных исследований использовались активные/интервальные тренировки в гипоксической среде, и полученные результаты были противоречивыми [207, 208, 209].

В отличие от вышеуказанных исследований, мы наблюдали положительные эффекты после применения интервального, индивидуально дозированного, пассивного гипоксического воздействия, чередующегося с гипероксическими периодами, у пациентов с МС без каких-либо физических упражнений или изменения рациона питания.

Улучшение степени ожирения, отмеченное в исследовании, сопровождалось умеренной коррекцией компонентов метаболического синдрома, а именно снижением параметров липидного профиля и ферментов печени, как указано выше. Схожие результаты были опубликованы и в работе Глазачева и соавт. [33], в неконтролируемом исследовании которых отмечалось снижение уровня общего холестерина, ЛПНП и глюкозы после пятнадцатинедельного курса ИГГТ у пациентов с МС. Доклинические данные и данные, полученные от здоровых добровольцев, также указывают на потенциальное благотворное влияние умеренного гипоксического воздействия на уровень глюкозы и холестерина в крови, а также активность митохондриальных ферментов, гликолиз и окисление жирных кислот [30, 210, 211].

Важно отметить, что выявленные эффекты ИГГТ у пациентов с МС носят системный и взаимосвязанный характер, что отражено в результатах корреляционного анализа сдвигов до и после лечения по основным показателям улучшения сердечно-сосудистого статуса, функционального состояния печени и метаболического профиля. Такие корреляции полностью отсутствовали в контрольной группе. В ряде исследований убедительно показано, что эффективность ИГТ или ИГГТ не ограничивается только интенсивностью и продолжительностью гипоксического воздействия, поскольку не менее важны периоды перехода от гипоксии к реоксигенации или от нормоксии к гипероксии и наоборот [212, 213]. Влияние гипоксии на клеточном уровне активирует сигнальный каскад гипоксия-индуцибельного фактора-альфа (HIF-1 α), который

запускает индукцию множества генов синтеза белка, ответственных за неспецифический адаптивный ответ и горметическую реакцию [214]. Однако процесс реоксигенации сопровождается умеренной генерацией АФК, которые в физиологических концентрациях являются сигнальными молекулами, индуцирующими ряд транскрипционных факторов, таких как транскрипционный ядерный фактор каппа-В (англ. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells nuclear factor κB – NF-κB), ядерный фактор эритроидного происхождения 2-подобный 2 (англ. nuclear factor erythroid 2-related factor 2 – Nrf2), активирующий протеин-1 (англ. Activating protein – AP-1) и фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа (англ. hypoxia-induced factor-1alpha – HIF-1α, активирующих экспрессию многочисленных защитных молекул: антиоксидантов, репарационных ферментов, железорегулирующих белков и др. Было показано, что прерывистая гипоксическая стимуляция, в отличие от непрерывной гипоксической стимуляции той же продолжительности, вызывает значительные гемодинамические и метаболические изменения как у здоровых пожилых людей, так и у пациентов с различными заболеваниями [32, 215]. Интересно, что интервальная гипероксия также вызывает активацию фактора, индуцируемого гипоксией 1-альфа, с последующим каскадом адаптивных реакций, включая продукцию факторов роста, ангиогенез, пролиферацию и миграцию стволовых клеток, гликолитическую активность, биогенез митохондрий и т.д. [213]. Сочетание гипоксических стимулов и гипероксических периодов в одной процедуре имеет хорошее физиологическое обоснование в гипотезе «гипоксически-гипероксического парадокса» [191], который получило свое название в связи с тем, что обратный переход от умеренной гипероксии к нормоксии воспринимается клетками как дефицит кислорода ("относительная гипоксия") [213]. Недавние исследования показали, что замена нормоксических интервалов на гипероксические (30-35% O₂) во время интервального гипоксического кондиционирования усиливает АФК-индуцированные защитные эффекты без использования более выраженных уровней гипоксии [179]. Было показано, что применение ИГГТ улучшает кардиореспираторную функцию у пожилых коморбидных кардиологических

амбулаторных больных [174], лучше переносится пациентами с преддиабетом, позволяет проводить более интенсивные процедуры с увеличенным временем гипоксического воздействия по сравнению с гипоксически-нормоксическим режимом [212] и имеет основания для нейропротективного применения у пожилых людей [216]. В то же время процедуры ИГГТ у здоровых добровольцев не сопровождаются чрезмерной продукцией АФК по сравнению с аналогичными процедурами, где гипероксическое воздействие заменено нормоксическим [198].

Механизмы митохондриальной адаптации при ИГГТ, которые, активно обсуждаются в последнее время, заслуживают особого внимания. Митохондриальная дисфункция играет важную роль на ранних стадиях атеросклеротических изменений, включая окислительный стресс, хроническое воспаление и внутриклеточное накопление липидов в различных клетках и тканях (макрофагах, гладких миоцитах, эндотелиоцитах и т.д.), в связи с чем рассматриваются предполагаемые механизмы направленной антиоксидантной и генной коррекции митохондриальных процессов для лечения дислипидемии и атеросклероза [11]. В этом отношении преимущества ИГГТ могут включать снижение окислительного фосфорилирования и связанную с ним активацию гликолиза во время гипоксической фазы с последующим быстрым увеличением эффективности производства энергии в гипероксический период, что синергетически улучшает антиоксидантную и противовоспалительную защиту, митохондриальную протекцию и редокс-сигнализацию [216].

Выявленные изменения по снижению показателей биомаркеров хронического воспаления также являются потенциально значимыми. Отмечены значительные межгрупповые различия в значениях галектина-3 и трансформирующего фактора роста-бета1 (TGF-beta1) после курса ИГГТ. Эти молекулы считаются профибротическими, провоспалительными и, рассматриваются в качестве маркеров фиброза сердца и печени [75]. Поэтому их снижение может отражать уменьшение хронического системного воспаления, характерного для пациентов с МС [217].

Нельзя игнорировать значительное снижение NT-proBNP ($p < 0,0001$) в группе ИГГТ в отличие от группы плацебо, где такой тенденция не отмечалось. Прогормон мозгового натрийуретического пептида типа В (англ. NT-proBNP), образующийся в левом желудочке, играет важную роль в ранней диагностике сердечной недостаточности. Снижение значения NT-proBNP можно рассматривать как признак улучшения функции сердечно-сосудистой системы. Это подтверждается данными Muangritdech и др. [199], указывающими на нормализацию артериального давления и улучшение эндотелиальной функции и уровня оксида азота у пациентов с гипертонией после шестинедельного курса пассивных гипоксически-нормоксических тренировок, а также подкрепляется данными, представленными в недавнем системном обзоре, подтверждающем антигипертензивный эффект ИГТ/ИГГТ [198].

Полученные доказательства подтверждают идею об эффективности ИГГТ в комплексном лечении пациентов с диагнозом МС. Прерывистая гипоксия и ИГГТ потенциально могут влиять на развитие и прогрессирование МС и сопутствующих ССЗ. В исследованиях на животных и людях ИГГТ улучшала факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), увеличивала мозговой кровоток и выработку эндотелиального оксида азота, одновременно снижая уровень окислительного стресса [179].

Тренировки в режиме прерывистой гипоксии-гипероксии могут рассматриваться как более эффективный вариант гипоксической терапии, чем тренировки в режиме интервальной гипоксии-нормоксии. В исследовании Сазонтовой и др. [179] на крысах было продемонстрировано, что в отличие от ИГТ, ИГГТ повышает толерантность к физической нагрузке, снижая интенсивность воздействия сердечно-сосудистых факторов риска, таких как артериальная гипертензия, уровень атерогенных липидов, стенокардия, избыточный вес и психологический стресс.

Повышение устойчивости к общим повреждающим факторам, позволяет рассматривать гипоксические экспозиции как горметический подход [208], что происходит в результате генерации активных форм кислорода, в следствие

реоксигенации или мягкой гипероксигенации, которая при применении контролируемого персонализированного режима дозирования (интенсивность и продолжительность воздействия) запускает каскады редокс-сигнализации, инициирующие адаптацию к окислительному стрессу [179]. Таким образом, АФК-сигнализация в гипероксической фазе облегчает гипоксический стимул в каждой терапевтическом цикле, что способствует повышению эффективности кондиционирования.

Безопасность и эффективность ИГГТ, показанные в исследовании, подтверждаются в обзоре Глазачева и соавт. [198], включая успешное клиническое применение пассивного воздействия гипоксически-гипероксических тренировок в реабилитации пожилых пациентов с деменцией и другими нейродегенеративными заболеваниями [178, 196, 216].

Результаты исследования показали, что пятнадцатидневный курс гипоксических экспозиций в режиме ИГГТ на фоне оптимального медикаментозного лечения приводит к более выраженному регрессу не только значений известных компонентов МС, таких как липидный профиль, артериальное давление и улучшение фиброзного индекса печени, но также потенциально может оказывать благоприятное воздействие на новый маркер сердечно-сосудистого поражения – ТМАО у пациентов с метаболическим синдромом.

Триметиламиноксид, который относится к классу аминоксидов, известен как продукт метаболизма кишечного микробиома. Многие исследования установили связь между метаболизмом определенных микробов и развитием сердечно-сосудистых заболеваний. Еще в 1988 году Saikku и др. отметили более высокие титры антител к *S. pneumoniae* у пациентов, перенесших острое атеросклеротическое событие (ИМ) [218]. Позднее, в большом когортном исследовании пациентов с ишемической болезнью сердца было выявлено несколько метаболитов, значительно повышающих сердечно-сосудистый риск, одним из которых являлся триметиламиноксид [94].

Неблагоприятное воздействие ТМАО обусловлено несколькими механизмами действия. Триметиламиноксид способствует раннему развитию

атеросклеротических изменений, ускоряя активацию и дисфункцию эндотелия, включая снижение самообновления эндотелия и увеличение адгезии моноцитов через активацию протеинкиназы-С транскрипционного ядерного фактора каппа-В (англ. PKC/NF-κB) молекулы адгезии сосудистых клеток-1 (англ. Vascular cell adhesion molecule-1–VCAM-1) [219].

Проатерогенному эффекту ТМАО также способствует его негативное влияние на транспорт холестерина. Триметиламиноксид ингибирует ключевой фермент синтеза желчных кислот – 7-α-гидроксилазу, тем самым снижая образование желчных кислот из холестерина [220]. Другая точка приложения ТМАО – кишечник и сами энтероциты, где триметиламин (ТМА), влияя на экспрессию С1-подобного белка Ньюмана-Пика, АТФ-связанных кассетных транспортеров класса G1, G5/G8, ингибирует транспорт холестерина в просвет кишечника и способствует повышению его концентрации в крови [221]. Таким образом, уровень ТМАО оказывает существенное влияние на прогрессирование атеросклероза и находится в тесном взаимодействии с активностью кишечной флоры.

