

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104681>

Научная статья



Оценка состояния сердечно-сосудистой системы у военнослужащих-мужчин молодого и среднего возраста в зависимости от уровня мочевой кислоты сыворотки крови

Д.С. Шаповал, В.Т. Дыдышко

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. Распространенность бессимптомной гиперурикемии составляет около 10 %. Она является частой спутницей кардиоренометаболических заболеваний. Гиперурикемия способствует системному воспалению, приводит к дисфункции эндотелия и нарушению функции почек. За счет активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при гиперурикемии происходит повышение артериального давления. Уровень мочевой кислоты более 360 мкмоль/л у женщин и более 420 мкмоль/л у мужчин служит фактором неблагоприятного прогноза. Необходимо повышенное внимание к мониторингу мочевой кислоты, особенно у пациентов, имеющих несколько факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель исследования — изучить клинико-лабораторно-инструментальные показатели сердечно-сосудистой системы у мужчин с нормоурикемией и гиперурикемией для улучшения профилактики.

Материалы и методы. В клинике был проведен анализ историй болезни 355 пациентов в возрасте от 30 до 50 лет. Все обследованные в зависимости от уровня мочевой кислоты крови были разделены на 4 группы: 1-я группа (58 чел.) — 299 мкмоль/л и менее; 2-я (104 чел.) — 300–359 мкмоль/л; 3-я (104 чел.) 360–419 мкмоль/л и 4-я (89 чел.) — 420 мкмоль/л и более. Изучены клинико-лабораторные, инструментальные показатели сердечно-сосудистой системы, физическая работоспособность и гемодинамический ответ на физическую нагрузку по данным велоэргометрии.

Результаты исследования. Установлено, что гиперурикемия ассоциирована с увеличением офисных и суточных параметров артериального давления, частоты сердечных сокращений амплитуды зубца R в отведении AVL на электрокардиограмме, гликемии, липидемии, риска смертельного сердечно-сосудистого заболевания в течение 10 лет по шкале SCORE, относительной толщины стенок левого желудочка и размеров левого предсердия и диастолической функции левого желудочка. Общий объем выполненной нагрузки, максимальная частота сердечных сокращений и толерантность к физической нагрузке у лиц с нормальной урикемией достоверно превышают аналогичные параметры у пациентов с гиперурикемией, а исходные частота сердечных сокращений и пиковые, а также артериальное давление в восстановительном периоде достоверно выше у мужчин с гиперурикемией по сравнению с пациентами с нормоурикемией.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; бессимптомная гиперурикемия; велоэргометрия; молодой и средний возраст; мужской пол; пуриновый обмен; сердечно-сосудистая система.

Как цитировать:

Шаповал Д.С., Дыдышко В.Т. Оценка состояния сердечно-сосудистой системы у военнослужащих-мужчин молодого и среднего возраста в зависимости от уровня мочевой кислоты сыворотки крови // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2022. Т. 41. № 2. С. 151–161.

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104681>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104681>
Research Article

Assessment of the state of the cardiovascular system in young and middle-age military men depending on the level of blood serum uric acid

Dmitry S. Shapoval, Vladislav T. Dydyshko

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: The prevalence of asymptomatic hyperuricemia is about 10%. It is a frequent companion of cardiorenometabolic diseases. Hyperuricemia contributes to systemic inflammation, leads to endothelial dysfunction and impaired renal function. An increase in blood pressure occurs due to the activation of the renin-angiotensin-aldosterone system in hyperuricemia. The level of uric acid more than 360 $\mu\text{mol/L}$ in women and more than 420 $\mu\text{mol/L}$ in men serves as an unfavorable prognosis factor. Increased attention is needed to monitoring uric acid, especially in those with multiple risk factors for the development of cardiovascular disease.

AIM: to study clinical, laboratory and instrumental indicators of the cardiovascular system in men with normouricemia and hyperuricemia to improve prevention.

MATERIALS AND METHODS: The clinic analyzed the case histories of 355 patients aged 30 to 50 years. All examined, depending on the level of blood uric acid, were divided into 4 groups: the 1st group (58 people) — 299 $\mu\text{mol/L}$, the 2nd (104 people) — 300–359 $\mu\text{mol/L}$, the 3rd (104 people) 360–419 $\mu\text{mol/L}$ and the 4th (89 people) — 420 $\mu\text{mol/L}$. Clinical, laboratory and instrumental indicators of cardiovascular system, physical performance and hemodynamic response to physical activity according to bicycle ergometry were studied.

RESULTS: It has been established that hyperuricemia is associated with an increase in office and daily BP parameters, an increase in heart rate, R wave amplitude in the AVL lead on the ECG, glycemia, lipidemia, SCORE risk, relative left ventricular wall thickness and left atrial size, and left ventricular diastolic function. The total amount of exercise performed, maximum heart rate and exercise tolerance in people with normal uricemia significantly exceed those in patients with hyperuricemia, and the initial heart rate and peak and blood pressure in the recovery period are significantly higher with hyperuricemia, compared with men with normouricemia.

Keywords: arterial hypertension; asymptomatic hyperuricemia; bicycle ergometry; cardiovascular system; male gender; purine metabolism; young and middle age.

To cite this article:

Shapoval DS, Dydyshko VT. Assessment of the state of the cardiovascular system in young and middle-age military men depending on the level of blood serum uric acid. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2022;41(2):151–161. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104681>

Received: 10.03.2022

Accepted: 03.04.2022

Published: 30.06.2022

АКТУАЛЬНОСТЬ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) на протяжении последних десятилетий занимают лидирующие позиции в структуре смертности и инвалидизации населения [1–3]. Нередко среди мужчин молодого и среднего возраста формируется стереотип поведения, направленный на закрепление некоторых модифицируемых факторов риска (ФР), таких как курение, гиподинамия, неправильное питание и др. [4, 5].

