

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО И ЦИРКУЛЯТОРНОГО СИНДРОМОВ У МОЛОДЕЖИ АРКТИКИ

© 2021 г. <sup>1</sup>С. И. Малявская, <sup>1</sup>А. В. Лебедев, <sup>1</sup>Г. Н. Кострова, <sup>1,2,3</sup>И. Ю. Торшин, <sup>1,2,3</sup>О. А. Громова

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Архангельск;

<sup>2</sup>Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Институт фармакоинформатики, г. Москва; <sup>3</sup>Центр хранения и анализа больших данных, МГУ, г. Москва

**Введение.** Наличие патогенетических факторов метаболического и циркуляторного синдромов с молодого возраста повышает риск развития атеросклероза, при этом их взаимодействие с экстремальными природно-климатическими условиями Арктики оказывает провоцирующее влияние на раннюю инициацию процессов атерогенеза и развитие нейроэндокринных нарушений метаболизма.

**Цель** – изучить взаимодействия антропометрических, клинико-лабораторных и генетических показателей у молодых добровольцев юношеского возраста, проживающих в городе Архангельске.

**Методы.** Проведено поперечное клинико-лабораторное исследование, собрана информация по значениям 180 антропометрических, клинико-лабораторных и генетических показателей в группе молодых добровольцев для комплексного анализа их взаимодействий и выявления комплексных паттернов значений показателей, ассоциированных с формированием проатерогенных состояний. Использовались статистические методы топологического и метрического анализа данных для установления интервалов информативных значений численных показателей, нахождения метрических сгущений в пространстве параметров исследования и построения метрических карт.

**Результаты.** Выявлена ассоциация факторов патогенеза метаболического и циркуляторного синдромов. Показатели антропометрии и биоимпеданса, характеризующие формирование избыточной массы тела, были ассоциированы с нарушениями метаболизма глюкозы (уровни глюкозы, инсулина, индекс HOMA) и липидного профиля (холестерин липопротеидов высокой и низкой плотности), с дефицитами витамина D и железа. Превышение уровней глюкозы в крови было ассоциировано с более низким перцентилем отношения талия/бедро ( $P = 0.042$ ), более высоким содержанием внеклеточной воды ( $P = 0.028$ ), жировой ткани ( $P = 0.030$ ), высокими уровнями мочевой кислоты ( $P < 0.001$ ), значениями индекса HOMA ( $P < 0.001$ ) и инсулинового фактора роста ( $P < 0.001$ ) и с более низкими уровнями эритроцитов ( $P = 0.016$ ), гормона щитовидной железы T4 св. ( $P < 0.001$ ) и пирувата ( $P = 0.016$ ). Недостаточность железа крови была ассоциирована с низкими уровнями эритроцитов ( $P < 0.001$ ), гемоглобина ( $P < 0.001$ ), повышенными уровнями креатинкиназы ( $P = 0.028$ ) и паратгормона ( $P = 0.031$ ), со снижением антиоксидантного ресурса крови (показатель ImAnOx,  $P = 0.034$ ) и со сниженными уровнями лактата в крови ( $P = 0.035$ ).

**Выводы.** Выявление взаимосвязи патогенетических факторов метаболического и циркуляторного синдромов у молодежи Арктики показывает важность их ранней диагностики, профилактики и коррекции в молодом возрасте для снижения распространенности атерогенных заболеваний на Европейском Севере. Проведенный анализ также подтверждает возможность рассмотрения недостаточности витамина D в качестве патогенетического фактора метаболического и циркуляторного синдромов.

*Ключевые слова:* метаболический синдром, циркуляторный синдром, методы анализа больших данных, витамин D, дефицит железа, дислипидемия, антиоксидантная система

## ASSOCIATIONS BETWEEN PATHOGENETIC FACTORS OF METABOLIC AND CIRCULATORY SYNDROMES IN YOUNG ADULTS IN A RUSSIAN ARCTIC CITY

<sup>1</sup>S. I. Malavskaiya, <sup>1</sup>A. V. Lebedev, <sup>1</sup>G. N. Kostrova, <sup>1,2,3</sup>I. Yu. Torshin, <sup>1,2,3</sup>O. A. Gromova

<sup>1</sup>Northern State Medical University, Arkhangelsk; <sup>2</sup>Federal Research Center Computer Science and Control of the Russian Academy of Sciences, Institute of Pharmacoinformatics, Moscow;

<sup>3</sup>Big Data Storage and Analysis Center, Moscow State University, Moscow, Russia

**Introduction.** The presence of pathogenetic factors of metabolic and circulatory syndromes from a young age substantially increases the risk of atherosclerosis later in life. Extreme climatic conditions of the Arctic may also contribute to early onset of atherogenesis and neuroendocrine metabolic disorders.

**Aim.** To study the complex associations between a large set of anthropometric, clinical, laboratory, and genetic factors in young adults in a Russian Arctic city.

**Methods.** In total, 185 young adults participated in a cross-sectional study in a city of Arkhangelsk. Data on 180 anthropometric, clinical and laboratory and genetic variables were collected for a comprehensive analysis of their interactions and identification of complex patterns related to proatherogenic conditions. Statistical methods of topological and metric data analysis were applied.

**Results.** Anthropometric and bioimpedance indicators of excess weight were associated with glucose levels, insulin, HOMA index, lipid profile (HDL, LDL), vitamin D- and iron deficiencies. Hyperglycemia was associated with lower waist/hip ratio ( $p = 0.042$ ), higher extracellular water content ( $p = 0.0283$ ), amount of adipose tissue ( $p = 0.030$ ), increased uric acid levels ( $p < 0.001$ ), HOMA index ( $p < 0.001$ ) and insulin growth factor ( $p = 0.006$ ) as well as decreased levels of red blood cells ( $p = 0.016$ ), T4 ( $p < 0.001$ ) and pyruvate ( $p = 0.016$ ). Iron deficiency was associated with low levels of red blood cells ( $p = 0.003$ ), hemoglobin ( $p < 0.001$ ), elevated levels of creatine kinase ( $p = 0.028$ ) and parathyroid hormone ( $p = 0.031$ ), decreased blood antioxidant resource (ImAnOx index,  $p = 0.034$ ), and decreased blood lactate levels ( $p = 0.035$ ).

