

ISSN 2078-256X (Print)
ISSN 2949-3633 (Online)
DOI 10.52727/2078-256X

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Научно - практический журнал

2022

Основан в 2004 г.

Том 18

ATHEROSCLEROS

№ 4

«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, Россия, 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: atherosclerosis@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 массовых коммуникаций за серий 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://aterosclerosis.elpub.ru/jour/issue/archive>)

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

Выход в свет 30.12.2022. Формат 60×84/8.

Уч.-изд. л. 12,7. Усл. печ. л. 15,8.

Тираж 65 экз. Заказ № 376. Цена свободная.

Отпечатано в Сибирском отделении РАН.

Адрес типографии: 630090, Новосибирск,
Морской просп., 2

Тел.: (383) 330-84-66. E-mail: e.lyannaya@sb-ras.ru

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. Капиталов – д.м.н., доцент (Кемерово, РФ)

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

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

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

Е.Б. Меньшикова – 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. Чернявский – 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 – академик 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 – академик 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. Кууласмаа – проф. (Хельсинки, Финляндия)

М. Мармот – проф. (Лондон, Великобритания)

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

П. Пушка – проф. (Хельсинки, Финляндия)

Я. Стассен – проф. (Лювен, Бельгия)

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

М.Дж. Чепмен – проф. (Париж, Франция)

“ATEROSCLEROZ”

Peer-reviewed journal

Established in 2004

Published: quarterly

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

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:

175/1, Boris Bogatkov str.,
Novosibirsk, 630089, Russia

Tel.: +7 (383) 373-09-81

Fax: +7 (383) 264-25-16

E-mail: ateroscleroz@gmail.com

The main goal of the journal “Atheroscleroz”
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 “Atheroscleroz”
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 No. 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://ateroscleroz.elpub.ru/jour/issue/archive>)

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

Publication: 30.12.2022. Size 60×84 1/8. Conditionally
Printed Sheet 12.7. Registration Sheet 15.8.
Circulation of 65. Order No. 376. Free Price.

Printed in the Siberian Branch
of the Russian Academy of Sciences.

Address: 2, Morskoy prosp., Novosibirsk, 630090,
Russia

Tel.: +7 (383) 330-84-66. E-mail: e.lyannaya@sb-ras.ru

Editor-in-chief:

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

Deputy editor-in-chief:

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

Executive secretary:

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

V.V. Kashtalov – Dr. of Med. Sci., assistant prof. (Kemerovo, Russia)

E.V. Kashtanova – Dr. of Biol. Sci., assistant prof. (Novosibirsk, Russia)

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

S.K. Malyutina – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

O.L. Barbarash – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof.
(Kemerovo, Russia)

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

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

V.V. Vlasov – RAS academician, Dr. of Chem. Sci., Prof.
(Novosibirsk, Russia)

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

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

A.V. Kochetov – RAS academician, Dr. of Biol. Sci., Prof.
(Novosibirsk, Russia)

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

V.P. Puzyrev – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof.
(Tomsk, Russia)

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

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

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

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

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

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. Mirzakhimov – Dr. of Med. Sci., Prof. (Bishkek, Kyrgyzstan)

P. Puska – Prof. (Helsinki, Finland)

J. Staessen – Prof. (Leuven, Belgium)

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

M.J. Chapman – Prof. (Paris, France)

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Основан в 2004 г.

Выходит 4 раза в год

2022

Научно-практический журнал

Том 18, № 4

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Усова Е.И., Малишевский Л.М., Алиева М.С., Яковлев А.Н., Алиева А.С., Конради А.О.**
Распространенность и клиническая характеристика фенотипов семейной гиперхолестеринемии у пациентов с острым коронарным синдромом: данные проспективного наблюдательного регистрового исследования пациентов с острым коронарным синдромом (ПРИМА-ОКС)..... 302
- Иванова А.А., Иваношук Д.Е., Орлов П.С., Родина И.А., Хамович О.В., Малютин С.К., Новоселов В.П., Максимов В.Н.**
Внезапная сердечная смерть у молодых мужчин: результаты экзомного секвенирования 317
- Седых Д.Ю., Петрова Т.С., Хрячкова О.Н., Кашталеп В.В.**
Поведенческие факторы риска у пациентов с инфарктом миокарда и различной профессиональной принадлежностью (исследование в пилотной группе) 338
- Михайлова С.В., Иваношук Д.Е., Орлов П.С., Денисова Д.В., Шахтштейнер Е.В.**
Анализ ассоциации распространенного варианта rs13107325 гена-транспортера двухвалентных катионов *SLC39A8* с показателями липидного обмена подростков г. Новосибирска 354
- Кручинина М.В., Паруликова М.В., Першина Н.Е., Кручинина Э.В.**
Жирные кислоты мембран эритроцитов как биомаркеры неалкогольной жировой болезни печени у мужчин 362
- Николаев К.Ю., Акиншин А.В., Недрага Е.А., Лифшиц Г.И.**
Влияние приверженности к медикаментозному лечению на показатели физической активности пациентов, перенесших инфаркт миокарда 381

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- Алфёрова В.И., Мустафина С.В.**
Роль адипокинов в формировании кардиометаболических нарушений у человека 388
- Котелкина О.С., Николаев К.Ю., Лифшиц Г.И.**
Ассоциации некоторых психосоциальных факторов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и приверженностью к медикаментозному лечению у пациентов, перенесших инфаркт миокарда 395

ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ

- Материалы Второй Российской конференции с международным участием «Фундаментальные исследования в эндокринологии: современная стратегия развития и технологии персонализированной медицины», г. Новосибирск, 24–25 ноября 2022 г. 405

ЮБИЛЕИ

- Академик Воевода Михаил Иванович. К 65-летию со дня рождения 430

ATEROSCLEROZ

Since 2004

Quarterly

2022

Research and Practical Journal

Volume 18, No. 4

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

- Usova E.I., Malishevskii L.M., Alieva M.S., Yakovlev A.N., Alieva A.S., Konradi A.O.**
Prevalence and clinical characteristics of familial hypercholesterolemia phenotypes in patients with acute coronary syndrome: data from the prospective observational registry study of patients with acute coronary syndrome (PRIMA-ACS) 302
- Ivanova A.A., Ivanoshchuk D.E., Orlov P.S., Rodina I.A., Khamovich O.V., Maluytina S.K., Novoselov V.P., Maksimov V.N.**
Sudden cardiac death in young men: exome sequencing results 317
- Sedykh D.Yu., Petrova T.S., Khryachkova O.N., Kashtalap V.V.**
Behavioral risk factors in patients with myocardial infarction and different occupations (pilot study) 338
- Mikhailova S.V., Ivanoshchuk D.E., Orlov P.S., Denisova D.V., Shakhtshneider E.V.**
Analysis of the association of the common variant rs13107325 of the divalent cation transporter gene *SLC39A8* with the lipid profile among Novosibirsk adolescents 354
- Kruchinina M.V., Parulikova M.V., Pershina N.E., Kruchinina E.V.**
Fatty acids of erythrocyte membranes as biomarkers of non-alcoholic fatty liver disease in men 362
- Nikolaev K.Yu., Akinshin A.V., Nedraga E.A., Lifshits G.I.**
Influence of adherence to drug treatment on indicators of physical activity in patients after myocardial infarction 381

REVIEWS

- Alferova V.I., Mustafina S.V.**
The role of adipokines in the development of cardiometabolic disorders in humans 388
- Kotelkina O.S., Nikolaev K.Yu., Lifshits G.I.**
Associations of psychosocial factors with adherence for medicament treatment in post-myocardial infarction patients 395

INFORMATION MATERIALS

- Materials of the 2nd Conference with International Participation “Basic Research in Endocrinology: A Modern Strategy for the Development and Technologies of Personalized Medicine”, Novosibirsk, November 24–25, 2022 405

ANNIVERSARIES

- RAS academician Voevoda Mikhail Ivanovich. To the 65th birthday 430

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ / ORIGINAL ARTICLES

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-4-302-316

Распространенность и клиническая характеристика фенотипов семейной гиперхолестеринемии у пациентов с острым коронарным синдромом: данные проспективного наблюдательного регистрового исследования пациентов с острым коронарным синдромом (ПРИМА-ОКС)**Е.И. Усова, Л.М. Малишевский, М.С. Алиева, А.Н. Яковлев, А.С. Алиева, А.О. Конради**

*Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2*

Аннотация

Данные о распространенности и клинических особенностях семейной гиперхолестеринемии (СГХС) в когорте пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) немногочисленны и представляют собой особый интерес в связи с высоким риском развития повторных сердечно-сосудистых событий. Цель исследования заключалась в анализе распространенности и оценке клинических параметров лиц с фенотипической СГХС среди пациентов с ОКС с оценкой развития повторных сердечно-сосудистых событий. **Материал и методы.** В исследование включено 498 пациентов, госпитализированных в связи с развитием ОКС. Клиническую вероятность наличия СГХС оценивали с помощью диагностических критериев Голландских липидных клиник (DLCN score). Наблюдение длилось в течение одного года. **Результаты.** У 86 (17,3 %) пациентов определен возможный диагноз СГХС, у 6 (1,2 %) – вероятный диагноз СГХС. По сравнению с лицами без клинической СГХС больные с возможной и вероятной СГХС характеризовались более молодым возрастом (соответственно 68,5, 59,5 и 50,5 года, $p < 0,001$), высокой частотой встречаемости семейного анамнеза преждевременных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (соответственно 22,9, 77,9 и 83,3 %, $p < 0,001$) и ранним персональным анамнезом ССЗ (соответственно 24,1, 90,7 и 100 %, $p < 0,001$). Пациенты с СГХС имели более значимые нарушения липидного обмена: сывороточный уровень общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности был значимо выше у лиц с возможной и вероятной СГХС ($p < 0,001$) по сравнению с пациентами без СГХС. Статистически значимых различий в развитии сердечно-сосудистых событий в период госпитализации и в первый год после выписки из стационара не наблюдалось ($p > 0,05$). **Заключение.** Выявлена высокая распространенность клинической СГХС в популяции пациентов с ОКС. Лица с СГХС характеризуются более молодым возрастом, высокой частотой встречаемости семейного анамнеза преждевременных ССЗ, ранним персональным анамнезом ССЗ и более значимыми нарушениями липидного обмена. Полученные данные демонстрируют важность выявления пациентов с СГХС на догоспитальном этапе с целью интенсификации гиполипидемической терапии для снижения атерогенной нагрузки, предотвращения развития острых первичных и повторных сердечно-сосудистых событий.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, острый коронарный синдром, распространенность, повторные сердечно-сосудистые события.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022).

Автор для переписки. Усова Е.И., e-mail: el.lenkin@yandex.ru

Для цитирования. Усова Е.И., Малишевский Л.М., Алиева М.С., Яковлев А.Н., Алиева А.С., Конради А.О. Распространенность и клиническая характеристика фенотипов семейной гиперхолестеринемии у пациентов с острым коронарным синдромом: данные проспективного наблюдательного регистрового исследования пациентов с острым коронарным синдромом (ПРИМА-ОКС). *Атеросклероз*, 2022; 18 (4): 302–316. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-4-302-316

Prevalence and clinical characteristics of familial hypercholesterolemia phenotypes in patients with acute coronary syndrome: data from the prospective observational registry study of patients with acute coronary syndrome (PRIMA-ACS)

E.I. Usova, L.M. Malishevskii, M.S. Alieva, A.N. Yakovlev, A.S. Alieva, A.O. Konradi

*Almazov National Medical Research Centre
2, Akkuratov str., Saint Petersburg, 197341, Russia*

Abstract

Data on the prevalence and clinical features of familial hypercholesterolemia (FH) in the cohort of patients with acute coronary syndrome (ACS) are few and of particular interest due to the high risk of recurrent cardiovascular events. The aim of the study was to analyze the prevalence and evaluate the clinical parameters of patients with phenotypic FH among ACS patients with an assessment of the development of recurrent cardiovascular events. **Material and methods.** The study included 498 patients hospitalized for the development of ACS. The clinical probability of FH was assessed using the diagnostic criteria of the Dutch Lipid Clinics (DLCN score). The follow-up lasted for one year. **Results.** A possible diagnosis of FH was determined in 86 (17.3 %) patients, and a probable diagnosis of FH was determined in 6 (1.2 %) patients. Compared with the group of patients without clinical FH, patients with possible and probable FH were characterized by younger age (68.5 years versus 59.5 and 50.5 years, $p < 0.001$), higher incidence of family history of premature cardiovascular diseases (CVDs) (22.9 % versus 77.9 % and 83.3 %, $p < 0.001$) and earlier personal history of CVDs (24.1 % versus 90.7 and 100 %, $p < 0.001$). Patients with FH had more significant abnormalities of lipid metabolism: level of total serum cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol was significantly higher among patients with possible and probable FH ($p < 0.001$) compared to patients without FH. There were no statistically significant differences in the development of cardiovascular events during hospitalization and in the first year after hospital discharge ($p > 0.05$). **Conclusions.** A high prevalence of clinical FH in the population of ACS patients has been revealed. Patients with FH are characterized by younger age, high frequency of family history of premature CVD, early personal history of CVD and more significant lipid disorders. The obtained data demonstrate the importance of identifying patients with FH in order to intensify lipid-lowering therapy to reduce atherogenic burden and prevent the development of acute primary and recurrent cardiovascular events.

Keywords: familial hypercholesterolemia, acute coronary syndrome, prevalence, recurrent cardiovascular events.

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

Funding. This work was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301).

Correspondence: Usova E.I., e-mail: el.lenkin@yandex.ru

Citation: Usova E.I., Malishevskii L.M., Alieva M.S., Yakovlev A.N., Alieva A.S., Konradi A.O. Prevalence and clinical characteristics of familial hypercholesterolemia phenotypes in patients with acute coronary syndrome: data from a prospective observational registry study of patients with acute coronary syndrome (PRIMA-ACS). *Atherosclerosis*, 2022; 18 (4): 302–316. doi: 10. 52727/2078-256X-2022-18-4-302-316

Введение

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) — одно из наиболее распространенных моногенных нарушений липидного обмена, преимущественно аутосомно-доминантного типа, связанных с повышенным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), приводящее к развитию атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). У значительного количества пациентов СГХС кли-

нически дебютирует с острого коронарного синдрома (ОКС) [1]. В ряде работ отмечается высокий уровень выявляемости СГХС в популяции пациентов с ОКС [2, 3]. В частности, по данным крупного когортного исследования, проведенного G. de Backer et al. [4], верификация диагноза вероятной/определенной СГХС колеблется в диапазоне от 1,6 до 4,8 %, что также показано в регистре TERCET при участии 19 781 пациента [5], где частота установки диагноза определялась на уровне 1,6 % среди лиц

с ОКС. Однако все еще существует проблема недооценки СГХС в условиях реальной клинической практики. Систематический скрининг пациентов с СГХС во время госпитализации по поводу ОКС может способствовать улучшению стратегий вторичной профилактики, в том числе достижению целевых уровней атерогенных липидов, предотвращению повторных сердечно-сосудистых событий, а также активному проведению каскадного скрининга.

Цель настоящего исследования заключалась в анализе частоты встречаемости пациентов с фенотипической СГХС в когорте пациентов, госпитализированных в связи с развитием ОКС, их клинических характеристик и оценке развития повторных сердечно-сосудистых событий. Основываясь на персональном и семейном анамнезе преждевременных ССЗ и уровне ХС ЛПНП, мы использовали алгоритм клинической диагностики по шкале Голландских диагностических критериев гетерозиготной СГХС для оценки возможной (3–5 баллов) или вероятной (6–8 баллов) СГХС и таким образом получили данные по трем группам пациентов: с возможным, вероятным диагнозом СГХС и без него.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России в соответствии с положением Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Все пациенты дали письменное информированное согласие перед включением в исследование. Каждый участник имел право прекратить участие в нем в любой момент и без объяснения причин.

Критериями включения пациентов с ОКС было наличие болей в грудной клетке, факторов риска ССЗ, ишемических изменений по данным электрокардиографии (ЭКГ) и трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ), коронарного субстрата по данным коронароангиографии (КАГ), повышение уровня кардиоспецифических ферментов. В исследование не включали лиц с известными онкологическими и психическими заболеваниями, терминальной стадией соматического заболевания, беременных и кормящих женщин, а также планирующих беременность.

Оценка вероятности наличия клинической СГХС проводилась с использованием критериев Голландских липидных клиник, учитывающих данные возраста, личного и семейного анамнеза ранних сердечно-сосудистых событий и уровня ХС ЛПНП [6]. Клинические признаки кумуляции липидов в тканях при обследовании пациентов не зарегистрированы, семейный анамнез

повышенного содержания ХС ЛПНП не был доступен, в связи с чем отсутствующая информация по шкале Голландских диагностических критериев гетерозиготной СГХС была принята за 0. Анализ генетического статуса на моногенные мутации не был доступен в нашем исследовании. При оценке 3–5 баллов был верифицирован диагноз возможной СГХС, вероятный диагноз рассматривался при наличии 6–8 баллов. Пациентов с определенным диагнозом СГХС не зарегистрировано.

Кровь забирали из локтевой вены в пластиковые пробирки системы Vacuette не более чем через 6/48 часов от начала ОКС. Сыворотку и плазму крови получали путем центрифугирования при 2000 g в течение 10 минут при температуре +4 °C. Липидный профиль и содержание креатинина определяли на биохимическом анализаторе Abbot Architect c8000 (США) с использованием диагностических наборов фирмы Abbot Diagnostic (США). Скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) рассчитывали по формуле CKD-EPI.

Антропометрические измерения для расчета индекса массы тела (ИМТ) осуществлялись в соответствии со стандартной процедурой расчета [7]. В положении пациента стоя, без верхней одежды и обуви, определяли рост (ростомер РМ-1 Диакомс 1) и массу тела (медицинские напольные электронные весы марки ВЭМ-150-«Масса-К»). ИМТ рассчитывали по формуле Кетле как отношение массы тела в килограммах к росту в метрах, возведенному в квадрат.

Артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) определяли с помощью тонометра OMRON M3 Expert (Япония) на момент поступления в стационар. Для измерения использовались стандартные манжеты (шириной 12–13 см и длиной 30–35 см) или манжеты для полных рук. В группу лиц с артериальной гипертензией (АГ) были отнесены лица с уровнем систолического артериального давления (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст., а также получающие антигипертензивную терапию. Регистрация ЭКГ осуществлялась в двенадцати грудных отведениях по стандартной методике с помощью системы Кардиотехника-2000 (ИНКАРТ, Санкт-Петербург) в положении лежа на спине при поступлении пациента в стационар. В каждом отведении регистрировалось не менее четырех сердечных циклов при скорости движения бумаги 50 мм/с.

Ультразвуковое исследование общих сонных артерий проводилось с помощью аппарата My Sono U6 (Samsung, Корея) в соответствии со

стандартным протоколом исследования, который включал в себя измерения билатерально на расстоянии 1 см от бифуркации общей сонной артерии по ее задней стенке в трех позициях (передней, средней и задней продольной) с помощью линейного датчика высокого разрешения LN5-12. В последующем рассчитывалась средняя величина толщины комплекса «интима-медиа» (ТИМ), а также проводилась оценка наличия или отсутствия атеросклеротических бляшек. За увеличение ТИМ принимались значения более 0,9 мм, локальные утолщения $\geq 1,3$ мм расценивались как атеросклеротические бляшки [8].

Для проведения трансторакальной ЭхоКГ использовались диагностические аппараты Sonos 7500 (Philips, США) и Vivid 7 (GE Healthcare, США). Визуализация обеспечивалась использованием стандартных ЭхоКГ доступов и проекций: левый парастеральный (проекция левого желудочка (ЛЖ) по длинной и короткой осям, проекция аортального клапана по короткой оси), апикальный (проекция ЛЖ в двух-, четырех- и пятикамерной позиции), супрастеральный (оценка дуги и проксимального отдела нисходящей аорты) и субкостальный (оценка абдоминальной аорты). Выполнены измерения толщины стенок желудочков сердца, конечно-систолического объема ЛЖ, конечно-диастолического объема ЛЖ, ударного объема ЛЖ, оценка сократительной способности миокарда (расчет фракции выброса ЛЖ по методу Simpson), оценка зон нарушений локальной сократимости, расчет показателей TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion – систолическая экскурсия кольца трехстворчатого клапана) и TAVS (tricuspid annular velocities – скорость движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана) – оценка сократительной способности правого желудочка, оценка состояния и функционирования аортального, митрального, трикуспидального, пульмонального клапанов, поиск трансептальных токов и расчет среднего давления в легочной артерии, оценка наличия выпота в полости перикарда.

КАГ выполнялась с помощью ангиографической установки Allura FD20 (Philips, Нидерланды). Перед началом диагностической процедуры проведена установка периферического катетера, обеспечена зона пункции (проекция правой лучевой, правой или левой бедренной артерии). Для визуализации коронарного русла применялся водорастворимый низкоосмолярный контрастный препарат Омнипак 350 (GE Healthcare). В условиях местной анестезии при использовании 0,5%-го раствора новокаина или

1%-го раствора лидокаина выполнялась пункция артерии по методу Сельдингера. После обеспечения артериального доступа и профилактического введения 5000 ЕД нефракционированного гепарина в просвет соответствующей артерии проводился интродьюсер размером 6F, через который обеспечивалась доставка в корень аорты диагностического катетера и селективная катетеризация левой (ЛКА) или правой коронарной артерии (ПКА). Для бассейна ЛКА запись серий КАГ выполнялась в 4–6 проекциях: сагиттальная, левая косая каудальная, левая косая краниальная, правая косая краниальная, левая боковая проекция, проекция «spider». Визуализация бассейна ПКА проводилась в 2–4 проекциях: левая косая, правая косая, левая косая краниальная и левая боковая.

Проспективное наблюдение длилось в течение одного года. Через 3 месяца после индексного события пациенты были приглашены на амбулаторный осмотр для оценки клинико-лабораторных показателей. С теми, кто не смог посетить медицинское учреждение, контактировали по телефону. В последующем динамическое наблюдение осуществлялось с помощью телефонного контакта каждые 3 месяца. Первичная конечная точка включала в себя повторное острое сердечно-сосудистое событие, в частности, нестабильную стенокардию, инфаркт миокарда (ИМ), повторную экстренную реваскуляризацию миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, смерть от ССЗ.

Количественные переменные при нормальном распределении, оцененном с помощью критерия Колмогорова – Смирнова, представлены в виде среднеарифметического значения со стандартным отклонением ($M \pm SD$), при распределении, отличном от нормального, – в виде медианы с интерквартильным размахом (Me [25; 75]). Для сравнения количественных переменных в трех независимых группах в зависимости от распределения использовали однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA), критерий Краскела – Уоллиса, для попарного апостериорного сравнения количественных переменных – критерий Манна – Уитни, для сравнения качественных переменных – критерий χ^2 Пирсона. Дополнительно проведен субанализ некоторых переменных (дебют заболевания, коронарный субстрат и повторные сердечно-сосудистые события) с поправкой на возраст с помощью многомерного ковариационного анализа (MANCOVA). За достоверность различий принимали уровень значимости $p < 0,05$, при попарном апостериорном сравнении трех групп с учетом поправки Бонферрони – $p < 0,017$.

Результаты

Среди 498 пациентов, госпитализированных по поводу ОКС, по данным Голландских диагностических критериев гетерозиготной СГХС у 86 (17,3 %) человек верифицирована возможная СГХС, у 6 (1,2 %) – вероятная СГХС. У 406 (81,5 %) больных не получено данных за фенотипическую СГХС. Подробная клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Лица с возможной и вероятной СГХС характеризовались более молодым возрастом, высокой долей семейного анамнеза преждевременных ССЗ и ранним персональным анамнезом ССЗ по сравнению с группой пациентов без СГХС ($p < 0,001$), что объяснимо, поскольку на оценке данных параметров построена шкала DLCN. Стоит отметить, что между пациентами с возможной и вероятной СГХС значимых различий не выявлено ($p > 0,05$). Группы не различались

Таблица 1

Характеристика исследуемой популяции на основе Голландских диагностических критериев СГХС

Table 1

Characteristics of the study population based on the Dutch Lipid Clinic Network diagnostic criteria for FH

Параметр / Indicator	Отсутствует СГХС / No FH ($n = 406$)	Возможная СГХС / Possible FH ($n = 86$)	Вероятная СГХС / Probable FH ($n = 6$)	p
1	2	3	4	5
Возраст, лет / Age, years	68,5 [62,0; 75,0]	59,5 [51,0; 67,0]	50,5 [44,7; 58,5]	<0,001
Мужской пол, n (%) / Male gender, n (%)	251 (61,8)	54 (62,8)	4 (66,7)	0,959
Наследственный анамнез ранних ССЗ, n (%) / Hereditary history of early CVDs, n (%)	93 (22,9)	67 (77,9)	5 (83,3)	<0,001
Раннее развитие атеросклеротического поражения церебральных/ периферических артерий, n (%) / Early development of atherosclerotic lesions of cerebral/peripheral arteries, n (%)	44 (10,8)	4 (4,7)	0	0,152
Раннее развитие ССЗ, n (%) / Early development of CVDs, n (%)	98 (24,1)	78 (90,7)	6 (100)	<0,001
Причина госпитализации / The reason for hospitalization:				
нестабильная стенокардия, n (%) / unstable angina, n (%)	243 (59,9)	48 (55,8)	5 (83,3)	0,672
ИМбпСТ, n (%) / NSTEMI, n (%)	68 (16,7)	17 (19,8)	0	
ИМпСТ, n (%) / STEMI, n (%)	95 (23,4)	21 (24,4)	1 (16,7)	
Дебют с ОКС, n (%) / Debut with ACS, n (%)	141 (34,7)	36 (41,9)	1 (16,7)	0,282
Длительный анамнез ИБС, n (%) / Long history of CHD, n (%)	265 (65,3)	50 (58,1)	5 (83,3)	0,282
Реваскуляризация миокарда в анамнезе, n (%) / History of myocardial revascularization, n (%)	130 (32,0)	24 (27,9)	3 (50,0)	0,469
Контроль факторов риска ССЗ / Control of CVDs risk factors				
Курение / Smoking:				
активный курильщик, n (%) / active smoker, n (%)	80 (19,8)	25 (29,1)	3 (50,0)	0,065
бросил курить, n (%) / quit smoking, n (%)	174 (43,1)	29 (33,7)	3 (50,0)	
никогда не курил, n (%) / never smoked, n (%)	150 (37,1)	32 (37,2)	0	
Гиполипидемическая диета, n (%) / Hypolipid diet, n (%)	29 (7,2)	2 (2,3)	0	0,198
Гиподинамия, n (%) / Hypodynamic, n (%)	347 (85,7)	79 (92,0)	5 (83,3)	0,299