Для оценки суммарного риска развития сердечно-сосудистой патологии в клинической практике применяют несколько шкал (SCORE, Framingham и др.), в которых учитывается ряд рутинных показателей.

Нарастание риска развития ССЗ отмечается при окружности талии (ОТ) у мужчин более 94 см, а при ОТ более 102 см становится достоверно высоким. Увеличенной массе тела и ожирению часто сопутствуют такие факторы, как артериальная гипертензия (АГ), атерогенная дислипидемия, нарушения углеводного и пуринового обмена, и другие [6]. В последние годы активно уточняется значение так называемых нелипидных ФР, к которым относятся уровень мочевой кислоты (МК), частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое, С-реактивный белок, цистатин С, VII фактор свертывания крови, показатели фибринолитической активности и агрегации тромбоцитов, гликемия натощак, гомоцистеин, психоэмоциональный стресс и другие [7].

Гиперурикемия (ГУ) является частой спутницей абдоминального ожирения, АГ, сахарного диабета (СД) 2-го типа и метаболического синдрома (МС). По данным эпидемиологического популяционного исследования по выявлению факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в России, распространенность ГУ среди жителей РФ составляет около 10 %, причем среди мужчин она в 5 раз выше, чем среди женщин. Эндотелиальная дисфункция при ГУ развивается вследствие системного воспаления, окислительного стресса и снижения синтеза оксида азота. За счет активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы ГУ приводит к повышению артериального давления (АД) [8].

По современным данным, повышенный сывороточный уровень МК более 360 мкмоль/л у женщин и более 420 мкмоль/л у мужчин служит фактором неблагоприятного прогноза как в общей популяции, так и у пациентов с сопутствующей АГ, СД, атеросклеротической болезнью [9–11]. Поэтому в качестве одного из подходов для профилактики ремоделирования сердечно-сосудистой системы (ССС) у лиц с доморбидной патологией может рассматриваться коррекция ГУ [12].

Польза расчетных моделей может возрасти в случае применения и других важных в прогностическом отношении показателей, таких как ЧСС, индекс массы тела (ИМТ), уровень МК крови и некоторых других показателей обмена и гемодинамики, считающихся весьма мощными факторами кардиоваскулярного риска.

Значительное количество эпидемиологических исследований продемонстрировало, что ГУ в высокой степени связана с риском развития ССЗ, хронической болезни почек и СД, в связи с чем необходимо повышенное внимание к мониторингу уровня МК в сыворотке крови у пациентов в отношении снижения сердечно-сосудистого риска (ССР) [13, 14].

Цель исследования — осуществить сравнительную оценку клинико-лабораторных и инструментальных показателей ССС и физической работоспособности по данным велоэргометрии (ВЭМ) у мужчин молодого и среднего возраста с нормоурикемией и ГУ для улучшения мероприятий профилактики

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализировано 355 историй болезни военнослужащих-мужчин в возрасте от 30 до 50 лет без клинически значимой патологии ССС, проходивших скрининговую оценку состояния здоровья в условиях клиники госпитальной терапии им. профессора В.Н. Сиротинина Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. Все обследованные в зависимости от уровня МК были разделены на 4 группы: 1-я группа — 58 чел. с МК 299 мкмоль/л и менее (средний возраст $42,4 \pm 6,2$ лет); 2-я — 104 чел. с МК 300–359 мкмоль/л (средний возраст $43,9 \pm 5,5$ лет); 3-я — 104 чел. с МК 360–419 мкмоль/л (средний возраст $43,6 \pm 5,2$ лет) и 4-я группа — 89 чел. с МК 420 мкмоль/л и более (средний возраст $44,1 \pm 5,5$ лет). Для оценки риска смертельного ССЗ в течение 10 лет по шкале SCORE использован программный калькулятор с встроенным алгоритмом, включающий немодифицируемые (возраст и пол) и модифицируемые ФР (систолическое АД (САД), холестерин, курение). В каждой когорте изучены показатели АД, наследственная отягощенность по ССЗ, вредные привычки, гиподинамия, ЧСС, ИМТ, ОТ, лабораторные показатели, данные электрокардиограммы (ЭКГ), (ВЭМ), эхокардиографии (эхоКГ) и точного мониторингирования АД (СМАД).

Для статистической оценки применяли пакет прикладных программ Statistic program for Windows (version 10). При сравнении количественных показателей использовали модуль непараметрической статистики (непараметрический *U*-test Манна-Уитни). За критический уровень значимости принимали $p < 0,05$. Данные представляли как среднее значение $M \pm$ средняя квадратическая ошибка (m).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика обследованных лиц по возрасту, показателям офисного САД и диастолического АД (ДАД), ЧСС, риску по SCORE, ИМТ, ОТ, МК, статусу курения, наследственной отягощенности по ССЗ, гиподинамии представлена в табл. 1.

