



Оригинальная статья

# Ассоциация между ожирением, интермиттирующей гипоксией, нарушением гематоэнцефалического барьера и развитием цереброваскулярных заболеваний у мужчин трудоспособного возраста с высоким уровнем профессионального стресса

Алексанин С.С.<sup>1</sup> • Тихомирова О.В.<sup>1</sup> • Зыбина Н.Н.<sup>1</sup> • Ломова И.П.<sup>1</sup> •  
Кожевникова В.В.<sup>1</sup> • Гуменная М.А.<sup>1</sup>

**Актуальность.** Распространенность ожирения среди мужчин трудоспособного возраста с высоким уровнем профессионального стресса достигает 41%, что значительно превышает средний популяционный уровень (28,6%). В этой когорте ожирение признано одним из ведущих факторов риска раннего развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. Экспериментальные данные свидетельствуют о влиянии ожирения и интермиттирующей гипоксии на нарушение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). В качестве биологического маркера, отражающего дисфункцию ГЭБ, интерес представляет клаудин-5, повышение концентрации которого в сыворотке крови выявлено при нейродегенеративных, психических, аутоиммунных заболеваниях и в острой стадии ишемического инсульта.

**Цель** – определить связь абдоминального ожирения и интермиттирующей гипоксии с концентрацией клаудина-5 в сыворотке крови и выраженностью церебральной микроангиопатии у мужчин трудоспособного возраста с высоким уровнем профессионального стресса.

**Материал и методы.** Проведено сплющенное одноцентровое поперечное исследование с последовательным включением 100 мужчин из личного состава МЧС России в возрасте от 20 до 60 лет с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, проходивших обследование и лечение в клинике ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России в период с 01.02.2024 по 01.03.2025. Выраженность стресса рассчитывали с использованием Шкалы психологического стресса (PSM-25). Всем пациентам выполняли ультразвуковое сканирование брахиоцефальных артерий с расчетом толщины комплекса интима-медиа и процента стеноза при наличии

атеросклеротических бляшек. Тяжесть сосудистого поражения головного мозга оценивали по количеству очагов глиоза и по шкале Fazekas по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. Лабораторная диагностика включала определение общего холестерина и его фракций, триглицеридов, глюкозы, высокочувствительного С-реактивного белка, содержания гликированного гемоглобина (HbA1c), фибриногена и клаудина-5. С целью скрининга на наличие синдрома обструктивного апноэ сна использовали ночную 8-часовую пульсоксиметрию с расчетом индекса десатурации (ИД).

**Результаты.** У 76 из 100 обследованных выявлено абдоминальное ожирение. Для 13 пациентов исследование ночной пульсоксиметрии не было выполнено по техническим причинам. В окончательный анализ включены данные 87 пациентов, которые в зависимости от наличия ожирения и интермиттирующей гипоксии были распределены в 3 группы: 1-ю группу составили 20 пациентов без абдоминального ожирения и значимой интермиттирующей гипоксии (окружность талии (ОТ) ≤ 94 см, ИД < 15), 2-ю группу – 46 пациентов с изолированным абдоминальным ожирением (ОТ > 94 см, ИД < 15), 3-ю группу – 21 пациент с абдоминальным ожирением и интермиттирующей гипоксией среднетяжелой степени (ОТ > 94 см, ИД ≥ 15). Выявлено прогрессивное нарастание выраженности гипергликемии с увеличением уровня HbA1c (5,0 [4,8; 5,4], 5,4 [5,0; 5,7], 5,7 [5,4; 6,2] %;  $p = 0,0002$ ,  $p_{1-2} = 0,072$ ,  $p_{1-3} = 0,0001$ ,  $p_{2-3} = 0,036$ ) и повышение клаудина-5 в сыворотке крови (1,9 [1,1; 3,1], 2,9 [1,4; 7,7], 5,3 [2,0; 7,9] нг/мл;  $p = 0,040$ ,  $p_{1-2} = 0,163$ ,  $p_{1-3} = 0,041$ ,  $p_{2-3} = 1,0$ ) в трех группах соответственно. Значимое нарастание выраженности сосудистого поражения головного мозга по данным МРТ отмечено только

в группе с сочетанием ожирения и интермиттирующей гипоксии. Распространенность изменений по шкале Fazekas periventricularis составила в 1-й группе 0 (0%), во 2-й – 2 (4%), в 3-й – 4 (23,5%) ( $p = 0,015$ ,  $p_{1-2} = 0,77$ ,  $p_{1-3} = 0,0225$ ,  $p_{2-3} = 0,027$ ).

**Заключение.** Абдоминальное ожирение, особенно в сочетании с интермиттирующей гипоксией, ассоциировано с повышением уровня HbA1c и концентрации клаудина-5 в сыворотке крови, а также с развитием сосудистого поражения головного мозга, диагностированного с помощью МРТ. Предположительно, интермиттирующая гипоксия вносит дополнительный вклад в изменение структуры белков сосудистой стенки с развитием нарушения ГЭБ, что способствует возникновению цереброваскулярных заболеваний. Измерение клаудина-5 имеет перспективы для использования в качестве маркера повреждения ГЭБ.

**Ключевые слова:** абдоминальное ожирение, интермиттирующая гипоксия, гематоэнцефалический барьер, клаудин-5, цереброваскулярные заболевания, профессиональный стресс

**Для цитирования:** Алексанин СС, Тихомирова ОВ, Зыбина НН, Ломова ИП, Кожевникова ВВ, Гуменная МА. Ассоциация между ожирением, интермиттирующей гипоксией, нарушением гематоэнцефалического барьера и развитием цереброваскулярных заболеваний у мужчин трудоспособного возраста с высоким уровнем профессионального стресса. Альманах клинической медицины. 2025;53(6):285–295. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-028.

Поступила 08.10.2025; доработана 13.11.2025; принята к публикации 10.12.2025



**Р**аспространенность ожирения среди мужчин трудоспособного возраста с высоким уровнем профессионального стресса достигает 41%, что значительно превышает средний популяционный уровень (28,6%) [1, 2]. В этой когорте ожирение признано одним из ведущих факторов риска раннего развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [3, 4].

Показано, что висцеральное ожирение сопровождается значительным дисбалансом в синтезе цитокинов и адипокинов с увеличением продукции лептина, резистина и снижением продукции адипонектина, что приводит к формированию инсулинорезистентности и играет определенную роль в развитии не только сахарного диабета, но и артериальной гипертензии, дислипидемии и атеросклероза [5]. Кроме этого, ожирение ассоциировано с возникновением синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС). Распространенность СОАС среди мужчин 30–49 лет составляет 18,6, 44,6 и 79,5% при ожирении 1, 2 и 3-й степени соответственно [6]. Характерная для СОАС интермиттирующая гипоксия значительно повышает активность свободнорадикального окисления и вносит существенный вклад в дисфункцию эндотелия и развитие атеросклероза и артериолосклероза, в связи с чем СОАС рассматривается как дополнительный фактор риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний.

