

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

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Копылов Филипп Юрьевич

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Павлов Чавдар Савов

Официальные оппоненты:

Мацкеплишвили Симон Теймуразович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, заместитель директора по научной работе, врач-кардиолог;

Аругюнов Григорий Павлович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета;

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «13» февраля 2024 года в 12:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.21 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте организации: www.sechenov.ru
Автореферат разослан «__» _____ 202__ г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Брагина Анна Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Неправильное питание и низкая физическая активность на протяжении всего существования человечества являлись факторами риска развития различных болезней. В современном мире, тема здорового 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, совместно с немодифицируемым фактором риска – старением популяции, являются основными причинами развития метаболического синдрома (МС) [Vajdi M. et al, 2023; McCracken E. et al, 2018].

Совместно с изменениями, происходящими в сосудистой стенке, в следствие сложного патологического процесса, включающего нарушение липидного обмена, дисфункцию митохондрий, а также развитие хронического воспаления [Shemiakova T. et al, 2021] происходит и формирование изменений, характерных для неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [Jeznach-Steinhagen A. et al, 2019], что повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний [Katsiki N. et al, 2021].

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 [Grundy S. M., 2016]. По данным клинических исследований, 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 [Ostman C. et al, 2017]. На сегодняшний день, достаточное количество научных обзоров 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 сахарным диабетом 2 типа.

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

- 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;
- Оценить эффективность и безопасность трехнедельного курса интервальных гипоксически-гипероксических тренировок, 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 у пациентов с МС при оптимальной медикаментозной терапии;
- Оценить эффективность и безопасность трехнедельного курса интервальных гипоксически-гипероксических тренировок, в качестве метода коррекции уровня маркеров воспаления (СБР-вч, Галектин-3, NOS2, HSP70-hs, TGF-beta1, H-FABP) и уровня NT-proBNP у пациентов с МС при оптимальной медикаментозной терапии;
- Оценить эффективность и безопасность трехнедельного курса интервальных гипоксически-гипероксических тренировок, в качестве метода коррекции уровня нового маркера сердечно-сосудистого риска триметиламинооксида (ТМАО) у пациентов с МС при оптимальной медикаментозной терапии;
- 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 триметиламинооксида (ТМАО).

Теоретическая и практическая значимость

В связи с коморбидностью пациентов с кардиометаболической патологией, и зачастую ограниченностью их физической активности, интервальные гипоксически-гипероксические тренировки (ИГГТ) 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 процедур 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

Научно-исследовательская работа проводилась 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 пятнадцатидневного курса интервальных гипоксически-гипероксических тренировок, состоящих из 45 минутных процедур, которые проводились 5 дней в неделю, в течение трех недель. Автором самостоятельно проводился забор биологического материала и подготовка образцов для дальнейшего лабораторного анализа, осуществлялся анализ полученных данных, и личное участие в статистическом анализе. Диссертантом 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 (СРБ-вч, 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 триметиламинооксида (ТМАО) у пациентов с повышенными значениями ТМАО (>5 мкМ \L), $p < 0,001$;

5. Корреляционная взаимосвязь между показателями артериальной жесткости, оцененной по данным САVI 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 в клиническую 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

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-ЕРД); 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. 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.

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).

Методы обследования пациентов

До начала курса процедур ИГТТ 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 последней процедуры 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, моль/л) и холестерин-липопротеинов низкой плотности (ЛПНП, ммоль/л), ферментов: аланин-аминотрансфераза (АЛТ, единиц на литр (ед/л)), аспартат-аминотрансферазы (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 (NTproBNP, 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 (АЖ) – 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.

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.

Референсными значениями были приняты следующие: CAVI $< 8,0$ – норма, $\leq 8,0$, но $< 9,0$ – "пограничные" значения $> 9,0$ – превышение CAVI. Диапазон ABI $1,01 \leq R/L-ABI \leq 1,30$ считался нормальным, включая "пограничные" значения 0,91-1,00 [A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, 2012]. При автоматическом расчете сосудистого возраста учитывается паспортный возраст и стандартное отклонение значений CAVI.