Дисбиоз, развивающийся при несбалансированном питании с избыточным потреблением высококалорийных углеводов, способствует развитию окислительного стресса через усиление экспрессии провоспалительных цитокинов. Это приводит к окислению ЛПНП, влияя на выработку оксида азота и эндотелина-1 [98]. В то же время воспаление и окислительный стресс играют важную роль в патогенезе "печеночного компонента" МС – НАЖБП [222]. Одним из механизмов участия несбалансированной микробиоты кишечника в патогенезе и прогрессировании НАЖБП является повышение проницаемости кишечной стенки, развитие ишемического некроза мезентериальных эпителиальных клеток и индукция развития фиброза печени [15, 223].

При прогрессировании НАЖБП до неалкогольного стеатогепатита также наблюдаются изменения в микробиоме кишечника в виде чрезмерного размножения кишечной микрофлоры, что приводит к гиперпродукции активных форм кислорода и повышению риска развития рака печени [224].

Учитывая роль ТМАО в прогрессировании кардиометаболических нарушений, актуальной задачей является поиск различных методов подавления продукции ТМАО, одним из которых является антибиотикотерапия, однако достаточная доказательная база для данного варианта терапии еще не сформирована [218].

Обращает на себя внимание факт различного качественного и структурного соотношения кишечной микробиоты при различных кислородных режимах [224]. Так, отмечено увеличение численности *Prevotella* spp. при длительной системной или локальной гипоксии, что способствует дисфункции и воспалению кишечника [225].

С другой стороны, умеренные гипоксические стимулы могут активировать различные транскрипционные пути через элемент ответа на гипоксию (hypoxia response element, HRE) с помощью активации фактора, индуцируемого гипоксией 1-альфа, обеспечивая выработку защитных белков с антиоксидантной активностью, индуцибельных синтаз оксида азота, транспортеров глюкозы, гликолитических ферментов, отдельных факторов роста и т.д. [226].

На основании полученных в данной работе результатов и описанных известных эффектов гипоксического кондиционирования показано, что применение курса ИГГТ оказывает системное оптимизирующее воздействие на различные метаболические и молекулярные механизмы, участвующие в патогенезе МС. Несмотря на отсутствие значимого снижения показателей ТМАО, можно предположить, что нормализация липидного обмена с уменьшением содержания общего холестерина и липопротеинов низкой плотности, снижение значений высокочувствительного С-реактивного белка, уменьшение показателей стеатоза и фиброза печени также частично связаны с улучшением состояния кишечного барьера и гепатобилиарного функционирования. Это утверждение соответствует положениям, изложенным в работе Серебровской и соавт. [178,212], где показано, что применение ИГГТ или курса ИГГТ снижает инсулинорезистентность, нормализует углеводный обмен у больных с преддиабетом, снижает уровень циркулирующих провоспалительных молекул у пациентов с болезнью

Альцгеймера. Подтверждением является также работа Timon и др., которые отметили положительное влияние 24-недельного гипоксического воздействия на маркер воспаления – СРБ у пожилых людей, страдающих системным хроническим воспалением [227].

Возможное участие ТМАО в патогенезе МС и НАЖБП косвенно подтверждается данными о динамике ТМАО и кардиометаболических показателей при трехнедельном курсе ИГГТ у пациентов с исходно повышенными значениями этого метаболита (> 5 мкМ\л) [228]. В ходе курса ИГГТ у них значительно снизились показатели ТМАО, однако степень снижения общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и показателя стеатоза печени была значительно менее выраженной, чем в группе пациентов с исходно нормальными значениями ТМАО, что может свидетельствовать о более значимых изменениях в липидном обмене и печеночной дисфункции и необходимости более длительных курсов ИГГТ для достижения необходимого эффекта в этой группе пациентов.

Чтобы понять положительную динамику показателей печеночного стеатоза и фиброза, следует учитывать тот факт, что гипоксическое кондиционирование, как считается, благоприятно влияет на гладкие мышцы не только кровеносных сосудов, но и других органов, включая мочевой пузырь и желудочно-кишечный тракт, посредством различных путей, включающих гемоксигеназу-1, оксид азота, факторы, индуцируемые гипоксией, факторы роста эндотелия сосудов, АТФ-чувствительных K^+ каналов, простагландинов, брадикинина, различных протеинкиназ и АФК [212], нормализуя дренажную, детоксикационную функцию печени [227] и барьерные свойства кишечной стенки. Последнее важно, учитывая доказанный прямой кардиотоксический эффект молекул микробного происхождения (липополисахаридов, пептидогликанов и ТМАО), которые, взаимодействуя с рецепторами кардиомиоцитов и клеток микроокружения, могут вызывать развитие ремоделирования и дисфункции миокарда, провоцируя прогрессирование сердечной недостаточности. В данном исследовании, с другой стороны, показано снижение постнагрузки и NT-proBNP в ходе курса лечения ИГГТ. Более того, связанное с гипоксией кондиционирование молекул

энергетического гомеостаза, например – аденозина, активация системной противовоспалительной сигнализации, связанных со снижением уровней СЗ, СРБ и МСР-1, и увеличение количества антиоксидантных молекул, таких как супероксиддисмутаза и глутатиона [212], являются потенциальными факторами, способствующими сердечно-сосудистым и метаболическим благоприятным изменениям, связанным с кондиционированием гипоксией.

Ограничением представленной научно-исследовательской работы являлся небольшой размер выборки, что не позволяет сделать достоверные выводы в отношении редких, но важных эффектов ИГГТ на такие параметры, как изменения кишечного микробиома и его метаболитов. Для получения более надежных результатов необходимо проведение более крупного исследования, с не отличающимися исходными параметрами МС. Во-вторых, во время наблюдения не проводился тщательный мониторинг режима питания и физической активности пациентов, что могло частично повлиять как на динамику ТМАО, так и на эффективность гипоксического кондиционирования. В-третьих, значения ТМАО выше референсного уровня были обнаружены на исходном уровне лишь у небольшой части пациентов, что могло повлиять на результаты эксперимента.

Наконец, исследование было ограничено обследованием до и после трехнедельного вмешательства. Более длительный период наблюдения пациентов мог бы выявить период сохранения наблюдаемых эффектов ИГГТ.

ВЫВОДЫ

1. Трехнедельных курс интервальных гипоксии-гипероксических тренировок (ИГГТ), состоящий из 15 тренировок, является безопасным и эффективным в качестве метода коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний: избыточной массы тела или ожирения, характеризующееся уменьшением окружности талии ($\Delta -5,2 \pm 2,4$ см), бедер ($\Delta -3,8 \pm 1,7$ см), снижением веса ($\Delta -1,0 \pm 21,0$ кг) и ИМТ ($\Delta -0,9 \pm 0,5$ кг/м²), $p < 0,001$, уровня систолического ($\Delta -17,6 \pm 17,4$ мм рт.ст.) и диастолического ($\Delta -8,4 \pm 8,3$ мм рт. ст) артериального давления, $p < 0,001$, лодыжечно-плечевого индекса ($\Delta -0,01 \pm 0,07$ для ЛПИ справа, $p=0,023$; $\Delta -0,03 \pm 0,08$ для ЛПИ слева, $p=0,090$), липидного профиля (уровень общего холестерина ($\Delta -0,8 \pm 0,8$ ммоль/л), ЛПНП ($\Delta -0,8 \pm 0,7$ ммоль/л), триглицеридов ($\Delta -0,3 \pm 0,4$ ммоль/л), $p < 0,001$);
2. Трехнедельных курс ИГГТ, состоящий из 15 тренировок, является безопасным и эффективным в качестве метода коррекции показателей артериальной жесткости, оцененной по индексу САVI (RCAVI ($\Delta -0,5 \pm 0,3$) и LCAVI ($\Delta -0,5 \pm 0,4$), $p < 0,001$) и эластичности печеночной ткани (снижение индексов жесткости ($\Delta -6,4 \pm 12,6$) и стадий фиброза ($\Delta -1,0 \pm 1,0$) печени, $p < 0,001$);
3. Трехнедельных курс ИГГТ, состоящий из 15 тренировок, является безопасным и эффективным в качестве метода коррекции маркеров воспаления (CRP-hs ($3,608 \pm 3,441$ vs. $2,237 \pm 1,527$ мг/л, $p < 0,015$), Hsp70 ($0,963 \pm 0,316$ vs. $0,865 \pm 0,334$ нг/мл, $p < 0,006$) и NT-proBNP ($27,5 \pm 45,1$ vs. $20,4 \pm 34,2$ пмоль/л, $\Delta -7,1 \pm 13,6$ $p < 0,001$) у пациентов с МС;
4. Трехнедельных курс интервальных гипоксически-гипероксических тренировок, состоящий из 15 процедур, является безопасным и эффективным и может рассматриваться в качестве метода коррекции уровня нового маркера сердечно-сосудистого риска – триметиламинооксида ($10,25 [9,25; 11,54]$ vs. $2,81 [2,48; 4,78]$ $p < 0,001$) у пациентов с повышенными значениями ТМАО (>5 ммоль/л);
5. Корреляционная взаимосвязь между показателями артериальной жесткости LCAVI, RCAVI и эластичностью печеночной ткани не выявлена.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- Трехнедельных курс интервальных гипоксически-гипероксических тренировок, состоящий из 15 процедур может быть рекомендован в качестве дополнительного метода коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний: избыточной масса тела или ожирения, уровня систолического артериального давления, частоты сердечных сокращений, лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), липидного профиля (уровень общего холестерина, ЛПНП, триглицериды);
- Трехнедельных курс интервальных гипоксически-гипероксических тренировок, состоящий из 15 процедур, может быть рекомендован в качестве дополнительного метода коррекции показателей артериальной жесткости, оцененной по САVI и эластичности печеночной ткани;

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЖ – артериальная жесткость

АСТ – аспаратаминотрасфераза

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АФК – активные формы кислорода

ИГГТ – интервальные гипоксически-гипероксические тренировки

ИМ – инфаркт миокарда

ИР – инсулинорезистентность

КИМ – комплекс интима-медиа сонных артерий

кфСРПВ – каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны

ЛПС – липополисахарид

МС – метаболический синдром

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

НАСГ – неалкогольный стеатогепатит

НЖК – насыщенные жирные кислоты

ПГВ – пассивное гипоксическое воздействие

РААС ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РФК – реактивные формы кислорода

СД2 – сахарный диабет 2 типа

СН – сердечной недостаточности

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

СРБ-вч – высокочувствительный С-реактивный белок

СРПВ – скорость распространения пульсовой волны

ТМАО – триметиламиноксид

ТМА – триметиламин

ФМОЗ – флаavin-монооксигеназа-3

ФР – фактор риска

АВІ (англ. ankle-brachial index) – лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ)

AP-1 (англ. activating protein-1) – активирующий протеин-1

BMI (англ. body mass index) – индекс массы тела

BNP – натрийуретический пептид В-типа

CAVI (англ. cardio-ankle vascular index) – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс

CAPTM (англ. controlled attenuation parameter) – контролируемый параметр затухания