Повреждение эндотелия сосудов головного мозга ассоциировано с нарушением ауторегуляции сосудистого тонуса, сдвигом гемостаза в сторону гиперкоагуляции и нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Регуляция проницаемости ГЭБ обеспечивается формированием плотного монослоя нефенестрированных эндотелиальных клеток капилляров головного мозга [7]. К основным белкам плотных контактов относят семейство клаудинов, включающее около 27 белков, из которых клаудину-5 отводят ключевую роль в регуляции проницаемости ГЭБ и рассматривают его как возможную цель терапевтического воздействия [8–11]. Данные о клаудине-5 как маркере нарушения проницаемости ГЭБ немногочисленны. Выявлен повышенный уровень клаудина-5 в сыворотке крови при биполярном и обсессивно-компульсивном расстройстве, инсомнии, болезни Альцгеймера и в остром периоде ишемического инсульта [12–16]. Влияние ожирения и интермиттирующей гипоксии на нарушение ГЭБ и развитие церебральной микроангиопатии в клинической практике не изучено.

**Алексанин Сергей Сергеевич** – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, директор<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6998-1669>. E-mail: [medicine@nrcern.ru](mailto:medicine@nrcern.ru)

**Тихомирова Ольга Викторовна** – д-р мед. наук, профессор, зав. отделом клинической неврологии и медицины сна<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4722-0900> ✉ 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 4/2, Российская Федерация. E-mail: [olvitikhomirova@gmail.com](mailto:olvitikhomirova@gmail.com)

**Зыбина Наталья Николаевна** – д-р биол. наук, профессор, зав. отделом лабораторной диагностики<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5422-2878>. E-mail: [zybinan@inbox.ru](mailto:zybinan@inbox.ru)

**Ломова Ирина Павловна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории цереброваскулярной патологии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6411-1402>. E-mail: [irpalo@mail.ru](mailto:irpalo@mail.ru)

**Коженикова Валентина Владимировна** – канд. психол. наук, ст. науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории цереброваскулярной патологии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1754-507X>. E-mail: [kvv1071@yandex.ru](mailto:kvv1071@yandex.ru)

**Гуменная Мария Александровна** – врач-невролог отделения неврологии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4931-2828>. E-mail: [Magu56110@gmail.com](mailto:Magu56110@gmail.com)

Цель – определить связь абдоминального ожирения и интермиттирующей гипоксии с концентрацией клаудина-5 в сыворотке крови и выраженностью церебральной микроангиопатии у мужчин трудоспособного возраста с высоким уровнем профессионального стресса.

## Материал и методы

Проведено сплошное одноцентровое поперечное исследование с последовательным включением 100 мужчин, проходивших обследование и лечение в клинике ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России в период с 01.02.2024 по 01.03.2025.

В исследование включали сотрудников МЧС России мужского пола в возрасте от 20 до 60 лет с наличием от 1 до 5 факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний: артериальной гипертензии, курения, висцерального ожирения, атерогенной дислипидемии, повышения гликированного гемоглобина. Критериями невключения были наличие инфекционного, аутоиммунного, нейродегенеративного заболевания, а также обострение соматического заболевания. Проведение исследования одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России (протокол № 1/24 от 26.01.2024). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Пациенты были осмотрены неврологом с оценкой неврологического статуса. Для диагностики абдоминального ожирения проводили измерение окружности талии. Магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга выполняли в отделении МРТ ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России на аппарате Magnetom Verio (Siemens, Германия) с напряженностью магнитного поля 3 Тесла. Протокол сканирования включал набор импульсных последовательностей, необходимый для определения МРТ-критериев STRIVE: T2-взвешенные изображения (ВИ) (в аксиальной, корональной и сагиттальной проекциях), T1ВИ (в сагиттальной и аксиальной проекциях), TIRM (инверсия – восстановление), SWI и диффузионно-взвешенные изображения. Гиперинтенсивность белого вещества оценивали по количеству очагов глиоза и по шкале Fazekas, согласно которой выделяли отсутствие лейкоареоза (0-я степень), точечный лейкоареоз (1-я степень), мелкие сливные очаги (2-я степень) и крупные сливные очаги (3-я степень). Отдельно определяли выраженность гиперинтенсивности перивентрикулярных отделов от 0 до 3 баллов (Fazekas periventricularis) и выраженность гиперинтенсивности белого вещества в глубоких субкортикальных отделах

<sup>1</sup> ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 4/2, Российская Федерация



от 0 до 3 баллов (Fazekas deep). Всем пациентам выполняли триплексное исследование брахиоцефальных артерий на аппарате APLIO 300 (Toshiba, Япония) с определением толщины комплекса интима-медиа (КИМ) и расчетом процента стенозирования сосудов при наличии атеросклеротических бляшек. С целью скрининга на наличие СОАС использовали ночную 8-часовую пульсоксиметрию с расчетом индекса десатурации (ИД). Уровень напряженности труда по интеллектуальным, эмоциональным и физическим нагрузкам оценивали субъективно с использованием 3-балльной шкалы: 1 балл – низкая нагрузка, 2 балла – умеренная, 3 балла – выраженная. Выраженность стресса рассчитывали с помощью Шкалы психологического стресса (англ. Psychological Stress Measure, PSM-25) (перевод и адаптация русскоязычного варианта Н.Е. Водопьяновой) [17]. Тест включает 25 утверждений, характеризующих психическое состояние, которое нужно оценить с помощью 8-балльной шкалы. Низкому уровню стресса соответствует суммарный результат менее 100 баллов, умеренному – от 100 до 125 баллов, высокому – 125 и более баллов.

Всем пациентам проводили взятие крови для лабораторных исследований в соответствии со стандартными операционными процедурами. Показатели общего холестерина и его фракций, триглицеридов, глюкозы определяли на биохимическом анализаторе UniCel DxС 600 (Beckman Coulter, США), высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) – на иммунохемилюминесцентном анализаторе Immulite 2000 XPI (Siemens, США), содержание гликированного гемоглобина (HbA1c) – на системе капиллярного электрофореза Minicar (Sebia, Франция), фибриноген – на анализаторе гемокоагуляции ACL TOP 500 (Instrumentation Laboratory, США). Содержание клаудина-5 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа наборами фирмы Elabscience Bionovation (Китай). Оптическую плотность растворов в лунках измеряли на универсальном счетчике для планшетов Wallac 1420 Victor (PerkinElmer, Франция). Для построения стандартной кривой и расчета результатов использовали программу MultiCalc, входящую в пакет программ по представлению и обработке результатов к анализатору Wallac 1420 Victor.

**Статистический анализ.** Размер выборки предварительно не рассчитывали. Статистический анализ проводили с применением пакетов программ Statistica 10.0 (StatSoft, США) (лицензия AXA009K287210FAACD-B). Количественные показатели оценивали на пред-

мет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка. В связи с отклонением наблюдаемых распределений от нормального количественные данные представляли в виде медианы с интерквартильным интервалом (Me [Q1–Q3]). Для категориальных данных указывали абсолютные значения и процентные доли. Сравнение двух групп по количественному показателю осуществляли с помощью критерия Манна – Уитни, трех групп – с использованием критерия Краскела – Уоллиса для множественных сравнений. Для множественного сравнения категориальных признаков применяли метод  $\chi^2$  Пирсона. Критическим уровнем значимости для количественных признаков считали  $p < 0,05$ , для бинарных сравнений с учетом поправки Бонферрони в трех группах –  $p < 0,017$ . Для оценки связи количественных показателей использовали ранговые корреляции Спирмена.