**Conclusions.** Identification of the associations between pathogenetic factors of metabolic and circulatory syndromes in young adults in the Arctic shows the importance of their early detection, prevention and correction at young age with the further going aim reduce the prevalence of cardiovascular diseases in the Arctic. The analysis also suggests the role of vitamin D deficiency in development of metabolic and circulatory syndromes.

**Key words:** vitamin D, iron deficiency, metabolic syndrome, circulatory syndrome, dyslipidemia, endothelial dysfunction, antioxidant system, methods of big data analysis

**Библиографическая ссылка:**

Малявская С. И., Лебедев А. В., Кострова Г. Н., Торшин И. Ю., Громова О. А. Взаимосвязь патогенетических факторов метаболического и циркуляторного синдромов у молодежи Арктики // Экология человека. 2021. № 2. С. 47–56.

**For citing:**

Malavskaiya S. I., Lebedev A. V., Kostrova G. N., Torshin I. Yu., Gromova O. A. Associations between Pathogenetic Factors of Metabolic and Circulatory Syndromes in Young Adults in a Russian Arctic City. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2021, 2, pp. 47-56.

**Введение**

Сердечно-сосудистые заболевания — одна из ведущих причин смертности и заболеваемости населения в экономически развитых странах мира [8, 10, 15]. Концепция факторов риска считается доказанной научной основой снижения заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [8, 9, 12]. При этом атерогенные факторы риска являются важнейшими составляющими внешней и внутренней среды, программирующими здоровье человека в течение всей жизни, а существенные различия в частоте распространения факторов риска между различными регионами выявляют необходимость изучения и контроля их на локальном, региональном и национальном уровнях [3, 8, 11]. Результаты многочисленных научных исследований показывают, что атеросклеротический процесс начинается в детском и в молодом возрасте и при этом патогенетически связан с воздействием факторов сердечно-сосудистого риска, к которым относят атерогенные дислипидемии, артериальную гипертензию, абдоминальное ожирение, гиперурикемию, нарушения углеводного обмена, отягощенную наследственность, сниженную физическую активность и избыточное по содержанию в рационе насыщенных жиров и легкоусвояемых углеводов питание [9, 21]. Факторы атерогенного риска на донозологическом уровне могут формировать комплекс взаимосвязанных метаболических нарушений, значительно повышая риск формирования атеросклероза [3, 32]. Метаболический синдром объединяет наиболее значимые атерогенные факторы (нарушения углеводного, липидного, пуринового обмена, повышение артериального давления и др.) в кластер, в разы повышающий сердечно-сосудистый риск [17, 18, 32]. При этом за десятилетия до клинических проявлений формируются единые патогенетические звенья в виде снижения чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемии, обуславливающие и связывающие в единый комплекс метаболические и клинические проявления [17, 19, 32]. В современной медицине существует концепция циркуляторного синдрома, рассматриваемая в качестве основных патогенетических звеньев наравне с патологией углеводного и липидного обменов сердечно-сосудистые, почечные

нарушения и анемию [13, 20]. Рассматриваемая в рамках циркуляторного синдрома патогенетическая основа атерогенных нарушений несколько шире и включает кластер клинико-метаболических изменений, взаимосвязанных через нарушения эндотелия и комплекса интима-медиа артерий, к развитию которых могут приводить различные патогенетические факторы: оксидативный стресс, хроническое воспаление, гипоксия, гиперкоагуляция и др. [20, 23, 27]. Воздействие экстремальных природно-климатических условий и экологических факторов арктических и приарктических регионов оказывают провоцирующее влияние на раннюю инициацию процессов атерогенеза и развитие нейроэндокринных нарушений метаболизма, повышающих риск преждевременной клинической манифестации [1, 7].

Таким образом, с позиций патологической физиологии, экологии и профилактической медицины представляет высокий интерес изучение взаимодействий патогенетических факторов метаболического и циркуляторного синдромов на донозологическом уровне в детском и молодом возрасте в условиях Европейского Севера на этапе формирования основных патогенетических звеньев [3, 8, 9].

**Методы**

Проведено поперечное клинико-лабораторное исследование. Участниками его стали молодые добровольцы (n = 185) 18–27 лет, 27 % юношей, средний возраст составил (18,5 ± 1,3) года.

Анкетирование участников исследования и сбор биологического материала проведен в весенний период 2016 года. Критериями включения в исследование являлись возраст от 18 до 27 лет, проживание в городе Архангельске (Россия); наличие информированного согласия на участие в исследовании. Критериями невключения были наличие на момент обследования острых и/или хронических заболеваний; отказ от участия в исследовании.

Собрана информация по значениям различных клинико-лабораторных и генетических показателей состояния обследуемых с целью выявления комплексных паттернов значений показателей, ассоциированных с формированием проатерогенных состояний у молодых людей. Для каждого обследуемого были собраны значения 180 показателей, в том числе

категориальных показателей соответствия значений числовых параметров референсным интервалам (0 — ниже интервала нормы, 1 — в пределах интервала нормы, 2 — выше интервала нормы).

Исследовали уровни инсулина, инсулиноподобного фактора роста (ИФР), гормонов щитовидной железы Т4 св. и Т3 св., тиреотропного гормона (ТТГ), антимюллерова гормона, тестостерона, глобулина, связывающего половые гормоны, адипонектина, ферритина, суммарного показателя перекисей (СПП) и общей антиоксидантной способности (ОАС) крови, 25-гидроксивитамина D, паратиреоидного гормона (ПТГ), высокочувствительного С-реактивного белка, ренина методом иммуноферментного анализа.

Индекс НОМА как показатель инсулинорезистентности рассчитывали по формуле: индекс НОМА = инсулин (мкМЕ/мл) × глюкоза крови (ммоль/л) ÷ 22,5.

Исследовали показатели сыворотки крови: мочевую кислоту, глюкозу, пируват, лактат, липидный спектр — общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицериды (ТГ), железо, общую железосвязывающую способность сыворотки (ОЖСС), щелочную фосфатазу (ЩФ), креатинкиназу, глутамилтранспептидазу (ГТ), аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспаратаминотрансферазу (АСТ) биохимическими методами.