Таблица 1. Исходная характеристика обследованных лиц ($n = 355$) ($M \pm m$; p — критерий достоверности)

Показатель	МК ≤ 299 мкмоль/л	МК 300–359 мкмоль/л	МК 360–419 мкмоль/л	МК ≥ 420 мкмоль/л
1	2	3	4	5
Возраст, лет	$42,4 \pm 6,2$	$43,9 \pm 5,5$	$43,6 \pm 5,2$	$44,1 \pm 5,5$
	$p > 0,05$			
САД офис, мм рт. ст.	$128,34 \pm 12,06$	$135,78 \pm 15,18$	$135,33 \pm 11,77$	$138,82 \pm 12,82$
	$p_{2-3, 2-5} < 0,001$; $p_{2-4} < 0,01$			
ДАД офис, мм рт. ст.	$83,07 \pm 9,68$	$87,98 \pm 10,18$	$88,00 \pm 8,86$	$90,92 \pm 10,03$
	$p_{2-5} < 0,001$; $p_{2-3, 2-4} < 0,01$; $p_{3-5, 4-5} < 0,05$			
Риск по шкале SCORE, %	$1,43 \pm 1,40$	$1,94 \pm 1,69$	$1,71 \pm 1,43$	$2,16 \pm 1,86$
	$p_{2-5} < 0,01$			
Мочевая кислота, мкмоль/л	$261,00 \pm 33,08$	$334,10 \pm 18,28$	$388,62 \pm 16,85$	$474,21 \pm 50,97$
	$p_{2-3, 2-4, 3-4, 3-5, 4-5} < 0,001$; $p_{2-5} < 0,01$			
Статус курения, %	41,4	45,2	36,5	36,0
	$p > 0,05$			
Доля лиц с отягощенной наследственностью по ССЗ, %	53,5	53,9	55,8	50,6
	$p > 0,05$			
ИМТ, кг/м ²	$26,27 \pm 3,35$	$28,19 \pm 3,27$	$29,11 \pm 3,33$	$30,92 \pm 3,47$
	$p_{2-3, 2-4, 2-5, 3-5, 4-5} < 0,001$; $p_{3-4} < 0,05$			
ОТ, см	$100,02 \pm 7,11$	$102,58 \pm 7,89$	$106,01 \pm 7,06$	$108,73 \pm 6,81$
	$p_{2-3} < 0,05$; $p_{2-4, 2-5, 3-4, 3-5, 4-5} < 0,001$			
Доля лиц с гиподинамией, %	27,6	51,0	63,5	71,9
	$p_{2-3, 2-4, 2-5, 3-4, 3-5, 4-5} < 0,001$			

Как следует из данных, показатели офисного АД у мужчин 1-й подгруппы соответствовали нормальным значениям, однако по мере увеличения концентрации МК, росли показатели офисного АД до высокого нормального и АГ 1–2-й степени, особенно в подгруппе мужчин с МК ≥ 420 мкмоль/л (достоверные различия между всеми подгруппами). Также по мере роста концентрации МК отмечалось увеличение риска по шкале SCORE (от $1,43 \pm 1,40$ в 1-й подгруппе до $2,16 \pm 1,86$ в подгруппе с МК ≥ 420 мкмоль/л ($p < 0,01$)). У мужчин часто имели место различные вредные привычки, которые могут предрасполагать к развитию и прогрессированию заболевания. В частности, часто наблюдалось пристрастие к курению (от 36,0 до 45,2 % в подгруппах, $p > 0,05$). Доля лиц с отягощенной наследственностью по ССЗ составила от 50,6 до 55,8 % ($p > 0,05$).

По мере увеличения концентрации МК сыворотки крови у мужчин росли показатели ИМТ ($p < 0,001$ и $p < 0,05$) и ОТ ($p < 0,001$ и $p < 0,05$). Следует отметить, что гиподинамия сопутствует лицам с АГ и ожирением. По мере роста концентрации МК доля лиц с гиподинамией достоверно менялась от 27,6 % в подгруппе с нормоурикемией до 71,9 % в подгруппе с ГУ ($p < 0,001$).

При исследовании лабораторных показателей выявлены достоверные относительные повышения уровней глюкозы плазмы крови ($p < 0,001$, $p < 0,01$ и $p < 0,05$), креатинина ($p < 0,001$, $p < 0,01$ и $p < 0,05$), холестерина ($p < 0,01$ и $p < 0,05$) и ТГ ($p < 0,001$, $p < 0,01$ и $p < 0,05$) у лиц с ГУ по сравнению с аналогичными параметрами у лиц без ГУ. По мере увеличения концентрации МК происходило достоверное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у лиц 3 и 4 подгрупп по сравнению с 1 и 2 подгруппами ($p < 0,001$ и $p < 0,01$).

Лабораторные показатели у мужчин в зависимости от значений урикемии представлены в табл. 2.

Характер изменений показателей ЭКГ представлен в табл. 3.

Как видно из таблицы, ЧСС на стандартной ЭКГ у лиц 4-й подгруппы с ГУ (МК ≥ 420 мкмоль/л) была достоверно выше, чем у лиц из 1-й и 2-й подгрупп ($p < 0,05$). Зубец R в отведении AVL также достоверно был более высоким у мужчин с ГУ в подгруппах 3 и 4 ($p < 0,001$, $p < 0,01$ и $p < 0,05$).

При изучении эхокардиографических параметров установлено, что толщина и масса миокарда левого

Таблица 2. Лабораторные показатели ($n = 355$) ($M \pm m$; p — критерий достоверности)