## Результаты

В исследование было включено 100 мужчин в возрасте от 20 до 59 лет, Me [Q1–Q3] возраста составила 42 [39–48] года. Руководителями высшего звена МЧС России были 23 пациента, руководителями среднего звена – 49, рядовой состав (пожарные и спасатели) – 28 человек.

Группа руководителей высшего звена была старше по сравнению с другими группами, характеризовалась более выраженным интеллектуальным напряжением и большим количеством рабочих часов в неделю. Особенности группы рядового состава были преобладающий сменный труд и более выраженные физические нагрузки. Эмоциональные нагрузки были статистически значимо выше в группе руководителей высшего звена по сравнению с рядовым составом, а выраженность общего стресса была выше у руководителей среднего звена по сравнению с рядовым составом (табл. 1).

Как видно из данных, представленных в табл. 2, самым распространенным фактором риска было абдоминальное ожирение, частота которого достигала 96% в группе руководителей высшего звена. Артериальная гипертония и атерогенная дислипидемия наблюдались более чем у половины обследованных. Один фактор риска был выявлен в 17 случаях, 2 – у 25, 3 – у 35, 4 – у 15 и 5 – у 8 обследованных пациентов. До поступления в стационар 80% пациентов с гипертонической болезнью получали гипотензивную терапию. Статины принимали только 16 пациентов, при этом 39 пациентов с коэффициентом атерогенности  $\geq 3,1$  гиполипидемическую терапию не получали.

**Таблица 1.** Характеристика труда разных категорий личного состава МЧС России

Показатель	Руководители высшего звена, n = 23 (1)	Руководители среднего звена, n = 49 (2)	Рядовой состав, n = 28 (3)	Значение p
Возраст, годы, Ме [Q1–Q3]	49,0 [47,3–53]	41,0 [38,0–44,3]	40,5 [32,5–43,5]	p < 0,0001 p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> = 0,952
Выраженное интеллектуальное напряжение, n (%)	17 (73,9)	16 (32,7)	2 (7,1)	p < 0,0001 p <sub>1-2</sub> = 0,001 p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> = 0,011
Выраженное эмоциональное напряжение, n (%)	13 (56,5)	20 (40,8)	5 (17,9)	p = 0,015 p <sub>1-2</sub> = 0,217 p <sub>1-3</sub> = 0,004 p <sub>2-3</sub> = 0,038
Низкая физическая нагрузка, n (%)	16 (69,6)	26 (53,1)	6 (21,4)	p = 0,0013 p <sub>1-2</sub> = 0,18 p <sub>1-3</sub> = 0,001 p <sub>2-3</sub> = 0,007
Количество рабочих часов в месяц, Ме [Q1–Q3]	240 [189–288]	184 [176–210]	180 [180–186]	p = 0,004 p <sub>1-2</sub> = 0,011 p <sub>1-3</sub> = 0,009 p <sub>2-3</sub> = 1,0
Общий стресс, балл, Ме [Q1–Q3]	52 [40–66]	59 [41–82]	41 [32–61]	p = 0,037 p <sub>1-2</sub> = 1,0 p <sub>1-3</sub> = 0,373 p <sub>2-3</sub> = 0,031

Данные представлены как абсолютное число пациентов (% в группе) либо в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [Q1–Q3])

p – сравнение трех независимых групп: критерий Краскела – Уоллиса (для количественных признаков) и  $\chi^2$  Пирсона (для категориальных признаков)

p<sub>1-2</sub>, p<sub>1-3</sub>, p<sub>2-3</sub> – попарные сравнения между группами 1, 2 и 3: критерий Манна – Уитни (для количественных признаков) и  $\chi^2$  Пирсона (для категориальных признаков), для попарных сравнений статистически значимыми считались различия при p < 0,017

**Таблица 2.** Распространенность факторов риска у мужчин трудоспособного возраста с высоким уровнем профессионального стресса, n (%)

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний	Руководители высшего звена, n = 23 (1)	Руководители среднего звена, n = 49 (2)	Рядовой состав, n = 28 (3)	Значение p
Курение в настоящее время	5 (21,7)	29 (59,2)	12 (42,9)	p = 0,011 p <sub>1-2</sub> = 0,003 p <sub>1-3</sub> = 0,107 p <sub>2-3</sub> = 0,166
HbA1c ≥ 5,7%	8 (34,8)	16 (32,7)	10 (35,7)	p = 0,991
Атерогенная дислипидемия с КА ≥ 3,1 или прием статинов	13 (56,5)	29 (59,2)	13 (46,4)	p = 0,549
Абдоминальное ожирение (ОТ > 94 см)	22 (95,6)	36 (73,5)	18 (64,3)	p = 0,028 p <sub>1-2</sub> = 0,027 p <sub>1-3</sub> = 0,007 p <sub>2-3</sub> = 0,397
Артериальная гипертензия	20 (87,0)	33 (67,3)	17 (60,7)	p = 0,107

HbA1c – гликированный гемоглобин, КА – коэффициент атерогенности, ОТ – окружность талии

Данные представлены как абсолютное число пациентов (% в группе)

p – сравнение трех независимых групп:  $\chi^2$  Пирсона

p<sub>1-2</sub>, p<sub>1-3</sub>, p<sub>2-3</sub> – попарные сравнения между группами 1, 2 и 3:  $\chi^2$  Пирсона, для попарных сравнений статистически значимыми считались различия при p < 0,017; при отсутствии статистически значимого общего различия попарное сравнение не проводилось



Абдоминальное ожирение диагностировано у 76 из 100 обследованных. Для 13 пациентов исследование ночной пульсоксиметрии не было выполнено по техническим причинам. В окончательный анализ были включены данные 87 пациентов. Для оценки влияния изолированного ожирения и сочетания ожирения с интермиттирующей гипоксией на показатели воспаления, обмена липидов, глюкозы, атеросклеротическое

поражение сонных артерий, артериальную гипертензию, концентрацию клаудина-5 и выраженность церебральной микроангиопатии было выделено 3 группы сравнения: 1-ю группу (n = 20) составили пациенты без абдоминального ожирения и значимой интермиттирующей гипоксии (окружность талии (ОТ) ≤ 94 см, ИД < 15), 2-ю группу (n = 46) – пациенты с изолированным абдоминальным ожирением (ОТ > 94 см, ИД < 15), 3-ю группу

**Таблица 3.** Показатели липидного обмена, обмена глюкозы и маркеры воспаления в зависимости от наличия абдоминального ожирения и интермиттирующей гипоксии у мужчин трудоспособного возраста с высоким уровнем профессионального стресса