Изучение периферической крови у обследуемых (n = 124) проведено на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Северного государственного медицинского университета (СГМУ, Архангельск). Общий анализ крови выполнен на автоматическом 3-diff гематологическом анализаторе Mindray BC3200 (Mindray, Китай). Забор крови осуществлялся с использованием системы Vacutainer (с ЭДТА в качестве антикоагулянта) путем венопункции из локтевой вены в утренние (08:00–09:00) часы (после 12–14-часового голодания).

Количественное определение уровня 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови выполняли методом иммуноферментного анализа (наборы DRG Instruments GmbH, Германия) с помощью автоматического анализатора Lazurit Automated ELISA System (Dunex Technologies Inc., США). Пороговое значение чувствительности теста — 1,9 нг/мл.

Полиморфизм гена CRP C3872T определяли в ходе молекулярно-генетического анализа методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием аллель-специфичных праймеров с детекцией методом электрофореза в агарозном геле. ПЦР проводили в термоциклере «Терцик» фирмы «ДНК-технология» (Россия). Электрофорез в 3 % агарозном геле проходил в камере для электрофореза «BioRad» (США). Визуализация результатов электрофореза в геле происходила в гель-документирующей системе «Bio-Vision» фирмы «Vilber Lourmat» (Германия). Объектом молекуляр-

но-генетического исследования являлась геномная ДНК, полученная из лейкоцитов периферической венозной крови с помощью реагентов фирмы «Литех» (Россия).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ STATA, EpiInfo, EpiTable. Анализ нормальности распределения значений исследованных признаков выполнен при помощи критериев Шапиро — Уилка и Колмогорова — Смирнова. В зависимости от типа распределения данных числовые значения представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ) для нормального распределения, медианы (Me) и первого и третьего квартилей (Q1 и Q3) для распределения, отличного от нормального. Номинальные данные, отражающие распределение изучаемого признака, были представлены в виде доли и его 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). При сравнении трех и более независимых групп использовали тест Крускала — Уоллиса, для парных сравнений групп — критерий Манна — Уитни. Для исследования связей между изучаемыми непараметрическими параметрами применяли коэффициент корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Протокол исследования одобрен Комитетом по этике СГМУ (№ 01/02-16 от 03.02.2016).

Помимо стандартных методов статистики при анализе собранных данных использовались новые статистические подходы для установления интервалов информативных значений численных показателей, нахождения метрических сгущений в пространстве параметров исследования и построения метрических карт [29], а также другие современные методы топологического и метрического анализа данных [2, 5, 6].

Для выделения однородных подгрупп обследуемых и затем подгрупп высококоррелированных друг с другом показателей применялись методы интеллектуального анализа данных, основанные на теории классификации значений признаков [2, 6, 29]. Все собранные данные анализировались методом метрических сгущений — чувствительным методом кластеризации для высокоточного анализа «больших данных».

*Установление интервалов информативных значений численных показателей состояний обследуемых.* После получения результатов обследования каждый участник его характеризовался набором описаний — клиническими показателями, иммунологическими, биохимическими и другими признаками.

*Изучение метрических сгущений в пространстве данных исследования.* Важной задачей изучения и описания медицинских данных является правильное проведение мультипараметрического анализа с учетом «смешивания эффектов различных факторов». Мы использовали подход, основанный на фундаментальной концепции *метрики*. «Точками» в данном случае являются полученные показатели

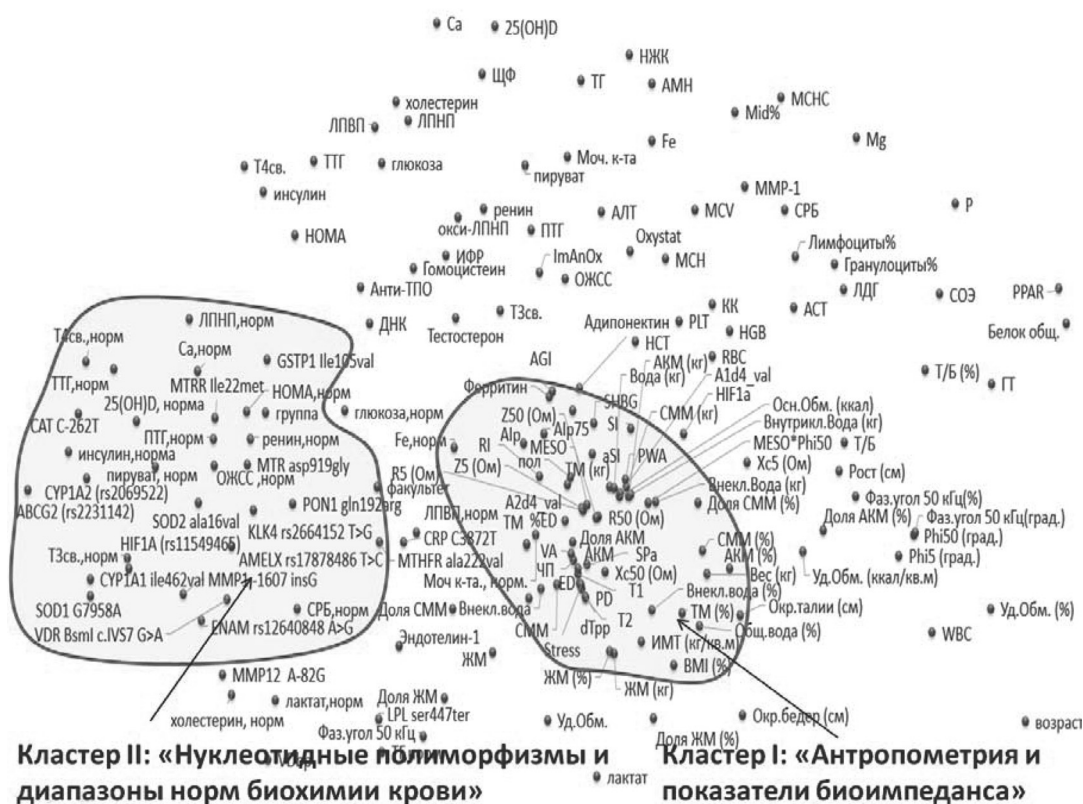
обследуемых. Набор точек с указанной метрикой называется *метрической конфигурацией*. Оценивая попарные расстояния между данными точками, устанавливаем метрические сгущения (кластеры близко расположенных точек), после этого производится построение *метрических карт* (проекции метрических конфигураций на плоскость), которые будут являться наглядными диаграммами, отражающими весь массив исследованных корреляций медицинских параметров. Ниже мы приводим описание алгоритма поиска метрических сгущений на основе  $\rho$ -сетей, выбор вершин  $\rho$ -сети, построение метрической конфигурации как матрицы попарных расстояний, а также процедур поиска метрических сгущений. *Метрическим сгущением* является множество близких в заданной метрике точек, формирующих компактные области. На основании результатов исследований [29, 30] была разработана группа новейших алгоритмов поиска сгущений — «алгоритмов кластеризации». Данные алгоритмы основаны на «восстановлении» множества по частям его проекции на оси метрической конфигурации. Примеры формирования таких алгоритмов нахождения сгущений посредством итеративной процедуры подробно описаны в работах [2, 6].