CRP-hs (англ. high-sensitivity C-reactive protein) – высокочувствительный С-реактивный белок

Galectin-3 – Галектин-3

HIF-1 α (англ. hypoxia-induced factor 1-alpha) – фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа

H-FABP (анг. heart-type fatty acid binding protein) – белки, связывающие жирные кислоты сердечного типа

HDL-Ch (анг. high-density lipoprotein-cholesterol) – холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП)

НС (hip circumference) – окружность бедер

HRE (англ. Hypoxia response element) – элемент ответа на гипоксию

HSP70-hs (high-sensitivity heat shock proteins 70) – высокочувствительные белки теплового шока-70

IL-6 (англ. Interleukin-6) – интерлейкин-6 (ИЛ-6)

LS (анг. liver stiffness) – жесткость печени

Lfibr (анг. liver fibrosis) – фиброз печени

LDL-Ch (англ. low density lipoprotein-cholesterol) – холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-Х)

META VIR (англ. – meta-analysis of histological data in viral hepatitis) – мета-анализ гистологических данных при вирусных гепатитах

NOS2 (англ. nitric oxide synthase 2) – синтаза оксида азота 2

NT-proBNP (N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide) – N-концевой прогормон мозгового натрийуретического пептида

NF- κ B (англ. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells nuclear factor κ B) – ядерный фактор каппа-лайт-цепь-энхансер активированных В-клеток

Nrf2 (англ. nuclear factor erythroid 2-related factor 2) – ядерный фактор эритроидного происхождения 2-подобный 2

NPR-A и NPR-C (англ. natriuretic peptide receptor-A и natriuretic peptide receptor-C) – функционально активные натрийуретические пептиды – А и С

PAI-1 (англ. plasminogen activator inhibitor-1) – ингибитор активатора плазминогена-1

PKC/NF- κ B (англ. nuclear factor- κ B activation protein kinase C) – протеинкиназа-С транскрипционного ядерного фактора каппа-В

RPLC (англ. – reversed phase liquid chromatography) – жидкостная хроматография с обращенной фазой

Psi [единица измерения] – фунт-сила на квадратный дюйм

TCh (англ. total cholesterol) – общий холестерин (ОХ)

TGF- β 1 (англ. transforming growth factor beta-1) – трансформирующий фактор роста бета-1

TLRs – (англ. toll-like receptors) – толл-подобные рецепторы

TNF- α (англ. tumour necrosis factor- α) – фактор некроза опухоли-альфа

VSMCs – (англ. vascular smooth muscle cells) – клетки гладких мышц сосудов

VCAM-1 – (англ. vascular cell adhesion molecule-1) – молекула адгезии сосудистых клеток-1

WC (англ. waist circumference) – окружность талии

XL (англ. extra large) – очень большой

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сизиков, А. В. Книга Премудрости Иисуса Сына Сирахова в Изборнике 1076 г. и полных списках / А. В. Сизиков // *Fons sapientiae verbum dei*: сборник научных статей в честь 80-летия профессора Анатолия Алексеевича Алексеева / Институт лингвистических исследований РАН, Научный совет РАН по классической филологии, сравнительному изучению языков и литератур. – Санкт-Петербург: Институт лингвистических исследований РАН, 2022. – С. 127-140.

2. Седги, А. М. О назначении халифа в 30-м аяте суры Аль-Бакара (Корова) с точки зрения четырех современных толкователей // А.М. Седги, Х.Х. Альдин, А. Муса // *Вестник Челябинского государственного университета*. – 2020. – №. 9 (443). – С. 26-36. DOI: 10.47475/10.47475/1994-2796-2020-11005.

3. The association between healthy lifestyle score and risk of metabolic syndrome in Iranian adults: a cross-sectional study / M. Vajdi, A. Karimi, M.A. Farhangi, A.M. Ardekani // *BMC Endocrine Disorders*. – 2023. – Vol. 23. – № 1. – P. 16. DOI: 10.1186/s12902-023-01270-0.

4. McCracken, E. Pathophysiology of the metabolic syndrome / E. McCracken, M. Monaghan, S. Sreenivasan // *Clinics in dermatology*. – 2018. – Vol. 36. – № 1. – P. 14-20. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.004.

5. Healthy lifestyle and incidence of metabolic syndrome in the SUN cohort / M Garralda-Del-Villar, S Carlos-Chillerón, J Diaz-Gutierrez [et al] // *Nutrients*. – 2018. – Vol. 11. – № 1. – P. 65. DOI: 10.3390/nu11010065.

6. The interaction between dietary inflammatory index and 6 P21 rs2010963 gene variants in metabolic syndrome / M. Abbasalizad Farhangi, M. Vajdi, L. Nikniaz, Z. Nikniaz // *Eating and Weight Disorders*. – 2020. – Vol. 25. – № 4. – P. 1049-1060. DOI: 10.1007/s40519-019-00729-1.

7. Lifestyle genetics-based reports in the treatment of obesity / A. Gasmi, S. Piscopo, P. K. Mujawdiya [et al.] // *Archives of Razi Institute*. – 2021. – Vol. 76. – № 4. – P. 707-719. DOI: 10.1007/s00253-021-11094-4.

8. Saklayen, M. G. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome / M. G. Saklayen // *Current Hypertension Reports*. – 2018. – Vol. 20. – № 2. – P. 12. DOI: 10.1007/s11906-018-0812-z.

9. World health organization: офиц. сайт. – URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения: 25.06.2021).

10. Heart disease and stroke statistics-2021 update: a report from the American Heart Association / S.S. Virani, A. Alonso, H.J. Aparicio [et al] // *Circulation*. – 2021. – Vol. 143. – № 8. – P. CIR0000000000000950. DOI: 10.1161/cir.0000000000000950.

11. Atherosclerosis as mitochondriopathy: Repositioning the disease to help finding new therapies / T. Shemiakova, E. Ivanova, W.K. Wu [et al] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2021. – Vol. 8. – P. 660473. DOI: 10.3389/fcvm.2021.660473.

12. Mayo clinic: офиц. сайт – <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/nonalcoholic-fatty-liver-disease/diagnosis-treatment/drc-20354573> (дата обращения: 25.06.2021).

13. Dietary and pharmacological treatment of nonalcoholic fatty liver disease / A. Jeznach-Steinhagen, J. Ostrowska, A. Czerwonogrodzka-Senczyna [et al.] // *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. – 2019. – Vol. 55. – № 5. – P. 166. DOI: 10.3390/medicina55050166.

14. Inflammatory immune system response to short term altitude exposure and recreational physical activity / A.Y. Hemati, M. Rahimi, B.S. Zilaei [et al] // *Int. J. Sport Stud*. – 2014. – Vol. 4. – P. 1383-1387. DOI: 10.13140/RG.2.1.5072.8807.

15. Katsiki, N. Non-alcoholic fatty liver disease and dyslipidemia: an update / N. Katsiki, D. P. Mikhailidis, C. S. Mantzoros // *Metabolism*. – 2016. – Vol. 65. – № 8. – P. 1109-1123. DOI: 10.1016/j.metabol.2016.05.003.

16. Кочетков, А. И. Триметиламиноксид и его возможная роль в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний / А. И. Кочетков, М. В. Клепикова, О. Д. Остроумова // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2021. – Т. 20. – № 6. – С. 56-65. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-3014.

17. Trimethylamine-N-oxide (TMAO) as novel potential biomarker of early predictors of metabolic syndrome / L. Barrea, G. Muscogiuri, D. Laudisio [et al.] // *Nutrients*. – 2018. – Vol. 10. – № 12. – P. 1971. DOI: 10.3390/nu10121971.

18. Бабенко, А. Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени – взаимосвязи с метаболическим синдромом / А. Ю. Бабенко, М. Ю. Лаевская // *РМЖ*. – 2018. – Т. 26. – № 1-1. – С. 34-40.

19. Grundy, S. M. Metabolic syndrome update / S. M. Grundy // *Trends in cardiovascular medicine*. – 2016. – Vol. 26. – № 4. – P. 364-373. DOI: 10.1016/j.tcm.2015.10.004.

20. The effect of exercise training on clinical outcomes in patients with the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis / C. Ostman, N. A. Smart, D. Morcos [et al.] // *Cardiovascular Diabetology*. – 2017. – Vol. 16, № 1. – P. 1-11. DOI: 10.1186/s12933-017-0590-y.

21. Samson, S. L. Metabolic syndrome / S. L. Samson, A. J. Garber // *Endocrinology and Metabolism Clinics*. – 2014. – Vol. 43. – № 1. – P. 1-23. DOI: 10.1016/j.ecl.2013.09.009.

22. Hypoxic and hyperoxic breathing as a complement to low-intensity physical exercise programs: A proof-of-principle study / C. Balestra, K. Lambrechts, S. Mrakic-Sposta [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2021. – Vol. 22. – № 17. – P. 9600. DOI: 10.3390/ijms22179600.

23. Usefulness of combining intermittent hypoxia and physical exercise in the treatment of obesity / A. Urdampilleta, M. P. Portillo, P. González-Muniesa, J. A. Martínez // *Journal of Physiology and Biochemistry*. – 2012. – Vol. 68. – № 2. – P. 289-304. DOI: 10.1007/s13105-011-0115-1.

24. Montero, D. Effects of Exercise Training in Hypoxia Versus Normoxia on Vascular Health / D. Montero, C. Lundby // *Sports Medicine*. – 2016. – Vol. 46. – № 11. – P. 1725-1736. DOI: 10.1007/s40279-016-0570-5.

25. The use of artificial hypoxia in endurance training in patients after myocardial infarction / A. Nowak-Lis, Z. Nowak, A. Konarska [et al.] // *International Journal of*

Environmental Research and Public Health. – 2021. – Vol. 18. – № 4. – P. 1-11. DOI: 10.3390/ijerph18041633.

26. De Groote, E. Is physical exercise in hypoxia an interesting strategy to prevent the development of type 2 diabetes? A narrative review / E. De Groote, L. Deldicque // Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity. – 2021. – P. 3603-3616. DOI: 10.2147/DMSO.S322249.

27. Shin, S. Influences of Short-term Normobaric Hypoxic Training on Metabolic Syndrome-related Markers in Overweight and Normal-Weight Men Normobaric Hypoxic Training on Metabolic Syndrome / S. Shin, T. Matsuoka, W. Y. So // Journal of Men's Health. – 2018. – Vol. 14. – № 1. – P. 44-52. DOI: 10.22347/1875-6859.14.1.5.

28. Brinkmann, C. Exercise during short- term exposure to hypoxia or hyperoxia- novel treatment strategies for type 2 diabetic patients?! / C. Brinkmann, W. Bloch, K. Brixius // Scandinavian journal of medicine & science in sports. – 2018. – Vol. 28. – № 2. – P. 549-564. DOI: 10.1111/sms.12937.