Показатель, референтный интервал	Пациенты без ожирения (группа 1, n = 20)	Пациенты с изолированным ожирением (группа 2, n = 46)	Пациенты с ожирением и интермиттирующей гипоксией (группа 3, n = 21)	Значение p
Возраст, годы	40,0 [31,0–43,5]	42,5 [39,0–48,0]	44,0 [39,0–54,0]	p = 0,027 p <sub>1-2</sub> = 0,088 p <sub>1-3</sub> = 0,031 p <sub>2-3</sub> = 1,0
вчСРБ, < 1,0 мг/л	0,6 [0,4–1,0]	1,7 [0,9–3,2]	1,4 [0,9–2,7]	p < 0,001 p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> = 1,0
Фибриноген, 1,6–4,6 г/л	2,4 [2,2–2,5]	2,6 [2,3–3,1]	2,6 [2,4–3,0]	p = 0,019 p <sub>1-2</sub> = 0,019 p <sub>1-3</sub> = 0,106 p <sub>2-3</sub> = 1,0
НбА1с, 4,2–6,2%	5,0 [4,8–5,4]	5,4 [5,0–5,7]	5,7 [5,4–6,2]	p = 0,0002 p <sub>1-2</sub> = 0,072 p <sub>1-3</sub> = 0,0001 p <sub>2-3</sub> = 0,036
Холестерин, 3,3–5,7 ммоль/л	4,8 [4,2–5,4]	5,7 [4,8–6,8]	5,1 [4,4–5,4]	p = 0,014 p <sub>1-2</sub> = 0,038 p <sub>1-3</sub> = 1,0 p <sub>2-3</sub> = 0,076
ХС ЛПВП, 1,03–2,0 ммоль/л	1,4 [1,1–1,5]	1,4 [1,2–1,6]	1,2 [1,1–1,3]	p = 0,18
ХС ЛПНП, 2,5–4,0 ммоль/л	2,6 [2,3–3,4]	3,3 [2,9–4,0]	2,8 [2,0–3,2]	p = 0,007 p <sub>1-2</sub> = 0,103 p <sub>1-3</sub> = 1,0 p <sub>2-3</sub> = 0,012
Триглицериды, 0,44–1,57 ммоль/л	1,2 [0,8–1,7]	1,6 [1,2–2,5]	1,5 [1,3–2,5]	p = 0,028 p <sub>1-2</sub> = 0,043 p <sub>1-3</sub> = 0,058 p <sub>2-3</sub> = 1,0
КА, < 3,1	2,5 [1,9–3,4]	2,9 [2,6–3,7]	3,0 [2,4–3,4]	p = 0,15
Клаудин-5, нг/мл	1,9 [1,1–3,1]	2,9 [1,4–7,7]	5,3 [2,0–7,9]	p = 0,040 p <sub>1-2</sub> = 0,163 p <sub>1-3</sub> = 0,041 p <sub>2-3</sub> = 1,0

НбА1с – гликированный гемоглобин, вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, КА – коэффициент атерогенности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [Q1–Q3])

p – сравнение трех независимых групп: критерий Краскела – Уоллиса

p<sub>1-2</sub>, p<sub>1-3</sub>, p<sub>2-3</sub> – попарные сравнения между группами 1, 2 и 3: критерий Манна – Уитни, для попарных сравнений статистически значимыми считались различия при p < 0,017; при отсутствии статистически значимого общего различия попарное сравнение не проводилось



( $n = 21$ ) – с абдоминальным ожирением и интермиттирующей гипоксией среднетяжелой степени (ОТ > 94 см, ИД  $\geq 15$ ).

У пациентов с изолированным абдоминальным ожирением по сравнению с пациентами без ожирения отмечено статистически значимое увеличение вЧСРБ, без дальнейшего нарастания этого показателя в группе с ожирением и интермиттирующей гипоксией (табл. 3). По данным корреляционного анализа наблюдались слабые связи вЧСРБ и фибриногена с толщиной КИМ ( $r = 0,27$  и  $r = 0,31$ ,  $p = 0,008$  и  $p = 0,001$  соответственно) и количеством атеросклеротических бляшек в сонных артериях ( $r = 0,24$  и  $r = 0,29$ ,  $p = 0,021$  и  $p = 0,004$  соответственно), что позволяет предполагать наличие ассоциации между ожирением, неспецифическим воспалением и развитием атеросклероза. Связи показателей воспаления с нарушением ГЭБ, оцениваемого по уровню клаудина-5, и выраженностью церебральной микроангиопатии по данным МРТ в группе пациентов с изолированным абдоминальным ожирением не установлено.

Более выраженные атерогенные нарушения липидного обмена зарегистрированы у пациентов с ожирением (2-я группа) по сравнению с группой

без ожирения (1-я группа) (см. табл. 3). Более низкие показатели общего холестерина и холестерина на липопротеинов низкой плотности у пациентов с ожирением и гипоксией (3-я группа) были связаны с более частым применением статинов в этой группе (у 38% пациентов против 10% в 1-й группе и 13% во 2-й группе).

Таким образом, неспецифическое воспаление и атерогенная дислипидемия, характерные для пациентов с ожирением, не имели тенденции к нарастанию при сочетании ожирения с гипоксией. В отличие от этого, выявлено прогрессивное нарастание уровня HbA1c у пациентов с ожирением и при сочетании ожирения с интермиттирующей гипоксией. Различия между тремя группами по концентрации клаудина-5 были статистически значимыми за счет более высоких значений в группе пациентов с сочетанием ожирения и интермиттирующей гипоксии с достижением статистически значимых различий только между 1-й и 3-й группами (см. табл. 3).

В общей группе исследования не обнаружено статистически значимых различий уровня клаудина-5 у пациентов в зависимости от наличия артериальной гипертонии ( $p = 0,625$ ). Уровень

**Таблица 4.** Выраженность церебральной микроангиопатии по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга и толщины комплекса интима-медиа в зависимости от наличия абдоминального ожирения и интермиттирующей гипоксии у мужчин трудоспособного возраста с высоким уровнем профессионального стресса

Показатель	Пациенты без ожирения (группа 1, $n = 20$ )	Пациенты с изолированным ожирением (группа 2, $n = 46$ )	Пациенты с ожирением и интермиттирующей гипоксией (группа 3, $n = 21$ )	Значение $p$
КИМ, мм	0,65 [0,60–0,75]	0,70 [0,70–0,80]	0,80 [0,70–0,80]	$p = 0,008$ $p_{1-2} = 0,038$ $p_{1-3} = 0,015$ $p_{2-3} = 1,0$
Количество пациентов по данным МРТ, $n$	20	44	17	
Количество очагов глиоза	0,5 [0,0–3,5]	3,0 [0,0–5,0]	5,0 [1,0–6,0]	$p = 0,12$
Максимальный размер очага, мм	1,0 [0,0–2,5]	2,0 [0,0–3,0]	3,0 [2,0–5,0]	$p = 0,031$ $p_{1-2} = 0,52$ $p_{1-3} = 0,032$ $p_{2-3} = 0,28$
Fazekas deep > 0 баллов, $n$ (%)	2 (10,0)	5 (11,3)	5 (29,4)	$p = 0,16$
Fazekas periventricularis > 0 баллов, $n$ (%)	0 (0)	2 (4,5)	4 (23,5)	$p = 0,015$ $p_{1-2} = 0,332$ $p_{1-3} = 0,021$ $p_{2-3} = 0,025$

КИМ – комплекс интима-медиа, МРТ – магнитно-резонансная томография

Данные представлены как абсолютное число пациентов (% в группе) либо в виде медианы и интерквартильного интервала (Me [Q1–Q3])

$p$  – сравнение трех независимых групп: критерий Краскела – Уоллиса (для количественных признаков) и  $\chi^2$  Пирсона (для категориальных признаков)

$p_{1-2}$ ,  $p_{1-3}$ ,  $p_{2-3}$  – попарные сравнения между группами 1, 2 и 3: критерий Манна – Уитни (для количественных признаков) и  $\chi^2$  Пирсона (для категориальных признаков), для попарных сравнений статистически значимыми считались различия при  $p < 0,017$ ; при отсутствии статистически значимого общего различия попарное сравнение не проводилось



клаудина-5 не коррелировал и с общим баллом стресса ( $r = -0,075$ ).