Адекватный анализ всего комплекса взаимодействий показателей обследуемых должен описывать

все возможные попарные взаимодействия этих признаков. В случае 180 показателей, включающих антропометрические, клинико-лабораторные, генетические, биоимпедансные показатели, число попарных взаимодействий показателей составляет  $180 \times 179/2 = 16\ 110$ . Этот обширный комплекс взаимодействий между показателями обусловил необходимость применения метода метрических сгущений, который позволяет анализировать весь массив попарных взаимодействий и визуализировать их на метрической карте — наглядной диаграмме, отражающей весь массив исследованных связей. Метрическая карта исследуемых признаков и факторов показывает каждый из исследованных параметров точкой на плоскости. Расстояние между каждой парой точек пропорционально выраженности взаимосвязи между соответствующими признаками. Соответственно кластеры (сгущения) на метрической карте исследования отражают степень корреляции между группами параметров.

### Результаты

Анализ метрической карты настоящего исследования позволил установить наличие двух сгущений (кластеров) взаимодействий между исследованными показателями (рисунок): кластера I «Антропометрия и показатели биоимпеданса» и кластера II «Диапазоны



Сгущения (кластеры), установленные на метрической карте настоящего исследования  
*Примечание.* Точки на метрической карте отображают параметры, собранные в ходе исследования. Расстояния между точками отражают степень взаимодействия исследуемых показателями — чем ближе точки, тем сильнее ассоциация между соответствующими показателями. С использованием различных метрик (Lp-метрика, «инженерная полуметрика», метрика Колмогорова — Смирнова) были получены схожие метрические карты; представленный рисунок получен при использовании метрики Колмогорова — Смирнова.

Таблица 1

## Значимые ассоциации между показателями антропометрии, биоимпеданса и другими показателями исследования

Показатель	Референсный интервал	P	Значение по подгруппам
<b>Антропометрический</b>			
Длина тела, см	–		Д: 164.8±6.146, Ю: 179.2±7.99
Масса тела, кг	–	<0.001	Д: 58.56±9.15, Ю: 80±15.94
Окружность талии, см	Перцентиль	<0.001	Д: 68.8±8.4, Ю: 84±13.64
ИМТ, кг/ м <sup>2</sup>	–	<0.001	Д: 21.52±2.934, Ю: 24.67±4.42
Отношение талия/бедро	Перцентиль	<0.001	Д: 51.7±17.55, Ю: 27.35±20.8
<b>Анализа крови</b>			
Гематокрит	–	<0.001	Д: 34.8±2.824, Ю: 40.3±3.22
Ферритин, мкг/л	Д 10–120, Ю 20–250	<0.001	Д: 42.4±39.97, Ю: 125.1±57.87
Мочевая кислота, ммоль/л	Ю < 0,43, Д < 0,34	<0.001	Д: 0.2465±0.0581, 1: Ю.3244±0.0923
Тестостерон	Ю 15,5–21,1 ммоль/л, Д 1,3–2,1 нмоль/л	<0.001	Д: 3.116±2.45, Ю: 7.96±3.68
ЩФ, ЕД/л	< 200	<0.001	Д: 154.7±40.1, Ю: 191.8±66.77
Креатинкиназа, ЕД/л	Д < 170, Ю < 195	<0.001	Д: 178.9±218.5, Ю: 260±242
ГГ, ЕД/л	Ю < 50, Д < 30	<0.001	Д: 16.07±13.21, Ю: 23.4±15.63
Т3 св., нг/л	2,14–5,80	0.004	Д: 4.13±0.838, Ю: 4.708±1.207
АСТ, ЕД/л	Ю < 31, Д < 40	0.008	Д: 22.99±6.93, Ю: 37.05±33.45
ОЖСС, мкмоль/л	44,75–71,7	0.027	0: 64.1±10.15, Ю: 58.79±8.96
Т4 св., нг/л	12–22	0.043	Д: 17.1±4.21, Ю: 16.44±3.974
<b>Биоимпеданса</b>			
Внеклеточная вода	Кг	<0.001	Д: 13.31±1.655, Ю: 17.99±2.573
Фаз. угол 50 кГц	Перцентиль	<0.001	Д: 62.1±20.84, Ю: 42.87±22.7
Внеклеточная вода	Перцентиль	0.011	Д: 49.7±22.13, Ю: 68.67±27.07
Липидного обмена			
Адипонектин, мкг/мл	5,3–22,5	<0.001	Д: 12061±5630, Ю: 7618±2738
ХС ЛПВП, ммоль/л	Ю > 1,00, Д > 1,02	0.005	Д: 1.456±0.3599, Ю: 1.272±0.379
<b>Обмена глюкозы</b>			
Глюкоза, ммоль/л	< 5,60	<0.001	Д: 4.66±0.878, Ю: 5.137±0.921
Индекс НОМА, норм	0/1/2	0.046	Д: 1.285±0.614, Ю: 1.387±0.7037

Примечания: Д – девушки, Ю – юноши; ИМТ – индекс массы тела; значимость ассоциаций (P) оценивалась по критерию Колмогорова – Смирнова; в каждой из подгрупп ассоциации упорядочены по возрастанию значения P.