29. Van Hulst, V. The impact of hypoxia exposure on glucose homeostasis in metabolically compromised humans: A systematic review / V. Van Hulst, R. L. J. Van Meijel, G. H. Goossens // Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders. – 2021. – Vol. 22. – № 2. – P. 471-483. DOI: 10.1007/s11154-021-09654-0.

30. Lizamore, C. A. The Use of Simulated Altitude Techniques for Beneficial Cardiovascular Health Outcomes in Nonathletic, Sedentary, and Clinical Populations: A Literature Review / C. A. Lizamore, M. J. Hamlin // High Altitude Medicine and Biology. – 2017. – Vol. 18. – № 4. – P. 305-321. DOI: 10.1089/ham.2017.0050.

31. Effects of intermittent hypoxia training on leukocyte pyruvate dehydrogenase kinase 1 (PDK-1) mRNA expression and blood insulin level in prediabetes patients / T. V. Serebrovska, A. G. Portnychenko, V. I. Portnichenko [et al.] // European Journal of Applied Physiology. – 2019. – Vol. 119. – № 3. – P. 813-823. DOI: 10.1007/s00421-019-04072-2.

32. Normobaric hypoxia conditioning reduces blood pressure and normalizes nitric oxide synthesis in patients with arterial hypertension / N. P. Lyamina, V. N. Senchiknin,

S. V. Lyamina [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2011. – Vol. 29. – № 11. – P. 2265-2272. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32834b5846.

33. Interval hipo-hyperoxyc training in treatment of metabolic syndrome / Glazachev, O.S., Zvenigorodskaya, L.A., Dudnik, E.N. [et al.] // *Klin Gastroenterol*. – 2010. – Vol. 7. – P. 51-56. DOI: 10.3390/biomedicines10030566.

34. The Effects of Intermittent Hypoxic–Hyperoxic Exposures on Lipid Profile and Inflammation in Patients With Metabolic Syndrome / A. A. Bestavashvili, O. S. Glazachev, I. Dhif [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2021. – Vol. 8. – P. 700826. DOI: 10.3389/fcvm.2021.700826.

35. Chazova, I. E. *Metabolic Syndrome* / I. E. Chazova, V. B. Mychka // *Moscow: Media Medica*. – 2008. – P. 318.

36. Mittal, S. *The metabolic syndrome in clinical practice* / S. Mittal // *Springer Science & Business Media*. – 2007. – Vol. 221. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-1-84628-911-8>.

37. *Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds* / Y. Rochlani, N.V. Pothineni, S. Kovelamudi, [et al] // *Therapeutic advances in cardiovascular disease*. – 2017. – Vol. 11. – № 8. – P. 215-225. DOI: 10.1177/1753944717711379.

38. Nilsson, P. M. *The metabolic syndrome—What is it and how should it be managed?* / P. M. Nilsson, J. Tuomilehto, L. Rydén // *European journal of preventive cardiology*. – 2019. – Vol. 26. – № 2 – P. 33-46. DOI: 10.1177/2047487319886404.

39. Kilyn, E. *Studien ueber das Hypertonie-Hyperglykemie-Hyperurikemie Syndrome* / E. Kilyn // *Zentralblatt fur Innere Medizin*. – 1923. – Vol. 44. – P. 105-127.

40. Vague, J. *Sexual differentiation. A factor affecting the forms of obesity* / J. Vague // *Presse Medicale*. – 1947. – Vol. 30. P. 39–40.

41. Avogaro, P. *Essential hyperlipidemia, obesity and diabetes* / P. Avogaro, G. Crepaldi // *Diabetologia*. – 1965. – Vol. 1. – P. 137.

42. Reaven, G. M. *Role of insulin resistance in human disease* / G. M. Reaven // *Diabetes*. – 1988. – Vol. 37. – № 12. – P. 1595-1607. DOI: 10.2337/diab.37.12.1595.

43. Alberti, K. G. M. M. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation / K. G. M. M. Alberti, P. Z. Zimmet // *Diabetic medicine*. – 1998. – Vol. 15. – № 7. – P. 539-553. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S.

44. Balkau, B. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) / B. Balkau // *Diabet. Med.* – 1999. – Vol. 16. – P. 442-443. DOI: 10.1046/j.1464-5491.1999.00059.x.

45. Cleeman, J. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) / J. Cleeman // *Jama*. – 2001. – Vol. 285. – № 19. – P. 2486-2497. DOI: 10.1001/jama.285.19.2486.

46. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome / D. Einhorn, G.M. Reaven, R.H. Cobin [et al] // *Endocrine Practice: Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. – 2003. – Vol. 9. – № 3. – P. 237-252. DOI: 10.4158/EP.9.S2.5.

47. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group et al. International Diabetes Federation/ The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome, 2005. Данные в формате PDF. URL: http://www.idf.org/webdata/docs/Metabolic_syndrome_def.pdf. (дата обращения: 25.06.2021).

48. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute/ K.G. Alberti, R.H. Eckel, S.M. Grundy [et al] // *American heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity*. – 2009. – Vol. 120. – P. 1640–1645. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.

49. Metabolic syndrome and cardiovascular diseases: Going beyond traditional risk factors / J. L. Silveira Rossi, S. M. Barbalho, R. Reverete De Araujo [et al.] //

Diabetes/Metabolism Research and Reviews. – 2021 Vol. 38. – № 3 P. e3502-e3502. DOI: 10.1002/dmrr.3502.

50. Para, I. Adipokines and arterial stiffness in obesity / I. Para, A. Albu, M. D. Porojan // Medicina (Kaunas, Lithuania). – 2021. – Vol. 57. – № 7 P. 653. DOI: 10.3390/medicina57070653.

51. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments / I. Para, A. Albu, M.D. Porojan. [et al] // The lancet. – 2011. – Vol. 378. – № 9793. – P. 804-814. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60813-1.

52. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation / World Health Organization, 2000. – P 1-253.

53. Bray, G.A. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation / G.A. Bray, K.K. Kim, J. Wilding // Obesity reviews. – 2017. – Vol. 18. – № 7. – P. 715-723. DOI: 10.1111/obr.12551.

54. Heymsfield, S. B. Mechanisms, pathophysiology, and management of obesity / S. B. Heymsfield, T. A. Wadden // New England Journal of Medicine. – 2017. – Vol. 376. – № 3. – P. 254-266. DOI: 10.1056/NEJMra1514009.

55. Singer-Englar, T. Obesity, diabetes, and the gut microbiome: an updated review / T. Singer-Englar, G. Barlow, R. Mathur // Expert Review of Gastroenterology and Hepatology. – 2019. – Vol. 13. – № 1. – P. 3-15. DOI: 10.1080/17474124.2019.1543023.

56. Kahn, C. R. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome / C. R. Kahn, G. Wang, K. Y. Lee // Journal of Clinical Investigation. – 2019. – Vol. 129. – № 10. – P. 3990-4000. DOI: 10.1172/JCI129187.

57. Interactions of hypertension, obesity, left ventricular hypertrophy, and heart failure / A. DaSilva-deAbreu, B.A. Alhafez, C.J. Lavie, [et al] // Current Opinion in Cardiology. – 2021. – Vol. 36. – № 4. – P. 453-460. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000868.

58. Poirier, P. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism / P. Poirier, T.D. Giles, G.A. Bray, //

Circulation. – 2006. – Vol. 113. – № 6. – P. 898-918. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.171016.

59. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study / C.S. Fox, J.M. Massaro, U. Hoffmann, [et al] // Circulation. – 2007. – Vol. 116. – № 1. – P. 39-48. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675355.

60. Fatty liver, abdominal visceral fat, and cardiometabolic risk factors: the Jackson Heart Study / J. Liu, C.S. Fox, D. Hickson [et al] // Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. – 2011. – Vol. 31. – № 11. – P. 2715-2722. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.234062.

61. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human / J. Wu, P. Boström, L.M. Sparks [et al] // Cell. – 2012. – Vol. 150. – № 2. – P. 366-376. DOI: 10.1016/j.cell.2012.05.016.

62. A Revisiting the adipocyte: A model for integration of cytokine signaling in the regulation of energy metabolism / A. Rodríguez, S. Ezquerro, L. Méndez-Giménez [et al.] // American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism. – 2015. – Vol. 309. – № 8. P. E691-E714. DOI: 10.1152/ajpendo.00297.2015.

63. Siegel-Axel, D. I. Perivascular adipose tissue: An unique fat compartment relevant for the cardiometabolic syndrome / D. I. Siegel-Axel, H. U. Häring // Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders. – 2016. – Vol. 17. – № 1. – P. 51-60. DOI: 10.1007/s11154-016-9346-3.

64. Impact of weight loss on inflammatory proteins and their association with the insulin resistance syndrome in morbidly obese patients / H.P. Kopp, C.W. Kopp, A. Festa, [et al] // Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. – 2003. – Vol. 23. – № 6. – P. 1042-1047. DOI: 10.1161/01.ATV.0000073313.16135.21.

65. Hotamisligil, G. S. Inflammation and metabolic disorders / G. S. Hotamisligil // Nature. – 2006. – Vol. 444. – № 7121. – P. 860-867. DOI: 10.1038/nature05485.

66. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue / S.P. Weisberg, D. McCann, M. Desai [et al] // The Journal of clinical investigation. – 2003. – Vol. 112. – № 12. – P. 1796-1808. DOI: 10.1172/JCI19246.

67. Kanemaki, T. Interleukin 1 β and interleukin 6, but not tumor necrosis factor α , inhibit insulin-stimulated glycogen synthesis in rat hepatocytes / T. Kanemaki, H. Kitade, M. Kaibori // *Hepatology*. – 1998. – Vol. 27. – № 5. – P. 1296-1303. DOI: 10.1002/hep.510270515.

68. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women / P.M. Ridker, C.H. Hennekens, J.E. Buring, [et al] // *New England journal of medicine*. – 2000. – Vol. 342. – № 12. – P. 836-843. DOI: 10.1056/nejm200003233421202.

69. Cytokine-induced alteration of platelet and hemostatic function / S.A. Burstein, J. Peng, P. Friese [et al] // *Stem cells*. – 1996. – Vol. 14. – № S1. – P. 154-162. DOI: 10.1002/stem.5530140720.

70. Interleukin-6 induces oxidative stress and endothelial dysfunction by overexpression of the angiotensin II type 1 receptor / S. Wassmann, M. Stumpf, K. Strehlow, [et al] // *Circulation research*. – 2004. – Vol. 94. – № 4. – P. 534-541. DOI: 10.1161/01.RES.0000115557.25127.8D.

71. Obese state leads to elevated levels of TGF- β and COX isoforms in platelets of Zucker rats / Ja. Raju, G. Bajaj, J. Chrusch, R. P. Bird // *Molecular and Cellular Biochemistry*. – 2006. – Vol. 284. – № 1. – P. 19-24. DOI: 10.1007/s11010-005-9008-3.