Продолжение табл. 1
Continuation Table 1

1	2	3	4	5
САД, мм рт. ст. / SBP, mm Hg	140,0 [125,0; 159,2]	140,0 [126,5; 165,7]	155,0 [131,2; 163,7]	0,344
ДАД, мм рт. ст. / DBP, mm Hg	80,0 [71,0; 90,0]	80,0 [75,0; 90,0]	95,0 [75,0; 103,7]	0,144
ЧСС, уд/мин / HR, bpm	72,0 [64,0; 84,0]	72,0 [65,0;85,0]	68,0 [60,5;72,2]	0,372
АГ, <i>n</i> (%) / АН, <i>n</i> (%)	390 (96,1%)	84 (97,7%)	6 (100%)	0,684
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²	28,1 [25,2; 31,0]	29,2 [25,9; 33,2]	28,8 [26,2; 42,5]	0,138
Ожирение, <i>n</i> (%) / Obesity, <i>n</i> (%)	134 (33,0)	36 (42,0)	2 (33,3)	0,292
Степень ожирения / Degree of obesity: I, <i>n</i> (%) II, <i>n</i> (%) III, <i>n</i> (%)	97 (72,4) 29 (21,6) 8 (6,0)	27 (77,1) 5 (14,3) 3 (8,6)	0 2 (100) 0	0,070
Сахарный диабет, тип 2, <i>n</i> (%) / Type 2 diabetes mellitus, <i>n</i> (%)	96 (23,6)	18 (21,0)	2 (33,3)	0,728
Хроническая болезнь почек, <i>n</i> (%) / Chronic kidney disease, <i>n</i> (%)	70 (17,2)	15 (17,4)	0	0,535
Стадия ХБП / Stage of CKD: III А, <i>n</i> (%) / III A, <i>n</i> (%) III Б, <i>n</i> (%) / III B, <i>n</i> (%) IV, <i>n</i> (%) V, <i>n</i> (%)	28 (40,0) 15 (21,4) 6 (8,6) 1 (1,4)	3 (20,0) 4 (26,7) 0 1 (6,7)	0	0,239
Тип кровоснабжения миокарда, объем поражения коронарных артерий и вид проведенного вмешательства / Type of myocardial blood supply, volume of coronary artery lesions and type of intervention performed				
Левый тип кровоснабжения, <i>n</i> (%) / Left type of blood supply, <i>n</i> (%)	46 (11,3)	9 (10,5)	2 (33,3)	0,232
Правый тип кровоснабжения, <i>n</i> (%) / Right type of blood supply, <i>n</i> (%)	337 (83,0)	70 (81,4)	4 (66,7)	0,552
Смешанный тип кровоснабжения, <i>n</i> (%) / Mixed type of blood supply, <i>n</i> (%)	23 (5,7)	7 (8,1)	0	0,561
Однососудистое поражение, <i>n</i> (%) / Single-vessel lesion, <i>n</i> (%)	127 (31,3)	30 (34,9)	3 (50,0)	0,519
Двухсосудистое поражение, <i>n</i> (%) / Dual-vessel lesion, <i>n</i> (%)	146 (36,0)	30 (34,9)	3 (50,0)	0,757
Трехсосудистое поражение, <i>n</i> (%) / Triple-vessel lesion, <i>n</i> (%)	104 (25,6)	18 (20,9)	0	0,245
Значимое поражение ствола ЛКА, <i>n</i> (%) / Significant lesion of the LCA trunk, <i>n</i> (%)	57 (14,0)	17 (19,8)	0	0,235
Значимое поражение ПМЖА, <i>n</i> (%) / Significant lesion of the AIV, <i>n</i> (%)	333 (82,0)	69 (80,2)	3 (50,0)	0,130
Значимое поражение ДА, <i>n</i> (%) / Significant lesion of the DA, <i>n</i> (%)	145 (35,7)	27 (31,4)	2 (33,3)	0,745
Значимое поражение ПА, <i>n</i> (%) / Significant lesion of the IA, <i>n</i> (%)	29 (7,1)	9 (10,5)	1 (16,7)	0,419
Значимое поражение ОА, <i>n</i> (%) / Significant lesion of the CA, <i>n</i> (%)	179 (44,1)	33 (38,4)	2 (33,3)	0,555
Значимое поражение МА, <i>n</i> (%) / Significant lesion of the MA, <i>n</i> (%)	122 (30,0)	25 (29,1)	1 (16,7)	0,768
Значимое поражение ПКА, <i>n</i> (%) / Significant lesion of the RCA, <i>n</i> (%)	246 (60,6)	46 (53,5)	3 (50,0)	0,428
Значимое поражение ЗМЖА, <i>n</i> (%) / Significant lesion of the PIA, <i>n</i> (%)	45 (11,1)	9 (10,5)	1 (16,7)	0,894
Значимое поражение РВВ, <i>n</i> (%) / Significant lesion of the RVB, <i>n</i> (%)	22 (5,4)	9 (10,5)	1 (16,7)	0,131

Окончание табл. 1
Ending Table 1

1	2	3	4	5
Вид реваскуляризации / Type of revascularization: ЧКВ, <i>n</i> (%) / PCI, <i>n</i> (%) АКШ, <i>n</i> (%) / CABG, <i>n</i> (%) отказ от реваскуляризации, <i>n</i> (%) / refusal of revascularization, <i>n</i> (%)	360 (88,7) 19 (4,7) 27 (6,7)	76 (88,4) 2 (2,3) 8 (9,3)	6 (100) 0 0	0,660
Сопутствующая патология / Associated pathology				
Доказанный факт атеросклероза брахиоцефальных артерий, <i>n</i> (%) / Proven atherosclerosis of the brachiocephalic arteries, <i>n</i> (%)	259 (63,8)	55 (64,0)	6 (100)	0,185
Значимый стеноз брахиоцефальных артерий (>50 %), <i>n</i> (%) / Significant brachiocephalic artery stenosis (>50 %), <i>n</i> (%)	25 (6,2)	4 (4,7)	1 (16,7)	0,472
Транзиторная ишемическая атака, <i>n</i> (%) / Transient ischemic attack, <i>n</i> (%)	3 (0,7)	2 (2,3)	0	0,395
Перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения, <i>n</i> (%) / Acute stroke, <i>n</i> (%)	50 (12,3)	9 (10,5)	0	0,592
Доказанный факт атеросклероза артерий нижних конечностей, <i>n</i> (%) / Proven fact of atherosclerosis of the arteries of the lower extremities, <i>n</i> (%)	38 (9,4)	2 (2,3)	0	0,071

Примечание. АГ – артериальная гипертензия; АКШ – аортокоронарное шунтирование; ДА – диагональная артерия; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЗМЖА – задняя межжелудочковая артерия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST электрокардиограммы; ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы; ИМТ – индекс массы тела; ЛКА – левая коронарная артерия; МА – маргинальная артерия; ОА – огибающая артерия; ОКС – острый коронарный синдром; ПА – промежуточная артерия; ПКА – правая коронарная артерия; ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия; РВВ – ретро-вентрикулярная ветвь; САД – систолическое артериальное давление; СГХС – семейная гиперхолестеринемия; ХБП – хроническая болезнь почек; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Note. ACS – acute coronary syndrome; АН – arterial hypertension; АИВ – anterior interventricular artery; BMI – body mass index; СА – circumflex artery; CABG – coronary artery bypass grafting; CHD – coronary heart disease; CKD – chronic kidney disease; CVDs – cardiovascular diseases; ДА – diagonal artery; DBP – diastolic blood pressure; FH – familial hypercholesterolemia; HR – heart rate; IA – intermediate artery; LCA – left coronary artery; МА – marginal artery; NSTEMI – non-ST-elevation myocardial infarction; PCI – percutaneous coronary intervention; PIA – posterior interventricular artery; RCA – right coronary artery; RVB – retroventricular branch; SPB – systolic blood pressure; STEMI – ST-elevation myocardial infarction.

по иным факторам риска ССЗ, причинам госпитализации, объему поражения коронарного русла и коморбидному фону. Несмотря на отсутствие значимых различий в отношении поражения коронарного русла, в бассейне передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) и ПКА частота встречаемости гемодинамически значимого стенозирования (не менее 50 % для ствола ЛКА и не менее 70 % для других коронарных артерий) была более высокой по сравнению с другими бассейнами коронарного русла во всех трех группах (рис. 1).

При анализе лабораторного профиля пациентов установлено, что во время госпитализации

лица с СГХС имели более выраженные нарушения липидного обмена (табл. 2). Содержание общего холестерина (ОХС) и ХС ЛПНП значительно больше у больных с возможной и вероятной СГХС, чем у пациентов без СГХС (рис. 2). Уровень ХС, не связанного с липопротеинами высокой плотности (ХС нелПВП), достоверно выше у лиц как с вероятной, так и с возможной СГХС по сравнению с больными без СГХС, а концентрация ХС липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) и триглицеридов (ТГ) – у пациентов с возможной СГХС. Из 498 включенных в исследование только 294 (59,0 %) человека смогли лично посетить медицинское

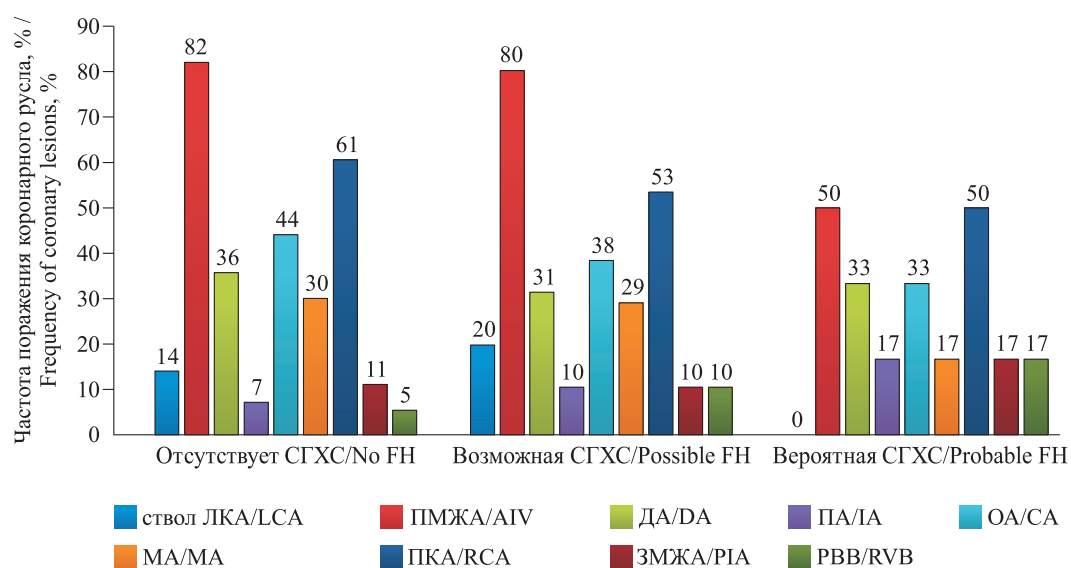


Рис. 1. Локализация значимого поражения в бассейнах коронарных артерий в зависимости от клинической группы

Fig. 1. Localization of significant coronary artery lesions according to clinical group

Таблица 2

Лабораторный профиль исследуемой популяции во время госпитализации и на амбулаторном этапе

Table 2

Laboratory profile of the study population during hospitalization and at the outpatient stage

Параметр, содержание / Indicator, content	Отсутствует СГХС / No FH (n = 406)	Возможная СГХС / Possible FH (n = 86)	Вероятная СГХС / Probable FH (n = 6)	p
Во время госпитализации / During hospitalization				
ОХС, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/l	4,2 [3,5; 5,0]	4,7 [4,1; 5,6]	6,0 [4,4; 6,9]	<0,001
ХС неЛПВП, ммоль/л / Non-HDL-C, mmol/l	3,2 [2,5; 4,0]	3,8 [3,0; 4,6]	5,0 [3,5; 6,0]	<0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л / LDL-C, mmol/l	2,4 [1,8; 3,1]	2,8 [2,1; 3,7]	4,1 [2,8; 5,0]	<0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л / HDL-C, mmol/l	1,0 [0,8; 1,2]	1,0 [0,9; 2,1]	0,9 [0,8; 1,1]	0,848
ХС ЛПОНП, ммоль/л / VLDL-C, mmol/l	0,7 [0,5; 0,9]	0,8 [0,6; 1,1]	0,9 [0,8; 1,1]	0,003
ТГ, ммоль/л / TG, mmol/l	1,5 [1,1; 2,0]	1,7 [1,3; 2,3]	2,2 [1,8; 2,4]	0,003
Креатинин сыворотки, мкмоль/л / Serum creatinine, μmol/l	84,0 [72,3; 101,4]	82,1 [71,4; 104,2]	85,0 [66,5; 90,2]	0,674
рСКФ, мл/мин/1,73 м ² / cGFR, ml/min/1.73 m ²	75,1 [60,0; 89,7]	76,7 [64,0; 93,4]	85,9 [75,9; 100,9]	0,094
На амбулаторном этапе через 3 месяца после выписки из стационара / On the outpatient stage 3 months after discharge from the hospital				
ОХС, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/l	3,7 [3,2; 4,3]	3,7 [3,0; 4,4]	5,2 [3,7; 5,8]	0,134
ХС неЛПВП, ммоль/л / Non-HDL-C, mmol/l	2,5 [2,1; 3,1]	2,8 [2,0; 3,3]	3,9 [2,7; 5,2]	0,143
ХС ЛПНП, ммоль/л / LDL-C, mmol/l	2,0 [1,6; 2,4]	1,9 [1,6; 2,5]	3,1 [2,0; 4,6]	0,146
ХС ЛПВП, ммоль/л / HDL-C, mmol/l	1,1 [0,9; 1,3]	1,0 [0,9; 1,2]	1,1 [0,8; 1,3]	0,338
ХС ЛПОНП, ммоль/л / VLDL-C, mmol/l	0,6 [0,4; 0,8]	0,6 [0,4; 0,8]	0,7 [0,6; 0,8]	0,454
ТГ, ммоль/л / TG, mmol/l	1,3 [0,9; 1,7]	1,4 [1,0; 1,8]	1,7 [1,3; 1,9]	0,442
Креатинин сыворотки, мкмоль/л / Serum creatinine, μmol/l	86,5 [71,4; 105,0]	82,1 [71,1; 92,5]	85,0 [62,8; 97,0]	0,470
рСКФ, мл/мин/1,73м ² / cGFR, ml/min/1.73 m ²	74,6 [59,4; 86,3]	80,6 [69,3; 91,0]	76,0 [76,0; 105,7]	0,035

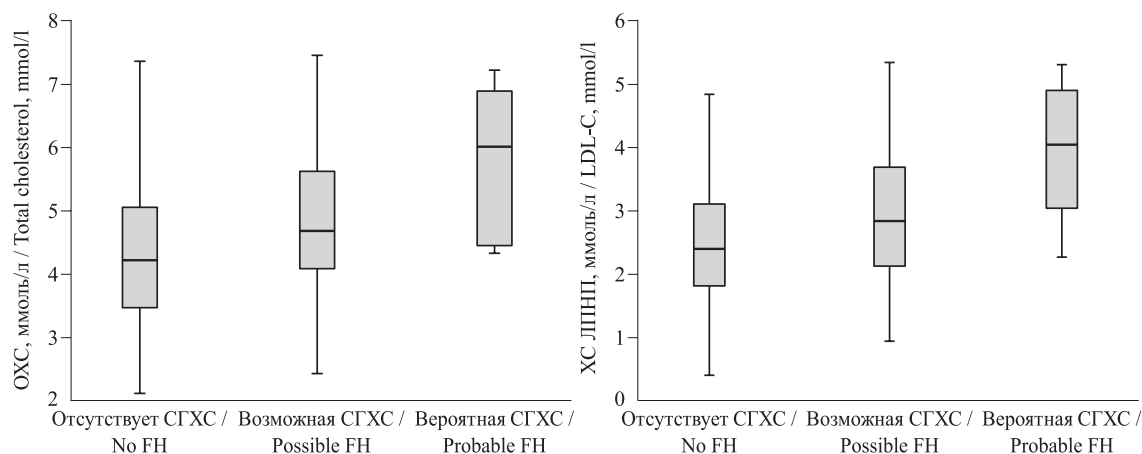


Рис. 2. Уровень ОХС и ХС ЛПНП в исследуемых группах во время госпитализации
Fig. 2. Levels of total cholesterol and LDL-C in the study groups at the time of hospitalization

учреждение через 3 месяца после выписки из стационара. Лишь 174 (59,2 %) больных предоставили данные динамического контроля липидного спектра, по результатам которого проведена интенсификация гиполипидемической терапии. На фоне используемой гиполипидемической терапии, которая не корректировалась после выписки из стационара до момента амбулаторного визита, группы не различались ни по одному из анализируемых лабораторных показателей, однако отмечалась положительная тенденция к снижению атерогенной нагрузки.

Данные о рекомендованной медикаментозной терапии на госпитальном и амбулаторном этапе подробно представлены в табл. 3. На момент выписки из стационара не было различий в использовании лекарственных препаратов ($p > 0,05$ для всех групп препаратов). Немаловажно, что доля пациентов, принимающих одновременно препараты, влияющие на жизненный прогноз (антитромбоцитарные препараты, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторы), в частности, снижающих заболеваемость и смертность от ССЗ, при выписке из стационара составила 96,4 % ($n = 480$), без существенных различий между группами ($p = 0,668$). Во время амбулаторного визита через 3 месяца после выписки из стационара лицам, предоставившим результаты динамического контроля липидного спектра, проведена соответствующая коррекция гиполипидемической терапии.

Статистически значимых различий в развитии повторных сердечно-сосудистых событий на момент госпитализации и в течение первого

года после индексного события не наблюдалось (табл. 4). Тем не менее стоит отметить, что пациенты с возможной СГХС продемонстрировали тенденцию к высокой частоте развития нестабильной стенокардии в течение первого года после выписки из стационара.

Принимая во внимание выявленные значимые различия по возрасту между группами, проведен субанализ дебюта заболевания, особенностей поражения коронарного русла и развития сердечно-сосудистых событий с поправкой на возраст (табл. 5). Установлено, что помимо персонального и наследственного анамнеза развития ранних ССЗ у пациентов с вероятной СГХС значительно чаще, чем при отсутствии СГХС и при возможной СГХС, встречался длительно текущий анамнез ИБС (соответственно 83,3, 65,3 и 58,1 %) и значительно реже – дебют с ОКС (соответственно 16,7, 34,7 и 41,9 %). При оценке особенностей коронарного русла установлено, что в группе пациентов с возможной СГХС значительно чаще наблюдался смешанный тип коронарного кровоснабжения. Учитывая возраст пациентов, развитие сердечно-сосудистых событий в период госпитализации, таких как пароксизм фибрилляции предсердий, кардиогенный шок, остановка сердечной деятельности, и внутриспитальная смерть чаще выявлялись среди лиц без СГХС.

Обсуждение

СГХС, являясь одним из наиболее распространенных моногенных заболеваний, характеризуется повышенным уровнем ХС ЛПНП, что приводит к преждевременному развитию ССЗ при отсутствии своевременной диагностики на-

Таблица 3

Медикаментозная терапия в исследуемой популяции во время госпитализации и на амбулаторном этапе

Table 3

Drug therapy in the study population during hospitalization and during the outpatient stage

Параметр / Indicator	Отсутствует СГХС / No FH (n = 406)	Возможная СГХС / Possible FH (n = 86)	Вероятная СГХС / Probable FH (n = 6)	p
Прием статинов в анамнезе / History of statin use, n (%)	257 (63,3)	47 (54,7)	4 (66,7)	0,466
Во время госпитализации / During hospitalization				
Прием статинов во время госпитализации / Taking statins during hospitalization, n (%): в низкой дозе / low dose в дозе средней интенсивности / medium dose в дозе высокой интенсивности / high dose	2 (0,5) 39 (9,6) 365 (89,9)	0 (0) 3 (3,5) 82 (96,5)	0 (0) 0 (0) 6 (100)	0,352
Двойная антитромботическая терапия во время госпитализации / Dual antithrombotic therapy during hospitalization, n (%)	341 (84,0)	74 (86,0)	5 (83,3)	0,891
Тройная антитромботическая терапия во время госпитализации / Triple antithrombotic therapy during hospitalization, n (%)	55 (13,5)	9 (10,5)	1 (16,7)	0,718
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента / Angiotensin-converting enzyme inhibitors, n (%)	241 (59,4)	48 (55,8)	4 (66,7)	0,770
Блокаторы рецепторов ангиотензина II / Angiotensin II receptor blockers, n (%)	145 (35,7)	31 (36,0)	2 (33,3)	0,991
Диуретики / Diuretics, n (%)	152 (37,4)	31 (36,0)	1 (16,7)	0,568
Бета-адреноблокаторы / Beta-adrenoblockers, n (%)	390 (96,1)	84 (97,7)	6 (100)	0,684
Блокаторы медленных кальциевых каналов / Calcium channel blockers, n (%)	99 (24,4)	29 (33,7)	2 (33,3)	0,185
Пероральная сахароснижающая терапия / Oral antidiabetic therapy, n (%)	75 (18,5)	18 (20,9)	2 (33,3)	0,584
На амбулаторном этапе через 3 месяца после выписки из стационара / On the outpatient stage 3 months after discharge from the hospital				
Количество пациентов, продолживших прием статинов после выписки из стационара / The number of patients who continued taking statins after hospital discharge, n (%)	370 (95,1)	79 (92,9)	6 (100)	0,877
Увеличение дозы статина на амбулаторном этапе / Increasing the statin dose on an outpatient stage, n (%)	53 (13,1)	20 (23,3)	3 (50,0)	0,003
Добавление эзетимиба на амбулаторном этапе / Adding ezetimibe on an outpatient stage, n (%)	15 (3,7)	8 (9,3)	1 (16,7)	0,035
Добавление фенофибрата на амбулаторном этапе / Adding fenofibrate on an outpatient stage, n (%)	5 (1,2)	1 (1,2)	0 (0)	0,962

рушения липидного обмена и соответствующего немедикаментозного и медикаментозного воздействия. Гиподиагностика СГХС давно признана важной проблемой [6], и для многих пациентов частым клиническим дебютом заболевания является госпитализация по поводу ОКС.

Данные о распространенности и клинических характеристиках у больных СГХС и ОКС немногочисленны; по результатам проведенного исследования получено несколько важных результатов. В исследуемой популяции зарегистрировано 17,3 % пациентов с возможной и

Таблица 4

Сердечно-сосудистые события в исследуемой популяции в течение первого года после перенесенного ОКС

Table 4

Cardiovascular events in the study population at 1 year after an ACS

Параметр / Indicator	Отсутствует СГХС / No FH (n = 406)	Возможная СГХС / Possible FH (n = 86)	Вероятная СГХС / Probable FH (n = 6)	p
Сердечно-сосудистые события во время госпитализации / Cardiovascular events during hospitalization				
Желудочковая тахикардия / Ventricular tachycardia, n (%)	17 (4,2)	1 (1,2)	0	0,352
Фибрилляция желудочков / Ventricular fibrillation, n (%)	7 (1,7)	0	0	0,447
Фибрилляция предсердий / Atrial fibrillation, n (%)	17 (4,2)	0	0	0,136
Атриовентрикулярная блокада / Atrioventricular block, n (%)	9 (2,2)	0	0	0,354
Острая левожелудочковая недостаточность / Acute left ventricular failure, n (%)	32 (7,9)	3 (3,5)	0	0,279
Кардиогенный шок / Cardiogenic shock, n (%)	28 (6,9)	1 (1,2)	0	0,099
Остановка сердечной деятельности / Cardiac arrest, n (%)	20 (4,9)	0	0	0,094
Экстренная реваскуляризация / Emergency revascularization, n (%)	2 (0,5)	0	0	0,797
Острое нарушение мозгового кровообращения / Acute stroke, n (%)	3 (0,7)	0	0	0,710
Внутригоспитальная смерть / Intrahospital death, n (%)	19 (4,7)	0	0	0,107
Сердечно-сосудистые события в течение первого года после индексного события / Cardiovascular events during the first year after the index event				
Внегоспитальная смерть / Inhospital death, n (%)	6 (1,5)	1 (1,2)	0	0,934
Нестабильная стенокардия / Unstable angina, n (%)	17 (4,2)	9 (10,5)	0	0,050
Инфаркт миокарда / Myocardial infarction, n (%)	3 (0,7)	0	0	0,710
Повторная экстренная ре-реваскуляризация миокарда / Repeated emergency myocardial revascularization, n (%)	17 (4,2)	7 (8,1)	0	0,256
Острое нарушение мозгового кровообращения / Acute stroke, n (%)	5 (1,2)	0	0	0,564

1,2 % лиц с вероятной СГХС, что может характеризоваться высокой распространенностью в когорте пациентов с ОКС.

Наши данные согласуются с результатами исследования М.В. Ежова и соавторов [9], где среди 924 пациентов, госпитализированных с ОКС, частота возможной СГХС составила 10,0 % (n = 95), а также с данными многоцентрового когортного исследования, включившего 4778 пациентов с ОКС, в котором обнаружено 17,8 % пациентов с возможной СГХС (95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 16,8–18,9 %, n = 852] и 1,6 % с вероятной/определенной СГХС (95 % ДИ 1,3–2,0 %, n = 78) [10]. В других работах продемонстрирована еще более высокая распространенность СГХС в популяции пациентов с ОКС. Так, по результатам исследования К. Al-Rasadi et al. [11], включившего 3224 лиц с ОКС, доля больных с возможной, вероятной и определенной СГХС составила 68,0 % (n = 2194), 28,0 % (n = 911) и 3,7 % (n = 119) соответственно, а среди 320 пациен-

тов молодого возраста (до 35 лет) [12], которые пережили первый ИМпСТ, у 65 (20,3 %) и 163 (50,9 %) диагностирована определенная и вероятная СГХС соответственно. Выявление пациентов с СГХС на этапе дебюта клиники с ОКС должно быть направлено на более агрессивную медикаментозную терапию и идентификацию СГХС среди членов семьи пробанда с целью недопущения развития сердечно-сосудистых событий.

В нашем исследовании пациенты с возможной и вероятной СГХС характеризовались более молодым возрастом, с большей долей персонального и семейного анамнеза преждевременных ССЗ по сравнению с лицами без СГХС. Аналогичные данные получены в крупномасштабном исследовании [13], включившем 1 697 513 пациентов с ОКС, 534 человека с СГХС и 1 696 979 без СГХС, где показано, что первые характеризуются более молодым возрастом, чем последние (средний возраст соответственно 57 и 69 лет). Раннее выявление у

Таблица 5

Критерии межгрупповых эффектов в исследуемой популяции с поправкой на возраст

Table 5

Criteria for intergroup effects in the study population with adjustment for age

Зависимая переменная / Dependent variable	Сумма квадратов типа III / The sum of type III squares	Средний квадрат / Average square	F	p
Анамнез заболевания / Past medical history				
Длительный анамнез ИБС / Long history of CHD	2,989	0,996	4,418	0,004
Дебют с ОКС / Debut with ACS	2,800	0,933	4,133	0,007
Тип кровоснабжения и локализация поражения коронарного русла / Type of blood supply and localization of coronary lesions				
Левый тип кровоснабжения / Left type of blood supply	0,654	0,218	2,162	0,092
Правый тип кровоснабжения / Right type of blood supply	0,171	0,057	0,394	0,757
Смешанный тип кровоснабжения / Mixed type of blood supply	0,442	0,147	2,625	0,049
Значимое поражение ствола ЛКА / Significant lesion of the LCA trunk	0,940	0,313	2,494	0,059
Значимое поражение ПМЖА / Significant lesion of the AIV	0,705	0,235	1,550	0,201
Значимое поражение ДА / Significant lesion of the DA	0,335	0,112	0,488	0,691
Значимое поражение ПА / Significant lesion of the IA	0,262	0,087	1,208	0,306
Значимое поражение ОА / Significant lesion of the CA	0,787	0,262	1,069	0,362
Значимое поражение МА / Significant lesion of the MA	0,533	0,178	0,848	0,468
Значимое поражение ПКА / Significant lesion of the RCA	1,678	0,559	2,331	0,073
Значимое поражение ЗМЖА / Significant lesion of the PIA	0,584	0,195	1,988	0,115
Значимое поражение PBB / Significant lesion of the RVB	0,247	0,082	1,371	0,251
Сердечно-сосудистые события во время госпитализации / Cardiovascular events during hospitalization				
Желудочковая тахикардия / Ventricular tachycardia	0,076	0,025	0,727	0,536
Фибрилляция желудочков / Ventricular fibrillation	0,059	0,020	1,417	0,237
Фибрилляция предсердий / Atrial fibrillation	0,380	0,127	3,903	0,009
Атриовентрикулярная блокада / Atrioventricular block	0,093	0,031	1,759	0,154
Острая левожелудочковая недостаточность / Acute left ventricular failure	0,308	0,103	1,575	0,195
Кардиогенный шок / Cardiogenic shock	0,853	0,284	5,308	0,001
Остановка сердечной деятельности / Cardiac arrest	0,533	0,178	4,705	0,003
Экстренная реваскуляризация / Emergency revascularization	0,002	0,001	0,171	0,916
Острое нарушение мозгового кровообращения / Acute stroke	0,036	0,012	1,999	0,113
Внутригоспитальная смерть / Intrahospital death	0,549	0,183	5,100	0,002
Сердечно-сосудистые события в течение первого года после индексного события / Cardiovascular events during the first year after the index event				
Внегоспитальная смерть / Inhospital death	0,549	0,011	0,776	0,508
Нестабильная стенокардия / Unstable angina	0,032	0,099	2,006	0,112
Инфаркт миокарда / Myocardial infarction	0,297	0,003	0,530	0,662
Повторная экстренная ре-реваскуляризация миокарда / Repeated emergency myocardial revascularization	0,01	0,042	0,910	0,436
Острое нарушение мозгового кровообращения / Acute stroke	0,126	0,010	1,000	0,393

пациентов СГХС способствует своевременному вмешательству, содействующему предотвращению сердечно-сосудистых событий.