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) [Furlan A., 2020, Dietrich C.F. et al, 2017]. 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). Степень стеатоза печени оценивалась по шкале Controlled attenuation parameter (CAP score, дБ/метр) с использованием датчика XL (для пациентов с избытком подкожного жира), и стандартного датчика M. Процедура исследования проводилась в положении лежа с заведенной

за голову правой рукой. Датчик размещался в VI-VIII межреберье справа по средней подмышечной линии.

Лабораторные исследования

Все лабораторные анализы проводились Центром анализа крови Университетской больницы №1, биохимической лабораторией крови, сертифицированной Департаментом здравоохранения города Москвы.

Образцы венозной крови (10 мл) были взяты из средней плечевой вены предплечья и собраны в вакуумные пробирки (BD Vacutainer Plus SST) с литий-гепарином и ЭДТА (антикоагулянт: калиевая соль этилендиаминтетраацетата (ЭДТА)). 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.

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).

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. Образцы фекального материала для анализа ТМАО собирались пациентами натощак в утреннее время в емкости для сбора фекалий, после чего хранились при температуре -80 °С.

Для анализа использовали тандемный масс-спектрометр Sciex 4500QTRAP (AB Sciex Pte. Ltd., Фрамингем, Массачусетс, США) с хроматографом Shimadzu Nexera 30AD (Shimadzu, Кийото, Япония). Референсные значения ТМАО принимались равными 0,5-5,0 мкМ/л, как это рекомендовано в некоторых исследованиях [Власов А. А., 2021].

Интервальные гипоксически-гипероксические тренировки

Пациенты, включенные в исследование, проходили трехнедельный курс ИГГТ с использованием аппарата дыхательной терапии ReOxy (AI Mediq S.A., Люксембург, Люксембург). На первом визите, после проведения всех 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 K1T Masimo. 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 попеременно 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 проводился курс ИГГТ по той же схеме, что и пациентам основной группы, с тем же временем "экспозиции" и количеством процедур, но с подачей нормоксической газовой смеси (комнатного воздуха) на протяжении всего времени. 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 процедур гипоксически-гипероксической или плацебо терапии, пять раз в неделю с двухдневным перерывом на выходные в течение 3 недель.

Статистический анализ данных

Все данные проанализированы с помощью программного обеспечения «Python Software Foundation» версии 3.8 для Windows (Делавэр, США). Данные представлены как среднее \pm SD или медиана и интерквартильный размах 25 и 75 – для значений ТМАО. 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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 процедур) курса ИГГТ некоторые пациенты жаловались на легкое проходящее головокружение и кратковременную одышку, которые не требовали прерывания процедуры. После первой процедуры никто из пациентов не отказался от дальнейшего участия в исследовании.

Динамика липидного профиля и антропометрических показателей

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. Кроме того, у пациентов группы ИГГТ наблюдалось статистически значимое снижение различий (Δ - дельта) уровней АЛТ ($p < 0,001$) и АСТ ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой.

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.

Динамика артериальной жесткости и гемодинамических параметров

В таблице 1 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 ЛПИ.

Таблица 1 – Данные до и после вмешательства для гемодинамических параметров с результатами основного анализа ковариации и дельтами (Δ)

