

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Научно-практический журнал

2021

Основан в 2004 г.

Том 17

№ 4

НОВОСИБИРСК
2021

«АТЕРОСКЛЕРОЗ»

научно-практический журнал

Основан в 2004 г.

Периодичность: 4 раза в год

УЧРЕДИТЕЛЬ

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (ИЦиГ СО РАН)
Адрес: 630090, Россия, Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 10

ИЗДАТЕЛЬ

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН)

АДРЕС ИЗДАТЕЛЯ И РЕДАКЦИИ:

630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1
НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН

Тел.: (383) 373-09-81

Тел.-факс: (383) 264-25-16

E-mail: aterosclerоз@gmail.com

Основной целью журнала «Атеросклероз» является обобщение научных и практических достижений в области изучения атеросклероза и связанных с ним заболеваний. Научная концепция издания предполагает публикацию современных достижений в области диагностики, лечения и профилактики атеросклероза, результатов научных исследований, результатов национальных и международных клинических исследований. Журнал предназначен для практических врачей, а также для ученых-исследователей, работающих в научно-исследовательских институтах в России и за рубежом.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций за серией ПИ № ФС77-75466 от 5 апреля 2019 г.

Журнал включен в перечень ведущих рецензируемых научных изданий и журналов, рекомендуемых ВАК для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на веб-сайте журнала в разделе архив (<https://aterosclerоз.elpub.ru/jour/issue/archive>)

Подписаться на журнал можно по Объединенному каталогу «Пресса России» и Подписному каталогу «Урал-Пресс» – 11223

Выход в свет 30.12.2021. Формат 60×84/8.
Уч.-изд. л. 12,1 Усл. печ. л. 12,78
Тираж 60 экз. Цена свободная.

Отпечатано в типографии «Амирит».
Адрес типографии: 410004, г. Саратов,
ул. им. Чернышевского Н.Г., 88, Литер У.
Тел.: 8-800-700-86-33

Главный редактор:

Ю.И. Рагино – чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

Заместитель главного редактора:

В.В. Кухарчук – чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, РФ)

Ответственный секретарь:

Д.В. Денисова – д.м.н. (Новосибирск, РФ)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

М.И. Воевода – академик РАН, д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

А.Д. Денисенко – д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, РФ)

М.В. Ежов – д.м.н. (Москва, РФ)

В.В. Каишалап – д.м.н., доцент (Кемерово, РФ)

Е.В. Каишанова – д.б.н., доцент (Новосибирск, РФ)

Н.Г. Колосова – д.б.н. (Новосибирск, РФ)

В.Н. Максимов – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

С.К. Малютина – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

А.Л. Маркель – д.б.н., проф. (Новосибирск, РФ)

Е.Б. Меньщикова – д.м.н. (Новосибирск, РФ)

К.Ю. Николаев – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

С.Н. Покровский – д.б.н., проф. (Москва, РФ)

А.Н. Романова – д.м.н. (Якутск, РФ)

А.Н. Рябиков – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

И.В. Сергиенко – д.м.н., проф. (Москва, РФ)

А.М. Черняевский – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

О.В. Цыганкова – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

Д.А. Яхонтов – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

О.Л. Барбараш – член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Кемерово, РФ)

Ю.В. Белов – академик РАН, д.м.н., проф. (Москва, РФ)

С.А. Бойцов – академик РАН, д.м.н., проф. (Москва, РФ)

В.В. Власов – академик РАН, д.х.н., проф. (Новосибирск, РФ)

В.С. Гуревич – д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, РФ)

Р.С. Карпов – академик РАН, д.м.н., проф. (Томск, РФ)

А.В. Кочетов – член-корр. РАН, д.б.н., проф. (Новосибирск, РФ)

С.В. Попов – академик РАН, д.м.н., проф. (Томск, РФ)

В.П. Пузырев – академик РАН, д.м.н., проф. (Томск, РФ)

Г.И. Симонова – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

А.В. Сусеков – д.м.н., проф. (Москва, РФ)

В.А. Ткачук – академик РАН, д.б.н., проф. (Москва, РФ)

С.В. Шалаев – д.м.н., проф. (Тюмень, РФ)

Е.В. Шляхто – академик РАН, д.м.н., проф.

(Санкт-Петербург, РФ)

К.Б. Абзалиев – д.м.н., проф. (Алматы, Казахстан)

Ж.И. Ашимов – д.м.н. (Бишкек, Киргизия)

М. Бобак – проф. (Лондон, Великобритания)

Э.Д. Джишамбаев – д.м.н. (Бишкек, Киргизия)

А. Катапано – проф. (Милан, Италия)

К. Кууласма – проф. (Хельсинки, Финляндия)

М. Мармот – проф. (Лондон, Великобритания)

Э.М. Миррахимов – д.м.н., проф. (Бишкек, Киргизия)

П. Пушка – проф. (Хельсинки, Финляндия)

С. Санс – д.м.н., проф. (Барселона, Испания)

Я. Стассен – проф. (Лювен, Бельгия)

Я. Туомилехто – проф. (Хельсинки, Финляндия)

В.Л. Фейгин – д.м.н., проф. (Окленд, Новая Зеландия)

М.Дж. Чэпмен – проф. (Париж, Франция)

С. Эббессон – проф. (Фэрбенкс, США)

«ATEROSCLEROZ»

Peer-reviewed journal

Established in 2004

Published: 4 issues per year

FOUNDER

The Federal State Budgetary Institution of Science
Federal Research Center Institute of Cytology
and Genetics, Siberian Branch of the Russian
Academy of Sciences (ICG SB RAS)

Address: 630090, Russia, Novosibirsk,
Academician Lavrentiev av., 10

PUBLISHER

The Research Institute of Internal and Preventive
Medicine – Branch of the Federal State
Budgetary Institution of Science Federal Research
Center Institute of Cytology and Genetics,
Siberian Branch of the Russian Academy
of Sciences (IIPM – Branch of ICG SB RAS)

ADDRESS:

630089, Russia, Novosibirsk,
Boris Bogatkov str., 175/1
Tel.: (383) 373-09-81
Fax: (383) 264-25-16
E-mail: atherosclerоз@gmail.com

The main goal of the journal «Atherosclerоз»
is to summarize scientific and practical
achievements in the study of atherosclerosis
and related diseases. The scientific concept
of the journal involves the publication
of modern achievements in the diagnosis,
treatment and prevention of atherosclerosis,
the results of national and international clinical
and epidemiological studies.
Journal «Atherosclerоз» is intended for practicing
physicians – internists, cardiologists, lipidologists
and others, as well as for scientists working
at research institutes in Russia and abroad.

This periodical has been registered with Federal
Service for Supervision in the Sphere of Telecom,
Information Technologies and Mass
Communications (PI № FC77-75466 issued
of April 5, 2019)

The journal is recommended by the Russian
Highest Certifying Commission for publication
of the results of degree theses

Complete versions of all issues are published
in the archive on the journal's official web-site
(<https://ateroskleroz.elpub.ru/jour/issue/archive>)

For subscription: «Press of Russia»,
«Ural-Press» – 11223

Publication: 30.12.2021. Size 60×84 1/8. Conditionally
Printed Sheet. 12.1. Registration Sheet. 12.78.
Circulation of 60. Free Price.

Printing House «Amirit».
Address: 410004, Russia, Saratov,
Chernyshevskiy str., 88, Liter U.
Tel.: 8-800-700-86-33

Editor-in-chief:

Yu.I. Ragino – RAS cor. member, Dr. of Med. Sci., Prof.
(Novosibirsk, RF)

Deputy editor-in-chief:

V.V. Kukharchuk – RAS cor. member, Dr. of Med. Sci., Prof.
(Moscow, RF)

Executive secretary:

D.V. Denisova – Dr. of Med. Sci. (Novosibirsk, RF)

EDITORIAL BOARD

M.I. Voevoda – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof.
(Novosibirsk, RF)

A.D. Denisenko – Dr. of Med. Sci., Prof. (St. Petersburg, RF)

M.V. Ezhov – Dr. of Med. Sci. (Moscow, RF)

V.V. Kashalov – Dr. of Med. Sci., assistant prof. (Kemerovo, RF)

E.V. Kashanova – Dr. of Biol. Sci., assistant prof. (Novosibirsk, RF)

N.G. Kolosova – Dr. of Biol. Sci. (Novosibirsk, RF)

V.N. Maximov – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, RF)

S.K. Maljutina – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, RF)

A.L. Markel – Dr. of Biol. Sci., Prof. (Novosibirsk, RF)

E.B. Menshchikova – Dr. of Med. Sci. (Novosibirsk, RF)

K.Yu. Nikolaev – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, RF)

S.N. Pokrovskiy – Dr. of Biol. Sci., Prof. (Moscow, RF)

A.N. Romanova – Dr. of Med. Sci. (Yakutsk, RF)

A.N. Ryabikov – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, RF)

I.V. Sergienko – Dr. of Med. Sci., Prof. (Moscow, RF)

A.M. Chernyavskiy – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, RF)

O.V. Tsygankova – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, RF)

D.A. Yakhontov – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, RF)

EDITORIAL COUNCIL

O.L. Barbarash – RAS cor. member, Dr. of Med. Sci., Prof.
(Kemerovo, RF)

Yu.V. Belov – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof. (Moscow, RF)

S.A. Boytsov – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof. (Moscow, RF)

V.V. Vlassov – RAS academician, Dr. of Chem. Sci., Prof.
(Novosibirsk, RF)

V.S. Gurevich – Dr. of Med. Sci., Prof. (St. Petersburg, RF)

R.S. Karpov – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof. (Tomsk, RF)

A.V. Kochetov – RAS cor. member, Dr. of Biol. Sci., Prof.
(Novosibirsk, RF)

S.V. Popov – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof. (Tomsk, RF)

V.P. Puzryev – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof. (Tomsk, RF)

G.I. Simonova – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, RF)

A.V. Susekov – Dr. of Med. Sci., Prof. (Moscow, RF)

V.A. Tkachuk – RAS academician, Dr. of Biol. Sci., Prof. (Moscow, RF)

S.V. Shalaev – Dr. of Med. Sci., Prof. (Tyumen, RF)

E.V. Shlyakhto – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof.
(St. Petersburg, RF)

K.B. Abzaliev – Dr. of Med. Sci., Prof. (Almaty, Kazakhstan)

Zh.I. Ashimov – Dr. of Med. Sci. (Bishkek, Kyrgyzstan)

M. Bobak – Prof. (London, United Kingdom)

E.Dzh. Dzhashimbaev – Dr. of Med. Sci. (Bishkek, Kyrgyzstan)

A. Catapano – Prof. (Milan, Italy)

K. Kuulasmaa – Prof. (Helsinki, Finland)

M. Marmot – Prof. (London, United Kingdom)

E.M. Mirrakhimov – Dr. of Med. Sci., Prof. (Bishkek, Kyrgyzstan)

P. Puska – Prof. (Helsinki, Finland)

S. Sans – MD, Prof. (Barcelona, Spain)

J. Staessen – Prof. (Leuven, Belgium)

J. Tuomilehto – Prof. (Helsinki, Finland)

V.L. Feigin – MD, Prof. (Auckland, New Zealand)

M.J. Chapman – Prof. (Paris, France)

S. Ebbesson – Prof. (Fairbanks, USA)

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Основан в 2004 г.

Выходит 4 раза в год

2021

Научно-практический журнал

Том 17, № 4

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Иванова А.А., Гуражева А.А., Максимова С.В., Малютина С.К., Новоселов В.П., Максимов В.Н.**
Ассоциация метилирования генов *F2RL3* и *CDKN2A* с внезапной сердечной смертью 6
- Иваношук Д.Е., Овсянникова А.К., Михайлова С.В., Шахтштейн Е.В., Валеев Э.С.,
Рымар О.Д., Орлов П.С., Воевода М.И.**
Варианты генов *HNF4A* и *HNF1A* у пациентов с нарушениями метаболизма глюкозы
и дислипидемией 11
- Евдокимова Н.Е., Стрюкова Е.В., Маслацов Н.А., Худякова А.Д., Волкова М.В., Логвиненко И.И.**
Ассоциация параметров липидного профиля, индекса атерогенности плазмы,
антропометрических показателей с тяжестью течения COVID-19 у женщин г. Новосибирска 20
- Шарифуллина Д.М., Поздеев О.К., Васильева Р.М., Хайруллин Р.Н.**
Микрофлора крови пациентов при атеросклеротическом поражении сосудов
и микрофлора атеросклеротических бляшек сонных артерий 28
- Денисова Д.В., Гуражева А.А., Максимов В.Н.**
Ассоциации полиморфизмов некоторых генов с избыточным весом
в популяционной выборке молодого населения Новосибирска 35
- Овсянникова А.К., Беляева И.А., Галенок Р.Б., Рымар О.Д.**
Показатели липидного профиля у лиц молодого возраста с GCK-MODY и HNF1A-MODY 43
- Спиридонов А.Н., Денисова Д.В., Рагино Ю.И.**
Распространенность гиперхолестеринемии у молодых людей до 45 лет
с абдоминальным ожирением в Новосибирске 48
- Суханов А.В., Мустафина С.В., Денисова Д.В., Рымар О.Д., Гафаров В.В.**
Когнитивные функции жителей Новосибирска молодого возраста
и метаболический синдром 55
- Цыганкова О.В., Тимошенко О.В., Латынцева Л.Д.**
Возможности комбинированной гиполипидемической терапии у различных категорий
пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (пилотное исследование) 66

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- Ложкина Н.Г., Спиридонов А.Н.**
Клинический случай инфаркта миокарда с неуточненной формой
семейной гиперхолестеринемии 74

ОБЗОРЫ

- Волкова М.В., Рагино Ю.И.**
Современные биомаркеры окислительного стресса, оцениваемые методом
иммуноферментного анализа 79
- Рогожина А.А.**
Сфинголипиды при ишемическом инсульте 93
- Рябова Е.А., Рагино Ю.И.**
Провоспалительные адипокины и цитокины при абдоминальном ожирении
как фактор развития атеросклероза и патологии почек 101

ATEROSCLEROZ

Since 2004

4 issues per year

2021

Research and Practical Journal

Volume 17, No. 4

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

- Ivanova A.A., Gurazheva A.A., Maksimova S.V., Malyutina S.K., Novoselov V.P., Maksimov V.N.**
Methylation of *F2RL3*, *CDKN2A* genes and sudden cardiac death 6
- Ivanoshchuk D.E., Ovsyannikova A.K., Mikhailova S.V., Shakhtshneider E.V., Valeev E.S., Rymar O.D., Orlov P.S., Voevoda M.I.**
Variants of the *HNF4A* and *HNF1A* genes in patients with impaired glucose metabolism and dyslipidemia 11
- Evdokimova N.E., Striukova E.V., Maslatsov N.A., Khudyakova A.D., Volkova M.V., Logvinenko I.I.**
Association of lipid profile parameters, atherogenic index of plasma, anthropometric parameters with the severity of the COVID-19 course in Novosibirsk women 20
- Sharifullina D.M., Pozdeev O.K., Vasileva R.M., Khayrullin R.N.**
Blood microflora of patients with atherosclerotic vascular lesions and microflora of atherosclerotic plaques of carotid arteries 28
- Denisova D.V., Gurazheva A.A., Maximov V.N.**
Associations of polymorphisms of some genes with excessive weight in a population sample of young citizens of Novosibirsk 35
- Ovsyannikova A.K., Belyaeva I.A., Galenok R.B., Rymar O.D.**
Lipid profile indices in young people with GCK-MODY and HNF1A-MODY 43
- Spiridonov A.N., Denisova D.V., Ragino Yu.I.**
Prevalence of hypercholesterolemia in young people under 45 years old with abdominal obesity in Novosibirsk 48
- Sukhanov A.V., Mustafina S.V., Denisova D.V., Rymar O.D., Gafarov V.V.**
Cognitive functions of young Novosibirsk residents and metabolic syndrome 55
- Tsygankova O.V., Timoshchenko O.V., Latyntseva L.D.**
Possibilities of combined hypolipidemic therapy in different categories of high and very high cardiovascular risk patients (a pilot study) 66

CLINICAL CASES

- Lozhkina N.G., Spiridonov A.N.**
Clinical case of myocardial infarction with unspecified familial hypercholesterolemia 74

REVIEWS

- Volkova M.V., Ragino Yu.I.**
Modern biomarkers of oxidative stress estimated by immuno-enzymal analysis 79
- Rogozhina A.A.**
Sphingolipids in ischemic stroke 93
- Ryabova E.A., Ragino Yu.I.**
Proinflammatory adipokines and cytokines in abdominal obesity as a factor in the development of atherosclerosis and renal pathology 101

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-4-6-10

Ассоциация метилирования генов *F2RL3* и *CDKN2A* с внезапной сердечной смертью**А.А. Иванова¹, А.А. Гуражева¹, С.В. Максимова², С.К. Малютина¹,
В.П. Новоселов³, В.Н. Максимов¹**

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»
630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
630091, Россия, г. Новосибирск, Красный просп., 52

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Новосибирское областное клиническое бюро судебно-медицинской экспертизы»
630087, Россия, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 134

Цель исследования – оценить ассоциацию метилирования генов *F2RL3* и *CDKN2A* с внезапной сердечной смертью (ВСС). **Материал и методы.** Дизайн исследования – «случай-контроль». В группу ВСС включены 150 внезапно умерших мужчин (средний возраст 46,7 ± 9,2 года) с основными патолого-анатомическими диагнозами «острая недостаточность кровообращения», «острая коронарная недостаточность», что соответствует критериям ВСС Европейского общества кардиологов. В контрольную группу включены 150 внезапно умерших мужчин, но не вследствие сердечно-сосудистой патологии (средний возраст 42,6 ± 1,2 года). ДНК выделена методом фенол-хлороформной экстракции из ткани миокарда в обеих группах. Оценка статуса метилирования генов *F2RL3* (19:16890405-16890606, GRCh38.p13) и *CDKN2A* (9:21974726-21974877, GRCh38.p13) проведена методом метил-специфической полимеразной цепной реакции. **Результаты.** В группе ВСС у 26 (17,3 %) человек ген *F2RL3* полностью метилирован (ММ), у 9 (6,0 %) полностью неметилирован (UU), у 115 (76,7 %) мужчин обнаружен как метилированный, так и неметилированный ген *F2RL3* (MU). В контрольной группе таких людей обнаружено соответственно 24 (16 %), 8 (5,3 %) и 118 (78,7 %). При сравнении групп статистически значимых различий по статусу метилирования гена *F2RL3* не выявлено ($p > 0,05$). У всех обследованных в обеих группах ген *CDKN2A* полностью неметилирован. **Заключение.** Метилирование генов *F2RL3*, *CDKN2A* не ассоциировано с внезапной сердечной смертью. **Благодарности.** Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Правительства Новосибирской области в рамках проекта № 19-415-543001.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, метилирование, *F2RL3*, *CDKN2A*.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Иванова А.А., e-mail: ivanova_a_a@mail.ru

Для цитирования: Иванова А.А., Гуражева А.А., Максимова С.В., Малютина С.К., Новоселов В.П., Максимов В.Н. Ассоциация метилирования генов *F2RL3* и *CDKN2A* с внезапной сердечной смертью. *Атеросклероз*, 2021; 17 (4): 6–10. doi: 10.52727/2078-256X-2021-17-4-6-10

Methylation of *F2RL3*, *CDKN2A* genes and sudden cardiac death

А.А. Иванова¹, А.А. Гуражева¹, С.В. Максимова², С.К. Мalyutina¹,
V.P. Novoselov³, V.N. Maksimov¹

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences 630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1

² Novosibirsk State Medical University 630091, Russia, Novosibirsk, Krasnyj av., 52

³ Novosibirsk Regional Office of Forensic Medical Examination 630087, Russia, Novosibirsk, Nemirovich-Danchenko str., 134

The aim of the study was to evaluate the association of methylation of the *F2RL3*, *CDKN2A* gene with sudden cardiac death (SCD). **Material and methods.** Case-control study design. The SCD group included 150 deceased men (mean age 46.7 ± 9.2 years) with the main pathological diagnoses of acute circulatory failure, acute coronary insufficiency, which meets the SCD criteria of the European Society of Cardiology. The control group included 150 men who died suddenly, but not due to cardiovascular pathology (mean age 42.6 ± 1.2 years). DNA was isolated by phenol-chloroform extraction from myocardial tissue in both groups. The methylation status of the *F2RL3* gene (19: 16890405-16890606, GRCh38.p13) and the *CDKN2A* gene (9: 21974726-21974877, GRCh38.p13) was assessed by methyl-specific polymerase chain reaction. **Results.** In the SCD group, 17.3 % (26/150) had the *F2RL3* gene completely methylated (MM); in 6.0 % (9/150) it is completely unmethylated (UU); 76.7 % (115/150) had both methylated and unmethylated *F2RL3* (MU) gene. In the control group, 16 % (24/150) had the *F2RL3* gene completely methylated (MM); in 5.3 % (8/150), it is completely unmethylated (UU); 78.7 % (118/150) had both methylated and unmethylated *F2RL3* (MU) gene. When comparing the groups, there were no statistically significant differences in the methylation status of the *F2RL3* gene between the groups ($p > 0.05$). In all subjects in the SCD group and the control group, the *CDKN2A* gene is completely unmethylated. **Conclusions.** Methylation of genes *F2RL3*, *CDKN2A* is not associated with sudden cardiac death. **Acknowledgments.** The reported study was funded by RFBR and Novosibirsk region according to the research project N 19-415-543001.

Keywords: sudden cardiac death, methylation, *F2RL3*, *CDKN2A*.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence: Ivanova A.A., e-mail: ivanova_a_a@mail.ru

Citation: Ivanova A.A., Gurazheva A.A., Maksimova S.V., Malyutina S.K., Novoselov V.P., Maksimov V.N. Methylation of *F2RL3*, *CDKN2A* genes and sudden cardiac death. *Atherosclerosis*, 2021; 17 (4): 6–10. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2021-17-4-6-10

Россия входит в список стран, лидирующих по смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний, при этом около половины умерших погибают внезапно. На долю внезапной сердечной смерти (ВСС) приходится 15–20 % смертей от всех причин в мире [1]. Во взрослой популяции кардиомиопатии, каналопатии и ишемическая болезнь сердца (ИБС) являются главными предрасполагающими к ВСС заболеваниями. По данным последних эпидемиологических исследований, в европейских странах ИБС диагностируется в 75 % всех случаев ВСС [2, 3]. ВСС – мультифакториальная нозология, вклад в развитие которой вносят в том числе генетические и эпигенетические факторы. К последним относятся факторы, влияющие на

экспрессию генов без изменения нуклеотидной последовательности ДНК (метилование ДНК, модификация гистонов, изменения микроРНК) [4]. ИБС является наиболее изученной сердечно-сосудистой нозологией в плане метилирования ДНК, в то же время исследования данного процесса при ВСС единичны. В ряде исследований показано, что метилирование генов *F2RL3* и *CDKN2A* ассоциировано с риском ИБС, которая является наиболее частой причиной развития ВСС [4]. Мы предположили, что метилирование генов *F2RL3* и *CDKN2A* также может быть связано с риском ВСС. Таким образом, целью исследования является оценка ассоциации метилирования генов *F2RL3* и *CDKN2A* с ВСС.

Материал и методы

Дизайн исследования – «случай-контроль». В группу ВСС включены 150 внезапно умерших мужчин (средний возраст $46,7 \pm 9,2$ года) с основными патолого-анатомическими диагнозами «острая недостаточность кровообращения», «острая коронарная недостаточность», что соответствует критериям ВСС Европейского общества кардиологов. В контрольную группу включены 150 внезапно умерших мужчин, но не вследствие сердечно-сосудистой патологии (средний возраст $42,6 \pm 1,2$ года). ДНК выделена методом фенол-хлороформной экстракции из ткани миокарда в обеих группах. Оценка статуса метилирования CpG-островков генов *F2RL3* (19:16890405-16890606, GRCh38.p13) и *CDKN2A* (9:21974726-21974877, GRCh38.p13) проведена методом метил-специфической полимеразной цепной реакции на бисульфит-конвертированной ДНК. Конверсия образцов ДНК выполнена с использованием наборов EZ DNA Methylation Kit (Zymo Research, США) в соответствии с протоколом фирмы-производителя.

Метилспецифическая ПЦР проведена в двух пробирках: с праймерами, специфичными к метилированному и неметилированному аллелю, с применением скорректированных методик, описанных в исследовании В. Indumathi et al. [4], с последующим анализом фрагментов в 5%-м полиакриламидном геле с окрашиванием бромистым этидием. Смесь для ПЦР объемом 25 мкл для оценки статуса метилирования гена *F2RL3* в случае праймеров к метилированной последовательности включала: Трис-НСl (рН 9,0) 75 мМ, $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 20 мМ, Tween-20 0,01 %, 1,7 мМ MgCl_2 , по 0,52 мМ каждого праймера, 0,2 мМ смеси dNTP, 2 мкг ДНК, 1 единицу активности Hot Start Taq ДНК-полимеразы. Смесь для ПЦР объемом 25 мкл для оценки статуса метилирования гена *F2RL3* в случае праймеров к неметилированной последовательности включала: Трис-НСl (рН 9,0) 75 мМ, $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 20 мМ, Tween-20 0,01 %, 2,5 мМ MgCl_2 , по 0,52 мМ каждого праймера, 0,2 мМ смеси dNTP, 2 мкг ДНК, 1 единицу активности Hot Start Taq ДНК-полимеразы. Температурный режим ПЦР в случае праймеров к метилированной, неметилированной последовательности: 1 цикл 95 °С 5 минут, 33 цикла: 95 °С 30 с, 62 °С 30 с, 72 °С 30 с, 1 цикл 72 °С 7 минут.

Смесь для ПЦР объемом 25 мкл для оценки статуса метилирования промотора гена *CDKN2A* в случае праймеров к метилированной, неметилированной последовательности включала: Трис-НСl (рН 9,0) 75 мМ, $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 20 мМ, Tween-20 0,01 %, 1,5 мМ MgCl_2 , по 0,4 мМ

каждого праймера, 0,2 мМ смеси dNTP, 2 мкг ДНК, 1 единицу активности Hot Start Taq ДНК-полимеразы. Температурный режим ПЦР в случае праймеров к метилированной последовательности: 1 цикл 95 °С 5 минут, 33 цикла: 95 °С 30 с, 58 °С 30 с, 72 °С 15 с, 1 цикл 72 °С 7 минут. Температурный режим ПЦР в случае праймеров к неметилированной последовательности: 1 цикл 95 °С 5 минут, 33 цикла: 95 °С 30 с, 62 °С 30 с, 72 °С 15 с, 1 цикл 72 °С 7 минут. Для оценки работоспособности систем и эффективности конверсии ДНК использованы наборы контролей (метилированной и неметилированной ДНК) Human Methylated & Non-methylated DNA Set (Zymo Research).

Полученные результаты статистически обработаны с применением критерия Пирсона, критерия Фишера с поправкой Йетса на непрерывность. В качестве уровня значимости использован $p < 0,05$. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Результаты

В группе ВСС у 26 (17,3 %) человек ген *F2RL3* полностью метилирован (ММ), у 9 (6,0 %) полностью неметилирован (UU), у 115 (76,7 %) мужчин обнаружен как метилированный, так и неметилированный ген *F2RL3* (MU). В контрольной группе таких людей обнаружено соответственно 24 (16 %), 8 (5,3 %) и 118 (78,7 %). При сравнении групп статистически значимых различий по статусу метилирования гена *F2RL3* не выявлено ($p > 0,05$). У всех обследованных в обеих группах ген *CDKN2A* полностью неметилирован.

Обсуждение

Согласно данным мировой научной литературы, исследований по изучению метилирования гена *F2RL3* при ВСС ранее не проводилось. Ген *F2RL3* (F2R like thrombin or trypsin receptor 3, 19p13.11) кодирует рецептор, который играет роль в процессе свертывания крови, воспалении и реакции на боль. В исследованиях на базе проектов KAROLA, ESTHER показана ассоциация метилирования гена *F2RL3* со смертностью у лиц с ИБС, которая является причиной ВСС в почти в 80 % случаев [5, 6]. 1206 участников исследования KAROLA (лица, перенесшие инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, операцию на коронарных сосудах) находились под восьмилетним наблюдением, за это время произошло 64 кардиоваскулярных смерти и 50 смертей от других причин. У обследованных из наименьшего квартиля в сравнении с лицами из наибольшего квартиля по метилирова-

нию гена *F2RL3* скорректированное отношение шансов (ОШ) для кардиоваскулярной смерти составляет 2,32, однако 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) не является статистически значимым (0,97–5,58), тогда как ОШ и 95 % ДИ для некардиоваскулярной смерти и смерти от всех причин остаются достоверными [5]. В более позднем исследовании метилирования гена *F2RL3* (3588 человек, наблюдение в течение 10,1 года), проведенном на базе проекта ESTHER, ОШ для сердечно-сосудистой смерти составило 2,45 с достоверным 95 % ДИ (1,28–4,68), найденная ассоциация оказалась более значимой для мужчин, чем для женщин.

В ряде исследований показано также, что метилирование гена *F2RL3* связано с курением, которое является фактором риска кардиоваскулярных событий [6]. В.Ф. Gao et al. установили, что метилирование гена *F2RL3* ассоциировано с артериальной гипертензией и смертностью при ИБС; в исследование включено 30 человек с ИБС и артериальной гипертензией и 30 человек с ИБС без артериальной гипертензии, период наблюдения составил 8 лет, конечными точками были инсульт, инфаркт миокарда, сердечно-сосудистая смерть, несердечная смерть [7]. Кроме того, в недавнем исследовании повышение экспрессии гена *F2RL3* было ассоциировано с ИБС [4]. Таким образом, закономерно предположить, что метилирование гена *F2RL3*, имеющего отношение к процессу коагуляции, может быть связано с ВСС, так как по результатам предыдущих исследований метилирование гена оказалось ассоциированным с ИБС (основной причиной ВСС у взрослого населения), кардиоваскулярной смертью, курением, которое также является фактором риска и ВСС. Однако данная гипотеза не подтвердилась: по результатам проведенного исследования метилирование гена *F2RL3* не ассоциировано с ВСС.

Ген *CDKN2A* (cyclin dependent kinase inhibitor 2A, 9p21.3) реализуется в виде нескольких транскриптов, как минимум три из которых кодируют разные белки (два из них функционируют как ингибиторы киназы CDK4, один – как стабилизатор для супрессора опухолей p53), играющие роль в контроле клеточного цикла. Ген известен *CDKN2A* как супрессор опухолей. Экспрессируется во многих тканях, наиболее активно в жировой ткани, надпочечниках, селезенке, желудке и яичках [8]. Локус 9p21, которому принадлежит ген *CDKN2A*, по данным нескольких исследований содержит ряд вариантов, ассоциированных с риском ИБС. «Горячие» варианты локуса локализованы вблизи генов *CDKN2B*, *CDKN2A*, 3'-конца *CDKN2BAS* и в их пределах.

Делеция локуса 9p21 приводит к снижению экспрессии *CDKN2A/B* и проявляется чаще всего в менее стабильных атеросклеротических бляшках [9], показана ассоциация полиморфизмов локуса с ВСС (rs1333049, rs10757278) [10, 11]. Установлено, что гипометилирование гена *CDKN2A* ассоциировано с повышенным риском ИБС (ОШ = 1,79, 95 % ДИ = 1,22–2,63) [4]. Таким образом, метилирование гена ассоциировано с риском ИБС, а варианты, локализованные в пределах гена, – с риском ИБС, ВСС, поэтому мы предположили, что статус метилирования *CDKN2A* может быть связан с ВСС. Однако у всех лиц, включенных в настоящее исследование, ген оказался полностью неметилированным. При получении однородного результата по статусу метилирования гена *CDKN2A* можно было бы заподозрить ошибку в методике проведения метил-специфической ПЦР, однако корректность работы системы ПЦР неоднократно успешно проверена с использованием контрольной ДНК. Кроме того, один и тот же образец конвертированной ДНК использовался для оценки метилирования как гена *CDKN2A*, так и гена *F2RL3*, что доказывает отсутствие ошибок в конверсии ДНК.

Исследований по оценке статуса метилирования *CDKN2A* в ткани миокарда нами не найдено. Однако интересно, что, например, в мета-анализе исследований метилирования гена при раке пищевода в большинстве исследований в контрольной группе (без рака) ген *CDKN2A* также не был метилирован у большинства участников (материалом для исследования служила кровь или ткань пищевода) [12]. В исследовании «случай-контроль» в Китае не выявлено ассоциации метилирования гена *CDKN2A* с ИБС, доля образцов с метилированным геном *CDKN2A* составляла 15–20 % [13]. Таким образом, отсутствие гена в *CDKN2A* в метилированном состоянии в настоящем исследовании может быть связано с небольшими размерами исследуемых групп, расовыми особенностями изучаемых лиц, особенностями метилирования гена в ткани миокарда.

Ограничениями метода метил-специфической ПЦР является его меньшая чувствительность по сравнению с пиросеквенированием, а также невозможность оценить статус метилирования за пределами участков отжига праймеров.

Заключение

Несмотря на связь метилирования генов *F2RL3* и *CDKN2A* с риском ИБС (*F2RL3*, *CDKN2A*), смертностью при ИБС (*F2RL3*), ассоциацию полиморфизмов, локализованных в

пределах гена (*CDKN2A*) с риском ВСС, согласно результатам настоящего исследования метилирование гена *F2RL3*, *CDKN2A* не ассоциировано с ВСС.

Литература

1. Yildiz A., Gьrpinar S.S., Yađci F.E., Zayli E., Baydar 3.L. Retrospective analysis of sudden cardiac deaths in a 10-year autopsy series in the city of Isparta in Turkey. *Am. J. Forensic Med. Pathol.*, 2020; 41 (4): 263–268. doi: 10.1097/PAF.0000000000000593
2. Mizusawa Y. Recent advances in genetic testing and counseling for inherited arrhythmias. *J. Arrhythm.*, 2016; 32 (5): 389–397.
3. Rai V., Agrawal D.K. Role of risk stratification and genetics in sudden cardiac death. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2017; 95 (3): 225–238. doi: 10.1139/cjpp-2016-0457
4. Indumathi B., Oruganti S.S., Naushad S.M., Kutala V.K. Probing the epigenetic signatures in subjects with coronary artery disease. *Mol. Biol. Rep.*, 2020; 47 (9): 6693–6703. doi: 10.1007/s11033-020-05723-w
5. Breitling L.P., Salzmann K., Rothenbacher D., Burwinkel B., Brenner H. Smoking, *F2RL3* methylation, and prognosis in stable coronary heart disease. *Eur. Heart J.*, 2012; 33 (22): 2841–2848. doi: 10.1093/eurheartj/ehs091
6. Zhang Y., Yang R., Burwinkel B., Breitling L.P., Hollecsek B., Schuttler B., Brenner H. *F2RL3* methylation in blood DNA is a strong predictor of mortality. *Int. J. Epidemiol.*, 2014; 43 (4): 1215–1225. doi: 10.1093/ije/dyu006
7. Gao B.F., Shen Z.C., Bian W.S., Wu S.X., Kang Z.X., Gao Y. Correlation of hypertension and *F2RL3* gene methylation with Prognosis of coronary heart disease. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.*, 2018; 32 (6): 1539–1544.
8. *CDKN2A* cyclin dependent kinase inhibitor 2A [Homo sapiens (human)] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1029>
9. Tajbakhsh A., Khorrami M.S., Hassanian S.M., Aghasizade M., Pashar A., Maftouh M., Tabatabai E., Parizadeh S.M., Fazeli M., Ferns G.A., Ghayour-Mobarhan M., Avan A. The 9p21 locus and its potential role in atherosclerosis susceptibility; molecular mechanisms and clinical implications. *Curr. Pharm. Des.*, 2016; 22 (37): 5730–5737. doi: 10.2174/1381612822666160628082453
10. Ivanova A.A., Maksimov V.N., Orlov P.S., Ivanoshchuk D.E., Savchenko S.V., Voevoda M.I. Association of the genetic markers for myocardial infarction with sudden cardiac death. *Indian Heart J.*, 2017; 69 (Suppl 1): S8–S11. doi: 10.1016/j.ihj.2016.07.016
11. Buysschaert I., Carruthers K.F., Dunbar D.R., Peuteman G., Rietzschel E., Belmans A., Hedley A., De Meyer T., Budaj A., Van de Werf F., Lambrechts D., Fox K.A. A variant at chromosome 9p21 is associated with recurrent myocardial infarction and cardiac death after acute coronary syndrome: the GRACE Genetics Study. *Eur. Heart J.*, 2010; 31 (9): 1132–1141. doi: 10.1093/eurheartj/ehq053
12. Zhou C., Li J., Li Q. *CDKN2A* methylation in esophageal cancer: a meta-analysis. *Oncotarget.*, 2017; 8 (30): 50071–50083. doi: 10.18632/oncotarget.18412
13. Zhong J., Chen X., Ye H., Wu N., Chen X., Duan S. *CDKN2A* and *CDKN2B* methylation in coronary heart disease cases and controls. *Exp. Ther. Med.*, 2017; 14 (6): 6093–6098. doi: 10.3892/etm.2017.5310

Сведения об авторах:

Анастасия Андреевна Иванова, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, e-mail: ivanova_a_a@mail.ru

Анна Александровна Гуражева, младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, e-mail: annapalnal@mail.ru

Софья Владимировна Максимова, студентка 5-го курса педиатрического факультета, e-mail: 99naruto@mail.ru

Софья Константиновна Малютина, д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, e-mail: smalyutina@hotmail.com

Владимир Павлович Новоселов, д-р мед. наук, проф., начальник, e-mail: nokbsme@nso.ru

Владимир Николаевич Максимов, д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, e-mail: medik11@mail.ru

Information about the authors:

Anastasiya A. Ivanova, candidate of medical sciences, senior researcher at the laboratory of molecular genetic studies of therapeutic diseases, e-mail: ivanova_a_a@mail.ru

Anna A. Gurazheva, junior researcher, laboratory of molecular genetic research of therapeutic diseases, e-mail: annapalnal@mail.ru

Sofya V. Maksimova, 5th year student of the Faculty of Pediatrics, e-mail: 99naruto@mail.ru

Sofya K. Maluyutina, doctor of medical sciences, professor, head of the laboratory of etiopathogenesis and clinic of internal medicine, e-mail: smalyutina@hotmail.com

Vladimir P. Novoselov, doctor of medical sciences, professor, head, e-mail: nokbsme@nso.ru

Vladimir N. Maksimov, doctor of medical sciences, professor, head of the laboratory of molecular genetic studies of therapeutic diseases, e-mail: medik11@mail.ru

Статья поступила 18.10.2021

Received 18.10.2021

Принята к печати 12.11.2021

Accepted 12.11.2021



DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-4-11-19

Варианты генов *HNF4A* и *HNF1A* у пациентов с нарушениями метаболизма глюкозы и дислипидемией**Д.Е. Иваношук^{1,2}, А.К. Овсянникова², С.В. Михайлова¹, Е.В. Шахтшнейдер^{1,2},
Э.С. Валеев¹, О.Д. Рымар², П.С. Орлов^{1,2}, М.И. Воевода¹**

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук»

630090, Россия, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 10

² Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины –
филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук»

630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Диабет зрелого типа у молодых (MODY) – аутосомно-доминантно наследуемая форма моногенного диабета, диагностируемого в возрасте преимущественно до 35 лет и развивающегося вследствие дисфункции β-клеток поджелудочной железы. Мутации в генах *HNF1A* и *HNF4A* ассоциированы с развитием сахарного диабета подтипов HNF1A-MODY и HNF4A-MODY соответственно. Для этих двух форм MODY характерно не только нарушение метаболизма глюкозы, но и развитие дислипидемии, обусловленное функцией генов транскрипционных факторов *HNF1A* и *HNF4A*. Целью данного исследования был генетический анализ ДНК двух пациентов молодого возраста с фенотипом MODY, дислипидемией и отягощенным семейным анамнезом. **Материал и методы.** Пробандам выполнено таргетное секвенирование. Таргетная панель включала кодирующие участки и прилегающие сайты сплайсинга MODY-ассоциированных генов: *HNF4A*, *GCK*, *HNF1A*, *PDX1*, *HNF1B*, *NEUROD1*, *KLF11*, *CEL*, *PAX4*, *INS*, *BLK*, *KCNJ11*, *ABCC8* и *APPL1*. **Результаты.** Гетерозиготная однонуклеотидная делеция NM_000457.4:c.153del(3'rule) обнаружена у пробанда P1 в гене *HNF4A*. У пробанда P2 выявлен вариант однонуклеотидной делеции NM_000545.8:c.335del(3'rule) в гене *HNF1A* в гетерозиготном состоянии. Оба варианта локализируются в кодирующих частях гена, приводят к сдвигу рамки считывания и ранее в литературе и базах данных не описаны. **Заключение.** Принимая во внимание описанные фенотипические особенности пробандов, мы предполагаем, что варианты NM_000545.8:c.335del(3'rule) в гене *HNF1A* и NM_000457.4:c.153del(3'rule) гена *HNF4A* ассоциированы с развитием MODY у этих лиц. При верификации у пациентов типа диабета MODY-HNF1A и MODY-HNF4A необходимо контролировать показатели липидного профиля (содержание общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицеридов) и назначать соответствующую медикаментозную терапию. Работа выполнена при поддержке программы «Совершенствование методов диагностики, профилактики и лечения больных распространенными заболеваниями эндокринной системы в Сибири» (FWNR-2021-0042, 121090800101-7).

Ключевые слова: MODY-диабет, дислипидемия, мутации, диабет взрослого типа у молодых, ген *HNF4A*, ген *HNF1A*, секвенирование нового поколения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Иваношук Д.Е., e-mail: dinara2084@mail.ru

Для цитирования: Иваношук Д.Е., Овсянникова А.К., Михайлова С.В., Шахтшнейдер Е.В., Валеев Э.С., Рымар О.Д., Орлов П.С., Воевода М.И. Варианты генов *HNF4A* и *HNF1A* у пациентов с нарушениями метаболизма глюкозы и дислипидемией. *Атеросклероз*, 2021; 17 (4): 11–19. doi: 10.52727/2078-256X-2021-17-4-11-19

Variants of the *HNF4A* and *HNFI1A* genes in patients with impaired glucose metabolism and dyslipidemia

D.E. Ivanoshchuk^{1, 2}, A.K. Ovsyannikova², S.V. Mikhailova¹, E.V. Shakhtshneider^{1, 2}, E.S. Valeev¹, O.D. Rymar², P.S. Orlov^{1, 2}, M.I. Voevoda¹

¹ Federal State Budgetary Institution of Science Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences 630090, Novosibirsk, Academician Lavrentiev av., 10

² Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences 630089, Russia, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1

Maturity onset diabetes of the young is a dominantly inherited form of monogenic diabetes, diagnosed mainly before the age of 35 years. Mutations in the *HNFI1A* and *HNF4A* genes are associated with diabetes mellitus of the *HNFI1A*-MODY and *HNF4A*-MODY subtypes, respectively. These two forms of MODY are characterized by dyslipidemia in addition to impaired glucose metabolism due to the altered function *HNFI1A* and *HNF4A* proteins. **The aim** of this study was a genetic analysis of young patients with the MODY phenotype and dyslipidemia with a burdened family history. **Material and methods.** The probands underwent targeted DNA sequencing using the Illumina MiSeq NGS System. The target panel included the coding regions and splicing sites of MODY-associated genes: *HNF4A*, *GCK*, *HNFI1A*, *PDX1*, *HNF1B*, *NEUROD1*, *KLF11*, *CEL*, *PAX4*, *INS*, *BLK*, *KCNJ11*, *ABCC8*, and *APPL1*. **Results.** A heterozygous single nucleotide deletion NM_000457.4: c.153del (3'rule) was found in proband P1 in the *HNF4A* gene. In proband P2, single nucleotide deletion NM_000545.8: c.335del (3 'rule) in the *HNFI1A* gene was detected in a heterozygous state. Both variants are located in the coding parts of the genes, led to a shift in the reading frame and have not been described in the literature and databases earlier. **Conclusions.** Taking into account the phenotypic features of probands, we assume that the variants NM_000545.8: c.335del (rule 3) in the *HNFI1A* gene and NM_000457.4: c.153del (rule 3) of the *HNF4A* gene are associated with different MODY subtypes in these individuals. After verification of MODY-*HNFI1A* and MODY-*HNF4A* diagnosis, it is necessary to monitor the lipid profile parameters (total cholesterol, low and high density lipoprotein cholesterol, triglycerides) and prescribe appropriate drug therapy. The work was done as part of the topic «Improvement of methods of diagnostics, prevention and treatment of patients with common diseases of the endocrine system in Siberia» (FWNR-2021-0042, 121090800101-7).

Keywords: MODY diabetes, dyslipidemia, mutations, maturity onset diabetes of the young, *HNF4A* gene, *HNFI1A* gene, next generation sequencing.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence: Ivanoshchuk D.E., e-mail: dinara2084@mail.ru

Citation: Ivanoshchuk D.E., Ovsyannikova A.K., Mikhailova S.V., Shakhtshneider E.V., Valeev E.S., Rymar O.D., Orlov P.S., Voevoda M.I. Variants of the *HNF4A* and *HNFI1A* genes in patients with impaired glucose metabolism and dyslipidemia. *Atherosclerоз*, 2021; 17 (4): 11–19. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2021-17-4-11-19

Введение

Сахарный диабет (СД) с аутосомно-доминантным типом наследования, в том числе диабет взрослого типа у молодых (MODY), представляет собой гетерогенную группу заболеваний, вызываемых мутациями в генах, которые приводят к дисфункции β -клеток поджелудочной железы [1]. Известно 14 типов MODY, которые классифицируются по мутациям в генах, определяющих их клинический фенотип: *HNF4A*, *GCK*, *HNFI1A*, *PDX1*, *HNF1B*, *NEUROD1*, *KLF11*, *CEL*, *PAX4*, *INS*, *BLK*, *KCNJ11*, *ABCC8* и *APPL1* [2]. Несмотря на существенную вари-

бельность частоты отдельных форм заболевания в различных популяциях, у пациентов преобладают мутации в генах ядерных факторов гепатоцитов 1 α (*HNFI1A*) и 4 α (*HNF4A*), а также в гене глюкокиназы (*GCK*), определяющие развитие подтипов *HNFI1A*-MODY, *HNF4A*-MODY и *GCK*-MODY соответственно [3]. Клинические фенотипы *HNF4A*-MODY и *HNFI1A*-MODY имеют схожие проявления (таблица), включающие дисфункцию β -клеток поджелудочной железы, гипергликемию и микрососудистые осложнения, и характеризуются чувствительностью к препаратам сульфонилмочевины [4]. СД, обусловленный мутациями в гене *GCK*, вызы-

Клинические особенности диабета HNF1A-MODY и HNF4A-MODY

Clinical characteristics of HNF1A-MODY and HNF4A-MODY diabetes

Тип MODY	Клинические особенности
HNF4A-MODY	<ul style="list-style-type: none"> • Диабет выявляется в молодом возрасте до 25–30 лет. Пик заболеваемости приходится на подростковый период (9–13 лет) • Клинические проявления гипергликемии от бессимптомного течения до острой декомпенсации углеводного обмена • Уровень глюкозы натощак повышен умеренно, а через 2 часа после углеводной нагрузки намного превышает норму • Пациенты могут иметь полный спектр сосудистых осложнений сахарного диабета, особенно ретино- и нефропатии • Характерно развитие дислипидемии • Чувствителен к препаратам сульфонилмочевины
HNF1A-MODY	<ul style="list-style-type: none"> • Диагностика диабета в постпубертатный период, медиана возраста на момент диагностирования гипергликемии составляет от 21 до 26 лет • Отягощенный семейный анамнез по СД в нескольких поколениях и по сердечно-сосудистым заболеваниям • Нормогликемия натощак и высокий прирост гликемии при пероральном глюкозотолерантном тесте, глюкозурия • Характерно прогрессирующее течение • Риск развития микрососудистых осложнений у пациентов с HNF1A-MODY такой же, как и при других типах СД, а риск развития макрососудистых осложнений выше, чем в популяции • Характерно развитие дислипидемии • Высокая чувствительность к препаратам сульфонилмочевины

вает легкую гипергликемию, которая часто не требует лечения [5].

В данной работе мы описываем два клинических случая в двух неродственных семьях, ассоциированные с носительством новых мутаций, приводящих к сдвигу рамки считывания в генах *HNF1A* и *HNF4A*.

Клинический случай 1. Под медицинским наблюдением находилась пациентка Р1, женского пола, возраст 21 год (рис. 1). При первичном обследовании в сентябре 2020 г. предъявляла жалобы на сухость во рту, частые мочеиспускания, утомляемость. Из истории заболевания: в феврале 2014 г. при рутинном обследовании выявлена гипергликемия 16,1 ммоль/л, назначена базис-болюсная инсулинотерапия (гларгин 26 ЕД в сутки, лизпро 24 ЕД в сутки). В 2020 г. госпитализирована из-за частых гипогликемий. Пациентке отменен лизпро и назначен эмпаглифлозин 25 мг в сутки. Данные лабораторных исследований до 2020 г. у пациентки отсутствуют. Из анамнеза: рождена от первой беременности на 38–39-й неделе гестации, масса тела при рождении составляла 3500 г. Развивалась соответственно возрасту, период детства без особенностей. Сопутствующие заболевания: описторхоз, хронический пиелонефрит, жировой гепатоз, дислипидемия. Среди родственников пробанда по линии матери СД диагностирован в трех поколениях у пяти человек (у самой пациентки, у ее матери, у родной сестры

матери пробанда, а также у сестры бабушки и у бабушки по линии матери). Все лица с СД, кроме матери пробанда (ей назначена базис-болюсная терапия), принимали таблетированные сахароснижающие препараты, дебют заболевания приходился на возраст около 40 лет, все родственники с гипергликемией имели нормальный вес. При осмотре: рост 163 см, масса тела 65 кг, индекс массы тела 24,1 кг/м², пульс ритмичный (68 ударов в минуту), артериальное давление (АД) 120/84 мм рт. ст., признаков патологии внутренних органов нет. В биохимическом анализе крови отмечалась дислипидемия: повышение содержания общего холестерина (ОХС) (5,9 ммоль/л), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) (4,5 ммоль/л), триглицеридов (1,9 ммоль/л). Другие показатели оставались в пределах нормы. Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) составлял 8,8 %, С-пептида – 0,94 нг/мл. Экскреция альбумина с мочой 20 мг/л. Исследованы антитела к островковым клеткам поджелудочной железы (ICA), к глутаматдекарбоксилазе (GAD), результат отрицательный. Ультразвуковое исследование сердца и брахиоцефальных сосудов не выявило особенностей, в брюшной полости обнаружены диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы. Пациентка ранее наблюдалась с диагнозом «СД 2 типа». На фоне инсулинотерапии гларгином 26 ЕД вечером и эмпаглифлозином содержание глюкозы в крови составля-

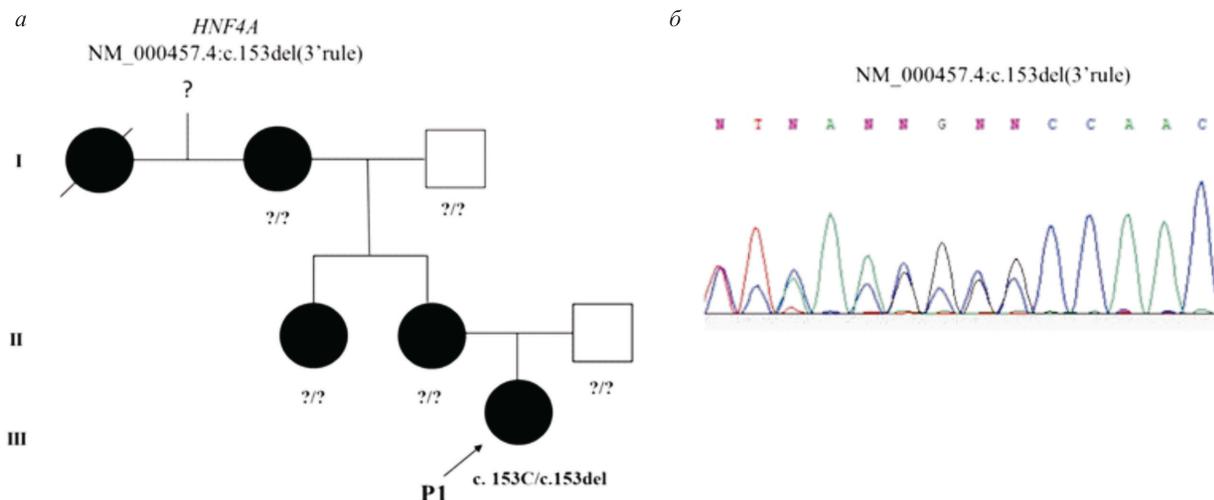


Рис. 1. Семейная история и вариант однонуклеотидной делеции С гена *HNF4A* в семье с наследственной формой (*a*: черным выделены члены семьи с СД; c.153C/c.153del – носитель однонуклеотидной делеции С в гетерозиготном варианте; ?/? – лица, генотипирование которых не проводилось). Электрофореграмма последовательности с мутантным вариантом NM_000457.4:c.153del(3'rule) в гене *HNF4A* (*b*)

Fig. 1. *a* – Family history and variant of a single nucleotide deletion of C nucleotide in the *HNF4A* gene in proband and her relatives with a hereditary form of diabetes mellitus. Family members with diabetes mellitus are highlighted in black. c.153C/c.153del – heterozygous carrier of a single nucleotide deletion C; ?/? – persons who have not been tested. *b* – Electrophoregram of DNA sequence with the single nucleotide deletion NM_000457.4:c.153del(3'rule) in the *HNF4A* gene

ло: 8:00 – 7,2 ммоль/л, 11:00 – 12,7 ммоль/л, 13:00 – 9,4 ммоль/л, 17:00 – 11,3 ммоль/л, 20:00 – 8,6 ммоль/л. В связи с недостижением целевых показателей углеводного обмена пациентке дополнительно назначен гликлазид МВ 60 мг в сутки, ситаглиптин 100 мг в сутки с положительным эффектом: уровень гликемии натощак достигал 6,5 ммоль/л, через 2 часа после еды – до 9 ммоль/л, HbA1c через 3 месяца – 8 %. После верификации диагноза пациентке назначен розувастатин 10 мг в сутки, концентрация ОХС снизилась до 4,7 ммоль/л через 3 месяца, ХС ЛПНП – 3,3 ммоль/л.

Клинический случай 2. Пациентка Р2, женского пола, возраст 37 лет (рис. 2). При первичном обследовании в мае 2020 г. предъявляла жалобы на сухость во рту, жажду. Из истории заболевания пациента: в 2014 г. при рутинном обследовании выявлена гипергликемия 7,1 ммоль/л, соблюдала диету. В январе 2020 г. госпитализирована по поводу острого аппендицита, выполнена аппендэктомия. После госпитализации отмечала постпрандиальную гипергликемию до 11 ммоль/л. Из анамнеза: рождена от первой беременности на 38–39-й неделе гестации, масса тела при рождении составляла 3200 г. Развивалась соответственно возрасту, период детства без особенностей. Среди родственников пробанда по линии матери СД диагностирован

в трех поколениях у четырех человек (у самой пациентки, у ее матери, у ее родного брата, а также у бабушки по линии матери). Все лица с СД принимали таблетированные сахароснижающие препараты, дебют СД приходился на возраст около 45 лет, все родственники с гипергликемией имели нормальную массу тела. При осмотре: рост 164 см, масса тела 54 кг, индекс массы тела 20 кг/м², пульс ритмичный (64 удара в минуту), АД 118/80 мм рт. ст., признаков патологии внутренних органов нет. В биохимическом анализе крови отмечалась дислипидемия: повышение содержания ОХС (5,1 ммоль/л), ХС ЛПНП (3,4 ммоль/л). Другие показатели оставались в пределах нормы. Уровень HbA1c составлял 7,4 %, С-пептида – 1,1 нг/мл. Экскреция альбумина с мочой 20 мг/л. Исследованы ICA, GAD, результат отрицательный. Ультразвуковое исследование сердца, брахиоцефальных сосудов, брюшной полости не выявило особенностей. Пациентка ранее наблюдалась с диагнозом «СД 2 типа». На фоне диеты содержание глюкозы в крови натощак до 7 ммоль/л, постпрандиальное – до 11 ммоль/л. В связи с недостижением целевых показателей углеводного обмена пациентке назначен дополнительно гликлазид МВ 60 мг в сутки с положительным эффектом: концентрация глюкозы в крови натощак достигала 6,5 ммоль/л, через 2 часа после

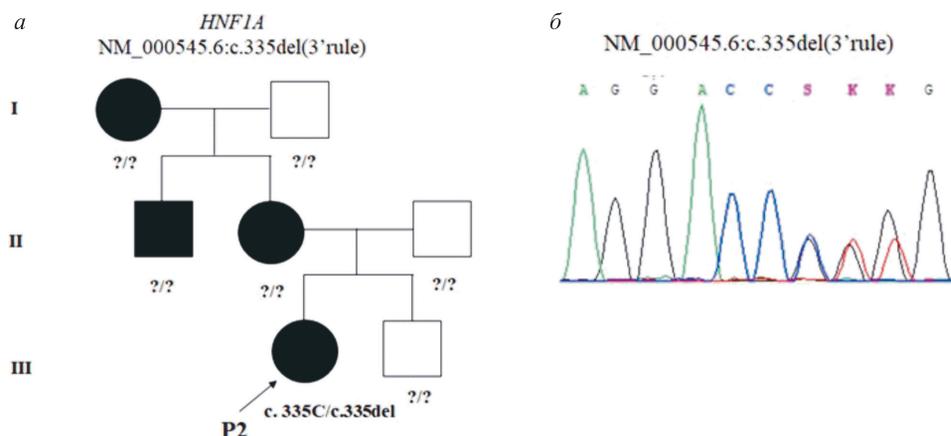


Рис. 2. А. Семейная история и вариант однонуклеотидной делеции С гена *HNF1A* в семье с наследственной формой СД (а: черным выделены члены семьи с СД; c.335C/c.335del – носитель однонуклеотидной делеции С в гетерозиготном варианте; ?/? – лица, генотипирование которых не проводилось). Электрофореграмма последовательности с мутантным вариантом NM_000545.8:c.335del(3'rule) в гене *HNF1A* (б)
Fig. 2. а – Family history and variant of a single nucleotide deletion C nucleotide in the *HNF1A* gene in a proband and her relatives with a hereditary form of diabetes mellitus. Family members with diabetes mellitus are highlighted in black. c.335C/c.335del – heterozygous carrier of a single nucleotide deletion C; ?/? – persons who have not been tested. б – Electrophoregram of DNA sequence with the single nucleotide deletion NM_000545.8:c.335del(3'rule) in the *HNF1A* gene

еды – до 8,5 ммоль/л, HbA1c через 3 месяца – 7 %. После верификации диагноза пациентке назначен розувастатин 10 мг в сутки, уровень ОХС снизился до 4,4 ммоль/л через 3 месяца, ХС ЛПНП – до 2,6 ммоль/л.