В ходе проведенного субанализа дебюта заболевания с поправкой на возраст обнаруже-

но, что в группе пациентов с вероятной СГХС значимо чаще встречался длительно текущий анамнез ИБС (что согласуется с данными, полученными в исследовании К. Dyrbuš et al. [5]) и значимо реже — дебют с ОКС. Таким обра-

зом, более ранняя диагностика вероятной СГХС и активная реализация соответствующих профилактических мероприятий, направленных на предупреждение раннего развития ИБС, могут способствовать недопущению госпитализации в связи с развитием острых форм ССЗ.

На момент госпитализации пациенты с возможной и вероятной СГХС имели более неблагоприятный профиль ОХС, ХС нЛПВП и ХС ЛПНП по сравнению с группой пациентов без СГХС. Отдельно стоит отметить, что уровень ХС ЛПОНП и ТГ был значимо выше у больных с возможной СГХС по сравнению с лицами без СГХС. Полученные данные согласуются с результатами проведенного отечественного исследования [9], где также показана более высокая концентрация атерогенных липидов в когорте пациентов с СГХС.

Ранняя диагностика СГХС и предотвращение развития сердечно-сосудистых событий представляется важным аспектом ведения пациентов с ССЗ. D. Nanchen et al. изучили не только распространенность, но и прогноз у пациентов с СГХС после перенесенного ОКС [14]. В течение первого года наблюдения 153 (3,4 %) из 4534 пациентов умерли, в том числе 104 (2,3 %) от фатального ИМ. У 113 (2,5 %) больных зарегистрирован повторный нефатальный ИМ. Влияние СГХС на долгосрочный прогноз пациентов, переживших ОКС, проанализирован в ранее упомянутом исследовании [12] с длительным периодом наблюдения (более 9 лет). У 99 (38,8 %) больных получены данные о развитии повторных сердечно-сосудистых событий. По результатам исследования показано, что фенотипический диагноз СГХС широко распространен среди лиц с ИМпСТ и эти пациенты имеют высокий риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Подобные результаты продемонстрированы в исследовании [13], где при оценке исходов после индексной госпитализации у лиц с СГХС зарегистрирована более высокая частота рецидивов ОКС, чем в ее отсутствие (соответственно 81,5 и 46,5 %, $p < 0,01$), в течение 11-месячного периода наблюдения.

Однако существуют данные об отсутствии значимых различий в частоте достижения первичной конечной точки [2, 11]. В нашем исследовании при первоначальном анализе мы не получили достоверных различий в развитии сердечно-сосудистых событий, тем не менее при проведении субанализа с поправкой на возраст развитие пароксизма фибрилляции предсердий, кардиогенного шока, асистолии и внутригоспитальной смерти чаще выявлялось в группе пациентов без СГХС в период госпитализации,

но лица с возможной СГХС продемонстрировали тенденцию к высокой частоте развития нестабильной стенокардии в течение первого года после выписки из стационара. Таким образом, учитывая полученные данные и опираясь на опыт других исследований, можно сказать, что пациенты с СГХС и перенесенным ОКС имеют высокий риск рецидива коронарных событий в течение первого года после индексного события, несмотря на применение высокоинтенсивной терапии, что приводит к необходимости рассмотрения иных подходов в стратегии лечения данной когорты пациентов, а именно инициации терапии с комбинации гиполипидемических препаратов.

Ограничения исследования

Нами оценены не все клинические критерии, указанные в используемом алгоритме диагностики СГХС, что может занижать ее истинную распространенность в исследуемой популяции. Несмотря на это, уровень оценки, основанный на нескольких ключевых показателях диагностики, демонстрирует достаточно высокую степень выявляемости пациентов с возможной и вероятной СГХС.

В связи с ограниченной доступностью в условиях реальной клинической практики проведения генетического скрининга, нами принято решение об оценке распространенности фенотипической СГХС. Ее результаты способствуют выявлению пациентов, которым в первую очередь показано выполнение молекулярного анализа моногенных нарушений, а также проведение каскадного скрининга. По данным регистра SWEDHEART [15], включившем 116 лиц с ОКС (65 больных с возможной, 15 с вероятной СГХС и 36 без подозрения на СГХС по шкале Голландских диагностических критериев), лишь 6,9 % (8 из 116) имели мутацию в рецепторе ХС ЛПНП; генетическое тестирование следует рассматривать у пациентов с ОКС и высоким баллом по шкале Голландских диагностических критериев гетерозиготной СГХС. В нашем исследовании верифицированы пациенты только с возможной и вероятной СГХС.

Заключение

По данным регистра ПРИМА-ОКС продемонстрирована высокая распространенность клинической СГХС в популяции пациентов с ОКС. Лица с СГХС имеют более молодой возраст, высокую частоту встречаемости семейного анамнеза преждевременных ССЗ и раннего персонального анамнеза ССЗ, а также более значи-

мые нарушения липидного обмена, что логично укладывается в критерии клинической диагностики заболевания. Полученные данные демонстрируют необходимость активного выявления пациентов на амбулаторном этапе, проведению более интенсивной гипوليлипидемической терапии для предотвращения развития повторных сердечно-сосудистых событий, а также, дополнительно, выявлению потенциальных кандидатов с СГХС среди членов семьи пробанда.

Список литературы / References

1. Foody J.M. Familial hypercholesterolemia: an under-recognized but significant concern in cardiology practice. *Clin. Cardiol.*, 2014; 37 (2): 119–125. doi: 10.1002/clc.22223
2. Singh A., Gupta A., Collins B.L., Qamar A., Monda K.L., Biery D., Lopez J.A.G., de Ferranti S.D., Plutzky J., Cannon C.P., Januzzi J.L.Jr., di Carli M.F., Nasir K., Bhatt D.L., Blankstein R. Familial hypercholesterolemia among young adults with myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2019; 73 (19): 2439–2450. doi: 10.1016/j.jacc.2019.02.059
3. Amor-Salamanca A., Castillo S., Gonzalez-Vioque E., Dominguez F., Quintana L., Lluís-Ganella C., Escudier J.M., Ortega J., Lara-Pezzi E., Alonso-Pulpon L., Garcia-Pavia P. Genetically Confirmed Familial Hypercholesterolemia in Patients With Acute Coronary Syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2017 Oct 3; 70 (14): 1732–1740. doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.009
4. de Backer G., Besseling J., Chapman J., Hovingh G.K., Kastelein J.J., Kotseva K., Ray K., Reiner Ž., Wood D., de Bacquer D.; EUROASPIRE Investigators. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in coronary patients: An analysis of EUROASPIRE IV, a study of the European Society of Cardiology. *Atherosclerosis*, 2015 Jul; 241 (1): 169–175. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.809
5. Dyrbuś K., Gąsior M., Desperak P., Osadnik T., Nowak J., Banach M. The prevalence and management of familial hypercholesterolemia in patients with acute coronary syndrome in the Polish tertiary centre: Results from the TERCET registry with 19,781 individuals. *Atherosclerosis*, 2019 Sep; 288: 33–41. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.899
6. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E., Ginsberg H.N., Masana L., Descamps O.S., Wiklund O., Hegele R.A., Raal F.J., Defesche J.C., Wiegman A., Santos R.D., Watts G.F., Parhofer K.G., Hovingh G.K., Kovanen P.T., Boileau C., Averna M., Borén J., Bruckert E., Catapano A.L., Kuivenhoven J.A., Pajukanta P., Ray K., Stalenhoef A.F., Stroes E., Taskinen M.R., Tybjaerg-Hansen A.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur. Heart J.*, 2013 Dec; 34 (45): 3478–3490a. doi: 10.1093/eurheartj/ehv273
7. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. *Профилактика. медицина*. 2013; 16 (6): 25–34.
8. Stein J.H., Korcarz C.E., Hurst R.T., Lonn E., Kendall C.B., Mohler E.R., Najjar S.S., Rembold C.M., Post W.S.; American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 2008 Feb; 21 (2): 93–111; quiz 189–190. doi: 10.1016/j.echo.2007.11.011
9. Ежов М.В., Близнюк С.А., Сагайдак О.В., Выгодин В.А., Чубыкина У.В., Колмакова Т.Е., Ощепкова Е.В. Возможность выявления семейной гиперхолестеринемии при остром коронарном синдроме (по данным федерального регистра острого коронарного синдрома). *Кардиол. вестн.*, 2019; 4. doi: 10.36396/MS.2019.15.4.006
10. Nanchen D., Gencer B., Auer R., Räber L., Stefanini G.G., Klingenberg R., Schmied C.M., Cornuz J., Müller O., Vogt P., Jüni P., Matter C.M., Windecker S., Lüscher T.F., Mach F., Rodondi N. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J.*, 2015 Sep 21; 36 (36): 2438–2445. doi: 10.1093/eurheartj/ehv289
11. Al-Rasadi K., Al-Zakwani I., Alsheikh-Ali A.A., Almahmeed W., Rashed W., Ridha M., Santos R.D., Zubaid M. Prevalence, management, and outcomes of familial hypercholesterolemia in patients with acute coronary syndromes in the Arabian Gulf. *J. Clin. Lipidol.*, 2018 May-Jun; 12 (3): 685–692.e2. doi: 10.1016/j.jacl.2018.02.003
12. Rallidis L.S., Triantafyllis A.S., Tsirebolos G., Katsaras D., Rallidi M., Moutsatsou P., Lekakis J. Prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia and its impact on long-term prognosis in patients with very early ST-segment elevation myocardial infarction in the era of statins. *Atherosclerosis*, 2016 Jun; 249: 17–21. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.023
13. Kheiri B., Simpson T.F., Osman M., Balla S., Rahmouni H., Mehta A., Pokharel Y., Nasir K., Fazio S., Shapiro M.D. Familial hypercholesterolemia related admission for acute coronary syndrome in the United States: Incidence, predictors, and outcomes. *J. Clin. Lipidol.*, 2021 May-Jun; 15 (3): 460–465. doi: 10.1016/j.jacl.2021.04.005
14. Nanchen D., Gencer B., Müller O., Auer R., Aghlmandi S., Heg D., Klingenberg R., Räber L., Carballo D., Carballo S., Matter C.M., Lüscher T.F., Windecker S., Mach F., Rodondi N. Prognosis of Patients With Familial Hypercholesterolemia After Acute Coronary Syndromes. *Circulation*, 2016 Sep 6; 134 (10): 698–709. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023007
15. Benedek P., Eriksson M., Duvefelt K., Freyschuss A., Frick M., Lundman P., Nylund L., Szummer K. Genetic testing for familial hypercholesterolemia among survivors of acute coronary syndrome. *J. Intern. Med.*, 2018 Dec; 284 (6): 674–684. doi: 10.1111/joim.12812

Сведения об авторах:

Елена Ивановна Усова, врач-кардиолог, аспирант кафедры кардиологии факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования, младший научный сотрудник НИЛ нарушений липидного обмена и атеросклероза НЦМУ «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0002-0108-5996, e-mail: el.lenkin@yandex.ru

Лев Михайлович Малишевский, аспирант кафедры сердечно-сосудистой хирургии факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0002-1025-3728, e-mail: levmalishevskii@gmail.com

Мадина Сайгидовна Алиева, врач-анестезиолог-реаниматолог, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0003-3878-961X, e-mail: alieva_ms@almazovcentre.ru

Алексей Николаевич Яковлев, канд. мед. наук, начальник службы по развитию регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, зав. НИЛ технологий прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых осложнений НЦМУ «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0001-5656-3978, e-mail: alex.yakovlev@mail.ru

Асият Сайгидовна Алиева, канд. мед. наук, врач-кардиолог, зав. НИЛ нарушений липидного обмена и атеросклероза НЦМУ «Центр персонализированной медицины», руководитель Центра Атеросклероза и нарушений липидного обмена, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0002-9845-331X, e-mail: asiat.alieva.s@gmail.com

Александра Олеговна Конради, д-р мед наук, проф., академик РАН, зав. НИО артериальной гипертензии, зав. кафедрой организации управления и экономики здравоохранения Института медицинского образования, зам. генерального директора по научной работе, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0001-8169-7812, e-mail: ahleague@mail.ru

Information about the authors:

Elena I. Usova, junior reseahcher, postgraduate student of the Department of Cardiology, Faculty of Advanced Training of the Institute of Medical Education, junior researcher, research laboratory of lipid disorders and atherosclerosis WCRC for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0002-0108-5996, e-mail: el.lenkin@yandex.ru

Lev M. Malishevskii, postgraduate student of the Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Advanced Training of the Institute of Medical Education, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0002-1025-3728, e-mail: levmalishevskii@gmail.com

Madina S. Alieva, anesthesiologist-resuscitator, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0003-3878-961X, e-mail: alieva_ms@almazovcentre.ru

Alexey N. Yakovlev, candidate of medical sciences, head of the Healthcare Development Service at the division of the Federal projects implementation, head of the Research Laboratory for Cardiovascular Risk Prediction Technologies WCRC for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0001-5656-3978, e-mail: alex.yakovlev@mail.ru

Asiiat S. Alieva, candidate of medical sciences, head of laboratory of lipid disorders and atherosclerosis WCRC for Personalized Medicine, head of the Center for Atherosclerosis and Lipid Disorders, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0002-9845-331X, e-mail: asiat.alieva.s@gmail.com

Alexandra O. Konradi, doctor of medical sciences, professor, RAS academician, Head of the Research Institute of Arterial Hypertension, Head of the Department of Organization of Management and Economics of Health Care, Institute of Medical Education, Deputy General director, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0001-8169-7812, e-mail: ahleague@mail.ru

Статья поступила 23.11.2022

После доработки 30.11.2022

Принята к печати 05.12.2022

Received

23.11.2022

Revision received

30.11.2022

Accepted

05.12.2022



DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-4-317-337

**Внезапная сердечная смерть у молодых мужчин:
результаты экзомного секвенирования****А.А. Иванова¹, Д.Е. Иваношук¹, П.С. Орлов¹, И.А. Родина³, О.В. Хамович³,
С.К. Малютин¹, В.П. Новоселов³, В.Н. Максимов^{1, 2}**

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

Аннотация

В одной трети случаев причина внезапной смерти остается необъясненной после проведения стандартного судебно-медицинского исследования. При отрицательной аутопсии во многих странах рекомендовано проведение посмертного молекулярно-генетического исследования. Цель исследования – оценить диагностическую значимость молекулярной аутопсии методом экзомного секвенирования для мужчин молодого возраста, умерших внезапной сердечной смертью (ВСС). **Материал и методы.** Выполнено экзомное секвенирование ДНК группы молодых мужчин (37 человек), умерших ВСС в возрасте до 45 лет (средний возраст $32,4 \pm 6,4$ года). ДНК выделена методом фенол-хлороформной экстракции из ткани миокарда. Экзомный анализ выполнен на платформе Illumina. Для некоторых из выявленных вариантов проведено подтверждающее прямое автоматическое секвенирование по Сэнгеру. **Результаты.** Из 37 образцов ДНК при анализе результатов секвенирования 205 генов обнаружено более 30 вариантов в 17 образцах (46 %), вероятно имеющих отношение к фенотипу ВСС. Найденные мутации локализованы в генах, ассоциированных с фенотипами, приводящими к развитию ВСС (дилатационная или гипертрофическая кардиомиопатия, нарушения ритма сердца). **Заключение.** Впервые в России проведено экзомное секвенирование образцов ДНК мужчин, умерших ВСС в возрасте до 45 лет. Молекулярная аутопсия методом экзомного секвенирования – эффективный метод поиска причинных вариантов нуклеотидной последовательности при ВСС.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, экзомное секвенирование, молекулярная аутопсия.

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., Иваношук Д.Е., Орлов П.С., Родина И.А., Хамович О.В., Малютин С.К., Новоселов В.П., Максимов В.Н. Внезапная сердечная смерть у молодых мужчин: результаты экзомного секвенирования. *Атеросклероз*, 2022; 18 (4): 317–337. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-4-317-337

Sudden cardiac death in young men: exome sequencing results

A.A. Ivanova¹, D.E. Ivanoshchuk¹, P.S. Orlov¹, I.A. Rodina³, O.V. Khamovich³,
S.K. Malyutina¹, V.P. Novoselov³, V.N. Maksimov^{1, 2}

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute
of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences

175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russia

² Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia

52, Krasnyj av., Novosibirsk, 630091, Russia

³ Novosibirsk Regional Office of Forensic Medical Examination

134, Nemirovich-Danchenko str., Novosibirsk, 630087, Russia

Abstract

In one third of cases, the cause of sudden death remains unexplained after a standard forensic examination. If autopsy is negative, post-mortem molecular genetic testing is recommended in many countries. The aim of the study was to evaluate the diagnostic significance of molecular autopsy by exome sequencing for young men who died of sudden cardiac death (SCD). **Material and methods.** Exome sequencing of a group of young men ($n = 37$) who died SCD at the age under 45 years (mean age 32.4 ± 6.4 years) was performed. DNA was isolated by phenol-chloroform extraction from myocardial tissue. Whole exome analysis was performed on the Illumina platform. Confirmatory direct automated Sanger sequencing was performed for some of the identified variants. **Results.** Of the 37 samples with SCD, analysis of 209 gene sequencing results revealed more than 30 variants in 17 samples (46 %) likely related to the SCD phenotype. The mutations found are localized in the genes associated with phenotypes leading to the development of SCD (HCM, DCM, cardiac arrhythmias). **Conclusions.** For the first time in Russia, exome sequencing of DNA samples for men who died from SCD before the age of 45 was performed. Molecular autopsy by exome sequencing is an effective method for searching for causal variants of the nucleotide sequence in SCD.

Keywords: sudden cardiac death, whole exome sequencing, molecular autopsy.

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., Ivanoshchuk D.E., Orlov P.S., Rodina I.A., Khamovich O.V., Malyutina S.K., Novoselov V.P., Maksimov V.N. Sudden cardiac death in young men: exome sequencing results. *Atherosclerosis*, 2022; 18 (4): 317–337. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-4-317-337

Введение

Посмертная судебно-медицинская экспертиза выявляет ранее существовавшую структурную аномалию сердца примерно в двух третях случаев внезапных смертей, для оставшейся одной трети случаев ее причина остается найденной после проведения стандартного судебно-медицинского исследования, что оставляет родственников умершего без объяснения причины смерти и с потенциальным риском для них самих скончаться внезапно при отсутствии клинических симптомов сердечно-сосудистого заболевания [1].

Европейской ассоциацией сердечно-сосудистой патологии (the Association for European Cardiovascular Pathology, AECVP) разработаны рекомендации по проведению аутопсии у лиц, умерших внезапно вследствие сердечно-сосудистой патологии, которые включают в себя и генетическое тестирование при необходимости (каскадный генетический скрининг на основе

данных аутопсии и/или клинический скрининг родственников первой линии родства) [2, 3]. Генетическое исследование рекомендовано всем лицам, умершим внезапной сердечной смертью (ВСС) с подозрением на канал- или кардиомиопатию, и в рекомендациях Европейского общества кардиологов (the European Society of Cardiology (ESC)), но в большинстве европейских стран, несмотря на рекомендации ESC, посмертное генетическое тестирование проводится только в случае генетического консультирования семьи [3]. Рекомендации по профилактике ВСС Американского общества кардиологии, Американской ассоциации сердца, Общества сердечного ритма (the American College of Cardiology, American Heart Association, Heart Rhythm Society) включают молекулярно-генетический анализ четырех генов (*KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*, *RYR2*) при наличии косвенных доказательств, указывающих на клинический диагноз синдрома удлиненного интервала QT (LQTS) или катехоламинергиче-

ской полиморфной желудочковой тахикардии (КПЖТ) [4]. В Российской Федерации в случае ВСС при подозрении на генетически детерминированное нарушение ритма сердца проведение посмертной молекулярной диагностики является обязательным [5].

Ранние исследования, оценивающие роль молекулярной аутопсии, были ограничены в объеме использованием секвенирования ДНК по Сэнгеру. Новые технологии секвенирования позволяют анализировать несколько генов параллельно, включая секвенирование всего генома, экзоста, клинического экзоста. Сложным этапом интерпретации результатов секвенирования нового поколения является определение значимости найденного варианта в развитии ВСС [4]. При этом важность молекулярной аутопсии и каскадного семейного скрининга была показана при ВСС неоднократно [6–8]. Так, в Дании обследовано 149 родственников 84 лиц, умерших, вероятно, ВСС, которым не была проведена молекулярная аутопсия. В 11 семьях (13 %) по результатам исследования найдено рискованное по ВСС наследственное сердечно-сосудистое заболевание, в восьми семьях (10 %) – пограничное заболевание, которое также могло стать причиной ВСС. В трети случаев обследуемым с диагностированным наследственным сердечно-сосудистым заболеванием назначена фармацевтическая или аппаратная поддержка, что способствовало предотвращению новых случаев ВСС в обследуемых семьях в период последующего наблюдения ($4,7 \pm 3,6$ года) [9].

Материал и методы

Исследование проведено на аутопсийном материале умерших ВСС мужчин ($n = 37$) в возрасте от 20 до 45 лет (средний возраст $32,4 \pm 6,4$ года). Группа сформирована из жителей Октябрьского района города Новосибирска с использованием критериев ВСС ВОЗ и Европейского общества кардиологов. Основные судебно-медицинские диагнозы лиц, включенных в группу: острая коронарная недостаточность, острая коронарная смерть, внезапная сердечная смерть. Из группы исключены лица с патолого-анатомическими диагнозами – инфаркт миокарда (смерть от инфаркта миокарда не относится к ВСС по МКБ-10), дилатационная или гипертрофическая кардиомиопатия (ДКМП/ГКМП) (отдельная нозологическая подгруппа ВСС). Для включенных в исследование отсутствуют данные истории жизни и болезни, данные семейного анамнеза.

Судебно-медицинское исследование выполнено на базе ГБУЗ НСО «Новосибирское областное клиническое бюро судебно-меди-

цинской экспертизы». Для анализа доступны следующие данные судебно-медицинского исследования: патолого-анатомический диагноз, размеры и масса сердца, толщина межжелудочковой перегородки, толщина миокарда правого и левого желудочков, наличие признаков атеросклероза (количество, размер, цвет, консистенция, локализация атеросклеротических бляшек, сужение просвета коронарных артерий), наличие признаков гипертрофии кардиомиоцитов. Для каждого случая ВСС, включенного в исследование, проведено изучение данных судебно-медицинского исследования и их сопоставление с найденными вариантами по результатам экзомного секвенирования, в случае отклонения от нормы каких-либо данных судебно-медицинского исследования (они описаны в разделе «Обсуждения»).

ДНК выделена методом фенол-хлороформной экстракции из ткани миокарда. Экзомный анализ выполнен на платформе Illumina (США). Для приготовления библиотек выбран набор SureSelect Focused Exome (Agilent, США) (4800 генов), который оптимизирован для выявления вариантов, связанных с заболеваниями. Биоинформационный анализ данных секвенирования, проведенный в системе NGSWizard на платформе Genomenal, включал картирование данных на геном человека (версия GRCh38), контроль качества, удаление дубликатов, выявление однонуклеотидных вариантов и инсерций/делетий в анализируемых участках.

Опубликованы первые результаты экзомного секвенирования образцов ДНК данной группы мужчин, умерших ВСС в возрасте до 45 лет: проанализированы 24 гена, ассоциированные с LQTS по данным GeneReviews (*KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*, *AKAP9*, *ANK2*, *CACNA1C*, *CALM1*, *CALM2*, *CAV3*, *KCNE1*, *KCNE2*, *KCNJ2*, *KCNJ5*, *SCN4B*, *SNTA1*), а также *MYH2*, *APOB*, *KCNA5*, *TGFB3*, *NEB*, *PDX1*, *FLNC*, *PLEC*, *KCND3*), которые рассматриваются как гены-кандидаты ВСС [20]. В настоящей статье представлены результаты анализа вариантов 205 генов (табл. 1), среди которых есть и рассмотренные ранее [10].