72. Growth differentiation factor 15 is positively associated with incidence of diabetes mellitus: the Malmö Diet and Cancer-Cardiovascular Cohort / X. Bao, K. Niu, Y. Borné [et al.] // *Diabetologia*. – 2019. – Vol. 62. – № 1. – P. 78-86. DOI: 10.1007/s00125-018-4751-7.

73. Коненков, В. И. Ангиогенез и васкулогенез при сахарном диабете: новые концепции патогенеза и лечения сосудистых осложнений / В. И. Коненков, В. В. Климонтов // *Сахарный диабет*. – 2012. – № 4. – С. 17-27. DOI: 10.14341/2072-0351-5533.

74. Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis / N.C. Henderson, A.C. Mackinnon, S.L. Farnworth, [et al] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2006. – Vol. 103. – № 13. – P. 5060-5065. DOI: 10.1073/pnas.0511167103.

75. Драпкина, О. М. Галектин-3-биомаркер фиброза у пациентов с метаболическим синдромом / О. М. Драпкина, Т. А. Деева // Российский кардиологический журнал. – 2015. – № 9 (125). – P. 96-102. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-09-96-102.

76. Galectin-3 in cardiovascular diseases / V. Blanda, U.M. Bracale, M.D. Di Taranto [et al] // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 21. – № 23. – P. 9232. DOI: 10.3390/ijms21239232.

77. Poredoš, P. Markers of preclinical atherosclerosis and their clinical relevance / P. Poredoš, M. K. Ježovnik // Vasa. – 2015. – Vol. 44. – № 4. – P. 247-256. DOI: 10.1024/0301-1526/a000439.

78. Inflammatory markers and extent and progression of early atherosclerosis: Meta-analysis of individual-participant-data from 20 prospective studies of the PROG-IMT collaboration / P. Willeit, S.G. Thompson, S. Agewall, [et al] // European journal of preventive cardiology. – 2016. – Vol. 23. – № 2. – P. 194-205. DOI: 10.1177/2047487314560664.

79. Soeki, T. Inflammatory biomarkers and atherosclerosis / T. Soeki, M. Sata // International Heart Journal. – 2016. – Vol. 57. – № 2. – P. 134-139. DOI: 10.1536/ihj.15-346.

80. Galectin-3 Is a Potential Mediator for Atherosclerosis / Z. Gao, L. Yang, Z. Liu [et al.] // Journal of Immunology Research. – 2020. – Vol. 2020. DOI: 10.1155/2020/5284728.

81. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction / U. C. Sharma, S. Pokharel, J. H. V. Berlo [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – № 19. – P. 3121-3128. DOI: 10.1161/01.CIR.0000147181.65298.4D.

82. Genetic and pharmacological inhibition of galectin-3 prevents cardiac remodeling by interfering with myocardial fibrogenesis / L. Yu, W.P.T. Ruifrok, M. Meissner, [et al] // Circulation: Heart Failure. – 2013. – Vol. 6. – № 1. – P. 107-117. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.971168.

83. N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline prevents cardiac remodeling and dysfunction induced by galectin-3, a mammalian adhesion/growth-regulatory lectin / Y.-H. Liu, M. D'Ambrosio, T.-D. Liao, [et al] // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. – 2009. – Vol. 296. – № 2. – P. H404-H412. DOI: 10.1152/ajpheart.00747.2008.

84. Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis / N.C. Henderson, A.C. Mackinnon, S.L. Farnworth, [et al] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2006. – Vol. 103. – №. 13. – P. 5060-5065. DOI: 10.1073/pnas.0511167103.

85. Kawai, T. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors / T. Kawai, S. Akira // *Nature immunology*. – 2010. – Vol. 11. – № 5. – P. 373-384. DOI: 10.1038/ni.1863.

86. Akira, S. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity / S. Akira, K. Takeda, T. Kaisho // *Nature immunology*. – 2001. – Vol. 2. – № 8. – P. 675-680. DOI: 10.1038/90609.

87. The influence of probiotic supplementation on gut permeability in patients with metabolic syndrome: an open label, randomized pilot study / B. Leber, N.J. Tripolt, D. Blattl [et al] // *European journal of clinical nutrition*. – 2012. – Vol. 66. – № 10. – P. 1110-1115. DOI: 10.1038/ejcn.2012.103.

88. Increased toll-like receptor activity in patients with metabolic syndrome / I. Jialal, B.A. Huet, H. Kaur [et al] // *Diabetes care*. – 2012. – Vol. 35. – № 4. – P. 900-904. DOI: 10.2337/dc11-2375.

89. Trimethylamine-N-oxide, a metabolite associated with atherosclerosis, exhibits complex genetic and dietary regulation / B.J. Bennett, T.Q. de Aguiar Vallim, Z. Wang [et al] // *Cell metabolism*. – 2013. – Vol. 17. – № 1. – P. 49-60. DOI: 10.1016/j.cmet.2012.12.011.

90. Dabke, K. The gut microbiome and metabolic syndrome / K. Dabke, S. Devkota, G. Hendrick // *Journal of Clinical Investigation*. – 2019. – Vol. 129. – № 10. – P. 4050-4057. DOI: 10.1172/JCI129194.

91. Associations of gut-flora-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide, betaine and choline with non-alcoholic fatty liver disease in adults / Y. Chen, Y. Liu, R. Zhou [et al] // *Scientific reports*. – 2016. – Vol. 6. – № 1. – P. 19076. DOI: 10.1038/srep19076.

92. Melzer, O. A. Nonalcoholic fatty liver disease / O. A. Melzer, M. Rothkopf, L. Ganjhu // *Metabolic Medicine and Surgery*. – CRC Press, 2014. – P. 115-132. DOI: 10.1201/b17616..

93. Ley, R. E. Obesity and the human microbiome / R. E. Ley // *Current opinion in gastroenterology*. – 2010. – Vol. 26. – № 1. – P. 5-11. DOI: 10.1097/MOG.0b013e3283333d751.

94. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease / Z. Wang, E. Klipfell, B.J. Bennett, [et al] // *Nature*. – 2011. – Vol. 472. – № 7341. – P. 57-63. DOI: 10.1038/nature09922.

95. Everard, A. Diabetes, obesity and gut microbiota / A. Everard, P. D. Cani // *Best practice & research Clinical gastroenterology*. – 2013. – Vol. 27. – № 1. – P. 73-83. DOI: 10.1016/j.bpg.2013.03.007.

96. Trimethylamine-N-oxide (TMAO) as novel potential biomarker of early predictors of metabolic syndrome / L. Barrea, G. Muscogiuri, D. Laudisio [et al.] // *Nutrients*. – 2018. – Vol. 10. – № 12. – P. 1971. – DOI 10.3390/nu10121971.

97. Intestinal microbiota-dependent phosphatidylcholine metabolites, diastolic dysfunction, and adverse clinical outcomes in chronic systolic heart failure / W.H.W. Tang, Z. Wang, K. Shrestha [et al] // *Journal of cardiac failure*. – 2015. – Vol. 21. – № 2. – P. 91-96. DOI: 10.1016/j.cardfail.2014.11.006.

98. Trimethylamine N-oxide in atherogenesis: impairing endothelial self-repair capacity and enhancing monocyte adhesion / G.H. Ma, B. Pan, Y. Chen [et al] // *Bioscience reports*. – 2017. – Vol. 37. – № 2. – P. BSR20160244. DOI: 10.1042/BSR20160244.

99. Intestinal microbiota metabolism of l-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis / R. A. Koeth, Z. Wang, B. S. Levison [et al.] // *Nature Medicine*. – 2013. – Vol. 19. – № 5. – P. 576-585. DOI: 10.1038/nm.3145.

100. Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk / W. Zhu, J.C. Gregory, E. Org [et al] // *Cell*. – 2016. – Vol. 165. – № 1. – P. 111-124. DOI: 10.1016/j.cell.2016.02.011.

101. Trimethylamine N-oxide promotes vascular inflammation through signaling of mitogen-activated protein kinase and nuclear factor- κ B / M.M. Seldin, Y. Meng, H. Qi [et al] // *Journal of the American Heart Association*. – 2016. – Vol. 5. – № 2. – P. e002767. DOI: 10.1161/JAHA.115.002767.

102. Velasquez, M.T. Trimethylamine N-oxide: the good, the bad and the unknown / M.T. Velasquez, A. Ramezani, A. Manal, D.S. Raj // *Toxins*. – 2016. – Vol. 8. – № 11. – P. 326.A. DOI: 10.3390/toxins8110326.

103. Changes to trimethylamine-N-oxide and its precursors in nascent metabolic syndrome / D. Lent-Schochet, R. Silva, M. McLaughlin [et al] // *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. – 2018. – Vol. 35. – № 2. – P. 20180015.A DOI: 10.1515/hmbci-2018-0015.

104. Gut microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide as cardiovascular risk biomarker: a systematic review and dose-response meta-analysis / G.G. Schiattarella, A. Sannino, E. Toscano [et al] // *European heart journal*. – 2017. – T. 38. – № 39. – C. 2948-2956. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx342.

105. Trimethylamine N-Oxide and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality / Ch. Kanitsoraphan, P. Rattanawong, S. Charoensri, V. Senthong // *Current Nutrition Reports*. – 2018. – Vol. 7. – № 4. – P. 207-213. DOI: 10.1007/s13668-018-0252-z.

106. Changes in the gut microbiota structure and function in rats with doxorubicin-induced heart failure / Y. Fan, L. Liang, X. Tang [et al] // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2023. – Vol. 13. – P. 1135428. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1135428.

107. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease / Z. Jie, H. Xia, S.L. Zhong [et al] // *Nature communications*. – 2017. – Vol. 8. – P. 845. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1135428.

108. Metra, M. Heart failure. *Lancet* 390 (10106) / M. Metra, J. R. Teerlink // 1981–1995. 2017. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31071-1.

109. Kang, Y. Gut microbiota and hypertension: From pathogenesis to new therapeutic strategies / Y. Kang, Y. Cai // Clinics and research in hepatology and gastroenterology. – 2018. – Vol. 42. – № 2. – P. 110-117. DOI: 10.1016/j.clinre.2017.09.006.

110. Ziaeeian, B. Epidemiology and aetiology of heart failure / B. Ziaeeian, G. C. Fonarow // Nature Reviews Cardiology. – 2016. – Vol. 13. – № 6. – P. 368-378. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.25.

111. Roger, V. L. Epidemiology of Heart Failure: A Contemporary Perspective / V. L. Roger // Circulation Research. – 2021. – P. 1421-1434. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318172.

112. Nagatomo, Y. Intersections between Microbiome and Heart Failure: Revisiting the Gut Hypothesis / Y. Nagatomo, W. H. W. Tang // Journal of Cardiac Failure. – 2015. – Vol. 21. – № 12. – P. 973-980. DOI: 10.1016/j.cardfail.2015.09.017.