Таблица 2

## Ассоциации соответствия уровней глюкозы референсному интервалу нормы (&lt; 5,60 ммоль/л)

Показатель	Референсный интервал	P	Значение по подгруппам «1» – норма, «2» – превышение
<b>Антропометрический</b>			
Пол	–	<0.001	1: 0.1728 ±0.378, 2: 0.4255±0.494
Отношение талия/бедро	Перцентиль	0.042	1: 48.2±19.57, 2: 41.74±24.34
<b>Анализа крови</b>			
Т4 св., нг/л	12–22	<0.001	1: 17.6±4.07, 2: 14.29±3.81
Мочевая кислота, ммоль/л	Ю < 0,43, Д < 0,34	<0.001	1: 0.255±0.06608, 2: 0.3005±0.0931
Инсулиноподобный фактор роста, МЕ/л	< 2000	0.006	1: 292±96, 2: 323±105.1
Эритроциты	–	0.016	1: 4.785±3.846, 2: 4.588±0.3184
Пируват, мкмоль/л	41–67	0.031	1: 80.6±35.78, 2: 72.29±29.29
<b>Биоимпеданса</b>			
Доля СММ	Перцентиль	0.022	1: 73.59±14.39, 2: 63.68±17.76
Уд.Обм.	Перцентиль	0.024	1: 40.36±27.27, 2: 31.2±28.89
Внеклеточная вода	Градация	0.028	1: 2.08±0.4096, 2: 2.2±0.6
Доля жировой массы	Перцентиль	0.030	1: 58.47±24.43, 2: 65.3±30.69
<b>Обмена глюкозы</b>			
Индекс НОМА	<2,7	<0.001	1: 2.524±1.869, 2: 4.15±2.7

Примечание. В каждой из подгрупп (антропометрия, анализ крови и др.) ассоциации упорядочены по возрастанию значения P. Перечисленные в таблице ассоциации показателей сохранились после поправок на пол и возраст.

Таблица 3

**Соответствие уровней витамина D референсному интервалу** (показатель «25(ОН)D, норма», 0 – дефицит (<30 нг/мл), 1 – норма, т. е. более 30 нг/мл) **и значимые ассоциации этого показателя с другими показателями**

Показатель	Референсный интервал	P	Значение по подгруппам
Антимюллеров гормон, нг/мл	Ю 1,3–159,8, Д 1,0–10,6	0.005	0: 9.63±6.04, 1: 5.269±4.055
Тиреотропный гормон, ммоль/л	3 группы: 1: 0–2; 2: 2–4; 3: > 4	0.019	0: 1.661±1.148, 1: 2.113±2.272
ТЗ св., нг/л	2,14–5,80	0.035	0: 4.235±1.011, 1: 4.438±0.893
Полиморфизм GSTP1 Ile105val	(0-ile/ile, 1-ile/val, 2-val/val)	0.031	0: 70.87 %, 1: 41.1 %
Доля жировой массы,	Перцентиль	0.036	0: 63.3±24.86, 1: 49.76±29.96
Инсулин, мкМЕ/мл	3–20	0.04	0: 13.87±9.51, 1: 13.76±6.97

Таблица 4

**Ассоциации соответствия уровней железа референсному интервалу**, «0» – ниже, «1» – норма

Показатель	Референсный интервал	P	Значение по подгруппам
Гемоглобин	–	<0.001	0: 122.3±14.95, 1: 140.7±14.15
Показатель насыщения эритроцитов гемоглобином (МСН)	–	<0.001	0: 28.1±3.42, 1: 31±1.825
Средний объем эритроцитов (MCV)	–	<0.001	0: 76.59±7.369, 1: 82.3±3.688
Пол	–	0.002	0: 0.097±0.296, 1: 0.277±0.447
Эритроциты	–	0.003	0: 4.34±0.317, 1: 4.869±3.806
Ренин, пг/мл	3,84–47,8	0.013	0: 31.9±30.54, 1: 35.27±26.85
Креатинкиназа, ЕД/л	Д < 170, Ю < 195	0.028	0: 213.8±305.3, 1: 190±190.7
Паратиреоидный гормон, пг/мл	15–65	0.03	0: 51.1±23.13, 1: 42.3±25.48
Суммарная антиоксидантная способность (ImApOx), мкмоль/л	< 280 низкая, 280–320 средняя, > 320 высокая	0.034	0: 255.9±74.38, 1: 286.9±78
Лактат, ммоль/л	0,5–2,2	0.035	0: 1.054±0.446, 1: 1.199±0.442
Глобулин, связывающий половые гормоны, нмоль/л	Ю 13–150, Д 17–154	0.035	0: 93.6±61.3, 1: 71.2±54.49

норм биохимических показателей крови и нуклеотидные полиморфизмы».

Кластер I «Антропометрия и показатели биоимпеданса» выявлялся при использовании нескольких способов определения «расстояния» между показателями (Lp-метрика, «инженерная полуметрика», метрика Колмогорова – Смирнова и др.). В целом установленные в кластере I ассоциации (табл. 1) выявили: показатели антропометрии и биоимпеданса, характеризующие формирование избыточной массы тела, были ассоциированы с нарушениями метаболизма глюкозы (уровни глюкозы, инсулина, индекс НОМА) и липидного профиля (ХС ЛПВП, холестерин липопротеидов низкой плотности – ХС ЛПНП), с дефицитами витамина D и железа. При этом нарушения липидного спектра крови (повышение ХС ЛПНП и снижение ХС ЛПВП) были ассоциированы со сниженным антиоксидантным ресурсом крови (ImApOx, P = 0.012) и эндотелиальной дисфункцией (снижены уровни эндотелина-1, P = 0.033).

На следующем этапе анализа результатов проводилась оценка взаимодействия показателей из разных кластеров (т. е. «взаимодействия между кластерами») и взаимодействия кластеризованных показателей с «внекластерными» (верхняя часть

метрической карты на рисунке). Внекластерные показатели представляют собой в основном числовые показатели общего и биохимического анализов крови. В частности, детального рассмотрения заслуживают взаимодействия соответствия уровня глюкозы (табл. 2) в крови референсным интервалам. Выявлена ассоциированность повышения уровня глюкозы в крови с недостаточностью витамина D (табл. 3) и железа (табл. 4).