Выявлено увеличение толщины КИМ в общей сонной артерии у пациентов с ожирением (2-я группа) по сравнению с пациентами без ожирения (1-я группа), без нарастания этих изменений в группе пациентов с ожирением и интермиттирующей гипоксией (табл. 4).

В общей группе анализ результатов МРТ головного мозга показал наличие лейкоареоза, соответствующего Fazekas deep 1-й степени у 12 пациентов, Fazekas periventricularis 1-й степени у 6 пациентов. При этом изменения, соответствующие 2-й и 3-й степени Fazekas, отсутствовали. Лакуны имели место только в 3 случаях, признаков состоявшихся микрокровоизлияний в общей группе не было. Статистически значимые различия между тремя группами получены для выраженности церебральной микроангиопатии, оцененной по размеру сосудистых очагов глиоза и по шкале Fazekas periventricularis, с нарастанием этих изменений в группе пациентов с сочетанием ожирения и интермиттирующей гипоксии по сравнению с группой без ожирения. По данным, приведенным в таблице 4, различия между 1-й и 3-й группами статистически не значимы с учетом поправки Бонферрони по критерию хи-квадрат Пирсона, однако по критерию максимального правдоподобия хи-квадрат  $p_{1-3} = 0,009$  – в связи с возможной неустойчивостью критерия хи-квадрат сделать заключение о статистически значимых различиях затруднительно.

## Обсуждение

Исследование показало, что висцеральное ожирение, особенно в сочетании с интермиттирующей гипоксией, ассоциировано с повышением уровня HbA1c и концентрации клаудина-5 в сыворотке крови. Включение в исследование всех последовательно поступивших пациентов трудоспособного возраста (от 18 до 60 лет) без проведения в дальнейшем отдельного сравнения в разных возрастных категориях не позволяет полностью исключить влияние возраста на лабораторные и нейровизуализационные маркеры. Вместе с тем основные выводы исследования получены при сопоставлении пациентов с изолированным ожирением (2-я группа) и сочетанием ожирения с интермиттирующей гипоксией (3-я группа), которые не отличались между собой по возрасту. Отсутствие общепринятых референтных значений для концентрации клаудина-5 не позволяет сделать однозначных выводов о клинически значимом уровне его повышения. В нашем

исследовании мы рассматривали группу без ожирения и интермиттирующей гипоксии как контроль для групп с ожирением и сочетанием ожирения с интермиттирующей гипоксией и зарегистрировали статистически значимое повышение клаудина-5 в этих группах. Клиническая значимость данных изменений подтверждена параллельным развитием сосудистого поражения головного мозга, диагностированного с помощью МРТ.

В клинической практике и популяционных исследованиях наличие ожирения и его выраженность оценивают по индексу массы тела (ИМТ), хотя ОТ является более значимым параметром для прогноза развития сердечно-сосудистых заболеваний. В нашем исследовании мы использовали критерии абдоминального ожирения, предложенные в международных рекомендациях по диагностике метаболического синдрома, согласно которым абдоминальное ожирение у мужчин диагностируется при ОТ более 94 см [18]. В то же время ОТ может служить только суррогатным маркером риска сердечно-сосудистых заболеваний для популяции в целом, а при индивидуальном прогнозе более значимы связанные с гипертрофией адипоцитов нарушение секреции цитокинов и адипокинов и следующий за этим каскад метаболических нарушений, который диагностируется не во всех случаях висцерального ожирения. Некоторые авторы [19] предлагают использовать термин «метаболически здоровое ожирение» для случаев ожирения без изменения лабораторных показателей, хотя это утверждение представляется спорным. Ряд исследователей рассматривает наличие неспецифического воспаления как наиболее важный коррелят «метаболически нездорового» висцерального ожирения [20]. Результаты нашего исследования подтверждают активацию неспецифического воспаления в группах пациентов с абдоминальным ожирением, где выявлены более высокие уровни фибриногена и вчСРБ и установлена связь показателей воспаления с выраженностью атеросклеротического поражения сонных артерий и наличием гипертонической болезни.

В большинстве исследований, посвященных изучению роли абдоминального ожирения, рассматриваются показатели, характеризующие нарушения липидного обмена, обмена глюкозы и неспецифического воспаления без учета вклада интермиттирующей гипоксии, ассоциированной с СОАС (полная или частичная обструкция верхних дыхательных путей, длящаяся не менее 10 секунд и приводящая к снижению сатурации на 3% и более от исходной). Эпидемиологические

данные свидетельствуют о наличии апноэ у 17% женщин и 34% мужчин в возрасте от 30 до 70 лет [6]. Риск развития СОАС в значительной степени зависит от выраженности висцерального ожирения [21] со значительным повышением этого риска при ОТ у мужчин более 100,5 см [22]. По тяжести выделяют СОАС легкой степени с количеством эпизодов апноэ / гипопноэ от 5 до 15 в час, средней степени – с индексом апноэ / гипопноэ от 15 до 30 и тяжелое – с индексом апноэ / гипопноэ 30 и более. Значимым для развития сердечно-сосудистых осложнений считается апноэ средней и тяжелой степени выраженности, в связи с чем в группу с ожирением и гипоксией нами были включены пациенты с ИД 15 и более. Интермиттирующая гипоксия, ассоциированная с СОАС, рассматривается как важный фактор активации процессов свободнорадикального окисления, неспецифического воспаления, дисфункции эндотелия и развития атеросклероза [23]. В целом ожирение, и интермиттирующая гипоксия могут влиять на развитие окислительного стресса и неспецифического воспаления и таким образом приводить к дисфункции эндотелия и развитию сердечно-сосудистых заболеваний, хотя пусковые механизмы этих изменений различны. В нашем исследовании у пациентов с изолированным ожирением и сочетанием ожирения и интермиттирующей гипоксии выраженность неспецифического воспаления была одинаковой, при этом выявлено прогрессивное нарастание нарушения обмена глюкозы, с увеличением степени гликирования гемоглобина. Можно предположить, что интермиттирующая гипоксия вносит дополнительный вклад в изменение структуры белков сосудистой стенки и способствует дальнейшему прогрессированию макро- и микроангиопатии. Это подтверждается наличием более выраженных сосудистых изменений головного мозга в группе пациентов с сочетанием ожирения и интермиттирующей гипоксии.