Поиск функционально-значимых замен проводился в первую очередь в генах, ассоциированных с ВСС, синдромами нарушения ритма сердца, кардиомиопатиями. Список проанализированных генов (см. табл. 1) содержит:

– упомянутые в Консенсусе экспертов о состоянии генетического тестирования на сердечные заболевания, связанные с LQTS, КПЖТ, синдромом Бругада, синдромом укороченного интервала QT, нарушениями сердечной проводимости, ФП, синдромом слабости синусового узла, ГКМП, ДКМП, аритмогенной кардиомиопатией [11];

Таблица 1

Проанализированные гены

Table 1

The analyzed genes

Ген (символ)/ Sample N	Ген (официальное полное имя), локализация (номер хромосомы) / Gene (official full name), location (chromosome)	Кардиологическая панель Illumina / Illumina Cardiology Panel	Нозология, с которой ассоциирован ген / Nosology associated with the gene
1	2	3	4
<i>ABCA1</i>	ATP binding cassette subfamily A member 1, 9q31.1		Болезнь Танжера (анальфалипопротеинемия)
<i>ABCC9</i>	ATP binding cassette subfamily C member 9, 12p12.1	+	Синдром Бругада, ДКМП, ГКМП
<i>ABCG5</i>	ATP binding cassette subfamily G member 5, 2p21	+	Ситостеролемиа
<i>ABCG8</i>	ATP binding cassette subfamily G member 8, 2p21	+	Ситостеролемиа
<i>ACTA1</i>	actin alpha 1, skeletal muscle, 1q42.13	+	
<i>ACTA2</i>	actin alpha 2, smooth muscle, 10q23.31	+	
<i>ACTC1</i>	actin alpha cardiac muscle 1, 15q14	+	ДКМП, ГКМП
<i>ACTN2</i>	actinin alpha 2, 1q43	+	ДКМП, ГКМП
<i>AKAP9</i>	A-kinase anchoring protein 9, 7q21.2	+	LQTS
<i>ALMS1</i>	ALMS1 centrosome and basal body associated protein, 2p13.1	+	
<i>ALPK3</i>	alpha kinase 3, 15q25.3	+	ГКМП
<i>ANK2</i>	ankyrin 2, 4q25-q26	+	LQTS
<i>ANKRD1</i>	ankyrin repeat domain 1, 10q23.31	+	ДКМП, ГКМП
<i>APOA4</i>	apolipoprotein A4, 11q23.3	+	
<i>APOA5</i>	apolipoprotein A5, 11q23.3		Синдром наследственной хиломикронемии
<i>APOB</i>	apolipoprotein B, 2p24.1	+	Семейная гиперхолестеринемия
<i>APOC2</i>	apolipoprotein C2, 19q13.32	+	Синдром наследственной хиломикронемии
<i>APOC3</i>	apolipoprotein C3, 11q23.3		Гипертриглицеридемия
<i>APOE</i>	apolipoprotein E, 19q13.32	+	Семейная дисбеталипопротеинемия
<i>BAG3</i>	BAG cochaperone 3, 10q26.11	+	ДКМП, ГКМП
<i>BRAF</i>	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase, 7q34	+	
<i>CACNA1C</i>	calcium voltage-gated channel subunit alpha1 C, 12p13.33	+	LQTS, синдром Бругада, ГКМП
<i>CACNA1D</i>	calcium voltage-gated channel subunit alpha1 D, 3p21.1		СССУ
<i>CACNA2D1</i>	calcium voltage-gated channel auxiliary sub- unit alpha2delta 1, 7q21.11	+	Синдром Бругада
<i>CACNB2</i>	calcium voltage-gated channel auxiliary sub- unit beta 2, 10p12.33-p12.31	+	Синдром Бругада
<i>CALM1</i>	calmodulin 1, 14q32.11	+	LQTS, КПЖТ
<i>CALM2</i>	calmodulin 2, 2p21		LQTS, КПЖТ
<i>CALM3</i>	calmodulin 3, 19q13.32		LQTS, КПЖТ
<i>CALR3</i>	calreticulin 3, 19p13.11	+	ГКМП
<i>CASQ2</i>	calsequestrin 2, 1p13.1	+	КПЖТ

Продолжение табл. 1
Continuation Table 1

1	2	3	4
<i>CAV3</i>	caveolin 3, 3p25.3	+	LQTS, ГКМП
<i>CBL</i>	Cbl proto-oncogene, 11q23.3	+	
<i>CBS</i>	cystathionine beta-synthase, 21q22.3	+	
<i>CETP</i>	cholesteryl ester transfer protein, 16q13	+	
<i>COL3A1</i>	collagen type III alpha 1 chain, 2q32.2	+	
<i>COL5A1</i>	collagen type V alpha 1 chain, 9q34.3	+	
<i>COL5A2</i>	collagen type V alpha 2 chain, 2q32.2	+	
<i>COX15</i>	cytochrome c oxidase assembly homolog COX15, 10q24.2	+	ГКМП
<i>CRYAB</i>	crystallin alpha B, 11q23.1	+	ГКМП
<i>CREB3L3</i>	cAMP responsive element binding protein 3 like 3, 19p13.3	+	
<i>CRELD1</i>	cysteine rich with EGF like domains 1, 3p25.3	+	
<i>CSRP3</i>	cysteine and glycine rich protein 3, 11p15.1	+	ДКМП, ГКМП
<i>CTNNA3</i>	catenin alpha 3, 10q21.3		АПЖК
<i>CTF1</i>	cardiotrophin 1, 16p11.2	+	ДКМП
<i>DES</i>	desmin, 2q35	+	АПЖК, ДКМП, ГКМП, нарушения проводимости
<i>DMD</i>	dystrophin, Xp21.2-p21.1	+	Мышечная дистрофия Дюшенна/Беккера (ДКМП), нарушения проводимости
<i>DMPK</i>	DM1 protein kinase, 19q13.32		Нарушения проводимости
<i>DNAJC19</i>	DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member C19, 3q26.33	+	
<i>DOLK</i>	dolichol kinase, 9q34.11	+	
<i>DPP6</i>	dipeptidyl peptidase like 6, 7q36.2	+	
<i>DSC2</i>	desmocollin 2, 18q12.1	+	АПЖК
<i>DSG2</i>	desmoglein 2, 18q12.1	+	АПЖК, ДКМП
<i>DSP</i>	desmoplakin, 6p24.3	+	АПЖК, ДКМП, синдром Карвахаль (ДКМП)
<i>DTNA</i>	dystrobrevin alpha, 18q12.1	+	ДКМП
<i>EFEMP2</i>	EGF containing fibulin extracellular matrix protein 2, 11q13.1	+	
<i>ELN</i>	elastin, 7q11.23	+	
<i>EMD</i>	emerin, Xq28	+	Мышечная дистрофия Эмери–Дрейфуса (ДКМП), нарушения проводимости, СССУ
<i>EYA4</i>	EYA transcriptional coactivator and phosphatase 4, 6q23.2	+	ДКМП
<i>FBN1</i>	fibrillin 1, 15q21.1	+	
<i>FBN2</i>	fibrillin 2, 5q23.3	+	
<i>FHL1</i>	four and a half LIM domains 1, Xq26.3	+	ГКМП
<i>FHL2</i>	four and a half LIM domains 2, 2q12.2	+	
<i>FKRP</i>	fukutin related protein, 19q13.32	+	
<i>FGF12</i>	fibroblast growth factor 12, 3q28-q29		Синдром Бругада
<i>FHOD3</i>	formin homology 2 domain containing 3, 18q12.2		ГКМП
<i>FKTN</i>	fukutin, 9q31.2	+	
<i>FLNC</i>	filamin C, 7q32.1		ДКМП, АПЖК, ГКМП, ДКМП

Продолжение табл. 1
Continuation Table 1

1	2	3	4
<i>FXN</i>	frataxin, 9q21.11	+	Атаксия Фрейдриха (ГКМП)
<i>GAA</i>	alpha glucosidase, 17q25.3	+	ДКМП
<i>GATAD1</i>	GATA zinc finger domain containing 1, 7q21.2	+	ДКМП
<i>GCKR</i>	glucokinase regulator, 2p23.3	+	
<i>GJA5</i>	gap junction protein alpha 5, 1q21.2	+	ФП
<i>GJC1</i>	gap junction protein gamma 1, 17q21.31		ФП, нарушения проводимости
<i>GLA</i>	galactosidase alpha, Xq22.1	+	Синдром Фабри (ГКМП), нарушения проводимости, ГКМП
<i>GNB2</i>	G protein subunit beta 2, 7q22.1		СССУ
<i>GNB5</i>	G protein subunit beta 5, 15q21.2		СССУ
<i>GPD1</i>	glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1, 12q13.12		Гипертриглицеридемия
<i>GPD1L</i>	glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1 like, 3p22.3	+	Синдром Бругада
<i>GPIHBP1</i>	glycosylphosphatidylinositol anchored high density lipoprotein binding protein 1, 8q24.3	+	Синдром наследственной хиломикронемии
<i>HADHA</i>	hydroxyacyl-CoA dehydrogenase trifunctional multienzyme complex subunit alpha, 2p23.3	+	
<i>HCN4</i>	hyperpolarization activated cyclic nucleotide gated potassium channel 4, 15q24.1	+	Синдром Бругада, СССУ
<i>HFE</i>	homeostatic iron regulator, 6p22.2	+	
<i>HRAS</i>	HRas proto-oncogene, GTPase, 11p15.5	+	
<i>HSPB8</i>	heat shock protein family B (small) member 8, 12q24.23	+	
<i>ILK</i>	integrin linked kinase, 11p15.4	+	ДКМП
<i>JAG1</i>	jagged canonical Notch ligand 1, 20p12.2	+	
<i>JPH2</i>	junctophilin 2, 20q13.12	+	ДКМП, ГКМП
<i>JUP</i>	junction plakoglobin, 17q21.2	+	АПЖК
<i>KCNA5</i>	potassium voltage-gated channel subfamily A member 5, 12p13.32	+	ФП
<i>KCND3</i>	potassium voltage-gated channel subfamily D member 3, 1p13.2	+	Синдром Бругада
<i>KCNE1</i>	potassium voltage-gated channel subfamily E regulatory subunit 1, 21q22.12	+	LQTS
<i>KCNE2</i>	potassium voltage-gated channel subfamily E regulatory subunit 2, 21q22.11	+	LQTS
<i>KCNE3</i>	potassium voltage-gated channel subfamily E regulatory subunit 3, 11q13.4	+	Синдром Бругада
<i>KCNE5</i>	potassium voltage-gated channel subfamily E regulatory subunit 5, Xq23		Синдром Бругада
<i>KCNH2</i>	potassium voltage-gated channel subfamily H member 2, 7q36.1	+	LQTS, синдром Бругада, SQTS, ФП
<i>KCNJ2</i>	potassium inwardly rectifying channel subfamily J member 2, 17q24.3	+	LQTS, SQTS, КПЖТ
<i>KCNJ5</i>	potassium inwardly rectifying channel subfamily J member 5, 11q24.3	+	LQTS, СССУ
<i>KCNJ8</i>	potassium inwardly rectifying channel subfamily J member 8, 12p12.1	+	Синдром Бругада
<i>KCNQ1</i>	potassium voltage-gated channel subfamily Q member 1, 11p15.5-p15.4	+	LQTS, SQTS, ФП, СССУ
<i>KLF10</i>	Kruppel like factor 10, 8q22.3	+	ГКМП

Продолжение табл. 1
Continuation Table 1

1	2	3	4
<i>KRAS</i>	KRAS proto-oncogene, GTPase, 12p12.1	+	
<i>LAMA2</i>	laminin subunit alpha 2, 6q22.33	+	
<i>LAMA4</i>	laminin subunit alpha 4, 6q21	+	ДКМП
<i>LAMP2</i>	lysosomal associated membrane protein 2, Xq24	+	Болезнь Данона (ГКМП), ГКМП, нарушения проводимости
<i>LCAT</i>	lecithin-cholesterol acyltransferase, 16q22.1		Наследственный дефицит лецитинхолестерол ацилтрансферазы
<i>LDB3</i>	LIM domain binding 3, 10q23.2	+	ДКМП, ГКМП
<i>LDLR</i>	low density lipoprotein receptor, 19p13.2	+	Семейная гиперхолестеринемия
<i>LDLRAP1</i>	low density lipoprotein receptor adaptor protein 1, 1p36.11	+	
<i>LMF1</i>	lipase maturation factor 1, 16p13.3	+	Синдром наследственной хиломикронемии
<i>LMNA</i>	lamin A/C, 1q22	+	АПЖК, мышечная дистрофия Эмери–Дрейфуса (ДКМП), ДКМП, нарушения проводимости, ФП, СССРУ
<i>LPL</i>	lipoprotein lipase, 8p21.3	+	Синдром наследственной хиломикронемии
<i>LTBP2</i>	latent transforming growth factor beta binding protein 2, 14q24.3	+	
<i>MAP2K1</i>	mitogen-activated protein kinase kinase 1, 15q22.31	+	
<i>MAP2K2</i>	mitogen-activated protein kinase kinase 2, 19p13.3	+	
<i>MIB1</i>	MIB E3 ubiquitin protein ligase 1, 18q11.2	+	
<i>MYBPC3</i>	myosin binding protein C3, 11p11.2	+	ДКМП, ГКМП
<i>MYH6</i>	myosin heavy chain 6, 14q11.2	+	ДКМП, ГКМП
<i>MYH7</i>	myosin heavy chain 7, 14q11.2	+	Дистальная миопатия Лэнга (ДКМП), ДКМП, ГКМП
<i>MYH11</i>	myosin heavy chain 11, 16p13.11	+	
<i>MYL2</i>	myosin light chain 2, 12q24.11	+	ДКМП, ГКМП
<i>MYL3</i>	myosin light chain 3, 3p21.31	+	ГКМП
<i>MYL4</i>	myosin light chain 4, 17q21.32		ФП, нарушения проводимости
<i>MYLK</i>	myosin light chain kinase, 3q21.1	+	
<i>MYLK2</i>	myosin light chain kinase 2, 20q11.21	+	ГКМП
<i>MYO6</i>	myosin VI, 6q14.1	+	ГКМП
<i>MYOZ2</i>	myozenin 2, 4q26	+	ГКМП
<i>MYPN</i>	myopalladin, 10q21.3	+	ДКМП, ГКМП
<i>MYOM1</i>	myomesin 1, 18p11.31		ГКМП
<i>NEBL</i>	nebulette, 10p12.31		ДКМП
<i>NEXN</i>	nexilin F-actin binding protein, 1p31.1	+	ДКМП, ГКМП
<i>NKX2-5</i>	NK2 homeobox 5, 5q35.1	+	ДКМП
<i>NODAL</i>	nodal growth differentiation factor, 10q22.1	+	
<i>NOTCH1</i>	notch receptor 1, 9q34.3	+	
<i>NPPA</i>	natriuretic peptide A, 1p36.22	+	ФП
<i>NRAS</i>	NRAS proto-oncogene, GTPase, 1p13.2	+	
<i>OBSCN</i>	obscurin, cytoskeletal calmodulin and titin-interacting RhoGEF, 1q42.13		ДКМП

Продолжение табл. 1
Continuation Table 1

1	2	3	4
<i>PCSK9</i>	proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, 1p32.3	+	Семейная гиперхолестеринемия
<i>PDLIM3</i>	PDZ and LIM domain 3, 4q35.1	+	ГКМП
<i>PKP2</i>	plakophilin 2, 12p11.21	+	Синдром Бругада, АПЖК
<i>PLN</i>	phospholamban, 6q22.31	+	АПЖК, ГКМП, ДКМП
<i>PLEKHM2</i>	pleckstrin homology and RUN domain containing M2, 1p36.21		ДКМП
<i>PRDM16</i>	PR/SET domain 16, 1p36.32	+	ДКМП
<i>PRKAG2</i>	protein kinase AMP-activated non-catalytic subunit gamma 2, 7q36.1	+	Болезнь накопления гликогена в сердце (ГКМП), ГКМП, СССУ
<i>PRKARIA</i>	protein kinase cAMP-dependent type I regulatory subunit alpha, 17q24.2	+	
<i>PSEN2</i>	presenilin 2, 1q42.13		ДКМП
<i>PTPN11</i>	protein tyrosine phosphatase non-receptor type 11, 12q24.13	+	ГКМП
<i>RAF1</i>	Raf-1 proto-oncogene, serine/threonine kinase, 3p25.2	+	ГКМП
<i>RANGRF</i>	RAN guanine nucleotide release factor, 17p13.1	+	Синдром Бругада
<i>RBM20</i>	RNA binding motif protein 20, 10q25.2	+	ДКМП
<i>RIT1</i>	Ras like without CAAX 1, 1q22		ГКМП
<i>RYR1</i>	ryanodine receptor 1, 19q13.2	+	
<i>RYR2</i>	ryanodine receptor 2, 1q43		КПЖТ, АПЖК, ГКМП, СССУ
<i>SALL4</i>	spalt like transcription factor 4, 20q13.2	+	
<i>SCN10A</i>	sodium voltage-gated channel alpha subunit 10, 3p22.2		Синдром Бругада
<i>SCN1B</i>	sodium voltage-gated channel beta subunit 1, 19q13.11	+	Синдром Бругада
<i>SCN2B</i>	sodium voltage-gated channel beta subunit 2, 11q23.3	+	Синдром Бругада
<i>SCN3B</i>	sodium voltage-gated channel beta subunit 3, 11q24.1	+	Синдром Бругада
<i>SCN4B</i>	sodium voltage-gated channel beta subunit 4, 11q23.3	+	LQTS
<i>SCN5A</i>	sodium voltage-gated channel alpha subunit 5, 3p22.2	+	LQTS, ДКМП, синдром Бругада, ФП, СССУ
<i>SCO2</i>	synthesis of cytochrome C oxidase 2, 22q13.33	+	
<i>SDHA</i>	succinate dehydrogenase complex flavoprotein subunit A, 5p15.33	+	
<i>SEMA3A</i>	semaphorin 3A, 7q21.11		Синдром Бругада
<i>SGCB</i>	sarcoglycan beta, 4q12	+	
<i>SGCD</i>	sarcoglycan delta, 5q33.2-q33.3	+	ДКМП
<i>SGCG</i>	sarcoglycan gamma, 13q12.12	+	
<i>SHOC2</i>	SHOC2 leucine rich repeat scaffold protein, 10q25.2	+	
<i>SGOL1</i>	shugoshin 1, 3p24.3		СССУ
<i>SLC4A3</i>	solute carrier family 4 member 3, 2q35		SQTS
<i>SLC2A10</i>	solute carrier family 2 member 10, 20q13.12	+	
<i>SLC25A4</i>	solute carrier family 25 member 4, 4q35.1	+	ГКМП
<i>SLMAP</i>	sarcolemma associated protein, 3p14.3		Синдром Бругада

Окончание табл. 1
Ending Table 1

1	2	3	4
<i>SMAD3</i>	SMAD family member 3, 15q22.33	+	
<i>SMAD4</i>	SMAD family member 4, 18q21.2	+	
<i>SNTA1</i>	syntrophin alpha 1, 20q11.21	+	LQTS
<i>SOS1</i>	SOS Ras/Rac guanine nucleotide exchange factor 1, 2p22.1	+	
<i>SREBF2</i>	sterol regulatory element binding transcription factor 2, 22q13.2	+	
<i>TAZ (TAFAZZIN)</i>	tafazzin, phospholipid-lysophospholipid transacylase, Xq28	+	Синдром Барта (ДКМП)
<i>TBX3</i>	T-box transcription factor 3, 12q24.21	+	
<i>TBX5</i>	T-box transcription factor 5, 12q24.21	+	ФП, нарушения проводимости
<i>TBX20</i>	T-box transcription factor 20, 7p14.2	+	ДКМП
<i>TCAP</i>	titin-cap, 17q12	+	ДКМП, ГКМП
<i>TECRL</i>	trans-2,3-enoyl-CoA reductase like, 4q13.1		КПЖТ
<i>TGFB2</i>	transforming growth factor beta 2, 1q41	+	
<i>TGFB3</i>	transforming growth factor beta 3, 14q24.3	+	АПЖК
<i>TGFBR1</i>	transforming growth factor beta receptor 1, 9q22.33	+	
<i>TGFBR2</i>	transforming growth factor beta receptor 2, 3p24.1	+	
<i>TMEM43</i>	transmembrane protein 43, 3p25.1	+	АПЖК
<i>TMPO</i>	thymopoietin, 12q23.1	+	
<i>TNNC1</i>	troponin C1, slow skeletal and cardiac type, 3p21.1	+	ДКМП, ГКМП
<i>TNNI3</i>	troponin I3, cardiac type, 19q13.42	+	ДКМП, ГКМП
<i>TNNI3K</i>	TNNI3 interacting kinase, 1p31.1		ДКМП, нарушения проводимости
<i>TNNT2</i>	troponin T2, cardiac type, 1q32.1	+	ДКМП, ГКМП
<i>TPM1</i>	tropomyosin 1, 15q22.2	+	ДКМП, ГКМП
<i>TRDN</i>	triadin, 6q22.31	+	КПЖТ, LQTS
<i>TRIM63</i>	tripartite motif containing 63, 1p36.11	+	ГКМП
<i>TRPM4</i>	transient receptor potential cation channel subfamily M member 4, 19q13.33	+	Синдром Бругада, нарушения проводимости
<i>TTN</i>	titin, 2q31.2	+	АПЖК, ДКМП, ГКМП, ФП
<i>TTR</i>	transthyretin, 18q12.1	+	Наследственный транстиретиновый амилоидоз (ГКМП), ГКМП
<i>TXNRD2</i>	thioredoxin reductase 2, 22q11.21	+	
<i>USF1</i>	upstream transcription factor 1, 1q23.3		Семейная гиперхолестеринемия
<i>VCL</i>	vinculin, 10q22.2	+	ДКМП, ГКМП
<i>ZBTB17</i>	zinc finger and BTB domain containing 17, 1p36.13	+	
<i>ZHX3</i>	zinc fingers and homeoboxes 3, 20q12	+	
<i>ZIC3</i>	Zic family member 3, Xq26.3	+	
<i>ZNF9 (CNBP)</i>	CCHC-type zinc finger nucleic acid binding protein, 3q21.3		Нарушения проводимости

Примечание. Информация приведена согласно базе данных dbGene (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>); АПЖК – аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия; CCCU – синдром слабости синусового узла; ФП – фибрилляция предсердий.

Note. Information is provided according to the dbGene database (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>); ARVC – arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, SSS – sick sinus syndrome, AF – atrial fibrillation.

– включенные в кардиологическую панель TruSight Cardio Sequencing Panel (Illumina, США);

– связанные по данным GeneReviews с LQTS, ДКМП и/или ГКМП, синдромом Бругада, нарушениями обмена липидов, АПЖК, КПЖТ;

– связанные с генетически обусловленными нарушениями метаболизма липопротеинов, о которых упоминается в рекомендациях Европейского общества кардиологов по коррекции дислипидемий: модификация уровня липидов с целью уменьшения сердечно-сосудистого риска [12]. Включение в перечень исследуемых генов, ассоциированных с нарушениями липидного обмена, обусловлено тем фактом, что гиперлипидемия является второстепенным фактором риска ВСС [13], в ряде исследований показано, что изменения липидного гомеостаза (повышенный уровень общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности, пониженное содержание холестерина липопротеинов высокой плотности) ассоциированы с риском ВСС [14–17]. И несмотря на то что изменения в генах липидного обмена не могут непосредственно привести к ВСС, они могут быть рассмотрены с точки зрения predisposing к ВСС состояний (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца);

– кодирующие белки саркомера, которые входят в обязательное генетическое тестирование в рекомендациях по диагностике и лечению ГКМП Европейского общества кардиологов [18];

– входящие в перечень генов ACMG SF v3.0 Американского колледжа медицинской генетики и геномики для сердечно-сосудистых состояний (КПЖТ, АПЖК, ДКМП, ГКМП, LQTS1 и 2, синдром Бругада) [19].

Выбор генов для анализа результатов секвенирования нового поколения при мультифакторных заболеваниях, к которым относится ВСС, остается нерешенной проблемой, так как идет непрерывное накопление и обновление генетической информации, список генов-кандидатов заболеваний постоянно расширяется. Кроме того, происходит переоценка патогенности уже известных вариантов в генах, что также усложняет анализ данных и требует пересмотра ранее полученных результатов.

Аннотация полученных вариантов проводилась с использованием базы данных gnomAD и ClinVar. Варианты выбраны на основе следующих критериев: локализация варианта в кодирующих участках (миссенс- или нонсенс-замены), замены сайтов сплайсинга с частотой редкого аллеля менее 1 %, отсутствие гомозигот (согласно данным gnomAD). При анализе также учитывались данные тестирования в программах предсказания патогенности *in silico* (PolyPhen-2, Mutation Taster, SIFT, PROVEAN, FATHMM,

MutPred) и отбирались варианты, патогенность которых была предсказана как минимум в трех из них. Варианты неопределенного значения и варианты с противоречивой интерпретацией (uncertain significance и conflicting interpretations of pathogenicity согласно базе данных ClinVar) также включены в анализ [20].

Для некоторых из выявленных вариантов (с небольшой глубиной прочтения) проведено подтверждающее прямое автоматическое секвенирование, результаты которого совпали с результатами, полученными методом экзомного секвенирования во всех случаях. Для этого проведена полимеразная цепная реакция по оригинальным методикам, полученные продукты амплификации очищали от солей невключившихся праймеров и дезоксинуклеотидтрифосфатов с помощью суспензии магнитных частиц Клин-Маг ДНК (ЗАО Евроген, Москва). Секвенирование образцов осуществляли при помощи наборов BigDye® Terminator v3.1 (Applied Biosystems, США) методом капиллярного электрофореза на аппарате Hitachi 3500 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США) с применением полимера POP-7 и анализировали с помощью программ SeqScape v.2.7, Sequence Scanner.

Исследование одобрено этическим комитетом НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФГБНУ «ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН».

Результаты

В 37 образцах найдено 11412 (в среднем 308 ± 30 вариантов на один образец) нуклеотидных замен в экзонах 205 проанализированных генов, из которых 5918 (160 ± 18 на один образец) – синонимичные замены, которые были исключены из дальнейшего анализа. Оставшиеся 5494 варианта (миссенс- и нонсенс-варианты, варианты со сдвигом рамки считывания, 3'- и 5'-варианты) в экзонах 205 генов прошли дальнейшую фильтрацию. Исключены варианты, часто встречающиеся в популяции (по данным gnomAD с частотой более 1 %), которые отмечены в ClinVar как доброкачественные. Оставшиеся 803 варианта оценены согласно критериям патогенности, указанным в руководстве по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) [20].

В образцах ДНК 37 мужчин, умерших ВСС в возрасте до 45 лет, при анализе результатов секвенирования 205 генов обнаружено 22 варианта (табл. 2) в дополнение к ранее идентифицированным при анализе 24 генов (13 вариантов нуклеотидной последовательности генов) [10], которые могут иметь отношение к развитию

Таблица 2

Table 2

Варианты, вероятно ассоциированные с БСС

Variants likely associated with SCD

Образец / Sample N	Возраст, лет / Age	Патолого-анатомический диагноз / Pathoanatomical diagnosis	Ген / Gene	Положение (GRCh38.p13) / Position (GRCh38.p13)	Экзон / Exon	ОНП, положение в кДНК, замена аминокислоты / SNP, cDNA and protein change	Генотип / Genotype	gnomAD, MAF / gnomAD, MAF	ClinVar / ClinVar	Патогенность варианта [20] / Pathogenicity of variant [20]
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
4	24	Острая коронарная недостаточность	<i>ABCC9</i>	chr12: 21910920 A>T	9	Новый, с.1070T>A, p.Leu357His	AT	н/д	н/д	PM2, PP2, PP3
6	29	Остановка сердца	<i>TTN</i>	chr2: 178590626 G>A	254	rs727504479, с.56176G>A, p.Arg18726Trp	GA	0,00006	CI	PM2, PP3
			<i>TTN</i>	chr2: 178621685 T>G	195	rs764583221, с.40216T>G, p.Thr13406Pro	TG	0,000004	н/д	PM2, PP3
			<i>FLNC</i>	chr7: 128849379 C>T	30	rs753945728, с.5000C>T, p.Thr1667Met	CT	0,00003	U	PM2, PP3
11	32	Острая коронарная смерть, атеросклероз аорты	<i>CACNA1C</i>	chr12: 2688702 G>A	46	rs199473660, с.6040G>A, p.Val2014Ile	GA	0,0003	CI	PS3, PP5
12	36	Острая коронарная смерть	<i>COL3A1</i>	chr2: 189006937 G>T	44	rs1559061954, с.3202G>T, p.Gly1068Cys	GT	н/д	LP	PM1, PM2, PM5, PP3
18	30	Острая коронарная смерть, атеросклероз аорты	<i>SCN10A</i>	chr3: 38722291 G>C	20	rs145568435, с.3474G>C, p.Ile1158Met	GC	0,00007	U	PM2, PP3
21	21	БСС	<i>TSFM</i>	chr12: 57796461 C>T	7	rs201754030, с.919C>T, p.Gln307Ter	CT	0,002	CI	PP5
			<i>MYH7</i>	chr14: 23427657 C>T	16	rs121913627, с.1816C>T, p. Val606Met	CT	0,000007	LP, P	PS3, PM2, PP3, PP5
22	40	Острая недостаточность кровообращения	<i>SCN2B</i>	chr11: 118168683 G>A	2	rs752526094, с.139G>A, p.Arg47Cys	GA	0,000008	н/д	PM2, PP3

Окончание табл. 2
Ending Table 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
23	37	Кардиомиопатия неуточненная, острая недостаточность кровообращения	<i>TTN</i>	chr2: 178539823 G>A	301	rs72648272, c.93319G>A, p.Arg31107Cys	GA	0,004	CI	PP3, PP5
25	35	Острая коронарная смерть, атеросклероз аорты	<i>DSP</i>	chr6: 7542003 G>A	1	rs376820301, c.78593G>A, p.Arg26198Gln	CT	0,0003	CI	PP3
26	32	Острая коронарная смерть, атеросклероз аорты	<i>CASQ2</i>	chr1: 115738260 T>G	4	rs765848850, c.496T>G, p.Lys166Gln	GA	0,002	CI	PP5
29	37	BCC	<i>CSRP3</i>	chr1: 19188286 A>G	3	rs104894205, c.131A>G, p.Leu44Pro	TG	0,000004	н/д	PM2, PP3
30	40	Острая коронарная смерть, атеросклероз аорты	<i>RYR2</i>	chr1: 237784338 C>G	4	Новый, c.494A>G, p.Ile165Thr	AG	н/д	н/д	PM2
34	33	Острая коронарная смерть, атеросклероз аорты	<i>TTN</i>	chr2: 178553619 C>T	283	rs72648237, c.84463C>T, p.Val28155Met	AG	0,00001	CI	PS3, PM2, PP3, PP5
35	37	Острая коронарная смерть, атеросклероз аорты	<i>ANKRD1</i>	chr10: 90915638 C>A	8	Новый, c.754C>A, p.Gly252Ter	CG	н/д	н/д	PM2, PP2, PP3
35	37	Острая коронарная смерть, атеросклероз аорты	<i>TTN</i>	chr2: 178672473 C>T	150	rs200181804, c.75340A>G, p.Phe25114Leu	CT	0,001189	CI	PP3
34	33	Острая коронарная смерть, атеросклероз аорты	<i>TGFB3</i>	chr14: 75971659 A>C	2	rs201453600, c.412T>G, p.Ser138Ala	AG	0,0001606	CI	PP3
35	37	Острая коронарная смерть, атеросклероз аорты	<i>ANKRD1</i>	chr10: 90915638 C>A	8	Новый, c.754C>A, p.Gly252Ter	AC	0,0001202	CI	-
35	37	Острая коронарная смерть, атеросклероз аорты	<i>TTN</i>	chr2: 178672473 C>T	150	rs202014478, c.33742G>A, p.Val11248Ile	CA	н/д	н/д	PM2
35	37	Острая коронарная смерть, атеросклероз аорты	<i>TTN</i>	chr2: 178672473 C>T	150	rs202014478, c.33742G>A, p.Val11248Ile	CT	0,003213	CI	-

Примечание. ОНП – однонуклеотидный полиморфизм; U – неопределенное значение; CI – конфликт интерпретаций; LP – вероятно патогенный; P – патогенный; MAF – частота минорного аллеля; PM – средний критерий патогенности; PP – вспомогательный критерий патогенности; PS – сильный критерий патогенности; н/д – нет данных.