Параметры	Группа	До тренировок	После тренировок	Коэффициент Коэна d (95%ДИ)	Значимость-р	Дельты до-после, Δ	Значимость-р (Манн-Уитни U)**
САД, мм рт. ст.	ИГГТ	150,1 \pm 17,9 *p=0,02	132,5 \pm 12,9 *p=0,01	1,15 (0,64, 1,67)	<0,001	-17,6 \pm 17,4	<0,001
	Плацебо-ИГГТ	140,7 \pm 14,8	141,7 \pm 14,0	-0,06 (-0,55, 0,42)	0,979	1,0 \pm 9,5	
ДАД, мм рт. ст.	ИГГТ	93,6 \pm 10,7 *p=0,03	85,2 \pm 10,6 *p=0,02	0,76 (0,26, 1,26)	<0,001	-8,4 \pm 8,3	<0,001
	Плацебо-ИГГТ	88,7 \pm 9,1	90,1 \pm 12,8	-0,12 (-0,61, 0,36)	0,830	1,4 \pm 9,7	
ЧСС, уд/мин	ИГГТ	71,6 \pm 14,1	65,6 \pm 12,9	0,46 (-0,03, 0,96)	0,255	-6,1 \pm 7,5	<0,001
	Плацебо-ИГГТ	68,6 \pm 12,9	68,7 \pm 11,7	-0,01 (-0,49, 0,48)	0,999	0,1 \pm 10,3	
RCAVI	ИГГТ	7,9 \pm 1,4	7,4 \pm 1,3 *p=0,02	0,34 (-0,15, 0,84)	0,516	-0,5 \pm 0,3	<0,001
	Плацебо-ИГГТ	8,0 \pm 1,5	8,2 \pm 1,4	-0,15 (-0,63, 0,34)	0,932	0,2 \pm 0,6	
LCAVI	ИГГТ	7,8 \pm 1,4	7,3 \pm 1,3 *p=0,02	0,35 (-0,15, 0,85)	0,503	-0,5 \pm 0,4	<0,001
	Плацебо-ИГГТ	8,0 \pm 1,5	8,2 \pm 1,3	-0,12 (-0,6, 0,37)	0,964	0,2 \pm 0,6	
RAVI	ИГГТ	1,11 \pm 0,08	1,1 \pm 0,03	0,19 (-0,30, 0,69)	0,998	-0,01 \pm 0,07	0,023
	Плацебо-ИГГТ	1,1 \pm 0,1	1,1 \pm 0,1	0,04 (-0,65, 0,33)	0,865	-0,0 \pm 0,07	
LABI	ИГГТ	1,13 \pm 0,07	1,1 \pm 0,06	-0,11 (-0,60, 0,37)	0,961	-0,03 \pm 0,08	0,090
	Плацебо-ИГГТ	1,12 \pm 0,1	1,12 \pm 0,07	0,33 (-0,16, 0,83)	0,547	0,01 \pm 0,08	

Примечание: 1. Данные были представлены как среднее \pm стандартное отклонение (SD). 2. САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, RCAVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа, LCAVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс слева, RAVI – 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.

Изменение эластичности печеночной ткани и динамика трансаминаз

В таблице 2 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 2 – Данные до и после вмешательства для параметров метаболизма и функции печени с результатами основного анализа ковариации и дельтами

Параметры	Группа	До тренировок	После 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	

Продолжение Таблицы 2

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	
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.

Динамика маркеров воспаления

Наблюдаемые после лечения изменения маркеров воспаления включали снижение уровней СРБ-вч ($p < 0,015$) и белков теплового шока -70 (Hsp70) ($p < 0,006$) в группе ИГГТ по сравнению с контрольной группой, где не было различий после лечения (таблица 3). 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 3 – 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.

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, коэффициент корреляции Спирмена $r \geq 0,60$), уменьшением выраженности фиброза и стеатоза печени (Δ LFibr, Δ LS, коэффициент корреляции Спирмена $r \geq 0,60$), а также степенью нормализации антропометрических параметров (коэффициент корреляции Спирмена $r \geq 0,60/r \geq 0,40$), ферментов печени (Δ АСТ и Δ АЛТ, коэффициент корреляции Спирмена $r \geq 0,60$) и липидного обмена (ОХ, ЛПНП, коэффициент корреляции Спирмена $r \geq 0,60/r \geq 0,40$). В контрольной группе аналогичных значимых корреляций не было.