113. Dysbiosis and compositional alterations with aging in the gut microbiota of patients with heart failure / T. Kamo, H. Akazawa, A. Saga-Kamo [et al.] // PLoS ONE. – 2017. – Vol. 12. – № 3. – P. e0174099. DOI: 10.1371/journal.pone.0174099.

114. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure / A. Sandek, J. Bauditz, A. Swidsinski [et al] // Journal of the American College of Cardiology. – 2007. – Vol. 50. – № 16. – P. 1561-1569. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.07.016.

115. Changes in the gut microbiota structure and function in rats with doxorubicin-induced heart failure / M. Wang, X. Huang, S. Gong, [et al] // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. – 2023. – Vol. 13. – P. 1135428. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1135428.

116. Hao, J. H. Research progress in the relationship between intestinal microorganisms and their metabolites and heart failure / J. H. Hao, D. C. Yin, X. F. Qu // Chin. J. Difficult Complicated cases. – 2001. – Vol. 20 (01), P. 90–93.

117. Research progress in the treatment of heart failure by targeting intestinal flora and its metabolites/ N. N. Chen, N. Hao, X. T. Ding, S. Wang, // J. Clin. Pathol. Res. Vol. 41 (07), P. 1679–1684.

118. Design of the GutHeart—targeting gut microbiota to treat heart failure—trial: a Phase II, randomized clinical trial / C.C.K. Mayerhofer, A.O. Awoyemi, S.D. Moscovitch [et al] // *ESC Heart Failure*. – 2018. – Vol. 5. – № 5. – P. 977-984. DOI: 10.1002/ehf2.12332.

119. Elster, S.K. A study of C-reactive protein in the serum of patients with congestive heart failure / S.K. Elster, E. Braunwald, H.F. Wood // *American heart journal*. – 1956. – Vol. 51. – № 4. – P. 533-541. DOI: 10.1016/0002-8703(56)90099-0.

120. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure / V. Castiglione, A. Aimo, G. Vergaro [et al.] // *Heart Failure Reviews*. – 2022. – Vol. 27. – № 2. – P. 625-643. DOI: 10.1007/s10741-021-10105-w.

121. Atrial natriuretic hormones and metabolic syndrome: recent advances / K. Benomar, S. Espiard, C. Loyer [et al] // *Presse Medicale (Paris, France: 1983)*. – 2018. – Vol. 47. – № 2. – P. 116-124. DOI: 10.1016/j.lpm.2017.12.002.

122. Capability of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP as indicators of cardiac structural disease in asymptomatic patients with systemic arterial hypertension / T. Mueller, A Gegenhuber, B Dieplinger [et al] // *Clinical chemistry*. – 2005. – Vol. 51. – № 12. – P. 2245-2251. DOI: 10.1373/clinchem.2005.056648.

123. B-type natriuretic peptide is a long-term predictor of all-cause mortality, whereas high-sensitive C-reactive protein predicts recurrent short-term troponin T positive cardiac events in chest pain patients: a prognostic study / T. Brügger-Andersen, V. Pönitz, H. Staines [et al.] // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2008. – Vol. 8. – № 1. – P. 1-12. DOI: doi.org/10.1186/1471-2261-8-34.

124. Angiogenesis and biomarkers of cardiovascular risk in adults with metabolic syndrome / M. Siervo, D. Ruggiero, R. Sorice [et al] // *Journal of internal medicine*. – 2010. – Vol. 268. – № 4. – P. 338-347. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2010.02255.x.

125. Recommendations on the clinical use of B-type natriuretic peptide testing (BNP or NTproBNP) in the UK and Ireland / M.R. Cowie, P.O. Collinson, H. Dargie [et al] // *British Journal of Cardiology*. – 2010. – Vol. 17. – № 2. – P. 76.

126. Arterial stiffness, its assessment, prognostic value, and implications for treatment / A. Adji, M. F. O'rouke, M. Namasivayam [et al] // American journal of hypertension. – 2011. – Vol. 24. – № 1. – P. 5-17. DOI: 10.1038/ajh.2010.192.

127. Arterial stiffness assessment by pulse wave velocity in patients with metabolic syndrome and its components: is it a useful tool in clinical practice? / M. Starzak, A. Stanek, G.K. Jakubiak [et al] //International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2022. – Vol. 19. – № 16. – P. 10368. DOI: 10.3390/ijerph191610368.

128. Laurent, S. Arterial stiffness as surrogate end point: Needed clinical trials / S. Laurent, M. Briet, P. Boutouyrie // Hypertension. – 2012. – Vol. 60. – № 2. – P. 518-522. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194456.

129. Changes in hemodynamics associated with metabolic syndrome are more pronounced in women than in men / P. Kangas, A. Tikkakoski, Ja. Kettunen [et al.] // Scientific Reports. – 2019. – Vol. 9. – № 1. – P. 1-11. DOI: 10.1038/s41598-019-42029-9.

130. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. The Complior® study / R. Asmar, J. Topouchian, B. Pannier [et al] // Journal of hypertension. – 2001. – Vol. 19. – № 4. – P. 813-818. DOI: 10.1097/00004872-200104000-00019.

131. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as a novel indicator of arterial stiffness: theory, evidence and perspectives / K. Shirai, N. Hiruta, M. Song, [et al] // Journal of atherosclerosis and thrombosis. – 2011. – Vol. 18. – № 11. – P. 924-938. DOI: 10.5551/jat.7716.

132. 2019 ESC Guidelines on Diabetes, pre-Diabetes, and Cardiovascular Diseases developed in Collaboration with the EASD / F. Cosentino, P. J. Grant, V. Aboyans [et al.] // Russian Journal of Cardiology. – 2020. – Vol. 25. – № 4. – P. 101-161. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486.

133. Cardio- ankle vascular index as a predictor of major adverse cardiovascular events in metabolic syndrome patients / T. Limpijankit, P. Vathesatogkit, D. Matchariyakul [et al] // Clinical Cardiology. – 2021. – Vol. 44. – № 11. – P. 1628-1635. DOI: 10.1002/clc.23735.

134. Oxidative stress in cardiovascular diseases / E. Dubois Deruy, V. Peugnet, A. Turkieh, F. Pinet // *Antioxidants*. – 2020. – Vol. 9. – № 9. – P. 1-15. DOI: 10.3390/antiox9090864.

135. “Obesity and insulin resistance” is the component of the metabolic syndrome most strongly associated with oxidative stress / G. K. Jakubiak, K. Osadnik, M. Lejawa [et al.] // *Antioxidants*. – 2022. – Vol. 11. – № 1 P. 79. DOI: 10.3390/antiox11010079.

136. Brillante, D.G. Arterial stiffness in insulin resistance: the role of nitric oxide and angiotensin II receptors / D.G. Brillante, A.J. O'Sullivan, L.G. Howes // *Vascular health and risk management*. – 2009. – P. 73-78. DOI: 10.2147/vhrm.s12187456.

137. Role of angiotensin II in altered expression of molecules responsible for coronary matrix remodeling in insulin-resistant diabetic rats / S. Jesmin, I. Sakuma, Y. Hattori, A. Kitabatake // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2003. – Vol. 23. – № 11. – P. 2021-2026. DOI: 10.1161/01.ATV.0000094235.78783.D1.

138. Measures of obesity are associated with vascular stiffness in young and older adults / R. P. Wildman, R. H. Mackey, T. Thompson [et al.] // *Hypertension*. – 2003. – Vol. 42. – № 4. – P. 468-473. DOI: 10.1161/01.HYP.0000090360.78539.CD.

139. Safar, M.E. Obesity, arterial stiffness, and cardiovascular risk / M.E. Safar, J. Blacher // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2006. – Vol. 17. – № 4. – P. S109-S111. DOI: 10.1681/ASN.2005121321.

140. Abdominal obesity vs general obesity for identifying arterial stiffness, subclinical atherosclerosis and wave reflection in healthy, diabetics and hypertensive / J. I. Recio-Rodriguez, M. A. Gomez-Marcos, M. C. Patino-Alonso [et al.] // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2012. – Vol. 12. – № 1. – P. 1-8. DOI: doi.org/10.1186/1471-2261-12-3.

141. Effect of weight loss on pulse wave velocity: systematic review and meta-analysis / K.S. Petersen, N. Blanch, J.B. Keogh, P.M. Clifton // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2015. – Vol. 35. – № 1. – P. 243-252. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.304798.

142. Arterial stiffening precedes systolic hypertension in diet-induced obesity / R.M. Weisbrod, T. Shiang, L. Al Sayah [et al] // *Hypertension*. – 2013. – Vol. 62. – № 6. – P. 1105-1110. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01744.

143. Fang, H. The relation between submaximal aerobic exercise improving vascular elasticity through loss of visceral fat and antihypertensive / H. Fang, C. Liu, O. Cavdar // *Clinical and Experimental Hypertension*. – 2021. – Vol. 43. – № 3. – P. 203-210. DOI: 10.1080/10641963.2020.1847127.

144. Tsioufis, C. Abdominal obesity and arterial stiffness: the differential role of adipokines / C. Tsioufis, D. Tsiachris, C. Stefanadis // *American journal of hypertension*. – 2010. – Vol. 23. – № 5. – P. 457-457. DOI: 10.1038/ajh.2010.21.

145. Lipid-overloaded enlarged adipocytes provoke insulin resistance independent of inflammation / J.I. Kim, J.Y. Huh, J.H. Sohn [et al] // *Molecular and cellular biology*. – 2015. – Vol. 35. – № 10. – P. 1686-1699. DOI: 10.1128/mcb.01321-14.

146. Ziemann, S. J. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness / S. J. Ziemann, V. Melenovsky, D. A. Kass // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2005. – Vol. 25. – № 5. – P. 932-943. DOI: 10.1161/01.ATV.0000160548.78317.29.

147. Cecelja, M. Arterial stiffening: Causes and consequences / M. Cecelja, P. Chowienczyk // *Artery Research*. – 2013. – Vol. 7. – № 1. – P. 22-27. DOI: 10.1016/j.artres.2012.09.001.

148. Hansson, G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease / G.K. Hansson // *New England journal of medicine*. – 2005. – Vol. 352. – № 16. – P. 1685-1695. DOI: 10.1056/NEJMra043430.

149. Relationship of neutrophil-to-lymphocyte ratio with aortic stiffness in type 1 diabetes mellitus / H. Ayhan, H.A. Kasapkara, A.N. Aslan [et al] // *Canadian journal of diabetes*. – 2015. – Vol. 39. – № 4. – P. 317-321. DOI: 10.1016/j.cjcd.2015.01.004.

150. Inflammation and arterial stiffness in humans / S. Jain, R. Khera, V.F. Corrales-Medina [et al] // *Atherosclerosis*. – 2014. – Vol. 237. – № 2. – P. 381-390. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.09.011.

151. Mitochondrial requirement for endothelial responses to cyclic strain: Implications for mechanotransduction / M. H. Ali, D. P. Pearlstein, C. E. Mathieu, P. T. Schumacker // *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*. – 2004. – Vol. 287. – № 3. P. L486-L496. DOI: 10.1152/ajplung.00389.2003.