Генетический анализ. Учитывая особенности течения заболевания (семейная агрегация СД, нормальная масса тела пациентов и их родственников, сохраннный уровень С-пептида, наличие дислипидемии в молодом возрасте, отсутствие антиостровковых антител), высказано предположение о наличии MODY-диабета у обеих женщин. Обоим пробандам выполнено таргетное секвенирование.

Протокол исследования одобрен этическим комитетом НИИ терапии и профилактической медицины – филиала Института цитологии и генетики СО РАН (Новосибирск, Россия), № 7 от 22.06.2008. После получения письменного информированного согласия на обследование и участие в исследовании выполнен забор венозной крови у обоих пробандов с последующим выделением ДНК методом фенол-хлороформной экстракции [6]. Количество и качество ДНК оценивали на микропланшетном спектрофотометре Epoch (BioTek, США). Первый этап подготовки библиотеки включал фрагментацию ДНК с использованием набора КАРА HyperPlus Kit (Roche, Швейцария) и последующую ее амплификацию. Гибридизацию амплифицированной библиотеки проводили с использованием библи-

отеки зондов SeqCap EZ Prime Choice (Roche, Швейцария). Целевые области включали кодирующие области и прилегающие сайты спосинга следующих MODY-ассоциированных генов: *HNF4A*, *GCK*, *HNF1A*, *PDX1*, *HNF1B*, *NEUROD1*, *KLF11*, *CEL*, *PAX4*, *INS*, *BLK*, *KCNJ11*, *ABCC8* и *APPL1*. Набор HyperCap Target Enrichment Kit (Roche, Швейцария) использовали для обогащения целевых фрагментов ДНК. Качество анализируемой ДНК и подготовленных библиотек оценивали с помощью системы капиллярного электрофореза Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent Technologies Inc., США).

Приготовленные образцы ДНК секвенировали на платформе Illumina MiSeq (Illumina, США) в центре коллективного пользования «Протеомный анализ» (ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск, Россия). Автоматизированная обработка и аннотирование полученных данных NGS проводились на платформе NGS Wizard (<https://genomenal.ru/>). Для анализа найденных вариантов использовались существующие данные о клинической значимости аннотированных однонуклеотидных вариантов (ОНВ), база данных мутаций генов человека (HGMD) [7], Лейденская открытая база данных вариаций (<https://www.lovd.nl/>) и литературные данные. Возможные функциональные и значимые эффекты ОНВ оценивались с помощью данных трех инструментов прогнозирования *in silico* (SIFT, PolyPhen2 и MutationTaster) и

данных о частотах этих вариантов в популяции. Варианты, описанные в ClinVar или предсказанные *in silico* как доброкачественные/ вероятные доброкачественные, а также варианты с частотой минорных аллелей выше 0,01 % согласно базам данных были исключены из анализа. Патогенность каждой новой мутации-кандидата оценивалась в соответствии с рекомендациями Американского колледжа медицинской генетики и геномики и Ассоциации молекулярной патологии [8]. Номенклатура выявленных вариантов проводилась согласно рекомендациям Sequence Variant Nomenclature (<http://varnomen.hgvs.org/>).

Гетерозиготная однонуклеотидная делеция NM_000457.4:c.153del(3'rule) обнаружена у пробанда P1 в гене *HNF4A*. У пробанда P2 выявлен вариант однонуклеотидной делеции NM_000545.8:c.335del(3'rule) в гене *HNF1A* в гетерозиготном состоянии. Оба варианта были локализованы в кодирующих частях гена, приводили к сдвигу рамки считывания и ранее в литературе и базах данных не описаны. Мы не обнаружили у пробандов других патологически значимых вариантов в генах *GCK*, *PDX1*, *HNF1B*, *NEUROD1*, *KLF11*, *CEL*, *PAX4*, *INS*, *BLK*, *KCNJ11*, *ABCC8* и *APPL1*.

Найденные делеции подтверждены секвенированием по Сэнгеру фрагмента ДНК, содержащего экзон 2 гена *HNF4A* и экзон 2 гена *HNF1A*, с использованием прямого и обратного праймеров: 5'-AGGAAGACGCAGACCCTCAGAA-3' и 5'-GATGCTCTTCTTGGATTACAAAGTCT-3' для *HNF4A* и 5'-GCTCCATAACTGCTTTCATG CACAG-3' и 5'-GGATGGTGAAGCTTCCAG CCC-3' для *HNF1A*. Дизайн олигонуклеотидов выполнен в программе Primer-Blast (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/>). Секвенирующая реакция проводилась на приборе ABI 3500 (Thermo Fisher Scientific, США) с помощью набора BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Thermo Fisher Scientific, США). Последовательности анализировали с использованием программного обеспечения Chromas (<http://technelysium.com.au/wp/>) и Vector NTI® Advance (Thermo Fisher Scientific, США); фрагменты генов *HNF4A* (NC_000020) и *HNF1A* (NC_000012) служили эталонной последовательностью для выравнивания.

Обсуждение

Представленные случаи демонстрируют некоторые особенности течения диабета, связанные с мутациями NM_000457.4:c.153del(3'rule) гена *HNF4A* и NM_000545.8:c.335del(3'rule) гена *HNF1A*. У носителей мутаций в генах *HNF1A* и *HNF4A* тип СД нужно дифференцировать с СД

1 и 2 типов и другими моногенными формами СД [9], поэтому таким пациентам рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования с целью определения типа MODY. Верификация MODY позволяет выбрать правильную тактику лечения гипергликемии, обеспечить адекватное ведение беременности, дает возможность выполнить медико-генетическое консультирование в семьях пациентов [5].

Белковые продукты генов *HNF1A* и *HNF4A* принадлежат к группе транскрипционных факторов, которые регулируют развитие органов, метаболизм глюкозы, аминокислот и липидов [10]. Оба гена имеют схожие паттерны экспрессии и могут активировать транскрипцию друг друга за счет синергического действия [11, 12].

В β -клетках поджелудочной железы *HNF4A* контролирует экспрессию генов, участвующих в глюкозо-стимулированной секреции инсулина, транспорте глюкозы и в метаболических процессах митохондрий [10, 13]. В отличие от *HNF4A*, который контролирует только функцию β -клеток, *HNF1A* регулирует также их рост, влияя на экспрессию генов, кодирующих переносчик глюкозы 2, пируваткиназу, коллектрин, активатор фактора роста гепатоцитов и ядерный фактор гепатоцитов 4 α (HNF4 α) [14]. В гепатоцитах HNF4 α необходим для конститутивной экспрессии нескольких ключевых генов печени, участвующих в транспорте и метаболизме липидов [15]. В экспериментах на модельных животных показано, что отсутствие печеночного HNF4 α приводит к тяжелому нарушению метаболизма липидов [13].

Ген *HNF4A* состоит из 10 экзонов, кодирующих гомеодомен-содержащий белок из 465 аминокислотных (ак) остатков. В своем составе он имеет два трансактивационных домена: AF-1 (ак с 1 по 24), функционирующий как конститутивный автономный активатор транскрипции, и AF-2 (ак 128-366), нарушение целостности которого влечет нарушение активности белка [16]. Последовательность ак 360-366 в HNF4 α содержит мотив, который является высококонсервативным среди транскрипционно активных ядерных рецепторов, и важен для активности AF-2, но не является необходимым для димеризации и связывания HNF4 α с ДНК [16]. Делеция участка, включающего ак 361-465 HNF4 α , также не влияет на эффективность связывания этого белка с ДНК [16].

У человека носительство инактивирующих мутаций в гене *HNF4A* ассоциировано с дефектной секрецией специфичных для печени белков, таких как аполипопротеины и липопротеины, а некоторые распространенные варианты этого гена ассоциированы с высоким

уровнем липидов в сыворотке крови и метаболическим синдромом [17]. В нашем исследовании обнаруженная делеционная мутация NM_000545.8:c.335del(3'rule) локализуется во втором экзоне гена *HNF4A* (изменяется последовательность ак с 52Asn по NM_000545.8), которая, по-видимому, приводит к образованию укороченной формы белка с отсутствующими функционально значимыми участками и нарушенной активностью.

HNF1 α преимущественно экспрессируется в гепатоцитах, регулируя в них экспрессию нескольких специфических генов и играя важную роль в поддержании нормальной функции печени [18, 19]. HNF1 α ингибирует анаболизм липидов, способствует липолизу и активации пути передачи сигналов инсулина [20]. Метаболизм липидов отличается у носителей мутаций в гене *HNF1A* и пациентов с СД типа 2, у первых также повышен синтез желчных кислот [21, 22]. Транскрипционно *HNF1A* регулирует гены липидного обмена [23]. Малые некодирующие молекулы РНК (микроРНК) способны изменять экспрессию генов на посттрансляционном уровне и играют важную роль в развитии поджелудочной железы и печени. Одна из них, miR-122, представляет собой печеночно-специфичную микроРНК, которая регулирует дифференцировку и пролиферацию гепатоцитов, метаболизм липидов [24]. Достоверное снижение экспрессии miR-122 зафиксировано у пациентов с HNF1A-MODY по сравнению с лицами с СД 1 и 2 типов и здоровым контролем [25]. Потеря функции HNF1 α приводит к увеличению пролиферации гепатоцитов и аномальному метаболизму ХС в печени за счет подавления экспрессии miR-122 [24].

У человека полипептид HNF1 α состоит из 631 ак остатков. Первые 32 ак в полипептидной цепи образуют N-концевой димеризационный домен, далее следуют область кислых аминокислот (ак 71–80), гомеодомен ROU (ак 98–280) [26] и C-концевой трансактивационный домен (ак 282–631) [26]. Высококсервативный домен ROU разделяется на два субдомена: специфический ROUs (ак 100–184) и ROUh (ак 198–281) [26]. ROUs способствует поддержанию стабильности белка, в то время как ROUh выступает в качестве инициатора взаимодействия между белком и ДНК [26].

Выявленный вариант у пробанда P2 NM_000545.8:c.335del(3'rule) в гене *HNF1A* приводит к удалению одного из трех цитозинов, нарушая последовательность ак начиная с 112Pro (NM_000545.8) домена ROUs, что влечет за собой образование белка с измененной структурой

и появлением преждевременного стоп-кодона. Вероятнее всего, аберрантная форма белка нефункциональна, и ее синтез приводит к нарушению метаболизма ХС и развитию СД.

Заключение

Данные клинические случаи демонстрируют течение СД у двух пациенток молодого возраста с мутациями в генах *HNF4A* и *HNF1A*. Мутации NM_000457.4:c.153del(3'rule) гена *HNF4A* и NM_000545.8:c.335del(3'rule) гена *HNF1A* описаны впервые. При верификации у пациентов типов диабета MODY-HNF1A и MODY-HNF4A необходимо контролировать показатели липидного профиля (содержание ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, триглицеридов) и назначать соответствующую медикаментозную терапию.

Литература

1. Lachanse C.H. Practical aspects of monogenic diabetes: a clinical point of view. *Can. J. Diabetes*, 2016; 40: 368–375. doi: 10.1016/j.jcjd.2015.11.004
2. Firdous P., Nissar K., Ali S., Ganai B.A., Shabir U., Hassan T., Masoodi S.R. Genetic testing of maturity-onset diabetes of the young current status and future perspectives. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 2018; 9: 253. doi: 10.3389/fendo.2018.00253
3. Anik A., Zathl G., Abaci A., Böber E. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): an update. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2015; 28: 251–263. doi: 10.1515/jpem-2014-0384
4. Pearson E.R., Pruhova S., Tack C.J., Johansen A., Castleden H.A., Lumb P.J., Wierzbicki A.S., Clark P.M., Lebl J., Pedersen O. Molecular genetics and phenotypic characteristics of MODY caused by hepatocyte nuclear factor 4 α mutations in a large European collection. *Diabetologia*, 2005; 48: 878–885. doi: 10.1007/s00125-005-1738-y
5. Voevoda M.I., Ivanova A.A., Shakhthshneider E.V., Ovsyannikova A.K., Mikhailova S.V., Astrakova K.S., Voevoda S.M., Rymar O.D. Molecular genetics of maturity-onset diabetes of the young. *Terapevticheskiy arkhiv*, 2016; 88 (4): 117–124. (in Russ.). doi: 10.17116/terarkh2016884117-124. Воевода М.И., Иванова А.А., Шахтшнейдер Е.В., Овсянникова А.К., Михайлова С.В., Астракова К.С., Воевода С.М., Рymar О.Д. Молекулярная генетика MODY. *Терапевтический архив*, 2016; 88 (4): 117–124. doi: 10.17116/terarkh2016884117-124
6. Sambrook J., Russell D.W. Purification of nucleic acids by extraction with phenol: Chloroform. *Cold Spring Harb. Protoc.*, 2006; 2006: 4455. doi:10.1101/pdb.prot4455
7. Stenson P.D., Ball E.V., Mort M., Phillips A.D., Shiel J.A., Thomas N.S.T., Abeyasinghe S., Krawczak M., Cooper D.N. Human Gene Mutation Database (HGMD): 2003 update. *Hum. Mutat.*, 2003; 21: 577–581. doi: 10.1002/humu.10212
8. Richards S., Aziz N., Bale S., Bick D., Das S., Gastier-Foster J., Grody W.W., Hegde M., Lyon E., Spec-

- tor E., Voelkerding K., Rehm H.L., ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet. Med.*, 2015; 17 (5): 405–424. doi: 10.1038/gim.2015.30
9. Thanabalasingham G., Pal A., Selwood M.P., Dudley C., Fisher K., Bingley P.J., Ellard S., Farmer A.J., McCarthy M.I., Owen K.R. Systematic assessment of etiology in adults with a clinical diagnosis of young-onset type 2 diabetes is a successful strategy for identifying maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Care*, 2012; 35: 1206–1212. doi: 10.2337/dc11-1243
 10. Odom D.T., Zizlsperger N., Gordon D.B., Bell G.W., Rinaldi N.J., Murray H.L., Volkert T.L., Schreiber J., Rolfe P.A., Gifford D.K., Fraenkel E., Bell G.I., Young R.A. Control of pancreas and liver gene expression by HNF transcription factors. *Science*, 2004; 303 (5662): 1378–1381. doi: 10.1126/science.1089769
 11. Hansen S.K., Parrizas M., Jensen M.L., Pruhova S., Ek J., Boj S.F., Johansen A., Maestro M.A., Rivera F., Eiberg H. Genetic evidence that HNF-1 α -dependent transcriptional control of HNF-4 α is essential for human pancreatic beta cell function. *J. Clin. Invest.*, 2002; 110: 827–833. doi: 10.1172/JCI15085
 12. Kythar M.P., Bonner C., Bacon S., Kilbride S.M., Schmid J., Graf R., Prehn J.H., Byrne M.M. Effects of hepatocyte nuclear factor-1A and -4A on pancreatic stone protein/regenerating protein and C-reactive protein gene expression: implications for maturity-onset diabetes of the young. *J. Transl. Med.*, 2013; 11: 156. doi: 10.1186/1479-5876-11-156
 13. Yin L., Ma H., Ge X., Edwards P.A., Zhang Y. Hepatic hepatocyte nuclear factor 4 α is essential for maintaining triglyceride and cholesterol homeostasis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2011; 31 (2): 328–336. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.217828
 14. Yamagata K. Roles of HNF1 α and HNF4 α in pancreatic β -cells: lessons from a monogenic form of diabetes (MODY). *Vitam. Horm.*, 2014; 95: 407–423. doi: 10.1016/B978-0-12-800174-5.00016-8
 15. Hayhurst G.P., Lee Y.H., Lambert G., Ward J.M., Gonzalez F.J. Hepatocyte nuclear factor 4 α (nuclear receptor 2A1) is essential for maintenance of hepatic gene expression and lipid homeostasis. *Mol. Cell. Biol.*, 2001; 21 (4): 1393–1403. doi: 10.1128/MCB.21.4.1393-1403.2001
 16. Hadzopoulou-Cladaras M., Kistanova E., Evagelopoulou C., Zeng S., Cladaras C., Ladias J.A. Functional domains of the nuclear receptor hepatocyte nuclear factor 4. *J. Biol. Chem.*, 1997; 272 (1): 539–550. doi: 10.1074/jbc.272.1.539
 17. Weissglas-Volkov D., Huertas-Vazquez A., Suvolahti E., Lee J., Plaisier C., Canizales-Quinteros S., Tusie-Luna T., Aguilar-Salinas C., Taskinen M.R., Pajukanta P. Common hepatic nuclear factor-4 α variants are associated with high serum lipid levels and the metabolic syndrome. *Diabetes*, 2006; 55 (7): 1970–1977. doi: 10.2337/db06-0035
 18. Pelletier L., Rebouissou S., Vignjevic D., Bioulac-Sage P., Zucman-Rossi J. HNF1 α inhibition triggers epithelial-mesenchymal transition in human liver cancer cell lines. *BMC Cancer*. 2011; 5: 11: 427. doi: 10.1186/1471-2407-11-427
 19. Schrem H., Klempnauer J., Borlak J. Liver-enriched transcription factors in liver function and development. Part I: the hepatocyte nuclear factor network and liver-specific gene expression. *Pharmacol. Rev.*, 2002; 54 (1): 129–158. doi: 10.1124/pr.54.1.129
 20. Tan J., Xu J., Wei G., Zhang L., Sun L., Wang G., Li F., Jiang F. HNF1 α controls liver lipid metabolism and insulin resistance via negatively regulating the SOCS-3-STAT3 signaling pathway. *J. Diabetes Res.*, 2019; 15: 2019: 5483946. doi: 10.1155/2019/5483946
 21. St-Jean M., Boudreau F., Carpentier A.C., Hivert M.F. HNF1 α defect influences post-prandial lipid regulation. *PLoS One*, 2017; 12 (5): e0177110. doi: 10.1371/journal.pone.0177110
 22. Ekholm E., Nilsson R., Groop L., Pramfalk C. Alterations in bile acid synthesis in carriers of hepatocyte nuclear factor 1 α mutations. *J. Intern. Med.*, 2013; 274 (3): 263–272. doi: 10.1111/joim.12082
 23. Liu F., Zhu X., Jiang X., Li S., Lv Y. Transcriptional control by HNF-1: Emerging evidence showing its role in lipid metabolism and lipid metabolism disorders. *Genes Diseases*, 2021. [pub ahead of print]. doi: 10.1016/j.gendis.2021.06.010
 24. Hu M., Huang X., Han X., Ji L. Loss of HNF1 α function contributes to hepatocyte proliferation and abnormal cholesterol metabolism via downregulating miR-122: A novel mechanism of MODY3. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.*, 2020; 13: 627–639. doi: 10.2147/DMSO.S236915
 25. Huang X., Gong S., Ma Y., Cai X., Zhou L., Luo Y., Li M., Liu W., Zhang S., Zhang X., Ren Q., Zhu Y., Zhou X., Zhang R., Chen L., Gao X., Zhang F., Wang Y., Han X., Ji L. Lower circulating miR-122 level in patients with HNF1A variant-induced diabetes compared with type 2 diabetes. *J. Diabetes Res.*, 2018; 2018: 7842064. doi: 10.1155/2018/7842064
 26. Mendel D.B., Hansen L.P., Graves M.K., Conley P.B., Crabtree G.R. HNF-1 α and HNF-1 β (vHNF-1) share dimerization and homeo domains, but not activation domains, and form heterodimers *in vitro*. *Genes Dev.*, 1991; 5 (6): 1042–1056. doi: 10.1101/gad.5.6.1042

Сведения об авторах:

Динара Евгеньевна Иваношук, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека, ФИЦ ИЦиГ СО РАН; научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, ORCID: 0000-0002-0403-545X, e-mail: dinara2084@mail.ru

Алла Константиновна Овсянникова, д-р мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9669-745X, e-mail: aknikolaeva@bk.ru

Светлана Васильевна Михайлова, канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека, ORCID: 0000-0002-0897-5473, e-mail: mikhail@bionet.nsc.ru

Елена Владимировна Шахтшнейдер, канд. мед. наук, руководитель сектора изучения моногенных форм распространенных заболеваний человека, ИЦиГ СО РАН; зам. руководителя филиала по научной работе, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, ORCID: 0000-0001-6108-1025, e-mail: 2117409@mail.ru

Эмиль Салаватович Валеев, студент, сектор геномных механизмов онтогенеза, ORCID: 0000-0003-3480-3963, e-mail: emil@bionet.nsc.ru

Оксана Дмитриевна Рymar, д-р мед. наук, зав. лабораторией клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, ORCID: 0000-0003-4095-0169, e-mail: orymar23@gmail.com

Павел Сергеевич Орлов, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека, ИЦиГ СО РАН; научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, ORCID: 0000-0001-9371-2178, e-mail: orlovpavel86@gmail.com

Михаил Иванович Воевода, д-р мед. наук, проф., академик РАН, ORCID: 0000-0001-9425-413X, e-mail: mvovoda@ya.ru

Information about the authors:

Dinara E. Ivanoshchuk, junior researcher in the laboratory of human molecular genetics, Institute of Cytology and Genetics, SB RAS; researcher in the laboratory of molecular genetic investigations of therapeutic diseases, RIIPM – Branch ICG SB RAS, ORCID: 0000-0002-0403-545X, e-mail: dinara2084@mail.ru

Alla K. Ovsyannikova, PhD, MD, a senior researcher in the laboratory of clinical and populational preventive research of therapeutic and endocrine diseases, ORCID: 0000-0002-9669-745X, e-mail: aknikolaeva@bk.ru

Svetlana V. Mikhailova, PhD, head of the laboratory of human molecular genetics, ORCID: 0000-0002-0897-5473, e-mail: mikhail@bionet.nsc.ru

Elena V. Shakhtshneider, PhD, MD, head of the laboratory monogenic form of common diseases, ICG SB RAS; leader researcher in the laboratory of molecular genetic investigations of therapeutic diseases, RIIPM – Branch ICG SB RAS, ORCID: 0000-0001-6108-1025, e-mail: 2117409@mail.ru, shakhtshneyderev@bionet.nsc.ru

Emil S. Valeev, student, ORCID: 0000-0003-3480-3963, e-mail: @bionet.nsc.ru

Oksana D. Rymar, PhD, MD, head of the laboratory of clinical and population preventive research of therapeutic and endocrine diseases, ORCID: 0000-0003-4095-0169, e-mail: orymar23@gmail.com

Pavel S. Orlov, junior researcher in the laboratory of human molecular genetics, ICG SB RAS; researcher in the laboratory of molecular genetic investigations of therapeutic diseases, RIIPM – Branch ICG SB RAS, ORCID: 0000-0001-9371-2178, e-mail: orlovpavel86@gmail.com

Mikhail I. Voevoda, a member of the Russian Academy of Sciences, PhD, MD, ScD, Professor, head of the department of human molecular genetics, ICG SB RAS, ORCID: 0000-0001-9425-413X, e-mail: mvovoda@ya.ru

Статья поступила 30.11.2021

Received 30.11.2021

Принята к печати 09.12.2021

Accepted 09.12.2021



DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-4-20-27

Ассоциация параметров липидного профиля, индекса атерогенности плазмы, антропометрических показателей с тяжестью течения COVID-19 у женщин г. Новосибирска

Н.Е. Евдокимова, Е.В. Стрюкова, Н.А. Маслацов, А.Д. Худякова,
М.В. Волкова, И.И. Логвиненко

*Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»
630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

Цель исследования было оценить связь параметров липидного профиля и индекса атерогенности плазмы, а также антропометрических параметров с тяжестью течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у женщин. **Материал и методы.** Выполнено одномоментное исследование, в которое включено 138 женщин в возрасте 29–82 лет, не менее двух месяцев назад перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 с легким ($n = 61$), среднетяжелым ($n = 70$) и тяжелым ($n = 7$) течением. У пациенток определяли индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ), индекс ОТ/ОБ, содержание общего холестерина (ХС), триглицеридов, липопротеинов высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности, рассчитывали индекс атерогенности плазмы (АИП). **Результаты.** Содержание ХС ЛПВП было достоверно меньше у женщин, перенесших COVID-19 в тяжелой форме, чем у пациенток со среднетяжелым течением инфекции ($p = 0,046$). ИМТ был больше в группе среднетяжелого течения по сравнению с легким ($p = 0,026$), ОБ – у пациенток с тяжелым течением по сравнению с больными с легким течением ($p = 0,039$), АИП – у женщин с тяжелым течением по сравнению с пациентками со среднетяжелым и легким течением ($p = 0,043$ и $p = 0,04$ соответственно). Логистический регрессионный анализ показал, что среднетяжелое течение COVID-19 связано с ИМТ (отношение шансов (OR) = 1,090, 95%-й доверительный интервал (95 % CI) 1,019–1,166, $p = 0,012$), а тяжелое течение – с ОТ (OR = 1,041, 95 % CI 1,001–1,084, $p = 0,046$), значением АИП $\geq 0,11$ (по сравнению как с легким (OR = 13,824, 95 % CI 1,505–126,964, $p = 0,02$), так и со среднетяжелым (OR = 11,579, 95 % CI 1,266–105,219, $p = 0,03$) течением) и уровнем ЛПВП < 40 мг/дл (соответственно OR = 14,750, 95 % CI 2,317–93,906, $p = 0,004$ и OR = 8,000, 95 % CI 1,313–48,538, $p = 0,024$). **Заключение.** Пациенты со среднетяжелым и тяжелым течением новой коронавирусной инфекции имеют более высокие величины ИМТ, ОБ, АИП, меньшее содержание ЛПВП. Вероятность среднетяжелого течения COVID-19 связана с увеличением ИМТ, а тяжелого – с более выраженным значением ОТ, АИП $\geq 0,11$ и уровнем ЛПВП < 40 мг/дл. **Финансирование.** Исследование выполнено в рамках Бюджетной темы № АААА-А19-119101490005-5 «Формирование когорт детского, подросткового, молодого населения для изучения механизмов и особенностей жизненного цикла человека в российской популяции».

Ключевые слова: женщины, COVID-19, степень тяжести, холестерин липопротеидов высокой плотности, дислипидемия, индекс атерогенности плазмы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Стрюкова Е.В., e-mail: strukova.j@mail.ru

Для цитирования: Евдокимова Н.Е., Стрюкова Е.В., Маслацов Н.А., Худякова А.Д., Волкова М.В., Логвиненко И.И. Ассоциация параметров липидного профиля, индекса атерогенности плазмы, антропометрических показателей с тяжестью течения COVID-19 у женщин г. Новосибирска. *Атеросклероз*, 2021; 17 (4): 20–27. doi: 10.52727/2078-256X-2021-17-4-20-27

Association of lipid profile parameters, atherogenic index of plasma, anthropometric parameters with the severity of the COVID-19 course in Novosibirsk women

N.E. Evdokimova, E.V. Striukova, N.A. Maslatov, A.D. Khudyakova, M.V. Volkova, I.I. Logvinenko

Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences 630089, Russia, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1

Background: Our study aimed to assess the relationship between the parameters of the lipid profile, atherogenic index of plasma (AIP), anthropometry influence with the severity of the new coronavirus infection COVID-19 in women. **Material and methods.** The study design was a cross-sectional study. The research included 138 women aged 29–82 years who had undergone a new coronavirus infection COVID-19 at least two months ago. Participants were divided into three groups by severity of infection: mild ($n = 61$), moderate ($n = 70$) and severe ($n = 7$). Body mass index, waistline and hip circumference, waistline circumference to hip circumference index, total cholesterol, triglycerides, HDL, LDL, AIP were calculated. Statistical processing of the obtained results was carried out using the SPSS software package (version 20.0) using the Mann-Whitney test, univariate logistic regression analysis, Pearson chi-squared test. **Results.** The levels of HDL-cholesterol were significantly lower in group 3 compared with the level of HDL-cholesterol in women in group 2 ($p_{2-3} = 0.046$). BMI was higher in the moderately severe group compared to the mild one (26.32 [23.305; 30.4] versus 28.78 [24.72; 34.77], $p_{1-2} = 0.026$). Hip circumference was higher in patients with severe COVID-19 than in patients with mild course (104 [98; 112] versus 114 [109.5; 126], $p_{1-3} = 0.039$), AIP was higher in women with severe course compared to women with moderate and mild course ($p_{1-3} = 0.043$, $p_{2-3} = 0.04$). The results of the logistic regression analysis showed that the moderate course of COVID-19 is associated with BMI (OR = 1.09, 95 % CI 1.019–1.166, $p_{1-2} = 0.012$), and the severe course with WC (OR = 1.041, 95 % CI 1.001–1.084, $p_{1-3} = 0.046$), AIP value ≥ 0.11 (OR = 13.824, 95 % CI 1.505–126.964, $p_{1-3} = 0.02$; OR = 11,579, 95 % CI 1,266–105,219, $p_{2-3} = 0.03$) and HDL level < 40 mg/dl (OR = 14,750, 95 % CI 2,317–93,906, $p_{1-3} = 0.004$; OR = 8,000, 95 % CI 1,313–48,538, $p_{1-3} = 0.024$). **Conclusion.** Patients from the group with moderate and severe course of the new coronavirus infection have higher body mass index, hip circumference, AIP, lower HDL values. The chance of a moderate course of COVID-19 is associated with an increased BMI value, and a severe course with WC, AIP ≥ 0.11 and HDL level < 40 mg/dl. The study was supported by State Budget theme no. AAAA19-119101490005-5 «Formation of cohorts of children, adolescents, young people to study the mechanisms and features of the human life cycle in the Russian population».

Keywords: women, COVID-19, severity, high-density lipoprotein cholesterol, dyslipidemia, atherogenic index of plasma.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence: Striukova E.V., e-mail: stryukova.j@mail.ru

Citation: Evdokimova N.E., Striukova E.V., Maslatov N.A., Khudyakova A.D., Volkova M.V., Logvinenko I.I. Association of lipid profile parameters, atherogenic index of plasma, anthropometric parameters with the severity of the COVID-19 course in Novosibirsk women. *Atherosclerosis*, 2021; 17 (4): 20–27. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2021-17-4-20-27

Введение

Пандемия COVID-19 не снижает своих темпов, общее количество зарегистрированных случаев заболевания во всем мире в настоящее время превышает 190 млн, а число смертей – более 4 млн [1]. Воспалительный ответ, наблюдаемый при новой коронавирусной инфекции, может сопровождаться развитием «цитокинового шторма», нарушениями гемостаза и тяжелым васкулитом [2]. Появляющиеся новые

данные свидетельствуют о том, что нарушение регуляции иммунных и воспалительных процессов, возможно, связано с дефектом регуляции транспорта липидов [2, 3]. Воспаление играет ключевую роль в патогенезе как COVID-19, так и дислипидемии.

Наличие сопутствующих состояний, таких как сахарный диабет (СД) 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), метаболический синдром, определено как независимый фактор риска тяжелого течения COVID-19 [3, 4]. От-

носителем дислипидемии однозначного мнения на данный момент нет, хотя нарушение липидного обмена непосредственно связано с СД 2 типа, артериальной гипертензией и другими ССЗ. Особое внимание исследователи уделяют роли снижения уровня холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [2, 5].

Логарифмическое преобразование отношения содержания триглицеридов к концентрации ХС ЛПВП известно как индекс атерогенности плазмы (AIP). AIP ассоциируется не только с хроническими ССЗ, но и с тяжестью вирусных инфекций [6, 7]. Исследования, посвященные влиянию значения AIP на тяжесть течения COVID-19, ограничены, что повышает интерес к данному вопросу. Целью нашего исследования было оценить связь параметров липидного профиля и AIP, антропометрических показателей с тяжестью течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у женщин.

Материал и методы

Выполнено одномоментное исследование, в которое включено 138 женщин в возрасте 29–82 лет (средний возраст $54,17 \pm 14,23$ года). Критерии включения: COVID-19, подтвержденная наличием РНК SARS-CoV-2, установленным методом ПЦР во время заболевания, и/или антител IgG к SARS-CoV-2; истечение двух месяцев после реконвалесценции. Критерии исключения: сопутствующие острые или хронические заболевания в фазе обострения или неполной ремиссии. Все пациентки дали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ терапии и профилактической медицины (г. Новосибирск).

В ходе исследования учитывались демографические характеристики, анамнез заболевания, наличие хронических заболеваний (СД 2 типа, ССЗ, включающие в себя ишемическую болезнь сердца, артериальную гипертензию, перенесенный инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения). Пациенткам проводилась антропометрия (измерение роста, массы тела, окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ)). Индекс массы тела (ИМТ) вычисляли по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$; определяли соотношение ОТ (см) и ОБ (см). В образцах сыворотки крови, взятой натощак (после 8–14-часового ночного периода голодания) с использованием наборов фирмы Thermo Fisher Scientific (Финляндия) на биохимическом анализаторе Konelab Prime 30i (Thermo Fisher

Scientific), измеряли концентрацию общего ХС, триглицеридов и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) прямым энзиматическим методом. Уровень ЛПНП рассчитывали с использованием формулы Фридвальда.

AIP определяли по формуле: $\text{AIP} = -\lg[\text{содержание триглицеридов (ммоль/л)} / \text{содержание ХС ЛПВП (ммоль/л)}]$. Значения $\text{AIP} < 0,11$ считали предикторами низкого, $0,11 \leq \text{AIP} \leq 0,21$ – среднего, $\text{AIP} > 0,21$ – высокого кардиоваскулярного риска [8].

Больные были разделены на три группы по анамнезу в соответствии с тяжестью течения новой коронавирусной инфекции в соответствии с Российскими методическими рекомендациями «Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» от 07.05.2021. В группу 1 включена 61 пациентка с легким течением инфекции (температура тела < 38 °С, кашель, слабость, боли в горле, отсутствие критериев среднетяжелого и тяжелого течения), во 2-ю группу – 70 женщин со среднетяжелым течением COVID-19 (температура тела > 38 °С, частота дыхательных движений более 22 в мин, одышка при физических нагрузках, типичные для вирусного поражения изменения при компьютерной томографии (КТ) или рентгенографии (объем поражения минимальный или средний; КТ 1-2), $\text{SpO}_2 < 95$ %, содержание С-реактивного белка в сыворотке крови > 10 мг/л). В 3-ю группу вошли 7 пациенток с тяжелым течением коронавирусной инфекции (частота дыхательных движений более 30 в мин, $\text{SpO}_2 \leq 93$ %, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ мм рт. ст., снижение уровня сознания, агитация, нестабильная гемодинамика (систолическое артериальное давление (САД) менее 90 мм рт. ст. или диастолическое АД (ДАД) менее 60 мм рт. ст., диурез менее 20 мл/ч), типичные для вирусного поражения изменения в легких при КТ или рентгенографии (объем поражения значительный или субтотальный; КТ 3-4), содержание лактата в артериальной крови > 2 ммоль/л, qSOFA > 2 баллов).

Статистические оценки включали дескриптивный анализ числовых характеристик признаков. Описание количественных признаков при нормальном распределении значений выполнено с помощью среднего арифметического \pm стандартное отклонение, при распределении, отличном от нормального, – в виде медианы и квартилей (Me [Q1; Q3]). Характер распределения количественных признаков определяли с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Использовали стандартные критерии оценки статистических гипотез: критерий Манна –

Уитни для сравнения групп, унивариантный логистический регрессионный анализ для оценки отношения шансов (ОШ). Сравнение групп по частотам выполнялось с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 . За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст пациенток составил $54,17 \pm 14,23$ года. Группы, на которые обследованных разделили в соответствии с тяжестью течения новой коронавирусной инфекции, были сопоставимы по возрасту и наличию ССЗ в анамнезе. СД 2 типа у пациенток с тяжелым течением COVID-19 встречался чаще, чем во 2-й группе (табл. 1). Подавляющее большинство больных имели избыточную массу тела или ожирение. Среди всех пациенток 77,5 % не принимали липидснижающие препараты, 18 % находились на статинотерапии в суточной дозе умеренной интенсивности (аторвастатин 10–20 мг, розувастатин 5–10 мг, питавастатин 2–4 мг) и только 4,5 % принимали статины в дозе высокой интенсивности (аторвастатин 40–80 мг, розувастатин 20–40 мг).

Характеристика исследуемой выборки пациенток представлена в табл. 1.

Уровень ХС ЛПВП был достоверно выше в 3-й группе, чем во 2-й (табл. 2). Прослеживается тенденция к увеличению содержания триглицеридов у женщин с COVID-19 в 3-й группе по сравнению с пациентками с легкой формой заболевания (см. табл. 2).

ИМТ у женщин в группе 2 был достоверно больше, чем в группе 1, ОБ – у пациенток с тяжелым течением COVID-19 по сравнению с больными с легким течением заболевания, АИР – у женщин с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции по сравнению с пациентками со среднетяжелым и легким течением (табл. 3).

Следующим этапом исследования было включение параметров метаболического синдрома и АИР в логистический регрессионный анализ (табл. 4). В зависимости от величины АИР пациентки были распределены на группы (АИР < 0,11 – лица с низким кардиоваскулярным риском, АИР \geq 0,11 – больные среднего и высокого кардиоваскулярного риска). Установлено, что среднетяжелое течение COVID-19 связано с ИМТ, а тяжелое – с ОТ, значением АИР \geq 0,11 и уровнем ЛПВП < 40 мг/дл (см. табл. 4).

Таблица 1

Характеристика пациенток COVID-19

Table 1

Characteristics of patients with COVID-19

Параметр	Группа 1, $n = 61$	Группа 2, $n = 70$	Группа 3, $n = 7$	p
Возраст, лет	$53,49 \pm 1,61$	$56,04 \pm 1,57$	$56,71 \pm 4,61$	$p_{1-2} = 0,134$ $p_{1-3} = 0,107$ $p_{2-3} = 0,352$
Избыточная масса тела, n (%)	19 (31,1)	20 (28,6)	2 (28,6)	$p_{1-2} = 0,856$ $p_{1-3} = 0,918$ $p_{2-3} = 1,000$
Ожирение I степени, n (%)	13 (21,3)	16 (22,9)	1 (14,3)	$p_{1-2} = 0,865$ $p_{1-3} = 1,000$ $p_{2-3} = 0,556$
Ожирение II степени, n (%)	2 (3,3)	10 (14,3)	2 (28,6)	$p_{1-2} = 0,067$ $p_{1-3} = 0,074$ $p_{2-3} = 0,349$
Ожирение III степени, n (%)	–	4 (5,7)	–	–
ССЗ в анамнезе, n (%)	39 (63,9)	44 (62,9)	5 (71,4)	$p_{1-2} = 1,000$ $p_{1-3} = 1,000$ $p_{2-3} = 1,000$
СД 2 типа в анамнезе, n (%)	6 (9,8)	5 (7,1)	3 (42,9)	$p_{1-2} = 0,755$ $p_{1-3} = 0,091$ $p_{2-3} = \mathbf{0,049}$
Курение, n (%)	15 (24,6)	17 (24,3)	1 (14,3)	$p_{1-2} = 1,000$ $p_{1-3} = 1,000$ $p_{2-3} = 1,000$

Таблица 2

Липидный профиль пациенток с COVID-19

Table 2

Lipid profile indicators of patients with COVID-19

Содержание липида, мг/дл	Группа 1, n = 61	Группа 2, n = 70	Группа 3, n = 7	p
Общий ХС	195,4 [175,6; 246,45]	218,45 [184,8; 243,43]	234,8 [211,7; 252,8]	$p_{1-2} = 0,117$ $p_{1-3} = 0,470$ $p_{2-3} = 0,186$
Триглицериды	100,5 [69,7; 155,6]	108,95 [81,53; 146,65]	222,7 [149,6; 340,4]	$p_{1-2} = 0,056$ $p_{1-3} = 0,056$ $p_{2-3} = 0,082$
ХС ЛПНП	129,2 [99,19; 170,12]	133,74 [93,29; 159,5]	139,18 [115,98; 166,16]	$p_{1-2} = 0,717$ $p_{1-3} = 0,236$ $p_{2-3} = 0,157$
ХС ЛПВП	52,8 [42,65; 64,75]	54,95 [43,5; 71,23]	39,5 [29,2; 54,8]	$p_{1-2} = 0,112$ $p_{1-3} = 0,088$ $p_{2-3} = \mathbf{0,046}$

Таблица 3

Компоненты метаболического синдрома и АИР пациенток с COVID-19

Table 3

Components of metabolic syndrome and plasma atherogenicity index of patients with COVID-19

Параметр	Группа 1, n = 61	Группа 2, n = 70	Группа 3, n = 7	p
ИМТ, кг/м ²	26,32 [23,31; 30,4]	28,78 [24,72; 34,77]	29,74 [27,24; 36,89]	$p_{1-2} = \mathbf{0,026}$ $p_{1-3} = 0,203$ $p_{2-3} = 0,782$
ОТ, см	88 [82; 101]	93 [82; 106,5]	108 [87,75; 112,25]	$p_{1-2} = 0,147$ $p_{1-3} = 0,150$ $p_{2-3} = 0,317$
ОБ, см	104 [98; 112]	107 [100; 116,63]	114 [109,5; 126]	$p_{1-2} = 0,259$ $p_{1-3} = \mathbf{0,039}$ $p_{2-3} = 0,293$
ОТ/ОБ	0,84 [0,78; 0,93]	0,84 [0,79; 0,91]	0,85 [0,79; 1]	$p_{1-2} = 0,557$ $p_{1-3} = 0,15$ $p_{2-3} = 0,742$
САД, мм рт. ст.	125 [112,5; 135]	118,75 [110; 132,5]	121,25 [110,63; 129,88]	$p_{1-2} = 0,83$ $p_{1-3} = 0,492$ $p_{2-3} = 0,421$
ДАД, мм рт. ст.	80 [71,5; 85]	76,75 [70; 83,13]	80 [67,5; 82,5]	$p_{1-2} = 0,477$ $p_{1-3} = 0,732$ $p_{2-3} = 0,88$
АИР	-0,13 [-0,29; 0,13]	-0,09 [-0,23; 0,18]	0,22 [0,2; 0,74]	$p_{1-2} = 0,802$ $p_{1-3} = \mathbf{0,043}$ $p_{2-3} = \mathbf{0,040}$

Логистический регрессионный анализ относительного риска среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19, связанного с параметрами метаболического синдрома и AIP

Logistic regression analysis of the relative risk of a more severe course of COVID-19 associated with the parameters of the metabolic syndrome and the plasma atherogenicity index

Параметр	Exp (B)	95%-й CI для Exp (B)	p
ИМТ, на 1 кг/м ²	1,09	1,019–1,166	$p_{1-2} = 0,012$
ОТ, на 1 см	1,041	1,001–1,084	$p_{1-3} = 0,045$
AIP $\geq 0,11$	13,824	1,505–126,964	$p_{1-3} = 0,02$
AIP $< 0,11$	11,579	1,266–105,912	$p_{2-3} = 0,03$
Содержание ЛПВП < 40 мг/дл	14,750	2,317–93,906	$p_{1-3} = 0,004$
Содержание ЛПВП ≥ 40 мг/дл	8,000	1,313–48,538	$p_{2-3} = 0,024$

Примечание. 95 % CI – 95%-й доверительный интервал.

Обсуждение

Липидный обмен нарушается при вирусных инфекциях [9]. Липиды являются частью как вирусных, так и клеточных мембран [10]. Данные по SARS-CoV-2 и его влиянию на липидный обмен ограничены, поскольку он выделен относительно недавно. У пациентов с дислипидемией накопление ЛПНП и триглицеридов может вызывать эндотелиальную дисфункцию [11], которая может быть особенно важна при COVID-19, так как рецептор SARS-CoV-2, который является рецептором ACE2, также экспрессируется в эндотелиальных клетках [12]. У пациентов с дислипидемией часто снижено содержание ЛПВП, которые участвуют в регуляции врожденного иммунного ответа, через взаимодействие с ABCA1 или ABCG1 негативно регулируют активацию Т-лимфоцитов и экспрессию воспалительных медиаторов в макрофагах и дендритных клетках. Показано, что уменьшение уровня ЛПВП сопряжено с активностью заболевания, обратно связано с концентрацией С-реактивного белка [13]. Меньшее количество ЛПВП может способствовать дерегуляции врожденного иммунного ответа, который является механизмом защиты организма первой линии для борьбы с инфекцией, в том числе SARS-CoV-2 [14].

В нашем исследовании у пациенток с тяжелым течением коронавирусной инфекции выявлялся более низкий уровень ЛПВП. При этом у женщин с концентрацией ЛПВП < 40 мг/дл вероятность развития тяжелого течения COVID-19 была в 14,75 и в 8 раз больше, чем легкого и среднетяжелого течения соответственно. Аналогичные данные получены в исследовании G. Wang et al.: у пациентов с тяжелой

формой COVID-19 содержание ХС ЛПВП было меньше, чем у нетяжелых больных (Me 0,69 и 0,79 ммоль/л соответственно, $p = 0,032$), также у лиц с низким уровнем ЛПВП были увеличены концентрация С-реактивного белка и доля тяжелых событий. Данные пациенты имели повышенную вероятность развития тяжелых случаев по сравнению с больными с высоким содержанием ХС ЛПВП (относительный риск 2,827, 95 % CI 1,190–6,714, $p = 0,019$) [15]. И в других исследованиях степень снижения уровня ХС ЛПНП была связана с тяжестью течения и смертностью от COVID-19 [5, 16, 17].

Также определенный вклад в тяжесть течения COVID-19 вносят такие метаболические показатели, как ИМТ, ОТ и ОБ. В исследовании S.A.E. Peters et al. увеличение ИМТ и ОТ было связано с повышенным риском смерти от COVID-19, при этом большие значения ИМТ ассоциировались с более высоким риском смертности от COVID-19 у женщин, чем у мужчин [18]. Связь между ожирением и увеличением ОТ, с одной стороны, и тяжелым течением новой коронавирусной инфекции и смертностью, с другой стороны, показаны и в других работах [19, 20]. В нашем исследовании установлено, что при возрастании величины ИМТ на 1 кг/м² вероятность тяжелого течения новой коронавирусной инфекции повышалась на 9 %, а при увеличении ОТ на 1 см – на 4,1 %. Мы предполагаем, что у женщин ИМТ и ОТ связаны с худшим прогнозом течения COVID-19, что соответствует мировым данным.

AIP объединяет уровень ЛПВП и триглицеридов – два фактора риска худших сердечно-сосудистых исходов. Несколько исследований, проведенных на эту тему, показали, что AIP связан с атеросклерозом, ССЗ, СД, гипертони-

ей, повреждением сосудов и эндотелия [8, 21–24]. В нашей работе группа пациентов с тяжелым течением COVID-19 имела более высокое значение АИР, чем лица с легким и среднетяжелым течением.

В исследовании Turgay Yıldırım et al. у пациентов со смертельным исходом в больнице содержание общего ХС и ХС ЛПНП было снижено, АИР был больше у умерших, больных с пневмонией, историей интубации и необходимостью интенсивной терапии [7]. Согласно данным логистического регрессионного анализа, в нашем исследовании у пациенток с АИР > 0,11 относительный риск развития тяжелого течения COVID-19 был в 13,8 и 11,6 раза больше, чем у женщин с легким и среднетяжелым течением заболевания соответственно. Основываясь на этих результатах, мы предполагаем, что повышенный АИР может быть связан с показателями худшего прогноза у пациентов с COVID-19.

Заключение

Пациенты из группы со среднетяжелым и тяжелым течением новой коронавирусной инфекции имеют более высокие показатели ИМТ, ОБ, АИР и меньшее содержание ЛПВП. Риск среднетяжелого течения COVID-19 связан с повышенным значением ИМТ, а тяжелого течения – с увеличением ОТ, АИР \geq 0,11 и уровнем ЛПВП < 40 мг/дл. Полученные результаты требуют дальнейшего изучения в рамках крупных клинических исследований.

Литература

- Situation Reports [Internet]. Situation Reports. 2021 [cited 2021July22]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---20-july-2021>
- Sorokin A.V., Karathanasis S.K., Yang Z.H. et al. COVID-19-Associated dyslipidemia: Implications for mechanism of impaired resolution and novel therapeutic approaches. *FASEB J.*, 2020; 34 (8): 9843–9853. doi: 10.1096/fj.202001451
- Choi G.J., Kim H.M., Kang H. The potential role of dyslipidemia in COVID-19 severity: an umbrella review of systematic reviews. *J. Lipid Atheroscler.*, 2020; 9 (3): 435–448. doi: 10.12997/jla.2020.9.3.435
- Gallo Marin B., Aghagholi G., Lavine K. et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev. Med. Virol.*, 2021; 31 (1): 1–10. doi: 10.1002/rmv.2146
- Wei X., Zeng W., Su J. et al. Hypolipidemia is associated with the severity of COVID-19. *J. Clin. Lipidol.*, 2020; 14 (3): 297–304. doi: 10.1016/j.jacl.2020.04.008
- Turgay Yıldırım Ö., Kaya Ş. The atherogenic index of plasma as a predictor of mortality in patients with COVID-19. *Heart Lung*, 2021; 50 (2): 329–333. doi: 10.1016/j.hrtlng.2021.01.016
- Nguemanm N.F., Mbuagbaw J., Nkoa T. Serum lipid profile in highly active antiretroviral therapy-naïve HIV-infected patients in Cameroon: a case-control study. *HIV Med.*, 2010; 11 (6): 353–359. doi: 10.1111/j.1468-1293.2009.00784.x
- Dobiasova M., Frohlich J., Sedova M. et al. Cholesterol esterification and atherogenic index of plasma correlate with lipoprotein size and findings on coronary angiography. *J. Lipid Res.*, 2011; 52 (3): 566–571. doi: 10.1194/jlr.P011668
- Abu-Farha M., Thanaraj T.A., Qaddoumi M.G. et al. The role of lipid metabolism in COVID-19 virus infection and as a drug target. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020; 21 (10): 3544. doi: 10.3390/ijms21103544
- Lorzate M., Krdusslich H.G. Role of lipids in virus replication. *Cold Spring Harb. Perspect Biol.*, 2011; 3 (10): a004820. doi: 10.1101/cshperspect.a004820
- Kim J.A., Montagnani M., Chandrasekran S., Quon M.J. Role of lipotoxicity in endothelial dysfunction. *Heart Fail. Clin.*, 2012; 8 (4): 589–607. doi: 10.1016/j.hfc.2012.06.012
- Froldi G., Dorigo P. Endothelial dysfunction in coronavirus disease 2019 (COVID-19): Gender and age influences. *Med. Hypotheses*, 2020; 144: 110015. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110015
- Kaji H. High-density lipoproteins and the immune system. *J. Lipids*, 2013; 2013: 684903. doi: 10.1155/2013/684903
- McKechnie J.L., Blish C.A. The innate immune system: fighting on the front lines or fanning the flames of COVID-19? *Cell Host Microbe*, 2020; 27 (6): 863–869. doi: 10.1016/j.chom.2020.05.009
- Wang G., Zhang Q., Zhao X. et al. Low high-density lipoprotein level is correlated with the severity of COVID-19 patients: an observational study. *Lipids Health Dis.*, 2020; 19 (1): 204. doi:10.1186/s12944-020-01382-9
- Fan J., Wang H., Ye G. et al. Letter to the Editor: Low-density lipoprotein is a potential predictor of poor prognosis in patients with coronavirus disease 2019. *Metabolism*, 2020; 107: 154243. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154243
- Aparisi B., Iglesias-Echeverría C., Ybarra-Falcyn C. et al. Low-density lipoprotein cholesterol levels are associated with poor clinical outcomes in COVID-19. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2021; 31 (9): 2619–2627. doi: 10.1016/j.numecd.2021.06.016
- Peters S.A.E., MacMahon S., Woodward M. Obesity as a risk factor for COVID-19 mortality in women and men in the UK biobank: Comparisons with influenza/pneumonia and coronary heart disease. *Diabetes Obes. Metab.*, 2021; 23 (1): 258–262. doi: 10.1111/dom.14199
- Alamdari N.M., Rahimi F.S., Afaghi S. et al. The impact of metabolic syndrome on morbidity and mortality among intensive care unit admitted COVID-19 patients. *Diabetes Metab. Syndr.*, 2020; 14 (6): 1979–1986. doi: 10.1016/j.dsx.2020.10.012
- Freuer D., Linseisen J., Meisinger C. Impact of body composition on COVID-19 susceptibility and severity: A two-sample multivariable Mendelian randomization study. *Metabolism*, 2021; 118: 154732. doi: 10.1016/j.metabol.2021.154732
- Onat A., Can G., Kaya H., Hergen G. «Atherogenic index of plasma» (log10 triglyceride/high-density li-

- poprotein-cholesterol) predicts high blood pressure, diabetes, and vascular events. *J. Clin. Lipidol.*, 2010; 4 (2): 89–98. doi: 10.1016/j.jacl.2010.02.005
22. Yildiz G., Duman A., Aydin H. et al. Evaluation of association between atherogenic index of plasma and intima-media thickness of the carotid artery for subclinic atherosclerosis in patients on maintenance hemodialysis. *Hemodial. Int.*, 2013; 17 (3): 397–405. doi: 10.1111/hdi.12041
23. Niroumand S., Khajedaluae M., Khadem-Rezaiyan M. et al. Atherogenic Index of Plasma (AIP): A marker of cardiovascular disease. *Med. J. Islam Repub. Iran*, 2015; 29: 240.
24. Turgay Yıldırım Ö., Akşit E., Aydın F. et al. Evaluation of atherogenic index of plasma levels at hypertensive patients. *ACEM*, 2019; 4 (2): 72–75. doi: 10.25000/acem.563986

Сведения об авторах:

Евдокимова Наталья Евгеньевна, младший научный сотрудник лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, аспирантка, ORCHID ID: 0000-0003-3772-1058, e-mail: tusya_evdokimova@mail.ru

Стрюкова Евгения Витальевна, младший научный сотрудник лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, ORCHID ID: 0000-0001-5316-4664, e-mail: strukova.j@mail.ru

Маслацов Николай Анатольевич, младший научный сотрудник лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, аспирант, ORCHID ID: 0000-0002-3650-621X, e-mail: maslatsoff@mail.ru

Худякова Алена Дмитриевна, канд. мед. наук, зав. лабораторией генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, ORCHID ID: 0000-0001-7875-1566, e-mail: alene.elene@gmail.com

Волкова Марина Васильевна, младший научный сотрудник лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, ординатор, ORCHID ID: 0000-0003-1973-2618

Логвиненко Ирина Ивановна, главный научный сотрудник лаборатории профилактической медицины, д-р мед. наук, проф., зам. руководителя по лечебной работе, ORCHID ID: 0000-0003-1348-0253, e-mail: 111157@mail.ru

Information about the authors:

Natalia E. Evdokimova, junior researcher, laboratory of genetic and environmental determinants of the human life cycle, ORCHID ID: 0000-0003-3772-1058, e-mail: tusya_evdokimova@mail.ru

Evgeniia V. Striukova, junior researcher, laboratory of genetic and environmental determinants of the human life cycle, ORCHID ID: 0000-0001-5316-4664, e-mail: strukova.j@mail.ru

Nikolay A. Maslatsov, junior researcher, laboratory of genetic and environmental determinants of the human life cycle, ORCHID ID: 0000-0002-3650-621X, e-mail: maslatsoff@mail.ru

Alyona D. Khudyakova, PhD, Head of laboratory of genetic and environmental determinants of the human life cycle, ORCHID ID: 0000-0001-7875-1566, e-mail: alene.elene@gmail.com

Marina V. Volkova, junior researcher, laboratory of genetic and environmental determinants of the human life cycle, ORCHID ID: 0000-0003-1973-2618

Irina I. Logvinenko, doctor of medical sciences, professor, chief researcher, laboratory of preventive medicine, ORCHID ID: 0000-0003-1348-0253, e-mail: 111157@mail.ru

Статья поступила 04.08.2021

Принята к печати 23.09.2021

Received 04.08.2021

Accepted 23.09.2021



DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-4-28-34

Микрофлора крови пациентов при атеросклеротическом поражении сосудов и микрофлора атеросклеротических бляшек сонных артерий

Д.М. Шарифуллина¹, О.К. Поздеев², Р.М. Васильева¹, Р.Н. Хайруллин¹

¹ ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр»
420101, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Карбышева, 12А

² Казанская государственная медицинская академия
420012, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Муштары, 11

Цель исследования – оценить частоту обнаружения микрофлоры в крови пациентов, имеющих атеросклеротическое поражение сосудов, и пациентов среднего возраста без клинических проявлений атеросклероза, а также сравнить характер микрофлоры, выделенной из крови, и спектр микроорганизмов, выделенных из атеросклеротических бляшек (АБ) пациентов с атеросклерозом сонных артерий. **Материал и методы.** Исследованы гемокультуры 118 мужчин и 33 женщин, имеющих атеросклеротическое поражение сосудов (средний возраст 55,6 года), а также 10 образцов крови 3 мужчин и 7 женщин, организованных в контрольную группу (средний возраст 37 лет). Исследуемые образцы культивировали 6 месяцев. Посевы тканей АБ сонных артерий 11 женщин и 24 мужчин основной группы (средний возраст 58,0 года) инкубировали 2 месяца. **Результаты.** Гемокультуры *Propionibacterium acnes* обнаружены у 9,9 % лиц основной и контрольной групп. В крови *Staphylococcus epidermidis* и *Stenotrophomonas maltophilia* обнаружены в 0,7 % образцов. Культуры *P. acnes* и *Staphylococcus* spp. получены из АБ в 34,3 и 45,7 % случаев соответственно, в том числе оба микроорганизма – в 8,6 % образцов. **Заключение.** В крови как больных атеросклерозом лиц, так и пациентов с еще не установленным диагнозом атеросклероза одинаково часто обнаруживаются культуры *P. acnes*. Данное исследование подтвердило присутствие одноименных микроорганизмов в крови и атеросклеротических бляшках. В 5,7 % (2 из 35) случаев одновременно удалось извлечь культуру *P. acnes* из двух локусов (атеросклеротическая ткань и кровь) у конкретных индивидов. Более детальное изучение этиологической значимости микробного фактора в формировании АБ требует проведения дальнейших исследований.