Note. SNP – single nucleotide polymorphism; U – uncertain significance; CI – conflicting interpretations of pathogenicity; LP – likely pathogenic; P – pathogenic; MAF – minor allele frequency; PM – medium criterion of pathogenicity; PP – supporting criterion of pathogenicity; PS – strong criterion of pathogenicity; n/d – no data.

фенотипа ВСС. Девять из 35 вариантов нуклеотидной последовательности ранее не описаны. Один вариант идентифицирован в пяти образцах ДНК, 2 — в восьми образцах ДНК, 3 — в трех образцах ДНК, 4 — в одном образце. В 20 образцах ДНК не найдено вариантов, которые могли бы представлять интерес в отношении развития ВСС.

Обсуждение

В образце ДНК № 4 идентифицирован новый, ранее не описанный вариант в 9-м экзоне гена *ABCC9* (ATP binding cassette subfamily C member 9, 12p12.1) — p.Leu357His, c.1070T>A. Мутации в гене ассоциированы с ДКМП 10-го типа (наследуется аутосомно-доминантно). Участок белка, в котором происходит замена аминокислоты, является консервативным. При этом миссенс-мутации в гене *ABCC9* часто являются патогенными, а доброкачественные миссенс-изменения наблюдаются редко (gnomAD: missense z-score 4,97). По данным программ предсказания *in silico*, вариант расценен как патогенный (Polyphen2, PROVEAN, FATHMM). На данный момент его следует расценивать как вариант неопределенного значения, который, тем не менее, может иметь отношение к фенотипу пациента в случае получения дополнительных подтверждающих данных.

В образце ДНК № 6 найдены два однонуклеотидных варианта гена *TTN* (rs727504479 (p.Arg18726Trp), rs764583221 (p.Thr13406Pro)) и вариант rs753945728 (p.Thr1667Met, c.5000C>T) в 30-м экзоне гена *FLNC* (filamin C, 7q32.1). Мутации гена *FLNC* связаны с развитием ГКМП, дистальной миопатии, миофибриллярной миопатии [21]. Так, описана мутация, связанная с аритмией у двух сводных братьев (частое преждевременное сокращение желудочков), в семейной истории которых присутствует внезапная смерть молодых людей в трех поколениях [22]. Другой вариант нуклеотидной последовательности гена *FLNC*, приводящий к сдвигу рамки считывания, связан с остановкой сердца и ВСС на фоне ДКМП [23]. Однонуклеотидный вариант rs727504479 гена *TTN* по данным ClinVar является вариантом с неоднозначной интерпретацией, может быть причиной развития ДКМП [24]. По данным нескольких предиктивных инструментов, варианты rs727504479 (Polyphen2, MutationTaster, PROVEAN, SIFT), rs764583221 (Polyphen2, MutationTaster, PROVEAN, SIFT), rs753945728 (MutPred, PROVEAN, FATHMM) являются повреждающими. По совокупности сведений выявленные варианты нуклеотидной последовательности следует расценивать как ва-

рианты с неопределенной клинической значимостью.

Однонуклеотидный вариант rs199473660 (p.Val2014Ile) гена *CACNA1C* найден в образце ДНК № 11. Мутация приводит к замене валина на изолейцин в 2014-й позиции аминокислотной последовательности белка, что, вероятно, влияет на вторичную структуру белка [25]. Показано, что вариант нуклеотидной последовательности rs199473660 вызывает потерю функции кальциевого канала [26]. По данным программ предсказания *in silico*, вариант расценивается как повреждающий (MutationTaster), вероятно повреждающий (Polyphen2), доброкачественный (PROVEAN, FATHMM, SIFT). Мутация описана в двух случаях синдрома Бругада, семейном случае ФП [26, 27]. На данный момент данных для оценки варианта rs199473660 (p.Val2014Ile) гена *CACNA1C* в качестве патогенного недостаточно. В случае мужчины № 11 заслуживающим внимания является носительство не только rs199473660 (p.Val2014Ile) гена *CACNA1C*, но и двух полиморфизмов (rs58225473 (p.D601E) гена *CACNB2* и rs1805124 (p.H558R) гена *SCN5A* в гетерозиготном состоянии), ассоциированных с повышенным риском развития нарушений ритма сердца. Полиморфизмы были описаны при синдроме Бругада и носительстве идентифицированной мутации в rs199473660 (p.Val2014Ile) гена *CACNA1C* [26, 27]. По данным ClinVar полиморфизм rs58225473 гена *CACNB2* представляет собой доброкачественную замену при синдроме Бругада 4-го типа, связан с замедленной инактивацией кальциевого тока L-типа [28]. Полиморфизм rs1805124 гена *SCN5A* является патогенным для прогрессирующей блокады типа 1A, доброкачественным или вероятно доброкачественным для синдрома Бругада, синдрома слабости синусового узла, LQTS, фибрилляции желудочков (ClinVar). Частота редкого аллеля полиморфизма rs58225473 (p.D601E) гена *CACNB2* в популяции около 0,16, rs1805124 (p.H558R) гена *SCN5A* — около 0,23 (GnomAD).

В образце ДНК № 12 идентифицирован вариант rs1559061954 (p.Gly1068Cys) гена *COL3A1* (collagen type III alpha 1 chain, 2q32.2). По данным ClinVar вариант описан как вероятно патогенный в отношении развития синдрома сосудистого типа синдрома Элерса — Данло. Синдром наследуется по аутосомно-доминантному типу. По данным программ предсказания *in silico* вариант расценивается как патогенный (FATHMM, PROVEAN, Polyphen2). Вариант отсутствует в базе данных gnomAD. Замена глицина на цистеин находится в пределах повтора Gly-XY тройной спирали молекулы проколлагена типа III, где описано большинство идентифицированных

патогенных вариантов [29]. Другой миссенс-вариант в том же положении аминокислоты (p.Gly1068Val) зарегистрирован у пациента с сосудистым типом синдрома Элерса — Данло [30]. Таким образом, по совокупности признаков вариант rs1559061954 (p.Gly1068Cys) гена *COL3A1* может быть рассмотрен как вероятно патогенный в отношении синдрома Элерса — Данло. При синдроме Элерса — Данло у некоторых пациентов может развиваться выраженная гиперсимпатикотония, в том числе постуральная ортостатическая тахикардия, сопровождающаяся пресинкопальными состояниями и обмороками, а также нарушения сердечного ритма и проводимости вследствие аномалии структуры и функции проводящей системы сердца, гемодинамических и электролитных нарушений [31], что может стать субстратом для ВСС.

В образце ДНК № 18 найдены варианты нуклеотидной последовательности rs201572079 (p.Gly553Ser) гена *FLNC* [20] и вариант rs145568435 (p.Ile1158Met, c.3474C>G) в гене *SCN10A* в гетерозиготном состоянии. По данным программ предсказания *in silico*, вариант rs145568435 гена *SCN10A* является повреждающим (Polyphen2, PROVEAN, FATHMM, MutPred). Согласно ClinVar замена изолейцина на метионин в 1158-й позиции аминокислотной последовательности белка вряд ли повлияет на вторичную структуру белка, поскольку изолейцин и метионин обладают сходными свойствами. Следовательно, на основе имеющейся в настоящее время информации неясно, является этот вариант патогенным или доброкачественным.

В образце ДНК № 21 найден вариант rs201754030 (p.Gln307Ter) гена *TSMF* (рис. 1), связанный, по данным ClinVar, с развитием ДКМП [32]. Ранее сообщалось о варианте Q307X в гене *TSMF* с использованием альтернативной номенклатуры (Q286X) в компаунд-гетерозиготном состоянии (с мутацией p.C315Y)

у sibсов с митохондриальной кардиомиопатией с младенческим началом (ГКМП у одного sibса, ДКМП — у второго), прогрессирующей до синдрома Ли с юношеским началом, невропатии и зрительной атрофии. Носительство одной мутации Q307X в гене *TSMF* также ранее связывали с митохондриальной кардиомиопатией [33]. Предполагается, что этот вариант вызывает преждевременную остановку трансляции белка (образование стоп-кодона), что приведет к утрате последних 40 аминокислот белка [32]. По данным MutationTaster вариант rs201754030 является повреждающим. Ген *TSMF* (Ts translation elongation factor, mitochondrial, 12q14.1) кодирует фактор элонгации митохондриальной трансляции. Его мутации связаны с развитием синдрома комбинированного дефицита окислительного фосфорилирования-3 [33]. По данным аутопсии масса сердца умершего № 21 выходит за пределы нормальных значений (305 г по сравнению с нормой 270–285 г), размеры сердца также увеличены, толщина миокарда левого желудочка 1,6 см при норме до 1,5 см. Также в случае № 21 идентифицирован вариант rs121913627 (p.Val606Met, c.1816G>A) в гетерозиготном состоянии в гене *MYH7*. Вариант расценивается как патогенный по данным ClinVar: вариант связан с семейными и единичными случаями ГКМП, экспериментальные исследования показали, что вариант нарушает функционирование *MYH7 in vitro* и вызывает снижение экспрессии белка *MYH7* в биоптатах мышц людей с этим вариантом, в эксперименте на мышах вариант был связан с умеренной гипертрофией [34, 35]. По данным программ предсказания *in silico*, он расценивается как повреждающий (Polyphen2, MutPred, FATHMM, PROVEAN). Таким образом, вариант rs121913627 (p.Val606Met, c.1816G>A) гена *MYH7* может рассматриваться как вероятно патогенный в развитии фенотипа (кардиомиопатии), приводящего к ВСС (патогенность варианта в исследовании

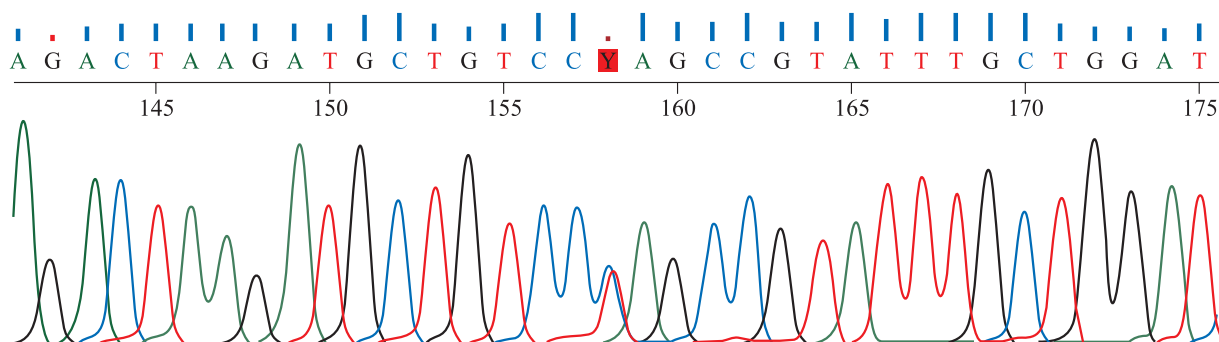


Рис. 1. Сиквенс образца № 21 (rs201754030, c.919C>T, ген *TSMF*)

Fig. 1. Sample sequence N 21 (rs201754030, c.919C>T, *TSMF* gene)

ях, синтез белка с измененной функцией белка, частота редкого аллеля в популяции меньше 0,5 %, патогенность варианта в программах предсказания *in silico*).

В образце ДНК № 22 идентифицирован вариант rs752526094 (p.R47C, c.139C>T) в гене *SCN2B* (sodium voltage-gated channel beta subunit 2, 11q23.3). Варианты в этом гене ассоциированы с развитием синдрома Бругада, внезапной младенческой смерти, ФП. По данным программ предсказания *in silico* вариант rs752526094 является повреждающим (Polyphen2, SIFT, FATHMM, PROVEAN); в ClinVar он не описан. На данный момент недостаточно данных для интерпретации варианта как патогенного, но и исключить его роль в развитии фенотипа пациента нельзя.

В образце ДНК № 23 идентифицированы два варианта нуклеотидной последовательности гена *TTN* (rs72648272, p.Arg31107Cys и rs376820301, p.Arg26198Gln), которые могут быть связаны с развитием ДКМП, миопатией с ранним началом и фатальной кардиомиопатией, но объективных доказательств согласно ClinVar этому нет [36]. По данным литературы, вариант rs72648272 описан в случае внезапной смерти на фоне фиброза у мужчины в возрасте 31 года [37]. По данным нескольких предиктивных инструментов, найденные варианты rs72648272 (Polyphen2, MutationTaster, PROVEAN, SIFT) и rs376820301 (MutationTaster, PROVEAN, SIFT) являются повреждающими. Таким образом, выявленные варианты нельзя оценить как имеющие определенную клиническую значимость, однако они могут иметь отношение к ВСС. В крови пробанда обнаружен этиловый спирт в концентрации 1,95 ‰, что могло выступать в качестве триггерного фактора развития аритмии на фоне существующей кардиомиопатии, приведшей к ВСС.

В образце ДНК № 25 найден вариант rs121912998 (p.Val30Met) гена *DSP* (рис. 2), который может быть связан с развитием АПЖК, ГКМП, что подтверждается некоторыми ис-

следованиями [38]. При проведении посмертного генетического скрининга лиц, умерших внезапной смертью в молодом возрасте, этот вариант найден у 15-летнего юноши [39]. Ген *DSP* (desmoplakin, 6p24.3) кодирует десмоплакин, белок, который прикрепляет промежуточные филаменты к десмосомным бляшкам, образуя обязательный компонент функциональных десмосом. Его мутации связаны, в частности, с развитием кардиомиопатий [40]. По данным предиктивных платформ, вариант является доброкачественным или вариантом с умеренным влиянием. На данный момент данных для того, чтобы оценить вариант rs121912998 гена *DSP* как патогенный или вероятно патогенный в отношении ВСС, недостаточно, известно только, что он может быть связан с развитием АПЖК, ГКМП, внезапной смерти.

В образце ДНК № 26 идентифицированы два варианта гена *CASQ2* (calsequestrin 2, 1p13.1). Калсеквестрин локализуется в саркоплазматическом ретикулуме в клетках сердечной и медленных скелетных мышц. Мутации в кодирующем его гене вызывают индуцированную стрессом полиморфную желудочковую тахикардию, также известную как КПЖТ 2-го типа – заболевание, характеризующееся двунаправленной желудочковой тахикардией, которая может привести к остановке сердца. Найденные у пациента № 26 варианты локализованы в 4-м экзоне гена, один из них новый (p.I165T, c.494T>C), второй вариант – rs765848850 (p.K166Q, c.496A>C). Вариант rs765848850 расценен по данным программ предсказания *in silico* как повреждающий (Polyphen2, MutPred, FATHMM), вариант I165T – как повреждающий (MutPred, FATHMM) и как вариант с умеренным влиянием (Polyphen2, PROVEAN). На данный момент недостаточно данных для того, чтобы расценить варианты как патогенные или доброкачественные в отношении фенотипа пациента, но исключить их влияние на его развитие также нельзя.

В образце ДНК № 29 найден вариант rs104894205 (p.L44P, c.131T>C) гена *CSRP3*

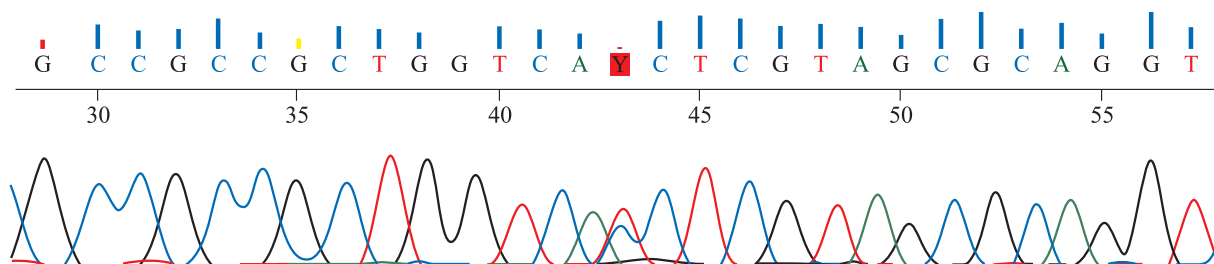
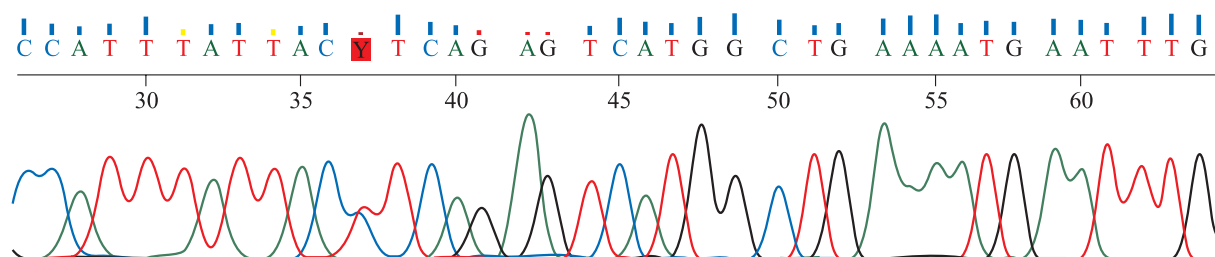
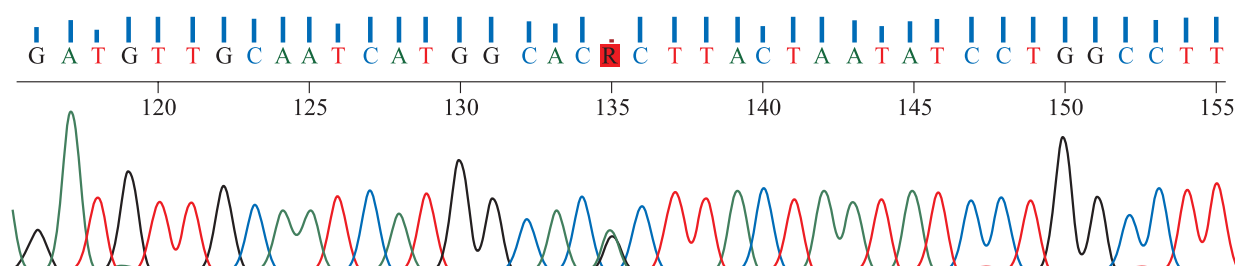


Рис. 2. Сиквенс образца № 25 (rs121912998, c.88G>A, ген *DSP*)

Fig. 2. Sample sequence N 25 (rs121912998, c.88G>A, *DSP* gene)

Рис. 3. Сиквенс образца № 30 (rs200181804, с.75340 T>C, ген *TTN*)Fig. 3. Sample sequence N 30 (rs200181804, с.75340 T>C, *TTN* gene)Рис. 4. Сиквенс образца № 30 (rs72648237, с.84463 G>A, ген *TTN*)Fig. 4. Sample sequence N 30 (rs72648237, с.84463 G>A, *TTN* gene)

(cysteine and glycine rich protein 3, 11p15.1) в гетерозиготном состоянии. Другие варианты гена *CSRP3* по данным литературы связаны с развитием семейных форм ДКМП и ГКМП. Найденный вариант rs104894205 расценен как повреждающий по данным программ предсказания *in silico* (Polyphen2, MutPred, FATHMM, PROVEAN). Известно, что он влияет на функцию белка и ассоциирован с развитием ГКМП и ВСС на фоне ГКМП [41, 42]. Кроме того, мужчина является гетерозиготным носителем ранее не описанного варианта p.S4209W, с.12626C>G гена *RYR2* (ryanodine receptor 2, 1q43). Варианты гена *RYR2* ассоциированы с развитием стресс-индуцированной полиморфной желудочковой тахикардии и аритмогенной дисплазии правого желудочка. Вариант S4209W по данным программ предсказания *in silico* (Polyphen2, MutPred, FATHMM, PROVEAN) расценен как повреждающий. Для гена *RYR2* миссенс-варианты чаще являются повреждающими (gnomAD: missense z-score 5,78). Таким образом, вариант гена *CSRP3* может быть расценен как вероятно патогенный, для варианта гена *RYR2* на данный момент недостаточно данных для оценки его роли в развитии фенотипа пациента. В крови проба обнаружен этиловый спирт в концентрации 2,21 ‰. Возможно, что сильное алкогольное опьянение послужило пусковым фактором для летальной аритмии, в том числе и генетически обусловленной вариантом гена *RYR2*.

В образце ДНК № 30 найдено два варианта гена *TTN* (rs72648237, p.Val28155Met и rs200181804, p.Phe25114Leu) (рис. 3, 4). Варианты rs72648237 и rs200181804 гена *TTN* могут быть связаны с развитием ДКМП, миопатии с ранним началом и фатальной кардиомиопатии [43, 44]. Согласно результатам анализа в программах предсказания *in silico* (Polyphen2, MutationTaster, SIFT), варианты rs72648237 и rs200181804 гена *TTN* являются повреждающими, по данным ClinVar — вариантами с конфликтом интерпретаций. Таким образом, данных для оценки выявленных в образце № 30 вариантов, как вероятно патогенных или патогенных, недостаточно, но это не опровергает возможность их участия в патогенезе ВСС.

В образце ДНК № 34 обнаружены варианты генов *KCND3* (rs35027371, p.Arg549His), *KCNH2* (rs143512106, p.Arg885Cys), *SNTA1* (rs770192754, p.Glu278Lys) [10] и *TGFB3* (rs201453600, p.Ser138Ala). Вариант rs201453600 гена *TGFB3* по данным ClinVar является вариантом с неопределенным значением, может быть связан с семейными случаями аневризмы аорты и ее диссекции [45], является повреждающим по данным Mutation Taster, вариантом умеренного влияния — по данным SIFT, FATHMM. Таким образом, в образце № 34 найдены 4 варианта в 4 генах: один из этих вариантов был ранее идентифицирован в случае пароксизмальной наджелудочковой тахикардии с ЭКГ-признаками

синдрома Бругада 1-го типа (rs35027371 гена *KCNQ3*) [46], другой вариант (rs143512106 гена *KCNH2*) – в случае LQTS [47], оставшиеся два варианта являются вариантами неясного значения (rs770192754 в гене-кандидате для LQTS, ВСС и внезапной младенческой смерти – *SNTA1* [48], и rs201453600 в гене, связанном с семейными случаями аневризмы аорты и ее диссекции – *TGFB3*) [49].

В образце ДНК № 35 найдены варианты rs61757671 (p.Glu2025Lys) гена *AKAP9* [10], rs202014478 (p.Val11248Ile) гена *TTN* и новый вариант p.G252X (c.754G>T) в 8-м экзоне гена *ANKRD1*. Вариант rs202014478 гена *TTN* – повреждающий по данным Mutation Taster, вариант умеренного влияния по данным FATHMM, SIFT – может быть связан с развитием миопатии с ранним началом и фатальной кардиомиопатии, но объективных доказательств согласно ClinVar этому нет [50]. Вариант гена *ANKRD1* (ankyrin repeat domain 1, 10q23.31) приводит к образованию стоп-кодона в 8 из 9 экзонов гена. Ген *ANKRD1* кодирует белок, который локализуется в ядре эндотелиальных клеток и индуцируется стимуляцией IL-1 и TNF- α , возможно, функционирует как фактор транскрипции. Варианты в гене связаны с развитием кардиомиопатии. Таким образом, на данный момент недостаточно данных для того, чтобы расценить найденные варианты как патогенные или вероятно патогенные в отношении развития ВСС.

Заключение

ВСС – сложный фенотип, в основе которого могут лежать мутации в более чем в 100 генах (по некоторым оценкам – около 200), что существенно повышает сложность интерпретации данных, полученных методами секвенирования следующего поколения. В 37 образцах ДНК умерших ВСС мужчин при анализе результатов секвенирования 205 генов обнаружено более 30 вариантов в 17 образцах (46 %), вероятно, имеющих отношение к фенотипу ВСС. Найденные мутации локализованы в генах, ассоциированных с фенотипами, приводящими к развитию ВСС (ГКМП, ДКМП, нарушения ритма сердца). Для некоторых пробандов выявлено носительство однонуклеотидных вариантов нескольких генов, которые могут быть связаны с фенотипом ВСС, что говорит о возможной олигогенности исследуемой нозологии. Таким образом, результаты исследования показывают, что молекулярная аутопсия методом экзомного секвенирования может рассматриваться как метод генетического анализа редких клинических фенотипов, к которым относится ВСС, позво-

ляющий идентифицировать патогенные варианты и варианты неопределенного значения, носительство которых также может иметь отношение к ВСС при будущем накоплении данных.

Необходимо продолжение исследований в области молекулярной аутопсии в России. Для повышения результативности поиска причинных мутаций важна работа с семьями умерших ВСС, сотрудничество опытных специалистов – судебно-медицинского эксперта, лабораторного генетика, биоинформатика и кардиолога.