Показатель	МК ≤ 299 мкмоль/л	МК 300–359 мкмоль/л	МК 360–419 мкмоль/л	МК ≥ 420 мкмоль/л
1	2	3	4	5
Глюкоза, ммоль/л	5,23 \pm 0,62	5,32 \pm 0,74	5,55 \pm 0,66	5,71 \pm 0,77
	$p_{2-5, 3-5} < 0,001$; $p_{2-4} < 0,01$; $p_{3-4} < 0,05$			
Креатинин, мкмоль/л	90,17 \pm 12,68	92,66 \pm 9,94	96,34 \pm 12,46	100,39 \pm 11,79
	$p_{2-5, 3-5} < 0,001$; $p_{2-4} < 0,01$; $p_{3-4, 4-5} < 0,05$			
СКФ СКД EPI, мл/мин	90,92 \pm 14,08	88,25 \pm 12,51	83,51 \pm 12,54	80,28 \pm 11,63
	$p_{2-4, 2-5, 3-5} < 0,001$; $p_{3-4} < 0,01$			
Холестерин, ммоль/л	5,32 \pm 1,22	5,33 \pm 1,11	5,40 \pm 0,91	5,78 \pm 1,18
	$p_{3-5} < 0,01$; $p_{2-5, 4-5} < 0,05$			
ЛПВП, ммоль/л	1,25 \pm 0,38	1,27 \pm 0,49	1,24 \pm 0,37	1,15 \pm 0,36
	$p > 0,05$			
Триглицериды, ммоль/л	1,28 \pm 0,85	1,62 \pm 1,30	1,98 \pm 1,51	2,40 \pm 1,71
	$p < 0,001$; $p_{2-4} < 0,01$; $p_{4-5} < 0,05$			
ЛПНП, ммоль/л	3,83 \pm 1,10	3,59 \pm 1,00	3,78 \pm 1,08	3,96 \pm 1,49
	$p > 0,05$			
МК, мкмоль/л	261,00 \pm 33,08	334,10 \pm 18,28	388,62 \pm 16,85	474,21 \pm 50,97
	$p_{2-3, 2-4, 3-4, 3-5, 4-5} < 0,001$; $p_{2-5} < 0,01$			

Примечание. СКФ СКД EPI — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКД EPI; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности.

Таблица 3. Электрокардиографические показатели ($n = 355$) ($M \pm m$; p — критерий достоверности)

Показатель	МК ≤ 299 мкмоль/л	МК 300–359 мкмоль/л	МК 360–419 мкмоль/л	МК ≥ 420 мкмоль/л
1	2	3	4	5
ЧСС, в мин	66,36 \pm 11,84	66,89 \pm 11,84	68,10 \pm 10,02	70,22 \pm 11,82
	$p_{2-5, 3-5} < 0,05$			
QT, мс	379,50 \pm 44,94	375,91 \pm 26,72	377,53 \pm 23,91	373,51 \pm 25,13
	$p > 0,05$			
R в AVL, мВ (мм)	3,86 \pm 2,87	4,79 \pm 2,50	5,79 \pm 3,76	5,51 \pm 2,69
	$p_{2-4} < 0,001$; $p_{2-5} < 0,01$; $p_{3-4} < 0,05$			
RV5 + SV1, мВ (мм)	26,90 \pm 6,75	27,16 \pm 5,81	25,96 \pm 6,00	25,44 \pm 8,21
	$p > 0,05$			

Примечание. QT — электрокардиографический интервал; R в AVL — амплитуда зубца R в отведении AVL; RV5 + SV1 — индекс Соколова–Лайона.

желудочка (ЛЖ), размеры ЛЖ и фракция выброса (ФВ) в подгруппах с ГУ и без таковой были сопоставимы ($p > 0,05$), однако относительная толщина стенок ЛЖ была достоверно больше в подгруппе с МК ≥ 420 мкмоль/л по сравнению с подгруппой без ГУ ($p < 0,05$), а размеры левого предсердия были достоверно больше в подгруппах с ГУ по сравнению с подгруппой без ГУ ($p < 0,01$ и $p < 0,05$). Диастолическая функция ЛЖ во всех группах обследованных была нормальной, однако, как видно из табл. 3, у мужчин с ГУ имелась достоверная тенденция

к ее ухудшению по сравнению с мужчинами без ГУ: Ve/Va ($p < 0,01$), $e'MK$ ($p < 0,01$ и $p < 0,001$) и E/e' ($p < 0,05$). Показатели эхоКГ представлены в табл. 4.

Показатели суточного мониторирования ЭКГ представлены в табл. 5.

Результаты суточного мониторирования ЭКГ свидетельствуют о том, что у лиц с ГУ, особенно в подгруппе с МК ≥ 420 мкмоль/л, ЧСС была достоверно наибольшей как в среднем за сутки ($p < 0,05$), так и в дневные ($p < 0,05$) и ночные часы ($p < 0,01$ и $p < 0,05$).

Таблица 4. Показатели эхокардиографии ($n = 355$) ($M \pm m$; p — критерий достоверности)

Показатель	МК ≤ 299 мкмоль/л	МК 300–359 мкмоль/л	МК 360–419 мкмоль/л	МК ≥ 420 мкмоль/л
1	2	3	4	5
МЖПд, мм	10,52 \pm 2,37	10,71 \pm 2,13	10,54 \pm 2,15	11,16 \pm 2,49
$p > 0,05$				
ЗС ЛЖд, мм	9,48 \pm 2,06	10,17 \pm 1,98	10,28 \pm 1,68	10,46 \pm 2,16
$p_{2-5} < 0,01$; $p_{2-3, 2-4} < 0,05$				
КДР ЛЖ, мм	49,71 \pm 6,15	51,14 \pm 5,19	50,97 \pm 6,00	50,66 \pm 7,49
$p > 0,05$				
КСР ЛЖ, мм	30,21 \pm 5,50	30,22 \pm 4,81	30,51 \pm 4,79	30,70 \pm 6,13
$p > 0,05$				
ИММ ЛЖ, г/м ²	93,86 \pm 23,13	97,96 \pm 22,99	96,85 \pm 21,66	97,89 \pm 25,19
$p > 0,05$				
ОТМ, ед.	0,38 \pm 0,10	0,40 \pm 0,10	0,40 \pm 0,09	0,42 \pm 0,12
$p_{2-5} < 0,05$				
ФВ (2D), %	66,86 \pm 8,38	66,04 \pm 7,50	65,52 \pm 8,56	67,18 \pm 9,56
$p > 0,05$				
Объем ЛП/St, см ³ /м ²	22,39 \pm 7,03	26,01 \pm 7,96	26,58 \pm 9,22	25,52 \pm 9,52
$p_{2-4} < 0,01$; $p_{2-3, 2-5} < 0,05$				
Ve/Va (МК), ед.	1,38 \pm 0,34	1,28 \pm 0,34	1,20 \pm 0,38	1,21 \pm 0,30
$p_{2-4, 2-5} < 0,01$				
е'МК, ед.	0,15 \pm 0,03	0,13 \pm 0,03	0,13 \pm 0,03	0,12 \pm 0,03
$p_{2-3} < 0,01$; $p_{2-4, 2-5} < 0,001$				
Е/е' МК, ед.	5,18 \pm 1,28	5,61 \pm 1,50	5,28 \pm 1,51	5,75 \pm 1,84
$p_{2-5, 4-5} < 0,05$				