Превышение уровней глюкозы в крови верхней границы референсного интервала (5,60 ммоль/л, табл. 2) было ассоциировано с более низким перцентилем отношения талия/бедро (P = 0.042), более высоким содержанием внеклеточной воды (P = 0.028) и жировой ткани (P = 0.030), что соответствует большей избыточности массы тела и отёчности. Повышенные уровни глюкозы также были ассоциированы с более высокими уровнями мочевой кислоты (P < 0.001), значений индекса НОМА (P < 0.001) и инсулинового фактора роста (ИФР) (P = 0.006) и в то же время с более низкими уровнями эритроцитов (P = 0.016), гормона щитовидной железы Т4 св. (P < 0.001) и пирувата (P = 0.016). Все упомянутые ассоциации сохранялись после поправок на пол и возраст.

Проведенный анализ показал, что описанные выше метаболические нарушения ассоциированы с недостаточностью витамина D (табл. 3) и железа (табл. 4). Недостаточной обеспеченности витамином D ( $25(\text{OH})\text{D} < 30$  нг/мл) соответствовали более высокие уровни антимюллерова гормона ( $P = 0.005$ ), доли жировой ткани тела по данным измерений биоимпеданса ( $P = 0.036$ ), уровни инсулина ( $P = 0.040$ ) и более низкие уровни гормона щитовидной железы ТЗсв. ( $P = 0.035$ ), что соответствует сниженной чувствительности клеток к инсулину.

В подгруппе обследованных с недостаточностью витамина D отмечалась значимо более высокая встречаемость аллеля Ile105val гена глутатионтрансферазы GSTP1 ( $P = 0.031$ ), который ассоциирован со снижением антиоксидантной защиты организма и повышенным риском опухолевых заболеваний.

Описанные выше метаболические нарушения, ассоциированные со сниженной чувствительностью клеток к инсулину и недостаточностью витамина D, были также независимо ассоциированы с недостаточностью железа (см. табл. 3). Так, сниженные уровни железа были ассоциированы с более низкими уровнями эритроцитов ( $P = 0.003$ ), гемоглобина ( $P < 0.001$ ), повышенными уровнями креатинкиназы ( $P = 0.029$ ) и паратгормона ( $P = 0.032$ ). Недостаточность железа была также ассоциирована со снижением антиоксидантного ресурса крови (показатель ImAnOx,  $P = 0.034$ ) и со сниженными уровнями лактата в крови ( $P = 0.036$ ).

### Обсуждение результатов

В настоящей работе представлены результаты анализа взаимодействий антропометрических, клинико-лабораторных и генетических показателей в группе молодых добровольцев 18–27 лет ( $n = 185$ ). Результаты исследования позволили описать комплекс взаимосвязей между повышенными уровнями глюкозы в крови, нарушениями липидного профиля, другими биохимическими показателями крови, диетарными факторами и антропометрическими показателями.

Экология изучает сложные взаимодействия здоровья человека и различных факторов внешней среды. Учитывая, что интеллектуальный анализ биомедицинских данных позволяет изучать весь комплекс взаимосвязей между факторами внешней среды и показателями состояния здоровья обследуемых, применение данных методик в научных исследованиях представляет высокий интерес. По результатам исследования были изучены взаимодействия между патогенетическими факторами метаболического и циркуляторного синдромов на донозологическом уровне в молодом возрасте.

Выявленные ассоциации между антропометрическими показателями (ИМТ, масса, длина тела, пол), показателями биоимпеданса (содержание

жира, внеклеточной воды и др.), метаболическими маркерами (уровни глюкозы, инсулина, липидного профиля, индекса НОМА, лактата, пирувата, гормонов щитовидной железы и др.) доказывают возможность формирования в условиях арктического региона уже в молодом возрасте патогенетических звеньев метаболического синдрома. Согласно международным научным исследованиям и клиническим рекомендациям висцеральное ожирение является одним из основных патогенетических факторов и критериев формирования метаболического синдрома [18, 22, 32]. По результатам нашего исследования показатели антропометрии и биоимпеданса, характеризующие только формирование избыточной массы тела (на доклиническом уровне) были ассоциированы с показателями нарушений метаболизма глюкозы (уровни глюкозы, инсулина, индекс НОМА), являющимися маркерами патогенетической основы метаболического синдрома – инсулинорезистентности. С позиций патологической физиологии данные ассоциации объясняются атерогенной эндокринной, метаболической и провоспалительной активностью жировых висцеральных депозитов, активирующих хроническое воспаление, оксидантный стресс, повреждение клеток, их ферментных систем и мембран, что может стать причиной снижения чувствительности клеток к инсулину и гиперинсулинемии, истощению и повреждению антиоксидантных систем, нарушениям углеводного, липидного и пуринового обменов [4, 17, 25, 32]. Результаты исследования ассоциаций показателей антропометрии и биоимпеданса, характеризующих избыточную массу тела (см. табл. 1) и показателей инсулинорезистентности (см. табл. 2) подтверждают возможность формирования в условиях арктического региона кластера данных нарушений и основных патогенетических факторов метаболического синдрома в молодом возрасте.

С другой стороны, выявленная ассоциация маркеров эндотелиальной дисфункции (уровень эндотелина-1), гипоксических проявлений (снижение количества эритроцитов, сидеропения) с патогенетическими звеньями и проявлениями метаболического синдрома (показателями инсулинорезистентности, липидного профиля – ХС ЛПВП, ХС ЛПНП), антропометрии и биоимпеданса, показывающих избыточную массу тела, антиоксидантного ресурса крови (см. табл. 1–4), доказывают, что патогенетические звенья циркуляторного и метаболического синдромов способны взаимодействовать и формироваться уже в молодом возрасте. Патогенетически нарушения липидного спектра, эндотелиальная дисфункция, инсулинорезистентность, хроническое воспаление, оксидативный стресс (одной из причин которого могут быть гипоксические и метаболические нарушения) взаимосвязаны и являются классическими патогенетическими звеньями атерогенеза [24, 26, 31].

Проведенный анализ также позволил выявить взаимосвязи между сниженной чувствительностью клеток к инсулину, недостаточной обеспеченностью обследованных добровольцев витамином D и другими метаболическими нарушениями.

Результаты исследования подтверждают возможность рассмотрения недостаточности витамина D в качестве патогенетического фактора метаболического и циркуляторного синдромов. Сниженная обеспеченность витамином D ( $25(\text{OH})\text{D} < 30 \text{ нг/мл}$ ) соответствовала более высоким уровням антимюллерова гормона, повышению пропорции жировой ткани тела по данным биоимпеданса, повышенным уровням инсулина и более низким уровням гормона щитовидной железы. Такой комплекс нарушений соответствует сниженной чувствительности клеток к инсулину на фоне недостаточности витамина D.