152. Ali, M.H. Endothelial responses to mechanical stress: where is the mechanosensor? / M.H. Ali, P.T. Schumacker // *Critical care medicine*. – 2002. – Vol. 30. – № 5. – P. S198-S206. DOI: 10.1097/00003246-200205001-00005.

153. Steinberg, D. Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? Do the antioxidant trials conducted to date refute the hypothesis? / D. Steinberg, J.L. Witztum // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – № 17. – P. 2107-2111. DOI: 10.1161/01.CIR.0000014762.06201.06.

154. Reduced cyclic stretch, endothelial dysfunction, and oxidative stress: an ex vivo model / T. Thacher, V. Gambillara, R.F. da Silva [et al] // *Cardiovascular Pathology*. – 2010. – Vol. 19. – № 4. – P. e91-e98. DOI: 10.1016/j.carpath.2009.06.007.

155. Schalkwijk, C.G. Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction / C.G. Schalkwijk, C.D.A. Stehouwer // *Clinical science*. – 2005. – Vol. 109. – № 2. – P. 143-159. DOI: 10.1042/CS20050025.

156. Драпкина, О. М. Оценка эндотелиальной функции и степени апоптоза у пациентов с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени / О. М. Драпкина, Т. А. Деева, В. Т. Ивашкин // *Терапевтический архив*. – 2015. – Т. 87. – № 5. – С. 76-83. DOI: 10.17116/terarkh201587576-83.

157. Sayiner, M. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in the United States and the rest of the world / M. Sayiner, A. Koenig, L. Henry // *Clinics in liver disease*. – 2016. – Vol. 20. – № 2. – P. 205-214. DOI: 10.1016/j.cld.2015.10.001.

158. Vernon, G. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults / G. Vernon, A. Baranova, Z. M. Younossi // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. – 2011. – Vol. 34. – № 3. – P. 274-285. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x.

159. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis / J. Glen, L. Floros, C Day [et al] // World journal of gastroenterology. – 2018. – Vol. 24. – №. 30. – P. 3361. DOI: 10.3748/wjg.v24.i30.3361.

160. Relation of nonalcoholic hepatic steatosis to early carotid atherosclerosis in healthy men: role of visceral fat accumulation / G. Targher, L. Bertolini, R. Padovani [et al] // Diabetes care. – 2004. – Vol. 27. – №. 10. – P. 2498-2500. DOI: 10.2337/diacare.27.10.2498.

161. Increased arterial stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: the Cardio-GOOSE study / P. Salvi, R. Ruffini, D. Agnoletti [et al] // Journal of hypertension. – 2010. – Vol. 28. – №. 8. – P. 1699-1707. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32833a7de6.

162. The association between nonalcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and arterial stiffness in nondiabetic, nonhypertensive individuals / B.J. Kim, N.H. Kim, B.S. Kim, J.H. Kang // Cardiology. – 2012. – Vol. 123. – № 1. – P. 54-61. DOI: 10.1159/000341248.

163. Редакционная, С. Перечень материалов, опубликованных в российском кардиологическом журнале в 2018 году / С. Редакционная // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 12. – P. 229-238. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-12.

164. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association / N. Chalasani, Z. Younossi, J.E. Lavine [et al] // Hepatology. – 2012. – Vol. 55. – №. 6. – P. 2005-2023. DOI: 10.1002/hep.25762.

165. Bedossa, P. Histological Assessment of NAFLD / P. Bedossa // Digestive Diseases and Sciences. – 2016. – Vol. 61. – № 5. – P. 1348-1355. DOI: 10.1007/s10620-016-4062-0.

166. Dhyani, M. Ultrasound elastography: liver / M. Dhyani, A. Anvari, A. E. Samir // Abdominal Imaging. – 2015. – Vol. 40. – № 4. – P. 698-708. DOI: 10.1007/s00261-015-0373-4.

167. Mikolasevic I. et al. Transient elastography (FibroScan®) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease-Where do we stand? // World journal of gastroenterology. – 2016. – Т. 22. – №. 32. – С. 7236. DOI: 10.3748/wjg.v22.i32.7236.

168. Liver fibrosis assessment: MR and US elastography / A. Ozturk, M. C. Olson, A. E. Samir, S. K. Venkatesh // Abdominal Radiology. – 2022. – Vol. 47. – № 9. – P. 3037-3050. DOI: 10.1007/s00261-021-03269-4.

169. Сайт: некоммерч. интернет-версия. – URL:
<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2019/summary/>.

170. Briehl, M. M. Oxygen in human health from life to death - An approach to teaching redox biology and signaling to graduate and medical students / M. M. Briehl // Redox Biology. – 2015. – Vol. 5. – P. 124-139. DOI: 10.1016/j.redox.2015.04.002.

171. Интервальные гипо-гипероксические тренировки в лечении метаболического синдрома / О. С. Глазачев, Л. А. Звенигородская, Е. Н. Дудник [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 7. – С. 51-56.

172. Intermittent hypoxia revisited: a promising non-pharmaceutical strategy to reduce cardio-metabolic risk factors? / G. Costalat, F. Lemaitre, B. Tobin, G. Renshaw // Sleep and Breathing. – 2018. – Vol. 22. – № 1. – P. 267-271. DOI: 10.1007/s11325-017-1459-8.

173. Intermittent hypoxia training in prediabetes patients: Beneficial effects on glucose homeostasis, hypoxia tolerance and gene expression / T. V. Serebrovska, A. G. Portnychenko, T. I. Drevytska [et al.] // Experimental Biology and Medicine. – 2017. – Vol. 242. – № 15. – P. 1542-1552. DOI: 10.1177/1535370217723578.

174. Intermittent hypoxia-hyperoxia conditioning improves cardiorespiratory fitness in older comorbid cardiac outpatients without hematological changes: A randomized controlled trial / E. Dudnik, E. Zagaynaya, O. S. Glazachev, D. Susta // High Altitude Medicine and Biology. – 2018. – Vol. 19. – № 4. – P. 339-343. DOI: 10.1089/ham.2018.0014.

175. Effects of a single bout of interval hypoxia on cardiorespiratory control and blood glucose in patients with type 2 diabetes / T. Duennwald, H. Gatterer, M. Burtscher [et al.] // *Diabetes Care*. – 2013. – Vol. 36, № 8. – P. 2183-2189. DOI: 10.2337/dc12-2113.

176. Leone, R. J. Intermittent hypoxia as a means to improve aerobic capacity in type 2 diabetes / R. J. Leone, S. Lalande // *Medical Hypotheses*. – 2017. – Vol. 100. – P. 59-63. DOI: 10.1016/j.mehy.2017.01.010.

177. Normobaric hypoxic conditioning in men with metabolic syndrome / L. Klug, A. Mähler, N. Rakova [et al.] // *Physiological Reports*. – 2018. – Vol. 6. – № 24. – P. e13949. DOI: 10.14814/phy2.13949.

178. Intermittent hypoxia-hyperoxia training improves cognitive function and decreases circulating biomarkers of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: A pilot study / Z. O. Serebrovska, L. V. Tumanovska, A. M. Shysh [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 20, № 21. – P. 5405. DOI: 10.3390/ijms20215405.

179. Adaptation to hypoxia and hyperoxia improves physical endurance: the role of reactive oxygen species and redox-signaling / T.G. Sazontova, O.S. Glazachev, A.V. Bolotova [et al.] // *Rossiiskii Fiziologicheskii Zhurnal Imeni IM Sechenova*. – 2012. – Vol. 98. – № 6. – P. 793-807.

180. An updated panorama of “living low-training high” altitude/hypoxic methods / O. Girard, F. Brocherie, P.S.R. Goods, G.P. Millet // *Frontiers in Sports and Active Living*. – 2020. – Vol. 2. – P. 26. DOI: 10.3389/fspor.2020.00026.

181. Normobaric hypoxic conditioning to maximize weight loss and ameliorate cardio-metabolic health in obese populations: A systematic review / L. Hobbins, S. Hunter, N. Gaoua, O. Girard // *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*. – 2017. – Vol. 313, № 3. – P. R251-R264. DOI: 10.1152/ajpregu.00160.2017.

182. Miyoshi, T. Assessment of arterial stiffness using the cardio-ankle vascular index / T. Miyoshi, H. Ito // *Pulse*. – 2016. – Vol. 4. – № 1. – P. 11-23. DOI: 10.1159/000445214.

183. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (CAVI) / K. Shirai, J. Utino, K. Otsuka, M. Takata // *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. – 2006. – Vol. 13. – № 2. – P. 101-107. DOI: 10.5551/jat.13.101.

184. Arterial stiffness assessed by Cardio-Ankle vascular index / T. Namba, T. Adachi, N. Masaki, B. Takase // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 20. – № 15. – P. 3664. DOI: 10.3390/ijms20153664.

185. 2011 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline) a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines / T.W. Rooke, A.T. Hirsch, S. Misra [et al] // *Circulation*. – 2011. – Vol. 124. – № 18. – P. 2020-2045. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.08.023.

186. Comparison of 2D shear wave elastography, transient elastography, and MR elastography for the diagnosis of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease / A. Furlan, M.E. Tublin, L. Yu [et al] // *American Journal of Roentgenology*. – 2020. – Vol. 214. – № 1. – P. W20-W26. DOI: 10.2214/AJR.19.21267.

187. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version) / C. F. Dietrich, J. Bamber, A. Berzigotti [et al.] // *Ultraschall in der Medizin*. – 2017. – Vol. 38. – № 4. – P. e16-e47. DOI: 10.1055/s-0043-103952.

188. Food intake increases liver stiffness in patients with chronic or resolved hepatitis C virus infection / I. Mederacke, K. Wurstorn, J. Kirschner [et al] // *Liver international*. – 2009. – Vol. 29. – № 10. – P. 1500-1506. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2009.02100.x.

189. Bardou-Jacquet E. et al. Effect of alcohol consumption on liver stiffness measured by transient elastography / E. Bardou-Jacquet, L. Legros, D. Soro [et al] // *World journal of gastroenterology: WJG*. – 2013. – Vol. 19. – № 4. – P. 516. DOI: 10.3748/wjg.v19.i4.516.

190. Микробно-тканевой комплекс кишечника и хроническая сердечная недостаточность (часть 1): патогенез / А. А. Власов, С. П. Саликова,

Н. В. Головкин, В. Б. Гриневиц // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2021. – Т. 17. – № 3. – С. 462-469. DOI: 10.20996/1819-6446-2021-06-12.

191. Nonalcoholic fatty liver disease and vascular function: cross-sectional analysis in the Framingham heart study / M.T. Long, N. Wang, M.G. Larson [et al] // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2015. – Vol. 35. – №. 5 – P. 1284-1291. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.305200.