Ключевые слова: атеросклероз, микрофлора, *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus*, *Stenotrophomonas maltophilia*.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Шарифуллина Д.М., e-mail: dilmag57@mail.ru

Для цитирования: Шарифуллина Д.М., Поздеев О.К., Васильева Р.М., Хайруллин Р.Н. Микрофлора крови пациентов при атеросклеротическом поражении сосудов и микрофлора атеросклеротических бляшек сонных артерий. *Атеросклероз*, 2021; 17 (4): 28–34. doi: 10.52727/2078-256X-2021-17-4-28-34

Blood microflora of patients with atherosclerotic vascular lesions and microflora of atherosclerotic plaques of carotid arteries

D.M. Sharifullina¹, O.K. Pozdeev², R.M. Vasileva¹, R.N. Khayrullin¹

¹ Interregional Clinic and Diagnostic Center
420101, Russia, Republic of Tatarstan, Kazan, Karbyshev str., 12A

² Kazan State Medical Academy
420012, Russia, Republic of Tatarstan, Kazan, Mushtari str., 11

Aim of the study was to assess the frequency of microflora detection in the blood of patients with atherosclerotic vascular lesions and middle-aged patients without clinical symptoms of atherosclerosis. Compare the nature of microflora isolated from blood and the range of microorganisms isolated from

atherosclerotic plaques (AP) of patients with carotid arteries atherosclerosis. **Material and methods.** The hemocultures of 118 men and 33 women with atherosclerosis (mean age 55.6 years) as well as 10 blood samples of 3 men and 7 women formed into a control group (mean age 37 years) were examined. Test samples were cultivated for 6 months. Tissue platings of carotid arteries AP in 11 women and 24 men of the main group (mean age 58.0) were incubated for 2 months. Methods based on Student's t-test and Mann-Whitney U-test were used for statistical analysis of the obtained results. **Results.** *Propionibacterium acnes* hemocultures were detected in 9.9 % of patients from the main and control groups. In blood *Staphylococcus epidermidis* and *Stenotrophomonas maltophilia* were detected in 0.7 % of samples. *P. acnes* and *Staphylococcus* spp. cultures were obtained from AP in 34.3 and 45.7 %, including both microorganisms in 8.6 % of samples. **Conclusions.** *P. acnes* cultures are found equally frequently in the blood of atherosclerotic patients and patients not yet diagnosed with atherosclerosis. This study confirmed the presence of the same-name microorganisms in blood and atherosclerotic plaques. In 5.7 % (2 of 35) it was possible to extract simultaneously a *P. acnes* culture from two loci (atherosclerotic tissue and blood) in specific individuals. Further detailed research is required to study the etiological significance of the microbial factor in the atherosclerotic plaque formation.

Keywords: atherosclerosis, microflora, *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus*, *S. maltophilia*.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence: Sharifullina D.M., e-mail: dilmag57@mail.ru

Citation: Sharifullina D.M., Pozdееv O.K., Vasileva R.M., Khayrullin R.N. Blood microflora of patients with atherosclerotic vascular lesions and microflora of atherosclerotic plaques of carotid arteries. *Atherosclerosis*, 2021; 17 (4): 28–34. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2021-17-4-28-34

Введение

Клинические проявления атеросклероза представляют собой наиболее частую причину смерти и являются одним из важнейших источников заболеваемости, инвалидности и госпитализации [1]. Для России эта проблема также весьма значима, так как абсолютные цифры смертности от осложнений атеросклероза (инфаркт миокарда или инсульт ЦНС) в России значительно выше (85–90 %), чем в странах Западной Европы, США и Японии. В частности, ежегодно в РФ почти у 300 тыс. человек возникает инфаркт миокарда, причем у 20 % из них он заканчивается внезапной смертью. При этом если в 2013 г. диагноз «ишемическая болезнь сердца» (ИБС) был первично зарегистрирован более чем у 1,7 млн человек, то к настоящему времени число подобных больных превышает 7,8 млн человек [2, 3]. В течение последних десятилетий предметом дискуссии остается роль микробного фактора в развитии атеросклероза, основанием для чего явились многочисленные факты обнаружения в атеросклеротических бляшках (АБ) различных микроорганизмов [4–6]. Хотя хорошо документировано, что воспаление представляет собой важный фактор риска для патофизиологии сосудов, связь бактерий с атеросклерозом четко не установлена, в значительной степени из-за неспособности изолировать живые бактерии из атероматозной ткани.

Несмотря на растущие доказательства того, что атеросклероз является хроническим заболе-

ванием, вызванным и усугубляемым инфекционными агентами, существует ограниченность экспериментальных данных относительно фактической ассоциации патогенов с воспалением сосудов [7]. Доказательства наличия бактерий на пораженном участке (постулат Коха) необходимы для определения причинно-следственной связи и разработки соответствующей диагностики и лечения [7]. Можно полагать, что микроорганизмы проникают в очаги изменений в сосудистой стенке и в последующем колонизируют АБ через кровь. С целью проверки этого предположения нами предпринято изучение микробной обсемененности периферической крови пациентов с атеросклеротическим поражением артерий и бактериологическое исследование образцов АБ сонных артерий. Цель исследования – оценить частоту обнаружения микрофлоры в крови пациентов, имеющих атеросклеротическое поражение сосудов, и пациентов среднего возраста без клинических проявлений атеросклероза, а также сравнить характер микрофлоры, выделенной из крови, и спектр микроорганизмов, выделенных из АБ пациентов с атеросклерозом сонных артерий

Материал и методы

Бактериологические исследования 151 образца крови пациентов с атеросклерозом сосудов и госпитализированных в ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр» (г. Казань, Россия) выполнены на базе бакте-

риологической лаборатории, расположенной в данном медицинском центре. В основную группу вошли пациенты с установленным диагнозом атеросклероза сосудов (брахицефальных, коронарных артерий, аорты, артерий нижних конечностей), подтвержденного данными лабораторных и инструментальных исследований (содержание липидов сыворотки крови, УЗИ сосудов, коронарография). Материал был отобран у 118 мужчин и 33 женщин в возрасте 31–70 лет (средний возраст 55,6 года).

Контрольная группа состояла из 10 пациентов хирургического отделения без клинических проявлений атеросклероза и патологий сердечно-сосудистой системы (основание – сбор анамнестических данных из истории болезни): 3 мужчин, из них 2 с аденомой (надпочечников, щитовидной железы), один с панкреатитом, и 7 женщин с желчнокаменной болезнью в возрасте 31–40 лет (средний возраст 37 лет). Все участники исследования подписывали информированное согласие, протокол его проведения одобрен локальным этическим комитетом ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», протокол № 46 от 03.07.2013. Все обследуемые имели нормальную температуру тела накануне и в день обследования, а также не принимали антибактериальные препараты. Образцы крови отбирали до оперативного вмешательства. Характеристика пациентов основной группы представлена в табл. 1.

Образцы крови отбирали перед операцией в асептических условиях в объеме 8 мл во флаконы для анаэробного выращивания гемокультур Vactec (Becton Dickinson, США) и помещали в автоматический бактериологический анализатор Vactec 9050 (Becton Dickinson, США) на 5–7 суток. В последующем флаконы продолжали инкубировать в течение 6 месяцев при 35 °С в термальном помещении. Высевы из флаконов на кровяной агар (КА) и агар Шедлера (BioRad, Франция) с 5 % дефибрированной кровью барана проводили на 7-, 14-, 28-е сутки культивирования и далее не реже одного раза в месяц. В аэробных условиях чашки инкубировали 2–4 дня при 35 °С, в анаэробных – 48 часов. При наличии роста на плотных средах идентификацию аэробных и анаэробных культур проводили с помощью наборов МИКРО-ЛА-тест, СТАФтест и АНАЭРОтест (Lachema, Чехия).

Образцы АБ сонных артерий были отобраны у 35 пациентов основной группы (11 женщин и 24 мужчины) в возрасте 31–70 лет (средний возраст 58,0 лет), перенесших каротидную эндартэктомию. Образцы забирали в асептических условиях в операционных ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр» (Казань,

Таблица 1
Некоторые характеристики пациентов с атеросклерозом

Table 1
Some characteristics of patients with atherosclerosis

Показатель	Значение
Пациенты, <i>n</i>	151
Возраст, лет	55,6 ± 4,04
Мужчины/женщины, <i>n</i>	118/33
Индекс массы тела, кг/м ²	23,14 ± 3,43
Курение, <i>n</i> (%)	86 (57,0)
Ишемическая болезнь сердца, <i>n</i> (%)	86 (57,0)
Диабет, <i>n</i> (%)	22 (14,6)
Гипертония, <i>n</i> (%)	98 (64,9)
Инфаркт миокарда, <i>n</i> (%)	60 (39,7)
Инсульт, <i>n</i> (%)	27 (17,9)
Прием статинов, <i>n</i> (%)	17 (11,3)
Антиагрегантная терапия, <i>n</i> (%)	85 (56,3)
Атеросклероз брахицефальных артерий, <i>n</i> (%)	114 (75,5)
Атеросклероз коронарных артерий, <i>n</i> (%)	51 (33,8)
Атеросклероз артерий нижних конечностей, <i>n</i> (%)	67 (44,4)
Атеросклероз аорты, <i>n</i> (%)	31 (20,5)
Генерализованный атеросклероз, <i>n</i> (%)	43 (28,5)

Россия). Фрагмент АБ размером 2–3 см погружали в стерильную пробирку с жидкой тиогликолевой средой (Himedia, Индия) и немедленно доставляли в лабораторию, где помещали в термостат при 35 °С. Посевы просматривали ежедневно в течение 60 суток. При появлении в пробирках видимых признаков роста проводили высев на твердую питательную среду – основу кровяного агара (Pronadisa, Испания) с добавлением 5 % дефибрированной крови барана (КА) – и агар Шедлера (Pronadisa, Испания) с 5 % дефибрированной крови барана. Посевы культивировали 48 часов при 35 °С в аэробных и анаэробных условиях соответственно. При наличии роста на плотных средах проводили идентификацию аэробных и анаэробных культур, как указано выше.

Непрерывные переменные представлены в виде среднего арифметического значения и ошибки среднего арифметического ($M \pm m$), номинальные данные – в виде относительных частот объектов исследования (*n*, %). Для оценки различий количественных данных использовали критерий Стьюдента, для номинальных данных – точный критерий Фишера. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (*p*) принимали равным 0,05.

Результаты

В основной группе выявили рост микроорганизмов в 17 образцах ($11,3 \pm 2,6$ %) пациентов основной группы, тогда как в контрольной группе он был отмечен в одной гемокультуре ($10,0 \pm 9,5$ %) у пациента мужского пола (табл. 2, 3); результаты выявления микрофлоры у больных основной группы в зависимости от пола и возраста представлены в табл. 3 и 4. Статистический анализ межгрупповых различий по показателю обнаружения культур *P. acnes* в группах «Основная» и «Контрольная», а также выборки групп пациентов «Женщины» и «Мужчины» показал, что при уровне статистической значимости 95 % данные группы не различаются ($p > 0,05$).

У трех пациентов основной группы монокультуры *S. epidermidis*, *S. maltophilia* и *P. acnes* обнаружены в первые 5 дней инкубации флаконов, при субкультивировании на плотных средах получен сплошной рост колоний. Более длительное культивирование флаконов с кровью остальных больных обнаруживало культуры *P. acnes* на 3-, 6-, 9-, 11- и 24-й неделях наблюдения. По два изолята *P. acnes* выделено на 4-, 7-, 14-й неделях и три – на 8-й неделе инкубации. В четырех флаконах рост *P. acnes* наблюдали через один месяц, в шести – на 2-й месяц, в двух флаконах – на 3-й и 4-й месяцы и в одном – через 6 месяцев после начала культивирования. Все культуры сроком наблюдения более одной недели росли на плотных средах в виде единичных колоний. В контрольной группе

Таблица 2

Спектр микроорганизмов крови пациентов основной и контрольной групп

Table 2

The range of microorganisms in the blood of patients in the main and control groups

Вид микроорганизма	Основная группа, $n = 151$	Контрольная группа, $n = 10$
<i>Propionibacterium acnes</i>	15 ($9,9 \pm 2,4$ %)	1 ($10,0 \pm 9,5$ %)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 ($0,7 \pm 0,7$ %)	0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 ($0,7 \pm 0,7$ %)	0

Таблица 3

Спектр микроорганизмов крови пациентов различного пола основной группы

Table 3

The range of microorganisms in the blood of patients of different sexes of the main group

Вид микроорганизма	Мужчины, $n = 118$	Женщины, $n = 33$
<i>P. acnes</i>	14 ($11,9 \pm 3,0$ %)	1 ($3,0 \pm 3,0$ %)
<i>S. epidermidis</i>	1 ($0,8 \pm 0,8$ %)	0
<i>S. maltophilia</i>	1 ($0,8 \pm 0,8$ %)	0

Таблица 4

Частота обнаружения микроорганизмов в гемокультурах больных атеросклерозом в зависимости от возраста (n/%)

Table 4

Frequency of microorganisms detection in hemocultures of atherosclerosis patients depending on age (n/%)

Возрастная группа	Количество проб	Число положительных находок, n (%)			
		Всего	<i>P. acnes</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. maltophilia</i>
31–40 лет	7	1 ($14,3 \pm 13,2$)	1 ($14,3 \pm 13,2$)	–	–
41–50 лет	44	3 ($6,8 \pm 3,8$)	3 ($6,8 \pm 3,8$)	–	–
51–60 лет	49	10 ($20,4 \pm 5,8$)	8 ($16,3 \pm 5,3$)	1 ($2,0 \pm 2,0$)	1 ($2,0 \pm 2,0$)
61–70 лет	51	3 ($5,9 \pm 3,3$)	3 ($5,9 \pm 3,3$)	–	–
Итого	151	17 ($11,3 \pm 2,6$)	15 ($9,9 \pm 2,4$)	1 ($0,7 \pm 0,7$)	1 ($0,7 \pm 0,7$)

Характер микрофлоры, выявленной в АБ пациентов с атеросклерозом сонных артерий

Table 5

Results of microflora detection in atherosclerotic plaques of patients with carotid artery atherosclerosis

Возрастная группа	Количество проб	Число положительных находок	Вид микроорганизмов		
			<i>P. acnes</i>	<i>S. epidermidis</i>	Ассоциации
31–40 лет	0	–	–	–	–
41–50 лет	4	4 (100)	3 (75,0 ± 21,7)	2 (50 +/- 25,0)	1 (25 ± 21,7)
51–60 лет	14	10 (71,4 ± 12,1)	4 (28,6 ± 12,1)	7 (50,0 +/- 13,4)	1 (7,1 ± 6,9)
61–70 лет	15	11 (73,3 ± 11,4)	5 (33,3 ± 12,2)	7 (46,7 +/- 12,9)	1 (6,7 ± 6,4)
Итого	33	25(71,4 ± 7,6)	12 (34,3 ± 8,0)	16 (45,7 +/- 8,4)	3 (8,6 ± 4,7)

рост единичных колоний *P. acnes* в гемокультуре был установлен на 9-й день инкубации.

Исследования АБ, полученных от 35 пациентов, выявили наличие *P. acnes* у 12 человек, в том числе у двух больных возрастной группы 51–60 лет культуры бактерий были изолированы как из бляшки, так и крови. Присутствие видов *Staphylococcus* установлено в 16 образцах АБ, ассоциации двух микроорганизмов – в трех образцах. Характер микрофлоры, выделенной из АБ пациентов с атеросклерозом сонных артерий, представлен в табл. 5.

Обсуждение

Можно полагать, что факт существования потенциально жизнеспособных микроорганизмов в крови здоровых людей может иметь значение в патогенезе атеросклероза, например, в качестве пускового фактора формирования бляшек [8–10]. В исследованных нами образцах крови пациентов основной группы обнаружены изоляты бактерий *P. acnes* (9,9 %), *S. epidermidis* (0,7 %) и *S. maltiphylia* (0,7 %), в контрольной группе – *P. acnes* (10 %), что согласуется с данными, полученными ранее другими авторами. В частности, С. Dagmadgaar et al. при посевах крови доноров 50-летнего возраста обнаружили жизнеспособные *P. acnes* (23 %), *S. epidermidis* (38 %), *S. caprae* (8 %), *Micrococcus luteus* (5 %) и *Acinetobacter lwoffii* (3 %) [11]. Ранее нами выделены жизнеспособные культуры *P. acnes* и виды *Staphylococcus* в АБ [12], в ходе настоящего исследования обнаружены жизнеспособные культуры в крови и АБ, в том числе *P. acnes* у двух пациентов был найден в крови и в АБ сонной артерии одномоментно. В настоящем исследовании в АБ выделены как монокультура *P. acnes*, так и ее ассоциация с коагулазонегативными стафилококками, что согласуется с данными В.В. Lanter и D.G. Davies, обнару-

жившими культивируемые формы в 9 из 10 образцов АБ [10]. При этом монокультуры были выделены из 5 АБ, а два или более видов – из 4 АБ. *P. acnes* были обнаружены в трех образцах атеросклеротических тканей сонных артерий, а коагулазонегативные стафилококки – в пяти. Таким образом, наши исследования подтвердили наличие в АБ сонных артерий жизнеспособных микроорганизмов, как в монокультурах, так и в ассоциациях. Вполне возможно, что этот факт будет иметь значение в разработке новых стратегий лечения атеросклероза.

В то же время мы установили, что микрофлора крови часто находится в «спящем» состоянии и необходимо длительное культивирование для начала их роста. Наши результаты коррелируют с данными G.J. Domingue и J.U. Schlegel, которые отметили, что в гемокультурах, инкубируемых в течение длительного времени (>3 месяцев), прорастают бактерии, идентичные ревертантам L-форм бактерий [13].

В настоящее время по-прежнему расценивают как контаминацию обнаружение в посевах крови таких обитателей кожи, как *S. epidermidis* и *P. acnes* [14]. Однако показано, что спонтанная бактериемия, обусловленная *S. epidermidis*, является наиболее важной причиной ложноположительных посевов крови у 1,7 % здоровых взрослых [15], а также 6,8 % доноров [16]. При выделении коагулазонегативных стафилококков из посевов крови только в 10–26,4 % всех случаев бактериемии признают истинными [17, 18], остальные расценивают как артефакты. *P. acnes* обнаруживаются приблизительно в 3 % культур крови и практически всегда считаются контаминацией [19]. Наши результаты наводят на мысль, что случаи так называемых загрязненных культур крови коагулазонегативными стафилококками и *P. acnes* могут быть следствием наличия не выявленных атеросклеротических изменений. Оба этих микроорганизма являются

комменсалами, но также способны образовывать биопленки, вызывать широкий спектр заболеваний у человека, в том числе поражения сердечно-сосудистой системы [20]. Недавнее исследование показало не только присутствие биопленок *P. acnes* на поверхности бляшки, но и внедрение бактерий на всю толщину ткани вплоть до адвентиции [10].

Заключение

В крови как больных атеросклерозом, так и лиц с еще не установленным диагнозом атеросклероза одинаково часто обнаруживаются культуры *P. acnes*. Данное исследование подтвердило присутствие одноименных микроорганизмов в крови и в АБ. В 5,7 % случаев (2 из 35) одномоментно удалось извлечь культуру *P. acnes* из двух локусов (атеросклеротическая ткань и кровь) у конкретных индивидов. Более детальное изучение этиологической значимости микробного фактора в формировании атеросклеротических бляшек требует проведения дальнейших исследований.

Литература

- Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A., Bittencourt M.S., Callaway C.W., Carson A.P., Chamberlain A.M., Chang A.R., Cheng S., Das S.R., Dellling F.N., Djousse L., Elkind M.S.V., Ferguson J.F., Fornage M., Jordan L.C., Khan S.S., Kissela B.M., Knutson K.L., Kwan T.W., Lackland D.T., Lewis T.T., Lichtman J.H., Longenecker C.T., Loop M.S., Lutsey P.L., Martin S.S., Matsushita K., Moran A.E., Mussolino M.E., O'Flaherty M., Pandey A., Perak A.M., Rosamond W.D., Roth G.A., Sampson U.K.A., Satou G.M., Schroeder E.B., Shah S.H., Spartano N.L., Stokes A., Tirschwell D.L., Tsao C.W., Turakhia M.P., VanWagner L.B., Wilkins J.T., Wong S.S., Virani S.S. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2019; 139 (10): e56-e528. doi: 10.1161/CIR.0000000000000659
- Morbidity of the population by main classes of diseases in 2000–2013. Federal State Statistics Service. Electronic resource. http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare (In Russ.) Заболеваемость населения по основным классам болезней в 2000–2013 гг. Федеральная служба государственной статистики. Электронный ресурс. http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare
- Healthcare in Russia. Statistical book. Moscow: Rosstat, 2019. P. 170. ISBN 978-5-89476-470-2 (In Russ.) Здравоохранение в России. Статистический сборник. М.: Росстат, 2019. С. 170. ISBN 978-5-89476-470-2
- Campbell L.A., Rosenfeld M.E. Infection and atherosclerosis development. *Arch. Med. Res.*, 2015; 46: 339–350. doi: 10.1016/j.arcmed.2015.05.006
- Budzyński J., Wiśniewska J., Ciecierski M., Kędzia A. Association between bacterial infection and peripheral vascular disease: a review. *Int. J. Angiol.*, 2016; 25 (1): 3–13. doi: 10.1055/s-0035-1547385
- Joshi C., Bapat R., Anderson W., Dawson D., Hijazi K., Cherukara G. Detection of periodontal microorganisms in coronary atheromatous plaque specimens of myocardial infarction patients: A systematic review and meta-analysis. *Trends Cardiovasc. Med.*, 2019; 31 (1): 69–82. doi: 10.1016/j.tcm.2019.12.005
- Kozarov E. Bacterial invasion of vascular cell types: vascular infectology and atherogenesis. *Future Cardiol.*, 2012; 8 (1): 123–138. doi: 10.2217/fca.11.75
- Sato J., Kanazawa A., Ikeda F., Yoshihara T., Goto H., Abe H., Komiya K., Kawaguchi M., Shimizu T., Ogihara T., Tamura Y., Sakurai Y., Yamamoto R., Mita T., Fujitani Y., Fukuda H., Nomoto K., Takahashi T., Asahara T., Hirose T., Nagata S., Yamashiro Y., Watada H. Gut dysbiosis and detection of «live gut bacteria» in blood of Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2014; 37 (8): 2343–2350. doi: 10.2337/dc13-2817
- Amar J., Serino M., Lange C., Chabo C., Iacovoni J., Mondot S., Lepage P., Klopp C., Mariette J., Bouchez O., Perez L., Courtney M., Marre M., Klopp P., Lantieri O., Doré J., Charles M., Balkau B., Burcelin R.; D.E.S.I.R. Study Group. Involvement of tissue bacteria in the onset of diabetes in humans: evidence for a concept. *Diabetologia*, 2011; 54 (12): 3055–3061. doi: 10.1007/s00125-011-2329-8
- Lanter B.B., Davies D.G. Propionibacterium acnes recovered from atherosclerotic human carotid arteries undergoes biofilm dispersion and releases lipolytic and proteolytic enzymes in response to norepinephrine challenge *in vitro*. *Infect. Immun.*, 2015; 83 (10): 3960–3971. doi: 10.1128/IAI.00510-15
- Damgaard C., Magnussen K., Enevold C., Nilsson M., Tolker-Nielsen T., Holmstrup P., Nielsen C.H. Wiable bacteria associated with red blood cells and plasma in freshly drawn blood donations. *PLoS One*, 2015; 10 (3): e0120826. doi: 10.1371/journal.pone.0120826
- Sharifullina D.M., Vasil'eva R.M., Yakovleva T.I., Nikolaeva E.G., Pozdееv O.K., Lozhkin A.P., Khayrullin R.N. Microbial flora of atherosclerotic plaques. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*, 2015; 96 (6): 979–982. doi: 10.17750/KMJ2015-979. (In Russ.) Шарифуллина Д.М., Васильева Р.М., Яковлева Т.И., Николаева Е.Г., Поздеев О.К., Ложкин А.П., Хайруллин Р.Н. Микробный пейзаж биоплатов атеросклеротических бляшек. *Казанский медицинский журнал*, 2015; 96 (6): 979–982. doi: 10.17750/KMJ2015-979
- Domingue G.J., Schlegel J.U. Novel bacterial structures in human blood: cultural isolation. *Infect. Immun.*, 1977; 15 (2): 621–627. doi: 10.1128/iai.15.2.621-627.1977
- Ombelet S., Barbé B., Affolabi D., Ronat J.-B., Lompo P., Lunguya O., Jacobs J., Hardy L. Best practices of blood cultures in low- and middle-income countries. *Front. Med. (Lausanne)*, 2019; 6: 131. doi: 10.3389/fmed.2019.00131

15. Zierdt C.H. Evidence for transient Staphylococcus epidermidis bacteremia in patients and healthy humans. *J. Clin. Microbiol.*, 1983; 17 (4): 628–630. doi: 10.1128/jcm.17.4.628-630.1983
16. Shahar E., Wohl-Gottesman B.S., Shenkman L. Contamination of blood cultures during venepuncture: fact or myth? *Postgrad. Med. J.*, 1990; 66 (782): 1053–1058. doi: 10.1136/pgmj.66.782.1053
17. Herwaldt L.A., Geiss M., Kao C., Pfaller M.A. The positive predictive value of isolating coagulase-negative staphylococci from blood cultures. *Clin. Infect. Dis.*, 1996; 22 (1): 14–20. doi: 10.1093/clinids/22.1.14
18. Souvenir D., Anderson D.E.Jr., Palpant S., Mroch H., Askin S., Anderson J., Claridge J., Eiland J., Malone C., Garrison M.W., Watson P., Campbell D.M. Blood cultures positive for coagulase-negative staphylococci: antisepsis, pseudobacteremia, and therapy of patients. *J. Clin. Microbiol.*, 1998; 36 (7): 1923–1926. doi: 10.1128/JCM.36.7.1923-1926.1998
19. Weinstein M.P., Towns M.L., Quartey S.M., Mirrett S., Reimer L.G., Parmigiani G., Reller L.B. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin. Infect. Dis.*, 1997; 24 (4): 584–602. doi: 10.1093/clind/24.4.584
20. Guío L., Sarriá C., de las Cuevas C., Gamallo C., Duarte J. Chronic prosthetic valve endocarditis due to Propionibacterium acnes: an unexpected cause of prosthetic valve dysfunction. *Rev. Esp. Cardiol.*, 2009; 62 (2): 167–177. doi: 10.1016/s1885-5857(09)71535-x

Сведения об авторах:

Диляра Магсумовна Шарифуллина, зав. бактериологической лабораторией, врач-бактериолог, бактериологическая лаборатория, e-mail: dilmag57@mail.ru

Оскар Кимович Поздеев, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой микробиологии, e-mail: pozdeevoskar@rambler.ru

Рита Мирзариповна Васильева, врач-бактериолог высшей квалификационной категории, бактериологическая лаборатория, e-mail: vritam@mail.ru

Рустем Наилевич Хайруллин, д-р мед. наук, заслуженный врач РТ, чл.-корр. АН Республики Татарстан, генеральный директор ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», e-mail: icdc@icdc.ru

Information about the authors:

Diliara M. Sharifullina, head of bacteriological laboratory, bacteriologist, bacteriological laboratory, e-mail: dilmag57@mail.ru

Oskar K. Pozdeev, doctor of medical science, professor, head of microbiology department, e-mail: pozdeevoskar@rambler.ru

Rita M. Vasileva, bacteriologist of the highest qualification grade, bacteriological laboratory, e-mail: vritam@mail.ru

Rustem N. Khayrullin, doctor of medical sciences, honored physician of the Republic of Tatarstan, corresponding member of the Academy of Sciences of the Republic of Tatarstan, Director General of Interregional Clinic and Diagnostic Center, e-mail: icdc@icdc.ru

Статья поступила 12.08.2021

Принята к печати 17.09.2021

Received 12.08.2021

Accepted 17.09.2021



DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-4-35-42

Ассоциации полиморфизмов некоторых генов с избыточным весом в популяционной выборке молодого населения Новосибирска

Д.В. Денисова, А.А. Гуражева, В.Н. Максимов

*Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»
630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

Цель исследования – изучить ассоциации полиморфизмов некоторых генов с избыточным весом и некоторыми антропометрическими и биохимическими показателями в популяционной выборке молодого населения Новосибирска. **Материал и методы.** Исследование проведено на выборке лиц 25–35 лет, проживающих в г. Новосибирске, отобранных методом случайных чисел ($n = 319$). В ходе обследования заполнялся опросник, проводились антропометрические измерения, забор крови с последующим биохимическим и молекулярно-генетическим исследованием. **Результаты.** Отношение шансов (ОШ) обнаружить носителя генотипа AA rs9939609 гена *FTO* в группе с повышенным индексом массы тела (ИМТ) по сравнению с группой с нормальным ИМТ в 2,1 раза выше (95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 1,2–3,8, $p = 0,019$ в модели AA vs AT + TT). В тесте Краскела – Уоллиса в общей группе обнаружены различия у носителей разных генотипов rs9939609 гена *FTO* по толщине кожной складки в средней трети правого плеча ($p = 0,0008$) и под правой лопаткой ($p = 0,026$). У носителей генотипа AA эти показатели оказались заметно выше по сравнению с носителями генотипов AT и TT. У женщин обнаружены различия по содержанию холестерина липопротеинов высокой плотности ($p = 0,032$; наименьший уровень при генотипе AA) и холестерина липопротеинов низкой плотности ($p = 0,027$; наибольшее значение при генотипе AA). Кроме того, у носительниц генотипа TT rs7903146 гена *TCF7L2* диастолическое артериальное давление оказалось меньше, чем у женщин с генотипами CT и CC ($p = 0,027$). Вероятность обнаружить мужчину-носителя генотипов CT или TT полиморфизма rs7903146 гена *TCF7L2* в группе с ожирением составляет 0,313 (95 % ДИ 0,102–0,955; $p = 0,036$ в модели CC vs CT + TT) по сравнению с группой с избыточной массой тела ($25 \leq \text{ИМТ} < 30 \text{ кг/м}^2$). ОШ обнаружить носительство аллеля C rs10811661 гена *CDKN2AB* в группе с ожирением в 2,2 раза выше (95 % ДИ 1,1–4,5; $p = 0,035$), чем у лиц с избыточной массой тела. **Заключение.** Ассоциация избыточного веса в популяционной выборке молодого населения Новосибирска подтверждена с rs9939609 гена *FTO*, rs7903146 гена *TCF7L2*, rs10811661 гена *CDKN2AB*. Не найдена ассоциация rs2237892 гена *KCNQ1* и rs1111875 гена *HHEX* с избыточным весом. Обнаружены ассоциации изучаемых полиморфизмов с некоторыми антропометрическими и биохимическими показателями. **Финансирование.** Работа выполнена по Государственному заданию по бюджетной теме НИР № АААА-А17-117112850280-2 и при финансовой поддержке гранта РФФИ № 19-013-00800 «Многолетняя динамика избыточной массы тела среди молодых россиян: оценка вклада генетических, поведенческих и социально-экономических факторов в рост распространенности ожирения в России».

Ключевые слова: популяция, ожирение, ИМТ, *FTO*, rs9939609, *TCF7L2*, rs7903146, *CDKN2AB*, rs10811661, *KCNQ1*, rs2237892, *HHEX*, rs1111875.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Денисова Д.В., e-mail: denisovadiana@gmail.com

Для цитирования: Денисова Д.В., Гуражева А.А., Максимов В.Н. Ассоциации полиморфизмов некоторых генов с избыточным весом в популяционной выборке молодого населения Новосибирска. *Атеросклероз*, 2021; 17 (4): 35–42. doi: 10.52727/2078-256X-2021-17-4-35-42

Associations of polymorphisms of some genes with excessive weight in a population sample of young citizens of Novosibirsk

D.V. Denisova, A.A. Gurazheva, V.N. Maximov

Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
630089, Russia, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1

Aim of the study was to investigate the associations of polymorphisms of some genes with overweight and some anthropometric and biochemical indicators in a population sample of the young population of Novosibirsk. **Material and methods.** The study was carried out on a sample of young people aged 25–35 years, residents of Novosibirsk, selected by the method of random numbers ($n = 319$). During the survey, a questionnaire was filled out, anthropometric measurements, blood sampling, followed by biochemical and molecular genetic studies were carried out. **Results.** The odds ratio (OR) to detect a carrier of the AA rs9939609 genotype of the *FTO* gene in the group with an increased body mass index (BMI) compared to the group with a normal BMI is 2.1 times higher (95% confidence interval (95 % CI) 1.2– 3.8; $p = 0.019$ in the AA vs AT+TT model). In the Kruskal – Wallis test in the general group, differences were found in carriers of different rs9939609 genotypes of the *FTO* gene in the thickness of the skin fold in the middle third of the right shoulder ($p = 0.0008$) and under the right shoulder blade ($p = 0.026$). In carriers of the AA genotype, these indicators were noticeably higher compared to carriers of the AT and TT genotypes. Differences in high density lipoprotein cholesterol were found in women ($p = 0.032$; the lowest level in the AA genotype) and low density lipoprotein cholesterol ($p = 0.027$; the highest value in the AA genotype). In addition, female carriers of the TT rs7903146 genotype of the *TCF7L2* gene had lower diastolic blood pressure than carriers of the CT and CC genotypes ($p = 0.027$). The probability of detecting a male carrier of the CT or TT genotypes of the *TCF7L2* gene polymorphism rs7903146 in the obese group is 0.313 (95 % CI 0.102–0.955; $p = 0.036$ in the CC vs CT+TT model) compared with the group with excess BMI ($25 \leq \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$). The probability of detecting the allele with rs10811661 of the *CDKN2AB* gene in the obese group is 2.2 times higher (95 % CI 1.1–4.5; $p = 0.035$) compared with the group with an excess BMI. **Conclusion.** The association of overweight in the population sample of the young population of Novosibirsk was confirmed with rs9939609 of the *FTO* gene, rs7903146 of the *TCF7L2* gene, rs10811661 of the *CDKN2AB* gene. The association of rs2237892 of the *KCNQ1* gene and rs1111875 of the *HHEX* gene with overweight was not found. Associations of the studied SNPs with some anthropometric and biochemical indicators were found. **Additional information.** The work was carried out within the framework of the budget theme according to the State Task AAAAA-A17-117112850280-2 and with the financial support of the RFBR grant 19-013-00800 «Long-term dynamics of overweight among young Russians: assessment of the contribution of genetic, behavioral and socio-economic factors to the increase in the prevalence of obesity in Russia».

Keywords: population, obesity, BMI, *FTO*, rs9939609, *TCF7L2*, rs7903146, *CDKN2AB*, rs10811661, *KCNQ1*, rs2237892, *HEX*, rs1111875.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence: Denisova D.V., e-mail: denisovadiana@gmail.com

Citation: Denisova D.V., Gurazheva A.A., Maximov V.N. Associations of polymorphisms of some genes with excessive weight in a population sample of young citizens of Novosibirsk. *Atherosclerosis*, 2021; 17 (4): 35–42. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2021-17-4-35-42

Введение

Ожирение входит в число ведущих факторов риска не только сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС, мозгового инсульта, гипертонической болезни), но и таких хронических болезней, как сахарный диабет, рак, желчнокаменная болезнь. Число молодых людей с ожирением за последние 20 лет значительно увеличилось.

Генетическая предрасположенность является важным фактором риска ожирения. В он-лайн

каталоге генов и генетических заболеваний человека OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) по ключевому слову «obesity» находится 717 рефератов [1]. Поиски генов и их полиморфизмов, ассоциированных с ожирением, как мультифакториальным заболеванием, до сих пор продолжаются. В настоящее время в базе Phenopedia зарегистрирован 2091 ген, проверенный на ассоциацию с ожирением [2]. Проведено несколько десятков полногеномных ассоциативных исследований (GWAS). Инфор-

мации накоплено уже много, как и по другим мультифакториальным болезням, но перехода количества в качество пока не произошло, не случилось прорыва в понимании их этиопатогенеза, который бы привел к разработке алгоритмов ведения больных, совмещающих в себе представления доказательной медицины с персонализированным подходом. Наиболее изученным является ген *FTO* (fat mass and obesity-associated). В последние годы активно изучается роль полиморфизма генов *TCF7L2*, *KCNQ1*, *HHEX*, *CDKN2A/B*, также связанных с предрасположенностью к ожирению. Но результаты исследований существенно отличаются в разных этнических, половых, возрастных группах, а также в группах, сформированных по разным критериям включения и исключения. Исследования, выполненные на основе популяционных выборок, представляют особый интерес. Вклад наследственности в формирование большинства фенотипов выше у молодых, чем у пожилых людей. Эти представления и стали отправной точкой в проведении настоящего анализа.

Материал и методы

Исследование проведено на выборке лиц в возрасте 25–35 лет на базе НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФГБНУ «ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН», протокол исследования одобрен его этическим комитетом. Для построения выборки взрослого молодого населения использована база данных Территориального фонда обязательного медицинского страхования г. Новосибирска, откуда с помощью генератора случайных чисел отобрано 1000 человек обоего пола в возрасте 25–35 лет. Обследовано 697 человек, из них 45 % мужчины. Все участники исследования подписали информированное согласие на обследование и обработку персональных данных. В ходе обследования заполнялся структурированный стандартный опросник, с помощью которого получены сведения об уровне образования (среднее, среднее специальное, высшее), семейном положении (женат, замужем, внебрачное партнерство, холост, разведен), занятости (работает, не работает), физической активности, времени, проведенном у экрана телевизора и монитора, семейном анамнезе.

Выполнены антропометрические измерения. Рост определяли с помощью вертикального ростомера в положении стоя без обуви с точностью до 0,5 см. Для измерения массы тела использовали выверенные рычажные медицинские весы, вес регистрировали с точностью до 100 г. Для анализа распространенности избыточного

веса рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$. Избыточную массу тела определяли при значениях $25 \text{ кг/м}^2 \leq \text{ИМТ} < 30 \text{ кг/м}^2$, ожирение – при $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$. Измеряли окружность талии (ОТ) и окружность бедер (ОБ), рассчитывали отношение ОТ к росту (ОТ/рост) (за отрезную точку принимали значение, равное 0,5) и ОТ/ОБ. Абдоминальное ожирение оценивали по критериям международной диабетической федерации (JIS 2009), где отрезная точка ОТ для женщин равна 80 см, для мужчин – 94 см, а также по индексу ОТ/ОБ (ОТ/ОБ > 0,9 для мужчин и >1,0 для женщин). Определение уровня общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности, триглицеридов проведено энзиматическим методом с использованием коммерческих стандартных наборов Thermo Fisher Scientific (США) на автоматическом биохимическом анализаторе KoneLab 30i (Thermo Fisher Scientific).

Проводилось типирование генов *FTO* (rs9939609), *TCF7L2* (rs7903146), *CDKN2A/B* (rs10811661), *KCNQ1* (rs2237892), *HHEX* (rs1111875) в подвыборке молодых взрослых с избыточной массой тела (168 человек) и в группе контроля (157 человек). Однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) генов тестировали с помощью ПЦР в реальном времени в соответствии с протоколом фирмы производителя (зонды TaqMan, Thermo Fisher Scientific) на приборе StepOnePlus (Thermo Fisher Scientific).

При статистической обработке результатов данные проверяли на нормальность распределения методом Колмогорова – Смирнова. Для каждой переменной оценивали среднее значение (M), стандартное отклонение (SD), медиану (Me) и межквартильный размах [25 %; 75 %]. Различия количественных данных оценивали с помощью критерия Манна – Уитни, номинальных данных – с использованием критерия χ^2 , средние уровни антропометрических показателей у носителей разных генотипов сравнивали с помощью теста Краскела – Уоллиса. Для изучения связей между переменными использовали процедуры однофакторной и многофакторной логистической регрессии. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты

Распределение частот генотипов в общей группе всех пяти исследованных полиморфизмов находится в равновесии Харди – Вайнберга. На начальном этапе анализа с помощью таблиц сопряженности оценили различия по частотам ге-

Частоты генотипов ОНП в группах с нормальным и повышенным ИМТ

Frequencies of SNP genotypes in groups with normal and increased BMI

ОНП	Генотип	ИМТ < 25 кг/м ²		ИМТ ≥ 25 кг/м ²		p
		n	%	n	%	
<i>FTO</i> rs9939609	AA	19	12,6	38	22,9	0,058
	AT	70	46,4	68	41,0	
	TT	62	41,1	60	36,1	
<i>TCF7L2</i> rs7903146	CC	86	56,2	99	59,6	0,407
	CT	54	35,3	59	35,5	
	TT	13	8,5	8	4,8	
<i>CDKN2AB</i> rs10811661	CC	2	1,3	2	1,2	0,735
	CT	30	19,7	39	23,4	
	TT	120	78,9	126	75,4	
<i>KCNQ1</i> rs2237892	CC	130	86,1	134	81,7	0,359
	CT	21	13,9	30	18,3	
	TT	0	0	0	0	
<i>HHEX</i> rs1111875	CC	49	33,1	59	36,9	0,717
	CT	78	52,7	77	48,1	
	TT	21	14,2	24	15,0	

нотипов 5 ОНП между группами с нормальным (до 25 кг/м²) и с повышенным ИМТ (≥25 кг/м²) (таблица). Достоверных различий не получено. Однако вероятность обнаружить носителя генотипа AA rs9939609 гена *FTO* у лиц с повышенным ИМТ по сравнению с группой с нормальным ИМТ в 2,1 раза выше (95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 1,2–3,8, $p = 0,019$ в модели AA vs AT + TT).

При разделении по полу различия по частотам генотипов rs9939609 гена *FTO* имеются у женщин ($p = 0,044$). Вероятность обнаружить носительницу генотипа AA rs9939609 гена *FTO* в группе с повышенным ИМТ по сравнению с группой с нормальным ИМТ в 3,0 раза выше (95 % ДИ 1,2–7,2, $p = 0,015$ в модели AA vs AT + TT). Различия остаются достоверными у женщин, а отношение шансов (ОШ) становится еще выше при логистическом регрессионном анализе с добавлением в модель возраста (ОШ 3,01, 95 % ДИ 1,15–7,86).

В тесте Краскела – Уоллиса в общей группе достоверные различия у носителей разных генотипов rs9939609 гена *FTO* оказались по толщине кожной складки в средней трети правого плеча ($p = 0,0008$) и под правой лопаткой ($p = 0,026$): у носителей генотипа AA эти показатели оказались заметно выше, чем у носителей генотипов AT и TT. При этом при разделении по полу обнаружены статистически значимые различия по толщине кожной складки в средней трети правого плеча ($p = 0,042$; наибольшая при генотипе AA) у мужчин, и по содержанию ХС

ЛПВП ($p = 0,32$; наименьший уровень при генотипе AA) и ХС ЛПНП ($p = 0,027$; наибольшее значение при генотипе AA) – у женщин. У женщин-носительниц генотипа TT rs7903146 гена *TCF7L2* диастолическое артериальное давление оказалось меньше, чем у носительниц генотипов CT и CC ($p = 0,027$).

На следующем этапе анализа мы разделили общую группу по ИМТ на три подгруппы: 1) норма – ИМТ до 25 кг/м², 2) избыточная масса тела – $25 \leq \text{ИМТ} < 30$ кг/м², 3) ожирение – ИМТ ≥ 30 кг/м². Частоты генотипов rs10811661 гена *CDKN2AB* при анализе по таблицам сопряженности достоверно отличались между этими тремя группами у мужчин ($p = 0,037$). При сравнении групп с избыточным ИМТ и ожирением по частотам генотипов rs10811661 различия достоверны в группе мужчин ($p = 0,017$) и в группе без деления по полу ($p = 0,028$). ОШ наличия носительства аллеля С в группе с ожирением в 2,2 раза больше (95 % ДИ 1,1–4,5; $p = 0,035$) по сравнению с группой с избыточной массой тела.

Кроме того, в группе мужчин с ожирением достоверно чаще встречается гомозиготный генотип AA полиморфизма rs9939609 гена *FTO*. Вероятность обнаружить мужчину-носителя генотипа AA полиморфизма rs9939609 гена *FTO* в группе с ИМТ ≥ 30 кг/м² по сравнению с группой с ИМТ < 30 кг/м² в 3,1 раза выше (95 % ДИ 1,1–8,6; $p = 0,026$ в модели AA vs AT + TT). При анализе без деления по полу достоверность различий сохраняется при сравнении

группы с ожирением и группы с нормальным ИМТ ($p = 0,019$). Генотип АА чаще встречается в группе с ожирением (ОШ = 2,9, 95 % ДИ 1,3–6,1; $p = 0,005$), чем у лиц с нормальным ИМТ. При сравнении групп с нормальным и повышенным ИМТ генотип АА чаще встречался у женщин с повышенным ИМТ, чем в группе женщин с нормальным ИМТ (ОШ = 3,1, 95 % ДИ 1,2–8,1; $p = 0,021$).

У мужчин с ожирением достоверно реже встречается носительство аллеля Т полиморфизма rs7903146 гена *TCF7L2* по сравнению с группой с избыточным ИМТ. Вероятность обнаружить мужчину-носителя генотипов СТ или ТТ полиморфизма rs7903146 гена *TCF7L2* в группе с ожирением составляет 0,313 (95 % ДИ 0,102–0,955; $p = 0,036$ в модели СС vs СТ + ТТ), чем среди лиц с избыточной массой тела. Сравнение групп мужчин с нормальным ИМТ и с ожирением дает аналогичные результаты – реже встречается носительство аллеля Т в группе с ожирением ($p = 0,040$).

ОНП rs1111875: различий частот генотипов и аллелей между группами с разным ИМТ не обнаружено. В общей группе в тесте Манна – Уитни достоверно отличается уровень систолического АД между носителями генотипов rs1111875. В подгруппе женщин с нормальным ИМТ статистически значимо различается уровень ХС ЛПВП у носительниц генотипов rs1111875, в подгруппе мужчин с повышенным ИМТ – диастолическое АД ($p = 0,045$).

Обсуждение

Ген *FTO* ассоциируется с разными формами ожирения у людей. С момента его открытия в 2007 г. роль *FTO* в регулировании массы тела и предрасположенности к ожирению подтверждена рядом независимых исследований в разных популяциях, а также большими полногеномными ассоциативными исследованиями. Экспрессируется ген *FTO* во многих тканях человека, особенно высокие уровни экспрессии обнаружены в головном мозге, печени и островках поджелудочной железы [3]. Согласно результатам недавних исследований, ген *FTO* показывает ассоциацию с метаболическим синдромом как у детей, так и у взрослых [4]. По данным нашего исследования, в общей группе наблюдается связь с ИМТ, ОТ, ОБ, толщиной кожной складки в средней трети правого плеча и под правой лопаткой, у женщин – с содержанием ХС ЛПВП (в наименьшей степени – при генотипе АА) и ХС ЛПНП (наибольшее значение – при генотипе АА). Но ассоциации гена *FTO* этим не ограничиваются. Аллель А, по

данным литературы, связан не только с увеличением ИМТ, но и с повышенным потреблением энергии, с регуляцией аппетита через снижение чувства сытости и даже с уменьшением объема мозга у пожилых [5]. Кроме того, есть данные о значительном взаимодействии между *FTO*, депрессией и ИМТ: депрессия увеличивает влияние *FTO* на ИМТ [6].

Ген *TCF7L2*, расположенный на 10-й хромосоме, кодирует транскрипционный фактор, который является составной частью сигнального пути Wnt, участвующего в регуляции механизмов роста, развития и функционирования различных клеток, в том числе β -клеток поджелудочной железы [7]. Это один из главных генов, вносящих заметный вклад в развитие сахарного диабета 2 типа (СД2) [8–10]. Также показана связь этого ОНП с некоторыми факторами риска инфаркта миокарда (артериальное давление, липиды крови, секреция инсулина) [11–14]. Наши данные по ассоциации rs7903146 с уровнем триглицеридов ($p = 0,030$ у мужчин с избыточным ИМТ), с уровнем диастолического АД ($p = 0,038$ у женщин с избыточным ИМТ) совпадают с данными других авторов [13]. У мужчин с ожирением реже встречается носительство аллеля Т полиморфизма rs7903146 гена *TCF7L2* по сравнению с группой как с избыточным, так и с нормальным ИМТ, что также согласуется со сведениями, представленными в литературе [15].

Ген *CDKN2A/B*, расположенный на 9-й хромосоме, кодирует ингибитор циклин-зависимой киназы 2 А/В типа, участвующий в регуляции клеточного цикла, пролиферации и дифференцировке клеток. ОНП rs10811661 по результатам большого количества работ связан с СД2 [11, 12, 16]. Относительно заболеваний сердечно-сосудистой системы данные противоречивы: так, на китайской популяции в большом когортном исследовании (3164 человека) показана связь rs10811661 с ИБС ($p = 0,002$, аллель Т) [17], в то же время в более ранних исследованиях на больших выборках в Исландии и Италии такая связь не выявлена [18, 19]. В нашем исследовании при сравнении групп с избыточной массой тела и ожирением по частотам генотипов rs10811661 различия достоверны в группе мужчин и в группе без разделения по полу; вероятность обнаружить носительство аллеля С у лиц с ожирением в 2,2 раза выше, чем в группе с избыточным ИМТ. В исследовании, выполненном в Китае в 2020 г., показали связь этого ОНП с ожирением, ИМТ, окружностью талии [20]. В нашей подгруппе женщин с повышенным ИМТ также выявлена ассоциация rs10811661 с ОТ.

Ген *KCNQ1* расположен на 11-й хромосоме, кодирует белок, который играет ключевую роль в реполяризации сердечного потенциала действия, а также в транспорте воды и соли в эпителиальных тканях. Белок *KCNQ1* состоит из 676 аминокислот, он имеет пористую структуру, что обеспечивает его высокую селективность по отношению к калию. Продукт гена *KCNQ1* экспрессируется в сердце, внутренней полости уха, сосудистой оболочке предстательной железы, почках, тонкой кишке и лейкоцитах периферической крови, составляет 404 пары нуклеотидов и содержит 17 экзонов. Также ген *KCNQ1* экспрессируется в островках Лангерганса и участвует в регуляции секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы. Установлена связь полиморфизма rs2237892, расположенного в 15-м интроне гена *KCNQ1* (замена цитозина на тимин), с повышенным риском развития СД2 [21, 22]. В Пекинском исследовании детского и подросткового метаболического синдрома, учитывающего избыточный вес, обнаружено, что ассоциации ОНП гена *KCNQ1* с метаболически здоровым ожирением могут быть опосредованы механизмами, отличными от секреции инсулина [23]. Установлено, что систолическое АД ($p = 0,015$), гипертоническая болезнь ($p = 0,037$) ассоциированы с генотипом СС [12]. Метаанализ, объединяющий результаты нескольких исследований, проведенных в Китае, Японии, Сингапуре, Южной Корее, Тайване, на Филиппинах и в США для определения новых локусов ИМТ и подтверждений ранее установленных ассоциаций с ИМТ, показал связь rs2237892 гена *KCNQ1* с СД2 в обеих азиатских и европейских популяциях, а также с уровнем инсулина натощак, секрецией инсулина и ИМТ. Выявлено, что корректировка ИМТ в моделях логистической регрессии усиливает, а не ослабляет ассоциацию rs2237892 с СД2 [24]. В нашем исследовании при сравнении групп с нормальным и повышенным ИМТ получена ассоциация rs2237892 с ОТ и систолическим АД у женщин с повышенным ИМТ. Различий частот генотипов и аллелей между группами с разным ИМТ не обнаружено.

ОНП rs1111875 расположен на 10-й хромосоме, ближайший ген *HHEX*. В ряде исследований показана его связь с СД2 [25, 26], хотя ассоциации с высвобождением инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой обнаружить не удалось, так же как и с антропометрическими данными (вес, рост, ИМТ, жировые отложения, ОТ и ОБ) [27]. В нашем исследовании найдена ассоциация этого ОНП с систолическим и диастолическим АД и содержанием ХС ЛПВП в

отдельных подгруппах. Различий частот генотипов и аллелей между группами с разным ИМТ не обнаружено.

Заключение

В популяционной выборке молодого населения Новосибирска подтверждена ассоциация избыточного веса с rs9939609 гена *FTO*, rs7903146 гена *TCF7L2*, rs10811661 гена *CDKN2AB*. Не найдена ассоциация rs2237892 гена *KCNQ1* и rs1111875 гена *HHEX* с избыточным весом. Обнаружены ассоциации изучаемых ОНП с некоторыми антропометрическими и биохимическими показателями.