Для развития цереброваскулярных и нейродегенеративных заболеваний важным добавочным фактором считается повреждение ГЭБ. Он играет ключевую роль в поддержании гомеостаза в центральной нервной системе, а его нарушение приводит к развитию структурных и функциональных расстройств. Эндотелиальные клетки, выстилающие внутреннюю поверхность мозговых капилляров, являются основным компонентом ГЭБ и имеют существенные отличия от периферических эндотелиальных клеток. Они соединяются друг с другом плотными контактами и обеспечивают строгий контроль проникновения ионов

и различных молекул из крови в межклеточное пространство и обратно. Данные о влиянии ожирения на ГЭБ получены в экспериментах на крысах, находившихся на длительной высококалорийной диете. Показано, что развивающееся ожирение сопровождалось разрушением плотных контактов, о чем свидетельствовало снижение концентрации окклюдина и клаудина-5 (белков, участвующих в формировании плотных контактов) в лизатах гиппокампа. Установлено, что ожирение ассоциировано с повышением проницаемости ГЭБ и нарушением его транспортной функции, что приводит к снижению поступления в мозг глюкозы, инсулина, лептина, нарушению выделения токсинов [24]. Признаки нарушения ГЭБ были также выявлены в экспериментальных исследованиях на крысах с использованием интермиттирующей гипоксии [25].

Клинические возможности оценки ГЭБ ограничены, и исследования по влиянию нарушений ГЭБ на развитие сосудистого поражения головного мозга пока малочисленны. Показано нарушение ГЭБ в остром периоде инсульта по данным контрастной МРТ головного мозга [26]. Клинические данные о влиянии абдоминального ожирения и интермиттирующей гипоксии на ГЭБ отсутствуют. Нами в качестве маркера нарушения проницаемости ГЭБ был использован клаудин-5. Согласно результатам исследования, статистически значимое повышение концентрации клаудина-5 имело место только при сочетании ожирения с интермиттирующей гипоксией по сравнению с группой без ожирения, при этом степень сосудистого поражения по шкале Fazekas periventricularis демонстрировала отчетливую тенденцию к увеличению также только в группе пациентов с сочетанием ожирения и интермиттирующей гипоксии. Этот важный, с нашей точки зрения, результат указывает на возможный вклад интермиттирующей гипоксии в развитие нарушения ГЭБ и хронического сосудистого поражения головного мозга и позволяет предложить использование содержания клаудина-5 в периферической крови в качестве биомаркера нарушения ГЭБ. Для определения референтных значений концентрации клаудина-5 и клинически значимого уровня его увеличения, ассоциированного с повышением проницаемости ГЭБ, нужны дальнейшие исследования.

Основными причинами ожирения, наряду с генетической предрасположенностью, служат избыточное питание, низкая физическая активность и психосоциальный стресс [27, 28]. По данным популяционного исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах



Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ), частота ожирения с ИМТ  $\geq 30$  в российской популяции мужчин трудоспособного возраста (25–64 лет) составляет 28,6% [2], а среди руководящего состава МЧС России достигает 41% [1], что может быть связано с высоким уровнем профессионального стресса. Результаты настоящего исследования, показавшие наиболее выраженное распространение абдоминального ожирения в группе руководителей с высоким уровнем интеллектуального и эмоционального напряжения, свидетельствуют о значимой роли психоэмоциональных нагрузок в патогенезе развития ожирения и ассоциированных с ним осложнений. Ожирение неоднородно по своей природе, и терапевтические стратегии, направленные на снижение риска развития заболеваний, ассоциированных с ожирением, требуют индивидуального подхода в зависимости от фенотипа ожирения.

Ограничением данной работы можно считать небольшой размер выборки, включение в нее только мужчин трудоспособного возраста, отсутствие сравнения показателей в различных возрастных категориях, что не позволяет распространить

полученные результаты на популяцию в целом, а также отсутствие многофакторного анализа. В настоящее время нет общепринятых референтных значений для уровня клаудина-5 в сыворотке крови, что определяет необходимость дальнейших исследований для получения дифференциально-диагностических параметров.

## Заключение

Исследование, выполненное на клиническом материале, показало, что висцеральное ожирение, особенно в сочетании с интермиттирующей гипоксией, ассоциировано с повышением уровня клаудина-5 в сыворотке крови. Клиническая значимость данных изменений подтверждена параллельным развитием сосудистого поражения головного мозга, диагностированного с помощью МРТ. Полученные нами результаты соответствуют представлениям о возможности оценки нарушения ГЭБ с помощью малоинвазивного метода – определения концентрации клаудина-5 в периферической крови. Клиническая значимость такого подхода может быть выявлена только в дальнейших исследованиях. ©

## Дополнительная информация

### Финансирование

Работа проведена в рамках выполнения Государственного задания Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий, п. 8.2 раздела I Плана научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ в области гражданской обороны, предупреждения и ликвидации чрезвычайных ситуаций, обеспечения пожарной безопасности, преодоления последствий радиационных аварий и катастроф

на 2025 год, утвержденного приказом МЧС России от 17 июля 2024 г. № 592.

### Конфликт интересов

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

### Участие авторов

С.С. Алексанин – концепция исследования, утверждение итогового варианта текста рукописи; О.В. Тихомирова –

концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, редактирование текста; Н.Н. Зыбина – дизайн исследования, анализ данных, редактирование текста; И.П. Ломова, В.В. Кожевникова, М.А. Гуменная – сбор и обработка материала, анализ данных, написание текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

## Список литературы / References

- Алексанин СС, Тихомирова ОВ, Ломова ИП, Рыбников ВЮ, Гриненко ТН, Кожевникова ВВ. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у специалистов управленческого профиля МЧС России и направления снижения риска. Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2025;2:5–17. doi: 10.25016/2541-7487-2025-0-2-05-17. Aleksanin SS, Tikhomirova OV, Lomova IP, Rybnicov VY, Grinenko TN, Kozhevnikova VV. [Prevalence of cardiovascular risk factors among management professionals of the EMERCOM of Russia and risk reduction strategies]. Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations. 2025;2:5–17. Russian. doi: 10.25016/2541-7487-2025-0-2-05-17.
- Баланова ЮА, Имаева АЭ, Куценко ВА, Капустина АВ, Муромцева ГА, Евстифеева СЕ, Максимов СА, Карамнова НС, Яровая ЕБ, Шальнова СА, Драпкина ОМ. Метаболический синдром и его ассоциации с социально-демографическими и поведенческими факторами риска в российской популяции 25–64 лет. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(4):2600. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2600. Balanova YuA, Imaeva AE, Kutsenko VA, Kapustina AV, Muromtseva GA, Evstifeeva SE, Maksimov SA, Karamnova NS, Yarovaya EB, Shalnova SA, Drapkina OM. [Metabolic syndrome and its associations with socio-demographic and behavioral risk factors in the Russian population aged 25–64 years]. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(4):2600. Russian. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2600.
- Magnavita N, Capitanelli I, Garbarino S, Pira E. Work-related stress as a cardiovascular risk factor in police officers: A systematic review of evidence. Int Arch Occup Environ Health. 2018;91(4):377–389. doi: 10.1007/s00420-018-1290-y.
- Beckett A, Scott JR, Chater AM, Ferrandino L, Aldous JWF. The prevalence of metabolic syndrome and its components in firefighters: A systematic review and meta-analysis. Int J Environ Res Public Health. 2023;20(19):6814. doi: 10.3390/ijerph20196814.