Примечание. МЖПд — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу; ЗС ЛЖд — толщина задней стенки левого желудочка в диастолу; КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка; ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ОТМ — относительная толщина миокарда левого желудочка; ФВ (2D) — фракция выброса левого желудочка в процентах по Симпсону; Объем ЛП/St — индекс объема левого предсердия; Ve/Va (МК); е'МК; Е/е' МК — характеристики диастолической функции левого желудочка.

Таблица 5. Показатели суточного мониторирования ЭКГ ($n = 355$) ($M \pm m$; p — критерий достоверности)

Показатель	МК ≤ 299 мкмоль/л	МК 300–359 мкмоль/л	МК 360–419 мкмоль/л	МК ≥ 420 мкмоль/л
1	2	3	4	5
ЧСС ср., в мин	73,90 \pm 9,26	74,05 \pm 8,78	75,44 \pm 9,25	78,04 \pm 8,88
$p_{2-5, 3-5} < 0,05$				
ЧСС дн., в мин	81,13 \pm 12,20	80,61 \pm 9,20	81,75 \pm 10,40	84,98 \pm 9,78
$p_{3-5} < 0,05$				
ЧСС ночь, в мин	60,85 \pm 8,98	60,62 \pm 8,60	62,08 \pm 8,06	64,96 \pm 8,06
$p_{3-5} < 0,01$; $p_{2-5} < 0,05$				

Таблица 6. Показатели суточного мониторингирования артериального давления ($n = 355$) ($M \pm m$; p — критерий достоверности)

Показатель	МК ≤ 299 мкмоль/л	МК 300–359 мкмоль/л	МК 360–419 мкмоль/л	МК ≥ 420 мкмоль/л
1	2	3	4	5
Среднее САД день, мм рт. ст.	133,58 \pm 14,46	137,77 \pm 11,79	138,30 \pm 14,35	137,98 \pm 9,51
	$p > 0,05$			
Среднее ДАД день, мм рт. ст.	83,12 \pm 10,42	85,69 \pm 10,21	86,23 \pm 12,04	86,73 \pm 8,87
	$p > 0,05$			
ИВ САД день, %	32,13 \pm 32,60	46,51 \pm 32,23	46,93 \pm 34,95	48,09 \pm 28,21
	$p_{2-3, 2-4, 2-5} < 0,05$			
ИВ ДАД день, %	32,41 \pm 31,46	39,37 \pm 31,41	40,90 \pm 34,21	45,39 \pm 29,70
	$p > 0,05$			
Вариабельность в САД день, мм рт. ст.	12,04 \pm 4,24	12,32 \pm 3,72	13,06 \pm 3,38	13,84 \pm 4,70
	$p_{3-5} < 0,05$			
Вариабельность ДАД день, мм рт. ст.	9,96 \pm 3,72	9,93 \pm 3,00	10,53 \pm 3,12	11,10 \pm 4,02
	$p > 0,05$			
Среднее САД ночь, мм рт. ст.	116,91 \pm 14,63	117,63 \pm 13,24	118,38 \pm 13,45	119,80 \pm 10,61
	$p > 0,05$			
Среднее ДАД ночь, мм рт. ст.	70,00 \pm 10,24	70,89 \pm 11,17	70,94 \pm 10,23	72,50 \pm 10,33
	$p > 0,05$			
ИВ САД ночь, %	29,50 \pm 34,52	37,41 \pm 37,44	39,80 \pm 36,41	40,82 \pm 31,91
	$p > 0,05$			
ИВ ДАД ночь, %	29,57 \pm 32,70	34,06 \pm 36,39	32,03 \pm 34,35	41,64 \pm 35,26
	$p > 0,05$			
Вариабельность в САД ночь, мм рт. ст.	9,84 \pm 3,37	9,53 \pm 3,14	10,35 \pm 3,56	10,29 \pm 3,16
	$p > 0,05$			
Вариабельность ДАД ночь, мм рт. ст.	8,04 \pm 3,12	7,90 \pm 2,51	8,65 \pm 3,23	8,08 \pm 2,89
	$p > 0,05$			

При изучении СМАД установлено, что при увеличении концентрации МК сыворотки крови в подгруппах достоверно повышались средние значения САД и ДАД днем и ночью, вариабельность ДАД днем, вариабельность САД и ДАД ночью, индекс времени (ИВ) ДАД днем, ИВ САД и ДАД ночью ($p > 0,05$). ИВ САД и вариабельность САД в дневные часы в подгруппах увеличились достоверно ($p < 0,05$ и $p < 0,05$ соответственно).

Показатели СМАД представлены в табл. 6.

Показатели ВЭМ представлены в табл. 7.

При изучении физической работоспособности и гемодинамического ответа на физическую нагрузку по данным

ВЭМ у обследованных установлено, что общий объем выполненной нагрузки, максимальная ЧСС и толерантность к физической нагрузке у лиц с нормальной урикемией достоверно превышали аналогичные параметры у пациентов с ГУ ($p < 0,001$ и $p < 0,01$ для объема нагрузки (в МЕ); $p < 0,01$ и $p < 0,05$ для максимальной ЧСС и $p < 0,05$ для толерантности к нагрузке).