Литература

1. <http://omim.org/>
2. <http://phgkb.cdc.gov/PHGKB/startPagePhenoPedia.action>
3. Frayling T.M., Timpson N.J., Weedon M.N. et al. A common variant in the *FTO* gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*, 2007; 316 (5826): 889–394. doi: 10.1126/science.1141634
4. Nagrani R., Foraita R., Gianfagna F. et al. Common genetic variation in obesity, lipid transfer genes and risk of Metabolic Syndrome: Results from IDEFICS/I.Family study and meta-analysis. *Sci Rep.*, 2020; 10 (1): 7189. doi: 10.1038/s41598-020-64031-2
5. Ho A.J., Stein J.L., Hua X. et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. A commonly carried allele of the obesity-related *FTO* gene is associated with reduced brain volume in the healthy elderly. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2010 May 4; 107 (18): 8404–8409. doi: 10.1073/pnas.0910878107. Epub 2010 Apr 19. PMID: 20404173; PMCID: PMC2889537
6. Rivera M., Locke A.E., Corre T. et al. Interaction between the *FTO* gene, body mass index and depression: meta-analysis of 13701 individuals. *Br. J. Psychiatry*, 2017; 211 (2): 70–76. doi: 10.1192/bjp.bp.116.183475. Epub 2017 Jun 22. Erratum in: *Br. J. Psychiatry*, 2017 Dec; 211 (6): 401. PMID: 28642257; PMCID: PMC5537566
7. Jin T., Liu L. The Wnt signaling pathway effector *TCF7L2* and type 2 diabetes mellitus. *Mol. Endocrinol.*, 2008; 22 (11): 2383–2392.
8. Palmer N.D., Hester J.M., An S.S. et al. Resequencing and analysis of variation in the *TCF7L2* gene in African Americans suggests that SNP rs7903146 is the causal diabetes susceptibility variant. *Diabetes*, 2011; 60 (2): 662–668.
9. Cruz M., Valladares-Salgado A., Garcia-Mena J. et al. Candidate gene association study conditioning on individual ancestry in patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome from Mexico City. *Diabetes Metab Res. Rev.*, 2010; 26 (4): 261–270.
10. Wang J., Kuusisto J., Vanttinen M. et al. Variants of transcription factor 7-like 2 (*TCF7L2*) gene predict conversion to type 2 diabetes in the Finnish Diabetes Prevention Study and are associated with impaired

- glucose regulation and impaired insulin secretion. *Diabetologia*, 2007; 50 (6): 1192–1200.
11. Delgado-Lista J., Perez-Martinez P., Garcia-Rios A. et al. Pleiotropic effects of *TCF7L2* gene variants and its modulation in the metabolic syndrome: from the LIPGENE study. *Atherosclerosis*, 2011; 214 (1): 110–116.
 12. Han X., Luo Y., Ren Q. et al. Implication of genetic variants near *SLC30A8*, *HHEX*, *CDKAL1*, *CDKN2A/B*, *IGF2BP2*, *FTO*, *TCF2*, *KCNQ1*, and *WFS1* in type 2 diabetes in a Chinese population. *BMC Med. Genet.*, 2010; 28 (11): 81.
 13. Melzer D., Murray A., Hurst A.J. et al. Effects of the diabetes linked *TCF7L2* polymorphism in a representative older population. *BMC Med.*, 2006; 20 (4): 34.
 14. Орлов П.С., Куликов И.В., Устинов С.Н. и др. Ассоциативный анализ некоторых однонуклеотидных полиморфных маркеров сахарного диабета второго типа с инфарктом миокарда // Бюл. СО РАМН, 2011; 5: 19–24.
 15. Lukacs K., Hosszufalusi N., Dinya E. et al. The type 2 diabetes-associated variant in *TCF7L2* is associated with latent autoimmune diabetes in adult Europeans and the gene effect is modified by obesity: a meta-analysis and an individual study. *Diabetologia*, 2012; 55 (3): 689–693. doi: 10.1007/s00125-011-2378-z. Epub 2011 Nov 23. PMID: 22109281
 16. Kang E.S., Kim M.S., Kim C.H. et al. Association of common type 2 diabetes risk gene variants and posttransplantation diabetes mellitus in renal allograft recipients in Korea. *Transplantation*, 2009 Sep 15; 88 (5): 693–698.
 17. Cheng X., Shi L., Nie S. et al. The same chromosome 9p21.3 locus is associated with type 2 diabetes and coronary artery disease in a Chinese Han population. *Diabetes*, 2011; 60 (2): 680–684.
 18. Helgadottir A., Thorleifsson G., Magnusson K.P. et al. The same sequence variant on 9p21 associates with myocardial infarction, abdominal aortic aneurysm and intracranial aneurysm. *Nat. Genet.*, 2008; 40 (2): 217–224. Epub 2008 Jan 6.
 19. Gori F., Specchia C., Pietri S. et al. Common genetic variants on chromosome 9p21 are associated with myocardial infarction and type 2 diabetes in an Italian population. *BMC Med. Genet.*, 2010; 19 (11): 60.
 20. Liu J., Wang L., Qian Y. et al. Analysis of the interaction effect of 48 SNPs and obesity on type 2 diabetes in Chinese Hans. *BMJ Open Diabetes Res. Care*, 2020; 8 (2): e001638. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001638. PMID: 33203726; PMCID: PMC7674088
 21. Орлов П.С., Иваношук Д.Е., Михайлова С.В. и др. Исследование ассоциаций новых генетических маркеров сахарного диабета второго типа на Западно-Сибирской популяции европеоидов. *Сибирский научный медицинский журнал*, 2015; 35 (2): 74–79.
 22. Li Y.Y., Wang X.M., Lu X.Z. *KCNQ1* rs2237892 C→T gene polymorphism and type 2 diabetes mellitus in the Asian population: a meta-analysis of 15,736 patients. *J. Cell Mol. Med.*, 2014; 18 (2): 274–282. doi: 10.1111/jcmm.12185. Epub 2013 Dec 24. PMID: 24373634; PMCID: PMC3930414
 23. Li L., Yin J., Cheng H. et al. Identification of genetic and environmental factors predicting metabolically healthy obesity in children: data from the BCAMS study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2016; 101 (4): 1816–1825. doi: 10.1210/jc.2015-3760. Epub 2016 Feb 25. PMID: 26913634
 24. Wen W., Zheng W., Okada Y. et al. Meta-analysis of genome-wide association studies in East Asian-ancestry populations identifies four new loci for body mass index. *Hum. Mol. Genet.*, 2014; Oct 15; 23 (20): 5492–5504. doi: 10.1093/hmg/ddu248. Epub 2014 May 26. PMID: 24861553; PMCID: PMC4168820
 25. Li C., Shen K., Yang M. et al. Association between single nucleotide polymorphisms in *CDKAL1* and *HHEX* and type 2 Diabetes in Chinese Population. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.*, 2021; 13: 5113–5123. doi: 10.2147/DMSO.S288587
 26. Liju S., Chidambaram M., Mohan V., Radha V. Impact of type 2 diabetes variants identified through genome-wide association studies in early-onset type 2 diabetes from South Indian population. *Genomics Inform.*, 2020; 18 (3): e27. doi: 10.5808/GI.2020.18.3.e27. Epub 2020 Sep 9. PMID: 33017871; PMCID: PMC7560451
 27. Staiger H., Stancáková A., Zilinskaite J., Vänttinen M., Hansen T., Marini M.A., Hammarstedt A., Jansson P.A., Sesti G., Smith U., Pedersen O., Laakso M., Stefan N., Fritsche A., Häring H.U. A candidate type 2 diabetes polymorphism near the *HHEX* locus affects acute glucose-stimulated insulin release in European populations: results from the EUGENE2 study. *Diabetes*, 2008; 57 (2): 514–517. doi: 10.2337/db07-1254. Epub 2007 Nov 26. PMID: 18039816

Сведения об авторах:

Диана Вахтанговна Денисова, д-р мед. наук, главный научный сотрудник лаборатории профилактической медицины, e-mail: denisovadiana@gmail.com

Анна Александровна Гуражева, младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0003-1547-624X, e-mail: annapalnal@mail.ru

Владимир Николаевич Максимов, д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-7165-4496, e-mail: medik11@mail.ru

Information about the authors:

Diana V. Denisova, doctor of medical sciences, chief researcher of the laboratory of preventive medicine, e-mail: denisovadiana@gmail.com

Anna A. Gurazheva, junior researcher, laboratory of molecular genetic research of therapeutic diseases, ORCID: 0000-0003-1547-624X, e-mail: annapalnal@mail.ru

Vladimir N. Maximov, doctor of medical sciences, professor, head. laboratory of molecular genetic research, ORCID: 0000-0002-7165-4496, e-mail: medik11@mail.ru

Статья поступила 10.11.2021

Принята к печати 17.12.2021

Received 10.11.2021

Accepted 17.12.2021



DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-4-43-47

Показатели липидного профиля у лиц молодого возраста с GCK-MODY и HNF1A-MODY

А.К. Овсянникова¹, И.А. Беляева², Р.Б. Галенок³, О.Д. Рымар¹

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»

630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

² ГБУЗ НО «Новосибирская клиническая районная больница № 1»

630559, Россия, г. Новосибирская область, пос. Кольцово, 21

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

630091, Россия, г. Новосибирск, Красный просп., 52

Несмотря на то что у большинства пациентов молодого возраста с гипергликемией диагностируется диабет 1 (СД1) и 2 (СД2) типа, до 10 % всех случаев заболевания приходится на MODY-диабет. Самые распространенные типы MODY – GCK-MODY и HNF1A-MODY, поэтому изучение их клинических и лабораторных характеристик, в том числе показателей липидного спектра, имеет большую клиническую значимость. Цель исследовательской работы – изучить значения показателей липидного спектра у пациентов с диагностированным GCK-MODY и HNF1A-MODY в возрасте от 18 до 45 лет. У 56 человек в возрасте от 18 до 45 лет с диагностированным молекулярно-генетическим исследованием GCK-MODY и HNF1A-MODY, сопоставимых по полу, возрасту и индексу массы тела, изучались показатели липидного профиля. Статистически значимые различия не выявлены ни по одному показателю, однако у лиц с HNF1A-MODY снижение содержания ХС ЛПВП определяется достоверно чаще, чем при GCK-MODY. Таким образом, группа лиц с MODY различается по уровню показателей липидного профиля в зависимости от типа MODY. **Финансирование.** Работа выполнена по Государственному заданию в рамках бюджетной темы № 121090800101-7.

Ключевые слова: MODY, сахарный диабет, пациенты молодого возраста, показатели липидного профиля, дислипидемия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Ovsyannikova A.K., e-mail: aknikolaeva@bk.ru

Для цитирования: Овсянникова А.К., Беляева И.А., Галенок Р.Б., Рымар О.Д. Показатели липидного профиля у лиц молодого возраста с GCK-MODY и HNF1A-MODY. *Атеросклероз*, 2021; 17 (4): 43–47. doi: 10.52727/2078-256X-2021-17-4-43-47

Lipid profile indices in young people with GCK-MODY and HNF1A-MODY

A.K. Ovsyannikova¹, I.A. Belyaeva², R.B. Galenok³, O.D. Ryamar¹

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
630089, Russia, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1

² Novosibirsk Clinical District Hospital N 1
630559, Russia, Novosibirsk Region, Koltsovo village, 21

³ Novosibirsk State Medical University
630091, Russia, Novosibirsk, Krasny av., 52

Despite the fact that most young patients with hyperglycemia are diagnosed with type 1 (T1DM) and type 2 (T2DM) diabetes, up to 10 % of all cases of the disease are MODY diabetes. The most common types of MODY are GCK-MODY and HNF1A-MODY, therefore the investigation of

their clinical and laboratory characteristics, including lipid spectrum indicators is of high clinical significance. The aim of this research work was to study the values of lipid spectrum indicators in patients diagnosed with GCK-MODY and HNF1A-MODY at the age from 18 to 45 years. Lipid profile parameters were investigated in 56 patients aged 18 to 45 years with diagnosed GCK-MODY and HNF1A-MODY by molecular genetic tests, matched by sex, age and body mass index (BMI). No statistically significant differences were found for any of the indicators, however, in patients with HNF1A-MODY, the decrease in HDL-C is determined significantly more often than in GCK-MODY. Thus, the group of persons with MODY differs in the level of lipid profile indices depending on the type of MODY. **Financing.** The work was done in the State Assignment of the budget theme № 121090800101-7.

Keywords: MODY, diabetes mellitus, young patients, lipid profile indices, dyslipidemia.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence: Ovsyannikova A.K., e-mail: aknikolaeva@bk.ru

Citation: Ovsyannikova A.K., Belyaeva I.A., Galenok R.B., Rymar O.D. Lipid profile indices in young people with GCK-MODY and HNF1A-MODY. *Atherosclerosis*, 2021; 17 (4): 43–47. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2021-17-4-43-47

Несмотря на то, что у большинства пациентов с сахарным диабетом (СД) диагностируется диабет 1 (СД1) и 2 (СД2) типа, до 10 % всех случаев заболевания имеют моногенную природу [1]. Сахарный диабет типа MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young, «диабет взрослого типа у молодых») – гетерогенная аутосомно-доминантно наследуемая группа заболеваний, обусловленная мутациями генов, приводящими к дисфункции β -клеток поджелудочной железы [2]. К настоящему времени известно 14 форм MODY, самыми частыми подтипами являются MODY-2 (GCK-MODY) и MODY-3 (HNF1A-MODY), на которые приходится 90% выявленных случаев [3]. Описаны особенности дебюта, лабораторные и генетические характеристики MODY-диабета в российской популяции [4]. Однако данных о наличии липидных нарушений у лиц с данной нозологией в Российской Федерации недостаточно [5].

Цель исследования – изучить значения показателей липидного спектра у пациентов в возрасте от 18 до 45 лет с диагностированным GCK-MODY и HNF1A-MODY.

Материал и методы

Дизайн и методы исследования, а также образец информированного согласия на участие в нем были рассмотрены и одобрены этическим комитетом НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФГБНУ «ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН» (протокол № 2 от 11.02.2014). Группе пробандов (122 человека), у которых возраст дебюта СД был от 18 до 45 лет, отсутствовали антитела к β -клеткам поджелудочной железы, глутаматдекарбоксилазе, тирозинфосфатазе, определялся нормальный или незначительно сниженный уровень С-пептида,

отсутствовали кетоацидоз и абсолютная потребность в экзогенном инсулине, проведено высокопроизводительное секвенирование генов, ассоциированных с развитием MODY1-14. MODY-GCK подтвержден у 13 пробандов, HNF1A-MODY – у 9. После верификации патогенных мутаций, ассоциированных с GCK-MODY и HNF1A-MODY, у пробандов, у родственников первой и второй степени родства, доступных для исследования, были выполнены диагностический поиск гипергликемии и исследование генов MODY, в которых обнаружены мутации. Также молекулярно-генетическое исследование сделано другим родственникам при наличии СД в анамнезе. Всего обследовано 72 родственника пробандов с MODY, у 34 верифицированы идентичные мутации. Таким образом, GCK-MODY и HNF1A-MODY выявлены у 56 человек: у 22 пробандов и 34 их родственников.

Всем пациентам с GCK-MODY и HNF1A-MODY выполнены клинический осмотр (сбор жалоб, анамнеза, объективное обследование (измерение индекса массы тела (ИМТ), артериального давления)) и лабораторные исследования, для которых кровь забирали из локтевой вены вакутейнером в положении сидя после 12-часового голодания. Содержание гликозилированного гемоглобина измеряли на приборе NycocardREADERII методом боратного аффинного анализа, концентрацию С-пептида – методом иммуноферментного анализа тест-набором Monobind Inc. (США).

Оценивали липидный профиль: измеряли содержание общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) энзиматическими методами с использованием стандартных реактивов (Bioson, ФРГ). Уровень холестерина липо-

протеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда при концентрации ТГ, не превышающей 4,5 ммоль/л: $ХС\ ЛПНП = ОХС - (ХС\ ЛПВП + (ТГ/5))\ мг/дл$. Целевые значения: $ОХС < 4,5\ ммоль/л$, $ТГ < 1,7\ ммоль/л$, $ХС\ ЛПНП < 2,5\ ммоль/л$, $ХС\ ЛПВП > 1,0\ ммоль/л$ для лиц мужского пола, $> 1,3\ ммоль/л$ для женщин [6, 7]. В российских алгоритмах специализированной помощи пациентам с сахарным диабетом [7] целевые значения концентрации липидов представлены только для ХС ЛПНП, нами выбраны показатели, характерные для среднего риска, так как продолжительность заболевания была менее 10 лет у лиц молодого возраста без других факторов риска.

При проведении статистической обработки результатов исследования характер распределения количественных признаков определялся методом Колмогорова – Смирнова. Поскольку нормальное распределение данных отсутствовало, вычислялись медианы (Me) с указанием межквартильного размаха (Ме [Q1; Q3]), независимые выборки сравнивались с использованием теста Манна – Уитни. Для определения сопряженности дихотомических переменных использовался χ^2 по критериям Пирсона или Фишера. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимался равный 0,05.

Результаты

В группу лиц с дебютом GCK-MODY от 18 до 45 лет вошли 36 человек (24 женщины (66,7 %) и 12 мужчин (33,3 %), $p = 0,08$), в группу лиц с дебютом HNF1A-MODY – 20 человек (16 женщин (80,0 %) и 4 мужчины (20,0 %), $p = 0,002$). Возраст пациентов с GCK-MODY и HNF1A-MODY при выявлении гипергликемии составил 32,0 [24,2; 38,8] и 32,0 [23,5; 41,8] года ($p = 0,81$), на момент осмотра – 36,0 [30,0; 45,7] и 39,5 [36,2; 45,7] года ($p = 0,39$) соответственно; продолжительность СД равнялась 1,0 [0,0; 8,0] и 4,0 [1,2; 14,2] года ($p = 0,08$) соответственно. Группы больных GCK-MODY и HNF1A-MODY сопоставимы по полу, возрасту и продолжительности СД.

У лиц с GCK-MODY ИМТ составлял 23,4 [21,6; 24,5] кг/м², у пациентов с HNF1A-MODY – 23,5 [22,0; 24,4] кг/м² ($p = 0,85$). У 80,6 % обследованных с GCK-MODY определялся ИМТ менее 25,0 кг/м², у 13,8 % – от 25,0 до 29,9 кг/м² и у 5,6 % – более 30,0 кг/м². При HNF1A-MODY таких больных было соответственно 90,0, 5,0 и 5,0 % ($p = 0,73$). Таким

Показатели липидного спектра у пациентов с GCK-MODY и HNF1A-MODY

Lipid spectrum values in patients with GCK-MODY and HNF1A-MODY

Содержание липида, ммоль/л	GCK-MODY, n = 36	HNF1A-MODY, n = 20	p
ОХС	4,5 [4,3; 5,1]	4,3 [4,0; 5,7]	0,49
ТГ	1,0 [1,2; 1,5]	1,4 [1,2; 1,6]	0,06
ХС ЛПНП	2,0 [1,7; 2,9]	2,6 [1,9; 3,0]	0,29
ХС ЛПВП	1,3 [1,0; 1,4]	1,3 [1,0; 1,3]	0,65

образом, у большинства лиц молодого возраста с MODY определялся нормальный ИМТ. Статистически значимые различия по уровню липидов между пациентами с GCK-MODY и HNF1A-MODY не выявлены (таблица). Гендерных различий также не получено. На момент обследования ни один из пациентов не получал липид-снижающую терапию.

Гиперхолестеринемия выявлена у 9 (25,0 %) пациентов старше 18 лет с GCK-MODY и у 9 (45,0 %) – с HNF1A-MODY ($p = 0,10$); повышение содержания ХС ЛПНП отмечалось у 7 (19,4 %) и 3 (15,0 %) человек ($p = 0,49$); гипертриглицеридемия – у 2 (5,6 %) и 1 (5,0 %) ($p = 0,71$) соответственно. Снижение концентрации ХС ЛПВП у лиц с GCK-MODY не обнаружено, верифицировано у 5 (25,0 %) пациентов с HNF1A-MODY ($p < 0,05$).

При определении показателей углеводного обмена установлено, что у больных HNF1A-MODY содержание глюкозы плазмы натощак было больше, чем при GCK-MODY (7,0 [6,9; 8,3] и 6,1 [5,8; 7,0] соответственно, $p = 0,04$), также как гликированного гемоглобина (7,0 [6,6; 7,6] и 6,1 [6,0; 6,7] % ($p = 0,01$) соответственно). У 4 (11,1 %) обследованных с GCK-MODY и у 5 (25,0 %) с HNF1A-MODY ($p = 0,16$) выявлена артериальная гипертония 1–2-й степени. Среди микрососудистых осложнений у 2 (5,6 %) пациентов с GCK-MODY и у 2 (10,0 %) с HNF1A-MODY ($p = 0,16$) диагностирована диабетическая ретинопатия, непролиферативная стадия; диабетическая нефропатия стадия С2, категория А1, выявлена у 2 человек (5,6 %) с GCK-MODY и у 2 (10,0 %) ($p = 0,16$) с HNF1A-MODY. Макрососудистых осложнений не обнаружено. У 3 пациентов (8,3 %) с GCK-MODY и у 2 (10,0 %) с HNF1A-MODY ($p = 0,65$) были в анамнезе заболевания щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит), на момент осмотра у всех больных достигнут эутиреоз.

Большинство лиц с GCK-MODY для достижения нормогликемии использовали рациональ-

ное питание (20 человек, 55,5 %), при HNF1A-MODY таких людей было меньше (5 (25,0 %), $p = 0,04$), пероральные сахароснижающие препараты получали соответственно 11 (30,6 %) и 10 (50,0 %) пациентов ($p = 0,22$), инсулинотерапию – 5 (13,9 %) и 5 (25,0 %) ($p = 0,46$).

Таким образом, у лиц молодого возраста с GSK-MODY и HNF1A-MODY показатели липидного спектра были сопоставимы по медианам и по частоте гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии и повышения содержания ХС ЛПНП. Однако частота снижения уровня ХС ЛПВП была больше у лиц с HNF1A-MODY. Нужно обратить внимание, что представленные данные получены в сопоставимых по ИМТ группах, в которых более чем в 80 % случаев определялся нормальный ИМТ.

Обсуждение

Согласно полученным нами результатам, по содержанию липидов пациенты с MODY-GSK и HNF1A-MODY не различались. Однако частота снижения концентрации ХС ЛПВП была статистически значимо выше у лиц с HNF1A-MODY. В исследованиях показано, что средний уровень ОХС при GSK-MODY составляет $4,58 \pm 1,02$ ммоль/л; ХС ЛПНП – $2,52 \pm 1,02$ ммоль/л; ХС ЛПВП – $1,4 \pm 0,23$ ммоль/л; ТГ – $0,99 \pm 0,35$ ммоль/л [8]. По данным A. Wędrychowicz et al., у лиц с GSK-MODY повышение содержания ОХС выявлено в 13,5 % случаев, ХС ЛПНП – в 16,2 % [8]. У пациентов с GSK-MODY может определяться дислипидемия, но реже, чем при СД2 [9]. Мутации в гене GSK приводят к подавлению гликолиза и снижению продукции гликогена и малонил-КоА [10] – регулятора липидного метаболизма. Эти изменения сопровождаются уменьшением уровня ТГ и повышением концентрации ХС ЛПВП [11]. У лиц с GSK-MODY также определяется более низкий, чем у больных СД1, уровень ОХС и ХС ЛПНП [12]. При проведении настоящего исследования также выявлено только повышение содержания ОХС и ХС ЛПНП (в 25 и 19 % случаев соответственно), не определено уменьшение уровня ХС ЛПВП, а гипертриглицеридемия была у 6 % обследованных, что сопоставимо с данными других ученых.

У лиц с HNF1A-MODY в 45 % случаев выявлено возрастание концентрации ОХС и в 25 % – снижение уровня ХС ЛПВП, повышение содержания ТГ и ХС ЛПНП определено у 5 и 15 % соответственно. При дефекте в гене HNF1A наблюдается увеличение синтеза желчных кислот, что влияет на уровень ОХС,

ХС ЛПВП и ХС ЛПНП [13]. Недавние исследования показали, что ген HNF1A регулирует функцию PCSK9 через miR-122, что также приводит к снижению концентрации ХС ЛПНП и ХС ЛПВП [14]. По сравнению с СД2 при HNF1A-MODY уровень ХС ЛПНП и ТГ меньше [15, 16]. Таким образом, при дислипидемии у лиц с HNF1A-MODY наблюдается снижение содержания ХС ЛПВП, что также показано и в нашем исследовании.

Выводы

1. Среди нарушений липидного профиля у лиц молодого возраста с GSK-MODY и HNF1A-MODY превалирует гиперхолестеринемия.
2. У лиц с HNF1A-MODY снижение содержания ХС ЛПВП определяется достоверно чаще, чем при GSK-MODY.

Литература

1. Rymar O.D., Ovsjannikova A.K., Mustafina S.V., Maksimov V.N., Kulikov I.V., Voevoda M.I. The role of MODY-diabetes in the structure of the incidence of diabetes mellitus among young patients. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*, 2011; 26 (4-2): 45–49. (In Russ.) Рymar O.D., Ovsjannikova A.K., Mustafina S.V., Maksimov V.N., Kulikov I.V., Voevoda M.I. Роль MODY-диабета в структуре заболеваемости сахарным диабетом среди пациентов молодого возраста. *Сиб. мед. журн. (Томск)*, 2011; 26 (4-2): 45–49. doi: 10.14341/DM12319
2. Zubkova N.A., Gioeva O.A., Tikhonovich Yu.V. et al. Genotype-based personalized correction of glycemic control in patients with MODY due to mutations in GSK, HNF1A and HNF4A genes. *World J. Personalized Medicine*, 2017; 1 (1): 40–48. (In Russ.) Зубкова Н.А., Гюева О.А., Тихонович Ю.В. и др. Персонализация коррекции нарушений углеводного обмена с учетом генотипа у пациентов с сахарным диабетом типа MODY, обусловленного мутациями в генах GSK, HNF1A, HNF4A. *World J. Personalized Medicine*, 2017; 1 (1): 40–48. doi: 10.14341/WJPM9298
3. Hattersley A., Bruining J., Shield J., Njolstad P., Donaghue K.C. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr. Diabetes*, 2009; 10: 33–42. doi: 10.1111/J.1399-5448.2009.00571
4. Zubkova N.A., Arbatskaya N.Yu., Petryaikina E.E. et al. Type 3 form of MODY: the clinical and molecular-genetic characteristic. Nine cases of the disease. *Problemy Endocrinologii*, 2014; 60 (1): 51–56. (In Russ.) Зубкова Н.А., Арбатская Н.Ю., Петрайкина Е.Е. и др. Сахарный диабет типа MODY3: клиническая и молекулярно-генетическая характеристика 9 случаев заболевания. *Пробл. эндокринологии*, 2014; 60 (1): 51–56. doi: 10.14341/PROBL201460151-56
5. Ovsyannikova A.K., Shakhthshneider E.V., Ivanoshchuk D.E., Voevoda M.I., Rymar O.D. GSK-MODY diabetes course in persons over 18 years of age: pro-

- spective observation. *Diabetes Mellitus*, 2021; 24 (2): 133–140. (In Russ.) Овсянникова А.К., Шахтшнейдер Е.В., Иваношук Д.Е., Воевода М.И., Рымар О.Д. Течение сахарного диабета взрослого типа у молодых лиц старше 18 лет, обусловленного мутацией гена глюкокиназы (GCK-MODY): данные проспективного наблюдения. *Сахарный диабет*, 2021; 24 (2): 133–140. doi: 10.14341/DM12319
6. Macha F., Baigent C., Catapano A.L. et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*, 2019; 290: 140–205.
 7. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*, 2021; 24 (S1): 1–222. (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Сахарный диабет*, 2021; 24 (S1): 1–222. doi: 10.14341/DM12802
 8. Wędychowicz A., Tobyr E., Wilk M. et al. Phenotype heterogeneity in glucokinase-maturity-onset diabetes of the young (GCK-MODY) patients. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.*, 2017; 9 (3): 246–252. doi: 10.4274/jcrpe.4461
 9. Schober E., Rami B., Grabert M. et al. DPV-Wiss Initiative of the German Working Group for Paediatric Diabetology and phenotypical aspects of maturity-onset diabetes of the young (MODY diabetes) in comparison with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in children and adolescents: experience from a large multicentre database. *Diabet. Med.*, 2009; 26: 466–473. doi: 10.1210/jc.2018-01696
 10. Spégel P., Ekholm E., Tuomi T. et al. Metabolite profiling reveals normal metabolic control in carriers of mutations in the glucokinase gene (MODY2). *Diabetes*, 2013; 62 (2): 653–661. doi: 10.2337/db12-0827
 11. Fendler W., Rizzo M., Borowiec M., et al. HDL cholesterol as a diagnostic tool for clinical differentiation of GCK-MODY from HNF1A-MODY and type 1 diabetes in children and young adults. *Clin. Endocrinol.*, 2011; 75 (3): 403–404. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04052.x
 12. Fu J., Wang T., Liu J. et al. Using clinical indices to distinguish MODY2 (GCK mutation) and MODY3 (HNF1A mutation) from type 1 diabetes in a young Chinese population. *Diabetes Ther.*, 2019; 10: 1381–1390. doi: 10.1007/s13300-019-0647-x
 13. Ekholm E., Nilsson R., Groop L. et al. Alterations in bile acid synthesis in carriers of hepatocyte nuclear factor 1alpha mutations. *J. Int. Med.*, 2013; 274 (3): 263–272. doi: 10.1111/joim.12082
 14. Silverman M.G., Ference B.A., Im K. et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2016; 316 (12): 1289–1297. doi: 10.1001/jama.2016.13985
 15. St-Jean M., Boudreau F., Carpentier A.C. et al. *HNF1a* defect influences post-prandial lipid regulation. *PLoS ONE*, 2017; 12 (5): e0177110. doi: 10.1371/journal.pone.0177110
 16. Huang X., Gong S., Ma Y. et al. Lower circulating miR-122 level in patients with HNF1A variant-induced diabetes compared with type 2 diabetes. *J. Diabetes Res.*, 2018; 2018: 7842064. doi: 10.1155/2018/7842064

Сведения об авторах:

Алла Константиновна Овсянникова, д-р мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, e-mail: aknikolaeva@bk.ru

Ирина Александровна Беляева, врач-эндокринолог, e-mail: irina_b95@mail.ru

Регина Борисовна Галенок, студентка 5-го курса, e-mail: rgalenok@gmail.com

Оксана Дмитриевна Рымар, д-р мед. наук, главный научный сотрудник с возложением обязанностей заведующей лабораторией клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, e-mail: orymar23@gmail.com

Information about the authors:

Alla K. Ovsyannikova, PhD, MD, senior researcher, laboratory of clinical-population and preventive research of therapeutic and endocrine diseases, e-mail: aknikolaeva@bk.ru

Irina A. Belyaeva, endocrinologist, e-mail: irina_b95@mail.ru

Regina B. Galenok, student of 5 course, e-mail: rgalenok@gmail.com

Oksana D. Ryamar, PhD, MD, senior researcher, director of laboratory of clinical-population and preventive research of therapeutic and endocrine diseases, e-mail: orymar23@gmail.com

Статья поступила 09.11.2021

Принята к печати 23.11.2021

Received 09.11.2021

Accepted 23.11.2021



DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-4-48-54

Распространенность гиперхолестеринемии у молодых людей до 45 лет с абдоминальным ожирением в Новосибирске

А.Н. Спиридонов, Д.В. Денисова, Ю.И. Рагино

*Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»
630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

Исследование посвящено изучению распространенности гиперхолестеринемии (гиперХС) и гиперхолестеринемии липопротеинов низкой плотности (гиперХС ЛПНП) на фоне абдоминального ожирения (АО) в популяции 25–44 лет г. Новосибирска. **Материал и методы.** Проведено одномоментное популяционное обследование населения 25–44 лет г. Новосибирска (Россия): 1415 человек, из них 670 мужчин (47,3 %) и 745 женщин (52,7 %, женщины беременные и в декретном отпуске не включались в исследование); оценивалось наличие АО, гиперХС и гиперХС ЛПНП. **Результаты.** У лиц с наличием АО зафиксированы более высокие средние показатели содержания общего ХС и ХСЛПНП. Распространенность у лиц с АО гиперХС и гиперХС ЛПНП оказалась соответственно в 1,3 и 1,2 раза выше, чем у лиц без АО, при этом у женщин с АО она была больше в 1,2 и 1,3 раза, чем у женщин без АО, а у мужчин с АО – в 1,4 и 1,2 раза, чем у мужчин без АО. При проведении логистического регрессионного анализа обнаружено, что в молодой популяции до 45 лет АО статистически достоверно ассоциируется с наличием атерогенных гиперхолестеринемий у лиц обоего пола. У мужчин отмечена достоверная связь АО как с гиперХС, так и с гиперХС ЛПНП, у женщин – только с гиперХС ЛПНП. **Заключение.** При популяционном исследовании лиц молодого возраста (25–44 года) выявлены ассоциации атерогенных гиперХС с АО. **Финансирование.** Набор материала проводился по Государственному заданию по бюджетной теме НИР № АААА-А17-117112850280-2, статистическая обработка и анализ материала выполнены при финансовой поддержке гранта РФФИ № 19-013-00800 «Многолетняя динамика избыточной массы тела среди молодых россиян: оценка вклада генетических, поведенческих и социально-экономических факторов в рост распространенности ожирения в России».

Ключевые слова: популяция, молодой возраст, абдоминальное ожирение, гиперхолестеринемия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Спиридонов А.Н., e-mail: Spiridonov.al16@yandex.ru

Для цитирования: Спиридонов А.Н., Денисова Д.В., Рагино Ю.И. Распространенность гиперхолестеринемии у молодых людей до 45 лет с абдоминальным ожирением в Новосибирске. *Атеросклероз*, 2021; 17 (4): 48–54. doi: 10.52727/2078-256X-2021-17-4-48-54

Prevalence of hypercholesterolemia in young people under 45 years old with abdominal obesity in Novosibirsk

A.N. Spiridonov, D.V. Denisova, Yu.I. Ragino

*Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
630089, Russia, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

The study was devoted to the study of the prevalence of hypercholesterolemia (hyper-Chol) and hypercholesterolemia of low density lipoproteins (hyper-LDL-C) against the background of abdominal obesity (AO) in a population aged 25–44 years in Novosibirsk. **Material and methods.** A cross-sectional survey of the population aged 25–44 years in Novosibirsk (Russia) was carried out. 1415 people were examined, including 670 men (47.3 %) and 745 women (52.7 %), pregnant women or

being on maternity leave were not included in the study). All subjects were assessed for the presence of AO, hyper-Chol and hyper-LDL-C. **Results.** Individuals with AO had higher average values of total cholesterol and LDL cholesterol. The prevalence of hyper-Chol in individuals with AO was 1.3 times higher and hyper-LDL-C – 1.2 times higher than in individuals without AO. In women with AO, the prevalence of hyper-Chol was 1.2 times higher and hyper-LDL-C – 1.3 times higher than in women without AO. In men with AO, the prevalence of hyper-Chol was 1.4 times higher and hyper-LDL-C – 1.2 times higher than in men without AO. When conducting logistic regression analysis, it was found that in a young population under 45 years of age, abdominal obesity was significantly associated with the presence of atherogenic hypercholesterolemia in both sexes. In men, significant associations of AO with both hyper-Chol and hyper-LDL-C were noted, in women – only with hyper-LDL-C. **Conclusions.** A population study of young people (25–44 years old) revealed associations of atherogenic hypercholesterolemia with abdominal obesity. **Financing.** The collection of material was carried out according to the State Assignment on the budgetary theme of research work No. AAAA-A17-117112850280-2, statistical processing and analysis of the material were carried out with the financial support of the RFBR grant No. 19-013-00800 «Long-term dynamics of overweight among young Russians: assessment of the contribution of genetic behavioral and socio-economic factors in the increase in the prevalence of obesity in Russia»

Keywords: population, young age, abdominal obesity, atherogenic hypercholesterolemia.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence: Spiridonov A.N., e-mail: Spiridonov.al16@yandex.ru

Citation: Spiridonov A.N., Denisova D.V., Ragino Yu.I. Prevalence of hypercholesterolemia in young people under 45 years old with abdominal obesity in Novosibirsk. *Atherosclerosis*, 2021; 17 (4): 48–54. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2021-17-4-48-54

Введение

В настоящее время ожирение представляет собой актуальную проблему, что связано с его прогрессирующим распространением и тяжестью осложнений, которые нередко становятся причиной смерти больных в молодом возрасте [1–3]. Проводимые в последние годы в мире актуальные исследования проблемы абдоминального ожирения (АО) посвящены изучению его влияния на патологию эндокринной и сердечно-сосудистой систем.

Висцеральная жировая ткань служит не только для накопления энергетических субстратов, но и представляет собой своеобразную эндокринную железу, которая продуцирует множество различных веществ, действующих как на местном, так и на системном уровне. Продукты секреции клеток висцеральной жировой ткани (адипоцитов) являются гормонами (лептин, адипонектин, резистин), провоспалительными цитокинами (фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-6, интерлейкин-8 и др.), протеинами ренин-ангиотензиновой системы, некоторые вовлечены в работу системы комплемента и сосудистый гемостаз (ингибитор активатора плазминогена-1 и др.) [4]. Основываясь на известных патологических эффектах разных биологических субстанций, секретируемых висцеральным адипоцитом, можно предположить, что повышенный уровень в крови адипокинов/цитокинов при АО служит важным этиопатоген-

нетическим звеном в развитии многих распространенных терапевтических заболеваний и патологических состояний.

Известна высокая распространенность в г. Новосибирске (Россия) АО и метаболического синдрома среди населения старше 45 лет [1, 2]. В аспекте проблемы АО молодое население трудоспособного, фертильного возраста практически не изучено. Поэтому настоящее исследование было посвящено изучению распространенности гиперхолестеринемии (гиперХС) и гиперхолестеринемии липопротеинов низкой плотности (гиперХС ЛПНП) на фоне АО в популяции 25–44 лет г. Новосибирска.

Материал и методы

Проведено одномоментное популяционное обследование населения г. Новосибирска, одобренное локальным этическим комитетом. Для построения популяционной выборки использовалась база Территориального Фонда обязательного медицинского страхования лиц 25–44 лет по одному из районов г. Новосибирска, типичному по производственной, социальной, популяционно-демографической, транспортной структурам и уровню миграции населения. С помощью генератора случайных чисел была сформирована случайная репрезентативная выборка в количестве 2500 человек. Известно, что молодые возрастные группы относятся к наиболее ригидным в плане отклика, поэтому были при-

менены методы поэтапного эпидемиологического стимулирования: почтовые приглашения, телефонные звонки, информационные сообщения в СМИ. На скрининге обследовано 1415 человек, из них 670 мужчин (47,3 %) и 745 женщин (52,7 %, женщины беременные и в декретном отпуске не включались в исследование), отклик составил 56,6 %. От всех лиц получено информированное согласие на обследование и обработку персональных данных.

Скрининг проводила бригада врачей, прошедших подготовку по стандартизованным эпидемиологическим методам скрининговых обследований. В программу обследования входило получение демографических и социальных данных, антропометрия, 3-кратное измерение артериального давления, оценка липидного профиля.

Определение окружности талии (ОТ) проводили сантиметровой лентой, накладывая ее горизонтально посередине между нижним краем реберной дуги и крестцовым отделом подвздошной кости. АО регистрировали при ОТ у мужчин ≥ 94 см, у женщин ≥ 80 см [5, 6].

Однократный забор крови из локтевой вены проводился натощак через 12 ч после приема пищи. Показатели липидного профиля измеряли энзиматическим методом с использованием стандартных реактивов Termo Fisher Scientific на автоматическом биохимическом анализаторе KoneLab 30i (Финляндия). ГиперХС определяли при содержании в крови ХС $\geq 5,0$ ммоль/л, гиперХС ЛПНП – при концентрации ХС ЛПНП $\geq 3,0$ ммоль/л [6].

Данные представлены для категориальных признаков как абсолютные и относительные

величины (n (%)), в случае непрерывных показателей – как Me и [25; 75], где Me – медиана, 25 и 75 – 1-й и 3-й квартили (проверка нормальности распределения, выполненная с помощью метода Колмогорова – Смирнова, показала, что распределение показателей отличалось от нормального). Для оценки различий использовался непараметрический критерий сравнения двух независимых выборок Манна – Уитни. Сравнение долевых различий проводилось с помощью критерия χ^2 Пирсона. Наличие ассоциаций признаков оценивалось с помощью множественного логистического регрессионного анализа, который выполнялся с соблюдением следующих условий: зависимая переменная дихотомическая; независимость наблюдений; отсутствие мультиколлинеарности, т.е. ситуаций, когда независимые переменные сильно коррелируют между собой ($r > 0,9$); линейная зависимость между каждой независимой переменной и логарифмом отношения шансов (logodds); независимость остатков. Результаты множественного логистического регрессионного анализа представлены как отношение шансов (OR) и 95%-е доверительные интервалы OR (95 % CI). Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты

У лиц с наличием АО зафиксированы более высокие показатели общего ХС, ХС ЛПНП (табл. 1). В популяции у лиц с АО распространенность гиперХС и гиперХС ЛПНП оказалась выше, чем у лиц без АО, соответственно в 1,3

Таблица 1

Характеристика исследованных факторов в зависимости от наличия АО в популяции 25–44 лет г. Новосибирска

Table 1

Characteristics of the investigated factors depending on the presence of abdominal obesity in the population 25–44 years old in Novosibirsk (I (25%; 75%))

Показатель	Популяция ($n = 1415$)		Мужчины ($n = 670$)		Женщины ($n = 745$)	
	АО (+) ($n = 600$)	АО (–) ($n = 815$)	АО (+) ($n = 286$)	АО (–) ($n = 384$)	АО (+) ($n = 314$)	АО (–) ($n = 431$)
Содержание общего ХС, ммоль/л	5,14* [4,5; 5,8]	4,8 [4,2; 5,4]	5,27* [4,6; 5,5]	4,87 [4,26; 5,5]	5,01* [4,39; 5,68]	4,78 [4,19; 5,4]
Содержание ХС ЛПНП, ммоль/л	3,26* [2,7; 3,8]	3,02 [2,4; 3,6]	3,34* [2,8; 4,0]	3,15 [2,5; 3,7]	3,15* [2,58; 3,72]	2,89 [2,4; 3,5]
ИМТ, кг/м ²	29,50* [27,1; 32,4]	22,60 [20,7; 24,7]	29,90* [28,0; 32,4]	23,78 [21,8; 25,6]	29,0* [25,81; 32,4]	21,78 [20,1; 23,4]
Возраст, лет	39,0* [33,8; 42,8]	35,8 [31,0; 41,1]	38,5* [33,0; 42,4]	35,0 [30,4; 40,4]	39,5* [34,8; 43,1]	36,4 [31,4; 41,4]

* Отличие от величины соответствующего показателя лиц без АО статистически значимо при $p < 0,001$.

Таблица 2

Распространенность гиперхолестеринемий в зависимости от наличия АО в популяции 25–44 лет г. Новосибирска

Table 2

Prevalence of hypercholesterolemia depending on the presence of abdominal obesity in the population aged 25–44 years in Novosibirsk

Показатель	Популяция (n = 1415)		Мужчины (n = 670)		Женщины (n = 745)	
	АО (+) (n = 600)	АО (-) (n = 815)	АО (+) (n = 286)	АО (-) (n = 384)	АО (+) (n = 314)	АО (-) (n = 431)
ГиперХС, %	56,2***	43,5	61,4***	44,7	51,4*	42,5
ГиперХС ЛПНП, %	62,5***	50,4	66,3**	56,2	59,1***	45,3

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей лиц без АО: * – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$.

Таблица 3

Логистический регрессионный анализ оценки ассоциаций АО и гиперхолестеринемий в популяции 25–44 лет г. Новосибирска

Table 3

Logistic regression analysis of the assessment of the associations of abdominal obesity and hypercholesterolemia in the population 25–44 years old in Novosibirsk

Категориальные переменные	Популяция (n = 1415)			Мужчины (n = 670)			Женщины (n = 745)		
	OR	95 % CI	p	OR	95 % CI	p	OR	95 % CI	p
ГиперХС	1,486	1,193–1,851	0,001	1,805	1,313–2,483	0,001	1,293	0,957–1,746	0,094
ГиперХС ЛПНП	1,527	1,222–1,907	0,001	1,439	1,040–1,990	0,028	1,595	1,180–2,156	0,002

Примечание. p – статистическая значимость отношения шансов.

и 1,2 раза, при этом у женщин с АО она была больше соответственно в 1,2 и 1,3 раза, чем у женщин без АО, а у мужчин с АО – в 1,4 и 1,2 раза, чем у мужчин без АО (табл. 2).

На следующем этапе исследования для оценки шанса наличия гиперхолестеринемий у лиц с АО проведен логистический регрессионный анализ (табл. 3). Категориальные переменные наличия липидных нарушений были в отдельных моделях включены в качестве зависимых переменных, а АО, пол, возраст и некоторые другие параметры – в качестве независимых переменных. Выявлено значимое влияние АО на вероятность наличия гиперХС ЛПНП в популяции (см. табл. 3). Наряду с АО статистически достоверное влияние оказывали возраст (OR = 1,037, 95 % CI 1,019–1,056, $p = 0,0001$) и мужской пол (OR = 1,541, 95 % CI 1,247–1,905, $p = 0,0001$). Также обнаружены значимые ассоциации АО и гиперХС у мужчин (см. табл. 3). На вероятность наличия гиперХС, наряду с АО, значимое влияние оказывали возраст (OR = 1,046, 95 % CI 1,028–1,065, $p = 0,0001$) и мужской пол (OR = 1,310, 95 % CI 1,064–1,613, $p = 0,011$). Как у мужчин, так и у женщин шансы наличия гиперХС на фоне АО существенно

увеличивались с возрастом (OR = 1,048, 95 % CI 1,021–1,076, $p = 0,001$; OR = 1,045, 95 % CI 1,021–1,069, $p = 0,0001$ соответственно).

Обсуждение

Полученные нами результаты относительно ассоциаций АО и липидных нарушений (гиперХС, гиперХС ЛПНП) были ожидаемыми, поскольку данные о связи АО и липидных нарушений известны, в том числе в качестве критериев/признаков метаболического синдрома, однако в молодой популяции эти зависимости мало изучены. Z. Hertelova et al. также выявили положительную ассоциацию показателя не-ХС ЛПВП с повышенными ОТ и индексом массы тела у студентов, однако в отличие от наших данных, они не обнаружили связи ОТ с уровнем общего ХС крови [7].

Результаты исследования демонстрируют увеличение содержания общего ХС и ХС ЛПНП у лиц с АО. Данные выводы соотносятся с работами, связанными с изучением ожирения и ассоциированных с ним факторов [8, 9]. Отмечается более высокий уровень ХС у мужчин, чем у женщин, что также отражает обще-

мировые тенденции. Подобные особенности, по мнению ряда авторов, могут быть связаны с преобладанием атерогенного характера питания, психосоциальных факторов и низкой информированностью в плане профилактики заболеваний [9]. Предполагаемой причиной также могут выступать более высокие показатели ОТ у мужчин, чем у женщин: так, в работах Г.И. Симоновой и коллег показано, что в мужской популяции она была достоверно больше и составляла соответственно 94 и 92 см, при этом имела прямую корреляцию с возрастом, с максимальными значениями у лиц старше 65 лет [1, 2].

Распространенность липидных нарушений на сегодняшний день является одним из самых актуальных вопросов первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно результатам данной работы, в популяции лиц с АО до 45 лет имеется большая распространенность гиперХС и гиперХС ЛПНП по сравнению с пациентами без АО. Нарушение липидного обмена и, в частности, гиперХС подтверждает АО как один из основных факторов риска формирования ишемической болезни сердца (ИБС) у молодых лиц. По данным статистики, ИБС до наступления менопаузы у женщин встречается реже в сравнении с мужчинами аналогичного возраста, тем не менее в более старшем возрасте заболеваемость ИБС и смертность от нее встречаются чаще в женской популяции [10]. Подобные статистические выводы могут иметь объяснение благодаря результатам данной работы: наличие соотносимой распространенности гиперХС среди мужчин и женщин с АО, но более высокие показатели уровня ХС у мужчин во многом объясняют более высокие риски формирования ИБС до 45 лет именно в мужской популяции.

Дополнительным фактором кардиометаболических рисков у пациентов с АО является наличие сопутствующей патологии, развитие которой в данной популяции было оценено в ряде работ [10–12]. С.В. Мустафина и соавторы продемонстрировали влияние АО и гипергликемии натощак как одних из основных предикторов развития сахарного диабета 2 типа. Также авторы данного исследования показали отсутствие вероятности появления заболевания у лиц без АО даже при наличии других компонентов метаболического синдрома, в то время как АО повышает риск развития сахарного диабета 2 типа в 2 раза при каждом из компонентов [10]. Учитывая высокую распространенность АО как компонента метаболического синдрома у лиц в г. Новосибирске [1], можно прийти к выводу о более высоком сердечно-сосудистом риске пациентов данного региона и о необхо-

димости проведения превентивных терапевтических мероприятий, включающих скрининги, диспансерные осмотры и назначение гиполипидемической терапии.

Известно, что увеличение роста и массы тела имеет прямую корреляцию с развитием фибрилляции предсердий. В работе Y.S. Baek et al. [5] показано также повышение риска фибрилляции предсердий на 18 % у лиц с АО в сравнении с общей популяцией лиц. Проецируя результаты азиатских коллег на данное исследование, можно предположить этиологическое звено АО при возникновении фибрилляции предсердий. Формирование атеросклеротических бляшек и нарушение коронарного кровотока вследствие увеличения уровня ЛПНП с последующим структурным и электрическим ремоделированием миокарда, безусловно, является предиктором формирования нарушений проводимости сердца.

Представляют интерес продемонстрированные различия в ассоциациях АО с увеличением уровня общего ХС и ЛПНП среди мужчин и женщин. Отсутствие статистически достоверной связи возраста и развития гиперХС ЛПНП у женщин до 45 лет – малоизученный вопрос в мировой литературе. Большинство исследований на сегодняшний день исследует ассоциированную с полом гиперХС в более возрастных когортах пациентов. В работе О.Д. Рымар и соавторов [6] продемонстрировано наличие статистически значимой связи увеличения уровня ОХС, ЛПНП у женщин до 45 лет вне зависимости от наличия или отсутствия АО, что противоречит результатам настоящего исследования и обуславливает актуальность дальнейшего изучения данного вопроса. Этиология возрастной гиперХС изучена не полностью. Считается, что причины возрастного нарушения метаболизма ЛПНП включают постепенное снижение их утилизации, прогрессивное уменьшение способности удалять ХС путем преобразования в желчные кислоты и снижение активности холестерин-7-гидроксилазы. Более того, существует гипотеза, утверждающая, что изменения в метаболизме ЛПНП зависят от прогрессирующего уменьшения секреции гормона роста, характерного для старения. Соматотропный гормон играет важную роль в гомеостазе ХС, контролируя экспрессию печеночного рецептора ЛПНП и активность холестерин-7-гидроксилазы [13].

АО и гиперХС является актуальной проблемой современного здравоохранения. Настоящая работа демонстрирует актуальность ее изучения для разработки алгоритмов дальнейших клинических исследований.

Заклучение

В молодой популяции (25–44 года) у лиц с АО достоверно чаще регистрируются гиперхолестеринемии (гиперХС и гиперХС ЛПНП). У мужчин отмечены достоверные ассоциации АО как с гиперХС, так и с гиперХС ЛПНП, у женщин – только с гиперХС ЛПНП.

Литература

1. Simonova G.I., Mustafina S.V., Shcherbakova L.V. Prevalence of abdominal obesity in the Siberian population. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal*, 2015; 35 (1): 60–64. (In Russ.) Симонова Г.И., Мустафина С.В., Щербакова Л.В. Распространенность абдоминального ожирения в сибирской популяции. *Сибирский научный медицинский журнал*, 2015; 35 (1): 60–64. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23137187>
2. Simonova G.I., Mustafina S.V., Pechenkina E.A. Prevalence of metabolic syndrome in Siberia: population study in Novosibirsk. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal*, 2011; 31 (5): 100–106. (In Russ.) Симонова Г.И., Мустафина С.В., Печенкина Е.А. Распространенность метаболического синдрома в Сибири: популяционное исследование в г. Новосибирске. *Сибирский научный медицинский журнал*, 2011; 31 (5): 100–106. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17752616>
3. Dikaiou P., Bjorck L., Adiels M. et al. Obesity, overweight and risk for cardiovascular disease and mortality in young women. *Eur. J. Prev. Cardiol.*, 2021; 28 (12): 1351–1359. doi: 10.1177/2047487320908983
4. Wang T., He C. Pro-inflammatory cytokines: The link between obesity and osteoarthritis. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2018; 44: 38–50. doi: 10.1016/j.cytogfr.2018.10.002
5. Baek Y.S., Yang P.S., Kim T.H. et al. Associations of abdominal obesity and new-onset atrial fibrillation in the general population. *J. Am. Heart Assoc.*, 2017; 6 (6). doi: 10.1161/JAHA.116.004705
6. Rymar O.D., Voevoda S.M., Shakhtshneider E.V., Stakhneva E.M., Mustafina S.V., Shcherbakova L.V. The frequency of metabolic syndrome and its individual components in women 25–45 years old, depending on the level of prolactin. *Ozhirenie i metabolism*, 2021; 18 (2): 180–189. (In Russ.) Рымар О.Д., Воевода С.М., Шахтшнейдер Е.В., Стахнёва Е.М., Мустафина С.В., Щербакова Л.В. Частота метаболического синдрома и его отдельных компонентов у женщин 25–45 лет в зависимости от уровня пролактина. *Ожирение и метаболизм*, 2021; 18 (2): 180–189. doi: 10.14341/omet12475
7. Hertelyova Z., Salaj R., Chmelarova A., Dombrovsky P., Dvorakova M.C., Kruzliak P. The association between lipid parameters and obesity in university students. *J. Endocrinol. Invest.*, 2016; 39 (7): 769–778. doi: 10.1007/s40618-015-0240-8
8. Kuntsevich A.K., Mustafina S.V., Verevkin E.G., Denisova D.V., Maliutina S.K., Batluk T.I., Rymar O.D. Evaluation of the relationship between actual nutrition and the risk factor for atherosclerosis-abdominal obesity in women in Novosibirsk. *Ateroskleroz*, 2017; 13 (4): 25–31. (In Russ.) Кунцевич А.К., Мустафина С.В., Веревкин Е.Г., Денисова Д.В., Малютина С.К., Батлук Т.И., Рымар О.Д. Оценка связи фактического питания с фактором риска атеросклероза – абдоминальным ожирением у женщин г. Новосибирска. *Атеросклероз*, 2017; 13 (4): 25–31. <https://doi.org/10.15372/ATER20170404>
9. Akimova E.V., Frolova E.Yu., Petelina T.I., Gakova A.A. Obesity and hypercholesterolemia. *Int. Heart and Vascular. Disease J.*, 2019; 7 (24): 10–15.
10. Mustafina S.V., Vinter D.A., Rymar O.D., Shcherbakova L.V., Sazonova O.V., Maliutina S.K. Cardiometabolic risk factors in obese individuals and the risk of developing type 2 diabetes mellitus in a 12-year prospective study. *Ateroskleroz*, 2021; 17 (1): 52–61. (In Russ.) Мустафина С.В., Винтер Д.А., Рымар О.Д., Щербакова Л.В., Сазонова О.В., Малютина С.К. Кардиометаболические факторы риска у лиц с ожирением и риск развития сахарного диабета 2 типа в 12-летнем проспективном исследовании. *Атеросклероз*, 2021; 17 (1): 52–61. <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2021-17-52-61>
11. Andes L.J., Cheng Y.J., Rolka D.B. et al. Prevalence of prediabetes among adolescents and young adults in the United States, 2005–2016. *JAMA Pediatrics*, 2020; 174 (2): e194498–e194498. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.4498
12. Sangrys F.J., Torrecilla J., Giraldez-Garcia C. et al. Association of general and abdominal obesity with hypertension, dyslipidemia and prediabetes in the PREDAPS Study. *Rev. Esp. Cardiol. (English Edition)*, 2018; 71 (3): 170–177. doi: 10.1016/j.rec.2017.04.035
13. Galman C., Matasconi M., Persson L. et al. Age-induced hypercholesterolemia in the rat relates to reduced elimination but not increased intestinal absorption of cholesterol. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2007; 293 (3): E737–E742. doi: 10.1152/ajpendo.00166.2007

Сведения об авторах:

Александр Николаевич Спиридонов, врач-ординатор по специальности «Кардиология», ORCID: 0000-0003-4892-0861, e-mail: Spiridonov.al16@yandex.ru

Диана Вахтанговна Денисова, д-р мед. наук, главный научный сотрудник лаборатории профилактической медицины, ORCID: 0000-0002-2470-2133, e-mail: denisovadiana@gmail.com

Юлия Игоревна Рагино, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, руководитель НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, ORCID: 0000-0002-4936-8362, e-mail: ragino@mail.ru

Information about the authors:

Aleksandr N. Spiridonov, doctor-resident in the specialty «Cardiology», ORCID: 0000-0003-4892-0861, e-mail: Spiridonov.al16@yandex.ru

Diana V. Denisova, DM, Chief Researcher, laboratory of preventive medicine, ORCID: 0000-0002-2470-2133, e-mail: denisovadiana@gmail.com

Iuliia I. Ragino, DM, professor, corresponding member RAS, head research, ORCID: 0000-0002-4936-8362, e-mail: ragino@mail.ru

Статья поступила 14.11.2021
Принята к печати 02.12.2021

Received 14.11.2021
Accepted 02.12.2021



DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-4-55-65

Когнитивные функции жителей Новосибирска молодого возраста и метаболический синдром

А.В. Суханов, С.В. Мустафина, Д.В. Денисова, О.Д. Рымар, В.В. Гафаров

*Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»
630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

Цель исследования – дать популяционную оценку паттернов когнитивных нарушений в репрезентативной выборке проживающих в условиях Западной Сибири мужчин и женщин 25–44 лет с метаболическим синдромом (МС). **Материал и методы.** Выполнено одномоментное популяционное обследование случайной репрезентативной выборки лиц 25–44 лет обоего пола (1503 человека), постоянно проживающих в условиях Западной Сибири (г. Новосибирск). Исследование состояния когнитивных функций проводилось у 1009 человек: у 463 мужчин (45,9 %) и 546 женщин (54,1 %). Выполнялись тест запоминания 10 слов по методике, предложенной А.Р. Лурия (унифицирована для целей скрининга), с последующим воспроизведением после интерферирующих заданий (припоминание), корректурная проба (буквенная модификация теста Бурдона, применяемая для целей скрининга), а также исключение понятий (словесный вариант теста). Использованы критерии МС (ВНОК, 2009): ОТ >80 см у женщин и >94 см у мужчин и два из следующих критериев: АД \geq 130/85 мм рт. ст., содержание ТГ \geq 1,7 ммоль/л, ХС ЛПВП < 1,0 ммоль/л у мужчин и < 1,2 ммоль/л у женщин, ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л, гипергликемия плазмы крови > 6,1 ммоль/л. **Результаты.** В обследованной выборке жителей г. Новосибирска 25–44 лет МС встречался у каждого четвертого, протестированного на когнитивные функции (26,06 %): у 148 мужчин (31,96 %) и 115 женщин (21,06 %), у женщин МС встречался чаще, чем у мужчин. С возрастом отмечается рост частоты МС у лиц обоего пола ($p < 0,05$). Для МС показаны статистически значимые ассоциации с непосредственным запоминанием (1-й опыт запоминания, $p = 0,025$), количеством непосредственно запомненных слов ($p = 0,015$) и с отсроченным воспроизведением слов после интерферирующего задания ($p = 0,015$) в тесте запоминания 10 слов по А.Р. Лурия. Средний ранг, как и средние значения этих когнитивных тестов, были выше у лиц без МС по сравнению с теми, у кого МС был диагностирован. Связи МС с показателями корректурной пробы отсутствовали. Также не выявлено статистически значимых ассоциаций МС с количеством животных, названных за 1 мин в тесте на речевую активность при изучении семантически опосредуемых ассоциаций. **Заключение.** В популяционном исследовании лиц молодого возраста (25–44 года) впервые в России/Сибири (г. Новосибирск) доказано статистически значимое ухудшение когнитивных паттернов памяти у лиц с компонентами МС. Это подтверждает важное значение «цереброваскулярного континуума» в генезе когнитивных нарушений уже в молодом возрасте. **Финансирование.** Работа выполнена по Государственному заданию по бюджетной теме НИР № АААА-А17-117112850280-2 и при финансовой поддержке гранта РФФИ № 19-013-00800 «Многолетняя динамика избыточной массы тела среди молодых россиян: оценка вклада генетических, поведенческих и социально-экономических факторов в рост распространенности ожирения в России».