5. Вербовой АФ, Вербовая НИ, Долгих ЮА. Ожирение – основа метаболического синдрома. Ожирение и метаболизм. 2021;18(2):142–149. doi: 10.14341/omet12707. Verbovoy AF, Verbovaya NI, Dolgikh YuA. [Obesity is the basis of metabolic syndrome]. *Obesity and Metabolism*. 2021;18(2):142–149. Russian. doi: 10.14341/omet12707.
6. Peppard PE, Young T, Barnett JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013;177(9):1006–1014. doi: 10.1093/aje/kws342.
7. Abbott NJ, Rönnbäck L, Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7(1):41–53. doi: 10.1038/nrn1824.
8. Günzel D, Yu AS. Claudins and the modulation of tight junction permeability. *Physiol Rev*. 2013;93(2):525–569. doi: 10.1152/physrev.00019.2012.
9. Greene C, Hanley N, Campbell M. Claudin-5: Gatekeeper of neurological function. *Fluids Barriers CNS*. 2019;16(1):3. doi: 10.1186/s12987-019-0123-z.
10. Berndt P, Winkler L, Cording J, Breitzkreuz-Korff O, Rex A, Dithmer S, Rausch V, Blasig R, Richter M, Sporbert A, Wolburg H, Blasig IE, Haseloff RF. Tight junction proteins at the blood-brain barrier: Far more than claudin-5. *Cell Mol Life Sci*. 2019;76(10):1987–2002. doi: 10.1007/s00018-019-03030-7.
11. Yang Z, Lin P, Chen B, Zhang X, Xiao W, Wu S, Huang C, Feng D, Zhang W, Zhang J. Autophagy alleviates hypoxia-induced blood-brain barrier injury via regulation of CLDN5 (claudin 5). *Autophagy*. 2021;17(10):3048–3067. doi: 10.1080/15548627.2020.1851897.
12. Kılıç F, Işık Ü, Demirdaş A, Doğuç DK, Bozkurt M. Serum zonulin and claudin-5 levels in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2020;266:37–42. doi: 10.1016/j.jad.2020.01.117.
13. Kılıç F, Işık Ü, Kumbul Doğuç D. Serum claudin-5, but not zonulin, may be associated with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Danub*. 2022;34(2):273–278. doi: 10.24869/psyd.2022.273.
14. Fan M, Deng F, Tang R, Cai Y, Zhang X, Li H, Xiang T, Pan J. Serum zonula occludens-1 and claudin-5 levels in patients with insomnia disorder: A pilot study. *Nat Sci Sleep*. 2023;15:873–884. doi: 10.2147/NSS.S424756.
15. Tachibana K, Hirayama R, Sato N, Hattori K, Kato T, Takeda H, Kondoh M. Association of plasma claudin-5 with age and Alzheimer disease. *Int J Mol Sci*. 2024;25(3):1419. doi: 10.3390/ijms25031419.
16. Lasek-Bal A, Kokot A, Gendosz de Carrillo D, Student S, Pawletko K, Krzan A, Puz P, Bal W, Jędrzejowska-Szypułka H. Plasma levels of occludin and claudin-5 in acute stroke are correlated with the type and location of stroke but not with the neurological state of patients-preliminary data. *Brain Sci*. 2020;10(11):831. doi: 10.3390/brainsci10110831.
17. Водопьянова НЕ. Психодиагностика стресса. СПб.: Питер, 2009. 336 с. Vodopyanova NE. [Psychodiagnostics of stress]. St. Petersburg: Piter, 2009. 336 p. Russian.
18. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; Hational Heart, Lung, and Blood

## Association between obesity, intermittent hypoxia, blood-brain barrier disruption, and the development of cerebrovascular diseases in working-age men with high occupational stress

S.S. Aleksanin<sup>1</sup> • O.V. Tikhomirova<sup>1</sup> • N.N. Zybina<sup>1</sup> • I.P. Lomova<sup>1</sup> • V.V. Kozhevnikova<sup>1</sup> • M.A. Gumennaia<sup>1</sup>

**Background:** The prevalence of obesity among working-age men with high occupational stress reaches 41%, significantly exceeding the average population level (28.6%). In this cohort, obesity is recognized as one of the leading risk factors for the early development of cardiovascular and cerebrovascular diseases. Experimental evidence indicates the influence of obesity and intermittent hypoxia on the disruption of the blood-brain barrier (BBB). As a biological marker reflecting BBB dysfunction, claudin-5 is of interest, with increased serum concentrations observed in neurodegenerative, psychiatric, autoimmune diseases, and in the acute stage of ischemic stroke.

**Aim:** To determine the association of abdominal obesity and intermittent hypoxia with serum claudin-5 levels and the severity of cerebral microangiopathy in working-age men with high occupational stress.

**Methods:** A single-center continuous cross-sectional study was conducted with sequential

enrollment of 100 men from the personnel of the Russian Ministry of Emergency Situations (EMERCOM), aged 20 to 60 years, with cardiovascular risk factors, who underwent examination and treatment at the clinic of the Nikiforov Russian Center for Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia, from February 1, 2024, to March 1, 2025. Stress levels were assessed using the Psychological Stress Measure (PSM-25). All patients underwent ultrasound scanning of the brachiocephalic arteries with measurement of intima-media thickness (IMT) and the percentage of stenosis in the presence of atherosclerotic plaques. The severity of cerebral vascular lesions was evaluated by the number of gliosis foci and the Fazekas scale based on brain magnetic resonance imaging (MRI). Laboratory tests included determination of total cholesterol and its fractions, triglycerides, glucose, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), glycosylated hemoglobin (HbA1c), fibrinogen, and claudin-5. For screening for obstructive

sleep apnea syndrome, overnight 8-hour pulse oximetry was performed with calculation of the desaturation index (DI).

**Results:** Abdominal obesity was detected in 76 of the 100 examined individuals. Overnight pulse oximetry was not performed in 13 patients for technical reasons. The final analysis included data from 87 patients, who were divided into 3 groups based on the presence of obesity and intermittent hypoxia: Group 1, 20 patients without abdominal obesity and significant intermittent hypoxia (waist circumference (WC) ≤ 94 cm, DI < 15); Group 2, 46 patients with isolated abdominal obesity (WC > 94 cm, DI < 15); Group 3, 21 patients with abdominal obesity and moderate-to-severe intermittent hypoxia (WC > 94 cm, DI ≥ 15). A progressive increase in the severity of hyperglycemia was observed with rising HbA1c levels (5.0 [4.8; 5.4], 5.4 [5.0; 5.7], 5.7 [5.4; 6.2] %; p = 0.0002, p<sub>1-2</sub> = 0.072, p<sub>1-3</sub> = 0.0001, p<sub>2-3</sub> = 0.036) and an increase in serum claudin-5 (1.9 [1.1; 3.1], 2.9 [1.4; 7.7], 5.3 [2.0; 7.9] ng/mL;



- Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640–1645. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
19. Blüher M. Metabolically healthy obesity. *Endocr Rev*. 2020;41(3):bnaa004. doi: 10.1210/edrv/bnaa004.
20. Hardy OT, Perugini RA, Nicoloso SM, Gallagher-Dorval K, Puri V, Straubhaar J, Czech MP. Body mass index-independent inflammation in omental adipose tissue associated with insulin resistance in morbid obesity. *Surg Obes Relat Dis*. 2011;7(1):60–67. doi: 10.1016/j.soard.2010.05.013.
21. Zhou T, Chen S, Mao J, Zhu P, Yu X, Lin R. Association between obstructive sleep apnea and visceral adiposity index and lipid accumulation product: NHANES 2015–2018. *Lipids Health Dis*. 2024;23(1):100. doi: 10.1186/s12944-024-02081-5.
22. Unal Y, Ozturk DA, Tosun K, Kutlu G. Association between obstructive sleep apnea syndrome and waist-to-height ratio. *Sleep Breath*. 2019;23(2):523–529. doi: 10.1007/s11325-018-1725-4.
23. Javaheri S, Javaheri S, Somers VK, Gozal D, Mokhlesi B, Mehra R, McNicholas WT, Zee PC, Campos-Rodriguez F, Martinez-Garcia MA, Cistulli P, Malhotra A. Interactions of obstructive sleep apnea with the pathophysiology of cardiovascular disease, part 1: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2024;84(13):1208–1223. doi: 10.1016/j.jacc.2024.02.059.
24. Feng Z, Fang C, Ma Y, Chang J. Obesity-induced blood-brain barrier dysfunction: Phenotypes and mechanisms. *J Neuroinflammation*. 2024;21(1):110. doi: 10.1186/s12974-024-03104-9.
25. Zolotoff C, Bertolotti L, Gozal D, Mismetti V, Flandrin P, Roche F, Perek N. Obstructive sleep apnea, hypercoagulability, and the blood-brain barrier. *J Clin Med*. 2021;10(14):3099. doi: 10.3390/jcm10143099.
26. Kala D, Šulc V, Olšerová A, Svoboda J, Prysiazniuk Y, Pošusta A, Kynčl M, Šanda J, Tomek A, Otáhal J. Evaluation of blood-brain barrier integrity by the analysis of dynamic contrast-enhanced MRI – A comparison of quantitative and semi-quantitative methods. *Physiol Res*. 2022;71(S2):S259–S275. doi: 10.33549/physiolres.934998.
27. Busetto L, Dicker D, Frühbeck G, Halford JCG, Sbraccia P, Yumuk V, Goossens GH. A new framework for the diagnosis, staging and management of obesity in adults. *Nat Med*. 2024;30(9):2395–2399. doi: 10.1038/s41591-024-03095-3.
28. Menard C, Pfau ML, Hodes GE, Kana V, Wang VX, Bouchard S, Takahashi A, Flanagan ME, Aleyasin H, LeClair KB, Janssen WG, Labonté B, Parise EM, Lorsch ZS, Golden SA, Heshmati M, Tamminga C, Turecki G, Campbell M, Fayad ZA, Tang CY, Merad M, Russo SJ. Social stress induces neurovascular pathology promoting depression. *Nat Neurosci*. 2017;20(12):1752–1760. doi: 10.1038/s41593-017-0010-3.

$p = 0.040$ ,  $p_{1-2} = 0.163$ ,  $p_{1-3} = 0.041$ ,  $p_{2-3} = 1.0$ ) across the three groups, respectively. A significant increase in the severity of cerebral vascular lesions on MRI was noted only in the group with combined obesity and intermittent hypoxia. The prevalence of periventricular changes on the Fazekas scale in Group 1 was 0 (0%), in Group 2, 2 (4%), and in Group 3, 4 (23.5%) ( $p = 0.015$ ,  $p_{1-2} = 0.77$ ,  $p_{1-3} = 0.0225$ ,  $p_{2-3} = 0.027$ ).

**Conclusion:** Abdominal obesity, and especially its combination with intermittent hypoxia, is associated with increased HbA1c levels and serum claudin-5 concentrations, as well as with the development of cerebral vascular lesions diagnosed by MRI. It is hypothesized that intermittent hypoxia contributes additionally to the alteration of vascular wall proteins, leading to BBB disruption, which promotes the development of cerebrovascular

diseases. Measurement of claudin-5 holds promise as a marker of BBB damage.

**Key words:** abdominal obesity, intermittent hypoxia, blood-brain barrier, claudin-5, cerebrovascular disorders, occupational stress

**For citation:** Aleksanin SS, Tikhomirova OV, Zybina NN, Lomova IP, Kozhevnikova VV, Gumennaia MA. Association between obesity, intermittent hypoxia, disruption of blood-brain barrier and the development of cerebrovascular diseases among working-age men with high levels of occupational stress. *Almanac of Clinical Medicine*. 2025;53(6):285–295. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-028.

Received October 8, 2025; revised November 13, 2025; accepted for publication December 10, 2025

#### Funding

This work was carried out within the framework of the State Assignment of the Ministry of the Russian Federation for Civil Defence, Emergencies and Elimination of Consequences of Natural Disasters (EMERCOM of Russia), Clause 8.2, Section I of the Research and Development Plan in the Field of Civil Defence, Emergency Prevention and Response, Fire Safety, and Overcoming the Consequences of Radiation Accidents and Disasters for 2025, approved by Order of EMERCOM of Russia No. 592 dated July 17, 2024.

#### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

#### Authors' contribution

S.S. Aleksanin, the study concept, approval of the final version of the manuscript; O.V. Tikhomirova, the study concept and design, data analysis and interpretation, text editing; N.N. Zybina, the study design, data analysis, text editing; I.P. Lomova, V.V. Kozhevnikova, M.A. Gumennaia, data collection and management, data analysis, text writing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

**Sergei S. Aleksanin** – MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci., Director<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6998-1669>. E-mail: [medicine@nrcerm.ru](mailto:medicine@nrcerm.ru)

**Olga V. Tikhomirova** – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Neurology and Sleep Medicine<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4722-0900> ✉ 4/2 Akademika Lebedeva ul., St. Petersburg, 194044, Russian Federation. E-mail: [olvitikhomirova@gmail.com](mailto:olvitikhomirova@gmail.com)

**Natalia N. Zybina** – Doctor of Biol. Sci., Professor, Head of the Department of Laboratory Diagnostics<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5422-2878>. E-mail: [zybinan@inbox.ru](mailto:zybinan@inbox.ru)

**Irina P. Lomova** – MD, PhD, Senior Research Fellow, Cerebrovascular Disease Laboratory<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6411-1402>. E-mail: [irpalo@mail.ru](mailto:irpalo@mail.ru)

**Valentina V. Kozhevnikova** – PhD (in Psychol.), Senior Research Fellow, Cerebrovascular Disease Laboratory<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1754-507X>. E-mail: [kvv1071@yandex.ru](mailto:kvv1071@yandex.ru)

**Mariia A. Gumennaia** – MD, Neurologist, Department of Neurology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4931-2828>. E-mail: [Magu56110@gmail.com](mailto:Magu56110@gmail.com)

<sup>1</sup> The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine; 4/2 Akademika Lebedeva ul., St. Petersburg, 194044, Russian Federation