Корреляционная взаимосвязь между показателями артериальной жесткости LCAVI, RCAVI и эластичностью печеночной ткани не выявлена.

Динамика значений триметиламинооксида

На исходном уровне сравниваемые группы не различались по уровню ТМАО (таблица 4). 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 фекалиях обнаружен не был.

В связи с наличием в группе ИГГТ пациентов с большим разбросом значений ТМАО, была оценена динамика уровня ТМАО (таблица 4) 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 4 – Данные до и после вмешательства для кардиометаболических параметров с результатами основного анализа ковариации и нормализованными дельтами и данные до и после вмешательства 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	Значение - p **	До-после Δ (дельта), z-значение	p-значение (Mann-Whitney U)***
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]	

Продолжение Таблицы 4

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]	

Примечания: 1. Значения выражены как медиана и 1-4 квартили. 2. ТМАО – триметиламинооксид. 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.

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.

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 масса 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 ИГГТ, 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 ИГГТ, 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 ИГГТ, состоящий из 15 процедур, может быть рекомендован в качестве дополнительного метода коррекции показателей артериальной жесткости, оцененной по САVI и эластичности печеночной ткани.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Беставашвили А.А.** / Влияние гипоксии-гипероксического прекондиционирования на показатели сосудистой жесткости и эластичность печеночной ткани у больных с метаболическим синдромом // Противоречия современной кардиологии: «Спорные и нерешенные вопросы» 7-я Всероссийская конференция. 19-20 октября 2018 г. С. 15-16. Самара, Россия.

2. **Беставашвили А.А.** / Оценка влияния ИГГТ на показатели сосудистой жесткости у пациентов с метаболическим синдромом / Программа III Всероссийской научно-практической конференции Российского кардиологического общества «Нижегородская зима» Кардиологического Форума «Практическая кардиология: достижения и перспективы». Постерный доклад. 08-09 февраля 2019 г. Нижний Новгород, Россия.

3. **Беставашвили А.А.** / Оценка влияния интервальных гипоксии-гипероксических тренировок на показатели сосудистой жесткости у пациентов с метаболическим синдромом // XXVI Российский национальный Конгресс "Человек и лекарство". Сборник материалов Конгресса, тезисы докладов. 08-11 апреля 2019 г. С. 15. Москва, Россия.

4. **Беставашвили, Аф.А.** / Сосудистый возраст у пациентов с артериальной гипертензией // Аф.А. Беставашвили, Ал.А. Беставашвили, А.И. Саидова, [и др.] // **Ангиология и сосудистая хирургия.** 2020 г., Т. 26, №2. С.10-15. URL: <https://doi.org/10.33529/ANGIO2020209>. (Обзор литературы). [Scopus, PubMed]

5. **Беставашвили Аф.А.,** Беставашвили Ал.А., Глазачев О.С., Копылов Ф.Ю. / Влияние интервальных гипоксии-гипероксических тренировок на показатели гемодинамики, артериальную жесткость и липидный профиль у пациентов с метаболическим синдромом // Кардиологический вестник, спецвыпуск, 2021. Т.16. №2-2. С. 174- 175. Сборник тезисов ежегодной всероссийской

научно-практической конференции «Кардиология на марше 2021». 7-9 сентября 2021 г. Москва, Россия.

6. **Bestavashvili, A.A.** The Effects of Intermittent Hypoxic–Hyperoxic Exposures on Lipid Profile and Inflammation in Patients with Metabolic Syndrome / A.A. Bestavashvili, O.S. Glazachev, Al.A. Bestavashvili, I. Dhif, A.Yu. Suvorov, N.V. Vorontsov, D.S. Tuter, D.G. Gognieva, Y. Zhang, C.S. Pavlov, D.V. Glushenkov, E.A. Sirkina, I.V. Kaloshina and Ph.Yu. Kopylov // **Frontiers in Cardiovascular Medicine**. 2021 Aug 27;8:700826. URL: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.700826>. [Web of Science, Scopus, PubMed]

7. **Беставашвили А.А.**, Копылов Ф.Ю. / Влияние интервальных гипоксии-гипероксических тренировок на показатели сосудистой жесткости и эластичность печеночной ткани у больных с метаболическим синдромом // Сборник тезисов Российского национального конгресса кардиологов. 21-23 октября. 2021. С. 124. Москва, Россия.