Ключевые слова: молодой возраст, когнитивные нарушения, метаболический синдром.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Суханов А.В., e-mail: 25081973@mail.ru

Для цитирования: Суханов А.В., Мустафина С.В., Денисова Д.В., Рымар О.Д., Гафаров В.В. Когнитивные функции жителей Новосибирска молодого возраста и метаболический синдром. *Атеросклероз*, 2021; 17 (4): 55–65. doi: 10.52727/2078-256X-2021-17-4-55-65

Cognitive functions of young Novosibirsk residents and metabolic syndrome

A.V. Sukhanov, S.V. Mustafina, D.V. Denisova, O.D. Rymar, V.V. Gafarov

Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
630089, Russia, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1

The aim of the study was to provide a population assessment of cognitive impairment patterns in a representative sample of 25–44-year-old men and women living in Western Siberia with metabolic syndrome (MS). **Material and methods.** A cross-sectional population survey of a random representative sample of 25–44-year-olds of both sexes (1503 people) permanently residing in Western Siberia (Novosibirsk) was performed. The study of cognitive functions was conducted in 1009 people: 463 men (45.9 %) and 546 women (54.1 %). A 10-word memorization test was performed according to the methodology proposed by A.R. Luria (unified for screening purposes), with subsequent reproduction after interfering tasks (recall), a proof-reading test (a letter modification of the Bourdon test used for screening purposes), as well as the exclusion of concepts (a verbal version of the test). The MS criteria (VNOK, 2009) were used: FROM > 80 cm in women and > 94 cm in men and 2 of the following criteria: blood pressure \geq 130/85 mmHg, TG content \geq 1.7 mmol/L, HDL-C < 1.0 mmol/L in men and < 1.2 mmol/L in women, LDL-C > 3.0 mmol/L, plasma hyperglycemia > 6.1 mmol/L. **Results.** In the surveyed sample of residents of In Novosibirsk, 25–44 years old, MS occurred in every fourth person tested for cognitive functions (26.06 %): 148 men (31.96 %) and 115 women (21.06 %), MS occurred more often in women than in men. With age, there is an increase in the frequency of MS in both sexes ($p < 0.05$). For MS, statistically significant associations are shown with direct memorization (1st memorization experience, $p = 0.025$), the number of directly memorized words ($p = 0.015$) and with delayed reproduction of words after an interfering task ($p = 0.015$) in the 10-word memorization test by A.R. Luria. The average rank, as well as the average values of these cognitive tests, were higher in individuals without MS compared to those with MS diagnosed. There were no links between MS and the indicators of the proofreading test. There were also no statistically significant associations of MS with the number of animals named in 1 min in the speech activity test when studying semantically mediated associations. **Conclusion.** In a population study of young people (25–44 years old) for the first time in Russia/A statistically significant deterioration of cognitive memory patterns in individuals with MS components has been proven in Siberia (Novosibirsk). This confirms the importance of the «cerebrovascular continuum» in the genesis of cognitive impairment at a young age. **Additional information.** The work was carried out within the framework of the budget theme according to the State Task AAAAA-A17-117112850280-2 and with the financial support of the RFBR grant 19-013-00800 «Long-term dynamics of overweight among young Russians: assessment of the contribution of genetic, behavioral and socio-economic factors to the increase in the prevalence of obesity in Russia».

Keywords: young age, cognitive impairment, metabolic syndrome.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence: Sukhanov A.V., e-mail: 25081973@mail.ru

Citation: Sukhanov A.V., Mustafina S.V., Denisova D.V., Rymar O.D., Gafarov V.V. Cognitive functions of young Novosibirsk residents and metabolic syndrome. *Atherosclerоз*, 2021; 17 (4): 55–65. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2021-17-4-55-65

Введение

Исследования, выполненные К. Yaffe [1] и рядом других авторов, выявили, что отдельные компоненты МС могут быть ассоциированы с когнитивными нарушениями (КН) и деменцией. Однако патогенез таких ассоциаций окончательно не выяснен. Показаны статистически значимые связи между КН и гиперхолестеринемией, атеросклерозом, отсутствием физических упражнений и ожирением [2, 3], а также вклад

ассоциированных с атеросклерозом патологических процессов, таких как эндотелиальная дисфункция, системное воспаление, микро- и макроэмболия, в развитие ишемическо-гипоксического повреждения головного мозга, нейрональной дисфункции и последующих когнитивных нарушений [4].

Проведенный нами ранее анализ выявил сравнительно высокую частоту КН (включая деменции) среди пожилых жителей крупного индустриального центра Западной Сибири

г. Новосибирск), находящихся под наблюдением социальных служб, которая достигала 19,5 % среди клиентов комплексных центров социального обслуживания населения (старше 65 лет), а в психоневрологических интернатах Новосибирской области – 15,5 %. Большинство деменций у этих клиентов носило смешанный характер – васкулярный и нейродегенеративный. При этом полный контакт с окружающим миром сохранялся у большинства этих лиц с деменцией (у 74,1 %) [5]. Частота таких тяжелых когнитивных расстройств могла бы быть существенно ниже при ранней их диагностике и своевременном выявлении факторов риска (ФР), включая и метаболический синдром (МС). Оценка состояния когнитивных функций (КФ) уже в молодом возрасте, не ограничиваясь, как это было ранее, лишь анализом КФ в пожилом и старческом возрасте, представляет собой важную и недостаточно изученную к настоящему времени практическую и научную проблему [5]. В работе [6] выявлена достоверная ассоциация КН с отдельными компонентами МС в г. Новосибирске. Статистически значимыми в логистической регрессионной модели оказались следующие предикторы: концентрация глюкозы сыворотки крови ($p = 0,01$), окружность талии ($p = 0,026$) и будер ($p < 0,0001$), а также возрастная группа ($p < 0,0001$).

Среди множества предикторов развития КН (в том числе и при нейродегенеративных заболеваниях, иногда дебютирующих уже в молодом возрасте) особенно выделяются повышенный уровень АД и другие компоненты МС, такие как гипергликемия, избыточная масса тела и ожирение [7]. Большая роль компонентов МС подтверждается рядом эпидемиологических исследований. Исследование SCOPE (The Study of Cognition and Prognosis in Elderly Hypertensives) продемонстрировало, что повышенное артериальное давление (АД) у пожилых людей приводит к ухудшению познавательной функции и развитию деменции [8]. Большинство исследований указывает, что предиктором деменции является повышение систолического АД (САД) [9]. Касаясь МС как ФР когнитивной дисфункции, следует отметить, что его распространенность в общей популяции довольно высока, зависит от применяемых диагностических критериев и колеблется от 14 до 24 % [10, 11]. При этом частота МС, как и степень когнитивной дисфункции, увеличивается с возрастом. Связь показателей КФ с МС оценивалась в ряде исследований [10, 12, 13]. Важной задачей является и ранняя диагностика КН наиболее доступными методиками в условиях первичного звена здравоохранения и социальной защиты.

Приведенные выше сведения говорят о том, что при изучении ФР когнитивной дисфункции у пожилых необходимо использовать многомерные статистические методы (в частности, методы логистического регрессионного анализа). В то же время часто в работах, посвященных исследуемой проблеме, авторы ограничиваются описательными методами анализа данных (средних значений, стандартных ошибок или долей). В настоящее время в исследованиях ФР междисциплинарного плана этого уже недостаточно.

Цель исследования – дать количественную популяционную оценку паттернов КН в репрезентативной выборке мужчин и женщин 25–44 лет с МС, проживающих в условиях Западной Сибири.

Материал и методы

Объектом исследования была случайная репрезентативная выборка жителей Октябрьского района г. Новосибирска в возрастной группе 25–44 лет, состоящая из 1503 человек. Исследование выполнено на базе поликлиники НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФГБНУ «ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН» с одобрения локального этического комитета НИИ терапии и профилактической медицины. Все участники дали информированное согласие на обследование. В когнитивном тестировании приняли участие 67,13 % (1009 человек) от общего объема выборки, что позволяет считать полученные результаты репрезентативными. У всех обследованных лиц в анамнезе отсутствовали психические расстройства. Мужчин было 463 (45,90 %) (средний возраст $35,94 \pm 5,96$ года), женщин – 546 (54,10 %) (средний возраст $36,17 \pm 5,99$ года). Большая часть обследованных на КФ имела среднее специальное (301 человек) и высшее (624 человека) образование (табл. 1).

В соответствии с протоколом измерение артериального давления (АД) проводили трехкратно аппаратом фирмы Omron M 5-I (Япония) на правой руке в положении сидя после пятиминутного отдыха с интервалами 2 минуты. Регистрировали среднее значение трех измерений АД. Наряду с измерениями систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) оценивали среднее гемодинамическое давление, определяя его расчетным путем:

$$\text{СрАД} = \text{ДАД} + (\text{САД} + \text{ДАД})/3.$$

К артериальной гипертонии (АГ) относили САД ≥ 140 мм рт. ст. и ДАД ≥ 90 мм рт. ст. Уровни АГ классифицировали по степеням: к I степени АГ отнесены уровни САД 140–159,

Образовательный уровень участников исследования, *n* (%)

Table 1

Educational level of research participants, *n* (%)

Пол	Возраст, лет	Среднее	Среднее специальное	Высшее	Всего
Мужской (<i>n</i> = 463)	25–29	11 (2,4 %)	29 (6,3 %)	68 (14,7 %)	108 (23,3 %)
	30–34	15 (3,2 %)	29 (6,3 %)	52 (11,2 %)	96 (20,7 %)
	35–39	12 (2,6 %)	29 (6,30 %)	62 (13,4 %)	103 (22,2 %)
	40–44	22 (4,8 %)	61 (13,2 %)	73 (15,8 %)	156 (33,7 %)
	Всего	60 (13,0 %)	148 (32,0 %)	255 (55,1 %)	463 (100,0 %)
Женский (<i>n</i> = 546)	25–29	3 (0,5 %)	21 (3,8 %)	100 (18,3 %)	124 (22,7 %)
	30–34	5 (0,9 %)	20 (3,7 %)	75 (13,7 %)	100 (18,3 %)
	35–39	9 (1,6 %)	36 (6,6 %)	85 (15,6 %)	130 (23,8 %)
	40–44	7 (1,3 %)	76 (13,9 %)	109 (20,0 %)	192 (35,2 %)
	Всего	24 (4,4 %)	153 (28,0 %)	369 (67,6 %)	546 (100,0 %)

ДАД 90–99 мм рт. ст., ко II степени – САД 160–179, ДАД 100–109 мм рт. ст., к III степени – САД \geq 180, ДАД \geq 110 мм рт. ст. Нормотонзией считали САД $<$ 140 и ДАД $<$ 90 мм рт. ст., изолированной систолической гипертонией – САД \geq 140 и ДАД $<$ 90 мм рт. ст. [14]. Окружность талии (ОТ) измеряли на середине расстояния между краем нижнего ребра и верхнем гребнем подвздошной кости сантиметровой лентой с точностью до 1 см. Диагностику МС выполняли в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, 2009): ОТ $>$ 80 см у женщин и $>$ 94 см у мужчин и 2 из следующих критериев: АД \geq 130/85 мм рт. ст., содержание триглицеридов (ТГ) \geq 1,7 ммоль/л, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) $<$ 1,0 ммоль/л у мужчин и $<$ 1,2 ммоль/л у женщин, ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) $>$ 3,0 ммоль/л, гипергликемия плазмы крови $>$ 6,1 ммоль/л [15].

КФ оценивали с помощью корректурной пробы, теста Лурия с запоминанием 10 слов, теста на речевую активность и теста исключения понятий. При изучении внимания в условиях ограниченного по времени скринингового обследования применяли методику корректурной пробы, унифицированную для целей скрининга и содержащую буквенные символы на бланке (рассчитана на заполнение в течение одной минуты). Оценивали количество просмотренных букв, количество зачеркнутых букв, а также количество ошибочно зачеркнутых букв (представляющих собой сумму всех пропущенных и неправильно зачеркнутых букв) за одну минуту, с последующим вычислением показателей концентрации внимания. Кроме того, корректурная

проба служила одним из интерферирующих заданий между непосредственным и отсроченным воспроизведением слов при исследовании памяти в тесте 10 слов по А.Р. Лурия [16, 17]. Применение указанных тестов позволило оценить состояние памяти, концентрации внимания и особенностей мышления в условиях проведения данного скринирующего обследования. В ходе работы дополнительно исследовался тест «Интегральный показатель уровня мышления» (АУ) предложенный нами ранее для количественной оценки ранних нарушений стройности и темпа мышления («Способ выявления нарушения когнитивных функций у лиц молодого и среднего возраста» (автор А.В. Суханов). Патент на изобретение RU 2614222, 23.03.2017. Заявка № 2016118190 от 10.05.2016.). Обследуемому давалась словесная инструкция: «В каждой строчке 5 слов, одно из них лишнее по смыслу, – найдите его и вычеркните». Учитывалось время выполнения предложенного на стандартном бланке тестового задания. Обследуемый в каждом ряду должен найти и вычеркнуть слово, не относящееся к четырем словам, объединенным общим родовым понятием (рисунок). При этом при помощи секундомера тестирующий фиксирует затраченное обследуемым время в секундах. Затем выполнялся подсчет интегрального показателя уровня мышления по формуле:

$$\text{Ind} = \frac{N}{t''} \times 100 \%,$$

где Ind – интегральный показатель уровня мышления; *N* – количество правильных ответов в тесте; *t''* – время в секундах, затраченное обследуемым на тестирование.

Ф.И.О.: _____ В: / / / / Возраст: / / лет

ИСКЛЮЧЕНИЕ ПОНЯТИЙ
(самозаполнение).

1. Василий, Федор, Семен, Иванов, Петр
2. Дряхлый, маленький, старый, изношенный, ветхий
3. Скоро, быстро, поспешно, постепенно, торопливо
4. Лист, почва, кора, чешуя, сук
5. Ненавидеть, презирать, негодовать, возмущаться, понимать
6. Темный, светлый, голубой, яркий, тусклый
7. Гнездо, нора, курятник, сторожка, берлога
8. Неудача, волнение, поражение, провал, крах
9. Успех, удача, выигрыш, спокойствие, неудача
10. Грабёж, кража, землетрясение, поджог, нападение
11. Молоко, сыр, сметана, сало, простокваша
12. Глубокий, низкий, светлый, высокий, длинный
13. Хата, шалаш, дым, хлев, будка
14. Береза, сосна, дуб, ель, сирень
15. Секунда, час, год, вечер, неделя
16. Смелый, храбрый, решительный, злой, отважный
17. Карандаш, ручка, маркер, фломастер, чернила

АНАЛИЗ:

Количество правильных ответов

Рис. 1. Бланк оценки теста «Интегральный показатель уровня мышления» (Патент на изобретение RU 2614222, 23.03.2017)

Fig. 1. Form for assessing the «Integral indicator of the level of thinking» test (Patent for invention RU 2614222, 03/23/2017)

Кровь для биохимических исследований забирали путем венопункции после 12-часового голодания одноразовыми вакутейнерами. Содержание липидов в сыворотке крови определяли на автоанализаторе Konelab (Thermo Fisher Scientific, США) ферментативным методом с использованием стандартных наборов фирмы Bioson (Германия). Статистическую обработку данных проводили с помощью свободно распространяемого пакета «R for Windows» [16, 17], использовали статистические библиотеки foreign, psych, gmodels, dunn.test, RCMR, doBy, ggplot2. Проверку нормальности распределения анализируемых количественных данных, таких как баллы, полученные при психометрическом тестировании, масса тела, АД, выполняли по тесту Колмогорова – Смирнова. Переменные, распределение которых отличалось от нормального (табл. 2), представлены в виде медианы (Me) с нижним и верхним квартилями [Q₂₅–Q₇₅]. Достоверность различий между двумя классами этих переменных проверяли с помощью теста Манна – Уитни. При сравнении результатов измерения психометрических тестов анализировали средние ранги, дополняя их при-

нятыми в психометрике средними значениями тестов (M) вместе со стандартными отклонениями (σ), в виде $M \pm \sigma$. Различия считали достоверными при уровне значимости не менее 95 % ($p < 0,05$) [6]. При анализе таблиц сопряженности оценивали значения статистики Пирсона χ^2 и достигнутый уровень значимости (p).

Результаты

Распределение исследуемых переменных не соответствовало нормальному (см. табл. 2).

Из 1009 человек, протестированных на состояние КФ, МС по критериям ВНОК удалось выявить у 263 обследованных (26,06 %) – у 148 мужчин (31,96 %) и 115 женщин (21,06 %), у 96 человек с МС отмечалась АГ (что составляло 9,6 % от всех обследованных на КФ и 36,5 % от всех лиц, имевших МС). Как видно из табл. 3, частота синдрома АГ ($\geq 140-90$ мм рт. ст.) статистически значимо ($p < 0,0001$) выше у лиц с МС, чем у обследованных без МС (как в общей группе, так и отдельно по полу), а также у мужчин с МС по сравнению с женщинами с МС (в 1,5 раза). Однако при этом наличие МС в группе лиц молодого возраста не увеличивало риска развития синдрома АГ как в общей группе, так и отдельно по полу. Нужно отметить и то, что среди обследованных с МС преобладали лица с легкой АГ: 73 человека с МС имели I ст. АГ (43,71 %), 13 человек – II ст. АГ (7,78 %), 9 – III ст. АГ (5,39 %). Во всех этих группах мужчин было больше, чем женщин ($p < 0,001$).

Как видно из табл. 4, между лицами с МС и без него (как в общей группе, так и отдельно, по полу) имеются существенные статистически значимые различия ($p < 0,0001$) в распределении гемодинамических и антропометрических параметров, а также показателей липидного профиля. У мужчин с МС САД, ДАД и среднее АД больше, чем у мужчин без МС, так же как и у женщин. Все эти три гемодинамических параметра у мужчин по сравнению с женщинами больше (см. табл. 4). Масса тела, ОТ, ОБ, отношение ОТ/ОБ и ИМТ были больше как у мужчин, так и у женщин с МС по сравнению с лицами того же пола, не имеющими МС. При этом отмечается некоторое уменьшение медианы ИМТ среди женщин общей группы по сравнению с мужчинами, в то время как у женщин, имеющих МС, медиана ИМТ, напротив, увеличена по сравнению с мужчинами (см. табл. 4). Анализ показателей липидного профиля позволил установить, что как мужчины, так и женщины без МС статистически значимо отличались от лиц соответствующего пола с МС (см. табл. 4).

Таблица 2

Оценка нормальности распределения исследуемых переменных у лиц молодого возраста (25–44 г.) при помощи тестов Колмогорова – Смирнова (*D*) с поправкой Лиллиефорса

Table 2

Evaluation of the normality of the distribution of the studied variables in young people (25–44 years old) using the Kolmogorov-Smirnov tests (*D*) with the Lilliefors correction

Переменная	<i>D</i>	<i>p</i>
Тест Лурия № 1	0,9977	$< 2,2 \times 10^{-16}$
Тест Лурия № 2	1	$< 2,2 \times 10^{-16}$
Тест Лурия № 3	1	$< 2,2 \times 10^{-16}$
Тест Лурия, среднее	1	$< 2,2 \times 10^{-16}$
Тест Лурия, отсроченное воспроизведение	0,9977	$< 2,2 \times 10^{-16}$
Корректирующая проба № 3	0,998	$< 2,2 \times 10^{-16}$
Корректирующая проба № 4	1	$< 2,2 \times 10^{-16}$
Корректирующая проба № 6	0,6739	$< 2,2 \times 10^{-16}$
Тест называния животных, правильно названо	1	$< 2,2 \times 10^{-16}$
Тест исключения понятий	0,9947	$< 2,2 \times 10^{-16}$
САД, мм рт. ст.	1	$< 2,2 \times 10^{-16}$
ДАД, мм. рт. ст.	1	$< 2,2 \times 10^{-16}$
Среднее АД, мм рт. ст.	1	$< 2,2 \times 10^{-16}$
Содержание общего ХС, мг/дл	1	$< 2,2 \times 10^{-16}$
Содержание ХС ЛПВП, мг/дл	1	$< 2,2 \times 10^{-16}$
Содержание ТГ, мг/дл	1	$< 2,2 \times 10^{-16}$
Содержание ХС ЛПНП, мг/дл	1	$< 2,2 \times 10^{-16}$
Содержание глюкозы, ммоль/л	0,9999	$< 2,2 \times 10^{-16}$
Масса тела, кг	1	$< 2,2 \times 10^{-16}$
ОТ, см	1	$< 2,2 \times 10^{-16}$
ОБ, см	1	$< 2,2 \times 10^{-16}$
ИМТ, кг/м ²	1	$< 2,2 \times 10^{-16}$

Таблица 3

Частота синдрома АГ, *n* (%)

Table 3

Frequency of arterial hypertension syndrome, *n* (%)

Пол	Наличие АГ	Без МС	МС	Всего	ОШ	95 % ДИ	<i>p</i>
Мужской, <i>n</i> = 462 (100 %)	АГ	54 (17,2)	63 (42,6)	117 (25,3)	0,280	0,181–0,434	< 0,0001
	Без АГ	260 (82,8)	85 (57,4)	345 (74,7)			
	Всего	314 (68,0)	148 (32,0)	462 (100,0)			
Женский, <i>n</i> = 542 (100 %)	АГ	18 (4,2)	33 (28,7)	51 (9,4)	0,109	0,059–0,204	< 0,0001
	Без АГ	409 (95,8)	82 (71,3)	491 (90,6)			
	Всего	427 (78,8)	115 (21,2)	542 (100,0)			
Оба пола	АГ	72 (9,7)	96 (36,5)	168 (16,7)	0,187	0,132–0,266	< 0,0001
	Без АГ	669 (90,3)	167 (63,5)	836 (83,3)			

Примечание. ОШ – отношение шансов, 95 % ДИ – 95%-й доверительный интервал.

Таблица 4

Кардиометаболические факторы (компоненты МС) у участников исследования, протестированных на состояние КФ

Table 4

Cardiometabolic factors (MS components) in study participants tested for CF state

Компонент МС	МС	Мужчины					Женщины				
		n	Me	Q ₂₅	Q ₇₅	p	n	Me	Q ₂₅	Q ₇₅	p
САД, мм рт. ст.	Нет	314	123,0	115,5	130,88	< 0,0001	427	111,0	104,0	118,13	< 0,0001
	Есть	148	130,5	123,0	139,5		115	124,5	114,0	134,5	
ДАД, мм рт. ст.	Нет	314	80,5	74,5	86,88	< 0,0001	427	73,0	67,0	78,5	< 0,0001
	Есть	148	88,0	80,5	93,88		115	84,0	75,0	91,0	
Среднее АД, мм рт. ст.	Нет	314	94,5	88,71	100,83	< 0,0001	427	85,58	79,83	91,33	< 0,0001
	Есть	148	102,0	96,17	108,42		115	98,0	88,83	104,83	
Масса тела, кг	Нет	314	77,35	70,05	85,5	< 0,0001	427	62,1	55,2	70,2	< 0,0001
	Есть	148	96,6	90,2	105,15		115	80,2	69,5	91,6	
ИМТ, кг/м ²	Нет	314	24,51	22,3	26,85	< 0,0001	427	22,69	20,65	25,58	< 0,0001
	Есть	148	29,97	27,99	32,36		115	30,1	26,01	33,23	
ОТ, см	Нет	314	87,0	81,85	92,0	< 0,0001	427	75,0	69,2	81,0	< 0,0001
	Есть	148	101,0	97,7	107,35		115	90,7	85,0	101,4	
ОБ, см	Нет	314	98,0	95,0	102,58	< 0,0001	427	98,0	93,78	104,05	< 0,0001
	Есть	148	108,25	104,65	113,15		115	110,0	104,0	119,5	
ОТ/ОБ	Нет	314	0,89	0,85	0,91	< 0,0001	427	0,76	0,73	0,8	< 0,0001
	Есть	148	0,94	0,92	0,97		115	0,83	0,8	0,87	
Содержание общего ХС, мг/дл	Нет	308	188,0	167,25	213,0	< 0,0001	426	192,0	168,0	213,25	< 0,0001
	Есть	148	213,5	194,0	240,0		115	204,0	186,0	229,0	
Содержание ХС ЛПВП, мг/дл	Нет	308	48,0	42,00	54,00	< 0,0001	426	54,5	49,00	63,00	< 0,0001
	Есть	148	40,0	35,0	47,0		115	45,0	41,0	52,0	
Содержание ХС ЛПНП, мг/дл	Нет	308	120,3	103,25	143,35	< 0,0001	426	118,6	97,9	139,9	< 0,0001
	Есть	148	136,9	121,9	160,05		115	133,0	118,2	156,2	
Содержание ТГ, мг/дл	Нет	308	84,0	62,0	118,0	< 0,0001	426	69,5	52,75	98,25	< 0,0001
	Есть	148	159,0	94,25	238,0		115	103,0	76,0	162,0	
Индекс атерогенности	Нет	308	2,89	2,37	3,5	< 0,0001	426	2,43	1,96	2,93	< 0,0001
	Есть	148	4,3	3,24	5,37		115	3,37	2,9	3,98	
Содержание глюкозы, ммоль/л	Нет	308	5,7	5,3	6,0	< 0,0001	426	5,4	5,1	5,7	< 0,0001
	Есть	148	6,0	5,53	6,3		115	5,8	5,5	6,1	

Распределение ИМТ в зависимости от наличия МС среди лиц, протестированных на состояние КФ, показано в табл. 5. У лиц с МС наиболее часто встречались две группы по ИМТ (25,0–30,0 и 30,0–35,0 кг/м²), в то время как лица без МС преимущественно находились в группе ИМТ 18,5–24,99. У лиц с МС не встречались значения ИМТ менее 18,5 кг/м². Эти различия были статистически значимы ($p < 0,0001$).

При выполнении работы выявлены отдельные гендерные особенности выполнения когнитивных тестов. В общей группе участников исследования средние величины по количеству просмотренных за 1 мин символов при выполнении корректурной пробы, а также среднее количество слов при непосредственном и отсро-

Таблица 5

Распределение ИМТ в зависимости от наличия МС у участников исследования, протестированных на состояние КФ, n (%)

Table 5

Distribution of BMI depending on the presence of MS in study participants tested for the state of CF, n (%)

ИМТ, кг/м ²	Нет МС	Есть МС	Всего
< 16,0	2 (0,3 %)	0	2 (0,2 %)
16–18,5	34 (4,6 %)	0	34 (3,4 %)
18,5–24,99	445 (60,3 %)	15 (5,7 %)	460 (46,0 %)
25,0–30,0	208 (28,2 %)	115 (43,9 %)	323 (32,3 %)
30,0–35,0	40 (5,4 %)	94 (35,9 %)	134 (13,4 %)
35,0–40,0	8 (1,1 %)	21 (8,0 %)	29 (2,9 %)
> 40,0	1 (0,1 %)	17 (6,5 %)	18 (1,8 %)

Показатели КФ у мужчин и женщин в общей группе участников исследования

Table 6

CF indicators in men and women in the general group of research participants

Показатель	Пол	<i>n</i>	<i>M</i>	σ	<i>p</i>
Тест на речевую активность (количество названных за 1 мин животных)	Мужской	463	23,69	7,06	0,09
	Женский	546	24,39	6,40	
	Всего	1009	24,07	6,71	
Тест исключения понятий (количество правильно выбранных слов)	Мужской	463	14,41	2,79	< 0,05
	Женский	546	14,75	2,23	
	Всего	1009	14,60	2,51	
Тест запоминания 10 слов по Лурия (непосредственное воспроизведение, среднее по трем предъявлениям)	Мужской	463	7,81	1,05	< 0,05
	Женский	546	8,25	0,91	
	Всего	1009	8,05	1,00	
Тест запоминания 10 слов по Лурия (отсроченное воспроизведение, после интерферирующего задания)	Мужской	463	7,88	1,57	< 0,05
	Женский	546	8,52	1,34	
	Всего	1009	8,23	1,48	
КП: количество ошибок (сумма всех пропущенных и неправильно зачеркнутых букв)	Мужской	462	3,23	3,09	0,448
	Женский	546	3,08	3,02	
	Всего	1008	3,15	3,05	
КП: количество всех просмотренных за 1 мин знаков	Мужской	463	293,50	69,67	< 0,05
	Женский	546	313,81	70,75	
	Всего	1009	304,49	70,95	

Примечание. КП – корректурная проба.

ченном воспроизведении при выполнении теста Лурия и количество слов при выполнении теста исключения понятий были достоверно выше у женщин, чем у мужчин. При этом по количеству ошибок, допущенных при выполнении корректурной пробы (представляющих собой сумму всех пропущенных и неправильно зачеркнутых букв), и количеству названных за 1 мин животных при выполнении теста на речевую активность гендерных различий не обнаружено (табл. 6).

При оценке КФ между группами с наличием и отсутствием метаболических нарушений обращают на себя внимание различия в результатах тестов, характеризующих кратковременную память и ассоциативное мышление. Медианы и средние величины соответствующих показателей, стандартизованные по возрасту и образованию, были значимо выше у лиц без МС (табл. 7). Для МС показаны статистически значимые ассоциации с непосредственным (1-й опыт запоминания 10 слов, среднее значение непосредственно запомненных 10 слов) и с отсроченным воспроизведением слов после интерферирующего задания в тесте запоминания 10 слов по Лурия; средний ранг, как и средние значения этих когнитивных тестов, был выше у лиц без МС по сравнению с теми, у кого МС

диагностирован (см. табл. 7). В то же время связи МС с показателями корректурной пробы и теста на речевую активность при изучении семантически опосредуемых ассоциаций отсутствовали.

Обсуждение

Параметры МС, такие как САД, ДАД, ИМТ и др., в отношении их связи с состоянием КФ у лиц молодого возраста остаются малоизученной областью современной медицины, представляя собой яркий контраст по сравнению с многочисленными исследованиями этих ассоциаций в старших возрастных группах [6]. Однако к настоящему времени можно считать доказанным влияние сосудистых факторов на развитие и утяжеление течения нейродегенеративных процессов. Установлено влияние на прогрессирование болезни Альцгеймера распространенных сосудистых ФР развития цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) – АГ, ожирения, гиподинамии, атеросклероза, сахарного диабета [18]. Патогенетические механизмы влияния компонентов МС обсуждаются рядом авторов [19]. Таким образом, уже на додементной стадии легких КН, зачастую предшествующих развитию как болезни Альцгеймера, так и сахарного диабета,

Таблица 7

Сравнительный анализ состояния КФ МС у участников исследования в зависимости от наличия МС

Table 7

Comparative analysis of the state of CF MS in study participants, depending on the presence of MS

Показатель КФ	Наличие МС	<i>n</i>	Средний ранг	Me	Q ₂₅	Q ₇₅	<i>p</i>	<i>M</i> ± <i>σ</i>
Тест Лурия № 1	Нет	740	513,85	7,0	6,0	7,0	0,025	6,61 ± 1,28
	Есть	263	468,66	7,0	5,0	7,0		6,38 ± 1,32
Тест Лурия, среднее	Нет	741	515,74	8,33	7,33	8,67	0,015	8,08 ± 0,98
	Есть	263	465,19	8,00	7,33	8,67		7,89 ± 1,05
Тест Лурия, отсроченное воспроизведение	Нет	741	515,49	8,0	7,0	9,0	0,015	8,24 ± 1,45
	Есть	263	465,90	8,0	7,0	9,0		8,04 ± 1,59
КП: просмотрено букв за 1 мин	Нет	741	505,31	296,0	260,0	347,0	0,607	305,91 ± 71,21
	Есть	263	494,59	295,5	253,0	340,0		297,46 ± 70,80
КП: вычеркнуто букв за 1 мин	Нет	741	509,88	21,0	18,0	23,0	0,175	20,53 ± 4,63
	Есть	263	481,72	20,0	17,0	23,0		19,80 ± 4,39
КП: не распознано или ошибочно вычеркнуто букв	Нет	741	504,00	2,0	1,0	4,0	0,782	3,13 ± 3,01
	Есть	263	498,29	2,0	1,0	4,0		3,03 ± 2,98
ТРА: животные, названные за 1 мин	Нет	741	495,68	24,0	19,0	28,0	0,210	23,84 ± 6,82
	Есть	263	521,72	24,5	20,0	29,0		24,60 ± 6,28
ТИП: количество правильно выбранных слов	Нет	741	510,44	15,0	14,0	16,0	0,138	14,63 ± 2,42
	Есть	263	480,13	15,0	14,0	16,0		14,41 ± 2,65
АУ*	Нет	683	467,66	11,43	8,89	14,54	0,614	11,74 ± 4,04
	Есть	246	457,60	11,03	8,96	13,91		11,50 ± 3,94

Примечание. КП – корректурная проба, ТРА – тест на речевую активность, ТИП – тест исключения понятий. АУ* – Результаты теста «Интегральный показатель уровня мышления» (Патент на изобретение RU 2614222, от 23.03.2017).

можно выявить сосудистые ФР, что важно для уточнения прогноза у пациента. В России насчитываются не менее 1,5 млн человек, страдающих хроническими формами ЦВЗ с исходом в сахарный диабет [20]. Учитывая крайне высокую распространенность ЦВЗ среди лиц пожилого возраста в РФ, частота недиагностированных сосудистых КН разной степени выраженности уже в молодом возрасте может быть значительно выше. Лица молодого и среднего возраста, имеющие указанные выше ФР, в большинстве случаев остаются без врачебного внимания, без своевременного исследования у них состояния КФ, что в отсутствие лечения приводит к быстро прогрессирующей деменции. Популяционные исследования распространенности легких КН до настоящего времени не проводились. Однако можно предположить, что она не уступает распространенности умеренных КН и может составлять более 44 % у пациентов с АГ и/или атеросклерозом [21].

Результаты выполненного исследования свидетельствуют о наличии статистически значимых связей между компонентами МС и КН уже в молодом возрасте. Это подтверждает тесную

связь соматической и психической составляющих в организме человека. Помимо этого необходимо дальнейшее исследование многообразного влияния МС и отдельных его компонентов на когнитивное функционирование с использованием больших массивов выборок из разных популяций.

Большая социальная, медицинская и экономическая значимость оказания своевременной помощи для выявления когнитивных расстройств у лиц различного возраста с отягощенным соматическим анамнезом и наличием зачастую нескольких взаимно отягощающих течение друг друга заболеваний обуславливает необходимость разработки и совершенствования комплексных диагностических и профилактических подходов. Эти подходы следует разрабатывать с учетом выявления ФР соматических и психических расстройств в разных возрастных группах, с последующим активным воздействием на них в ходе профилактических мероприятий. Необходимо в числе прочих мер проводить среди населения и пропаганду здорового образа жизни с целью осознанного формирования навыков такого образа жизни.

Литература

1. Yaffe K. Metabolic syndrome and cognitive disorders: is the sum greater than its parts? *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, 2007; 21 (2); 167–171.
2. Iadecola C., Dering M., Hachinski V. et al. Vascular cognitive impairment and dementia: JACC scientific expert panel. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2019; 73 (25): 3326–3344.
3. Ngandu T., Lehtisalo J., Solomon A. et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people [FINGER]: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2015; 385 (9984): 2255–2263.
4. Daulatzai M.A. Cerebral hypoperfusion and glucose hypometabolism: Key pathophysiological modulators promote neurodegeneration, cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *J. Neurosci. Res.*, 2017; 95 (4): 943–972.
5. Суханов А.В., Страхова Н.М., Шураева Г.А. Частота атеросклероз-ассоциированных кардиоваскулярных факторов риска среди клиентов психоневрологических интернатов и центров социального обслуживания Новосибирской области. *Атеросклероз*, 2018; 14 (1): 32–37.
6. Суханов А.В., Диптан А.В., Качалова Г.А., Шураева Г.А. Метаболический синдром – фактор риска когнитивных нарушений у пожилых участников групп здоровья. *Успехи геронтологии*, 2018; 31 (3): 423–427.
7. Lezak M.D. Neuropsychology assessment. N.Y.: University Press, 1983. 768 p.
8. Skoog I., Lernfelt B., Landahl S. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*, 1996; 347 (9009): 1141–1145.
9. Peasey A., Bobak M., Kubinova R. et al. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: rationale and design of the HAPIEE study. *BMC Public Health*, 2006; 18: 255.
10. Зуева И.Б., Моносова К.И., Санец Е.Л. и др. Когнитивные функции у пациентов с метаболическим синдромом. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*, 2012; 19 (4): 80–83.
11. Ford E., Giles W., Dietz W. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. *JAMA*, 2002; 287 (3): 356–359.
12. Шишкин С.В., Мустафина С.В., Малютина С.К., Бобак М., Симонова Г.И., Щербакова Л.В., Рагино Ю.И., Воевода М.И. Метаболический синдром и когнитивная функция в популяции Новосибирска среднего и старшего возраста. *Атеросклероз*, 2015; 11 (3): 29–34.
13. Dik M.G., Jonker C., Comijs H.C. et al. Contribution of metabolic syndrome components to cognition in older individuals. *Diabetes Care*, 2007; 30 (10): 2655–2660. doi: 10.2337/dc06-1190
14. Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) и Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ, ESH). Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией. *Рос. кардиол. журн.*, 2018; (12): 143–228.
15. Симонова Г.И., Мустафина С.В., Печенкина Е.А. Распространенность метаболического синдрома в Сибири: популяционное исследование в г. Новосибирске. *Сибирский научный медицинский журнал*, 2011; 31 (5): 100–106.
16. Суханов А.В., Денисова Д.В., Рагино Ю.И. Исследование ассоциаций липидных фракций с показателями непосредственного и отсроченного воспроизведения вербальной информации. *Атеросклероз*, 2014; 10 (3): 55–60.
17. Суханов А.В., Денисова Д.В., Рагино Ю.И. Исследование ассоциаций липидных фракций с уровнем внимания. *Атеросклероз*, 2014; 10 (4): 49–56.
18. Левин О.С., Трусова Н.А. Сосудистые факторы риска болезни Альцгеймера. *Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова*, 2013; 113 (7): 3–12.
19. Шишкова В.Н. Особенности развития неврологических осложнений у пациентов с метаболическим синдромом: возможность коррекции и профилактики. *Терапевт. архив*, 2015; 87 (1): 109–114.
20. Сулина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин И.В. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 352.
21. Шишкова В.Н. Когнитивные нарушения как универсальный клинический синдром в практике терапевта. *Терапевт. архив*, 2014; 86 (11): 128–134.

Сведения об авторах:

Андрей Владимирович Суханов, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, e-mail: 25081973@mail.ru

Светлана Владимировна Мустафина, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, e-mail: svetlana3548@gmail.com

Диана Вахтанговна Денисова, д-р мед. наук, главный научный сотрудник лаборатории профилактической медицины, e-mail: denisovadiana@gmail.com

Оксана Дмитриевна Рымар, д-р мед. наук, главный научный сотрудник, зав. лабораторией клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, e-mail: orymar23@gmail.com

Валерий Васильевич Гафаров, д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник, зав. лабораторией психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, e-mail: valery.gafarov@gmail.com

Information about the authors:

Andrey V. Sukhanov, candidate of medical sciences, senior researcher of the laboratory of psychological and sociological problems of therapeutic diseases, e-mail: 25081973@mail.ru

Svetlana V. Mustafina, doctor of medical Sciences, laboratory of clinical, population and preventive research of therapeutic and endocrine diseases, e-mail: svetlana3548@gmail.com

Diana V. Denisova, doctor of medical sciences, laboratory of preventive medicine, e-mail: denisovadiana@gmail.com

Oksana D. Rymar, doctor of medical sciences, head of laboratory of clinical, population and preventive studies of therapeutic and endocrine diseases, e-mail: orymar23@gmail.com

Valery V. Gafarov, doctor of medical sciences, professor, head of Laboratory of psychological and sociological problems of therapeutic diseases, e-mail: valery.gafarov@gmail.com

Статья поступила 27.10.2021
Принята к печати 12.12.2021

Received 27.10.2021
Accepted 12.12.2021



DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-4-66-73

Возможности комбинированной гиполипидемической терапии у различных категорий пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (пилотное исследование)

О.В. Цыганкова^{1, 2}, О.В. Тимошенко², Л.Д. Латынцева²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
630091, Россия, г. Новосибирск, Красный просп., 52

² Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»
630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность комбинированного применения статинов с эзетимибом у пациентов различных нозологических групп высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. **Материал и методы.** Проспективное интервенционное нерандомизированное исследование включало 40 человек, средний возраст $60,7 \pm 9,5$ года, высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, которые не получали лечение статинами или принимали статины без достижения целевых значений холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП). Пациентам был рекомендован прием высокоинтенсивной терапии статинами в комбинации с эзетимибом на три месяца. Биохимические показатели определяли стандартными энзиматическими методами до начала комбинированной липид-корректирующей терапии и через три месяца. **Результаты.** У пациентов высокого сердечно-сосудистого риска уровень общего ХС относительно исходного через три месяца после лечения снизился на 39,7 % (соответственно $6,8 \pm 2,5$ и $4,7 \pm 2,5$ ммоль/л; $p = 0,0001$), ХС ЛПНП – на 52,2 % (соответственно $4,6 \pm 2,4$ и $2,8 \pm 2,2$ ммоль/л; $p = 0,0001$), триглицеридов – на 26 % (соответственно $2,7 \pm 1,1$ и $2,0 \pm 1,0$ ммоль/л; $p = 0,008$). В группе пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска мы также отметили уменьшение содержания общего ХС (на 39,1 %, соответственно $6,4 \pm 1,4$ и $4,4 \pm 1,2$ ммоль/л; $p = 0,0001$) и ХС ЛПНП (на 45,5 %, соответственно $4,4 \pm 1,4$ и $2,5 \pm 0,9$ ммоль/л; $p = 0,0001$). Статистически значимых изменений остальных липидных показателей не выявлено. Целевые значения ХС ЛПНП достигнуты у 64 % пациентов высокого и у 52 % очень высокого сердечно-сосудистого риска. Значимых изменений активности аланин- и аспартатаминотрансферазы, содержания креатинфосфокиназы, глюкозы и гликированного гемоглобина, скорости клубочковой фильтрации не выявлено. **Заключение.** Стартовая комбинированная терапия статином с эзетимибом хорошо переносится и позволяет снижать уровень ХС ЛНП в 2 раза в течение трех месяцев у различных категорий пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. **Финансирование.** Статья подготовлена в рамках выполнения поискового научного исследования № 121090800102-4 Минобрнауки России (2021 г.).

Ключевые слова: сердечно-сосудистый риск, статины, эзетимиб, комбинированная липид-снижающая терапия, холестерин липопротеинов низкой плотности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Тимошенко О.В., e-mail: lentis@yandex.ru

Для цитирования: Цыганкова О.В., Тимошенко О.В., Латынцева Л.Д. Возможности комбинированной гиполипидемической терапии у различных категорий пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (пилотное исследование). *Атеросклероз*, 2021; 17 (4): 66–73. doi: 10.52727/2078-256X-2021-17-4-66-73

Possibilities of combined hypolipidemic therapy in different categories of high and very high cardiovascular risk patients (a pilot study)

O.V. Tsygankova^{1, 2}, O.V. Timoshchenko², L.D. Latyntseva²

¹ Novosibirsk State Medical University
630091, Russia, Novosibirsk, Krasny av., 52

² Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
630089, Russia, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1

Aim of the study was to evaluate the efficacy and safety of the combined use of statins with ezetimibe in patients of various nosological groups of high and very high cardiovascular risk. **Material and methods.** A prospective interventional non-randomized study included 40 people, mean age 60.7±9.5 years, high and very high cardiovascular risk, who did not receive statin therapy or took statins without reaching the target low density lipoprotein (LDL) cholesterol values. Patients were recommended to receive high-intensity statin therapy in combination with ezetimibe for 3 months. Biochemical parameters were determined by standard enzymatic methods and the beginning of combined lipid-correcting therapy and after 3 months. **Results.** In patients with high cardiovascular risk, the level of total cholesterol decreased by 39.7 % 3 months after treatment (6.8 ± 2.5 and 4.7 ± 2.5 mmol/L; $p = 0.0001$), the level of LDL cholesterol by 52.2 % (4.6 ± 2.4 and 2.8 ± 2.2 mmol/L; $p = 0.0001$), the TG level by 26 % (2.7 ± 1.1 and 2.0 ± 1.0 mmol/L; $p = 0.008$). In the group of patients with very high cardiovascular risk, we also noted a decrease in the total cholesterol level by 39.1 % (6.4 ± 1.4 and 4.4 ± 1.2 mmol/L; $p = 0.0001$), the level of LDL cholesterol by 45.5 % (4.4 ± 1.4 and 2.5 ± 0.9 mmol/L; $p = 0.0001$). We did not find statistically significant changes in the remaining lipid parameters. LDL cholesterol targets were achieved in 64 % of patients with high and 52 % of very high cardiovascular risk. There were no significant changes in activity of alanine and aspartate amino transferases, content creatine phosphokinase, glucose and glycated hemoglobin, glomerular filtration rate. **Conclusions.** Initial combination therapy with statin and ezetimibe is well tolerated and can reduce LDL cholesterol levels by 2 times within 3 months in various categories of patients with high and very high cardiovascular risk. The article was prepared as part of the exploratory research study № 121090800102-4 of the Ministry of Education and Science of Russia (2021).

Keywords: cardiovascular risk, statins, ezetimibe, combined lipid-lowering therapy, low-density lipoprotein cholesterol.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence: Timoshchenko O.V., e-mail: lentis@yandex.ru

Citation: Tsygankova O.V., Timoshchenko O.V., Latyntseva L.D. Possibilities of combined hypolipidemic therapy in different categories of high and very high cardiovascular risk patients (a pilot study). *Atherosclerosis*, 2021; 17 (4): 66–73. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2021-17-4-66-73

В настоящее время статины являются одним из основных классов препаратов в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Благоприятное влияние статинов на прогноз при ССЗ связано не только со снижением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), но и с их плеiotропными эффектами на различные звенья атеросклеротического процесса, которые носят универсальный характер и наблюдаются у лиц различного возраста, как у мужчин, так и у женщин [1–3].

У пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска целью гиполипидемической терапии считается уровень ХС ЛПНП менее 1,8 и 1,4 ммоль/л соответственно [1].

В реальной клинической практике, несмотря на значительный арсенал гиполипидемических средств и серьезную доказательную базу их эффективности, он не всегда достигается. Так, в российском исследовании ЭССЕ-РФ доля лиц высокого и очень высокого риска составила 31,3 %, в том числе 42,2 % у мужчин и 30,9 % у женщин. Принимали статины 7,0 % пациентов в этих категориях риска. Эффективность лечения (достижение целевого уровня ХС ЛПНП) у мужчин и женщин составила 14,4 и 4,8 % соответственно [4].

Пациентам, которым необходима дополнительная к статинам гиполипидемическая терапия для достижения целевых значений ХС ЛПНП, в качестве препарата первого шага для

интенсификации рекомендуется добавление эзетимиба, а в ряде случаев рассматривается и стартовая комбинированная терапия [1, 5].

В литературе активно обсуждается неблагоприятное воздействие статинов на показатели углеводного обмена в виде увеличения числа случаев сахарного диабета (СД), повышения уровня глюкозы и гликированного гемоглобина в крови как у пациентов с СД, так и у лиц, не страдавших ранее этим заболеванием [6–10]. Тем не менее польза от снижения риска сердечно-сосудистых событий при использовании статинов значительно превышает возможные риски ухудшения гликемического контроля или развития диабета [7].

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность комбинированного применения статинов с эзетимибом у пациентов различных нозологических групп высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Материал и методы

Проспективное интервенционное нерандомизированное исследование выполнено в клинике НИИ терапии и профилактической медицины – филиала Института цитологии и генетики СО РАН (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН). Протокол его проведения одобрен локальным независимым этическим комитетом НИИТПМ – филиалом ИЦиГ СО РАН. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

В исследование включено 40 человек (20 мужчин и 20 женщин) старше 40 лет, средний возраст $60,7 \pm 9,5$ года (рис. 1). Критерии включения: некоторые группы пациентов высокого сердечно-сосудистого риска без поражения органов-мишеней, СД ≥ 10 лет или с факторами риска, наличие умеренной хронической болезни почек (ХБП) со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) 30–59 мл/мин/1,73 м² и очень высокого сердечно-сосудистого риска (документированное атеросклеротическое ССЗ клинически или по результатам обследования, включая перенесенный острый коронарный синдром, стабильную стенокардию, операции ревазуляризации, инсульт/транзиторная ишемическая атака), которые не получают лечение статинами или получают статины без достижения целевых значений ХС ЛПНП [9]. Критерии исключения: пациенты умеренного и низкого сердечно-сосудистого риска, пациенты высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, у которых достигнут целевой уровень ХС ЛПНП, СКФ менее 30 мл/мин, острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения или операции ревазуляризации коронарных артерий менее одного года до включения в исследование, выраженные нарушения функции печени, беременность, лактация, алкоголь, наркомания, эндокринопатии (помимо СД 2 типа). При отборе пациентов учитывались данные в предоставленной медицинской документации давностью не более 3 месяцев до включения в исследование.

Обследование выполнялось по единому протоколу, который предполагал два визита вклю-

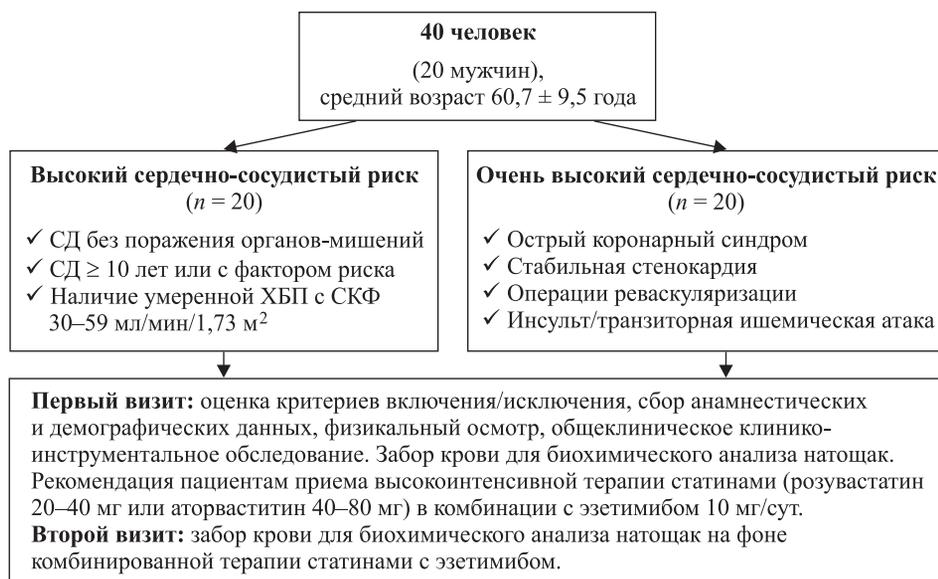


Рис. 1. Категории включенных пациентов

Fig. 1. Categories of included patients

ченных пациентов. На первом визите были собраны анамнестические и демографические данные, информация о семейном анамнезе, медикаментозном лечении, употреблении алкоголя и курении, проведен физикальный осмотр, общеклиническое клинко-инструментальное обследование. Также на первом визите врачам-исследователям было рекомендовано назначать пациентам высокоинтенсивную терапию статинами (розувастатин 20–40 мг или аторвастатин 40–80 мг) в комбинации с эзетимибом 10 мг/сут. Забор крови для биохимического анализа проводился натощак дважды: перед назначением комбинированной терапии (визит 1) и через три месяца ее приема (визит 2). Выполнялась оценка содержания глюкозы и гликированного гемоглобина (HbA1C), креатинфосфокиназы (КФК), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинина, липидного спектра (концентрация общего холестерина (ОХС), ХС липопротеинов высокой (ХС ЛПВП) и низкой (ХС ЛПНП) плотности, триглицеридов (ТГ)); СКФ рассчитывали по формуле СКД-ЕРІ.

Для оценки распределения признаков использован критерий Колмогорова – Смирнова. Данные представлены как абсолютные (*n*) и относительные (%) величины. При распределении признаков, отличном от нормального, результаты показаны в виде медианы (Me) с указанием

межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля), переменные сравнивали при помощи непараметрического U-критерия Манна – Уитни. При нормальном распределении признаков показатели представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$), сравнения групп проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента. При расчете объема выборки использовалась номограмма Альтмана, при стандартизованной разнице 0,5 и мощности 80 % объема выборки, что является сбалансированным сочетанием. Критерием статистической достоверности был уровень $p < 0,05$.

Результаты

Мы проанализировали основные клинко-анамнестические характеристики пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. Группы не различались по возрасту, гендерному составу, количеству употребляемого алкоголя, окружности талии, индексу массы тела, систолическому и диастолическому артериальному давлению (АД), частоте сердечных сокращений. Пациенты очень высокого сердечно-сосудистого риска чаще курили, чем пациенты высокого сердечно-сосудистого риска (табл. 1). У всех обследованных диагностирована артериальная гипертензия.

Таблица 1

Сравнительная характеристика клинко-анамнестических данных пациентов

Table 1

Comparative characteristics of clinical and anamnestic data of patients

Параметр	Пациенты высокого сердечно-сосудистого риска	Пациенты очень высокого сердечно-сосудистого риска	<i>p</i>
Количество, <i>n</i> (%)	20 (50)	20 (50)	–
Мужчины, <i>n</i> (%)	8 (40)	12 (60)	
Женщины, <i>n</i> (%)	12 (60)	8 (40)	
Возраст, лет	59,8 ± 9,3	61,6 ± 9,7	0,447
Курение (в настоящее время), <i>n</i> (%)	4 (20)	7 (35)	0,004
Количество алкоголя (дранков/неделю)	4	5,5	0,061
Отягощенная наследственность по ССЗ, <i>n</i> (%)	12 (60)	14 (70)	0,114
ОТ, см	98,1 ± 9,9	97,0 ± 11,4	0,923
ИМТ, кг/м ²	31,4 ± 5,1	31,7 ± 5,6	0,978
Систолическое АД, мм рт. ст.	145 [132; 155]	150 [136; 160]	0,828
Диастолическое АД, мм рт. ст.	90 [75; 100]	90 [75; 98]	0,618
Частота сердечных сокращений, уд/мин	68 [64; 73]	70 [69; 73]	0,650
Инфаркт миокарда в анамнезе, <i>n</i> (%)	–	12 (60 %)	–
Инсульт миокарда в анамнезе, <i>n</i> (%)	–	8 (40 %)	–
Реваскуляризация коронарных артерий, <i>n</i> (%)	–	10 (50 %)	–
Артериальная гипертензия, <i>n</i> (%)	20 (100)	20 (100)	0,999
СД 2 типа, <i>n</i> (%)	17 (85)	–	–
ХБП, <i>n</i> (%)	9 (45)	7 (35)	0,082

Таблица 2

Прием статинов пациентами высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска

Table 2

Statin use in high and very high cardiovascular risk patients

Прием статина	Пациенты высокого сердечно-сосудистого риска, n = 20			Пациенты очень высокого сердечно-сосудистого риска, n = 20		
	Исходно	Визит 1	Визит 2	Исходно	Визит 1	Визит 2
Аторвастатин 10 мг	4	0	0	2	0	0
Аторвастатин 20 мг	6	0	0	5	0	0
Аторвастатин 40 мг	1	10 + эзетимиб	11+ эзетимиб	3	7 + эзетимиб	7 + эзетимиб
Аторвастатин 80 мг	0	1+ эзетимиб	0	0	3 + эзетимиб	3 + эзетимиб
Розувастатин 10 мг	7	0	0	9	0	0
Розувастатин 20 мг	2	7 + эзетимиб	7 + эзетимиб	1	9 + эзетимиб	9 + эзетимиб
Розувастатин 40 мг	0	2 + эзетимиб	2 + эзетимиб	0	1 + эзетимиб	1 + эзетимиб

Таблица 3

Биохимические показатели у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска до начала лечения и через три месяца комбинированной гиполипидемической терапии

Table 3

Biochemical parameters in patients with high and very high cardiovascular risk before treatment and after 3 months of combined lipid-lowering therapy

Показатель	Пациенты высокого сердечно-сосудистого риска			Пациенты очень высокого сердечно-сосудистого риска		
	Визит 1	Визит 2	p	Визит 1	Визит 2	p
Содержание ОХС, ммоль/л	6,8 ± 2,5	4,1 ± 2,5	0,0001	6,4 ± 1,4	3,9 ± 1,2	0,0001
Содержание ХС ЛПНП, ммоль/л	4,6 ± 2,4	2,2 ± 2,2	0,0001	4,4 ± 1,4	2,0 ± 0,9	0,0001
Содержание ХС ЛПВП, ммоль/л	0,98 ± 0,3	0,90 ± 0,3	0,374	1,1 ± 0,4	1,0 ± 0,3	0,409
Содержание ТГ, ммоль/л	2,7 ± 1,1	2,0 ± 1,0	0,008	2,1 ± 0,9	1,9 ± 0,9	0,367
Активность АЛТ, Ед/л	44,9 ± 32,6	45,4 ± 33,2	0,725	38,9 ± 30,2	29,9 ± 19,3	0,325
Активность АСТ, Ед/л	31,2 ± 17,8	34,9 ± 21,8	0,233	33,4 ± 27,4	22,6 ± 7,8	0,366
Содержание КФК, ммоль/л	123,4 ± 48,5	94,5 ± 47,8	0,382	130,2 ± 56,9	99,0 ± 25,4	0,560
Содержание глюкозы, ммоль/л	7,9 ± 3,3	7,1 ± 2,1	0,247	4,1 ± 1,7	4,0 ± 2,5	0,736
Содержание креатинина, мкмоль/л	89,4 ± 19,3	87,6 ± 21,0	0,199	91,9 ± 23,0	94,2 ± 27,2	0,591
СКФ, мл/мин	71,2 ± 17,1	76,4 ± 16,9	0,270	72,1 ± 16,9	66,0 ± 14,5	0,727
Содержание HbA1C, %	7,8 ± 1,7	7,3 ± 1,4	0,370	4,7 ± 1,2	4,8 ± 1,1	0,710

На этапе скрининга пациенты принимали различные дозы аторвастатина и розувастатина без достижения целевых показателей ХС ЛПНП. Всего три человека с высоким сердечно-сосудистым риском и четыре человека с очень высоким сердечно-сосудистым риском получали статины в высокоинтенсивном режиме. Всем пациентам был рекомендован прием статинов в режиме высоких доз в комбинации с эзетимибом на три месяца (табл. 2): исходно принимавшим аторвастатин 10 мг – аторвастатин 40 мг в комбинации с эзетимибом 10 мг, принимавшим аторвастатин 20 или 40 мг и розувастатин 10 или 20 мг – увеличить дозу статинов в 2 раза и добавить к терапии эзетимиб 10 мг. В группе лиц высокого сердечно-сосудистого риска пациент, которому был рекомендован прием аторвастати-

на 80 мг, не принимал данную дозовую форму, поскольку решил остаться на прежней (40 мг), но в сочетании с эзетимибом 10 мг. Остальные больные получали назначенную терапию на протяжении всего времени до второго визита.