Патогенез взаимосвязи недостаточности витамина D, инсулинорезистентности, воспалительных изменений и эндотелиальной дисфункции обширен и многокомпонентен. Внегеномные реакции витамина D обеспечивают быстрый транспорт кальция внутрь клетки, необходимого для превращения проинсулина в инсулин под воздействием 2 из 4 эндопептидаз  $\beta$ -клеток, что необходимо для нормальной глюкозозависимой секреции инсулина, нарушение быстрого переноса кальция может послужить одним из механизмов развития инсулинорезистентности [14, 28]. Метаболиты витамина D способны воздействовать на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, играющей важную роль в развитии, патогенезе и прогрессировании эндотелиальной дисфункции и инсулинорезистентности [16]. При недостаточности витамина D развивается стимуляция иммунных процессов, пролиферация и активация макрофагов, T-лимфоцитов, освобождение провоспалительных цитокинов, запускается каскад метаболических и иммунных реакций на клеточном уровне, что приводит к развитию хронических воспалительных процессов, нарушению всех видов обменов веществ в клетках, что в итоге приводит к повреждению клеток и изменению их деятельности, снижению чувствительности клеток к инсулину [10, 16, 28].

Ограничения исследования. Обследование молодых добровольцев проводилось в одном сезоне года, следовательно, однократное исследование на малой выборке не дает возможности оценить сезонные колебания отдельных показателей.

Заключение. Выявление взаимосвязи патогенетических факторов метаболического и циркуляторного синдромов у молодежи Арктики показывает важность их ранней диагностики, профилактики и коррекции в молодом возрасте для снижения распространенности атерогенных заболеваний на Европейском Севере. Проведенный анализ также подтверждает возможность рассмотрения недостаточности витамина D в качестве патогенетического фактора метаболического и циркуляторного синдромов.

#### Благодарности

Работа выполнена по грантам РФФИ 18-07-01022, 17-07-00935.

#### Авторство

Малявская С. И., Кострова Г. Н. — разработка дизайна исследования, получение данных, их анализ и интерпретация, написание текста рукописи; Лебедев А. В. — разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Торшин И. Ю. — анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Громова О. А. — анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи.

Малявская Светлана Ивановна — ORCID 0000-0003-2521-0824; SPIN 6257-4400

Лебедев Андрей Викторович — ORCID 0000-0003-1865-6748; SPIN 5656-7983

Кострова Галина Николаевна — ORCID 0000-0002-3132-6439; SPIN 9757-7975

Торшин Иван Юрьевич — ORCID 0000-0002-2659-7998; SPIN 1375-1114

Громова Ольга Алексеевна — ORCID 0000-0002-7663-710X; SPIN 6317-9833

#### Список литературы / References

1. Агаджанян Н. А. Марачев А. Г., Бобков Г. А. Экологическая физиология человека. М., 1998. 416 с.

Agadzhanyan N. A. Marachev A. G., Bobkov G. A. *Ekologicheskaya fiziologiya cheloveka*. [Ecological human physiology]. Moscow, 1998, 416 p. [In Russian]

2. Громова О. А., Калачева А. Г., Торшин И. Ю., Рудakov К. В., Грустливая У. Е., Юдина Н. В., Егорова Е. Ю., Лиманова О. А., Федотова Л. Э., Грачева О. Н., Никифорова Н. В., Сатарина Т. Е., Гоголева И. В., Гришина Т. Р., Курамшина Д. Б., Новикова Л. Б., Лисицына Е. Ю., Керимкулова Н. В., Владимировна И. С., Чекмарева М. Н. Недостаточность магния — достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России // Фарматека. 2013. № 6 (259). С. 116–129.

Gromova O. A., Kalacheva A. G., Torshin I. Yu., Rudakov K. V., Grustlivaya U. E., Yudina N. V., Egorova E. Yu., Limanova O. A., Fedotova L. E., Gracheva O. N., Nikiforova N. V., Satarina T. E., Gogoleva I. V., Grishina T. R., Kuramshina D. B., Novikova L. B., Lisitsyna E. Yu., Kerimkulova N. V., Vladimirova I. S., Chekmareva M. N. Magnesium deficiency—a reliable risk factor for comorbid conditions: results of large-scale screening of magnesium status in the regions of Russia. *Farmateka* [Pharmateca]. 2013, 6 (259), pp. 116–129. [In Russian]

3. Громова О. А., Торшин И. Ю. Микронутриенты и репродуктивное здоровье. ГЭОТАР-Мед, 2019. 755 с.

Gromova O. A., Torshin I. Yu. *Mikronutrienty i reproduktivnoe zdorov'e* [Micronutrients and reproductive health]. GEOTAR-Med, 2019, 755 p. [In Russian]

4. Гусова З. Р., Дзантиева Е. О., Хрипун И. А. Иммунологические аспекты ожирения // Альманах клинической медицины. 2015. Спецвыпуск 1. С. 30–35.

Gusova Z. R., Dzantieva E. O., Khripun I. A. Immunological aspects of obesity. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny* [Almanac of Clinical Medicine]. 2015, 1, pp. 30–35. [In Russian]



5. Деца Е. И., Деца М. М. Энциклопедический словарь расстояний. М.: Наука, 2008. 444 с.

Deza E. I., Deza M. M. *Entsiklopedicheskii slovar' rasstoyanii* [Encyclopedic dictionary of distances]. Moscow, Nauka Publ., 2008, 444 p.

6. Керимкулова Н. В., Никуфорова Н. В., Владимиров И. С., Торшин И. Ю., Громова О. А. Влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на исходы беременности и родов. Комплексное обследование беременных с дисплазией соединительной ткани с использованием методов интеллектуального анализа данных // Земский Врач. 2013. № 2 (19). С. 34–38.

Kerimkulova N. V., Nikiforova N. V., Vladimirova I. S., Torshin I. Yu., Gromova O. A. The effect of undifferentiated connective tissue dysplasia on the outcomes of pregnancy and childbirth. Complex examination of pregnant women with connective tissue dysplasia using data mining methods. *Zemskii Vrach* [Zemstvo Doctor]. 2013, 2 (19), pp. 34-38. [In Russian]

7. Кривощёков С. Г. Психофизиологические механизмы адаптации и дезадаптации на Севере // Материалы 13 Международного конгресса по приполярной медицине. Новосибирск, 2006. С. 6.