Список литературы / References

1. Rueda M., Wagner J.L., Phillips T.C., Topol S.E., Muse E.D., Lucas J.R., Wagner G.N., Topol E.J., Torkamani A. Molecular autopsy for sudden death in the young: Is data aggregation the key? *Front. Cardiovasc. Med.*, 2017; 4: 72. doi: 10.3389/fcvm.2017.00072
2. Banner J., Basso C., Tolkien Z., Kholova I., Michaud K., Gallagher P.J. Autopsy examination in sudden cardiac death: a current perspective on behalf of the Association for European Cardiovascular Pathology. *Virchows Arch.*, 2021; 478 (4): 687–693. doi: 10.1007/s00428-020-02949-8
3. Basso C., Aguilera B., Banner J., Cohle S., d'Amati G., de Gouveia R.H., di Gioia C., Fabre A., Gallagher P.J., Leone O., Lucena J., Mitrofanova L., Molina P., Parsons S., Rizzo S., Sheppard M.N., Mier M.P.S., Kim Suvarna S., Thiene G., van der Wal A., Vink A., Michaud K.; Association for European Cardiovascular Pathology. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death: 2017 update from the Association for European Cardiovascular Pathology. *Virchows Arch.*, 2017; 471 (6): 691–705. doi: 10.1007/s00428-017-2221-0
4. Bagnall R.D., Singer E.S., Tfelt-Hansen J. Sudden cardiac death in the young. *Heart Lung Circ.*, 2020; 29 (4): 498–504. doi: 10.1016/j.hlc.2019.11.007
5. Revishvili A.Sh., Neminushhij N.M., Batalov R.E., Giljarov M.Ju., Golitsyn S.P., Davtjan K.V., Dumpis Ja.Ju., Didenko M.V., Zenin S.A., Ivanickij Je.A., Komoljatova V.N., Kravcova L.A., Krivolapov S.N., Kuzovlev A.N., Kupcov V.V., Lebedev D.S., Lebedeva V.K., Linchak R.M., Lomidze N.N., Makarov L.M., Mironov N.Ju., Medvedev M.M., Mihajlov E.N., Nedbajkin A.M., Nesterenko L.Ju., Romanov A.B., Rzaev F.G., Solohin Ju.A., Tatarskij R.B., Harlap M.S., Chapurnyh A.V., Shlevkov N.B., Shubik Ju.V., S.m. Jashin K.Je., Revishvili A.Sh., Bojcov S.A., Golitsyn S.P., Egorov D.F., Zakljaz'minskaja E.V., Kuznecov V.A., Lebedev D.S., Makarov L.M., Moroz V.V., Pokushalov E.A., Popov S.V., Shkol'nikova M.A., Shubik Ju.V., Jashin S.M. Russian clinical guidelines for the control of the risk of sudden cardiac arrest and sudden cardiac death, prevention and first aid. *J. Arrhythmol.*, 2017; 89: 2–104. (In Russ.) [Ревишвили А.Ш., Неминуший Н.М., Баталов Р.Е., Гиляров М.Ю., Голицын С.П., Давтян К.В., Думпис Я.Ю., Диденко М.В., Зенин С.А., Иваницкий Э.А., Комолятова В.Н., Кравцова Л.А., Криволапов С.Н., Кузовлев А.Н., Купцов В.В., Лебедев Д.С., Лебедева В.К., Линчак Р.М., Ло-

- мидзе Н.Н., Макаров Л.М., Миронов Н.Ю., Медведев М.М., Михайлов Е.Н., Недбайкин А.М., Нестеренко Л.Ю., Романов А.Б., Рзаев Ф.Г., Солохин Ю.А., Татарский Р.Б., Харлап М.С., Чапурных А.В., Шлевков Н.Б., Шубик Ю.В., С.М. Яшин К.Э., Ревшвили А.Ш., Бойцов С.А., Голицын С.П., Егоров Д.Ф., Заклязьминская Е.В., Кузнецов В.А., Лебедев Д.С., Макаров Л.М., Мороз В.В., Покушалов Е.А., Попов С.В., Школьников М.А., Шубик Ю.В., Яшин С.М. Всероссийские клинические рекомендации по контролю над риском внезапной остановки сердца и внезапной сердечной смерти, профилактике и оказанию первой помощи. *Вестн. аритмологии*, 2017; 89: 2–104.
6. Shanks G.W., Tester D.J., Ackerman J.P., Simpson M.A., Behr E.R., White S.M., Ackerman M.J. Importance of variant interpretation in whole-exome molecular autopsy: population-based case series. *Circulation*, 2018; 137 (25): 2705–2715. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031053
 7. Ripoll-Vera T., Pérez Luengo C., Borondo Alcázar J.C., García Ruiz A.B., Sánchez Del Valle N., Barceló Martín B., Poncela García J.L., Gutiérrez Buitrago G., Dasi Martínez C., Canós Villena J.C., Moyano Corvillo S., Esgueva Pallarés R., Sancho Sancho J.R., Guitart Pinedo G., Hernández Marín E., García García E., Vingut López A., Álvarez Rubio J., Govea Callizo N., Gómez Pérez Y., Melià Mesquida C., Heine D., Rosell Andreu J., Socías Crespi L. Sudden cardiac death in persons aged 50 years or younger: diagnostic yield of a regional molecular autopsy program using massive sequencing. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.)*, 2021; 74 (5): 402–413. doi: 10.1016/j.rec.2020.03.030
 8. Neubauer J., Lecca M.R., Russo G., Bartsch C., Medeiros-Domingo A., Berger W., Haas C. Exome analysis in 34 sudden unexplained death (SUD) victims mainly identified variants in channelopathy-associated genes. *Int. J. Legal. Med.*, 2018; 132 (4): 1057–1065. doi: 10.1007/s00414-018-1775-y
 9. Kjerrumgaard A., Jacobsen E.M., Hansen B.L., Tfelt-Hansen J., Winkel B.G., Christensen A.H., Bundgaard H. Diagnostic findings and follow-up outcomes in relatives to young non-autopsied sudden death victims. *Int. J. Cardiol.*, 2020; 318: 61–66. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.06.012
 10. Maksimov V.N., Ivanoshchuk D.E., Orlov P.S., Ivanova A.A., Malyutina S.K., Maksimova S.V., Rodina I.A., Khamovich O.V., Novoselov V.P., Voevoda M.I. Next generation sequencing in sudden cardiac death (pilot study). *Rus. J. Cardiol.*, 2020; 25 (10): 3880. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3880 (In Russ.) [Максимов В.Н., Иванощук Д.Е., Орлов П.С., Иванова А.А., Малутина С.К., Максимова С.В., Родина И.А., Хамович О.В., Новоселов В.П., Воевода М.И. Секвенирование нового поколения при внезапной сердечной смерти (пилотное исследование). *Рос. кардиол. журн.*, 2020; 25 (10): 3880. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3880]
 11. Wilde A.A.M., Semsarian C., Márquez M.F., Sepehri Shamloo A., Ackerman M.J., Ashley E.A., Sternick E.B., Barajas-Martinez H., Behr E.R., Bezzina C.R., Breckpot J., Charron P., Chockalingam P., Crotti L., Gollob M.H., Lubitz S., Makita N., Ohno S., Ortiz-Genga M., Sacilotto L., Schulze-Bahr E., Shimizu W., Sotoodehnia N., Tadros R., Ware J.S., Winlaw D.S., Kaufman E.S.; Document Reviewers, Aiba T., Bollmann A., Choi J.I., Dalal A., Darrieux F., Giudicessi J., Guerchicoff M., Hong K., Krahn A.D., MacIntyre C., Mackall J.A., Mont L., Napolitano C., Ochoa J.P., Peichl P., Pereira A.C., Schwartz P.J., Skinner J., Stellbrink C., Tfelt-Hansen J., Deneke T. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *Heart Rhythm*, 2022; 19 (7): e1–e60. doi: 10.1016/j.hrthm.2022.03.1225
 12. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., Chapman M.J., de Backer G.G., Delgado V., Ference B.A., Graham I.M., Halliday A., Landmesser U., Mihaylova B., Pedersen T.R., Riccardi G., Richter D.J., Sabatine M.S., Taskinen M., Tokgozoglu L., Wiklund O. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Rus. J. Cardiol.*, 2020; 25 (5): 3826. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3826 (In Russ.) [Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., Chapman M.J., de Backer G.G., Delgado V., Ference B.A., Graham I.M., Halliday A., Landmesser U., Mihaylova B., Pedersen T.R., Riccardi G., Richter D.J., Sabatine M.S., Taskinen M., Tokgozoglu L., Wiklund O. 2019 Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска. *Рос. кардиол. журн.*, 2020; 25 (5): 3826. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3826
 13. Shljahot E.V., Arutjunov G.P., Belenkov Ju.N., Ardashov A.V. Recommendations for determining the risk and prevention of sudden cardiac death. *The Russian Archives of Internal Medicine*, 2013; 4: 5–15. doi: 10.20514/2226-6704-2013-0-4-5-15 (In Russ.) [Шляхот Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Ардашев А.В. Национальные Рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти. *Архивъ внутренней медицины*, 2013; 4: 5–15. doi: 10.20514/2226-6704-2013-0-4-5-15]
 14. Hess P.L., Al-Khalidi H.R., Friedman D.J., Mulder H., Kucharska-Newton A., Rosamond W.R., Lopes R.D., Gersh B.J., Mark D.B., Curtis L.H., Post W.S., Prineas R.J., Sotoodehnia N., Al-Khatib S.M. The metabolic syndrome and risk of sudden cardiac death: the atherosclerosis risk in communities study. *J. Am. Heart. Assoc.*, 2017; 6 (8): e006103. doi: 10.1161/JAHA.117.006103
 15. Kirchhof P., Fabritz L. High-density lipoprotein shortens the ventricular action potential. A novel explanation for how statins prevent sudden arrhythmic death? *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2011; 58 (1): 45–47. doi: 10.1016/j.jacc.2010.12.048
 16. Olson K.A., Patel R.B., Ahmad F.S., Ning H., Bogle B.M., Goldberger J.J., Lloyd-Jones D.M. Sudden cardiac death risk distribution in the United States population (from NHANES, 2005 to 2012). *Am. J.*

- Cardiol.*, 2019; 123 (8): 1249–1254. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.01.020
17. Sadeghi M., Golshahi J., Talaei M., Sheikhabaei E., Ghodjani E., Mansouri M., Mansouri P., Sarrafzadegan N., Roohafza H. 15-Year lipid profile effects on cardiovascular events adjusted for cardiovascular risk factors: a cohort study from Middle-East. *Acta Cardiol.*, 2021; 76 (2): 194–199. doi: 10.1080/00015385.2020.1717096
18. Authors/Task Force members, Elliott P.M., Anastakis A., Borger M.A., Borggrefe M., Cecchi F., Charron P., Hagege A.A., Lafont A., Limongelli G., Mahrholdt H., McKenna W.J., Mogensen J., Nihoyannopoulos P., Nistri S., Pieper P.G., Pieske B., Rapezzi C., Rutten F.H., Tillmanns C., Watkins H. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.*, 2014; 35 (39): 2733–2779. doi: 10.1093/eurheartj/ehu284
19. Miller D.T., Lee K., Chung W.K., Gordon A.S., Herman G.E., Klein T.E., Stewart D.R., Amendola L.M., Adelman K., Bale S.J., Gollob M.H., Harrison S.M., Hersherberger R.E., McKelvey K., Richards C.S., Vlangos C.N., Watson M.S., Martin C.L.; ACMG Secondary Findings Working Group. ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet. Med.*, 2021; 23 (8): 1381–1390. doi: 10.1038/s41436-021-01172-3
20. Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prohorchuk E.B., Kononov F.A., Maslennikov A.B., Stepanov V.A., Afanasyev A.A., Zaklyazminskaya E.V., Rebrikov D.V., Savostianov K.V., Glotov A.S., Kostareva A.A., Pavlov A.E., Golubenko M.V., Polyakov A.V., Kutsev S.I. *Med. Genet.*, 2019; 18 (2): 3–23. doi: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23 (In Russ.) [Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., Коновалов Ф.А., Масленников А.Б., Степанов В.А., Афанасьев А.А., Заклязьминская Е.В., Ребриков Д.В., Савостьянов К.В., Глотов А.С., Костарева А.А., Павлов А.Е., Голубенко М.В., Поляков А.В., Куцев С.И. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). *Мед. генетика*, 2019; 18 (2): 3–23. doi: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23
21. FLNC filamin C [Homo sapiens (human)] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2318>
22. Mangum K.D., Ferns S.J. A novel familial truncating mutation in the filamin C gene associated with cardiac arrhythmias. *Eur. J. Med. Genet.*, 2019; 62 (4): 282–285. doi: 10.1016/j.ejmg.2018.08.006
23. Sveinbjornsson G., Olafsdottir E.F., Thorolfssdottir R.B., Davidsson O.B., Helgadottir A., Jonasdottir A., Jonasdottir A., Bjornsson E., Jensson B.O., Arnadottir G.A., Kristinsdottir H., Stephensen S.S., Oskarsson G., Gudbjartsson T., Sigurdsson E.L., Andersen K., Danielsen R., Arnar D.O., Jonsdottir I., Thorsteinsdottir U., Sulem P., Thorgeirsson G., Gudbjartsson D.F., Holm H., Stefansson K. Variants in NKX2-5 and FLNC cause dilated cardiomyopathy and sudden cardiac death. *Circ. Genom. Precis. Med.*, 2018; 11 (8): e002151. doi: 10.1161/CIRC-GEN.117.002151
24. rs727504479. База данных dbSNP. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs727504479?vertical_tab=true
25. rs199473660. База данных dbSNP. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs199473660?vertical_tab=true
26. Burashnikov E., Pfeiffer R., Barajas-Martinez H., Delpón E., Hu D., Desai M., Borggrefe M., Häissaguerre M., Kanter R., Pollevick G.D., Guerchicoff A., Laiño R., Marieb M., Nademanee K., Nam G.B., Robles R., Schimpf R., Stapleton D.D., Viskin S., Winters S., Wolpert C., Zimmern S., Veltmann C., Antzelevitch C. Mutations in the cardiac L-type calcium channel associated with inherited J-wave syndromes and sudden cardiac death. *Heart Rhythm*, 2010; 7 (12): 1872–1882. doi: 10.1016/j.hrthm.2010.08.026
27. Maltese P.E., Aldanova E., Kriuchkova N., Averianov A., Manara E., Paolacci S., Bruson A., Miotto R., Sartori M., Guerri G., Zuntini M., Marceddu G., Tezzele S., Tadtava K., Chernova A., Aksyutina N., Nikulina S., Nodari S., Bertelli M. Putative role of Brugada syndrome genes in familial atrial fibrillation. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2019; 23 (17): 7582–7598. doi: 10.26355/eurrev_201909_18880
28. Hu D., Barajas-Martinez H., Nesterenko V.V., Pfeiffer R., Guerchicoff A., Cordeiro J.M., Curtis A.B., Pollevick G.D., Wu Y., Burashnikov E., Antzelevitch C. Dual variation in SCN5A and CACNB2b underlies the development of cardiac conduction disease without Brugada syndrome. *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 2010; 33 (3): 274–285. doi: 10.1111/j.1540-8159.2009.02642.x
29. Frank M., Albuissou J., Ranque B., Golmard L., Mazzella J.M., Bal-Theoleyre L., Fauret A.L., Mirault T., Denarié N., Mousseaux E., Boutouyrie P., Fiessinger J.N., Emmerich J., Messas E., Jeunemaitre X. The type of variants at the COL3A1 gene associates with the phenotype and severity of vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2015; 23 (12): 1657–1664. doi: 10.1038/ejhg.2015.32
30. Pepin M.G., Schwarze U., Rice K.M., Liu M., Leisritz D., Byers P.H. Survival is affected by mutation type and molecular mechanism in vascular Ehlers-Danlos syndrome (EDS type IV). *Genet. Med.*, 2014; 16 (12): 881–888. doi: 10.1038/gim.2014.72
31. Hereditary disorders of connective tissue in cardiology. Diagnosis and treatment. *Rus. J. Cardiol.*, 2013; (1s1): 5–32. doi: 10.15829/1560-4071-2013-1s1-5-32 (In Russ.) [Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. *Рос. кардиол. журн.*, 2013; (1s1): 5–32. doi: 10.15829/1560-4071-2013-1s1-5-32]
32. rs201754030. База данных dbSNP. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs201754030?horizontal_tab=true
33. Ahola S., Isohanni P., Euro L., Brilhante V., Palotie A., Pihko H., Lönnqvist T., Lehtonen T., Laine J., Tyynismaa H., Suomalainen A. Mitochondrial EFTs defects in juvenile-onset Leigh disease, ataxia, neuropathy, and optic atrophy. *Neurology*, 2014; 83 (8): 743–751. doi: 10.1212/WNL.0000000000000716

34. Blankenburg R., Hackert K., Wurster S., Deenen R., Seidman J.G., Seidman C.E., Lohse M.J., Schmitt J.P. β -Myosin heavy chain variant Val606Met causes very mild hypertrophic cardiomyopathy in mice, but exacerbates HCM phenotypes in mice carrying other HCM mutations. *Circ. Res.*, 2014; 115 (2): 227–237. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.303178
35. Zheng D.D., Yang J.H., Tao Q., Geng M., Lin J., Yang X.J., Song J.P., Li H.X., Han L.H., Jiang W.P. Mutations in the beta-myosin heavy chain gene in southern Chinese families with hypertrophic cardiomyopathy. *J. Int. Med. Res.*, 2010; 38 (3): 810–820. doi: 10.1177/147323001003800308
36. rs72648272. База данных dbSNP. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs72648272?vertical_tab=true
37. Sanchez O., Campuzano O., Fernández-Falgueras A., Sarquella-Brugada G., Cesar S., Mademont I., Mates J., Pérez-Serra A., Coll M., Pico F., Iglesias A., Tirón C., Allegue C., Carro E., Gallego M.Á., Ferrer-Costa C., Hospital A., Bardalet N., Borondo J.C., Vingut A., Arbelo E., Brugada J., Castellà J., Medallo J., Brugada R. Natural and undetermined sudden death: value of post-mortem genetic investigation. *PLoS One*, 2016; 11 (12): e0167358. doi: 10.1371/journal.pone.0167358
38. AKAP9 A-kinase anchoring protein 9 [Homo sapiens (human)]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/10142>
39. Methner D.N., Scherer S.E., Welch K., Walkiewicz M., Eng C.M., Belmont J.W., Powell M.C., Korchina V., Doddapaneni H.V., Muzny D.M., Gibbs R.A., Wolf D.A., Sanchez L.A., Kahn R. Post-mortem genetic screening for the identification, verification, and reporting of genetic variants contributing to the sudden death of the young. *Genome Res.*, 2016; 26 (9): 1170–1177. doi: 10.1101/gr.195800.115
40. DSP desmoplakin [Homo sapiens (human)]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1832>
41. Geier C., Gehmlich K., Ehler E., Hassfeld S., Perrot A., Hayess K., Cardim N., Wenzel K., Erdmann B., Krackhardt F., Posch M.G., Osterziel K.J., Bublak A., Nägele H., Scheffold T., Dietz R., Chien K.R., Spuler S., Fürst D.O., Nürnberg P., Ozcelik C. Beyond the sarcomere: CSRP3 mutations cause hypertrophic cardiomyopathy. *Hum. Mol. Genet.*, 2008; 17 (18): 2753–2765. doi: 10.1093/hmg/ddn160
42. Lange S., Gehmlich K., Lun A.S., Blondelle J., Hooper C., Dalton N.D., Alvarez E.A., Zhang X., Bang M.L., Abassi Y.A., Dos Remedios C.G., Petteerson K.L., Chen J., Ehler E. MLP and CARP are linked to chronic PKC α signalling in dilated cardiomyopathy. *Nat. Commun.*, 2016; 7: 12120. doi: 10.1038/ncomms12120
43. rs72648237. База данных dbSNP. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs72648237?horizontal_tab=true
44. rs200181804. База данных dbSNP. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs200181804?horizontal_tab=true
45. rs201453600. База данных dbSNP. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs201453600?horizontal_tab=true
46. Hasdemir C., Juang J.J., Kose S., Kocabas U., Orman M.N., Payzin S., Sahin H., Celen C., Ozcan E.E., Chen C.J., Gunduz R., Turan O.E., Senol O., Burashnikov E., Antzelevitch C. Coexistence of atrioventricular accessory pathways and drug-induced type 1 Brugada pattern. *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 2018; 41 (9): 1078–1092. doi: 10.1111/pace.13414
47. SNTA1 syntrophin alpha 1 [Homo sapiens (human)]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6640>
48. rs143512106. База данных dbSNP. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs143512106?horizontal_tab=true#publications
49. rs201453600. База данных dbSNP. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs201453600?horizontal_tab=true
50. rs202014478. База данных dbSNP. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs202014478?horizontal_tab=true

Сведения об авторах:

Анастасия Андреевна Иванова, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-9460-6294, e-mail: ivanova_a_a@mail.ru

Динара Евгеньевна Иванощук, научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-0403-545X, e-mail: dinara2084@mail.ru

Павел Сергеевич Орлов, научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-9371-2178, e-mail: orlovpavel86@gmail.com

Ирина Александровна Родина, кандидат медицинских наук, врач-судебно-медицинский эксперт, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-2799-0756, e-mail: ziza76@bk.ru

Олеся Викторовна Хамович, канд. мед. наук, врач-судебно-медицинский эксперт, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-2960-193X, e-mail: hamovicholesya@mail.ru

Софья Константиновна Малютина, д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-6539-0466, e-mail: smalyutina@hotmail.com

Владимир Павлович Новоселов, д-р мед. наук, проф., начальник, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-6312-5543, e-mail: nokbsme@nso.ru

Владимир Николаевич Максимов, д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-7165-4496, 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, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-9460-6294, e-mail: ivanova_a_a@mail.ru

Dinara E. Ivanoshchuk, researcher at the laboratory of molecular genetic studies of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-0403-545X, e-mail: dinara2084@mail.ru

Pavel S. Orlov, researcher at the laboratory of molecular genetic studies of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-9371-2178, e-mail: orlovpavel86@gmail.com

Irina A. Rodina, candidate of medical sciences, doctor of forensic medicine, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-2799-0756, e-mail: ziza76@bk.ru

Olesya V. Khamovich, candidate of medical sciences, doctor of forensic medicine, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-2960-193X, e-mail: hamovicholesya@mail.ru

Sofya K. Malyutina, doctor of medical sciences, professor, head of the laboratory of etiopathogenesis and clinic of internal medicine, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-6539-0466, e-mail: smalyutina@hotmail.com

Vladimir P. Novoselov, doctor of medical sciences, professor, head, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-6312-5543, e-mail: nokbsme@nso.ru

Vladimir N. Maksimov, doctor of medical sciences, professor, head of the laboratory of molecular genetic studies of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-7165-4496, e-mail: medik11@mail.ru

Статья поступила 27.10.2022

После доработки 09.11.2022

Принята к печати 25.11.2022

Received 27.10.2022

Revision received 09.11.2022

Accepted 25.11.2022



DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-4-338-353

Поведенческие факторы риска у пациентов с инфарктом миокарда и различной профессиональной принадлежностью (исследование в пилотной группе)

Д.Ю. Седых, Т.С. Петрова, О.Н. Хрячкова, В.В. Кашталап

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»
650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6*

Аннотация

Цель исследования — проанализировать различия поведенческих факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) в зависимости от профессионального вида деятельности. **Материал и методы.** В пилотное исследование включены 94 пациента с ИМ, госпитализированные с мая 2021 г. по январь 2022 г. в Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша, постоянно проживающие на территории г. Кемерово или Кемеровского района. Всех больных для последующего анализа разделили на группы в зависимости от вида профессиональной деятельности на протяжении жизни, пациенты были исходно сопоставимы по полу и возрасту. Сбор информации осуществлялся на 3–5-е сутки пребывания в стационаре посредством анализа медицинской документации и анкетирования для выявления поведенческих факторов риска (курения и употребления алкоголя, характера питания, уровня физической активности (ФА), наличия стресса на работе и дома). Для оценки рациона питания использовалась адаптированная анкета Questionnaire Food Frequency, уровень ФА определяли с помощью International Questionnaire on Physical Activity, данные о статусе курения, употреблении алкоголя и наличии постоянных или периодических стрессов на работе и дома собраны путем активного расспроса пациентов. **Результаты.** У пациентов с ИМ, имеющих разный вид профессиональной деятельности на протяжении жизни, не выявлено различий по статусу активного и пассивного курения, факту употребления и злоупотребления алкоголем. Однако выявлены значимые различия в отношении предшествующих на протяжении 12 месяцев стрессов на работе ($p = 0,029$) и дома ($p = 0,011$). Так, на постоянный стресс на работе и дома ссылались квалифицированные работники сельского хозяйства и рыболовного промысла (50 %), тогда как на периодические стрессы на работе — пациенты, занятые в сфере обслуживания, торговые работники магазинов и рынков (50 %); указывали на эпизоды стресса дома представители законодательных органов власти, высокопоставленные должностные лица и менеджеры (50 %). Не выявлено различий в группах по уровням выполняемой рабочей, транспортной, рекреационной и общей ФА, наряду с этим уровень бытовых физических нагрузок за предшествующую ИМ неделю был разным ($p = 0,019$). Наименьший уровень домашней ФА за 7 дней наблюдался у техников и младших специалистов (100 %), а также в группе военнослужащих (100 %), тогда как наибольший получен у лиц, ведущих домашнее хозяйство (70 %). Анализ рациона питания в течение месяца до ИМ у пациентов с различным видом профессиональной деятельности не выявил отличий по частоте употребления свежих овощей и фруктов, сезонных овощей и фруктов, любых по жирности молочных продуктов и мяса, сложных углеводов, рыбы. Между тем обнаружены значимые различия по частоте приема в пищу приготовленных овощей ($p = 0,033$) и сладостей ($p = 0,028$). Наиболее часто до ИМ среди всех имеющихся у пациентов видов профессиональной деятельности употребляли приготовленные овощи лица, ведущие домашнее хозяйство (60 %), тогда как сладости — техники и младшие специалисты (80 %). **Заключение.** Установлено, что пациенты с ИМ в зависимости от профессионального вида деятельности значительно различались по следующим поведенческим факторам сердечно-сосудистого риска: предшествующим до острой коронарной катастрофы на протяжении 12 месяцев стрессам на работе и дома, уровням домашней ФА в течение недели, частоте употребления сладостей и приготовленных овощей в месячном рационе. Полученные данные свидетельствуют о необходимости учета фактора профессиональной принадлежности пациента с ИМ в рамках вторичной профилактики.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, профессиональная принадлежность, физическая активность, курение, алкоголь, стресс, питание.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку дизайна исследования, в сбор данных, их анализ и интерпретацию; в подготовку статьи и проверку ее значимого интеллектуального содержания; в окончательное одобрение варианта статьи перед подачей к опубликованию.

Финансирование. Работа выполнена в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири (0419-2022-0002)».

Автор для переписки: Седых Д.Ю., e-mail: md-sedih@mail.ru

Для цитирования: Седых Д.Ю., Петрова Т.С., Хрячкова О.Н., Кашталап В.В. Поведенческие факторы риска у пациентов с инфарктом миокарда и различной профессиональной принадлежностью (исследование в пилотной группе). *Атеросклероз*, 2022; 18 (4): 338–353. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-4-338-353

Behavioral risk factors in patients with myocardial infarction and different occupations (pilot study)

D.Yu. Sedykh, T.S. Petrova, O.N. Khryachkova, V.V. Kashtalap

*Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases
6, Sosnoviy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russia*

Abstract

Aim. To analyze the differences between the behavioral factors of cardiovascular risk in patients with myocardial infarction (MI) depending on the type of their professional occupation. **Material and methods.** The pilot study included 94 patients with MI permanently residing in Kemerovo city or the Kemerovo region, who were admitted from May, 2021 to January, 2022 to Kuzbass Clinical Cardiology Dispensary named after academician L.S. Barbarash. For a further analysis all the patients were divided into groups depending to the type of their lifelong professional occupation. The patients were initially comparable in gender and age. The data was collected on days 3–5 of hospital stay through analyzing the medical records and questionnaire survey to detect the behavioral risk factor (smoking and alcohol intake, diet, physical activity (PA) level, stress at work and at home). An adapted Questionnaire Food Frequency was used to assess the diet, PA level was identified using International Questionnaire on Physical Activity, data on smoking status, alcohol intake and the presence of constant or periodic stresses at work and at home were collected through active questioning of the patients. **Results.** The patients with MI with different types of lifelong professional activities revealed no differences in active or passive smoking status, the fact of alcohol consumption and abuse. However, the significant differences were detected regarding the previous 12-months stresses at work ($p = 0.029$) and at home ($p = 0.011$). Thus, the skilled workers in agriculture and commercial fishing (50 %) referred to constant stress at work and at home, while the patients employed in the service sector, commercial employees of shops and markets (50 %) referred to periodic stress at work. The representatives of legislation, high-ranking officials and managers (50 %) indicated the episodes of stress at home. No differences in the levels of working, transport, recreational and general PA were detected in the groups, alongside this, the level of domestic PA for the week preceding MI was different ($p = 0.019$). The lowest level of domestic PA within 7 days was observed in technicians and junior professionals (100 %), as well as in the group of military personnel (100 %), while the highest level was observed in patients who manage a household (70 %). Diet analysis during a month prior to MI in patients with different types of professional occupation didn't reveal the differences in the frequency of consumption of fresh vegetables and fruits, seasonal vegetables and fruits, dairy products and meat of any fat content, complex carbohydrates and fish. Meanwhile, significant differences in the frequency of cooked vegetables ($p = 0.033$) and sweets ($p = 0.028$) consumption were found out. Among all the types of patients' professional activities, the most often prior to MI, cooked vegetables were consumed by the patients managing a household (60 %), while the sweets were consumed by technicians and junior professionals (80 %). **Conclusions.** It was found out that the patients with MI depending on type of their professional activity had significant differences in the following behavioral factors of cardiovascular risk: stresses at work and at home within 12 months prior to acute coronary accident, the levels of domestic PA within a week, the frequency of sweets and cooked vegetables consumption in a monthly diet. The obtained data indicate the need to take into account the factor of professional belonging of a patient with MI within secondary prevention.

Keywords: myocardial infarction, occupation, physical activity, smoking, alcohol, stress, nutrition.

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

Contribution of the authors. All authors made significant contributions to study design, data collection, analysis, and interpretation; in article preparation and validation of meaningful intellectual content; to the final approval of the article version before submission for publication.

Funding. The work was carried out within the framework of the fundamental theme of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases "Development of innovative models for management of cardiovascular disease risk factors and comorbidities based on the study of fundamental, clinical, and epidemiological mechanisms and healthcare management techniques in the industrial region of Siberia (0419-2022-0002)".