Мы проанализировали биохимические показатели пациентов до начала высокоинтенсивной терапии статинами в сочетании с эзетимибом и через три месяца комбинированной гиполипидемической терапии. У лиц высокого сердечно-сосудистого риска уровень ОХС через три месяца после лечения снизился на 39,7 %, ХС ЛПНП – на 52,2 %, ТГ – на 26 %, в группе пациентов содержание ОХС и ХС ЛПНП также уменьшилось (на 39,1 и 45,5 % соответственно, табл. 3). Статистически значимых изменений величин остальных показателей липидного

спектра не выявлено. Целевые значения ХС ЛПНП достигнуты у 64 % пациентов высокого сердечно-сосудистого риска (менее 1,8 ммоль/л) и у 52 % лиц очень высокого сердечно-сосудистого риска (менее 1,4 ммоль/л). У пациентов как с высоким, так и с очень высоким сердечно-сосудистым риском спустя три месяца после начала лечения содержание КФК, глюкозы, HbA1C и креатинина, активность АЛТ, АСТ, а также СКФ не изменились (см. табл. 3).

Обсуждение

В нашем исследовании изначально лишь три человека с высоким сердечно-сосудистым риском и четыре человека с очень высоким сердечно-сосудистым риском принимали высокодозовую терапию статинами, несмотря на отсутствие достижения целевых уровней ХС ЛПНП, что, возможно, связано с остороженностью как врачей, так и пациентов в отношении развития побочных эффектов и еще раз актуализирует необходимость стартовой комбинированной терапии, которая, согласно рандомизированным клиническим исследованиям, обладает лучшим профилем безопасности и большей эффективностью.

В российских рекомендациях по коррекции нарушений липидного обмена (2020 г.) указано,

что эзетимиб может назначаться в комбинации со статинами, когда монотерапия ими в максимальных или максимально переносимых дозах не позволяет достичь целевого уровня ХС ЛПНП, а также при непереносимости статинов или наличии побочных эффектов на фоне их приема [1]. Согласно заключению Совета экспертов российского кардиологического общества (2019 г.) с учетом текущей удручающей ситуации по достижению целевых уровней ХС ЛПНП и взаимодополняющих механизмов действия статинов и эзетимиба рекомендовано добавление последнего к терапии статинами у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, минуя этап длительного постепенного титрования дозы статина, а также немедленное назначение комбинированной терапии при очень высоком уровне ХС ЛПНП (более 4,9 ммоль/л) [5]. Необходимость стартовой комбинированной гиполипидемической терапии у пациентов с сердечно-сосудистым риском высоких градаций разделяют и ведущие мировые эксперты (рис. 2).

Стратегия стартового назначения комбинированной терапии уже принята для большинства больных артериальной гипертензией, для пациентов с СД 2 типа (даже при умеренной гипергликемии) – исследование VERIFY (A Study to Compare Combination Regimen With Vildagliptin



Рис. 2. Стратегия ранней комбинированной гиполипидемической терапии у больных с очень высоким и экстремальным сердечно-сосудистым риском (адаптировано из [12])

Fig. 2. Strategy for early combination lipid-lowering therapy in patients with very high and extreme cardiovascular risk (Adapted from Ray K.K. et al. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. European Heart Journal, 2021; 00: 1–4; doi:10.1093/eurheartj/ehab718)

& Metformin Versus Metformin in Treatment-naïve Patients With Type 2 Diabetes Mellitus) (вилдаглиптин и метформин) [11].

По данным литературы комбинированная терапия умеренными дозами статина в сочетании с эзетимибом может обеспечить такой же суммарный эффект, как и монотерапия статинами в высокой дозе – снижение уровня ХС ЛПНП на 45–65 % от исходных значений [5]. По результатам нашего исследования, у пациентов, которым, согласно протоколу, на первом визите были назначены высокие дозы статинов в комбинации с эзетимибом, после максимально рекомендованного срока для оценки эффективности гиполипидемической терапии, составляющего 12 недель [1], целевые значения ХС ЛПНП были достигнуты в 52–64 % случаев. Таким образом, в последующем больные, не достигшие целевых значений, являются кандидатами на тройную гиполипидемическую терапию, включающую ингибиторы пропротеинконвертазы субтилизин/кексин типа 9.

По результатам крупных исследований по оценке эффективности комбинированной липидкорректирующей терапии, у больных высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска проблема недостижения целевых значений ХС ЛПНП с течением лет не утрачивает своей актуальности. Так, исследование DA VINCI показало, что, в целом, комбинированная терапия была связана с более высоким уровнем достижения цели, чем монотерапия статинами. Целей ХС ЛПНП, основанных на оценке риска, достигали 37 % из тех, кто получал комбинированную терапию с эзетимибом и 14 % (95 %-й доверительный интервал (95 % ДИ) 7–26 %), 16 % (95 % ДИ 13–18 %) и 22 % (95 % ДИ 19–25 %) из тех, кто получал низкодозовую и стратегию, и статинотерапию в режиме средней и высокой интенсивности соответственно [12].

Необходимо отметить, что наша работа приближена к реальной клинической практике, мы не включали пациентов с недавними сердечно-сосудистыми событиями, которые нуждаются в максимальных дозах статинов и максимально быстром достижении целевых значений ХС ЛПНП. При оценке безопасности комбинированного применения статинов с эзетимибом у различных категорий лиц высокого и очень высокого СС риска, в том числе у пациентов с СД 2 типа и ХБП, в течение трех месяцев мы не выявили значимого изменения активности АЛТ и АСТ, содержания глюкозы, HbA1C и КФК, СКФ.

Показано негативное воздействие высоких доз статинов на параметры углеводного обмена. Так, одним из крупных рандомизированных

клинических исследований, продемонстрировавших риск развития новых случаев СД, явилось исследование JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). В нем отмечено увеличение частоты впервые возникших случаев СД у пациентов, получавших розувастатин 20 мг/сут, по сравнению с группой контроля (отношение шансов 1,26, 95 % ДИ 1,04–1,51) при отсутствии различий между группами в уровне глюкозы натощак, но при повышении содержания HbA1C (соответственно 5,9 и 5,8 %; $p = 0,001$) [8]. В исследовании PROSPER (PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) установлено увеличение частоты впервые возникшего СД на 32 % в группе пациентов, принимавших правастатин 40 мг/сут, по сравнению с контролем (отношение шансов 1,32, 95 % ДИ 1,03–1,69) [9]. Анализ результатов исследования PROVEIT TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction 22) показывает существенное повышение концентрации HbA1C более 6 % у пациентов с СД и без такового при терапии статинами [10].

По данным крупного метаанализа 2012 г. частота нежелательных эффектов при монотерапии статинами и комбинированной терапии с эзетимибом примерно одинакова, таким образом, добавление эзетимиба является абсолютно безопасным [13]. В то же время возможность достижения целевых значений ХС ЛПНП без использования максимальных доз статинов на протяжении длительного времени, в целом снижает число нежелательных явлений, что особенно актуально для категорий риска: пожилые пациенты, субтильные женщины, наличие некомпенсированного гипотиреоза, ХБП и т.д. [5]. Таким образом, учитывая низкую приверженность к терапии высокими дозами статинов как пациентов, так и врачей [14], представляется предпочтительной инициация комбинированной гиполипидемической терапии статином с эзетимибом у пациентов с сердечно-сосудистым риском высоких градаций с позиций эффективности и безопасности [4–6].

Выводы

1. Комбинированная терапия аторва- и розувастатином в режиме высоких доз в сочетании с эзетимибом хорошо переносится пациентами.

2. Совместный прием статина с эзетимибом позволяет снижать уровень ХС ЛПНП в 2 раза в течение трех месяцев у различных категорий пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (СД 2 типа, ХБП, ССЗ).

Литература

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемия*, 2020; 1: 7–40.
2. Цыганкова О.В., Худякова А.Д., Латынцева Л.Д., Ложкина Н.Г. Сердечно-сосудистый континуум: от факторов риска до систолической сердечной недостаточности. *Атеросклероз*, 2017; 13 (4): 42–46. doi: 10.15372/ATER20170407
3. Цыганкова О.В., Платонов Д.Ю., Бондарева З.Г. и др. Ишемическая болезнь у женщин: патогенетические и патоморфологические особенности формирования и клинического течения. *Проблемы женского здоровья*, 2013; 8 (4): 50–59.
4. Шальнова С.А., Деев А.Д., Метельская В.А. и др. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2016; (4): 29–37. doi: 10.15829/1728-8800-2016-4-29-37
5. Кобалава Ж.Д., Гуревич В.С., Сусеков А.В. и др. Возможности клинического применения препарата эзетимиба Отрио (АО «АКРИХИН», Россия) у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, не достигших целевых значений показателей липидного обмена. Заключение Совета экспертов. *Кардиология*, 2019; 59 (5S): doi: 10.18087/cardio.n581
6. Zaharan N.L., Williams D., Bennett K. Statins and risk of treated incident diabetes in a primary care population. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2013; 75: 1118–1124. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04403.x
7. Lim S., Oh P.C., Sakuma I., Koh K.K. How to balance cardiorenometabolic benefits and risks of statins. *Atherosclerosis*, 2014; 235: 644–648. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.06.001
8. Mora S., Glynn R.J., Hsia J. et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia: results from the Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) and meta-analysis of women from primary prevention trials. *Circulation*, 2010; 121: 1069Y1077. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.906479
9. Shepherd J., Blauw G.J., Murphy M.B. et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002; 360: 1623Y1630.
10. Ahmed S., Cannon C.P., Murohy S.A., Braunwald E. Acute coronary syndromes and diabetes: is intensive lipid lowering beneficial? Results of the PROVE IT-TIMI 22 trial. *Eur. Heart J.*, 2006; 27: 2323–2329. doi: 10.1093/eurheartj/ehl220
11. Matthews D., Del Prato S., Mohan V. et al. Insights from VERIFY: Early combination therapy provides better glycaemic durability than a stepwise approach in newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Ther.*, 2020; 11 (11): 2465–2476. doi: 10.1007/s13300-020-00926-7
12. Ray K.K., Molemans B., Schoonen W.M. et al. EU-wide cross-sectional observational study of lipid-modifying therapy use in secondary and primary care: the DA VINCI study. *Eur. J. Prev. Cardiol.*, 2021; 28 (11): 1279–1289. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa047. PMID: 33580789
13. Toth P.P., Morrone D., Weintraub W.S. et al. Safety profile of statins alone or combined with ezetimibe: a pooled analysis of 27 studies including over 22,000 patients treated for 6–24 weeks. *Int. J. Clin. Pract.*, 2012; 66 (8) 800–813. doi: 10.1111/j.1742-1241.2012.02964.x
14. Платонов Д.Ю., Костюк Т.А., Брандт А.И., Цыганкова О.В. Комплексная оценка профилактического поведения в отношении сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска их развития у больных гипертонической болезнью и хронической ишемической болезнью сердца. *Профилактическая медицина*, 2012; 15 (1): 26–31.

Сведения об авторах:

Оксана Васильевна Цыганкова, д-р мед. наук, проф. кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией, e-mail: oksana_c.nsk@mail.ru

Ольга Владимировна Тимошенко, научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, e-mail: lentis@yandex.ru

Людмила Дмитриевна Латынцева, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории неотложной кардиологии, e-mail: ludmilanov2010@mail.ru

Information about the authors:

Oksana V. Tsygankova, doctor of medical sciences, professor of the department of emergency therapy with endocrinology and occupational pathology, e-mail: oksana_c.nsk@mail.ru

Olga V. Timochshenko, research assistant laboratories for molecular genetic studies of therapeutic diseases, e-mail: lentis@yandex.ru

Lyudmila D. Latyntseva, candidate of medical sciences, senior scientist laboratories of emergency cardiology, e-mail: ludmilanov2010@mail.ru

Статья поступила 29.11.2021

Принята к печати 11.12.2021

Received 29.11.2021

Accepted 11.12.2021



КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-4-74-78

Клинический случай инфаркта миокарда с неуточненной формой семейной гиперхолестеринемии**Н.Г. Ложкина¹, А.Н. Спиридонов²**

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный просп., 52

² Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова 175/1

Семейная гиперхолестеринемия – наследственное заболевание, характеризующееся нарушением метаболизма холестерина. Впервые данная нозология описана в конце 1930-х годов норвежским клиницистом Карлом Мёллером, выдвинувшим идею о том, что гиперхолестеринемия и сухожильные ксантомы связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями посредством наследования одного гена. В 1964 г. были обнаружены два клинических фенотипа семейной гиперхолестеринемии: гетерозиготного и гомозиготного, ассоциируемых с неблагоприятным прогнозом. На сегодняшний день известно, что длительно текущий процесс накопления липопротеинов низкой плотности в интиму сосудов может не иметь клинической симптоматики многие годы благодаря развитой системе коллатералей и отсутствию гемодинамически значимого стеноза. Тем не менее без своевременной диагностики и соответствующей терапии это состояние непременно ведет к развитию сердечно-сосудистого события. В статье представлен клинический случай, демонстрирующий развитие инфаркта миокарда у пациентки с поздней диагностикой данного заболевания.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, инфаркт миокарда.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Спиридонов А.Н., e-mail: Spiridonov.al16@yandex.ru

Для цитирования: Ложкина Н.Г., Спиридонов А.Н. Клинический случай инфаркта миокарда с неуточненной формой семейной гиперхолестеринемии. *Атеросклероз*, 2021; 17 (4): 74–78. doi: 10.52727/2078-256X-2021-17-4-74-78

Clinical case of myocardial infarction with unspecified familial hypercholesterolemia**N.G. Lozhkina¹, A.N. Spiridonov²**

*Novosibirsk State Medical University
630091, Russia, Novosibirsk, Krasny av., 52*

*Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute
of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
630089, Russia, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

Familial hypercholesterolemia is a hereditary autosomal dominant disease characterized by a violation of cholesterol metabolism. This nosology was first described in the late 1930s by the Norwegian clinician Karl Moeller, he proposed the idea that hypercholesterolemia and tendon

xanthomas are associated with cardiovascular diseases through the inheritance of a single gene. In 1964, two clinical phenotypes of familial hypercholesterolemia were discovered: heterozygous and homozygous, associated with an unfavorable prognosis. To date, it is known that the long-running process of accumulation of low-density lipoproteins in the intima of blood vessels may not have clinical symptoms for many years due to the developed system of collaterals and the absence of hemodynamically significant stenosis. However, without timely diagnosis and appropriate therapy, this condition inevitably leads to the development of a cardiovascular event. The article presents a clinical case demonstrating the development of myocardial infarction in a patient with a late diagnosis of this disease.

Keywords: familial hypercholesterolemia, myocardial infarction.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence: Spiridonov A.N., e-mail: Spiridonov.al16@yandex.ru

Citation: Lozhkina N.G., Spiridonov A.N. Clinical case of myocardial infarction with unspecified familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 2021; 17 (4): 74–78. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2021-17-4-74-78

Актуальность. Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) — наследственное заболевание, имеющее широкую распространенность на территории Российской Федерации. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, в некоторых регионах нашей страны она достигает 60 % [1], общее количество пациентов с гетерозиготной формой СГХС составляет 300 000, а гомозиготной — 140–280 [2]. Тем не менее низкая скрининговая выявляемость данных пациентов приводит к поздней диагностике и низкой эффективности первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, в отсутствие которой происходит 100-кратное увеличение риска смерти в возрасте от 20–39 лет и 4-кратное — в возрасте 40–59 лет (регистр Simoon Broome) [3]. В данной статье представлен пример поздней диагностики и отсутствия контроля уровня холестерина (ХС) у пациентки с ранним дебютом ишемической болезни сердца (ИБС) и исходом в инфаркт миокарда.

Клиническое наблюдение. Пациентка В., возраст 62 года, доставлена бригадой скорой медицинской помощи в Региональный сосудистый центр № 1 (г. Новосибирск) 27.04.2021 из г. Болотное с острым инфарктом миокарда от 22.04.2021 и клиникой ранней постинфарктной стенокардии.

Анамнез заболевания. Ишемический анамнез наблюдается в течение последних 10 лет. Пациентка отмечает наличие давящих загрудинных болей без иррадиации при выполнении физической нагрузки. Симптоматика купируется самостоятельно через 5–7 минут после отдыха. Усугубление симптоматики отметила около трех месяцев назад, когда появилась сжимающая боль в средней трети грудины в покое. Последние две недели клиника начала проявляться и в ночное время. Для купирования болей больная использовала валидол.

21.04.2021 пациентка В. обратилась к участковому терапевту и была направлена в стационар общего профиля с диагнозом «ИБС, стенокардия напряжения функционального класса (ФК) III». Проведена терапия: аспирин 125 мг, клопидогрель 75 мг, рамиприл 5 мг, метопролол 50 мг, верошпирон 25 мг, омепразол 20 мг, симвастатин 40 мг, аспаркам внутривенно капельно. На фоне проведенной терапии болевой синдром купирован, но далее, с 23.04.2021, на ЭКГ появился патологический зубец Q по нижней стенке левого желудочка, на эхокардиограмме выявлена зона гипокинеза нижней области, в связи с чем женщина переведена в Региональный сосудистый центр № 1. Инфаркт миокарда подтвержден динамикой маркеров некроза миокарда; выполнена коронарография (многососудистое поражение коронарных артерий) и чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика со стентированием субокклюзии огибающей артерии и ветви тупого края 1-й степени со стентом DES в рамках.

Анамнез жизни. Гиперхолестеринемия (ГХС) неизвестной давности, со слов пациентки, впервые обнаружена при прохождении медицинской комиссии в возрасте 25 лет, лечение не получала. Приблизительно в возрасте 40 лет выявлен уровень ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) 15,0 ммоль/л и назначена гиполипидемическая терапия в виде препарата аторвастатин 40 мг/сут. Известно, что пациентка не соблюдала назначенное лечение ввиду возникновения миалгии и ощущения слабости. В последующем проведена замена другими препаратами статинового ряда, но повторялась подобная симптоматика. Семейный анамнез отягощен сосудистыми заболеваниями и смертью отца в возрасте 55 лет. ГХС страдает также сын пациентки 40 лет, имеющий уровень ЛПНП 10 ммоль/л без терапии. Гипертонический анам-

нез более 10 лет, повышение артериального давления до 190/100 мм рт. ст. Пациентка принимает регулярно конкор, эпизодически – лозап.

Объективный статус. Состояние средней степени тяжести, кожные покровы чистые. Тоны сердца приглушены, артериальное давление 130/90, частота сердечных сокращений (ЧСС) 75 ударов в мин, ритм правильный, границы сердца расширены влево. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы легких, частота дыхательных движений 20 в мин. Живот мягкий безболезненный, печень по реберной дуге, отеков нет.

Данные обследования. По результатам общего анализа крови определяется нормальный уровень эритроцитов и гемоглобина, количество лейкоцитов и лейкоцитарная формула не изменены. СОЭ 3 мм/ч.

По результатам биохимического анализа крови: маркеры гликемии, гепатоцитоза и холестаза в норме. Функция почек не нарушена (скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕПІ 127,52 мл/мин). Обращает на себя внимание значительное повышение уровня общего ХС (9,48 ммоль/л) и ХС ЛПНП (8,61 ммоль/л). Содержание триглицеридов превысило норму незначительно (1,98 ммоль/л). Данные показатели – на фоне приема эзетемиба в дозировке 10 мг.

По ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС 75 в мин, подострая стадия крупноочагового нижнего инфаркта миокарда.

По данным коронарографии: стеноз в проксимальном сегменте передней нисходящей артерии 30 %. Субокклюзия в среднем сегменте *огибающей артерии*, стенозы правой коронарной артерии: в проксимальном сегменте – 40%, в среднем – 40 %, в дистальном – 70%, стеноз в среднем сегменте задней межжелудочковой ветви 80 %.

Окончательный клинический диагноз: ИБС, острый Q-позитивный нижний инфаркт миокарда от 22.04.2021, ранняя постинфарктная стенокардия. *Коронарная ангиография, чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика со стентированием субокклюзии огибающей артерии и ветви тупого края 1-й степени со стентом DES от 27.04.2021. Killip 1. Гипертоническая болезнь III стадии, артериальная гипертензия 3-й степени, риск 4. Хроническая сердечная недостаточность I, ФК I (NYHA). ГХС.*

На момент нахождения в стационаре пациентка получала двойную антиагрегантную терапию (аспирин + клопидогрель), β-блокаторы (метопролол), антагонист рецепторов ангиотензина 2 (лозартан), антагонист ми-

нералокортикоидных рецепторов (эплеренон), эзетемиб, гастропротектор (омепразол). В динамике рецидива коронарной симптоматики не возникло. Гиполипидемическая терапия эзетемибом выбрана ввиду индивидуальной непереносимости препаратов статинового ряда. После выписки пациентке назначен дополнительно ингибитор PCSK9.

Обсуждение

Диагностика СГХС, как правило, основывается на фенотипических критериях [4]. Генетическое тестирование используется для подтверждения диагноза [5]. В ряде работ установлено, что частота мутаций у пациентов с «возможным» или «определенным» диагнозом по критериям DLCNC (Dutch Lipid Clinic Network Criteria) составляет 60–80 %, это подтверждает высокую эффективность фенотипической диагностики. Пробандов, согласно российским и европейским рекомендациям по лечению дислипидемий, следует выявлять по следующим критериям [4, 5]: содержание общего ХС > 8 ммоль/л без терапии, ранний дебют ИБС у пациента или члена его семьи, ксантомы сухожилий у пациента или члена его семьи, случай внезапной сердечной смерти члена семьи.

В соответствии с европейскими рекомендациями по лечению дислипидемий, а также Российскими клиническими рекомендациями, выполнена оценка риска наличия семейной формы ГХС по критериям Голландской сети клиник по лечению липидных нарушений (DLCNC). Данные критерии представляют собой ряд вопросов, ответ на каждый из которых соответствует определенному количеству баллов. Суммируя полученный результат, пациент попадает в одну из четырех категорий: «определенная» (>8 баллов), «вероятная» (6–8 баллов), «возможная» (3–5 баллов), «маловероятная» (0–2 балла). Наблюдаемая нами пациентка попала в категорию «определенная», набрав 9 баллов. Стоит отметить, что существуют и другие критерии оценки вероятности СГХС, такие как критерии Саймона Брума, MEDPED, японские критерии [4]. Однако считается, что критерии DLCNC обладают большей чувствительностью, благодаря чему они получили широкую распространенность на территории большинства стран [5].

После прохождения стационарного лечения пациентке рекомендовано обратиться в липидный центр для прохождения молекулярно-генетического исследования и подтверждения диагноза. Результаты исследования на момент публикации не известны.

Данный клинический случай демонстрирует позднюю диагностику семейной формы ГХС. В мире насчитывается около 10 млн человек с наличием мутаций в генах белков, регулирующих метаболизм ХС, и проблемы с диагностикой СГХС возникают не только в РФ, но и по всему миру, так как верифицировано лишь 10 % из них [6, 7]. В данном случае причиной поздней диагностики заболевания и отсутствия терапии, вероятно, стало проживание пациентки в отдаленном от специализированных генетических центров месте и низком практическом применении критериев DLCNC для определения вероятности СГХС. Особенностью поражения коронарного русла при СГХС, по данным литературы, является многососудистое образование коронарных бляшек [8, 9]. Данный факт подтвержден результатами коронарографии у наблюдаемой нами пациентки. В нескольких исследованиях с использованием коронарной визуализации [8, 9] отмечен факт большего риска разрыва бляшки у пациентов с СГХС, что в очередной раз напоминает об опасности данного заболевания.

Описанный клинический случай отражает сложный комплаенс среди пациентов, принимающих препараты статинового ряда. Наиболее встречаемым осложнением является статин-ассоциированный мышечный синдром, частота которого варьирует от 7 до 29 % [10, 11]. В соответствии с критериями Европейского общества атеросклероза [10], мышечные симптомы наблюдаемой нами пациентки действительно могли быть связаны с действием статинов, вследствие чего основным гиполлипидемическим препаратом был выбран эзетемиб. Тем не менее вопрос «ложных» побочных эффектов, связанных с поражением мышечной ткани при применении данной категории препаратов, остается открытым [12]. Исследование SAMSON, изучавшее побочные эффекты при приеме статинов и плацебо, привело к выводу об одинаковой встречаемости предъявляемых жалоб вне зависимости от приема препарата. Таким образом, эффект плацебо при приеме статинов, действительно имеет место, и его необходимо обговаривать с пациентом [13, 14].

Скрининговая система оценки вероятности семейной формы ГХС, в том числе используемая в Российской Федерации [4], является частью решения проблемы с диагностикой данного заболевания. Одним из способов является каскадный скрининг, предполагающий проведение исследования уровня ХС в определенных возрастных группах [5]. Примером также может послужить документ Национального института сердца, легких и крови США, одобренный

Национальной академией педиатрии, который рекомендует массовое исследование уровня ХС в возрасте 9–12 и 17–21 лет. Необходимо уделять внимание более широкому использованию фенотипической диагностики СГХС с помощью критериев DLCNC, что позволит увеличить эффективность, как оппортунистического, так и каскадного скрининга [15].

Заключение

Представленный клинический случай отражает необходимость своевременной диагностики СГХС, приводящей к таким грозным осложнениям, как инфаркт миокарда. Обнаружение ГХС в раннем возрасте увеличивает эффективность первичной профилактики и снижает вероятность развития ишемической болезни сердца.

Литература

1. Metel'skaya V.A., Shal'nova S.A., Deev A.D., Perova N.V., Gomyranova N.V., Litinskaya O.A., Evstifeeva S.E., Artamonova G.V., Gatagonova T.M., Grinshtein Yu.I., Duplyakov D.V., Efanov A.Yu., Zhernakova Yu.V., Il'in V.A., Libis R.A., Minakov A.V., Nevzorova V.A., Nedogoda S.V., Romanchuk S.A., Rotar' O.P., Trubacheva I.A., Shlyakhto E.V., Boitsov S.A. Analysis of the prevalence of indicators characterizing the atherogenicity of the lipoprotein spectrum in residents of the Russian Federation (according to the ESSE-RF study). *Профилактическая медицина*, 2016; 19 (1): 15–23. (In Russ.) Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Перова Н.В., Гомыранова Н.В., Литинская О.А., Евстифеева С.Е., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Гринштейн Ю.И., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В., Ильин В.А., Либис Р.А., Минаков А.В., Невзорова В.А., Недогода С.В., Романчук С.А., Ротарь О.П., Трубачева И.А., Шляхто Е.В., Бойцов С.А. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЭ-РФ). *Профилактическая медицина*, 2016; 19 (1): 15–23. doi: 10.17116/profmed201619115-23
2. Ezhov M.V. Results of the Russian research program for the diagnosis and treatment of patients with familial hypercholesterolemia. High prevalence, low awareness, poor adherence. *Атеросклероз и дислипидемии*, 2017; (2): 5–15. (In Russ.) Ежов М.В. Результаты Российской научно-исследовательской программы по диагностике и лечению больных семейной гиперхолестеринемией. Высокая распространенность, низкая информированность, плохая приверженность. *Атеросклероз и дислипидемии*, 2017; (2): 5–15.
3. Neil A. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: a prospective registry study. *Eur. Heart J.*, 2008; 29 (21): 2625–2633. doi: 10.1093/eurheartj/ehn422

4. Ежов М.В., Бажан С.С., Ершова А.И., Мешков А.Н., Соколов А.А., Кухарчук В.В., Гуревич В.С., Воевода М.И., Сергиенко И.В., Шахтштейндер Е.В., Покровский С.Н., Коновалов Г.А., Леонтьева И.В., Константинов В.О., Щербакова М.Ю., Захарова И.Н., Балахонова Т.В., Филиппов А.Е., Ахмеджанов Н.М., Александрова О.Ю., Липовецкий Б.М. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии. *Атеросклероз*, 2019; 15 (1): 58–98.
5. Catapano A.L., Graham I., de Backer G., Wiklund O., Chapman M.J., Drexel H., Hoes A.W., Jennings C.S., Landmesser U., Pedersen T.R., Reinher Ž., Riccardi G., Taskinen M.R., Tokgozoglou L., Verschuren W.M., Vlachopoulos C., Wood D.A., Zamorano J.L.; Authors/Task Force Members; Additional Contributor. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur. Heart J.*, 2016; 37 (39): 2999–3058.
6. Harada-Shiba M., Ako J., Arai H., Hirayama A., Murakami Y., Nohara A., Nakamura M. Prevalence of familial hypercholesterolemia in patients with acute coronary syndrome in Japan: Results of the explore-J study. *Atherosclerosis*, 2018; 277: 362–368. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.856
7. Watts G.F., Gidding S., Wierzbicki A.S., Toth P.P., Alonso R., Brown W.V., Kastelein J.J. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation. *Int. J. Cardiol.*, 2014; 171: 309–324. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.11.025
8. Liu Z., Peng J., Wang S., Jiang T., Zhang W., Zhang C., Lin J. Percutaneous coronary intervention for a Chinese familial hypercholesterolemia homozygous under the guidance of optical coherence tomography. *Atherosclerosis Supplements*, 2019; 36: 19–23. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.01.004
9. Píñez de Isla L., Alonso R., Mata N. Predicting cardiovascular events in familial hypercholesterolemia: The SAFEHEART registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study). *Circulation*, 2017; 135 (11): 2133–2144. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024541
10. Stroes E.S., Thompson P.D., Corsini A., Vladutiu G.D., Raal F.J., Ray K.K. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy – European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur. Heart J.*, 2015; 36 (17): 1012–1022. doi: 10.1093/eurheartj/ehv043
11. Banach M., Rizzo M., Toth P.P., Farnier M., Davidson M.H., Al-Rasadi K. Position paper Statin intolerance – an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch. Med. Sci.*, 2015; 11 (1): 1–23. doi: 10.5114/aoms.2015.49807
12. Wood F.A. N-of-1 trial of a statin, placebo, or no treatment to assess side effects. *New Eng. J. Med.*, 2020; 383 (22): 2182–2184. doi: 10.1056/NEJMc2031173
13. Tyth P.P., Potter D., Ming E.E. Prevalence of lipid abnormalities in the United States: the national health and nutrition examination survey 2003–2006. *J. Clin. Lipidol.*, 2012; 6 (4): 325–330. doi: 10.1016/j.jacl.2012.05.002
14. Langslet G. Long-term follow-up of young adults with familial hypercholesterolemia after participation in clinical trials during childhood. *J. Clin. Lipidol.*, 2015; 9 (6): 778–785. doi: 10.1016/j.jacl.2015.08.008
15. Wang Y. The prevalence and related factors of familial hypercholesterolemia in rural population of China using Chinese modified Dutch lipid clinic network definition. *BMC Public Health*, 2019; 19 (1): 1–7. doi: 10.1186/s12889-019-7212-4

Сведения об авторах:

Наталья Геннадьевна Ложкина, д-р мед. наук, проф. кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; кардиолог и куратор отделения для лечения больных с острым коронарным синдромом Регионального сосудистого центра №1, SPIN-код: 5320-7554; ORCID ID: 0000-0002-4832-3197, e-mail: lozhkina.n@mail.ru

Александр Николаевич Спиридонов, врач-ординатор по специальности «Кардиология», ORCID: 0000-0003-4892-0861, e-mail: Spiridonov.al16@yandex.ru

Information about the authors:

Natalya G. Lozhkina, doctor of medical sciences, professor, e-mail: lozhkina.n@mail.ru

Aleksandr N. Spiridonov, doctor-resident in the specialty «Cardiology», ORCID: 0000-0003-4892-0861, e-mail: Spiridonov.al16@yandex.ru

Статья поступила 18.08.2021
Принята к печати 12.12.2021

Received 18.08.2021
Accepted 12.12.2021



ОБЗОРЫ

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-4-79-92

Современные биомаркеры окислительного стресса, оцениваемые методом иммуноферментного анализа**М.В. Волкова, Ю.И. Рагино**

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

В литературном обзоре представлены результаты исследований последних лет, посвященных изучению роли факторов и маркеров окислительного стресса в развитии терапевтических заболеваний, особенно сердечно-сосудистых. Описаны результаты исследований, выполненных с помощью методов иммуноферментного анализа, таких биомаркеров окислительного стресса, как глутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза, окислительно модифицированные липопротеины низкой плотности, карбонилированные белки, а также общая антиоксидантная способность крови. Литературный обзор выполнен в рамках бюджетной темы по Государственному заданию № АААА-А19-119101490005-56 и гранта Президента РФ для ведущих научных школ № НШ-2595.2020.7.

Ключевые слова: окислительный стресс, биомаркеры, ишемическая болезнь сердца, сердечно-сосудистые заболевания, глутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза, окислительно-модифицированные липопротеины низкой плотности, карбонилированные белки, общая антиоксидантная способность крови, антиоксиданты, активированные кислородные метаболиты.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Волкова М.В., e-mail: marina_volkova91@mail.ru

Для цитирования: Волкова М.В., Рагино Ю.И. Современные биомаркеры окислительного стресса, оцениваемые методом иммуноферментного анализа. *Атеросклероз*, 2021; 17 (4): 79–92. doi: 10.52727/2078-256X-2021-17-4-79-92

Modern biomarkers of oxidative stress estimated by immuno-enzymal analysis**M.V. Volkova, Yu.I. Ragino**

Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences 630089, Russia, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1

The literature review presents the results of studies carried out in the world over the past years, devoted to the study of factors and markers of oxidative stress in the development of therapeutic diseases, especially cardiovascular diseases. The article describes the results of studies using enzyme immunoassay of such biomarkers of oxidative stress as glutathione peroxidase, superoxide dismutase, oxidatively modified low density lipoproteins, carbonylated proteins, as well as the general antioxidant capacity of the blood. The literature review was carried out within the framework of the budgetary theme under the State Assignment No. АААА-А19-119101490005-56 and the grant of the President of the Russian Federation for leading scientific schools No. NSh-2595.2020.7.

Keywords: oxidative stress, biomarkers, coronary heart disease, cardiovascular diseases, glutathione peroxidase, superoxide dismutase, oxidatively modified low density lipoproteins, carbonylated proteins, total antioxidant capacity of the blood, antioxidants, active oxygen metabolites.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Corresponding author: Volkova M.V., e-mail: marina_volkova91@mail.ru

Citation: Volkova M.V., Ragino Yu.I. Modern biomarkers of oxidative stress estimated by immuno-enzymal analysis. *Atherosclerosis*, 2021; 17 (4): 79–92. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2021-17-4-79-92

Введение

Окислительный стресс занимает одну из ключевых ролей во многих патофизиологических процессах. Внутри клетки окислительный гомеостаз регулируется, в том числе, производством активированных кислородных метаболитов (АКМ), а также посредством внутриклеточных защитных механизмов. Окислительный стресс провоцирует воспаление, которое, в свою очередь, приводит к увеличению продукции АКМ. Чрезмерное производство АКМ вызывает окисление макромолекул, индуцирующих апоптоз клеток. Окислительный стресс повышает проницаемость сосудов, способствует адгезии лейкоцитов, вызывает изменения в эндотелиальной трансдукции сигнала и в процессах, регулируемых редокс-чувствительными факторами транскрипции.

Окислительный стресс сегодня считается важным фактором риска развития и прогрессии ряда сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в патогенезе которых триггером является эндотелиальная дисфункция (рис. 1) (сердечная недостаточность, аритмия, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца (ИБС)), он влияет на начало заболевания, его прогноз, качество жизни и выживаемость пациентов. Окислительный стресс также играет важную роль в развитии онкологических процессов, диабета, артрита, нейродегенеративных расстройств, заболеваний легких, почек и печени. Число этих патологий увеличивается с возрастом, поэтому окислительный стресс считается одним из основных факторов старения и связанных со старением заболеваний [1].

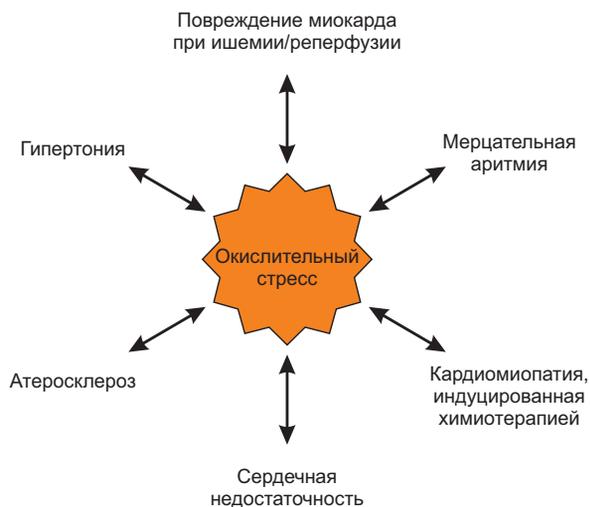


Рис. 1. Взаимосвязь между окислительным стрессом и ССЗ [1]

Fig. 1. The relationship between oxidative stress and cardiovascular diseases [1]

Маркеры окислительного стресса являются важными инструментами для оценки биологического статуса редокс-потенциала, течения заболевания и его прогрессии, а также воздействия антиоксидантов на здоровье человека. Выявление значимых параметров окислительного стресса было в центре внимания многих исследований, несколько характерных показателей были предложены в течение последних десятилетий [1].

Клиническая значимость биомаркеров окислительного стресса у людей должна быть доказана многочисленными исследованиями и стандартизирована для каждого конкретного заболевания, они должны отражать состояние редокс-баланса в организме. Следует отметить, что на данный момент отсутствует единое мнение в отношении валидации, стандартизации и воспроизводимости методов измерения таких показателей редокс-потенциала организма, как генерация АКМ лейкоцитами и тромбоцитами, определяемая методом проточной цитометрии, биомаркеры окислительно индуцированных модификаций липидов, ДНК и белков, ферментативные факторы окислительно-восстановительного статуса и общая антиоксидантная способность (ОАС) крови [2].

Известно, что АКМ, образующиеся при окислительном стрессе, повреждают все биомолекулы (липиды, сахара, белки и полинуклеотиды). В клетках задействуется несколько защитных систем, чтобы предотвратить неконтролируемое увеличение синтеза АКМ. Эти системы включают неферментативные молекулы (глутатион, витамины А, С и Е, в том числе ряд антиоксидантов, присутствующих в продуктах питания), а также ферментативные поглотители АКМ: супероксиддисмутаза (СОД), каталаза и глутатионпероксидаза (ГП), которые являются наиболее известными защитными системами [2].

На рис. 2 кратко представлено описание влияния окислительного стресса на тромбоз, воспаление, пролиферацию сосудистых клеток и сосудистый гомеостаз. Многие биомолекулы могут способствовать разным механизмам развития атеросклероза. Например, протеинкиназа С способствует гиперактивации тромбоцитов, воздействует на сосудистый гомеостаз и течение воспаления. Некоторые биомаркеры влияют только на один механизм развития атеросклероза: Е/Р-селектин – на тромботические изменения, моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 типа (MCP-1) – на воспаление, трансформирующий фактор роста (TGF) – на пролиферацию сосудистых клеток [2].

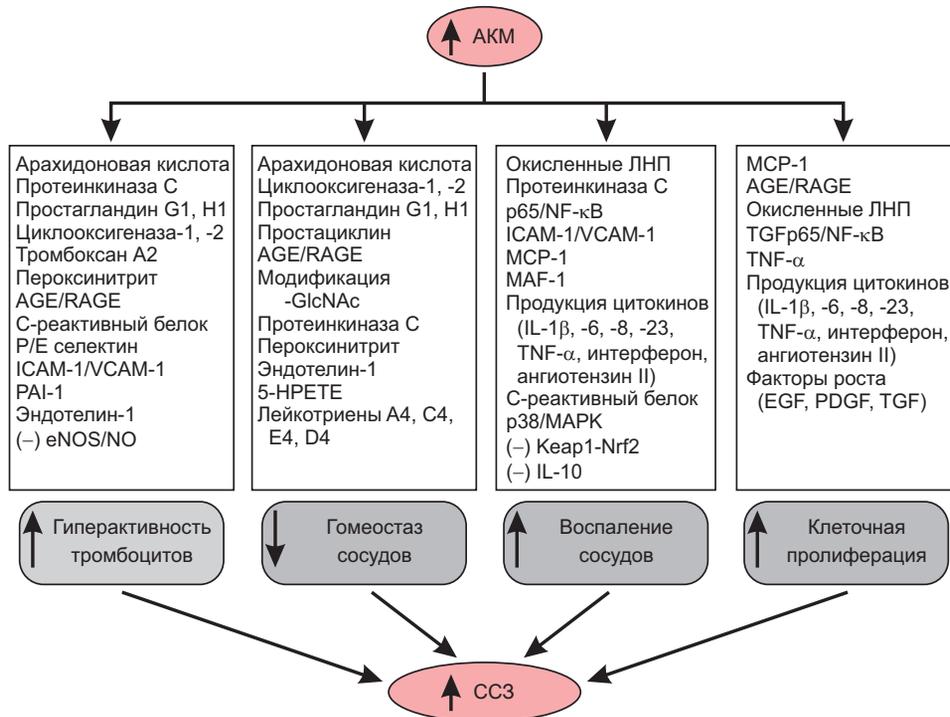


Рис. 2. Биомаркеры окислительного стресса, индуцированного АКМ, и их участие в активации тромбоцитов, сосудистом гомеостазе, воспалении сосудов и клеточной пролиферации [2] (AGE/RAGE – конечные продукты гликирования и их рецептор)

Fig. 2. Biomarkers of oxidative stress induced by active oxygen metabolites, involved in platelet hyperactivity, vascular homeostasis, vascular inflammation and cell proliferation [2] (AGE/RAGE – advanced glycation end products and their receptor)

Специфические биомаркеры окисления и атеросклероз

Показано, что эффективное удаление АКМ из клеток уменьшает образование и прогрессирование атеросклеротических бляшек. Роль антиоксидантов в прогрессировании атеросклеротического поражения нуждается в дальнейшем изучении, поскольку существуют исследования, подтверждающие, что некоторые антиоксиданты не влияют на его развитие.

CC3 являются ведущей причиной заболеваемости и смертности среди пожилых людей, а атеросклероз играет решающую роль в качестве основного причинного события. Патофизиология CC3, вызванных атеросклерозом, включает в себя ремоделирование кровеносных сосудов, которое может привести к ограничению кровотока. Основными факторами риска данных заболеваний служат ожирение, сахарный диабет, табакокурение, малоподвижный и нездоровый образ жизни, а также генетическая предрасположенность. Старение представляет собой еще один фактор риска, поскольку оно увеличивает

распространенность CC3 в основном из-за накопления окислительных повреждений. Окислительный стресс является важным фактором, участвующим в прогрессировании CC3. Доказано, что толерантность сердца к окислительному стрессу снижается с возрастом из-за уменьшения концентрации антиоксидантных ферментов [3].

В контексте атеросклероза большое клиническое значение имеют некоторые биомаркеры окислительного стресса и эндогенные антиоксиданты, в том числе окисленные липопротеины низкой плотности (ЛПНП), ОАС крови, СОД, каталаза и глутатион. Кроме того, пищевые продукты, богатые экзогенными антиоксидантами, тесно связаны с защитными способностями сердечно-сосудистой системы [4].

R. Robson et al. обсудили тему выявления биомаркеров окислительного стресса при сахарном диабете 2 типа (СД2) для оценки риска развития CC3. Поскольку заболеваемость СД2 непрерывно растет, распространенность сопутствующих патологий постоянно увеличивается. В статье приводится комплекс основных путей

выявления значимых биомаркеров, связанных с атеросклерозом и ССЗ при СД2. Авторы говорят о том, что могут быть разработаны новые методы оценки и идентификации пациентов с диабетом, подверженных риску развития ССЗ, таких как атеросклероз и тромбоэмболия [2].

В исследовании M. Cheraghi et al. изучались пациенты с ИБС по сравнению с контрольной группой лиц без ИБС. Проводилось измерение сывороточной активности ГП, каталазы, щелочной фосфатазы, аланин- и аспаратаминотрансферазы, содержания глутатиона, малонового диальдегида (МДА), NO и глюкозы. Авторы выявили, что уровень сывороточного глутатиона, активность каталазы и ГП значительно выше в контрольной группе лиц, чем у пациентов с ИБС, в то время как концентрация МДА, NO и глюкозы в сыворотке крови, а также активность гамма-глутамилтрансферазы, аланинаминотрансферазы и щелочной фосфатазы существенно меньше. Сделано заключение, что ИБС тесно связана с окислительным стрессом, перекисным окислением липидов, воспалением и повышенной активностью ферментов печени, вследствие чего антиоксидантное лечение может препятствовать прогрессированию заболевания [5].

A. Kibel et al. пришли к мнению, что профилактика сосудистого окислительного стресса и нормализация продукции NO могут быть ключевыми будущими целями новых терапевтических стратегий лечения атеросклероза. Авторы представили патогенетические механизмы, связывающие окислительный стресс с атеросклерозом, ИБС и сердечной недостаточностью [6].

Общая антиоксидантная способность крови

Антиоксиданты – вещества, обладающие способностью тормозить окислительные процессы, вызванные АКМ. В организме существует баланс между синтезом и уничтожением АКМ, который контролируется антиоксидантной системой – универсальной регуляторной системой организма, ингибирующей окислительные реакции и препятствующей накоплению токсичных продуктов окисления. Нарушение этого баланса способствует поражению клеток, которое во многих случаях приводит к ускорению процессов физиологического старения и возникновению тяжелых заболеваний, включая атеросклероз, лежащий в основе развития ИБС. ОАС крови имеет решающее значение для защиты стенок кровеносных сосудов от окислительного повреждения. Антиоксиданты, разрушающие цепь окислительных реакций и поглощающие

свободные радикалы, называются первичными. Вторичные антиоксиданты гасят синглетный кислород, разлагают пероксиды с образованием нерадикальных форм, хелатируют ионы прооксидантных металлов, ингибируют окислительные ферменты (например, липоксигеназу) или поглощают ультрафиолетовое излучение. Также вторичные антиоксиданты могут проявлять синергетические эффекты в сочетании с первичными. Главной задачей антиоксидантов является связывание свободных радикалов и превращение их в менее реакционноспособные соединения [7].

Антиоксиданты можно разделить на четыре категории в зависимости от их роли в системе защиты, которая активируется против окислительного стресса. На основе их реактивности были определены четыре линии защиты: про-филактические антиоксиданты, поглотители радикалов, восстановители и антиоксиданты, способствующие адаптации.

Первая линия защиты состоит из антиоксидантов, которые предотвращают окислительные процессы, подавляя образование радикалов. Эти антиоксиданты действуют очень быстро и нейтрализуют любые свободные радикалы, которые могут вызвать образование других радикалов, или соединения, способные превращаться в свободные радикалы. Они усиливают дисмутацию супероксидного анион-радикала, восстанавливают перекись водорода и гидропероксиды, образуя менее реакционноспособные молекулы (например, молекулярный кислород). Этот класс также включает хелаторы ионов металлов, такие как лактоферрин, ферритин и церулоплазмин, которые связывают железо и медь, тем самым угнетая их способность образовывать свободные радикалы.

Вторая линия защиты формируется антиоксидантами, которые подавляют инициацию, пролонгацию и разветвление цепного окисления макромолекул; образовавшиеся радикалы антиоксидантов имеют существенно большее время полужизни. К этой категории относятся как гидрофильные (аскорбиновая кислота, глутатион, мочевая кислота), так и липофильные антиоксиданты (альфа-токоферол и убихинол).

Третья линия защиты включает репаративные («de novo») антиоксиданты, которые действуют после повреждения биомолекул свободными радикалами. Эта группа образована ферментами, восстанавливающими поврежденные нуклеиновые кислоты, липиды и белки, они способны распознавать, разлагать и удалять окисленные и/или поврежденные макромолекулы, препятствуя их накоплению в клетках. Наиболее часто встречающимися примерами

этого типа являются ферменты репарации ДНК (полимеразы, гликозилазы и нуклеазы), протеолитические ферменты (пептидазы, протеазы и протеиназы), которые присутствуют как в митохондриях, так и в цитозоле клеток.

Четвертая линия защиты включает антиоксиданты, которые действуют с помощью механизмов адаптации: они распознают сигналы, способствующие синтезу свободных радикалов или развитию связанных с ними реакций, и предотвращают или ингибируют эти процессы. Сигнал, генерируемый свободными радикалами, индуцирует синтез и транспортировку антиоксиданта в соответствующий участок.

Как ферментативные, так и неферментативные антиоксиданты могут противодействовать повреждающему действию АКМ. Для достижения максимальной защиты они разделены в цитоплазме и органеллах (например, митохондриях).

Ферментативные антиоксиданты включают СОД, которая превращает анион-радикал супероксида в перекись водорода, ГП, которая разлагает перекись водорода и гидропероксиды с участием глутатиона, каталазу, которая также восстанавливает перекись водорода с образованием воды и молекулярного кислорода. К неферментативным антиоксидантам относятся глутатион, мочевиная кислота, альфа-липоевая кислота, убихиноны, билирубин, хелаторы ионов металлов (такие как ферритин, лактоферрин), витамин С, каротиноиды, токоферолы, фенолы (флавоноиды и другие моно- и полифенолы).

Ферменты, такие как СОД, каталаза и ГП, белки, связывающие металлы, такие как ферритин, лактоферрин, церулоплазмин, а также низкомолекулярные соединения, такие как глутатион, мочевиная кислота, альфа-липоевая кислота, убихиноны, билирубин и мелатонин, являются эндогенными антиоксидантами. Витамин С, токоферолы, фенолы и каротиноиды поступают в организм человека с продуктами питания и пищевыми добавками. Потребление экзогенных антиоксидантов может снижать синтез эндогенных, способствуя неизменности антиоксидантного потенциала клетки [7].

Есть другая классификация, учитывающая эндогенные и экзогенные, природные и синтетические антиоксиданты, которая основана на их растворимости. По этой классификации антиоксиданты делятся на гидрофильные (аскорбиновая кислота, мочевиная кислота, глутатион) и липофильные (токоферолы, каротиноиды, флавоноиды, аскорбилпальмитат/стеарат).

Нерегулируемая окислительная модификация липидов, белков и нуклеиновых кислот, индуцируемая множеством окислителей, участвует в патогенезе многих заболеваний. Анти-

оксиданты прямо или косвенно играют роль в физиологической защите организма, их эффективность зависит от природы окислителей [8]. Е. Niki указал, что реактивность антиоксидантов по отношению к окислителям сильно различается, это позволяет предположить, что для эффективной защиты необходимо их разнообразие, поскольку ни один антиоксидант сам по себе не может противостоять многочисленным окислителям. Автор выражает мнение, что классическая гипотеза окислительного стресса может быть заменена новой парадигмой окислительно-восстановительной биологии. Изначально парадигма окислительного стресса предполагала, что в нормальной физиологии существует баланс между свободными радикалами (окислителями) и антиоксидантами, а нарушение этого баланса приводит к окислительному повреждению и заболеваниям. В парадигме редокс-биологии предполагается, что АКМ и продукты, образуемые ими, играют основную роль в качестве клеточных сигнальных медиаторов, и что антиоксиданты выполняют регуляторную, а не только защитную функцию [8].

Z. Nemedifard et al. провели анализ влияния добавок магния и цинка на контроль гликемии, липиды крови и биомаркеры окислительного стресса и воспаления у пациентов с ИБС и СД2. Выполнено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием больных ИБС и СД2, разделенных случайным образом на две группы для приема плацебо или 250 мг оксида магния плюс 150 мг сульфата цинка в течение 12 недель. Установлено, что магний и цинк значительно снижали уровень глюкозы крови натощак, повышали содержание холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) по сравнению с плацебо. Выявлена связь между потреблением магния и цинка и значительным снижением концентрации СРБ, увеличением уровня нитритов и ОАС. Авторы заключили, что у пациентов с ИБС и СД2 12-недельное потребление магния и цинка оказало благотворное влияние на содержание глюкозы крови натощак, ХС ЛПВП, СРБ, инсулина, нитритов, ОАС, и предположили, что совместное применение магния и цинка может быть полезным для пациентов с СД2 и ИБС [9].

F. Raugan et al. провели рандомизированное клиническое исследование с целью установления влияния ограничения потребления углеводов и жиров на метаболические показатели у пациентов с СД2 и ИБС. В исследовании участвовали пациенты с избыточным весом с СД2 и ИБС в возрасте 40–85 лет, подобранные случайным образом. С целью определения метаболического статуса больных они были рас-

пределены на тех, кто в течение восьми недель соблюдал диету с высоким содержанием углеводов (60–65 % углеводов и 20–25 % жиров), и тех, кто придерживался диеты с ограниченным содержанием углеводов (43–49 % углеводов и 36–40 % жиров). По истечении восьми недель наблюдения у лиц, соблюдающих диету с ограниченным содержанием углеводов, снизился уровень глюкозы крови натощак и высокочувствительного СРБ, а также увеличились ОАС и уровень глутатиона по сравнению с пациентами с высоким содержанием углеводов в рационе питания [10].

Глутатионпероксидаза

Глутатионпероксидаза (ГП), один из ключевых ферментативных антиоксидантов, относится к группе оксидоредуктаз, присутствует в большинстве клеток, включая эндотелий. ГП состоит из четырех идентичных субъединиц, в составе активного центра содержит селен. В качестве кофактора использует восстановленный глутатион (GSH), который окисляется до дисульфида глутатиона (GSSG); в свою очередь GSSG восстанавливается в исходную форму GSH с участием глутатионредуктазы. Ферментная система глутатиона имеет важное значение для обеспечения нормального гомеостаза, нарушение ее функционирования в патофизиологических условиях приводит к эндотелиальной дисфункции [11].

Определение концентрации и активности ГП важно для оценки способности клеток к защите от воздействия токсических соединений. Известно, что дефицит данного фермента может усиливать атерогенез. Установлена связь между активностью ГП и развитием ССЗ, в том числе инфаркта миокарда [12].

D. Wickremasinghe et al. провели исследование, направленное на оценку связи активности ГП и полиморфизма *Pro198Leu* ее гена с тяжестью ИБС. Исследование проводилось по методу «случай-контроль» с участием 85 пациентов в возрасте 40–60 лет с подтвержденной ИБС по данным коронарографии, и 85 здоровых людей в группе контроля, сопоставимых по полу и возрасту. Полиморфизм *Pro198Leu* гена ГП встречался чаще у пациентов с ИБС (25,3 %) по сравнению с контролем (10,7 %) и был связан с активностью фермента. Авторы пришли к выводу, что активность ГП является важным маркером для мониторинга ССЗ, а выявление дефектов ГП является приоритетным звеном для стратификации риска ИБС [11].

M. Steyn et al., сделав метаанализ когортных наблюдений и исследований «случай-контроль», установили наличие тесной корреляции между

маркерами окислительного стресса и ожирением. Висцеральное ожирение способствует продукции провоспалительных цитокинов и АКМ. Нарушение регуляции выработки АКМ занимает центральное место в патогенезе диабета и его сосудистых осложнений и влияет на структурное ремоделирование сосудов, вызывая потерю эластичности артериальной стенки, ухудшая функцию эндотелия за счет снижения биодоступности NO. У женщин с СД наблюдается более выраженная зависимость сосудистой реакции от продукции NO, чем у мужчин с СД. Эндогенные антиоксиданты играют ключевую роль в ограничении влияния АКМ на развитие ССЗ и заболеваний почек при диабете. Показана обратная зависимость между ИБС и активностью СОД, ГП и каталазы [13].

При изучении сердечно-почечных заболеваний авторы основное внимание уделили одной из семи изоформ ГП, а именно ГП3, экспрессирующейся преимущественно в эпителии почечных канальцев (в меньших количествах – в легких, печени, сердце, глазах, жировой ткани) и содержащей в активном центре селеноцистеин. Активность ГП3 снижается в связи с развитием окислительного стресса при почечной недостаточности [13]. Авторы приводят в пример работу A. Crawford et al., в которой сообщается о прямой связи между снижением активности ГП3 и ухудшением функции почек в течение одного года у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) [14]. Прогрессирование ХБП связано с увеличением в 2–4 раза риска преждевременной смерти от ССЗ, который высок у женщин с СД. M. Steyn et al. показали, что активность ГП3 определяется полом и висцеральным ожирением в популяции и может играть ключевую защитную роль в снижении риска сердечно-почечных заболеваний у женщин в менопаузе с диабетом [13].

P. Pang et al. описали клинические случаи пациентов с ХБП, имеющих недостаточный уровень ГП3. Они предположили, что дефицит ГП3 может привести к ССЗ при наличии ХБП из-за гиперпродукции АКМ и снижения микрососудистой перфузии миокарда. Чтобы выявить дефицит ГП3 при ССЗ, вызванных заболеваниями почек, авторы проводили эксперименты на нокаутных мышцах (ГП3^{-/-}) в условиях ХБП, вызванной хирургическим вмешательством. Обнаружено, что в миокарде дефицитных по ГП3 животных повышена экспрессия генов, связанных с кардиомиопатией, включая *MYH7*, *PLAC9*, *SERPINE1* и *CD74*, по сравнению с мышцами дикого типа. При моделировании ХБП у животных с генотипом ГП3^{-/-} в сердце количество микротромбов было больше, чем в контроле и у мышцей дикого типа с ХБП. Уровень

асимметричного диметиларгинина был повышен как в группе ГПЗ^{-/-} + ХБП, так и в группе ГПЗ^{+/+} + ХБП, он сильнее стимулировал спонтанную агрегацию тромбоцитов мышей ГПЗ^{-/-}. Увеличенная *in vitro* агрегация тромбоцитов крови животных группы ГПЗ^{-/-} + ХБП снижалась после введения им *in vivo* эбселена, имитатора ГП. Полученные результаты свидетельствуют о том, что дефицит ГПЗ является существенным фактором, способствующим развитию ССЗ, вызванных заболеваниями почек [15].

F. Raouf et al. провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором оценивалось влияние введения мелатонина на метаболический статус у больных СД с ИБС. В исследовании принимали участие пациенты с СД и ИБС, подобранные случайным образом и распределенные на две группы для приема либо 10 мг мелатонина, либо плацебо один раз в день в течение 12 недель. Установлено, что по сравнению с плацебо добавление мелатонина привело к значительному увеличению содержания в крови глутатиона и NO и снижению уровня МДА, карбонилированных белков и высокочувствительного СРБ, а также уменьшению концентрации глюкозы в плазме крови натощак, инсулина в крови, резистентности к инсулину, соотношения общий ХС/ХС ЛПВП и систолического и диастолического артериального давления. Авторы заключили, что подавление окислительного стресса и воспаления с помощью мелатонина может снизить риск развития диабета и ССЗ.