Напротив, исходные ЧСС, САД и ДАД, САД и ДАД на высоте нагрузки, а также ДАД на последней минуте восстановительного периода у лиц с нормальной урикемией были достоверно меньше аналогичных параметров у пациентов с ГУ ($p < 0,05$).

Таблица 7. Показатели велоэргометрии ($n = 355$) ($M \pm m$; p — критерий достоверности)

Показатель	МК ≤ 299 мкмоль/л	МК 300–359 мкмоль/л	МК 360–419 мкмоль/л	МК ≥ 420 мкмоль/л
1	2	3	4	5
Вт (ед. изм.)	158,09 \pm 30,97	156,82 \pm 33,01	155,83 \pm 30,89	153,53 \pm 27,99
$p > 0,05$				
МЕ (ед. изм.)	7,73 \pm 1,29	7,06 \pm 1,28	6,84 \pm 1,18	6,33 \pm 1,05
$p_{2-3, 2-4, 2-5, 3-5} < 0,001$; $p_{4-5} < 0,01$				
% достижения субмакс. ЧСС	98,28	92,31	92,31	89,89
$p > 0,05$				
ЧСС исх.	83,86 \pm 15,51	81,82 \pm 12,39	83,30 \pm 13,48	86,53 \pm 14,25
$p_{3-5} < 0,05$				
ЧСС макс.	153,24 \pm 8,97	148,86 \pm 10,75	149,75 \pm 8,47	148,90 \pm 9,66
$p_{2-3, 2-5} < 0,01$; $p_{2-4} < 0,05$				
ТФН, %	79,31 \pm 13,62	77,87 \pm 15,13	76,53 \pm 13,14	73,79 \pm 11,52
$p_{2-5, 3-5} < 0,05$				
САД исх.	122,53 \pm 13,74	127,22 \pm 14,42	127,29 \pm 12,58	127,53 \pm 15,35
$p_{2-3, 2-4, 2-5} < 0,05$				
ДАД исх.	82,31 \pm 8,47	87,25 \pm 9,75	89,36 \pm 10,58	90,89 \pm 11,12
$p_{2-4, 2-5} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,01$; $p_{3-5} < 0,05$				
САД пик	194,17 \pm 22,63	198,22 \pm 24,13	203,65 \pm 21,89	202,43 \pm 26,56
$p_{2-4, 2-5} < 0,05$				
ДАД пик	95,97 \pm 11,63	96,91 \pm 11,91	98,48 \pm 12,10	100,83 \pm 12,98
$p_{2-5, 3-5} < 0,05$				
САД восст.	143,07 \pm 22,23	144,21 \pm 18,83	147,33 \pm 21,74	146,84 \pm 19,60
$p > 0,05$				
ДАД восст.	83,64 \pm 11,15	86,09 \pm 12,30	87,17 \pm 10,69	89,51 \pm 10,94
$p_{2-5} < 0,01$; $p_{3-5} < 0,05$				
ДП (САД пик \times ЧСС макс.)	29711,93 \pm 3500,45	29516,41 \pm 4164,76	30459,75 \pm 3340,04	30176,42 \pm 4422,98
$p > 0,05$				

Примечание. Вт — мощность нагрузки в ваттах; МЕ — общий объем выполненной нагрузки в метаболических единицах; ТФН — толерантность к физической нагрузке; ДП — двойное произведение в условных единицах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данная работа, посвященная оценке влияния бессимптомной ГУ на состояние ССС у мужчин молодого и среднего возраста, имеет военно-медицинское значение, поскольку в совокупности с другими факторами ССР бессимптомная ГУ вносит вклад в общий прогноз и требует коррекции за счет изменения образа жизни, характера питания, а в некоторых случаях за счет назначения уратснижающих препаратов [15–17].

Оценка урикемии считается обязательной на начальном этапе обследования пациента с АГ или с развившимся ССЗ [9]. В ходе исследования установлено, что у пациентов с бессимптомной ГУ чаще имеют место

вредные привычки и состояния, способствующие развитию и прогрессированию заболевания, выше показатели офисного и суточного АД, ЧСС, имеются признаки гипертрофии ЛЖ на ЭКГ, выше риск по шкале SCORE, а также гликемия и изменения липидограммы. Это подтверждает существующие представления о влиянии нарушений пуринового обмена на ускорение поражения органов-мишеней в условиях, например, существующей АГ, а также на взаимосвязь ГУ с нарушениями липидного и углеводного метаболизма, ожирения, наполняя известные критерии МС [18].

Латентные и клинически значимые нарушения со стороны клубочкового аппарата почек считаются

характерными для больных ГУ и подагрой [19]. В нашем исследовании по мере увеличения концентрации МК сыворотки крови происходило достоверное снижение СКФ и увеличение концентрации креатинина, что может свидетельствовать о вкладе ГУ в развитие почечной дисфункции.

По данным эхоКГ у обследованных с ГУ выявлена тенденция к увеличению размеров левого предсердия и относительной толщины стенок ЛЖ, а также ухудшению диастолической функции ЛЖ (по сравнению с подгруппами без ГУ), что может свидетельствовать о начальных признаках ремоделирования миокарда, ускорение которого чаще наблюдается в условиях МС при определенном влиянии ГУ [20].