Correspondence: Sedykh D.Yu., e-mail: md-sedih@mail.ru

Citation: Sedykh D.Yu., Petrova T.S., Khryachkova O.N., Kashtalap V.V. Behavioral risk factors in patients with myocardial infarction and different occupations (pilot study). *Atherosclerosis*, 2022; 18 (4): 338–353. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-4-338-353

Введение

Несмотря на предпринимаемые медико-социальные и организационные меры для снижения показателей болезней системы кровообращения, заболеваемость и смертность от острых форм ишемической болезни сердца, в частности от инфаркта миокарда (ИМ), продолжают занимать одну из лидирующих позиций в развитых странах мира [1]. Наблюдательные эпидемиологические исследования выявили связь развития кардиоваскулярных катастроф в популяции с социальными и поведенческими детерминантами здоровья населения, значительное место среди которых занимает профессиональная принадлежность человека [2, 3]. Высказываются гипотезы о прямом проатерогенном механизме воздействия на здоровье человека особенностей его профессиональной деятельности (хронический стресс, гиподинамия, нерациональное питание, работа в экстремальных условиях труда), возможно, что имеется и опосредованное влияние профессионального фактора на здоровье риска посредством декомпенсации артериальной гипертензии, дислипидемии за счет симпатической гиперактивации на фоне хронического профессионального стресса [4].

Анализ причинно-следственных связей профессионального фактора и показателей здоровья, как правило, проводится специалистами медицины труда, однако с позиций классической доказательной медицины такие исследования характеризуются невысокой ценностью из-за невозможности проведения заслепленных рандомизированных протоколов с контролируемыми параллельными группами, а также в силу наличия динамического «эффекта здорового рабочего» [5]. Акценты большинства имеющихся работ, посвященных профессиональной принадлежности пациентов, смещены в пользу поиска корреляции характера трудовой деятельности с отношением к отрасли экономики, связи с категорией труда или с разрядом работника,

со стажем работы или графиком, а также с величиной и длительностью экспозиции производственных вредностей [6]. Основываясь на том, что любая трудовая деятельность оказывает существенное влияние на валеологические характеристики работающего индивида, включая формирование образа жизни, настоящее исследование позволит получить информацию о возможных отличиях базовых поведенческих факторов риска у пациентов с развившимся ИМ, имеющих различный вид профессиональной принадлежности.

Цель исследования – проанализировать различия поведенческих факторов риска у пациентов с ИМ в зависимости от профессионального вида деятельности на протяжении жизни.

Материал и методы

Дизайн исследования разработан в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации и одобрен локальным этическим комитетом НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (протокол № 03/1 от 26 марта 2021 г.). Исследование неинвазивное, одноцентровое. Все включенные участники подписали информированное добровольное согласие установленной формы и соответствовали возрастному диапазону от 35 до 70 лет, постоянно проживали на территории г. Кемерово или Кемеровского района с удаленностью обособленного сельского поселения от города не менее 50 км и численностью не ниже 5000 человек, не планировали переезд из домохозяйства в течение 5 лет и имели диагноз ИМ при поступлении в стационар.

Всего в пилотную группу исследования вошли 94 пациента, госпитализированные в период с мая 2021 г. по январь 2022 г. в инфарктное отделение Кузбасского клинического кардиологического диспансера имени академика Л.С. Барбараша (табл. 1).

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов ($n = 94$)

Table 1

Clinical and anamnestic characteristics of patients ($n = 94$)

Характеристика / Characteristic	Значение / Value
Возраст, лет / Age, years	61 (52–66)
Мужской пол, n (%) / Male sex, n (%)	69 (73,4)
Европеоидный этнос, n (%) / Caucasoid ethnos, n (%)	90 (95,7)
Русская национальность, n (%) / Russian nationality, n (%)	85 (90,4)
Христианская религия, n (%) / Christian religion, n (%)	87 (92,6)
Жители города, n (%) / City dwellers, n (%)	54 (57,4)
Высшее образование, n (%) / Higher education, n (%)	21 (22,3)
Семейный статус, n (%) / Marital status, n (%)	74 (78,7)
Работающие, n (%) / Working, n (%)	45 (47,9)
Анамнез до ИМ / History before MI:	
стенокардия, n (%) / angina pectoris, n (%)	29 (30,9)
постинфарктный кардиосклероз, n (%) / postinfarction cardiosclerosis, n (%)	20 (21,3)
артериальная гипертензия, n (%) / arterial hypertension, n (%)	83 (88,3)
сахарный диабет, n (%) / diabetes mellitus, n (%)	23 (24,5)
ожирение, n (%) / obesity, n (%)	18 (19,1)
хроническая обструктивная болезнь легких, n (%) / chronic obstructive pulmonary disease, n (%)	4 (4,3)
хроническая болезнь почек, n (%) / chronic kidney disease, n (%)	24 (25,5)
дислипидемия, n (%) / dyslipidemia, n (%)	62 (66)
онкопатология, n (%) / oncopathology, n (%)	6 (6,4)
новая коронавирусная инфекция, n (%) / new coronavirus infection, n (%)	25 (26,6)
курение на момент анкетирования, n (%) / smoking at the time of the survey, n (%)	41 (43,6)
употребление алкоголя на момент анкетирования, n (%) / alcohol consumption at the time of the survey, n (%)	61 (64,9)
Характеристики ИМ / Characteristics of IM:	
Q-образующий тип, n (%) / Q-forming type, n (%)	60 (63,8)
класс по Killip II–IV, n (%) / class according to Killip II–IV, n (%)	11 (11,7)
передняя локализация, n (%) / anterior localization, n (%)	42 (44,7)
фракция выброса левого желудочка при поступлении, % / left ventricular ejection fraction upon admission, %	53 (44–61)
стентирование коронарных артерий, n (%) / stenting of coronary arteries, n (%)	78 (83)
полная одномоментная реваскуляризация миокарда, n (%) / complete simultaneous myocardial revascularization, n (%)	38 (40,4)
имплантация стента с лекарственным покрытием, n (%) / implantation of a drug-eluting stent, n (%)	66 (70,2)
коронарное шунтирование без выписки из стационара, n (%) / coronary artery bypass grafting without hospital discharge, n (%)	3 (3,2)
догоспитальная тромболитическая терапия, n (%) / prehospital thrombolytic therapy, n (%)	13 (13,8)
Терапия в госпитальный период ИМ / Therapy during the hospital period of MI:	
ацетилсалициловая кислота, n (%) / acetylsalicylic acid, n (%)	89 (94,7)
блокаторы P_2Y_{12} , n (%) / P_2Y_{12} blockers, n (%)	93 (98,9)
бета-блокаторы, n (%) / beta-blockers, n (%)	87 (92,6)
блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, n (%) / blockers of the renin-angiotensin-aldosterone system, n (%)	91 (96,8)
статины, n (%) / statins, n (%)	92 (97,9)
антагонисты альдостерона, n (%) / aldosterone antagonists, n (%)	69 (73,4)
антиаритмические препараты, n (%) / antiarrhythmic drugs, n (%)	10 (10,6)
диуретические препараты, n (%) / diuretic drugs, n (%)	50 (53,2)
блокаторы кальциевых каналов, n (%) / calcium channel blockers, n (%)	25 (26,6)

Примечание. Непрерывные переменные представлены в виде Me (LQ–UQ), где Me — медиана; LQ и UQ — соответственно нижний и верхний квартили.

Note. Continuous variables are presented as Me (LQ–UQ), where Me is the median; LQ and UQ are the lower and upper quartiles, respectively.

Для дальнейшего исследования все пациенты были разделены на группы в зависимости от вида профессиональной деятельности согласно данным из анкет регионального эпидемиологического исследования, ранее проведенного в Кузбассе [7], на протяжении жизни: 1) представители законодательных органов власти, высокопоставленные должностные лица и менеджеры ($n = 7$); 2) дипломированные специалисты ($n = 9$); 3) техники и младшие специалисты ($n = 5$); 4) служащие ($n = 7$); 5) работники, занятые в сфере обслуживания, торговые работники магазинов и рынков ($n = 14$); 6) квалифицированные работники сельского хозяйства и рыболовного промысла ($n = 2$); 7) ремесленники и представители других отраслей промышленности ($n = 12$); 8) операторы и монтажники установок и машинного оборудования ($n = 14$); 9) низкоквалифицированные работники ($n = 13$); 10) военнослужащие ($n = 1$); 11) лица, ведущие домашнее хозяйство ($n = 10$). Все группы были сопоставимы по полу ($p = 0,926$) и возрасту ($p = 0,572$).

Сбор информации исследования проводился посредством анализа медицинской документации и анкетирования пациентов для выявления поведенческих факторов риска (курения и употребления алкоголя, характера питания, уровня физической активности (ФА), наличия стресса на работе или дома). Информация о предшествующей за неделю до ИМ ФА на работе, связанной с транспортом, в свободное время и при пассивном времяпрепровождении получена с помощью опросника оценки ФА (International Questionnaire on Physical Activity) с расчетом уровня метаболического эквивалента (MET) [8]. ФА менее 600 MET была отнесена к низкому уровню, от 600 до 3000 MET — к умеренному, свыше 3000 MET — к высокому. Для оценки рациона питания пациентов за предшествующий ИМ месяц использовалась адаптированная анкета (Questionnaire Food Frequency) [9]. В процессе обработки данных продукты, имеющие схожие характеристики, были объединены в группы: свежие овощи и фрукты, сезонные овощи и фрукты, приготовленные овощи, сладости, нежирные и жирные молочные продукты, постное и недиетическое мясо, рыба, сложные углеводы, супы. Для количественного расчета частоты потребления той или иной группы продуктов присваивались баллы: никогда, реже одного раза в месяц — 1 балл; 1–3 раза в месяц — 2 балла; 1 раз в неделю — 3 балла; 2–4 раза в неделю — 4 балла; 5–6 раз в неделю — 5 баллов; 1 раз в день — 6 баллов; 2–3 раза в день — 7 баллов; 4–5 раз в день — 8 баллов; более 6 раз в день —

9 баллов. Затем вычислялась доля лиц, употребляющих данную группу продуктов в течение месяца редко, иногда или часто. Информация о статусе курения, употреблении алкоголя, а также постоянных или эпизодических стрессах на работе и дома в течение 12 месяцев до ИМ была репортирована пациентами при активном расспросе.

Качественные показатели представлены в абсолютных числах (n) и процентах (%). При сравнительном анализе групп по качественному признаку применены таблицы сопряженности с расчетом критерия χ^2 Пирсона. Поправка Йейтса и критерий Фишера использовали для расчетов в малых независимых группах (численностью от 10 и менее наблюдений). Достоверными в исследовании считались различия при $p < 0,050$.

Результаты

У пациентов с ИМ, имеющих разный вид профессиональной деятельности, не выявлено различий по статусу активного и пассивного курения (табл. 2). Наибольшее число лиц, бросивших курение до ИМ, отмечено в группе представителей законодательных органов власти, высокопоставленных должностных лиц и менеджеров; наибольшая доля продолжающих курение к моменту опроса наблюдалась в группах квалифицированных работников сельского хозяйства и рыболовного промысла, а также представителей вооруженных сил; превалирующее количество некурящих регистрировалось среди пациентов, ведущих домашнее хозяйство. Группы квалифицированных работников сельского хозяйства и рыболовного промысла наряду с представителями вооруженных сил также являлись пациентами, в наибольшей степени подверженными пассивному воздействию табачного дыма в течение года до ИМ.

В различных профессиональных группах пациентов с ИМ не получено различий в отношении факта употребления и злоупотребления алкоголем (табл. 3). Согласно результатам исследования, наибольшая доля пациентов с ИМ, отказавшихся от употребления алкоголя к моменту опроса, относилась к группе сельского хозяйства и рыболовного промысла, здесь же среди принимающих алкоголь было верифицировано наибольшее число злоупотреблявших лиц. Наибольшее количество никогда не употреблявших алкоголь пациентов составили представители группы лиц, ведущих домашнее хозяйство, а максимум продолжавших прием алкоголя к моменту анкетирования был зафиксирован в группе военнослужащих.

Таблица 2

Статус курения пациентов с ИМ в зависимости от вида профессиональной деятельности ($n = 94$)

Table 2

Smoking status of patients with MI depending on the type of professional activity ($n = 94$)

Группа пациентов / Patient group	Активное курение / Active smoking			p	Пассивное курение / Passive smoking	p
	бывший курильщик ex-smoker	курильщик / smoker	некурящий / non-smoker			
	n (%)	n (%)	n (%)		n (%)	
1	5 (71)	2 (29)	0 (0)	0,103	4 (57)	0,603
2	3 (33)	2 (22)	4 (44)		6 (67)	
3	3 (60)	2 (40)	0 (0)		3 (60)	
4	0 (0)	4 (57)	3 (43)		5 (83)	
5	5 (36)	5 (36)	4 (29)		12 (86)	
6	0 (0)	2 (100)	0 (0)		2 (100)	
7	3 (25)	7 (58)	2 (17)		10 (83)	
8	3 (21)	6 (43)	5 (36)		10 (71)	
9	6 (46)	7 (54)	0 (0)		9 (69)	
10	0 (0)	1 (100)	0 (0)		1 (100)	
11	2 (20)	3 (30)	5 (50)		4 (44)	

Таблица 3

Статус употребления алкоголя пациентов с ИМ в зависимости от вида профессиональной деятельности ($n = 94$)

Table 3

Alcohol consumption status of patients with MI depending on the type of professional activity ($n = 94$)

Группа пациентов / Patient group	Употребление алкоголя / Alcohol consumption			p	Злоупотребление алкоголем / Alcohol abuse	p
	ранее употреблял / previously drank alcohol	употребляю в настоящее время / currently drink alcohol	никогда не употреблял / never drank alcohol			
	n (%)	n (%)	n (%)		n (%)	
1	3 (43)	4 (57)	0 (0)	0,863	0 (0)	0,088
2	1 (11)	6 (67)	2 (22)		0 (0)	
3	1 (20)	3 (60)	1 (20)		0 (0)	
4	2 (29)	4 (57)	1 (14)		1 (14)	
5	3 (21)	9 (64)	2 (14)		0 (0)	
6	1 (50)	1 (50)	0 (0)		1 (50)	
7	3 (25)	7 (58)	2 (17)		2 (17)	
8	0 (0)	10 (71)	4 (29)		0 (0)	
9	2 (15)	10 (77)	1 (8)		4 (31)	
10	0 (0)	1 (100)	0 (0)		0 (0)	
11	1 (10)	6 (60)	3 (30)		1 (10)	

В ходе исследования у пациентов с ИМ и различной профессиональной принадлежностью получены статистически значимые различия в отношении предшествующих на протяжении 12 месяцев стрессов на работе и дома (табл. 4). Так, на постоянный стресс на работе и дома максимально ссылались квалифицированные работники сельского хозяйства и рыболовного промысла, тогда как на его периоды, на рабо-

те – пациенты, занятые в сфере обслуживания, торговые работники магазинов и рынков, а эпизоды дома – представители законодательных органов власти, высокопоставленные должностные лица и менеджеры.

Пациенты с ИМ, имеющие разные виды профессиональной деятельности, не отличались по уровням выполняемой рабочей, транспортной, рекреационной и общей ФА, существенно

Таблица 4

Наличие стресса в течение года до ИМ в зависимости от вида профессиональной деятельности пациентов ($n = 94$)

Table 4

The presence of stress during the year before MI, depending on the type of professional activity of patients ($n = 94$)

Группа пациентов / Patient group	Стресс / Stress			<i>p</i>
	нет /no	эпизодический / episodic	постоянный / permanent	
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	
На работе / at work				
1	4 (100)	0 (0)	0 (0)	0,029
2	5 (63)	3 (38)	0 (0)	
3	4 (80)	0 (0)	1 (20)	
4	7 (78)	1 (11)	1 (11)	
5	2 (50)	2 (50)	0 (0)	
6	1 (50)	0 (0)	1 (50)	
7	12 (100)	0 (0)	0 (0)	
8	14 (74)	5 (26)	0 (0)	
9	16 (80)	4 (20)	0 (0)	
10	1 (100)	0 (0)	0 (0)	
11	8 (80)	2 (20)	0 (0)	
Дома / at home				
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	0,011
1	2 (50)	2 (50)	0 (0)	
2	6 (75)	2 (25)	0 (0)	
3	4 (80)	1 (20)	0 (0)	
4	4 (44)	4 (44)	1 (11)	
5	3 (75)	1 (25)	0 (0)	
6	1 (50)	0 (0)	1 (50)	
7	11 (92)	1 (8)	0 (0)	
8	15 (79)	4 (21)	0 (0)	
9	18 (90)	2 (10)	0 (0)	
10	1 (100)	0 (0)	0 (0)	
11	9 (90)	1 (10)	0 (0)	

дифференцируясь в уровнях бытовых физических нагрузок за неделю (табл. 5). Так, наименьший уровень домашней ФА за 7 дней был получен среди техников и младших специалистов, а также военнослужащих, тогда как наиболее высокий показатель имели лица, ведущие домашнее хозяйство. Гиподинамия на работе в наибольшей степени характеризовала представителей законодательных органов власти, высокопоставленных должностных лиц и менеджеров; гиподинамия, связанная с использованием транспорта, чаще встречалась у техников и младших специалистов, квалифицированных работников сельского хозяйства и рыболовного промысла, работников вооруженных сил, гиподинамия свободного времени – среди квалифицированных работников сельского хозяйства и рыболовного промысла, военнослужащих. По общему уровню недельной ФА максимально

высокий уровень был зафиксирован среди лиц, ведущих домашнее хозяйство, тогда как минимальный – у квалифицированных работников сельского хозяйства и рыболовного промысла.

При анализе рациона питания в течение месяца до ИМ у пациентов с различным видом профессиональной деятельности не выявлено различий по частоте употребления свежих и сезонных овощей и фруктов, нежирных и жирных молочных продуктов, постного и недиетического мяса, сложных углеводов (табл. 6).

Обнаружена тенденция к различию в частоте питания рыбой, кроме того, получена значимая дифференциация частоты приема в пищу приготовленных овощей и сладостей. Наиболее часто до ИМ среди всех имеющих видов профессиональной деятельности у пациентов употребляли свежие овощи операторы и монтажники установок и машинного оборудования;

Таблица 5

ФА пациентов с ИМ в зависимости от вида профессиональной деятельности ($n = 94$)

Table 5

Physical activity (PA) of patients with MI depending on the type of professional activity ($n = 94$)

Группа пациентов / Patient group	Уровень рабочей ФА / Working PA level			p
	низкий / low	умеренный / moderate	высокий / high	
	n (%)	n (%)	n (%)	
1	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0,101
2	1 (17)	5 (83)	0 (0)	
3	1 (50)	0 (0)	1 (50)	
4	3 (50)	3 (50)	0 (0)	
5	1 (33)	0 (0)	2 (67)	
6	1 (50)	0 (0)	1 (50)	
7	0 (0)	1 (25)	3 (75)	
8	1 (10)	2 (20)	7 (70)	
9	2 (22)	2 (22)	5 (56)	
10	0 (0)	1 (100)	0 (0)	
11	0 (0)	0 (0)	1 (100)	
Группа пациентов / Patient group	Уровень транспортной ФА / Transport PA level			p
	низкий / low	умеренный / moderate	высокий / high	
	n (%)	n (%)	n (%)	
1	5 (71)	1 (14)	1 (14)	0,122
2	6 (67)	2 (22)	1 (11)	
3	5 (100)	0 (0)	0 (0)	
4	3 (43)	4 (57)	0 (0)	
5	8 (57)	5 (36)	1 (7)	
6	2 (100)	0 (0)	0 (0)	
7	8 (67)	3 (25)	1 (8)	
8	12 (86)	2 (14)	0 (0)	
9	10 (77)	2 (15)	1 (8)	
10	1 (100)	0 (0)	0 (0)	
11	1 (10)	6 (60)	3 (30)	
Группа пациентов / Patient group	Уровень домашней ФА / Home PA level			p
	низкий / low	умеренный / moderate	высокий / high	
	n (%)	n (%)	n (%)	
1	3 (43)	3 (43)	1 (14)	0,019
2	5 (56)	2 (22)	2 (22)	
3	5 (100)	0 (0)	0 (0)	
4	3 (43)	4 (57)	0 (0)	
5	7 (50)	3 (21)	4 (29)	
6	1 (50)	1 (50)	0 (0)	
7	8 (67)	1 (8)	3 (25)	
8	7 (50)	5 (36)	2 (14)	
9	11 (85)	0 (0)	2 (15)	
10	1 (100)	0 (0)	0 (0)	
11	2 (20)	1 (10)	7 (70)	

Окончание табл. 5
Ending Table 5

Группа пациентов / Patient group	Уровень рекреационной ФА / Recreational FA level			p
	низкий / low	умеренный / moderate	высокий / high	
	n (%)	n (%)	n (%)	
1	4 (57)	2 (29)	1 (14)	0,470
2	4 (44)	4 (44)	1 (11)	
3	2 (40)	3 (60)	0 (0)	
4	3 (43)	4 (57)	0 (0)	
5	6 (43)	8 (57)	0 (0)	
6	2 (100)	0 (0)	0 (0)	
7	8 (67)	4 (33)	0 (0)	
8	9 (64)	5 (36)	0 (0)	
9	11 (85)	2 (15)	0 (0)	
10	1 (100)	0 (0)	0 (0)	
11	6 (60)	4 (40)	0 (0)	
Группа пациентов / Patient group	Общий уровень ФА / General FA level			p
	низкий / low	умеренный / moderate	высокий / high	
	n (%)	n (%)	n (%)	
1	0 (0)	4 (57)	3 (43)	0,292
2	1 (11)	3 (33)	5 (56)	
3	1 (20)	3 (60)	1 (20)	
4	0 (0)	5 (71)	2 (29)	
5	1 (7)	5 (36)	8 (57)	
6	1 (50)	0 (0)	1 (50)	
7	3 (25)	3 (25)	6 (50)	
8	3 (21)	4 (29)	7 (50)	
9	5 (38)	2 (15)	6 (46)	
10	0 (0)	1 (100)	0 (0)	
11	0 (0)	3 (30)	7 (70)	

Таблица 6

Питание пациентов с ИМ в зависимости от вида профессиональной деятельности (n = 94)

Table 6

Nutrition of patients with MI depending on the type of professional activity (n = 94)

Группа пациентов / Patient group	Частота приема в пищу / Frequency	Овощи / Vegetables			Фрукты / Fruits	
		свежие / fresh	сезонные / seasonal	приготовленные / cooked	свежие / fresh	сезонные / seasonal
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
1	2	3	4	5	6	7
1	редко /rarely	1 (25)	3 (75)	0 (0)	1 (25)	1 (25)
	иногда /sometimes	3 (75)	1 (25)	4 (100)	1 (25)	3 (75)
	часто /often	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (50)	0 (0)
2	редко /rarely	3 (38)	2 (25)	4 (50)	1 (13)	3 (38)
	иногда /sometimes	2 (25)	3 (38)	3 (38)	6 (75)	3 (38)
	часто /often	3 (38)	3 (38)	1 (13)	1 (13)	2 (25)
3	редко /rarely	1 (20)	0 (0)	2 (40)	2 (40)	2 (40)
	иногда /sometimes	2 (40)	4 (80)	1 (20)	1 (20)	2 (40)
	часто /often	2 (40)	1 (20)	2 (40)	2 (40)	1 (20)

Продолжение табл. 6
Continuation Table 6

1	2	3	4	5	6	7
4	редко /rarely иногда /sometimes часто /often	2 (22) 6 (67) 1 (11)	3 (33) 5 (56) 1 (11)	2 (22) 5 (56) 2 (22)	5 (56) 2 (22) 2 (22)	2 (22) 5 (56) 2 (22)
5	редко /rarely иногда /sometimes часто /often	0 (0) 4 (100) 0 (0)	1 (25) 3 (75) 0 (0)	0 (0) 4 (100) 0 (0)	3 (75) 1 (25) 0 (0)	1 (25) 3 (75) 0 (0)
6	редко /rarely иногда /sometimes часто /often	0 (0) 2 (100) 0 (0)	0 (0) 1 (50) 1 (50)	1 (50) 0 (0) 1 (50)	1 (50) 0 (0) 1 (50)	0 (0) 1 (50) 1 (50)
7	редко /rarely иногда /sometimes часто /often	4 (33) 5 (42) 3 (25)	2 (17) 6 (50) 4 (33)	2 (17) 7 (58) 3 (25)	0 (0) 10 (83) 2 (17)	1 (8) 9 (75) 2 (17)
8	редко /rarely иногда /sometimes часто /often	3 (16) 8 (42) 8 (42)	5 (26) 6 (32) 8 (42)	3 (16) 10 (53) 6 (32)	3 (16) 9 (47) 7 (37)	3 (16) 9 (47) 7 (37)
9	редко /rarely иногда /sometimes часто /often	9 (45) 8 (40) 3 (15)	7 (35) 9 (45) 4 (20)	11 (55) 5 (25) 4 (20)	7 (35) 10 (50) 3 (15)	5 (25) 10 (50) 5 (25)
10	редко /rarely иногда /sometimes часто /often	0 (0) 1 (100) 0 (0)	0 (0) 0 (0) 1 (100)	1 (100) 0 (0) 0 (0)	0 (0) 1 (100) 0 (0)	0 (0) 0 (0) 1 (100)
11	редко /rarely иногда /sometimes часто /often	2 (20) 4 (40) 4 (40)	4 (40) 5 (50) 1 (10)	1 (10) 3 (30) 6 (60)	2 (20) 3 (30) 5 (50)	6 (60) 1 (10) 3 (30)
<i>p</i>		0,393	0,439	0,033	0,066	0,377
Группа пациентов / Patient group	Частота приема в пищу / Frequency	Рыба / Fish	Супы / Soups	Сладости / Sweets	Сложные углеводы / Complex carbohydrates	
		<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	
1	2	3	4	5	6	
1	редко /rarely иногда /sometimes часто /often	2 (50) 2 (50) 0 (0)	1 (25) 2 (50) 1 (25)	2 (50) 1 (25) 1 (25)	2 (50) 1 (25) 1 (25)	
2	редко /rarely иногда /sometimes часто /often	4 (50) 3 (38) 1 (13)	4 (50) 3 (38) 1 (13)	4 (50) 4 (50) 0 (0)	4 (50) 3 (38) 1 (13)	
3	редко /rarely иногда /sometimes часто /often	0 (0) 2 (40) 3 (60)	1 (20) 2 (40) 2 (40)	1 (20) 0 (0) 4 (80)	1 (20) 3 (60) 1 (20)	
4	редко /rarely иногда /sometimes часто /often	3 (33) 1 (11) 5 (56)	3 (33) 5 (56) 1 (11)	2 (22) 5 (56) 2 (22)	2 (22) 4 (44) 3 (33)	
5	редко /rarely иногда /sometimes часто /often	4 (100) 0 (0) 0 (0)	0 (0) 4 (100) 0 (0)	3 (75) 1 (25) 0 (0)	1 (25) 3 (75) 0 (0)	
6	редко /rarely иногда /sometimes часто /often	1 (50) 1 (50) 0 (0)	0 (0) 2 (100) 0 (0)	1 (50) 1 (50) 0 (0)	1 (50) 1 (50) 0 (0)	
7	редко /rarely иногда /sometimes часто /often	4 (33) 5 (42) 3 (25)	4 (33) 6 (50) 2 (17)	6 (50) 4 (33) 2 (17)	4 (33) 3 (25) 5 (42)	
8	редко /rarely иногда /sometimes часто /often	7 (37) 3 (16) 9 (47)	5 (26) 12 (63) 2 (11)	5 (26) 5 (26) 9 (47)	5 (26) 6 (32) 8 (42)	

Окончание табл. 6
Ending Table 6

1	2	3	4	5	6
9	редко /rarely иногда /sometimes часто /often	10 (50) 7 (35) 3 (15)	6 (30) 10 (50) 4 (20)	4 (20) 14 (70) 2 (10)	6 (30) 10 (50) 4 (20)
10	редко /rarely иногда /sometimes часто /often	1 (100) 0 (0) 0 (0)	0 (0) 1 (100) 0 (0)	0 (0) 1 (100) 0 (0)	0 (0) 1 (100) 0 (0)
11	редко /rarely иногда /sometimes часто /often	1 (10) 2 (20) 7 (70)	2 (20) 4 (40) 4 (40)	1 (10) 5 (50) 4 (40)	2 (20) 6 (60) 2 (20)
<i>p</i>		0,054	0,806	0,028	0,846
Группа пациентов / Patient group	Частота приема в пищу / Frequency	Молочные продукты / Dairy		Мясо и птица / Meat and poultry	
		нежирные / dietary	жирные / fatty	постное / dietary	жирное / fatty
		<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)
1	редко /rarely иногда /sometimes часто /often	1 (25) 1 (25) 2 (50)	4 (100) 0 (0) 0 (0)	2 (50) 2 (50) 0 (0)	0 (0) 4 (100) 0 (0)
2	редко /rarely иногда /sometimes часто /often	3 (38) 3 (38) 2 (25)	2 (25) 3 (38) 3 (38)	3 (38) 5 (63) 0 (0)	4 (50) 3 (38) 1 (13)
3	редко /rarely иногда /sometimes часто /often	1 (20) 2 (40) 2 (40)	0 (0) 2 (40) 3 (60)	2 (40) 1 (20) 2 (40)	2 (40) 1 (20) 2 (40)
4	редко /rarely иногда /sometimes часто /often	2 (22) 4 (44) 3 (33)	3 (33) 4 (44) 2 (22)	2 (22) 4 (44) 3 (33)	1 (11) 3 (33) 5 (56)
5	редко /rarely иногда /sometimes часто /often	1 (25) 3 (75) 0 (0)	2 (50) 2 (50) 0 (0)	0 (0) 4 (100) 0 (0)	3 (75) 1 (25) 0 (0)
6	редко /rarely иногда /sometimes часто /often	0 (0) 2 (100) 0 (0)	0 (0) 2 (100) 0 (0)	0 (0) 1 (50) 1 (50)	0 (0) 0 (0) 2 (100)
7	редко /rarely иногда /sometimes часто /often	4 (33) 3 (25) 5 (42)	2 (17) 4 (33) 6 (50)	3 (25) 7 (58) 2 (17)	4 (33) 7 (58) 1 (8)
8	редко /rarely иногда /sometimes часто /often	7 (37) 5 (26) 7 (37)	4 (21) 11 (58) 4 (21)	6 (32) 9 (47) 4 (21)	4 (21) 9 (47) 6 (32)
9	редко /rarely иногда /sometimes часто /often	6 (30) 11 (55) 3 (15)	6 (30) 9 (45) 5 (25)	7 (35) 8 (40) 5 (25)	7 (35) 8 (40) 5 (25)
10	редко /rarely иногда /sometimes часто /often	0 (0) 1 (100) 0 (0)	1 (100) 0 (0) 0 (0)	1 (100) 0 (0) 0 (0)	0 (0) 1 (100) 0 (0)
11	редко /rarely иногда /sometimes часто /often	1 (10) 4 (40) 5 (50)	3 (30) 3 (30) 4 (40)	2 (20) 1 (10) 7 (70)	2 (20) 3 (30) 5 (50)
<i>p</i>		0,705	0,162	0,147	0,102

свежие фрукты — в равных долях представители законодательных органов власти, высокопоставленные должностные лица и менеджеры, квалифицированные работники сельского хозяйства и рыболовного промысла, а также пациенты, ведущие домашнее хозяйство; сезонные овощи и фрукты — представители вооруженных сил; недиетическое мясо — квалифицированные работники сельского хозяйства и рыболовного промысла; постное мясо — пациенты, ведущие домашнее хозяйство; нежирные молочные продукты — представители законодательных органов власти, высокопоставленные должностные лица и менеджеры, наряду с лицами, ведущими домашнее хозяйство; жирные молочные продукты — техники и младшие специалисты; рыбу — пациенты, ведущие домашнее хозяйство; суп — техники и младшие специалисты, а также лица, ведущие домашнее хозяйство; сложные углеводы — ремесленники и представители других отраслей промышленности наряду с операторами и монтажниками установок и машинного оборудования. В месячном рационе до ИМ приготовленные овощи достоверно чаще встречались у ведущих домашнее хозяйство, сладости — у техников и младших специалистов.