Мелатонин ингибирует реакции окисления, катализируемые АКМ, тем самым снижая интенсивность процессов перекисного окисления липидов. Аналогичным образом, его прием может уменьшать выраженность окислительного стресса за счет регулирования активности антиоксидантных ферментов и стимуляции синтеза глутатиона, увеличивая активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Мелатонин способен повышать уровень ХС ЛПВП за счет усиления этерификации ХС, опосредованной лецитин-холестерин-ацилтрансферазой. Более длительное лечение или добавление наиболее высокой дозы мелатонина может повлиять на ОАС или другие сердечно-метаболические маркеры. Авторы пришли к выводу, что мелатонин способствует улучшению состояния пациентов с СД и ИБС, благодаря его благотворному влиянию на биомаркеры окислительного стресса [16].

A. Holley et al. показали, что активность, уровень белка и мРНК ГП у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) были больше, чем у больных стабильной ИБС и здоровых лиц контрольной группы, так же как и содержание

окисленных ЛНП. Эти результаты свидетельствуют об активации ГП в ответ на развитие окислительного стресса и о том, что высокий уровень ГП и других антиоксидантных ферментов связан с улучшением исходов после ОКС [17].

Супероксиддисмутаза

Супероксиддисмутаза (СОД) – наиболее эффективный эндогенный антиоксидантный фермент в организме человека, являющийся мультимерным металлопротеином. Вместе с каталазой и другими донорами водорода, такими как аскорбиновая кислота, токоферолы, гидрохиноны, СОД защищает организм от постоянного повреждающего действия образующихся АКМ. Катализируя реакцию дисмутации супероксиданиона в кислород и пероксид водорода, этот фермент играет важнейшую роль в антиоксидантной защите практически всех клеток, так или иначе находящихся в контакте с кислородом. В механизме действия СОД предусмотрено попеременное чередование процессов окисления и восстановления металлов, находящихся в его активном центре: марганца (Mn-СОД, СОД2, локализована в митохондриальном матриксе) и меди и цинка (Cu/Zn-СОД двух типов, находящаяся внутри клеток (в цитозоле и межмембранном пространстве митохондрий) в виде димера (СОД1) либо во внеклеточной жидкости (СОД3) в виде тетрамера) [18].

СОД является наиболее активным антиоксидантным ферментом в миокарде у большинства видов млекопитающих. Показано, что мыши с дефицитом СОД2 умирают от кардиомиопатии в течение 10 дней после рождения [12]. По данным ряда исследований, снижение активности СОД способствует усилению гипертензии, развитию артрита, диабета, диабетической ретинопатии, диабетической нефропатии и других патологических процессов, сопровождающихся развитием окислительного стресса. СОД играет ключевую роль в борьбе с окислительным стрессом, который приводит к развитию ишемической реперфузионной травмы, гипертонии и повреждению легких [18]. Внеклеточной СОД отводится роль основного регулятора биоактивности NO, который реагирует с супероксидным анион-радикалом с образованием высокотоксичного пероксинитрита. NO синтезируется эндотелиальными клетками, макрофагами и нейтрофилами, является эндотелиальным релаксирующим фактором, поддерживает необходимый уровень вазодилатации и обладает антиагрегационной активностью, предотвращая тромбоз.

Y. Souiden et al. установили, что у носителей полиморфизма СОД *Ala16Val* мужского пола

риск развития ИБС примерно в 2 раза выше по сравнению с контролем (отношение шансов 1,89; 95%-й доверительный интервал 1,18–3,42, $p = 0,03$), а ОАС и активность СОД снижены. Тяжесть ИБС, о чем свидетельствовало количество стенозов коронарных артерий, была связана со значительно более высокой частотой аллеля *Val* и уровнем ХС ЛПНП у пациентов с ИБС. Результаты показали отсутствие связи полиморфизма *Pro198Leu* гена ГП с риском и тяжестью ИБС. Однако авторы предполагают, что полиморфизм *Ala16Val* гена Mn-СОД и снижение антиоксидантной защиты способствуют риску ИБС у мужчин. Кроме того, аллель *Val*, кодирующий Mn-СОД, и снижение активности СОД коррелировали с прогрессированием стеноза коронарных артерий [19].

N. Decharatchakul et al. изучили связь мутаций генов антиоксидантной защиты (полиморфизмы *СОД2 rs4880*, *СОД3 rs2536512* и *rs2855262*, *ГП rs3828599* и делеция глутатион S-трансферазы тета-1 (*GSTT1*)) с дислипидемией и тяжестью течения атеросклероза у 396 человек с высоким риском развития ИБС. Установлено, что все четыре полиморфизма независимо связаны с гипертриглицеридемией и низким уровнем ХС ЛПВП у лиц с высоким риском ИБС, а высокое соотношение ТГ/ХС ЛПВП предсказывает тяжесть коронарного атеросклероза. Авторы заключили, что комбинированные полиморфизмы генов антиоксидантных ферментов СОД (СОД2 и СОД3), ГП3 и *GSTT1* повышают риск дислипидемии, это позволяет предположить, что они являются предикторами дислипидемии и тяжести коронарного атеросклероза [20].

Группой N. Decharatchakul также изучены различные ассоциации полиморфизмов генов антиоксидантной защиты с частотой артериальной гипертензии (АГ) и тяжестью ИБС. Комбинация четырех генотипов, ассоциированных с АГ, при оценке генетического риска (GRS) выявила ассоциацию GRS 5 и $GRS \geq 6$ с повышенной восприимчивостью к АГ и ИБС, а также с многососудистым поражением коронарных артерий по сравнению с GRS 0–2. Авторы пришли к выводу, что генетические вариации СОД, ГП-3, параоксоназы-1 и *GSTT1* могут оказать влияние на патогенез АГ и прогрессирование ИБС [21].

Окислительно-модифицированные липопротеины низкой плотности

Гиперхолестеринемия является основным фактором риска развития атеросклероза. Повышение уровня ХС в плазме крови приводит к дисфункции эндотелия, которая облегчает ми-

грацию липидов, особенно ХС ЛПНП, в артериальную стенку, где они модифицируются молекулами АКМ, в том числе образующимися НАДФН-оксидазой, ксантиноксидазой, ферментами митохондриальной дыхательной цепи. Эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов экспрессируют молекулы адгезии и рекрутируют циркулирующие моноциты, которые мигрируют в субэндотелиальное пространство, где превращаются в макрофаги, а затем в пенные клетки, богатые окисленными ЛПНП. Этот процесс приводит к каскаду сосудистых изменений, которые имеют клинические последствия, основанные на нестабильности атеросклеротической бляшки [4].

Окислительная модификация может повреждать все макромолекулы в субэндотелиальном пространстве, но липопротеины особенно подвержены окислению из-за высокого содержания в них ненасыщенных липидов. АКМ в основном окисляют ненасыщенные жирные кислоты фосфолипидов, расположенные на поверхности липопротеинов, с образованием липопероксидов, окисленных фосфолипидов, окисленных жирных кислот, окисленного ХС и производных продуктов окисления (лизофосфатидилхолин, альдегиды, кетоны), обладающих провоспалительными, проапоптотическими свойствами и способных усиливать пролиферацию [22].

Окисленные ЛПНП воздействуют на множество клеток, таких как эндотелиальные и гладкомышечные клетки, макрофаги, тромбоциты, фибробласты через LOX-1 (лектиноподобный рецептор окисленных липопротеинов-1) – трансмембранный гликопротеин, который служит рецептором для окисленных ЛПНП, модифицированных липопротеинов, активированных тромбоцитов и конечных продуктов гликирования. Окисленные ЛПНП через LOX-1 в эндотелиальных клетках способствуют увеличению экспрессии молекул адгезии лейкоцитов, активируют пути апоптоза, увеличивают синтез АКМ и вызывают эндотелиальную дисфункцию. В гладкомышечных клетках сосудов и фибробластах они стимулируют пролиферацию, миграцию и синтез коллагена. LOX-1, экспрессируемый на макрофагах, ингибирует миграцию макрофагов и стимулирует образование пенных клеток. Также окисленные ЛПНП стимулируют выработку металлопротеиназ и способствуют нестабильности бляшек и тромбозу [23].

Знания, накопленные за три десятилетия исследований, показали, что модифицированные ЛПНП играют одну из ключевых ролей в развитии атеросклероза. На сегодняшний день окислительная модификация является наиболее изученным механизмом, однако в развитии

атеросклероза участвуют и другие модификации. Окислительно-модифицированный ЛПНП представляет собой провоспалительную и проатерогенную частицу, содержащую белковые аддукты и окисленные липиды, которые с помощью различных механизмов способствуют развитию атеросклероза. Так, продукты окисления липидов, такие как МДА, способствуют дериватизации остатков лизина и аргинина в аполипопротеине В, что провоцирует потерю сродства ЛПНП к специфическому рецептору и усиление связывания с скэвенджер-рецепторами. Как следствие, окисленные ЛНП способны индуцировать массивное внутриклеточное накопление макрофагами сложных эфиров ХС. Кроме того, продукты окисления липидов в составе ЛПНП индуцируют экспрессию цитокинов, хемокинов и факторов роста различными типами клеток в артериальной стенке. Таким образом, окисленные ЛПНП способствуют хроническому воспалительному процессу и пролиферации клеток, которые характерны для атеросклероза. Фактически, окисленные ЛПНП представляют собой смесь частиц с различной степенью окисления, атерогенные свойства которых изменяются в зависимости от стадии окисления ЛПНП. Так, минимально окисленные ЛПНП гораздо более провоспалительны, чем интенсивно окисленные частицы, но при этом обладают меньшей способностью индуцировать образование пенных клеток [22].

А. Тркovic et al. говорят о том, что использование биомаркеров улучшило диагностический, терапевтический и прогностический результат в области исследования ССЗ. Многие данные свидетельствуют о значении уровня циркулирующих окисленных ЛНП как биомаркера ССЗ. Для определения их содержания в крови разработаны три иммуноферментные тест-системы (4Е6, DLН3 и Е06) с использованием моноклональных антител. Однако ни один из имеющихся тестов в настоящее время не утвержден для обычной клинической практики. Циркулирующие окисленные ЛПНП связаны со всеми стадиями атеросклероза: от раннего атеросклероза до гипертонии, ишемических и периферических артериальных заболеваний, ОКС и ишемического инфаркта головного мозга. Установлено, что окисленные ЛПНП принимают участие в патологических процессах, связанных с ССЗ, включая СД, ожирение и метаболический синдром [24].

ССЗ атеросклеротического происхождения являются основной причиной смерти при СД и метаболическом синдроме. Модификация липопротеинов при этих патологиях является одним из факторов риска развития ССЗ. Повышенное

гликозилирование, окислительный стресс или увеличение содержания неэстерифицированных жирных кислот в крови, среди прочих факторов, способствуют модификации и последующему изменению свойств липопротеинов. Поскольку модификация ЛПНП является триггерным фактором развития атеросклероза, значительные исследования были сосредоточены на количественной оценке модифицированных ЛПНП в крови [22]. Так, M.F. Lopes-Virella et al. показали, что исходный уровень окисленных, МДА-модифицированных и модифицированных гликозилированием ЛПНП в циркулирующих иммунных комплексах связан с четырьмя исходами ССЗ, включая любые ССЗ, серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые и цереброваскулярные события, инфаркт миокарда и ИБС при СД1. В большинстве случаев исходное содержание модифицированных окисленным ЛПНП (измеренное за много лет до возникновения любого события, связанного с ССЗ) было связано с риском ССЗ в течение 25-летнего периода даже после коррекции на другие факторы риска (включая ХС ЛПНП). Таким образом, модифицированные окисленные ЛПНП могут помочь идентифицировать пациентов с СД1 с высоким риском развития ССЗ на очень ранних стадиях развития заболевания, до проявления других признаков заболевания [25].

Н. Itabe et al. указывают, что окислительно-модифицированные ЛПНП участвуют в развитии различных заболеваний, включая ССЗ. Проведенное ими исследование с использованием моноклональных антител выявило наличие окисленных ЛПНП в кровеносной системе человека при атеросклеротических поражениях, что указало на значимость циркулирующих окисленных ЛПНП при различных системных заболеваниях, включая острый инфаркт миокарда и СД. Большое количество данных свидетельствует об изменении уровня окисленных ЛПНП при определенных патологических состояниях. Авторы заключили, что поскольку он, как правило, коррелирует с содержанием ХС ЛПНП, стоит сосредоточить внимание также на соотношении окисленных ЛПНП и ХС ЛПНП, а не только на концентрации окисленных ЛПНП [26].

Е. Niki в своем обзоре изучил многочисленные исследования, которые показали, что концентрация продуктов окисления липидов, белков и ДНК больше у пациентов, имеющих различные заболевания, чем у здоровых людей. Также им высказано предположение, что окислительная модификация ЛПНП и ЛПВП может инициировать и ускорять процесс атеросклероза, хотя количественная оценка и характеристи-

ка окисленных ЛПНП и окисленных ЛПВП затруднены [8].

S. Gao et al. говорят о том, что многие фундаментальные исследования показали на участие окисленных ЛПНП в патогенезе атеросклероза, в то время как популяционные наблюдательные исследования дали противоречивые результаты о связи между циркулирующими окисленными ЛПНП и ССЗ, вызванными атеросклерозом. В связи с этим авторы провели систематический обзор и метаанализ имеющихся в настоящее время наблюдательных исследований, проведенных методом «случай-контроль», когортных и проспективных когортных исследований, чтобы оценить связь между циркулирующими окисленными ЛПНП и ССЗ, вызванными атеросклерозом. Были исключены исследования, в которых не оценивалось отношение рисков, относительный риск или отношение шансов для окисленных ЛПНП или не учитывались другие факторы риска, а также материалы, в которых не определялось содержание окисленных ЛПНП до выявления случаев ССЗ. В общей сложности проанализировано 12 исследований, включающих три исследования «случай-контроль», одно когортное наблюдательное исследование, пять когортных исследований, проведенных на базе больниц, и три популяционных когортных исследования. Суммарный размер эффекта увеличения уровня циркулирующих окисленных ЛПНП для ССЗ, вызванных атеросклерозом, составил 1,79 (95 % ДИ 1,56–2,05). Аналогичные ассоциации были выявлены во всех подгруппах. Таким образом, повышение содержания циркулирующих окисленных ЛПНП связано с клиническими событиями ССЗ, но для подтверждения данных выводов необходимо проведение крупных популяционных когортных исследований [27].

Карбонилированные белки

Карбонилирование белков представляет собой стабильную модификацию, индуцируемую АКМ тремя путями: прямым окислением аминокислот, окислительным расщеплением пептидной связи и включением карбонил в результате окисления сахаров или липидов. Окислительные (прямые) и неокислительные (косвенные) механизмы карбонилирования могут влиять на конформацию, активность и функцию белка. Карбонилирование является фактором окислительного стресса, приводящим к образованию в составе белков карбонильных групп, таких как альдегиды, кетоны и лактамы. Наиболее реакционноспособными и цитотоксическими являются α -ненасыщенные альдеги-

ды (4-гидрокси-*транс*-2-ноненаль и акролеин), диальдегиды (МДА и глиоксаль) и кетоальдегиды (4-окси-*транс*-2-ноненаль). Аминоадипиновый и глутаминовый полуальдегиды являются примерами прямого окисления аминокислот, которые отвечают примерно за 60 % общего карбонилирования белка в печени [28]. Для выявления количественной оценки карбонилированных белков, образующихся в результате окисления металлами, перекисного окисления липидов или гликирования/гликозилирования, имеется широкий спектр аналитических методов. Определение суммарного содержания карбонил в белках является ценным биомаркером выраженности окислительного стресса, его повреждающего воздействия на клетки при старении и различных возрастных заболеваниях.

В исследовании R.C. Bollineni et al. проанализированы карбонилированные белки в образцах плазмы крови, полученных от людей с низкой массой тела и пациентов с ожирением с СД2 или без него. Из идентифицированных 158 карбонилированных белков 36 обнаружены только у пациентов с ожирением с СД2. Функционально эти белки участвуют в клеточной адгезии, ремоделировании цитоскелета, внутриклеточной передаче сигналов и ангиогенезе, а также клеточных процессах, связанных с диабетом, ожирением и метаболическими заболеваниями [29].

Окислительная модификация белков является важным признаком процесса старения, приводящим к дисфункции и снижению жизнеспособности клеток, тканевой недостаточности и, как следствие, развитию возрастных заболеваний. Большинство окислительно модифицированных белков не подлежат восстановлению. Для удаления необратимо измененных белков могут быть задействованы два основных пути деградации: протеасомная или аутофагическая и лизосомальная системы. Тем не менее поскольку активность систем как антиоксидантной защиты, так и детоксикации снижается в процессе старения, наблюдается возрастное накопление продуктов карбонилирования белков и белковых агрегатов [30].

Окислительное карбонилирование связано с функциональной инактивацией модифицированных белков. Исследование A.K. Hauck et al. продемонстрировало, что слабый окислительный стресс и последующее карбонилирование белков активируют защитные редокс-чувствительные клеточные сигнальные пути, в то время как выраженный окислительный стресс истощает антиоксидантную защиту клеток и приводит к их повреждению. Повышенное карбонилирование белков показано в культуре клеток в результате

различных метаболических процессов, включая снижение концентрации антиоксидантов, воспаление, стресс и старение. Вместе эти наблюдения позволяют предположить наличие причинно-следственной связи между окислительным стрессом и метаболической дисфункцией. Высокий уровень глюкозы и ее метаболитов, таких как метилглиоксаль, могут способствовать развитию диабетических осложнений отчасти за счет увеличения продукции АКМ [31].

Высокая степень карбонилирования белков является признаком окислительного повреждения и дисфункции белка, умеренное карбонилирование может непосредственно активировать или ингибировать функционирование белков-мишеней, а также их селективную протеасомную деградацию.

Е. Almgöbel et al. установили, что карбонилирование белков более выражено у пациентов с диабетической нефропатией, чем у здоровых людей, а их содержание положительно коррелирует с концентрацией гликированного гемоглобина, постпрандиальной глюкозы, креатинина, а также продолжительностью заболевания. Полученные результаты свидетельствуют, что окислительная модификация белков играет ключевую роль в прогрессировании диабетической нефропатии [32].

В. Gryszyńska et al. оценили интенсивность окислительной модификации белков по содержанию конечных продуктов окисления (АОРП, advanced oxidation protein products) и карбонилированных белков при аневризмах брюшной аорты (АБА), аорто-подвздошной окклюзионной болезни (АПОБ) и ХБП. Пациенты с ХБП были разделены на две группы: на преддиализе или на гемодиализе. Результаты исследования показали, что концентрация АОРП у больных АБА и АПОБ больше, чем у пациентов с ХБП на преддиализе или на гемодиализе, в порядке убывания: АБА ~ АПОБ > ХБП на гемодиализе > ХБП на преддиализе. Содержание карбонилированных белков было больше у больных ХБП на преддиализе по сравнению с пациентами с АПОБ и АБА, в порядке убывания: ХБП на преддиализе ~ ХБП на гемодиализе > АБА ~ АПОБ. Это говорит о том, что АБА, АПОБ и атеросклероз, связанный с ХБП, способствуют изменениям в формировании АОРП и карбонилированных белков, а также модификации белков из-за различных факторов, влияющих на окислительный стресс [33].

Исследование экспрессии ГП1 и влияния окислительной модификации белков (карбонилирования) на содержание и активность ГП1 в эндотелиальных клетках пупочной вены человека (HUVES) в условиях слабого или уме-

ренного окислительного стресса показало, что увеличение внеклеточного содержания глюкозы и метилглиоксаля усиливали образование АКМ в HUVES. Карбонилирование белков только временно возрастало, указывая на эффективную антиоксидантную защиту в этих клетках. Экспрессия NO-синтазы снижалась в условиях гипергликемии, но увеличивалась при воздействии метилглиоксаля, в то время как экспрессия СОД существенно не изменялась. Повышенная активность ГП1 компенсировала снижение ее содержания из-за усиленной протеасомной деградации. Авторы заключили, что окислительное карбонилирование белков связано с функциональной инактивацией модифицированных белков-мишеней, главным образом способствующих старению и возрастным заболеваниями. Умеренный окислительный стресс и последующее карбонилирование белков активируют защитные клеточные редокс-чувствительные сигнальные пути, в то время как выраженный окислительный стресс истощает клеточную антиоксидантную защиту, приводя к повреждению клеток [34].

Белки являются важными мишенями окислительных процессов вследствие высокой скорости реакции с окислителями и обилия в клетках, внеклеточных тканях и жидкостях. Кроме того, образующиеся при окислении других биополимеров высокореакционные продукты атакуют белки в различных функциональных участках с образованием их разнообразных модификаций. Обратимые модификации имеют отношение к физиологическим процессам и представляют собой сигнальные механизмы, в то время как необратимые модификации могут способствовать патологическим нарушениям и развитию ряда заболеваний. Некоторые продукты окисления белков химически стабильны и образуются в большом количестве, что может свидетельствовать о возможности использования их в качестве биомаркеров окислительного стресса [35].

А. R. Mallard et al. оценили вариабельность и различия в биомаркерах окислительного стресса (F-изопростаны, карбонилы белка, ОАС, активность ГП) и воспаления (IL-6, IL-8, IL-10 и TNF- α) у больных СД2 и здоровых людей контрольной группы. По результатам исследования концентрация биомаркеров была одинаковой в обеих группах, но сильно варьировалась. Как биомаркер воспаления коэффициент вариации (C_v) изменялся от 64,0 до 92,1 % для внутрииндивидуальных и от 100,9 до 259,0 % для межиндивидуальных различий. C_v как биомаркер окислительного стресса был меньше для внутрииндивидуальных, чем для межиндивидуальных

различий (соответственно 7,4–31,2, 8,6–43,0 %). У ОАС был самый низкий внутрииндивидуальный CV – 7 % у пациентов с СД2 и 8 % у группы контроля. Содержание карбонилированных белков в группе контроля сильнее варьировало во второй половине дня, чем утром (34 и 24 % соответственно). Эти данные говорят о том, что биомаркеры окислительного стресса и воспаления демонстрируют значительные различия как у лиц с СД2, так и у здоровых людей [36].

Заключение

Окислительный стресс тесно связан с развитием ССЗ, рака, диабета, нейродегенеративных заболеваний, ревматоидного артрита, заболеваний почек и других заболеваний. Наиболее важные и надежные биомаркеры окислительного стресса, оцениваемые с помощью метода иммуноферментного анализа, в последние годы являются потенциально полезным инструментом в разработке новых подходов к диагностике и коррекции возраст-ассоциированных заболеваний. Изучение и выявление новых биомаркеров, связанных с дисфункцией эндотелиальной ткани, важны для улучшения профилактики и терапии ССЗ. Регулирование генов, связанных с эндотелиальной дисфункцией, является потенциально новой целью для разработки препаратов, которые способны предотвращать эндотелиальную дисфункцию, связанную с ССЗ. Однако необходимо отметить, что прежде чем эти технологии и персонализированные терапевтические стратегии могут быть использованы в управлении ССЗ, необходимо решить множество существующих проблем в изучении и методах выявления биомаркеров окислительного стресса. Прогресс в разработке методов обнаружения и количественной оценки этих биомаркеров (иммуноферментный анализ) может облегчить требуемые ресурсы и время анализа, а также способствовать применению их в клинической практике.

Литература

- Marrocco I., Altieri F., Peluso I. Measurement and clinical significance of biomarkers of oxidative stress in humans. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017; 6501046: 1–32. doi: 10.1155/2017/6501046
- Robson R., Kundur A.R., Singh I. Oxidative stress biomarkers in type 2 diabetes mellitus for assessment of cardiovascular disease risk. *Diabetes Metab Syndr.*, 2018 (3): 455–462. doi: 10.1016/j.dsx.2017.12.029
- Dubois-Deruy E., Peugnet V., Turkieh A., Pinet F. Oxidative stress in cardiovascular diseases. *Antioxidants (Basel)*, 2020; 9 (9): 864. doi: 10.3390/antiox9090864
- Lorenzon Dos Santos J., Quadros A.S., Weschenfelder C., Garofallo S.B., Marcadenti A. Oxidative stress biomarkers, nut-related antioxidants, and cardiovascular disease. *Nutrients*, 2020; 12 (3): 682. doi: 10.3390/nu12030682
- Cheraghi M., Ahmadvand H., Maleki A., Babaeenezhad E., Shakiba S., Hassanzadeh F. Oxidative stress status and liver markers in coronary heart disease. *Rep. Biochem. Mol. Biol.*, 2019; 8 (1): 49–55.
- Kibel A., Lukinac A.M., Dambic V., Juric I., Selthofer-Relatic K. Oxidative Stress in Ischemic Heart Disease. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2020: 6627144. doi: 10.1155/2020/6627144
- Pisoschi A.M., Pop A., Iordache F., Stanca L., Predoi G., Serban A.I. Oxidative stress mitigation by antioxidants – An overview on their chemistry and influences on health status. *Eur. J. Med. Chem.*, 2021; 209: 112891. doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112891
- Niki E. Oxidant-specific biomarkers of oxidative stress. Association with atherosclerosis and implication for antioxidant effects. *Free Radic. Biol. Med.*, 2018; 120: 425–440. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.04.001
- Hamedifard Z., Farrokhian A., Reiner Ž., Bahmani F., Asemi Z., Ghotbi M., Taghizadeh M. The effects of combined magnesium and zinc supplementation on metabolic status in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease. *Lipids Health Dis.*, 2020; 19 (1): 112. doi: 10.1186/s12944-020-01298-4
- Raygan F., Bahmani F., Kouchaki E., Aghadavod E., Sharifi S., Akbari E., Heidari A., Asemi Z. Comparative effects of carbohydrate versus fat restriction on metabolic profiles, biomarkers of inflammation and oxidative stress in overweight patients with type 2 diabetic and coronary heart disease: A randomized clinical trial. *ARYA Atheroscler.*, 2016; 12 (6): 266–273.
- Wickremasinghe D., Peiris H., Chandrasena L.G., Senaratne V., Perera R. Case control feasibility study assessing the association between severity of coronary artery disease with Glutathione Peroxidase-1 (GPX-1) and GPX-1 polymorphism (*Pro198Leu*). *BMC Cardiovasc. Disord.*, 2016; 16: 111. doi: 10.1186/s12872-016-0280-9
- Dubois-Deruy E., Peugnet V., Turkieh A., Pinet F. Oxidative stress in cardiovascular diseases. *Antioxidants (Basel)*, 2020; 9 (9): 864. doi: 10.3390/antiox9090864
- Steyn M., Zitouni K., Kelly F.J., Cook P., Earle K.A. Sex differences in glutathione peroxidase activity and central obesity in patients with type 2 diabetes at high risk of cardio-renal disease. *Antioxidants (Basel)*, 2019; 8 (12): 629. doi: 10.3390/antiox8120629
- Crawford A., Fassett R.G., Coombes J.S., Kunde D.A., Ahuja K.D., Robertson I.K., Ball M.J., Geraghty D.P. Glutathione peroxidase, superoxide dismutase and catalase genotypes and activities and the progression of chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2011; 26: 2806–2813. doi: 10.1093/ndt/gfq828
- Pang P., Abbott M., Abdi M., Fucci Q.A., Chauhan N., Mistri M., Proctor B., Chin M., Wang B., Yin W., Lu T.S., Halim A., Lim K., Handy D.E., Loscalzo J., Siedlecki A.M. Pre-clinical model of severe glutathione peroxidase-3 deficiency and chronic kidney disease results in coronary artery thrombosis and depressed left ventricular function. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2018; 33 (6): 923–934. doi: 10.1093/ndt/gfx304

16. Raygan F., Ostadmohammadi V., Bahmani F., Reiter R.J., Asemi Z. Melatonin administration lowers biomarkers of oxidative stress and cardio-metabolic risk in type 2 diabetic patients with coronary heart disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr.*, 2019; 38 (1): 191–196. doi: 10.1016/j.clnu.2017.12.004
17. Holley A., Pitman J., Miller J., Harding S., Larsen P. Glutathione peroxidase activity and expression levels are significantly increased in acute coronary syndromes. *J. Investig. Med.*, 2017; 65 (5): 919–925. doi: 10.1136/jim-2016-000361
18. Pisoschi A.M., Pop A., Iordache F., Stanca L., Predoi G., Serban A.I. Oxidative stress mitigation by antioxidants – an overview on their chemistry and influences on health status. *Eur. J. Med. Chem.*, 2021; 209: 112891. doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112891
19. Souiden Y., Mallouli H., Meskhi S., Chaabouni Y., Rebai A., Chéour F., Mahdouani K. MnSOD and GPx1 polymorphism relationship with coronary heart disease risk and severity. *Biol. Res.*, 2016; 49: 22. doi: 10.1186/s40659-016-0083-6
20. Decharatchakul N., Settasatian C., Settasatian N., Komanasin N., Kukongviriyapan U., Intharaphet P., Senthong V. Association of genetic polymorphisms in *SOD2*, *SOD3*, *GPX3*, and *GSTT1* with hypertriglyceridemia and low HDL-C level in subjects with high risk of coronary artery disease. *PeerJ.*, 2019; 7: e7407. doi: 10.7717/peerj.7407
21. Decharatchakul N., Settasatian C., Settasatian N., Komanasin N., Kukongviriyapan U., Intharaphet P., Senthong V. Association of combined genetic variations in *SOD3*, *GPX3*, *PON1*, and *GSTT1* with hypertension and severity of coronary artery disease. *Heart Vessels.*, 2020; 35 (7): 918–929. doi: 10.1007/s00380-020-01564-6
22. Rivas-Urbina A., Benitez S., Perez A., Sanchez-Quezada J.L. Modified low-density lipoproteins as biomarkers in diabetes and metabolic syndrome. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2018; 23: 1220–1240. doi: 10.2741/4640
23. Kattoor A.J., Kanuri S.H., Mehta J.L. Role of Ox-LDL and LOX-1 in atherogenesis. *Curr. Med. Chem.*, 2019; 26 (9): 1693–1700. doi: 10.2174/0929867325666180508100950
24. Trpkovic A., Resanovic I., Stanimirovic J., Radak D., Mousa S.A., Cenic-Milosevic D., Jevremovic D., Isenovic E.R. Oxidized low-density lipoprotein as a biomarker of cardiovascular diseases. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, 2015; 52 (2): 70–85. doi: 10.3109/10408363.2014.992063
25. Lopes-Virella M.F., Bebu I., Hunt K.J., Virella G., Baker N.L., Braffett B., Gao X., Lachin J.M.; DCCT/EDIC Research Group. Immune complexes and the risk of CVD in type 1 diabetes. *Diabetes*, 2019; 68 (9): 1853–1860. doi: 10.2337/db19-0358
26. Itabe H., Kato R., Sawada N., Obama T., Yamamoto M. The significance of oxidized low-density lipoprotein in body fluids as a marker related to diseased conditions. *Curr. Med. Chem.*, 2019; 26 (9): 1576–1593. doi: 10.2174/0929867325666180307114855
27. Gao S., Zhao D., Wang M., Zhao F., Han X., Qi Y., Liu J. Association between circulating oxidized ldl and atherosclerotic cardiovascular disease: a meta-analysis of observational studies. *Can. J. Cardiol.*, 2017; 33 (12): 1624–1632. doi: 10.1016/j.cjca.2017.07.015
28. Kehm R., Baldensperger T., Raupbach J., Höhn A. Protein oxidation – Formation mechanisms, detection and relevance as biomarkers in human diseases. *Redox. Biol.*, 2021; 42: 101901. doi: 10.1016/j.redox.2021.101901
29. Bollineni R.C., Fedorova M., Blüher M., Hoffmann R. Carbonylated plasma proteins as potential biomarkers of obesity induced type 2 diabetes mellitus. *J. Proteome Res.*, 2014; 13 (11): 5081–5093. doi: 10.1021/pr500324y
30. König J., Jung T., Grune T. Protein carbonylation in aging and senescence. In: protein carbonylation. Editor Joaquim Ros: John Wiley & Sons, Inc., 2017. P. 272. ISBN: 9781119374947
31. Hauck A.K., Huang Y., Hertz A.V., Bernlohr D.A. Adipose oxidative stress and protein carbonylation. *J. Biol. Chem.*, 2019; 294 (4): 1083–1088. doi: 10.1074/jbc.R118.003214
32. Almogbel E., Rasheed N. Elevated levels of protein carbonylation in patients with diabetic nephropathy: therapeutic and diagnostic prospects. *Am. J. Med. Sci.*, 2019; 358 (1): 26–32. doi: 10.1016/j.amjms.2019.03.011
33. Gryszczyńska B., Formanowicz D., Budzyń M., Wanic-Kossowska M., Pawliczak E., Formanowicz P., Majewski W., Strzyżewski K.W., Kasprzak M.P., Iskra M. Advanced oxidation protein products and carbonylated proteins as biomarkers of oxidative stress in selected atherosclerosis-mediated diseases. *Biomed. Res. Int.*, 2017; 2017: 4975264. doi: 10.1155/2017/4975264
34. Sultan C.S., Saackel A., Stank A., Fleming T., Fedorova M., Hoffmann R., Wade R.C., Hecker M., Wagner A.H. Impact of carbonylation on glutathione peroxidase-1 activity in human hyperglycemic endothelial cells. *Redox Biol.*, 2018; 16: 113–122. doi: 10.1016/j.redox.2018.02.018
35. Kehm R., Baldensperger T., Raupbach J., Höhn A. Protein oxidation – Formation mechanisms, detection and relevance as biomarkers in human diseases. *Redox Biol.*, 2021; 42: 101901. doi: 10.1016/j.redox.2021.101901
36. Mallard A.R., Hollekim-Strand S.M., Ingul C.B., Coombes J.S. High day-to-day and diurnal variability of oxidative stress and inflammation biomarkers in people with type 2 diabetes mellitus and healthy individuals. *Redox Rep.*, 2020; 25 (1): 64–69. doi: 10.1080/13510002.2020.1795587

Сведения об авторах:

Марина Васильевна Волкова, младший научный сотрудник, лаборатория клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0003-1973-2618, e-mail: marina_volkova91@mail.ru

Юлия Игоревна Рагино, д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник, лаборатория клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-4936-8362, e-mail: ragino@mail.ru

Information about the authors:

Marina V. Volkova, junior researcher, laboratory of clinical biochemical and hormonal research of therapeutic diseases, ORCID: 0000-0003-1973-2618, e-mail: marina_volkova91@mail.ru

Yulia I. Ragino, doctor of medical sciences, professor, chief researcher, laboratory for clinical biochemical and hormonal research of therapeutic diseases, ORCID: 0000-0002-4936-8362, e-mail: ragino@mail.ru

Статья поступила 05.10.2021

Принята к печати 21.11.2021

Received 05.10.2021

Accepted 21.11.2021



DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-4-93-100

Сфинголипиды при ишемическом инсульте**А.А. Рогожина^{1,2}**

¹ *ФГБОУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ
121359, Россия, г. Москва ул. Маршала Тимошенко, 19, с. 1А*

² *ГБУЗ «Городская клиническая больница № 51 ДЗ г. Москвы»
121309, Россия, г. Москва, ул. Алябьева, 7/33*

Определение новых биомаркеров, участвующих в патогенезе ишемического инсульта, является чрезвычайно важной задачей с точки зрения определения возможных механизмов профилактики возникновения острого события, лучшей диагностики и воздействия на этапы патогенеза для разрешения воспаления. Сфинголипиды относят к новым биомаркерам атеросклероза, которые участвуют в воспалении, апоптозе и ишемии. Широкое внедрение масс-спектрометрии позволило изучать их более детально. Целью настоящего обзора является обобщение имеющихся данных о роли сфинголипидов при ишемическом инсульте.

Ключевые слова: ишемический инсульт, сфинголипиды, масс-спектрометрия, церамиды, сфингозин-1-фосфат.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Рогожина А.А., e-mail: rogozhina007@list.ru

Для цитирования: Рогожина А.А. Сфинголипиды при ишемическом инсульте. *Атеросклероз*, 2021; 17 (4): 93–100. doi: 10.52727/2078-256X-2021-17-4-93-100

Sphingolipids in ischemic stroke**A.A. Rogozhina^{1,2}**

¹ *Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs
121359, Russia, Moscow, Marshal Timoshenko, 19, s. 1A*

² *City Clinical Hospital
121309, Russia, Moscow, Alyab'eva str., 7/33*

Determination of new biomarkers involved in the pathogenesis of ischemic stroke is an extremely important task from the point of view of identifying possible mechanisms for preventing the occurrence of an acute event, better diagnosis, and influencing the stages of pathogenesis to reduce the inflammatory focus. Sphingolipids belong to new biomarkers of atherosclerosis, which are involved in inflammation, apoptosis, and ischemia. The widespread introduction of mass spectrometry has made it possible to study sphingolipids in more detail. This review aims to summarize the available data on the role of sphingolipids in ischemic stroke.

Keywords: ischemic stroke, sphingolipids, mass-spectrometry, ceramides, sphingosine-1-phosphate.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence: Rogozhina A.A., e-mail: rogozhina007@list.ru

Citation: Rogozhina A.A. Sphingolipids in ischemic stroke. *Atherosclerosis*, 2021; 17 (4): 93–100. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2021-17-4-93-100

Введение

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) является одной из главных инвалидирующих и социально значимых патологий, особенно у молодых пациентов. Вопросы диагностики на ранних этапах развития ишемии, индивидуализации лечебной стратегии, профилактики развития инвалидирующего события, стратификации риска, прогнозирования и реабилитационного потенциала при уже случившемся инсульте имеют ряд нерешенных аспектов.

Диагностика ОНМК представляет собой чрезвычайно сложный вопрос и в большей степени основывается на результатах инструментальной диагностики и неврологического обследования. Однако методы нейровизуализации имеют ряд ограничений, в том числе при ранней диагностике ОНМК. Зачастую для точной верификации и постановки диагноза требуется использование нескольких методик обследования, что не всегда возможно.

Большой интерес представляют сигнальные молекулы и биологические маркеры, участвующие в ишемии при атеротромботическом инсульте, в том числе сфинголипиды. Ведущим механизмом во время инсульта является усиление гидролиза сфингомиелина сфингомиелиназой через ее активацию цитокинами, TNF- α и интерлейкином-1 [1], однако описан и синтез церамидов в ишемизированных тканях головного мозга *de novo*. Результатом этой реакции становится повышение уровня церамида в ишемизированных тканях и усиление его проапоптотических свойств, что ассоциируется с худшим прогнозом и течением. Вариативность церамидов представляет ряд проблем и вопросов, в том числе в определении роли каждого из них в патогенезе ишемии и воспаления.

Возможное использование сфинголипидов в качестве маркеров сердечно-сосудистых заболеваний, в качестве сигнальных молекул на ранних стадиях инсульта открывает большие перспективы. Кроме того, ферменты и рецепторы их метаболизма могут представлять терапевтическую мишень при лечении инсульта и влиять на улучшение прогноза, например, через подавление активности кислой сфингомиелиназы, и, таким образом, на уменьшение гидролиза сфингомиелина [2] или через рецепторы сфингозин-1-фосфата (С-1-Ф). Целью настоящего обзора является обобщение имеющихся данных о роли сфинголипидов при ишемическом инсульте.

Сфинголипиды: определение и метаболизм. Сфинголипиды представляют собой группу липидов, которые содержат в своем составе молекулу алифатического спирта сфингозина. К ним

относятся сфингомиелины, цереброзиды, ганглиозиды, церамиды, сфингозины, С-1-Ф и др.

Ключевой метаболит церамид является предшественником и для сфингомиелинов, и для глико-сфинголипидов, может деацилироваться до сфингозина, который в свою очередь фосфорилируется с образованием С-1-Ф. Основным структурным элементом сфинголипидов является сфингозин [3], который входит в состав основного метаболита и ядра метаболизма сфинголипидов церамида. Церамиды состоят из жирной кислоты и сфингозина, скрепленных посредством амидной связи [4], различаются по длине жирной кислоты, что определяет их специфичные функции, в том числе участие в клеточных процессах в качестве сигнальных молекул.

Сфингомиелины входят в состав клеточных мембран миелиновой оболочки, а также обнаруживаются в атеросклеротической бляшке [5], а церамиды играют роль в пролиферации, апоптозе и воспалении при атеросклерозе [6]. Сфинголипидный метаболизм включает множество соединений, ферментов и метаболических путей и является сложным процессом, предположительно одни соединения обладают проатерогенными свойствами, другие — антиатерогенными.

Церамиды в зоне ишемии на экспериментальных моделях. Вовлечение сфингомиелинов и церамидов в патогенез ишемического инсульта показано на экспериментальных моделях и в некоторых исследованиях у пациентов (таблица). Повышение содержания этих фосфолипидов отмечалось в ишемизированных тканях головного мозга у крыс в разные временные промежутки.

R. Brunkhorst et al. продемонстрировали изменение концентрации различных видов церамидов в периинфарктной коре головного мозга у мышей на 1–28-й день от ишемии [6]. Содержание церамида 18:0, наиболее распространенного в ЦНС, было снижено в 1-й день, повышалось к 3-му дню, так же как и церамида 16:0. При этом по-другому себя вели очень длинноцепочечные церамиды С24:0, 24:1, уровень которых увеличивался в более поздний период, к 7-му дню. К 28-му дню концентрация всех видов церамидов возвращалась к исходной. По другим данным, содержание церамида 18:0 повышалось в ишемизированных тканях на экспериментальных моделях уже через час после ишемии [7].

В более поздние сроки, через три месяца после инсульта, также на экспериментальных моделях с животными показано усиление регуляции сфингомиелина (18:1/16:0) в тканях головного мозга, что говорит об ингибировании активности сфингомиелиназы и снижении воспаления [8].

Исследования изменений уровня сфинголипидов на экспериментальных моделях и у пациентов с ишемическим инсультом

The studies of the sphingolipid's level in experimental models and patients with ischemic stroke

Класс сфинголипидов	Молекулярный тип	Как изменяется уровень в плазме или ткани при ишемическом инсульте	Исследуемый объект, группа больных, экспериментальная модель	Время выявленных изменений	Ссылка
Церамид	16:0	Снижался	Животные (периинфарктная кора головного мозга мышей)	В 1-й день	[6]
	18:0	Повышался		К 3-му дню	
Церамид	24:1	Повышался		Животные	
	24:0	Повышался			
Церамид	18:0	Повышался	Животные	Через 1 ч	[7]
Сфингомиелин	18:1/16:0	Повышался	Животные (ишемизированные ткани головного мозга)	Через 3 мес.	[8]
Церамид-1-фосфат	18:1/16:0	Повышался в зоне ишемии	Животные (ишемизированные ткани головного мозга)	На 7-й день	[9]
С-1-Ф		Повышался в зоне ишемии	Животные (ишемизированные ткани головного мозга)	Через 24 ч	[21]
Церамид	24:1	Снижался в плазме	Больные, перенесшие ишемический инсульт (средний возраст $69,5 \pm 6,5$ года), и пациенты с другими неврологическими нарушениями	1-я неделя и более после ОНМК	[27]
	14:0, 24:0, 20:0	Повышались			
С-1-Ф		Повышался			
Церамид	16:0, 22:0, 24:0	Повышались	Больные, перенесшие ишемический инсульт (средний возраст 66 лет), и пациенты без инсульта с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями	В 1-е сут	[28]
Церамид	22:0, 23:0, 24:1, 24:0	Уменьшались в зоне ишемии	Животные (ишемизированные ткани головного мозга)	Через 3 ч	[29]
	16:0	Увеличивался		Через 24 ч	
	14:0, 16:0, 18:0, 20:0 > 22:0	Повышались		Через 3 и 24 ч	
Сфинганин		Снижались	Животные (ишемизированные ткани головного мозга)	Через 3 ч	[29]
Сфингомиелин	> 22:0, 14:0, 16:1, 16:0, 17:0, 18:1	Снижались		Через 24 ч	
С-1-Ф		Повышался		Через 3 ч	
Церамид	16:0	Повышался	Больные, перенесшие ишемический инсульт ($n = 10$)	Через 72 ч	[29]
	24:0	Снижался			

Сдвиг метаболизма сфинголипидов в отдаленный период от начала ишемии в сторону распада церамида до других метаболитов, например, С-1-Ф, церамид-1-фосфата, может говорить об их роли в разрешении воспаления. На экспериментальной модели на 7-й день после ишемии повышалось содержание этих молекул в ишемической области [9].

Роль С-1-Ф при ишемии. С-1-Ф образуется из сфингозина путем фосфорилирования изоферментами сфингозин-1-фосфаткиназой 1 и 2 [10], которые по-разному распределены в тканях: киназа 1 в большей степени экспрессируется в селезенке, легких и лейкоцитах, киназа 2 – в печени и почках. С-1-Ф содержится в эритроцитах, тромбоцитах и плазме.

Большая часть плазменного С-1-Ф образуется сфингозин-1-фосфатазой 1 эритроцитов, сфингозин-1-фосфатаза 2 отвечает за синтез С-1-Ф тромбоцитов [11]. С-1-Ф – липидный медиатор, 2/3 которого циркулирует в кровотоке в составе липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), оставшаяся часть – в составе альбумина и других липопротеинов [12]. ЛПВП гетерогенны по составу, небольшая часть из них содержит в своем составе аполипопротеин М, который и является основным переносчиком С-1-Ф в кровотоке [13]. Биологическое действие С-1-Ф опосредовано через рецепторы, расположенные на клеточных мембранах. Описано 5 таких рецепторов, посредством которых С-1-Ф проявляет свои как проатерогенные, так и антиатерогенные свойства. С одной стороны, он является регулятором сосудистой системы, оказывая антиатерогенное действие через рецепторы 1 и 3 – снижая апоптоз и способствуя сохранению эндотелиальных клеток [14], стабилизируя межклеточные взаимодействия и поддерживая эндотелиальный барьер. Также С-1-Ф влияет на сосудистую стенку, способствуя вазодилатации через активацию фосфорилирования эндотелиальной NO-синтазы [15], ингибирует экспрессию на эндотелиальных клетках молекул адгезии [16, 17], снижает миграцию гладкомышечных клеток [18] через рецептор 2, таким образом активно участвуя в стадиях атеросклероза. С другой стороны, С-1-Ф является регулятором иммунной системы, проявляя проатерогенные свойства. С-1-Ф регулирует движение некоторых типов Т- и В-клеток, является хемоаттрактантом для них, способствует выходу из лимфоидных органов в кровотоки и направляет их в зону воспаления [19, 20] посредством рецептора 1, а также влияет на факторы коагуляции.

В недавнем исследовании на экспериментальных моделях мышей, которым вызывали ишемию головного мозга окклюзией средней мозговой артерии, повышение содержания С-1-Ф отмечалось уже через 24 ч в центре ишемии, в крови, при этом снижалась его концентрация в селезенке. Также эти изменения сопровождались возрастанием экспрессии рецепторов С-1-Ф 1 типа и увеличением градиента иммунных клеток, Т-хелперов и регуляторов в зоне ишемии головного мозга через 24 ч [21]. Таким образом, были показаны регуляторное влияние экспрессии рецепторов на иммунные клетки и изменения градиента С-1-Ф в органах и тканях при ишемии и продемонстрировано, что взаимодействие С-1-Ф с рецептором 1 изменяет хемотаксис иммунных клеток в головном мозге при ишемии.

Еще одно положительное нейропротективное влияние С-1-Ф продемонстрировано на экспериментальной модели ишемии головного мозга мышей через 2 ч после индуцированного селективным ингибитором сфингозин-киназы 2 повышения уровня С-1-Ф в крови. Проявляя сосудистые антиатерогенные свойства, в более короткие сроки С-1-Ф цельной крови значительно повышал насыщение кислородом венозной и артериальной крови гипоксического мозга, при этом в большей степени за счет оксигенации крови, а не гемодинамики [22]. Измерение концентрации С-1-Ф в цельной крови, вероятно, не может объективно отражать, какой из его компонентов обладает наиболее выраженными протективными свойствами, при этом селективное влияние на ферменты метаболизма сфинголипидов, очевидно, демонстрирует его антиатерогенные свойства.

Сфинголипиды в атеросклеротических бляшках и инсульт. Исследование изменений уровня сфинголипидов в различных тканях и субстратах, участвующих при ишемии и в атеросклерозе, необходимо не только для более четкого понимания патогенеза и механизмов этих процессов, но и для уточнения временных и причинно-следственных аспектов их вовлеченности в атеросклероз.

На экспериментальных моделях показано, что атеросклеротические бляшки кроликов с гиперхолестеринемией обогащены церамидами и другими сфинголипидами [23]. Фенотипы атеросклеротических бляшек и различные концентрации в них сфинголипидов, вероятно, зависят как от факторов риска, так и от стабильности бляшки. Так, липидный состав, в том числе и сфинголипидный, различался в атеросклеротических бляшках, извлеченных при каротидной эндартериэктомии в пилотном исследовании у пяти пациентов с неврологической симптоматикой и без таковой, особенно за счет длинноцепочечных фосфатидилхолина 20:4 и 18:1 и фосфатидилэтаноламина 18:0 [24].

В развитии липидного дисбаланса при атеросклерозе играют роль предшественники гликозиллипидов и церамидов, лактозилцерамид и глюкозилцерамид. Выполнен анализ, в котором оценивали содержание шести сфинголипидов (лактозилцерамид, глюкозилцерамид, дигидроцерамид, сфингомиелин, церамид и С-1-Ф) в экстрагированных бляшках сонных артерий 200 человек, 105 из которых имели транзиторную ишемическую атаку (ТИА), инсульт или потерю зрения и стеноз сонных артерий более 70 %, 95 были бессимптомными и со стенозами сонных артерий более 80 %.

Отмечено, что концентрация всех шести видов сфинголипидов значимо больше в бляшках симптомных пациентов, чем бессимптомных, умеренно или слабо коррелирует с содержанием маркеров воспаления (ИЛ-6, хемоаттрактантный белок 1 моноцитов, воспалительный белок макрофагов 1 β), коррелирует с нестабильностью бляшек (за исключением С-1-Ф); сфинголипиды вызывали воспаление в гладких мышечных клетках сосудов и способствовали их апоптозу, в большей степени глюкозилцерамид. Интересно, что уровень церамида в бляшках был выше у пациентов с сахарным диабетом, чем без него (соответственно 121 и 98,5 нг/мл, $p = 0,029$). Исследование взаимосвязи между содержанием сфинголипидов в бляшках и стандартными липидными показателями (кровь брали за день до операции) показало, что концентрация глюкозилцерамида, сфингомиелина и С-1-Ф прямо коррелировала с уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности ($r = 0,196$, $p < 0,01$; $r = 0,222$, $p < 0,005$ и $r = 0,155$, $p < 0,05$ соответственно) [25]. Эти данные хорошо демонстрируют различия сфинголипидов в зависимости от стабильности атеросклеротической бляшки. Вероятно, к дестабилизации бляшки приводит не только каскад в сфинголипидных нарушениях, связанных с активацией окислительными липопротеинами низкой плотности сфингомиелиназы с образованием церамида, но и другие реакции метаболизма сфинголипидов с вовлечением гликофинголипидов.

Сфинголипиды у пациентов, перенесших ишемический инсульт. Известно, что сфинголипиды выявляются в атеросклеротической бляшке, участвуют в воспалении и апоптозе, тем самым влияя на ее стабильность, их уровень изменяется в разные временные периоды в ишемизированных тканях, но каким образом эти изменения коррелируют с плазменным уровнем сфинголипидов, до конца не известно. Выполнены исследования содержания церамидов в спинномозговой жидкости при субарохноидальном кровоизлиянии [26], однако есть лишь единичные данные по изменению концентрации церамидов в плазме крови больных, перенесших ишемический инсульт (см. таблицу).

Предположительно, накапливаясь в ишемизированных тканях головного мозга, церамиды могут проникать через гематоэнцефалический барьер, попадая в кровоток, таким образом влияя на плазменный уровень липидов [27]. Возможно, хронические измененные содержания сфинголипидов может служить предрасполагающим фактором к развитию сердечно-сосудистого события и влиять на прогноз. Прогностическая

ценность сфинголипидов отмечена в наблюдательном исследовании у пожилых пациентов с гипертонической болезнью, где ишемический инсульт был первичной конечной точкой [30], а по данным недавнего анализа, включавшего три наблюдательных исследования, отмечена обратная связь между возникновением инсульта и концентрацией сфингомиелина 32:1 [31]. Оценка изменений в более ранний период ишемии также играет важную роль.

А. Fiedorowicz et al. опубликовали результаты исследования, проведенного в Польше, в котором оценивали изменения плазменного уровня церамидов и С-1-Ф у пациентов с ишемическим инсультом, ТИА и группы контроля (лица с другими неврологическими расстройствами), средний возраст больных составил $69,5 \pm 6,5$ года [27]. Кровь брали через 2–21 день после инсульта и 2–7 дней после ТИА. Отмечено, что в плазме больных с ишемическим инсультом значимо больше, чем у пациентов без инсульта, содержание церамидов 14:0 ($p = 0,049$), 24:0 ($p = 0,023$), 20:0 (в 2 раза, $p < 0,001$) и С-1-Ф ($p = 0,020$). При этом уровень церамида 24:1 ($p = 0,013$) был достоверно меньше и имел обратную корреляцию с временем после инсульта ($r = -0,40$, $p = 0,012$), т.е. снижался со временем.

Указанные изменения отмечались в плазме, которую брали в течение недели и более после начала инсульта, что говорит о долговременном изменении и возможности использовать данные показатели в качестве биомаркеров. Интересно, что авторы оценивали соотношения церамидов, которые предположительно также могут служить маркером ишемического инсульта. Так, у больных с острым нарушением мозгового кровообращения существенно выше оказались два соотношения – церамид 24:0/ церамид 24:1 ($p < 0,001$) и С-1-Ф/ церамид 24:1 ($p < 0,001$), что также может указывать на их прогностическую ценность. Особенностью данного исследования является то, что группу контроля составляли пациенты с различными неврологическими расстройствами, а не здоровые лица, а также то, что значимые изменения плазменного уровня церамидов отмечались лишь через неделю и более после события, при этом не известно, как изменялось содержание церамидов в первые сутки после инсульта.

В другом исследовании отмечено значимое повышение концентрации церамидов в плазме крови китайских пациентов с инсультом в первые сутки госпитализации. Было включено 202 больных с инсультом, средний возраст 66 лет, группу контроля составляли сопоста-

вимые по возрасту и полу лица без инсульта с другими коморбидными сердечно-сосудистыми заболеваниями. При этом плазменный уровень керамидов 16:0, 22:0 и 24:0 был значимо выше у пациентов с инсультом, чем в контрольной группе ($p < 0,001$ для всех указанных керамидов), также выше при выявлении атеросклероза ($p < 0,001$). Отмечалась положительная корреляция с тяжестью инсульта по шкале NIHSS (керамид 16:0 ($r = 0,466$, $p < 0,001$), керамид 22:0 ($r = 0,512$, $p < 0,001$) и керамид 24:0 ($r = 0,421$, $p < 0,001$), с полом (у женщин содержание керамидов больше, $p < 0,05$) [28]. При проведении регрессионного анализа выявлена связь повышенного уровня керамидов с риском и тяжестью инсульта как при однофакторном, так и при многофакторном анализе. Однако данное исследование не позволяет судить о том, были выявленные изменения концентрации керамидов причиной или результатом инсульта, зато демонстрирует, что длинноцепочечные керамиды вносят большой вклад в развитие инсульта.

Предположение о том, что в острый период ишемического события оказывали большее влияние сфинголипиды с длинными ацильными цепями, подтверждалось при анализе уровня сфинголипидов в экспериментальных моделях и у больных, госпитализированных в связи с ишемическим инсультом (через 72 ч после ишемии). Так, в тканях головного мозга мышей отмечалось значимое снижение содержания сфинганина и сфингомиелинов с длиной жирных кислот $> 22:0$ и короткоцепочечных через 3 и 24 ч после ишемии, вызванной окклюзией средней мозговой артерии ($p < 0,05$) [29], что, вероятно, свидетельствует о сдвиге метаболизма в сторону синтеза керамидов. Дигидроцерамиды и керамиды в зависимости от длины ацильной цепи демонстрировали четкие тенденции к изменению через 3 ч. Так, концентрация керамидов с очень длинными жирными кислотами $> 22:0$ (22:00, 23:0, 24:1, 24:0) значимо уменьшалась через 3 ч после ишемии ($p < 0,05$), а керамид 16:0 увеличивалась ($p < 0,01$), так же как большинства керамидов (14:0, 16:0, 18:0, 20:0 и с очень длинной цепью $> 22:0$) через 24 ч. Напротив, антиатерогенный С-1-Ф значимо накапливался через 3 ч, а через 24 ч его содержание уменьшалось ($p < 0,05$), в то время как уровень сфингозина, предшественника С-1-Ф, в первые 3 ч снижался, вероятно, в связи с потреблением для синтеза С-1-Ф.

Введение однократной дозы аторвастатина 20 мг/кг через 1 ч после ишемии положительно влияло как на все керамиды, так и на сфингозин и С-1-Ф — сфинголипиды, вовлеченные в

синтез керамидов *de novo*, возвращая их к уровню контрольной группы (т.е. как до ишемии), при этом концентрация сфингомиелинов под действием аторвастатина изменялась в меньшей степени [29]. Можно предполагать, что аторвастатин уменьшал дисбаланс уровня керамидов именно *de novo*, а не через сфингомиелиновый путь.

Еще большее подтверждение различий концентрации длинноцепочечных и очень длинноцепочечных керамидов выявлено при измерении их уровня в плазме крови 10 больных с инсультом по сравнению с 10 пациентами без инсульта, однако уже через 72 ч после возникшей ишемии, а не в первые часы. Так же, как и в экспериментальной модели, при ишемическом инсульте у пациентов содержание керамидов 16:0 повышалось ($p < 0,05$), а керамидов 24:0 — снижалось ($p < 0,01$) [29]. Полученные данные демонстрируют вовлеченность керамидсинтаз при ишемическом инсульте и различный ответ керамидов в зависимости от длины ацильной цепи, а также влияние аторвастатина на уровень сфинголипидов при ишемическом инсульте.