8. **Bestavashvili Af.**, Bestavashvili Al., Dhif I., Tuter D., Gognieva D., Glushenkov D., Pavlov C., Chomahidze P., Sirkin A., Kopylov P. / Evaluation of the effects of interval hypoxic-hyperoxic training in patients with metabolic syndrome // ESC Congress. 2021. European Heart Journal. Vol.42. Issue Supplement_1. October 2021. ehab724. P.2646. Doi:10.1093/eurheartj/ehab724.2646. Сборник тезисов. [Web of Science, Scopus]

9. **Bestavashvili, A.A.** Intermittent Hypoxic-Hyperoxic Exposures Effects in Patients with Metabolic Syndrome: Correction of Cardiovascular and Metabolic Profile / A.A. Bestavashvili, O.S. Glazachev, A.A. Bestavashvili, A. Suvorov, Y. Zhang, X. Zhang, A. Rozhkov, N. Kuznetsova, C. Pavlov, D. Glushenkov, P. Kopylov // **Biomedicines**. 2022 Feb 28;10(3):566. URL: <https://doi.org/10.3390/biomedicines1003066>. [Web of Science, Scopus, PubMed]

10. Новиков Д. В. / Разработка методики исследования растворов триметиламин оксида с использованием планарных ГКР-структур // Д.В. Новиков, Е.В. Латипов, С.В. Дубков, А.И. Савицкий, А.В. Бондаренко, **А.А. Беставашвили**, Ф.Ю. Копылов, Д.Г. Громов // Научно-технические ведомости СПбГПУ. Физико-математические науки. 2022. Т. 15. № 3.1. С. 243 –247. URL: <https://doi.org/10.18721/JPM.153.141>. [Scopus]

11. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023621475 от 12.05.2023 Российская Федерация. База данных пациентов с метаболическим синдромом: № 2023621181: заявл. 28.04.2023 г.: опубл. 28.04.2023 г. / **Беставашвили А.А.**, Глущенко Д.В., Глазачев О.С. [и др.] // rospatent.gov.ru: федеральный институт промышленной собственности: электронные охраняемые документы. URL: <https://fips.ru/EGD/332687a9-cc3-4395-92ce-1751bf6fcbad>.

12. **Беставашвили А.А.**, Глазачев О.С., Копылов Ф.Ю. / Влияние интервальных гипоксии-гипероксических тренировок на продукты метаболизма кишечного микробиома:

триметиламинооксида и его метаболитов // Сборник тезисов Российского национального конгресса кардиологов. 21-23 сентября. 2023 г. С. 136. Москва, Россия.

13. **Bestavashvili, A.A.** Impact of Hypoxia–Hyperoxia Exposures on Cardiometabolic Risk Factors and TMAO Levels in Patients with Metabolic Syndrome /A. Bestavashvili, O. Glazachev, S. Ibragimova, A.Yu. Suvorov, A.A. Bestavasvili, Sh. Ibraimov, X. Zhang, Y. Zhang, C.S. Pavlov, E.A. Syrkina, A.L. Syrkin and P.Y. Kopylov // **International Journal of Molecular Sciences**. 2023. Vol. 24. № 19. P. 14498. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms241914498>. [Web of Science, Scopus, PubMed]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

СРБ-вч – высокочувствительный С-реактивный белок;

ТМАО – триметиламинооксид;

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

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

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

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

METAVIR (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.