При оценке физической работоспособности и гемодинамического ответа по данным ВЭМ установлено, что объем выполненной нагрузки, максимальная ЧСС и толерантность к физической нагрузке у лиц с нормальной урикемией достоверно превышали аналогичные параметры у пациентов с ГУ. Это новые научные данные, которые могут быть интерпретированы с позиции комплексного влияния компонентов МС на физическую работоспособность. Исходные ЧСС, САД и ДАД, а также САД и ДАД на высоте нагрузки и ДАД на последней минуте восстановительного периода были достоверно больше у лиц с ГУ по сравнению с мужчинами с нормоурикемией.

В целом, сравнительный анализ клинико-лабораторно-инструментальных параметров у мужчин в возрасте 30–50 лет с нормальным и повышенным уровнем МК в крови позволил констатировать, что доморбидная (бессимптомная) ГУ ассоциируется с приростом клинических, антропометрических, лабораторных и инструментальных показателей, составляющих в своей совокупности МС.

ВЫВОДЫ

1. У мужчин молодого и среднего возраста увеличение концентрации мочевой кислоты сыворотки крови ассоциировано с увеличением офисных и суточных параметров АД, ЧСС по данным ЭКГ покоя и суточного мониторинга,

амплитуды зубца R в отведении AVL на ЭКГ, риска SCORE, относительной толщины стенок ЛЖ, размеров левого предсердия и диастолической функции ЛЖ.

2. При оценке физической работоспособности и гемодинамического ответа по данным ВЭМ установлено, что общий объем выполненной нагрузки, максимальная ЧСС и толерантность к физической нагрузке у лиц с нормальной урикемией достоверно превышают аналогичные параметры у пациентов с гиперурикемией, а исходные ЧСС, исходные и пиковые значения САД и ДАД, а также ДАД на последней минуте восстановительного периода достоверно больше у лиц с гиперурикемией по сравнению с мужчинами с нормоурикемией.

3. По мере увеличения концентрации мочевой кислоты сыворотки крови происходят достоверные снижение скорости клубочковой фильтрации и увеличение концентрации креатинина крови.

4. При исследовании углеводного и липидного обмена выявлены достоверные относительные повышения уровней глюкозы плазмы крови, холестерина и триглицеридов у мужчин с гиперурикемией по сравнению с аналогичными параметрами у лиц, не страдающих ею.

5. Доморбидная (бессимптомная) ГУ ассоциирована с приростом клинических, антропометрических, лабораторных и инструментальных показателей, составляющих в своей совокупности синдром инсулинорезистентности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации // Российский кардиологический журнал. 2018. Т. 23, № 6. С. 7–122. DOI:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
2. Benjamin E., Muntner P., Alonso A., et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report from the American Heart Association // Circulation. 2019. Vol. 139, No. 10. P. e56–e528. DOI: 10.1161/cir.0000000000000659
3. Piepoli M., Hoes A., Agewall S., et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed

- with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) // Eur. Heart J. 2016. Vol. 37, No. 29. P. 2315–2381. DOI:10.1093/eurheartj/ehw106
4. Аметов А.С., Пашкова Е.Ю., Рамазанова З.Д., и др. Ожирение как неинфекционная эпидемия XXI века. Современные представления о патогенезе, рисках и подходах к фармакотерапии // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 8, № 2. С. 57–66. DOI: 10.24411/2304-9529-2019-12007
 5. Гордиенко А.В., Мирохина М.А., Дыдышко В.Т., и др. Метаболические нарушения в перспективе развития и прогрессирования артериальной гипертензии у молодых мужчин // Клинист. 2015. Т. 9, № 2. С. 23–27. DOI: 10.17650/1818-8338-2015-9-2-23-27

6. Гордиенко А.В., Сердюков Д.Ю. Начальный атеросклероз: факторы риска, диагностика, профилактика, лечение. СПб.: СпецЛит, 2020. 119 с.
7. Сердюков Д.Ю. Доклиническая диагностика атеросклероза в молодом возрасте // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. 2018. Т. 19. С. 693–704.
8. Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонов Г.В., и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014. Т. 10, № 2. С. 153–159. DOI: 10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159
9. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., и др. Клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых» // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25, № 3. С. 149–218. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
10. Muesan M., Agabiti-Rosei C., Paini A., Salvetti M. Uric acid and cardiovascular disease: an update // Eur. Cardiol. 2016. Vol. 11, No. 1. P. 54–59. DOI: 10.15420/ecr.2016:4:2
11. Shahin L., Patel K., Heydari M., et al. Hyperuricemia and Cardiovascular Risk // Cureus. 2021. Vol. 13, No. 5. P. e14855. DOI: 10.7759/cureus.14855
12. Крюков Е.В., Макеева Т.Г., Потехин Н.П. и др. Профилактика ремоделирования сосудистой стенки у лиц с предгипертензией // Военно-медицинский журнал. 2020. Т. 341, № 5. С. 82–85. DOI: 10.17816/RMMJ82310
13. Бабюк А.Э., Дыдышко В.Т. Гиперурикемия и оценка состояния сердечно-сосудистой системы у военнослужащих-мужчин молодого и среднего возраста // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 40, № S1–3. С. 27–32.
14. Сердюков Д.Ю. Основные и дополнительные маркеры риска сердечно-сосудистых заболеваний у военнослужащих-мужчин молодого и среднего возраста с начальными атеросклеротическими изменениями сосудистой стенки // Тихоокеанский медицинский журнал. 2017. Т. 68, № 2. С. 46–49. DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.2.46-50
15. Барсуков А.В. Фебуксостат в терапии гиперурикемии: фокус на кардиоваскулярную безопасность // Клиническая патофизиология. 2021. Т. 27, № 4. С. 21–26.
16. FitzGerald J., Dalbeth N., Mikuls T., et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout // Arthritis. Care Res. (Hoboken). 2020. Vol. 72, No. 6. P. 744–760. DOI: 10.1002/acr.24180
17. Pérez Ruiz F., Richette P., Stack A., et al. Failure to reach uric acid target of < 0.36 mmol/L in hyperuricaemia of gout is associated with elevated total and cardiovascular mortality // RMD Open. 2019. Vol. 5, No. 2. P. e001015. DOI: 10.1136/rmdopen-2019-001015
18. Borghi C., Rosei E., Bardin T., et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease // J. Hypertens. 2015. Vol. 33, No. 9. P. 1729–1741. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000701
19. Rincon-Choles H., Jolly S., Arrigain S., et al. Impact of Uric Acid Levels on Kidney Disease Progression // Am. J. Nephrol. 2017. Vol. 46, No. 4. P. 315–322. DOI: 10.1159/000481460
20. Yu S., Yang H., Guo X., et al. Hyperuricemia is independently associated with left ventricular hypertrophy in post-menopausal women but not in pre-menopausal women in rural Northeast China // Gynecol. Endocrinol. 2015. Vol. 31, No. 9. P. 736–741. DOI: 10.3109/09513590.2015.1056730