Вероятно, снижение концентрации керамидов с очень длинной цепью в первые часы может быть связано с задействованием их в синтезе С-1-Ф, так как его содержание повышалось в ишемизированных тканях мышей в это же время.

Заключение

Сфинголипиды вносят вклад в ишемию, регуляцию апоптоза и воспаление. В ряде исследований на экспериментальных моделях животных показано повышение содержания длинноцепочечных керамидов на 3–7-й день после ишемии, что, вероятно, определяется их способностью увеличивать синтез цитокинов и усиливать дисфункцию эндотелия, а также влиять на апоптоз. При этом концентрация длинноцепочечных сфингомиелинов была снижена в первые сутки и отдаленно повышалась через несколько месяцев. Повышение уровня С-1-Ф в ишемизированных тканях головного мозга в первые сутки вплоть до недели, вероятно, может свидетельствовать о его протективных и антиатерогенных свойствах.

Исследований содержания сфинголипидов у пациентов, перенесших ишемический инсульт, не так много, однако отмечено повышение уровня длинноцепочечных керамидов в первые сутки от развития ишемического инсульта в плазме крови больных, что, вероятно, может позволить относить керамиды к новым биомаркерам данного заболевания.

Литература

1. Pettus B.J., Chalfant C.E., Hannun Y.A. Ceramide in apoptosis: an overview and current perspectives. *Biochim. Biophys. Acta*, 2002; 1585 (2-3): 114–125. doi: 10.1016/s1388-1981(02)00331-1
2. Mohamud Y.A., Hagemann N., Hermann D.M. The acid sphingomyelinase/ceramide system as target for ischemic stroke therapies. *Neurosignals*, 2019; 27 (S1): 32–43. doi: 10.33594/000000184
3. Алесенко А.В., Затеишиков Д.А., Лебедев А.Т., Курочкин И.Н. Участие сфинголипидов в патогенезе атеросклероза. *Кардиология*, 2019; 59 (8): 77–87.
4. Hannun Y.A., Obeid L.M. Principles of bioactive lipid signalling: lessons from sphingolipids. *Nature reviews. Mol. Cell Biol.*, 2008; 9 (2): 139–150. doi: 10.1038/nrm2329
5. Manicke N.E., Nefliu M., Wu C., Woods J.W., Reiser V., Hendrickson R.C., Cooks R.G. Imaging of lipids in atheroma by desorption electrospray ionization mass spectrometry. *Anal. Chem.*, 2009; 81 (21): 8702–8707. doi: 10.1021/ac901739s
6. Brunkhorst R., Friedlaender F., Ferreirys N., Schwalm S., Koch A., Grammatikos G., Toennes S., Foerch C., Pfeilschifter J., Pfeilschifter W. Alterations of the ceramide metabolism in the peri-infarct cortex are independent of the sphingomyelinase pathway and not influenced by the acid sphingomyelinase inhibitor flouxetine. *Neural Plasticity*, 2015; 2015: 503079. doi: 10.1155/2015/503079
7. Abe T., Niizuma K., Kanoke A., Saigusa D., Saito R., Uruno A., Fujimura M., Yamamoto M., Tomimaga T. Metabolomic analysis of mouse brain after a transient middle cerebral artery occlusion by mass spectrometry imaging. *Neurol. Medico-Chirur.*, 2018; 58 (9): 384–392. doi: 10.2176/nmc.oa.2018-0054
8. Henderson F., Hart P.J., Pradillo J.M., Kassiou M., Christie L., Williams K.J., Boutin H., McMahon A. Multi-modal imaging of long-term recovery post-stroke by positron emission tomography and matrix-assisted laser desorption/ionisation mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 2018; 32 (9): 721–729. doi: 10.1002/rcm.8090
9. Nielsen M.M., Lambertsen K.L., Clausen B.H., Meyer M., Bhandari D.R., Larsen S.T., Poulsen S.S., Spengler B., Janfelt C., Hansen H.S. Mass spectrometry imaging of biomarker lipids for phagocytosis and signalling during focal cerebral ischaemia. *Sci. Rep.*, 2016; 6: 39571. doi: 10.1038/srep39571
10. Le Stunff H., Milstien S., Spiegel S. Generation and metabolism of bioactive sphingosine-1-phosphate. *J. Cell. Biochem.*, 2004; 92 (5): 882–899. doi: 10.1002/jcb.20097
11. Urtz N., Gaertner F., von Bruehl M.L., Chandraratne S., Rahimi F., Zhang L., Orban M., Barocke V., Beil J., Schubert I., Lorenz M., Legate K.R., Huwiler A., Pfeilschifter J.M., Beerli C., Ledieu D., Persohn E., Billich A., Baumruker T., Mederos y Schnitzler M., Massberg S. Sphingosine 1-phosphate produced by sphingosine kinase 2 intrinsically controls platelet aggregation *in vitro* and *in vivo*. *Circ. Res.*, 2015; 117 (4): 376–387. doi: 10.1161/circresaha.115.306901
12. Okajima F. Plasma lipoproteins behave as carriers of extracellular sphingosine 1-phosphate: is this an atherogenic mediator or an anti-atherogenic mediator? *Biochim. Biophys. Acta*, 2002; 1582 (1-3): 132–137. doi: 10.1016/s1388-1981(02)00147-6
13. Kurano M., Yatomi Y. Sphingosine 1-phosphate and atherosclerosis. *J. Atheroscler. Thromb.*, 2018; 25 (1): 16–26. doi: 10.5551/jat.RV17010
14. Kimura T., Sato K., Malchinkhuu E., Tomura H., Tamama K., Kuwabara A., Murakami M., Okajima F. High-density lipoprotein stimulates endothelial cell migration and survival through sphingosine 1-phosphate and its receptors. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2003; 23 (7): 1283–1288. doi: 10.1161/01.atv.0000079011.67194.5a
15. Nofer J.R., van der Giet M., Tölle M., Wolinska I., von Wnuck Lipinski K., Baba H.A., Tietge U.J., Gödecke A., Ishii I., Kleuser B., Schäfers M., Fobker M., Zidek W., Assmann G., Chun J., Levkau B. HDL induces NO-dependent vasorelaxation via the lysophospholipid receptor SIP3. *J. Clin. Invest.*, 2004; 113 (4): 569–581. doi: 10.1172/jci18004
16. Kimura T., Tomura H., Mogi C., Kuwabara A., Damirin A., Ishizuka T., Sekiguchi A., Ishiwara M., Im D.S., Sato K., Murakami M., Okajima F. Role of scavenger receptor class B type I and sphingosine 1-phosphate receptors in high density lipoprotein-induced inhibition of adhesion molecule expression in endothelial cells. *J. Biol. Chem.*, 2006; 281 (49): 37457–37467. doi: 10.1074/jbc.M605823200
17. Ruiz M., Frej C., Holmer A., Guo L.J., Tran S., Dahlback B. High-density lipoprotein-associated apolipoprotein m limits endothelial inflammation by delivering sphingosine-1-phosphate to the sphingosine-1-phosphate receptor 1. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2017; 37 (1): 118–129. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.308435
18. Tamama K., Tomura H., Sato K., Malchinkhuu E., Damirin A., Kimura T., Kuwabara A., Murakami M., Okajima F. High-density lipoprotein inhibits migration of vascular smooth muscle cells through its sphingosine 1-phosphate component. *Atherosclerosis*, 2005; 178 (1): 19–23. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.07.032
19. Matloubian M., Lo C.G., Cinamon G., Lesneski M.J., Xu Y., Brinkmann V., Allende M.L., Proia R.L., Cyster J.G. Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organs is dependent on SIP receptor 1. *Nature*, 2004; 427 (6972): 355–360. doi: 10.1038/nature02284
20. Drouillard A., Neyra A., Mathieu A.L., Marçais A., Wencker M., Marvel J., Belot A., Walzer T. Human naive and memory T cells display opposite migratory responses to sphingosine-1 phosphate. *J. Immunol.*, 2018; 200 (2): 551–557. doi: 10.4049/jimmunol.1701278
21. Lucaciu A., Kuhn H., Trautmann S., Ferreirys N., Steinmetz H., Pfeilschifter J., Brunkhorst R., Pfeilschifter W., Subburayalu J., Vutukuri R. A Sphingosine 1-phosphate gradient is linked to the cerebral recruitment of T helper and regulatory T helper cells during acute ischemic stroke. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020; 21 (17). doi: 10.3390/ijms21176242

22. Cao R., Li J., Kharel Y., Zhang C., Morris E., Santos W.L., Lynch K.R., Zuo Z., Hu S. Photoacoustic microscopy reveals the hemodynamic basis of sphingosine 1-phosphate-induced neuroprotection against ischemic stroke. *Theranostics*, 2018; 8 (22): 6111–6120. doi: 10.7150/thno.29435
23. Bojic L.A., McLaren D.G., Shah V., Previs S.F., Johns D.G., Castro-Perez J.M. Lipidome of atherosclerotic plaques from hypercholesterolemic rabbits. *Int. J. Mol. Sci.*, 2014; 15 (12): 23283–23293. doi: 10.3390/ijms151223283
24. Vorkas P.A., Shalhoub J., Lewis M.R., Spagou K., Want E.J., Nicholson J.K., Davies A.H., Holmes E. Metabolic phenotypes of carotid atherosclerotic plaques relate to stroke risk: an exploratory study. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 2016; 52 (1): 5–10. doi: 10.1016/j.ejvs.2016.01.022
25. Edsfieldt A., Dunér P., Stehlmann M., Mollet I.G., Asciutto G., Grufman H., Nitulescu M., Persson A.F., Fisher R.M., Melander O., Orho-Melander M., Borén J., Nilsson J., Gonçalves I. Sphingolipids contribute to human atherosclerotic plaque inflammation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2016; 36 (6): 1132–1140. doi: 10.1161/atvbaha.116.305675
26. Testai F.D., Hillmann M., Amin-Hanjani S., Gorskova I., Berdyshev E., Gorelick P.B., Dawson G. Changes in the cerebrospinal fluid ceramide profile after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 2012; 43 (8): 2066–2070. doi: 10.1161/strokeaha.112.650390
27. Fiedorowicz A., Kozak-Sykała A., Bobak Ł., Kałas W., Strządała L. Ceramides and sphingosine-1-phosphate as potential markers in diagnosis of ischaemic stroke. *Neurologia i neurochirurgia polska*, 2019; 53 (6): 484–491. doi: 10.5603/PJNNS.a2019.0063
28. Gui Y.K., Li Q., Liu L., Zeng P., Ren R.F., Guo Z.F., Wang G.H., Song J.G., Zhang P. Plasma levels of ceramides relate to ischemic stroke risk and clinical severity. *Brain Res. Bull.*, 2020; 158: 122–127. doi: 10.1016/j.brainresbull.2020.03.009
29. Chao H.C., Lee T.H., Chiang C.S., Yang S.Y., Kuo C.H., Tang S.C. Sphingolipidomics investigation of the temporal dynamics after ischemic brain injury. *J. Proteome Res.*, 2019; 18 (9): 3470–3478. doi: 10.1021/acs.jproteome.9b00370
30. Guo X., Li Z., Zhou Y., Yu S., Yang H., Zheng L., Liu Y., Sun Y. Metabolic profile for prediction of ischemic stroke in chinese hypertensive population. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, 2019; 28 (4): 1062–1069. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.12.035
31. Lind L., Salihovic S., Ganna A., Sundstrom J., Broeckling C.D., Magnusson P.K., Pedersen N.L., Siegbahn A., Prenti J., Fall T., Ingelsson E., Arnlov J. A Multi-cohort metabolomics analysis discloses sphingomyelin (32:1) levels to be inversely related to incident ischemic stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, 2020; 29 (2): 104476. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104476

Сведения об авторе:

Анастасия Александровна Рогожина, аспирант кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ; врач-терапевт ГБУЗ «Городская клиническая больница № 51 ДЗ г. Москвы, ORCID: 0000-0002-9742-359X, e-mail: rogozhina007@list.ru

Information about the author:

Anastasia A. Rogozhina, postgraduate student of the department of therapy, cardiology and functional diagnostics of the Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs; doctor of general medicine in the City Clinical Hospital № 51, ORCID: 0000-0002-9742-359X, e-mail: rogozhina007@list.ru

Статья поступила 23.07.2021
Принята к печати 20.11.2021

Received 23.07.2021
Accepted 20.11.2021



DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-4-101-110

Провоспалительные адипокины и цитокины при абдоминальном ожирении как фактор развития атеросклероза и патологии почек

Е.А. Рябова, Ю.И. Рагино

*Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»
630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

В последние десятилетия наблюдается рост распространенности избыточной массы тела и ожирения. Ожирение стало недооцененной пандемией и угрозой общественному здоровью во всем мире. Жировая ткань позиционируется как эндокринный орган, секретирующий широкий спектр провоспалительных цитокинов и адипокинов, индуцируя состояние хронического субвоспаления. Результаты эпидемиологических исследований за последние 30 лет показали также, что висцеральная жировая ткань является независимым фактором риска развития атеросклероза, кардиометаболических заболеваний и хронической болезни почек. Нами выполнен систематический обзор с целью обобщить важные аспекты состояния хронического субвоспаления в контексте его влияния на снижение скорости клубочковой фильтрации и развитие хронической болезни почек. В обзоре рассмотрены вопросы этиологии и патогенеза ожирения, гормонального профиля жировой ткани, молекулярных механизмов воздействия провоспалительных цитокинов и адипокинов на почки и патофизиологии почечных заболеваний. Используются сведения по теме из публикаций на основе базы данных Pubmed. Работа проведена в рамках Государственного задания по бюджетной теме НИР № АААА-А17-117112850280-2 и при финансовой поддержке гранта РФФИ 19-013-00800 «Многолетняя динамика избыточной массы тела среди молодых россиян: оценка вклада генетических, поведенческих и социально-экономических факторов в рост распространенности ожирения в России».

Ключевые слова: абдоминальное ожирение, атеросклероз, адипокины, цитокины, скорость клубочковой фильтрации, хроническое субвоспаление.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Рябова Е.А., e-mail: catherine.ryabova@yandex.ru

Для цитирования: Рябова Е.А., Рагино Ю.И. Провоспалительные адипокины и цитокины при абдоминальном ожирении как фактор развития атеросклероза и патологии почек. *Атеросклероз*, 2021; 17 (4): 101–110. doi: 10.52727/2078-256X-2021-17-4-101-110

Proinflammatory adipokines and cytokines in abdominal obesity as a factor in the development of atherosclerosis and renal pathology

E.A. Ryabova, Yu.I. Ragino

*Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
630089, Russia, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

In recent decades, there has been an increase in the prevalence of overweight and obesity. Obesity has become an underestimated pandemic and a public health threat around the world. Adipose tissue is positioned as an endocrine organ that secretes a wide range of pro-inflammatory cytokines and adipokines, inducing a state of chronic subinflammation. The results of epidemiological studies over the past 30 years have also shown that visceral adipose tissue is an independent risk factor for the development of atherosclerosis, cardiometabolic diseases and chronic kidney disease. We performed

a systematic review to summarize important aspects of the state of chronic subinflammation in the context of its effect on the decrease in glomerular filtration rate and the development of chronic kidney disease. The review deals with the etiology and pathogenesis of obesity, the hormonal profile of adipose tissue, the molecular mechanisms of the effect of pro-inflammatory cytokines and adipokines on the kidneys, and the pathophysiology of renal diseases. Information on the topic from publications based on the Pubmed database has been used. The work was carried out within the framework of the State Assignment on the budgetary theme of research work No. AAAA-A17-117112850280-2 and with the financial support of the RFBR grant 19-013-00800 «Long-term trends of overweight among young Russians: an assessment of the contribution of genetic, behavioral and socio-economic factors to the increase in the prevalence of obesity in Russia.»

Keywords: abdominal obesity, atherosclerosis, adipokines, cytokines, glomerular filtration rate, chronic subinflammation.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence: Ryabova E.A., e-mail: catherine.ryabova@yandex.ru

Citation: Ryabova E.A., Ragino Yu.I. Proinflammatory adipokines and cytokines in abdominal obesity as a factor in the development of atherosclerosis and renal pathology. *Atherosclerosis*, 2021; 17 (4): 101–110. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2021-17-4-101-110

В последние десятилетия наблюдается рост распространенности избыточной массы тела и ожирения, которое стало недооцененной пандемией и угрозой общественному здоровью во всем мире [1, 2]. Ожирение ассоциировано с хроническими заболеваниями, такими как сахарный диабет (СД), онкологические и сердечно-сосудистые заболевания с повышенным риском развития артериальной гипертензии (АГ) [3] и атеросклероза [4], а также является независимым фактором риска развития хронической болезни почек (ХБП) [1]. ХБП обнаружена у более чем 10 % населения во всем мире, в некоторых странах ее распространенность продолжает увеличиваться, в основном из-за старения населения и ухудшения образа жизни [5].

Ожирение: определение

Всемирная организация здравоохранения определила ожирение как чрезмерное накопление жира [6]. Всемирная федерация ожирения позиционирует его как хроническое рецидивирующее прогрессирующее заболевание, при котором процентное содержание жира в организме превышает 25 % у мужчин и 30 % у женщин. В исследовательских целях для точного определения доли жировой ткани используются методы магнитного резонанса, электропроводности тканей и электрического биоимпеданса [7].

Ожирение в клинической практике диагностируется, если индекс массы тела (ИМТ) превышает 30 кг/м² [7]. ИМТ — наиболее распространенный показатель для оценки ожирения, хотя и недостаточно точный, поскольку оценивает ожирение только на основе веса человека, независимо от мышечной массы. Люди с одинаковым ИМТ могут иметь совершенно разные

уровни здоровья и факторы риска [8]. Ожирение оказывает негативное воздействие почти на все системы органов, а также является психологическим и экономическим бременем [8]. Диагностика и лечение ожирения затруднены или безуспешны из-за его многофакторной природы — сочетания генетических, эпигенетических, физиологических, поведенческих, социокультурных факторов и факторов окружающей среды, приводящих к дисбалансу между потреблением и расходом энергии [9, 10].

Жировая ткань, ее строение и функции

Основная функция жировой ткани — запасание избытка энергии, но исследованиями подтверждается статус данной ткани как эндокринного органа, секретирующего множество гормонов [11]. По локализации ее разделяют на висцеральную, подкожную и периваскулярную. Висцеральное ожирение ведет к увеличению уровня эктопических триглицеридов, тесно связанных с кардиометаболическими факторами риска, в том числе атеросклерозом. В целом секретом висцерального жира содержит больше провоспалительных факторов, чем секретом подкожного жира. Множество факторов определяют вариант накопления жировой ткани, в том числе возраст, пол, генетические особенности и т.д. [11].

Подкожная жировая клетчатка — самое большое депо белой жировой ткани у худощавых здоровых людей. Она подвергается реорганизации путем изменения количества и размеров зрелых адипоцитов. Гипертрофированные адипоциты секретируют адипокины, которые вовлекают все новые преадипоциты и направляют

их дифференцировку в сторону зрелых адипоцитов — происходит ремоделирование жировой ткани. В такой ситуации белая жировая ткань еще способна контролировать свои функции, и это называется «метаболически здоровым» ожирением. Лица с метаболически здоровым ожирением не имеют высокого риска смертности и не страдают от метаболических нарушений. Объясняющие метаболически здоровое ожирение механизмы включают в себя сохранную чувствительность к инсулину, большее накопление жира в подкожной жировой клетчатке, чем в висцеральной и эктопической, нормальную функцию адипоцитов и нормальный адипокиновый профиль. Однако продолжающийся энергодефицит стимулирует накопление жира в эктопических локализациях и висцеральной жировой ткани, предрасполагая к развитию кардиометаболической дисрегуляции. Дисфункциональная жировая ткань становится инсулин-резистентной и продуцирует провоспалительные цитокины и белки внеклеточного матрикса, которые инициируют активацию иммунных клеток и инфильтрацию их в жировую ткань, инициируя процесс воспаления, при этом активированные иммунные клетки также секретируют провоспалительные факторы в жировой ткани. Все вместе они влияют на процесс системного метаболического гомеостаза и воспаления, стимулируют развитие хронического субвоспаления и ассоциированных с ожирением коморбидностей [12].

При ожирении повышенное высвобождение жирных кислот и секреция провоспалительных адипокинов индуцируют эндотелиальную дисфункцию и инфильтрацию стенки сосуда воспалительными клетками, способствуя развитию атеросклероза [13].

Жировую ткань также подразделяют на белую и бурую. Морфологически белые и бурые адипоциты различны, что обуславливает соответствующие их функции. Белые адипоциты представляют собой однокапсульные липидные клетки, бурые — многокапсульные клетки, которые содержат множество меньших по размеру липидных компартментов и повышенное количество митохондрий. Белые адипоциты служат преимущественно для хранения энергии, амортизации и изоляции тепла, в то время как бурые участвуют в расходе накопленной энергии посредством окисления липидов для производства тепла в процессе термогенеза. Недавние исследования выявили, что различные медиаторы могут стимулировать белые адипоциты к трансформации в бурые путем прохождения через промежуточную стадию бежевого адипоцита. В настоящее время растет интерес к молекуляр-

ным основам данного механизма «обурения», так как эта стратегия может быть использована для увеличения расхода энергии и борьбы с ожирением [10].

Адипокины и провоспалительные цитокины

Белая жировая ткань является активным эндокринным органом [14]. Патологическое увеличение объема жировой ткани при ожирении ведет к инфильтрации ее активированными макрофагами, нейтрофилами, пенстыми клетками, провоспалительными Th1-, Th17-лимфоцитами, В-лимфоцитами, мастоцитами и дендритными клетками. Другими отличительными признаками воспаления жировой ткани при ожирении является ускоренная гибель адипоцитов из-за апоптоза и аутофагии, а также фиброз жировой ткани. Эти морфологические изменения влекут за собой синтез определенных паттернов специфических цитокинов, которые тесно связаны с метаболическими эффектами ожирения [8].

Тканевые макрофаги жировой ткани, также продуцирующие различные медиаторы, разделяются на два главных типа. Макрофаги первого типа, или макрофаги, активируемые классическим путем, продуцируют такие провоспалительные цитокины, как фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-1 (ИЛ-1), активные формы кислорода, оксид азота (NO). Макрофаги второго типа, активируемые альтернативным путем, синтезируют противовоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-10 (ИЛ-10), тромбоцитарный фактор роста-бета (TGF- β), интерлейкин-4 (ИЛ-4), антагонисты рецепторов ИЛ-1 [8].

Макрофаги вносят основной вклад в развитие воспалительной реакции при формировании атеросклеротической бляшки за счет секреции провоспалительных медиаторов и гибели в результате некроза или апоптоза. Высвобождение окисленных липопротеинов и тканевых факторов является ключевым протромботическим механизмом развития нестабильной атеросклеротической бляшки [15].

В физиологии белой жировой ткани взаимодействие адипоцитов и клеток иммунной системы играет ключевую роль в поддержании тканевого гомеостаза. В частности, эозинофилы и T-регуляторные лимфоциты (T-reg) синтезируют противовоспалительные цитокины (ИЛ-10, ИЛ-4). Они программируют резидентные макрофаги жировой ткани к трансформации в фенотип M2, поддерживая баланс в жировой ткани. При ожирении происходит относительная гипоксия адипоцитов, их апоптоз, возникает так называ-

емый феномен «клеточного стресса», что индуцирует экспрессию хемоаттрактантов с рекрутированием макрофагов, Т- и В-лимфоцитов. Т-лимфоциты активируются, сокращается количество Т-reg, и подтип М2 переключается на М1 с образованием зоны некроза с большим количеством провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и TNF- α [16]. Выработка большого количества провоспалительных медиаторов, таких как фибриноген, С-реактивный белок, TNF- α , ИЛ-6, интерлейкин-34 (ИЛ-34), ведет к их высвобождению в кровотоки и ответу эндотелиоцитов [5]. Таким образом, возникает состояние хронического субвоспаления [17].

Кроме того, другие вещества, такие как миокины и липокины, также могут иметь значение при обсуждении эндокринной функции жировой ткани. Термин «липокины» относится к видам липидов, которые взаимодействуют со связывающими жирные кислоты белками и липидными шаперонами, а также играют решающую роль в системном метаболизме [8]. Адаптивные изменения скелетных мышц в ответ на физическую активность включают корректировки производства и секреции биоактивных факторов мышечного происхождения, известных как миокины, которые не только действуют локально в мышцах аутокринным или паракринным образом, но и выделяются в кровотоки в качестве эндокринных факторов. Такие миокины, как иризин, миостатин, мионектин, фоллистатин-подобный белок 1 типа (FSTL-1) или лейкозингибирующий фактор (LIF), стали основными детерминантами чувствительности к инсулину, медиаторами обурения жира и регуляторами термогенеза и расхода энергии [18].

Адипокины — специфические цитокины, вырабатываемые адипоцитами, преадипоцитами, иммунными клетками, инфильтрованными в жировую ткань, а также некоторыми другими типами клеток [19]. Это сигнальные молекулы, передающие функциональное состояние жировой ткани клеткам-мишеням по всему организму [20]. Например, в гипоталамической системе они действуют как орексины и анорексины, за счет чего играют ключевую роль в энергетическом метаболизме [14]. Структурно адипокины представляют собой низкомолекулярные белки с плейотропными эффектами, основным из которых является индукция состояния хронического субвоспаления у пациентов с ожирением [14]. К основным провоспалительным адипокинам относятся лептин, резистин, висфатин, хемерин, липокалин-2, к противовоспалительным — адипонектин, оментин, програнулин [11].

Лептин, молекулярная масса 16 кДа, активирует макрофаги и NK-клетки, регулирует

пролиферацию, фагоцитоз, хемотаксис и высвобождение активных форм кислорода нейтрофилами [7]. Первый обнаруженный из семейства адипокинов, лептин регулирует массу тела через взаимодействие нутритивного статуса и нейроэндокринных функций. У пациентов с ожирением содержание лептина в крови повышено вследствие резистентности гипоталамической области к его сигналам. Лептин также может стимулировать продукцию провоспалительных цитокинов и увеличивать популяцию Т-хелперов 1 типа, таким образом связывая питание, метаболизм и иммунный гомеостаз [14].

Резистин — адипоцитокин массой 12 кДа, который принадлежит к уникальному семейству богатых цистеином резистиноподобных молекул [21]. Основными источниками его синтеза являются нейтрофилы, моноциты и макрофаги. Опубликованы данные о положительной корреляции уровня резистина с активностью воспалительного процесса, метаболических нарушений, атеросклероза, а также с наличием осложнений СД 2 типа [7].

Висфатин, белок с молекулярной массой 52 кДа, представляет собой продукт гена фактора роста β -клеток поджелудочной железы, синтезируемый в основном адипоцитами и макрофагами жировой ткани, в меньшей степени — гепатоцитами и нейтрофилами. Участвует в процессе дифференцировки адипоцитов и лимфоцитов, стимулирует синтез и хранение триацилглицеридов в жировой ткани [7]. Висфатин оказывает свое биологическое действие через рецептор инсулина. Он проявляет сосудорасширяющее и провоспалительное действие, индуцируя экспрессию ряда молекул, в частности молекулы адгезии сосудистых клеток 1 типа (VCAM-1), и провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6, что нарушает сигнальные пути инсулина. Показано, что висфатин является независимым фактором риска развития СД 2 типа, он стимулирует пролиферацию эндотелиальных, а также рост гладкомышечных клеток [7, 22].

Хемерин, молекулярная масса 18 кДа, реализует свое действие через хемокиноподобный рецептор 1 типа, усиливает инсулинозависимый захват глюкозы адипоцитами. Первоначально был признан хемотаксическим фактором для иммунных клеток, включая макрофаги и дендритные клетки. Хемерин также считается связующим звеном между ожирением и воспалением, его содержание в крови ассоциировано с многочисленными ключевыми элементами метаболического синдрома: ИМТ, уровнем триглицеридов и АГ, и особенно высоко у людей с морбидным ожирением [7].

Липокалин-2 является плейотропным медиатором различных воспалительных процессов. Этот секреторный гликопротеин массой 25 кДа первоначально идентифицирован в нейтрофильных гранулах [22]. Повышенная экспрессия липокалина-2 отмечена в нескольких исследованиях по ожирению. Экспрессируется в основном в белой жировой ткани, влияет также на активацию бурой жировой ткани через норадреналин-независимые механизмы [22].

Адипонектин представляет собой белок размером 28 кДа со структурой, аналогичной TNF- α , коллагену IV и VIII типов и фактору комплемента C1q. Исследования *in vitro* показали, что адипонектин обладает антиатерогенным действием за счет ингибирования адгезии моноцитов к эндотелиальным клеткам и трансформации макрофагов в пенные клетки [14]. Адипонектин является интересным объектом исследований в контексте его влияния на чувствительность тканей к инсулину, антиатерогенный эффект, регуляцию метаболического гомеостаза и модуляцию иммунной системы [23].

Оментин синтезируется в двух изоформах: оментин-1 и оментин-2. Первый обнаруживается, прежде всего, в циркулирующей крови. Снижение уровня оментина-1 выявлено у пациентов с предиабетом, впервые диагностированным СД 2 типа и ишемической болезнью сердца. Оментин подавляет дифференцировку остеобластов и кальцификацию гладкомышечных клеток сосудов. Его содержание отрицательно коррелирует с ИМТ, уровнем глюкозы крови, активностью воспалительного процесса и концентрацией хемерина в плазме крови. ИЛ-6 оказался независимым фактором, влияющим на уровень оментина-1 [7].

Програнулин представляет собой гликопротеин массой 75–80 кДа, который состоит из семи повторов гранулина. Он может подвергаться ферментативному протеолизу на небольшие гомологичные субъединицы. И полноразмерный белок, и входящие в его состав пептиды гранулина являются биологически активными молекулами с противовоспалительным действием. Програнулин секретируется широким спектром клеток, включая адипоциты, макрофаги и хондроциты. Описан как адипокин с противовоспалительными свойствами, опосредованными его конкурентным связыванием с рецепторами TNF- α 1 и 2 типов. Содержание програнулина в висцеральной жировой ткани и его циркулирующих субъединиц отрицательно коррелирует с выраженностью висцерального ожирения, СД 2 типа и дислипидемией [17].

Влияние адипокинов на механизмы развития атеросклероза многообразно. Адипонектин

ингибирует атеросклероз, стимулируя аутофагию макрофагов и потенцируя синтез оксида азота. Лептин, напротив, способствует развитию эндотелиальной дисфункции коронарных артерий через C- β -протеинкиназный путь. Висфатин стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток, а хемерин повышает экспрессию генов воспалительных маркеров в зависимости от дозы и является независимым предиктором тяжести коронарного стеноза [24, 25].

Почки и ХБП: основные понятия, стадии, патогенез

Почки – хорошо кровоснабжаемый орган, функциональной единицей которого является нефрон. Нефрон состоит из двух структурно и функционально различных частей: клубочка и канальца. Клубочки составляют примерно 5 % паренхимы коркового слоя почек и представляют собой структуры, в которых между двумя артериолами находится капиллярное русло микрососудов с высоким внутрикапиллярным давлением. Клубочковый фильтрат, т.е. первичная моча, протекает по канальцам, разделенным на несколько сегментов, каждый из которых выстлан разными подтипами эпителиальных клеток, отвечающих за специфическую функцию реабсорбции и секреции электролитов, воды и метаболизма в целом [26].

Мембрана клубочков состоит из трех компонентов: пористых эндотелиальных клеток, базальной мембраны клубочков и специфических эпителиальных клеток – подоцитов, представленных тремя отдельными частями: телом клетки, ножками подоцита и отростками ножек. Повреждение подоцитов является типичным патологическим процессом при многих заболеваниях почек. Физиологические стрессы или патологические раздражители, такие как механический, окислительный и иммунный стресс, нарушают гомеостаз барьера клубочковой фильтрации. Повышение транскапиллярного давления, вызываемое клубочковой гипертензией, приводит к гиперфильтрации, а адаптивное компенсаторное расширение капилляров клубочка происходит за счет удлинения отростков ножек подоцитов, что способствует дизрегуляции цитоскелета и клеточному стрессу [27]. Регенераторный потенциал клубочков крайне ограничен [26].

В структуре подоцита существуют белки, заслуживающие особого внимания, поскольку являются основой его цитоскелета. Нефрин – специфический белок щелевой диафрагмы подоцитов массой 180 кДа. Белок Fup, член семейства киназ Src, индуцирует фосфорилирова-

ние нефрина на его интрацитоплазматическом С-конце. В базальном состоянии нефрин, фосфорилированный Gyn, активирует фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K) через серин-треонинкиназу Akt, которая играет важную роль в выживании подоцитов. Фосфорилирование нефрина также стабилизирует функциональный нефрин-подоциновый комплекс. Дефосфорилирование нефрина приводит к его отделению от подоцина с последующим эндоцитозом и деградацией подоцитами, что нарушает передачу сигналов нефрина в щелевой диафрагме [28].

Подоцин представляет собой мембранный белок с молекулярной массой 42 кДа, экспрессирующийся в щели диафрагмы подоцита. Он имеет шпильчатую структуру с центральной частью, закрепленной в плазматической мембране, и двумя цитозольными N- и С-концами. Подоцин вместе с нефрином образуют комплекс, взаимодействующий с α -актинином-4 – белком массой 100 кДа, который закрепляет актиновые филаменты, участвующие в сшивании актинового цитоскелета. Поддержание архитектуры актинового цитоскелета имеет решающее значение для сохранения ультраструктуры подоцитов [28].

Среди различных процессов, которые участвуют в индукции заболеваний почек, следует выделить воспаление и фиброз. Воспаление отражает местную или системную реакцию на различные внешние стрессовые факторы и характеризуется инфильтрацией клубочков и интерстиция иммунными клетками с целью восстановления функциональности тканей. При подостром и хроническом течении формируется гломерулосклероз [29], который считается необратимым [30]. Почечный фиброз – понятие более широкое, чем гломерулосклероз, – процесс, обобщающий различные фиброзные процессы в определенных почечных компартментах с определенным клеточным и молекулярным составом. Он затрагивает все типы клеток с продукцией большого количества сигнальных молекул, хотя лишь некоторые из них непосредственно участвуют в самом фиброгенезе [26].

ХБП является методично прогрессирующим заболеванием, приводящим к развитию терминальной почечной недостаточности (ТПН) – состоянию, требующему постоянного гемодиализа или трансплантации почки [31]. Стадии ХБП определяются уровнем скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Гиперфильтрация устанавливается при СКФ > 120 мл/мин/1,73 м². Нормальная СКФ составляет от 120 до 90 мл/мин/1,73 м². Почечная недостаточность характеризуется СКФ < 90 мл/мин/1,73 м² (стадии 2–4),

а почечная недостаточность терминальной стадии – СКФ < 15 мл/мин/1,73 м² (стадия 5) [32].

Прогрессирование ХБП характеризуется замещением нормальной почечной паренхимы соединительной тканью, таким образом, одно из ее последствий – гломерулосклероз и тубулоинтерстициальный фиброз [30]. СД и АГ в настоящее время являются двумя основными причинами ХБП, наряду с такими, как инфекционный гломерулонефрит, почечный васкулит, обструкция мочеточника, аутоиммунные заболевания и лекарственная нефропатия [30]. Опубликованы данные об анализе влияния новых лекарственных средств на модуляцию воспалительного и иммунного ответов в контексте ХБП [33].

Связь ожирения, вялотекущего воспаления и формирования гломерулосклероза

Количество нефронов определено и с возрастом не может увеличиваться. У недоношенных младенцев с низкой массой тела при рождении количество нефронов снижено. У женщин количество нефронов несколько меньше, чем у мужчин. Каждый нефрон имеет функциональный фильтрационный резерв. При ожирении он задействуется за счет гиперфильтрации и возвращается к прежнему уровню после бариатрических операций. Рекрутирование функционального почечного резерва также происходит в пересаженных почках у людей с висцеральным ожирением. Функциональный почечный резерв снижается при наличии ХБП, АГ и с возрастом [32]. Ожирение является фактором риска заболевания почек в контексте пагубного влияния адипоцитокинов [21]. Длительная гиперфильтрация вызывает вторичный фокальный сегментарный гломерулосклероз и приводит к снижению СКФ [34].

Распространенность воспаления у пациентов с ХБП варьируется в разных популяциях [35]. Микровоспаление не имеет очевидных клинических симптомов, но заподозрить подобное состояние можно на основании циркулирующих воспалительных биомаркеров, таких как С-реактивный белок, сывороточный белок амилоида А, TNF- α и ИЛ-6 [27]. Различные воспалительные цитокины тесно вовлечены в состояние микровоспаления. Иммунные клетки и подоциты секретируют провоспалительные цитокины, включая ИЛ-1, ИЛ-6, TNF- α и моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1), которые могут способствовать воспалительному процессу и усугубляют прогрессирование заболеваний. Для диабетической нефропатии, на-

пример, сильная индукция MCP-1 и хемоаттрактанта кератиноцитов фетуином А или липополисахаридом связана с гибелью подоцитов. Более того, предотвращение секреции MCP-1 и хемоаттрактанта кератиноцитов KC и ингибирование ИЛ-1 ослабляют воспалительную реакцию и окончательную гибель клеток [36].

Инфильтрирующие почечную ткань макрофаги также связаны с хроническим субвоспалением. Макрофаги создают провоспалительную микросреду, которая усиливает повреждение тканей и способствует замещению соединительной тканью [27]. Тонизирующий связывающий энхансер белок (ТопЕВР) в макрофагах способствует провоспалительной активации, опосредованной гипергликемией, и хроническому воспалению почек, ведущему к диабетической нефропатии и ХБП [37].

Опубликованы данные, что функция почек коррелирует не с тяжестью гломерулярной болезни, а с относительным объемом интерстициальной ткани. Почечный тубулоинтерстиций имеет большое значение при заболеваниях почек, а профиброзные и воспалительные факторы являются основными детерминантами прогрессирования [38]. Как главный регулятор фиброза, TGF- β является ключевым медиатором профиброза при заболеваниях почек [39]. Фиброз почек также опосредуется множеством других медиаторов, включая ангиотензин II, конечные продукты неферментативного гликирования, активные формы кислорода, метаболитические токсины [40, 41].

Прогрессирование гломерулосклероза и почечного интерстициального фиброза связано в основном с активностью ангиотензина II и TGF- β . TGF- β секретируется в неактивной форме, накапливается на поверхности клеток и внеклеточного матрикса и трансформируется в активный TGF- β . Существуют данные об индукции ангиотензином II синтеза внеклеточного матрикса под действием активной формы TGF- β . TGF- β одновременно регулирует клеточную пролиферацию, дифференцировку и миграцию, модуляцию иммунного ответа, пролиферацию фибробластов, стимуляцию мезангиальных клеток, окислительный стресс, синтез белков внеклеточного матрикса, ингибирует активность протеаз, разрушающих матрикс, и увеличивает экспрессию интегринов клеточной поверхности, которые взаимодействуют с компонентами матрикса [30].

Несмотря на многочисленные данные о связи ожирения с развитием ХБП, механизм поражения почек остается не до конца изученным. Его патофизиология многофакторна: гемодина-

мические факторы, метаболитические эффекты, хроническое повреждение почек, вызванное внутриклеточным накоплением свободных жирных кислот и триглицеридов [42]. Кроме того, отмечается вклад увеличенного внутрибрюшного давления. Независимо от основного патофизиологического механизма, дисфункция почек у пациентов с ожирением первоначально характеризуется клубочковой гиперфилтацией, за которой следует прогрессирующее увеличение экскреции альбумина с мочой, отражающее гломерулярное поражение [1]. Также в этом процессе играет важную роль увеличение реабсорбции натрия почечными канальцами, нарушение натрийуреза и увеличение давления и объема циркулирующей жидкости за счет активации симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Это особенно четко прослеживается при наличии висцерального ожирения [43, 44].

Распространенность ожирения увеличивается у пациентов с ТПН. Ожирение является сильным фактором риска развития ТПН, а доля пациентов с патологическим ожирением, обращающихся за почечным трансплантатом, увеличивается. Поскольку показано, что ожирение увеличивает заболеваемость у реципиентов трансплантата и уменьшает его выживаемость, пациентам с ИМТ > 30 кг/м² рекомендуется снижение веса до трансплантации [45, 46]. В то время как ИМТ обычно используется для оценки ожирения в клинической практике, изменение состава тела (например, уменьшение мышечной массы) часто встречается у пациентов с ХБП. Снижение веса, достигнутое за счет модификации пищевого поведения или медикаментов, уменьшает альбуминурию, а в некоторых случаях замедляет снижение СКФ [47, 48].

Заключение

В целом в последние годы активно изучается проблема абдоминального ожирения и его влияние на развитие терапевтических заболеваний, однако среди последних атеросклерозу и патологии почек посвящено сравнительно малое количество работ. Большое внимание ученых уделяется исследованию широкого спектра биомолекул, секретируемых абдоминальными адипоцитами и обладающих провоспалительными, хемоаттрактантными, гипертензивными и другими эффектами. Вероятно, результаты этих исследований в ближайшем будущем будут способствовать прояснению остающихся сегодня не до конца изученными этиопатогенетических механизмов развития атеросклероза и патологии почек при абдоминальном ожирении.

Литература

1. Magalhães D.S.C., Pedro J.M.P., Souteiro P.E.B., Neves J.S., Castro-Oliveira S., Bettencourt-Silva R., Costa M.M., Varela A., Queirys J., Freitas P., Carvalho D. Analyzing the impact of bariatric surgery in kidney function: a 2-year observational study. *Obes. Surg.*, 2019; 29 (1): 197–206. doi: 10.1007/s11695-018-3508-1
2. Abella V., Scotece M., Conde J., Pino J., Gonzalez-Gay M.A., Gymez-Reino J.J., Mera A., Lago F., Gomez R., Gualillo O. Leptin in the interplay of inflammation, metabolism and immune system disorders. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2017, 13: 100–109. doi: 10.1038/nrrheum.2016.209
3. Mihalopoulos N.L., Yap J.T., Beardmore B., Holubkov R., Nanjee M.N., Hoffman J.M. Cold-activated brown adipose tissue is associated with less cardiometabolic dysfunction in young adults with obesity. *Obesity*, 2020; 28: 916–923. doi: 10.1002/oby.22767
4. Neeland I., Ross R., Després J.-P., Matsuzawa Y., Yamashita S., Shai I., Seidell J., Magni P., Santos R.D., Arsenaault B., Cuevas A., Hu F.B., Griffin B., Zamboni A., Barter P., Fruchart J.-C., Eckel R.H. International atherosclerosis society; International chair on cardiometabolic risk working group on visceral obesity. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2019; 7 (9): 715–725. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30084-1
5. Câmara N.O.S., Iseki K., Kramer H., Sharma Z.-H.-L., Sharma K. Kidney disease and obesity: epidemiology, mechanisms and treatment. *Nature Reviews. Nephrology*, 2017; 13 (3): 181–190. doi: 10.1038/nrneph.2016.191
6. The GBD 2015 obesity collaborators: Afshin A., Forouzanfar M.H., Reitsma M.B., Sur P., Estep K., Lee A., Marczak L., Mokdad A.H., Moradi-Lakeh M., Naghavi M., Salama J.S., Vos T., Abate K.H., Abbafati C., Ahmed M.B., Al-Aly Z., Alkerwi A., Al-Raddadi R., Amare A.T., Amberbir A., Amegah A.K., Amini E., Amrock S.M., Anjana R.M., Ärnlöv J., Asayesh H., Banerjee A., Barac A., Baye E., Bennett D.A., Beyene A.S., Biadgilign S., Biryukov S., Bjertness E., Boneya D.J., Campos-Nonato I., Carrero J.J., Cecilio P., Cercy K., Ciobanu L.J., Cornaby L., Dantew S.A., Dandona L., Dandona R., Dharmaratne S.D., Duncan B.B., Eshrati B., Esteghamati A., Feigin V.L., Fernandes J.S., Færst T., Gebrehiwot T., Gold A., Gona P.N., Goto A., Habtewold D.T., Hadush K.T., Hafezi-Nejad N., Hay S.I., Horino M., Islami F., Kamal R., Kasaeian A., Kattikireddi S.V., Kengne A.P., Kesavachandran C.N., Khader Y.S., Khang Y.-H., Khubchandani J., Kim D., Kim Y.J., Kinfa Y., Kosen S., Ku T., Defo B.K., Kumar G.A., Larson H.J., Leinsalu M., Liang X., Lim S.S., Liu P., Lopez A.D., Lozano R., Majeed A., Malekzadeh R., Malta D.C., Mazidi M., McAlinden C., McGarvey S.T., Mengistu D.T., Mensah G.A., Mensink G.B.M., Mezgebe H.B., Mirzakhimov E.M., Mueller U.O., Noubiap J.J., Obermeyer C.M., Ogbo F.A., Owolabi M.O., Patton J.C., Pourmalek F., Qorbani M., Rafay A., Rai R.K., Ranabhat C.L., Reinig N., Safiri S., Salomon J.A., Sanabria J.R., Santos I.S., Sartorius B., Sawhney M., Schmidhuber J., Schutte A.E., Schmidt M.I., Sepanlou S.G., Shamsizadeh M., Sheikhbahaei S., Shin M.-J., Shiri R., Shiue I., Roba H.S., Silva D.A.S., Silverberg J.I., Singh J.A., Stranges S., Swaminathan S., Tabarés-Seisdedos R., Tadese F., Tedla B.A., Tegegne B.S., Terkawi A.S., Thakur J.S., Tonelli M., Topor-Madry R., Tyrovolas S., Ukwaja K.N., Uthman O.A., Vaezghasemi M., Vasankari T., Vlassov V.V., Vollset S.E., Weiderpass E., Werdecker A., Wesana J., Westerman R., Yano Y., Yonemoto N., Yonga G., Zaidi Z., Zenebe Z.M., Zipkin B., Murray C.J.L. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N. Engl. J. Med.*, 2017; 377 (1): 13–27. doi: 10.1056/NEJMoa1614362
7. Zorena K., Jachimowicz-Duda O., Slezak D., Robakowska M., Mrugacz M. Adipokines and obesity. Potential link to metabolic disorders and chronic complications. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020; 21: 3570. doi: 10.3390/ijms21103570
8. Hetta H.F., Ez-Eldeen M.E., Mohamed G.A., Gaber M.A., ElBadre H.M., Ahmed E.A., Abdelatif R.B., Abd-ElBaky R.M., Elkady A., Nafee A.M. Visfatin serum levels in obese type 2 diabetic patients: relation to proinflammatory cytokines and insulin resistance. *Egypt J. Immunol.*, 2018; 25: 141–151. pmid:30600957
9. Fruhbeck G., Kiortsis D.N., Catalan V. Precision medicine: diagnosis and management of obesity. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2017; 6: 164–166. doi: 10.1016/j.mce.2017.04.009
10. Thyagarajan B., Foster M.T. Beiging of white adipose tissue as a therapeutic strategy for weight loss in humans. *Hormone Mol. Biol. and Clin. Investigat.*, 2017; 16. doi: 10.1515/hmbci-2017-0016
11. Pahlavani M., Kalupahana N.S., Ramalingam L., Moustaid-Moussa N. Regulation and functions of the renin-angiotensin system in white and brown adipose tissue. *Comprehensive Physiol.*, 2017; 7: 1137–1150. doi: 10.1002/cphy.c160031
12. Feijóo-Bandin S., Aragón-Herrera A., Morañá-Fernández S., Anido-Varela L., Tarazón E., Roselló-Lletí E., Portolés M., Moscoso I., Gualillo O., González-Juanatey J.R., Lago F. Adipokines and inflammation: focus on cardiovascular diseases. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020; 21: 7711. doi: 10.3390/ijms21207711
13. Horimatsu T., Kim H.W., Weintraub N.L. The role of perivascular adipose tissue in non-atherosclerotic vascular disease. *Front. Physiol.*, 2017; 8: 969. doi: 10.3389/fphys.2017.00969
14. Francisco V., Pino J., Gonzalez-Gay M.A., Mera A., Lago F., Gymez R., Mobasher A., Gualillo O. Adipokines and inflammation: is it a question of weight? *British J. of Pharmacol.*, 2018; 175: 1569–1579. doi: 10.1111/bph.14181
15. Ding Y., Xian X., Holland W.L., Tsai S., Herz J. Low-density lipoprotein receptor-related protein-1 protects against hepatic insulin resistance and hepatic steatosis. *EBioMedicine*, 2016; 7: 135–145. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.04.002
16. Rebecchi F., Allaix M.E., Patti M.G., Schlottmann F., Morino M. Gastroesophageal reflux disease and morbid obesity: to sleeve or not to sleeve? *World*

- J. Gastroenterol.*, 2017; 23 (13): 2269–2275. doi: 10.3748/wjg.v23.i13.2269
17. Villarroya F., Cereijo R., Gavaldà-Navarro A., Villarroya J., Giralt M. Inflammation of brown/beige adipose tissues in obesity and metabolic disease. *J. Intern. Med.*, 2018; 284: 492–504. doi: 10.1111/joim.12803
 18. Rodriguez A., Becerril S., Ezquerro S., Mendez-Gimenez L., Fruhbeck G. Cross-talk between adipokines and myokines in fat browning. *Acta Physiol.*, 2017; 219: 362–381. doi: 10.1111/apha.12686
 19. Bateman A., Cheung S.T., Bennett H.P.J. A brief overview of progranulin in health and disease. *Methods in Mol. Biol.*, 2018. doi: 10.1007/978-1-4939-8559-3_1
 20. Favre G., Anty R., Canivet C. Determinants associated with the correction of glomerular hyperfiltration one year after bariatric surgery. *Surg. Obes. Relat. Dis.*, 2017; 13 (10): 1760–1766. doi: 10.1016/j.soard.2017.07.018
 21. Abella V., Pino J., Scotece M., Conde J., Lago F., Gonzalez-Gay M.A. Progranulin as a biomarker and potential therapeutic agent. *Drug Discov. Today*, 2017; 22: 1557–1564. doi: 10.1016/j.drudis.2017.06.006
 22. Cebeci E., Çakan C., Gursu M., Uzun S., Karada G.S., Kolda S.M., Çalhan T., Helvacı S.A., Öztürk S. The main determinants of serum resistin level in type 2 diabetic patients are renal function and inflammation not presence of microvascular complication, obesity and insulin resistance. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 2018; 127: 189–194. doi: 10.1055/s-0043-121262
 23. Lynch M., Ahern T., Sweeney C.M., Malara A., Tobin A.M., O’Shea D., Kirby B. Adipokines, psoriasis, systemic inflammation, and endothelial dysfunction. *Int. J. Dermatol.*, 2017; 56 (11): 1103–1118. doi: 10.1111/ijd.13699
 24. Davis F.M., Gallagher K.A. Epigenetic mechanisms in monocytes/macrophages regulate inflammation in cardiometabolic and vascular disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2019; 39 (4): 623–634. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.312135
 25. Konaniah E.S., Kuhel D.G., Basford J.E., Weintraub N.L., Hui D.Y. Deficiency of LRP1 in mature adipocytes promotes diet-induced inflammation and atherosclerosis—brief report. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular. Biol.*, 2017; 37 (6): 1046–1049. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309414
 26. Recinella L., Orlando G., Ferrante C., Chiavaroli A., Brunetti L., Leone S. Adipokines: new potential therapeutic target for obesity and metabolic, rheumatic, and cardiovascular diseases. *Front. Physiol.*, 2020; 11. doi: 10.3389/fphys.2020.578966
 27. Djurdjaja S., Boora P. Cellular and molecular mechanisms of kidney fibrosis. *Mol. Aspects of Medicine*, 2018; 6. doi: 10.1016/j.mam.2018.06.002
 28. Lu C.-C., Wang G.-H., Lu J., Chen P.-P., Zhang Y., Hu Z.-B., Ma K.-L. Role of podocyte injury in glomerulosclerosis. Renal Fibrosis: *Mechanisms and Therapies*, *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2019; 1165: 195–232. doi:10.1007/978-981-13-8871-2_10
 29. Dumas D.L.R.C. Actualiter sur les mer canismes physiopathologiques des syndromes nephrotiques idiopathiques: ler sions glomer rulaires minimes et hyalinose segmentaire et focale. *Nephrol. Ther.*, 2018; 14 (7). doi: 10.1016/j.nephro.2018.06.001
 30. Rayego-Mateos S., Valdivielso J.M. New therapeutic targets in chronic kidney disease progression and renal fibrosis. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 2020. doi: 10.1080/14728222.2020.1762173
 31. Nogueira A., Pires M.J., Oliveira P.A. Pathophysiological mechanisms of renal fibrosis: a review of animal models and therapeutic strategies. *In vivo*, 2017; 31: 1–22. doi: 10.21873/invivo.11019
 32. Wakamatsu K., Seki Y., Kasama K., Uno K., Hashimoto K., Seto Y., Kurokawa Y. Prevalence of chronic kidney disease in morbidly obese Japanese and the impact of bariatric surgery on disease progression. *Obesity Surgery*, 2017. doi: 10.1007/s11695-017-2863-7
 33. Favre G. Longitudinal assessment of renal function in native kidney after bariatric surgery. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 2018. doi: 10.1016/j.soard.2018.05.013
 34. Park H.K., Kwak M.K., Kim H.J., Ahima R.S. Linking resistin, inflammation, and cardiometabolic diseases. *Korean J. Intern. Med.*, 2017; 32: 239–247. doi: 10.3904/kjim.2016.229
 35. Andrade-Oliveira V., Foresto-Neto O., Watanabe I.K.M. Inflammation in renal diseases: new and old players. *Front. Pharmacol.*, 2019; 10: 1192. doi: 10.3389/fphar.2019.01192
 36. Zeng L.F., Xiao Y., Sun L. A glimpse of the mechanisms related to renal fibrosis in diabetic nephropathy. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2019; 1165: 49–79. doi: 10.1007/978-981-13-8871-2_4
 37. Chang A.R., Grams M.E., Navaneethan S.D. Bariatric surgery and kidney-related outcomes. *Kidney Int. Rep.*, 2017; 2 (2): 261–270. doi: 10.1016/j.ekir.2017.01.010
 38. Orellana J.M., Kampe K., Schulze F., Sieber J., Jehle A.W. Fetuin-A aggravates lipotoxicity in podocytes via interleukin-1 signaling. *Physiol. Rep.*, 2017; 5. doi: 10.14814/phy2.13287
 39. Wilson P.C., Kashgarian M., Moeckel G. Interstitial inflammation and interstitial fibrosis and tubular atrophy predict renal survival in lupus nephritis. *Clin. Kidney J.*, 2018; 11 (2): 207–218. doi: 10.1093/ckj/sfx093
 40. Gu Y.-Y., Liu X.-S., Huang X.-R., Yu X.-Q., Lan H.-Y. TGF- β in renal fibrosis: triumphs and challenges. *Future Med. Chem.*, 2020; 12 (9): 853–866. doi: 10.4155/fmc-2020-0005
 41. Choi S.Y., Lim S.W., Salimi S., Yoo E.J., Lee-Kwon W., Lee H.H. Tonicity-responsive enhancer-binding protein mediates hyperglycemia-induced inflammation and vascular and renal injury. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2018; 29: 492–504. doi: 10.1681/ASN.2017070718
 42. Nosalski R., Guzik T.J. Perivascular adipose tissue inflammation in vascular disease. *British J. Pharmacol.*, 2017; 174: 3496–3513. doi: 10.1111/bph.13705
 43. Nehus E. Obesity and chronic kidney disease. *Curr. Opin. Pediatr.*, 2018; 30. doi: 10.1097/MOP.0000000000000586
 44. Mehta N., Gava A.L., Zhang D. Follistatin protects against glomerular mesangial cell apoptosis and oxidative stress to ameliorate chronic kidney disease. *Antioxid Redox Signal*, 2019; 31: 551–571. doi: 10.1089/ars.2018.7684
 45. Gaillard M., Tranchart H., Beaudreuil S., Lebrun A., Voican C.S., Lainas P., Courie R., Perlemuter G., Parier B., Hammoudi Y., Durrbach A., Dagher I.

- Laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity in renal transplantation candidates: a matched case-control study. *Transplant International*, 2020; 33: 1061–1070. doi: 10.1111/tri.13637
46. Aggarwal H.K., Jain D., Chauda R., Bhatia S., Sehgal R. Assessment of malnutrition inflammation score in different stages of chronic kidney disease. *Pril. (Makedon. Akad. Nauk. Umet. Odd. Med. Nauk.)*, 2018; 39: 51–61. doi: 10.2478/prilozi-2018-0042
47. Lin Y.-C., Lai Y.-J., Lin Y.-C., Peng C.-C., Chen K.-C., Chuang M.-T., Wu M.-S., Chang T.-H. Effect of weight loss on the estimated glomerular filtration rates of obese patients at risk of chronic kidney disease: the RIGOR-TMU study. *J. Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 2019. doi: 10.1002/jcsm.12423
48. Liu M., Ning X., Li R. Signalling pathways involved in hypoxia-induced renal fibrosis. *J. Cell. Mol. Med.*, 2017; 21 (7): 1248–1259. doi: 10.1111/jcmm.13060

Сведения об авторах:

Екатерина Александровна Рябова, ординатор 1 года клинической ординатуры по специальности «Терапия», ORCID ID: 0000-0001-6884-2237, e-mail: catherine.ryabova@yandex.ru

Юлия Игоревна Рагино, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., руководитель НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, ORCID ID: 0000-0002-4936-8362, e-mail: ragino@mail.ru

Information about the authors:

Ekaterina A. Ryabova, 1-year resident in the specialty «Therapy», ORCID ID: 0000-0001-6884-2237, e-mail: catherine.ryabova@yandex.ru

Yulia I. Ragino, RAS corresponding member, doctor of medical sciences, professor, head of the RIIPM – Branch ICG SB RAS of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Federal State Budgetary Institution of Science Federal Research, ORCID ID: 0000-0002-4936-8362, e-mail: ragino@mail.ru

Статья поступила 14.11.2021
Принята к печати 09.12.2021

Received 14.11.2021
Accepted 09.12.2021