Krivoshchekov S. G. Psychophysiological mechanisms of adaptation and maladaptation in the North. In: *Proceedings of the 13-th International congress on circumpolar health*. Novosibirsk, 2006, p. 6. [In Russian]

8. Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я. Развитие профилактической кардиологии в России // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004. № 3 (3), ч. I. С. 10–14.

Oganov R. G., Maslennikova G. Ya. Development of preventive cardiology in Russia. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular therapy and prevention]. 2004, 3 (3), pt. I, pp. 10-14. [In Russian]

9. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте. Российские рекомендации // Российский кардиологический журнал. 2012. № 6 (98), прил. 1. С. 1–40.

Prevention of cardiovascular disease in childhood and adolescence. Russian recommendations. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal* [Russian cardiology journal]. 2012, 6 (98), iss. 1, pp. 1-40. [In Russian]

10. Филиппов Е. В. Мониторинг поведенческих факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в 2014 году // Российский медико-биологический вестник им. академика И. П. Павлова. 2015. № 7. С. 72–83.

Filippov E. V. Monitoring behavioral risk factors for chronic noncommunicable diseases in 2014. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik im. akademika I. P. Pavlova* [I P Pavlov Russian Medical Biological Herald]. 2015, 7, pp. 72-83. [In Russian]

11. Эльгарова Л. В., Эльгаров А. А., Кардангушева А. М. Эпидемиологическая характеристика факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и особенности питания у детей школьного возраста // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006. № 5 (1). С. 14–20.

El'garova L. V., El'garov A. A., Kardangusheva A. M. Epidemiological characteristics of risk factors for cardiovascular diseases and nutritional characteristics in school-age children. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular therapy and prevention]. 2006, 5 (1), pp. 14-20. [In Russian]

12. Bertuccio P, Levi F, Lucchini F et al. Coronary heart disease and cerebrovascular disease mortality in young adults:

recent trends in Europe. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. August. 2011, 18, pp. 627-624.

13. Bruno R. M., Reesink K. D., Ghiadoni L. Advances in the non-invasive assessment of vascular dysfunction in metabolic syndrome and diabetes: Focus on endothelium, carotid mechanics and renal vessels. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017, 27 (2), pp. 121-128.

14. Caccamo D., Ricca S., Currò M., Ientile R. Health. Risks of Hypovitaminosis D: A Review of New Molecular Insights. *Int. J. Mol. Sci*. 2018, 19 (3), p. E892. doi: 10.3390/ijms19030892

15. *European Cardiovascular Disease Statistics*. Ed. Susanne Logstrup. European Heart Network-Brussels (Belgium), 2017, pp. 52-76.

16. Frigolet M. E., Torres N., Tovar A. R. *J Nutr Biochem*. 2013, 24 (12), pp. 2003-2015. Epub 2013 Oct 9.

17. Gami A. S., Witt B. J., Howard O. E. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death. Asystematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol*. 2007, 49, pp. 403-414.

18. Grundy S. M., Brewer H. B., Cleeman J. I. et al. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004, 109 (3), pp. 433-438.

19. Hu G., Oiao O., Tuomilehto J. Prevalence of the Metabolic Syndrome and Its Relation to All-Cause and Cardiovascular Mortality in Nondiabetic European Men and Women. *Arch Intern Med*. 2004, 164, pp. 1066-1076.

20. Khoshdel A. R., Carney S. L., Gillies A. Circulatory Syndrome: An Evolution of the Metabolic Syndrome Concept. *Curr Cardiol Rev*. 2012, 8 (1), pp. 68-76.

21. McCrindle B. W., Urbina E. M., Dennison B. A. et al. Scientific Statement From the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young, With the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation*. 2007, 115, pp. 1948-1967.

22. Moebs S., Stang A. The metabolic syndrome - a controversial diagnostic concept. *Herz*. 2007, 32 (7), pp. 529-540.

23. Ridker P. M., Rifai N., Cook N. R. et al. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *Jama*. 2005, 294 (3), pp. 326-333.

24. Rochlani Y., Pothineni N. V., Kovelamudi S., Mehta J. L. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2017, 11 (8), pp. 215-225. doi: 10.1177/1753944717711379. Epub 2017 Jun 22.

25. Shaharyar S., Roberson L. L., Jamal O. et al. Obesity and metabolic phenotypes (metabolically healthy and unhealthy variants) are significantly associated with prevalence of elevated C-reactive protein and hepatic steatosis in a Large Healthy Brazilian Population. *Journal of Obesity*. 2015. Article ID 178526, 6 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/178526>

26. Sherling D. H., Perumareddi P., Hennekens C. H. Metabolic Syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2017, 22 (4), pp. 365-367. doi: 10.1177/1074248416686187. Epub 2017 Jan 9.

27. Stehouwer C. D., Gall M. A., Twisk J. W. et al. Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction,

and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes: progressive, interrelated, and independently associated with risk of death. *Diabetes*. 2002, 51 (4), pp. 1157-1165.

28. Teitelman G. Heterogeneous Expression of Proinsulin Processing Enzymes in Beta Cells of Non-diabetic and Type 2 Diabetic Humans. *J Histochem Cytochem*. 2019, 67 (6), pp. 385-400. doi: 10.1369/0022155419831641. Epub 2019 Feb 13.

29. Torshin I. Yu., Rudakov K. V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. part 2: metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2017, 2 (27), pp. 184-199.

30. Torshin I. Yu., Rudakov K. V. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. part 1: properties of compactness. *Pattern*

*Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2016, 2 (26), p. 274.

31. Weihe P., Weihrauch-Blüher S. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Diagnostic Criteria, Therapeutic Options and Perspectives. *Curr Obes Rep*. 2019, 8 (4), pp. 472-479. doi: 10.1007/s13679-019-00357-x

32. Zimmeta P., Albertib K. G., Kaufmanc F. et al. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatric Diabetes*. 2007, 8 (5), pp. 299-306.

**Контактная информация:**

Лебедев Андрей Викторович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России

Адрес: 163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51

E-mail: andruleb@yandex.ru