192. Zhang, Q.Q. Nonalcoholic fatty liver disease: dyslipidemia, risk for cardiovascular complications, and treatment strategy / Q.Q. Zhang, L.G. Lu // *Journal of clinical and translational hepatology*. – 2015. – Vol. 3. – № 1. – P. 78. DOI: 10.14218/JCTH.2014.00037.

193. Usefulness of controlled attenuation parameter and liver stiffness measurement for detecting increased arterial stiffness in asymptomatic populations in China / X. Yu, X. Song, Y. Tong, L. Wu, Z. Song // *Medicine*. – 2020. – Vol. 99. – № 48. DOI: 10.1097/MD.00000000000023357.

194. Wee, J. Hypoxic training: Clinical benefits on cardiometabolic risk factors / J. Wee, M. Climstein // *Journal of Science and Medicine in Sport*. – 2015. – Vol. 18, № 1. – P. 56-61. DOI: 10.1016/j.jsams.2013.10.247.

195. Effect of normobaric hypoxic exercise on blood pressure in old individuals / M. Hein, U. Tegtbur, S. Haufe [et al.] // *European Journal of Applied Physiology*. – 2021. – Т. 121. – P. 817-825. DOI: 10.1007/s00421-020-04572-6.

196. Ramos-Campo, D.J. Additive stress of normobaric hypoxic conditioning to improve body mass loss and cardiometabolic markers in individuals with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis / D.J. Ramos-Campo, O. Girard, A. Perez // *Physiology & behavior*. – 2019. – Vol. 207. – P. 28-40. DOI: 10.1016/j.physbeh.2019.04.027.

197. Intermittent Hypoxic-Hyperoxic Exposures Effects in Patients with Metabolic Syndrome: Correction of Cardiovascular and Metabolic Profile / A.A. Bestavashvili, O.S. Glazachev, Al.A. Bestavashvili [et al.] // *Biomedicines*. – 2022 Feb 28. – Vol.10. – №3. – P. 566. DOI: 10.3390/biomedicines10030566.

198. Safety and Efficacy of Intermittent Hypoxia Conditioning as a New Rehabilitation/Secondary Prevention Strategy for Patients with Cardiovascular Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis / O. S. Glazachev, S. Y. Kryzhanovskaya, M. A. Zapara [et al.] // *Current Cardiology Reviews*. – 2021. – Vol. 17. – № 6. – P. 88-99. DOI: 10.2174/1573403X17666210514005235.

199. Hypoxic training improves blood pressure, nitric oxide and hypoxia-inducible factor-1 alpha in hypertensive patients / N. Muangritdech, W. Saengjan, A. Manimmanakorn [et al.] // *European Journal of Applied Physiology*. – 2020. – Vol. 120. – № 8. – P. 1815-1826. DOI: 10.1007/s00421-020-04410-9.

200. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams, A. Dominiczak, G. Y. H. Lip [et al.] // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 39. – № 33. – P. 3021-3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.

201. Forti, P. Metabolic syndrome and all- cause mortality in older men and women / P. Forti, G.L. Pirazzoli, B. Maltoni // *European journal of clinical investigation*. – 2012. – Vol. 42. – № 9. – P. 1000-1009. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2012.02688.x.

202. Cardio-Ankle Vascular Index Reflects Impaired Exercise Capacity and Predicts Adverse Prognosis in Patients With Heart Failure / K. Watanabe, A. Yoshihisa, Y. Sato [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2021. – Vol. 8. – P. 631807. DOI: 10.3389/fcvm.2021.631807.

203. N-terminal–pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients / P. Bettencourt, A. Azevedo, J. Pimenta [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110. – № 15. – P. 2168-2174. DOI: 10.1161/01.CIR.0000144310.04433.BE.

204. Dietrich, P. Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome / P. Dietrich, C. Hellerbrand // *Best practice & research Clinical gastroenterology*. – 2014. – Vol. 28. – № 4. – P. 637-653. DOI: 10.1016/j.bpg.2014.07.008.

205. Effects of active and passive hypoxic conditioning for 6 weeks at different altitudes on blood lipids, leptin, and weight in rats / X. Du, O. Girard, R.Y. Fan, F. Ma //

High altitude medicine & biology. – 2020. – Vol. 21. – № 3. – P. 243-248. DOI: 10.1089/ham.2020.0003.

206. Kayser, B. Hypoxia, energy balance, and obesity: An update / B. Kayser, S. Verges // *Obesity Reviews*. – 2021. – Vol. 22. – P. e13192. DOI: 10.1111/obr.13192.

207. Girard, O. Walking in hypoxia: an efficient treatment to lessen mechanical constraints and improve health in obese individuals? / O. Girard, D. Malatesta, G.P. Millet // *Frontiers in physiology*. – 2017. – P. 73. DOI: 10.3389/fphys.2017.00073.

208. Effects of high-intensity interval training under normobaric hypoxia on cardiometabolic risk markers in overweight/obese women / A. Camacho-Cardenosa, M. Camacho-Cardenosa, R. Timón [et al.] // *High Altitude Medicine and Biology*. – 2018. – Vol. 19, № 4. – P. 356-366. DOI: 10.1089/ham.2018.0059.

209. Normobaric intermittent hypoxia over 8 months does not reduce body weight and metabolic risk factors—a randomized, single blind, placebo-controlled study in normobaric hypoxia and normobaric sham hypoxia / H. Gatterer, S. Haacke, M. Burtscher [et al.] // *Obesity facts*. – 2015. – Vol. 8. – № 3. – P. 200-209. DOI: 10.1159/000431157.

210. Workman, C. Post-metabolic response to passive normobaric hypoxic exposure in sedentary overweight males: A pilot study / C. Workman, F. A. Basset // *Nutrition & Metabolism*. – 2012. – Vol. 9. – № 1. – P. 103. DOI: 10.1186/1743-7075-9-103.

211. The effect of normobaric hypoxic confinement on metabolism, gut hormones, and body composition / I.B. Mekjavic, M. Amon, R. Kölegård [et al.] // *Frontiers in physiology*. – 2016. – Vol. 7. – P. 202. DOI: 10.3389/fphys.2016.00202.

212. Intermittent Hypoxia/Hyperoxia Versus Intermittent Hypoxia/Normoxia: Comparative Study in Prediabetes / T. V. Serebrovska, V. I. Portnichenko, Z. O. Serebrovska [et al.] // *High Altitude Medicine and Biology*. – 2019. – Vol. 20, № 4. – P. 383-391. DOI: 10.1089/ham.2019.0053.

213. Amir, H. The hyperoxic- hypoxic paradox / H. Amir, E. Shai // *Biomolecules*. – 2020. – Vol. 10, № 6. – P. 1-17. DOI: 10.3390/biom10060958.

214. Semenza, G. L. Regulation of oxygen homeostasis by hypoxia-Inducible factor 1 / G. L. Semenza // *Physiology* (Bethesda). – 2009. – Vol. 24, № 2. – P. 97-106. DOI: 10.1152/physiol.00045.2008.

215. Tobin, B. Intermittent not continuous hypoxia provoked haematological adaptations in healthy seniors: hypoxic pattern may hold the key / B. Tobin, G. M. C. Renshaw, G. Costalat // *European Journal of Applied Physiology*. – 2020. – Vol. 120. – № 3. – C. 707-718. DOI: 10.1007/s00421-020-04310-y.

216. Hypoxic-hyperoxic conditioning and dementia / R. T. Mallet, E. B. Manukhina, H. F. Downey [et al.] // *Diagnosis and Management in Dementia: The Neuroscience of Dementia*. – 2020. – Vol. 1. – P. 745-760. DOI: 10.1016/B978-0-12-815854-8.00047-1.

217. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds / Y. Rochlani, N.V. Pothineni, S. Kovelamudi, J.L. Mehta // *Therapeutic advances in cardiovascular disease*. – 2017. – Vol. 11. – № 8. – P. 215-225. DOI: 10.1177/1753944717711379.

218. Measurement of trimethylamine-N-oxide by stable isotope dilution liquid chromatography tandem mass spectrometry / Z. Wang, B.S. Levison, J.E. Hazen [et al] // *Analytical biochemistry*. – 2014. – Vol. 455. – P. 35-40. DOI: 10.1016/j.ab.2014.03.016.

219. Subramaniam, S. Trimethylamine N-oxide: breathe new life / S. Subramaniam, C. Fletcher // *British Journal of Pharmacology*. – 2018. – Vol. 175, № 8. – P. 1344-1353. DOI: 10.1111/bph.13959.

220. Ufnal, M. TMAO: A small molecule of great expectations / M. Ufnal, A. Zadlo, R. Ostaszewski // *Nutrition*. – 2015. – Vol. 31, № 11-12. – P. 1317-1323. DOI: 10.1016/j.nut.2015.05.006.

221. Andraws, R. Effects of antibiotic therapy on outcomes of patients with coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials / R. Andraws, J.S. Berger, D.L. Brown // *Jama*. – 2005. – Vol. 293. – № 21. – P. 2641-2647. DOI: 10.1001/jama.293.21.2641.

222. Bu, J. Cross-talk between gut microbiota and heart via the routes of metabolite and immunity / J. Bu, Z. Wang // *Gastroenterology research and practice*. – 2018. – Vol. 2018. DOI: 10.1155/2018/6458094.

223. Trimethylamine-N-oxide: A Novel Biomarker for the Identification of Inflammatory Bowel Disease / A. Wilson, W. A. Teft, B. L. Morse [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2015. – Vol. 60, № 12. – P. 3620-3630. DOI: 10.1007/s10620-015-3797-3.

224. NLRP3 inflammasome driven liver injury and fibrosis: roles of IL- 17 and TNF in mice / A Wree, MD McGeough, ME Inzaugarat [et al] // *Hepatology*. – 2018. – Vol. 67. – № 2. – P. 736-749. DOI: 10.1002/hep.29523.

225. Hartmann, P. The intestinal microbiome and the leaky gut as therapeutic targets in alcoholic liver disease / P. Hartmann, B. Schnabl, W. C. Chen // *Frontiers in Physiology*. – 2012. – Vol. 3 OCT. – P. Article 402. DOI: 10.3389/fphys.2012.00402.

226. Hypoxia: The “Invisible Pusher” of Gut Microbiota / N. Han, Z. Pan, R. Yang [et al.] // *Frontiers in Microbiology*. – 2021. – Vol. 12, № FEB. – P. 690600. DOI: 10.3389/fmicb.2021.690600.

227. Intermittent Hypoxia as a Therapeutic Tool to Improve Health Parameters in Older Adults / R. Timon, A. González-Custodio, A. Vasquez-Bonilla [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2022. – Vol. 19, № 9. – C. 5339. DOI: 10.3390/ijerph19095339.

228. Impact of Hypoxia–Hyperoxia Exposures on Cardiometabolic Risk Factors and TMAO Levels in Patients with Metabolic Syndrome / A. Bestavashvili, O. Glazachev, S. Ibragimova [et al] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24. – № 19. – P. 14498. DOI: 10.3390/ijms241914498.