REFERENCES

1. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(6):7–122. (In Russ.) DOI:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
2. Benjamin E, Muntner P, Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10): e56–e528. DOI: 10.1161/cir.0000000000000659
3. Piepoli M, Hoes A, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315–2381. DOI:10.1093/eurheartj/ehw106
4. Ametov AS, Pashkova EYu, Ramazanova ZD, et al. Obesity as a non-infectious epidemic of the XXI century. Modern ideas about the pathogenesis, risks and approaches to pharmacotherapy. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2019;8(2):57–66. (In Russ.) DOI: 10.24411/2304-9529-2019-12007
5. Gordienko AV, Mirokhina MA, Dydyshko VT, et al. Metabolic disturbances in the future development and progression of arterial hypertension in young men. *The Clinician*. 2015;9(2):23–27. (In Russ.) DOI: 10.17650/1818-8338-2015-9-2-23-27
6. Gordienko AV, Serdyukov DYU. *Initial atherosclerosis: risk factors, diagnosis, prevention, treatment*. Saint Petersburg: SpetsLit Publisher; 2020;119 p. (In Russ.)
7. Serdyukov DYU. Preclinical diagnosis of atherosclerosis at a young age. *Medline.ru. Russian biomedical journal*. 2018;19:693–704. (In Russ.)
8. Shal'nova SA, Deev AD, Artamonov GV, et al. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of ESSE-RF epidemiological study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(2): 153–159. (In Russ.) DOI: 10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159
9. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
10. Muesan M, Agabiti-Rosei C, Paini A, Salvetti M. Uric acid and cardiovascular disease: an update. *Eur Cardiol*. 2016;11(1):54–59. DOI: 10.15420/ecr.2016:4:2
11. Shahin L, Patel K, Heydari M, et al. Hyperuricemia and Cardiovascular Risk. *Cureus*. 2021;13(5): e14855. DOI: 10.7759/cureus.14855
12. Kryukov EV, Makeeva TG, Potekhin NP, et al. Prevention of vascular wall remodeling in individuals with prehypertension. *Military Medical Journal*. 2020;341(5):82–85. (In Russ.) DOI: 10.17816/RMMJ82310
13. Babyuk AE, Dydyshko VT. Hyperuricemia and assessment of the cardiovascular system state in military servicemen of the young and middle age. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(S1–3): 27–32. (In Russ.)
14. Serdyukov DYU. General and additional cardiovascular risk markers in the soldier-men of young and average age with initial atherosclerosis

rotic changes in the vascular wall. *Pacific Medical Journal*. 2017;68(2): 46–50. (In Russ.) DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.2.46-50.

15. Barsukov AV. Febuxostat in the treatment of hyperuricemia: focus on cardiovascular safety. *Clinical Pathophysiology*. 2021;27(4):21–26. (In Russ.)

16. FitzGerald J, Dalbeth N, Mikuls T, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2020;72(6):744–760. DOI: 10.1002/acr.24180

17. Pérez Ruiz F, Richette P, Stack A, et al. Failure to reach uric acid target of < 0.36 mmol/L in hyperuricaemia of gout is associated with elevated total and cardiovascular mortality. *RMD Open*. 2019;5(2): e001015. DOI: 10.1136/rmdopen-2019-001015

18. Borghi C, Rosei E, Bardin T, et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens*. 2015;33(9): 1729–1741. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000701

19. Rincon-Choles H, Jolly S, Arrigain S, et al. Impact of Uric Acid Levels on Kidney Disease Progression. *Am J Nephrol*. 2017;46(4): 315–322. DOI: 10.1159/000481460

20. Yu S, Yang H, Guo X, et al. Hyperuricemia is independently associated with left ventricular hypertrophy in post-menopausal women but not in pre-menopausal women in rural Northeast China. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(9):736–741. DOI: 10.3109/09513590.2015.1056730

ОБ АВТОРАХ

***Дмитрий Сергеевич Шаповал**, курсант 6 курса 2 факультета; адрес: 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1428-828X>; Author ID: 1097750; eLibrary SPIN: 2813-7754; e-mail: dimshap9855@gmail.com

Владислав Тадеевич Дыдышко, канд. мед. наук; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0244-8672>; Scopus Author ID: 56803817400; Author ID: 773357; eLibrary SPIN: 2091-8123; e-mail: vlad-didishko@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Dmitry S. Shapoval**, 6th year cadet 2 faculties; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1428-828X>; Author ID: 1097750; eLibrary SPIN: 2813-7754; e-mail: dimshap9855@gmail.com

Vladislav T. Dydyshko, M.D., Ph.D. (Medicine); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0244-8672>; Scopus Author ID: 56803817400; Author ID: 773357; eLibrary SPIN: 2091-8123; e-mail: vlad-didishko@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author