Обсуждение

На сегодняшний день 90 % популяционного атрибутивного риска ИМ определяется факторами, представленными в исследовании INTERHEART: артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, курение, недостаточное употребление фруктов и овощей, избыточная масса тела, избыточное потребление алкоголя, гиподинамия, стресс, сахарный диабет [10]. Однако все больше данных свидетельствует о том, что профессиональная принадлежность относится к значимым нетрадиционным факторам, дифференцирующим риски возникновения и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии у трудящегося населения [11]. В настоящее время в научно-медицинском сообществе активно компилируется информация о так называемых «рисковых» профессиях, в том числе и в аспекте гендерной взаимосвязи [12–15].

Согласно эпидемиологическим данным, высокая частота болезней системы кровообращения в профессиональных популяциях объяснима распространенностью факторов риска, значительное место среди которых занимают поведенческие (курение, употребление и злоупотребление алкоголем, нерациональное питание, стрессы, гиподинамия), что подтверждается в нашем исследовании на примере пациентов с ИМ, занимающихся различными видами

профессиональной деятельности в течение жизни. Полученные нами результаты согласуются с работой К.А. Киреева с соавторами, где у 200 пациентов с перенесенным ИМ в возрасте 32–65 лет помимо клинической коморбидности выявлены хронический стресс (72 % случаев), курение (49 %), гиподинамия (20,5 %), нерациональное питание (16,5 %) [16]. В бразильском исследовании рабочих промышленных предприятий также указано на наличие в рисковом кластере факта употребления алкоголя [17]. Немаловажное место занимают нарушения сна и смещение циркадного ритма (у посменных или вахтовых рабочих) как детерминирующие нездоровое поведение и сердечно-сосудистый прогноз факторы, однако в настоящей работе они не оценивались, что является ограничением в интерпретации данных [18].

В нашем исследовании у пациентов с развившимся ИМ, имеющих разный вид профессиональной деятельности на протяжении жизни, не выявлено различий по статусу предшествовавшего болезни активного и пассивного курения, факту употребления и злоупотребления алкоголем. С.А. Максимов и соавторы, напротив, на примере анализа анкет 5489 работников предприятий Кемеровской области, относящихся к различным профессиональным группам, обнаружили значимые различия в частоте курильщиков среди преподавателей общеобразовательных школ ($p = 0,0014$), подземных электрослесарей ($p = 0,00029$), машинистов металлургической техники ($p = 0,049$), машинистов горных установок ($p = 0,018$) [19]. В другом исследовании у морских офицеров и пожарных выявлены более низкие доли курящих лиц (соответственно 20,8 и 16,1 %) по сравнению с полученными нами среди оцениваемых профессиональных принадлежностей пациентов с ИМ (от 22 до 100 %) [20, 21]. Подобные различия наблюдаются и в отношении доли лиц различных профессиональных групп, употребляющих алкоголь к моменту развития ИМ, в сравнении с результатами перекрестного исследования медицинских работников [22].

Следует отметить, что в ходе настоящей работы получены значимые отличия в отношении предшествующих на протяжении 12 месяцев до ИМ стрессов на работе ($p = 0,029$) и дома ($p = 0,011$). На постоянный стресс на работе и дома ссылались квалифицированные работники сельского хозяйства и рыболовного промысла, на периоды стресса в работе — пациенты, занятые в сфере обслуживания, торговые работники магазинов и рынков, на эпизоды стресса дома чаще указывали представители законодательных органов власти, высокопоставленные должност-

ные лица и менеджеры. Высокая частота стрессов, ассоциированных с болезнями системы кровообращения, у государственных служащих также подтверждается данными оценки труда в Корее (относительный риск 1,40, 95%-й доверительный интервал 1,26–1,56) [23]. Лонгитюдные исследования указывают на весомый вклад процесса хронизации стресса в соматическое (развитие артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, сахарный диабет, ожирения, атеросклероза) и психологическое здоровье [24, 25]. Авторами настоящей работы не найдены литературные данные о связях стресса, возникшего дома, у представителей различных профессий с рисками ИМ.

В настоящей работе не выявлялось дифференциации по уровням выполняемой рабочей, транспортной, рекреационной и общей ФА, наряду с этим различалась бытовая физическая нагрузка за предшествующую ИМ неделю ($p = 0,019$). Наименьшим был уровень домашней ФА за 7 дней среди техников и младших специалистов, а также в группе военнослужащих. В большинстве групп недельная ФА до ИМ была низкой. На примере исследований с пожарными и с медицинскими работниками наибольшее число осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы также отмечалось в случаях минимального уровня ФА [26, 27].

Анализ рациона питания за месяц до ИМ у пациентов с различными видами профессиональной деятельности не выявил различий по частоте употребления свежих овощей и фруктов, сезонных овощей и фруктов, любых по жирности молочных продуктов и мяса, сложных углеводов, рыбы. Между тем показана разница в частоте приема в пищу приготовленных овощей ($p = 0,033$) и сладостей ($p = 0,028$). Наиболее часто до ИМ приготовленные овощи употребляли лица, ведущие домашнее хозяйство, тогда как сладости — техники и младшие специалисты. В научно-медицинских публикациях исследования связей кардиометаболического риска с моделями питания у рабочих разных профессий показали противоречивые результаты [28]. Очевидно, что более частое употребление углеводов и трансизомерных жиров, недостаточное количество в рационе белка, фруктов и овощей, энергетически богатый калораж, большое число перекусов чаще отмечались среди работников тех профессий, что трудились по сменному графику [29–31].

В рамках управления поведенческими детерминантами ИМ у трудящихся различных профессий перспективными выступают оздоровительные программы по раннему скринингу и коррекции модифицируемых кардиоваску-

лярных рисков (курсы по здоровому питанию, управлению стрессом, отказом от курения и алкоголя, корпоративные спортивные мероприятия) [32–34]. Подобные инициативы, вероятно, должны поддерживаться государством, активно координироваться медицинскими работниками и носить не только первичную, но вторичную профилактическую направленность. Важно использовать системы персонифицированной стратификации рисков как по традиционным факторам, так и с учетом параметров воздействующих профессиональных вредностей, в том числе, возможно, применять и математические методы оценки интегральной рискованности [35–38].

Заключение

Установлено, что пациенты с ИМ в зависимости от профессионального вида деятельности на протяжении жизни значимо различаются по следующим поведенческим факторам сердечно-сосудистого риска: предшествующим до острой коронарной катастрофы на протяжении 12 месяцев стрессам на работе и дома, уровням домашней ФА в течение недели до ИМ, частоте употребления сладостей и приготовленных овощей в рационе за месяц до ИМ. Полученные данные актуализируют целесообразность учета фактора профессиональной принадлежности пациента с ИМ в рамках вторичной профилактики.

Список литературы / References

1. Bergmark B.A., Mathenge N., Merlini P.A., Lawrence-Wright M.B., Giugliano R.P. Acute coronary syndromes. *Lancet*, 2022; 399 (10332): 1347–1358. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02391-6
2. Soljak M. Occupation is still an important health determinant. *BMJ*, 2021 Jan 21; 372: n134. doi: 10.1136/bmj.n134
3. Moscrop A., Ziebland S., Bloch G., Iraola J.R. If social determinants of health are so important, shouldn't we ask patients about them? *BMJ*, 2020 Nov 24; 371: m4150. doi: 10.1136/bmj.m4150
4. Svitlyk H., Harbar M., Salo V., Kapustynskyy O., Svitlyk Y. Occupational hazards as a risk factor of onset and unfavorable outcome of ischemic heart disease. *Georgian Med. News*, 2018 Feb; (Issue): 132–141.
5. Maksimov S.A., Artamonova G.V. Occupation and pathology of the cardiovascular system: factors modifying causal relationships in epidemiological studies. *Analiz riska zdorov'yu*, 2016; 4 (16): 95–106. doi: 10.21668/health.risk/2016.4.11 (In Russ.) [Максимов С.А., Артамонова Г.В. Профессия и патология сердечно-сосудистой системы: факторы, модифицирующие причинно-следственные зависимости в эпидемиологических исследованиях. *Анализ риска здоровью*, 2016; 4 (16): 95–106. doi: 10.21668/health.risk/2016.4.11].

6. Torquati L., Mielke G.I., Brown W.J., Kolbe-Alexander T. Shift work and the risk of cardiovascular disease. A systematic review and meta-analysis including dose-response relationship. *Scand. J. Work Environ. Health*, 2018 May 1; 44 (3): 229–238. doi: 10.5271/sjweh.3700
7. Artamonova G.V., Maksimov S.A., Tsygankova D.P., Bazdyrev E.D., Indukaeva E.V., Mulerova T.A., Shapovalova E.B., Agienko A.S., Nakhratova O.V., Barbarash O.L. Changes in Cardiovascular Risk Factors in Residents of the Siberian Region (According to Epidemiological Studies). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*, 2021; 17 (3): 362–368. doi: 10.20996/1819-6446-2021-06-02 (In Russ.) [Артамонова Г.В., Максимов С.А., Цыганкова Д.П., Баздырев Е.Д., Индукаева Е.В., Мулерова Т.А., Шаповалова Э.Б., Агиенко А.С., Нахратова О.В., Барбараш О.Л. Динамика факторов сердечно-сосудистого риска у жителей Сибирского региона (по данным эпидемиологических исследований). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2021; 17 (3): 362–368. doi: 10.20996/1819-6446-2021-06-02].
8. Craig C.L., Marshall A.L., Sjöström M., Bauman A.E., Booth M.L., Ainsworth B.E., Pratt M., Ekelund U., Yngve A., Sallis J.F., Oja P. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 2003 Aug; 35 (8): 1381–1395. doi: 10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB
9. Hackett A. Food Frequency Questionnaires: simple and cheap, but are they valid? *Matern. Child. Nutr.*, 2011 Apr; 7 (2): 109–111. doi: 10.1111/j.1740-8709.2011.00314.x
10. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F., McQueen M., Budaj A., Pais P., Varigos J., Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 2004 Sep 11–17; 364 (9438): 937–952. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9
11. Wang Y.C., Wang C.C., Yao Y.H., Wu W.T. Identification of a High-Risk Group of New-Onset Cardiovascular Disease in Occupational Drivers by Analyzing Heart Rate Variability. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2021 Oct 31; 18 (21): 11486. doi: 10.3390/ijerph182111486
12. Marmot M., Allen J., Boyce T., Goldblatt P., Morrison J. Health Equity in England: The Marmot Review 10 Years On. The Health Foundation; 2020 (health.org.uk/publications/reports/the-marmot-review-10-years-on).
13. Contreras-Ramos L.M., Domínguez Amoroch O.A. Cardiovascular Risk Factors in Colombian Penitentiary Staff: An Interdisciplinary View of a High-Risk Occupation. *Hisp. Health Care Int.*, 2022 Jun; 20 (2): 115–121. doi: 10.1177/15404153211043886
14. Fukai K., Furuya Y., Nakazawa S., Kojimahara N., Hoshi K., Toyota A., Tatemichi M. A case control study of occupation and cardiovascular disease risk in Japanese men and women. *Sci. Rep.*, 2021 Dec 14; 11 (1): 23983. doi: 10.1038/s41598-021-03410-9
15. Lewin A., Thomas F., Pannier B., Chaix B. Work economic sectors and cardiovascular risk factors: cross-sectional analysis based on the RECORD Study. *BMC Public Health*, 2014 Jul 24; 14: 750. doi: 10.1186/1471-2458-14-750
16. Kireev K.A., Moskvicheva M.G., Fokin A.A. Novel direction in myocardial infarction prevention – accent on medical and social characteristics of patient. *Cardiovascular. Therapy and Prevention*, 2016; 15 (4): 16–21. doi: 10.15829/1728-8800-2016-4-16-21 (In Russ.) [Киреев К.А., Москвичева М.Г., Фокин А.А. Новое направление в профилактике инфаркта миокарда – акценты на медико-социальную характеристику пациента. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*, 2016; 15 (4): 16–21. doi: 10.15829/1728-8800-2016-4-16-21].
17. Clark S.G.F., Guilherme R.C., Motter F.R., Vasconcelos F.N., Lira P.I.C., Canuto R. Cardiovascular risk behavior among industrial workers in the Northeast of Brazil: a cluster analysis. *Cien Saude Colet.*, 2022 Apr; 27 (4): 1403–1412. doi: 10.1590/1413-81232022274.07122021
18. González-Ortiz A., López-Bautista F., Valencia-Flores M., Espinosa Cuevas Á. Partial sleep deprivation on dietary energy intake in healthy population: a systematic review and meta-analysis. *Nutr. Hosp.*, 2020 Oct 21; 37 (5): 1052–1060. English. doi: 10.20960/nh.03108
19. Maksimov S.A., Tsygankova D.P., Artamonova G.V. Frequency of cardiovascular risk factors in relation to the volumes of alcohol consumption (the ESSE-RF study in the Kemerovo Region). *The Russian Journal of Preventive Medicine*, 2015; 18 (1): 28–31. (In Russ.) [Максимов С.А., Цыганкова Д.П., Артамонова Г.В. Распространенность факторов сердечно-сосудистого риска в зависимости от объемов употребления алкоголя (исследование ЭССЕ-РФ в Кемеровской области). *Профилактика. медицина*, 2015; 18 (1): 28–31].
20. Sagaro G.G., Battineni G., di Canio M., Amenta F. Self-Reported Modifiable Risk Factors of Cardiovascular Disease among Seafarers: A Cross-Sectional Study of Prevalence and Clustering. *J. Pers. Med.*, 2021 Jun 4; 11 (6): 512. doi: 10.3390/jpm11060512
21. Savall A., Charles R., Trombert B., Fontana L., Roche F., Pelissier C. Prevalence of cardiovascular risk factors in a population of French firefighters. *Arch. Environ. Occup. Health*, 2021; 76 (1): 45–51. doi: 10.1080/19338244.2020.1779017
22. Ferreira P.P.E., Santos K.B.D., Griep R.H., Motta V.V.D., Evangelista R.A., Bueno A.A., Páiva E.P. Cardiovascular risk among nursing workers: a cross-sectional study. *Rev. Bras. Enferm.*, 2022 May 9; 75 (4): e20210305. English, Portuguese. doi: 10.1590/0034-7167-2021-0305
23. Han M., Park S., Park J.H., Hwang S.S., Kim I. Do police officers and firefighters have a higher risk of disease than other public officers? A 13-year nationwide cohort study in South Korea. *BMJ Open.*, 2018 Jan 31; 8 (1): e019987. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019987
24. Magnavita N., Capitanelli I., Garbarino S., Pira E. Work-related stress as a cardiovascular risk factor in police officers: a systematic review of evidence. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 2018 May; 91 (4): 377–389. doi: 10.1007/s00420-018-1290-y

25. Xu T., Magnusson Hanson L.L., Lange T., Starkopf L., Westerlund H., Madsen I.E.H., Rugulies R., Pentti J., Stenholm S., Vahtera J., Hansen Å.M., Virtanen M., Kivimäki M., Rod N.H. Workplace bullying and workplace violence as risk factors for cardiovascular disease: a multi-cohort study. *Eur. Heart. J.*, 2019 Apr 7; 40 (14): 1124–1134. doi: 10.1093/eurheartj/ehy683
26. Ras J., Smith D.L., Kengne A.P., Soteriades E.E., Leach L. Cardiovascular Disease Risk Factors, Musculoskeletal Health, Physical Fitness, and Occupational Performance in Firefighters: A Narrative Review. *J. Environ. Public. Health*, 2022 Sep 19; 2022: 7346408. doi: 10.1155/2022/7346408
27. Marques Elias R.G., Ieker A.S.D., Dos Reis L.L., Stabelini Neto A., Sasaki J.E., Lopes W.A., Costa C.E., Rinaldi W. Physical Activity, Sport Practice and Cardiovascular Risk Factors in Workers From a Public Hospital: A Trajectory Analysis. *Front. Cardiovasc. Med.*, 2021 Dec 17; 8: 740442. doi: 10.3389/fcvm.2021.740442
28. Hemmer A., Mareschal J., Dibner C., Pralong J.A., Dorribo V., Perrig S., Genton L., Pichard C., Collet T.H. The Effects of Shift Work on Cardio-Metabolic Diseases and Eating Patterns. *Nutrients*, 2021 Nov 22; 13 (11): 4178. doi: 10.3390/nu13114178
29. Chen C., ValizadehAslani T., Rosen G.L., Anderson L.M., Jungquist C.R. Healthcare Shift Workers' Temporal Habits for Eating, Sleeping, and Light Exposure: A Multi-Instrument Pilot Study. *J. Circadian. Rhythms*, 2020 Oct 21; 18: 6. doi: 10.5334/jcr.199
30. Peplowska B., Nowak P., Trafalska E. The association between night shift work and nutrition patterns among nurses: a literature review. *Med. Pr.*, 2019 Jun 14; 70 (3): 363–376. doi: 10.13075/mp.5893.00816
31. Zhidkova E.A., Gutor E.M., Pankova V.B., Vilk M.F., Popova I.A., Gurevich K.G., Drapkina O.M. Preliminary results of the implementation of the program to reduce morbidity and prevent mortality from diseases of the circulatory system in workers of locomotive crews. *Cardiovascular. Therapy and Prevention*, 2022; 21 (9): 3307. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3307 (In Russ.) [Жидкова Е.А., Гутор Е.М., Панкова В.Б., Вильк М.Ф., Попова И.А., Гуревич К.Г., Драпкина О.М. Предварительные результаты реализации программы по снижению заболеваемости и предотвращению смертности от болезней системы кровообращения у работников локомотивных бригад. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*, 2022; 21 (9): 3307. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3307].
32. Wirawan I.M.A., Griffiths R.F., Larsen P.D. Cardiovascular Risk Factor Modification in Asymptomatic Adults and Implications for Pilots. *J. UOEH*, 2020; 42 (2): 187–201. doi: 10.7888/juoeh.42.187
33. Strauss M., Foshag P., Jehn U., Vollenberg R., Brzęk A., Leischik R. Exercise capacity, cardiovascular and metabolic risk of the sample of German police officers in a descriptive international comparison. *Int. J. Med. Sci.*, 2021 May 27; 18 (13): 2767–2775. doi: 10.7150/ijms.60696
34. Lipińska-Ojrzanowska A., Walusiak-Skorupa J., Ojrzanowski M., Marcinkiewicz A., Plewka M., Wiszniewska M. Evaluation of selected risk factors for cardiovascular diseases and diabetes as a background for the prevention program in occupational healthcare. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health*, 2021 Jun 28; 34 (3): 403–413. doi: 10.13075/ijom.1896.01531
35. Semenova Yu.V., Takhauov R.M., Karpov A.B., Litvinenko T.M., Kalinkin D.E. Myocardial infarction: risk factors and preventive measures in nuclear industry workers. *Cardiovascular. Therapy and Prevention*, 2011; 10 (1): 23–29. (In Russ.) [Семенова Ю.В., Тахауов Р.М., Карпов А.Б., Литвиненко Т.М., Калинин Д.Е. Факторы риска и пути профилактики острого инфаркта миокарда у персонала предприятий атомной промышленности. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*, 2011; 10 (1): 23–29].
36. Maksimov S.A., Skripchenko A.E., Artamonova G.V. Integral assessment of work-related arterial hypertension risk factors. *Rus. J. Cardiol.*, 2015; (4): 38–42. doi: 10.15829/1560-4071-2015-4-38-42. (In Russ.) [Максимов С.А., Скрипченко А.Е., Артамонова Г.В. Интегральная оценка факторов риска профессиональной обусловленности артериальной гипертензии. *Рос. кардиол. журн.*, 2015; (4): 38–42. doi: 10.15829/1560-4071-2015-4-38-42].
37. Zusman E.Z., Kapanen A.I., Klaassen A., Reardon J. Workplace cardiovascular risk reduction by healthcare professionals-a systematic review. *Occup. Med. (Lond.)*, 2021 Oct 1; 71 (6-7): 270–276. doi: 10.1093/occmed/kqab104
38. Henschel B., Gorczyca A.M., Chomistek A.K. Time Spent Sitting as an Independent Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Am. J. Lifestyle Med.*, 2017 Sep 1; 14 (2): 204–215. doi: 10.1177/1559827617728482

Сведения об авторах:

Дарья Юрьевна Седых, канд. наук, научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения отдела клинической кардиологии, Новосибирск, Россия, ORCID 0000-0001-7058-2008

Татьяна Сергеевна Петрова, аспирант, Новосибирск, Россия, ORCID 0000-0002-6979182X

Оксана Николаевна Хрячкова, канд. биол. наук, младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины, Новосибирск, Россия, ORCID 0000-0002-6620-5960

Василий Васильевич Кашталап, д-р мед. наук, доцент, зав. отделом клинической кардиологии, Новосибирск, Россия, ORCID 0000-0003-3729-616X

Information about the authors:

Darya Yu. Sedykh, candidate of medical sciences, researcher, laboratory of circulatory pathology, department of clinical cardiology, Novosibirsk, Russia ORCID: 0000-0001-7058-2008

Tatyana S. Petrova, postgraduate student, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-6979182X

Oksana N. Khryachkova, candidate of biological sciences, junior researcher, laboratory of fundamental aspects of atherosclerosis, department of experimental medicine, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-6620-5960

Vasily V. Kashtalap, doctor of medical sciences, associate professor, head of the department of clinical cardiology, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-3729-616X

Статья поступила 04.11.2022

После доработки 23.11.2022

Принята к печати 30.11.2022

Received 04.11.2022

Revision received 23.11.2022

Accepted 30.11.2022



DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-4-354-361

**Анализ ассоциации распространенного варианта rs13107325
гена-транспортера двухвалентных катионов *SLC39A8*
с показателями липидного обмена подростков г. Новосибирска**

С.В. Михайлова¹, Д.Е. Иваношук¹, П.С. Орлов¹, Д.В. Денисова², Е.В. Шахтшнейдер^{1, 2}

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

Аннотация

Нарушение липидного обмена — один из главных факторов риска развития атеросклероза у человека. В ходе полногеномных исследований ассоциаций выявлены десятки генов, варианты которых ответственны за предрасположенность к дислипидемиям. Однако многие из ассоциаций либо не подтверждаются при репликации, либо оказываются специфичными для отдельных популяций. Целью данной работы была оценка распространенности одного из наиболее плейотропных полиморфизмов генома человека — rs13107325 — в популяционной выборке подростков г. Новосибирска и анализ его ассоциации с показателями липидного обмена. В работе использовались образцы крови и данные обследования 1582 подростков, собранные в ходе стандартизированного медицинского обследования в НИИ терапии и профилактики медицины — филиале Института цитологии и генетики СО РАН. Генотипирование по rs13107325 гена *SLC39A8* выполнено при помощи ПЦР в режиме реального времени, для оценки корреляции генотипов с показателями липидного обмена использовали однофакторный дисперсионный анализ. Установлено, что частота аллеля Т варианта rs13107325 ($p = 0,05 \pm 0,004$) в европеоидной выборке Западной Сибири ниже наблюдаемой в европейских популяциях. Ассоциация с показателями липидного обмена (содержанием в сыворотке крови общего холестерина, триглицеридов и холестерина липопротеинов высокой плотности), а также индексом массы тела не обнаружена ни в целом, ни в какой-либо из групп, различавшихся периодами отбора проб и контрастными по среднему уровню потребления пищи. Данный факт может говорить о том, что вклад варианта rs13107325 в дислипидемию у подростков Западной Сибири незначителен, и средние показатели потребления пищи не влияют на пенетрантность rs13107325 в отношении нарушения липидного обмена и индекса массы тела.

Ключевые слова: гиперлипидемия, ген *SLC39A8*, rs13107325, холестерин липопротеинов высокой плотности, индекс массы тела, триглицериды.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Михайлова С.В. — вклад в замысел и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи или ее критический пересмотр, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования; Иваношук Д.Е. — вклад в замысел и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи или ее критический пересмотр; Орлов П.С. — анализ и интерпретация данных; Денисова Д.В. — сбор, анализ и интерпретация данных; Шахтшнейдер Е.В. — подготовка статьи или ее критический пересмотр, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда, грант № 22-28-00866.

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

Для цитирования: Михайлова С.В., Иванощук Д.Е., Орлов П.С., Денисова Д.В., Шахтшнейдер Е.В. Анализ ассоциации распространенного варианта rs13107325 гена транспортера двухвалентных катионов *SLC39A8* с показателями липидного обмена подростков г. Новосибирска. *Атеросклероз*, 2022; 18 (4): 354–361. doi: 10. 52727/2078256X-2022-18-4-354-361

Analysis of the association of the common variant rs13107325 of the divalent cation transporter gene *SLC39A8* with the lipid profile among Novosibirsk adolescents

S.V. Mikhailova¹, D.E. Ivanoshchuk¹, P.S. Orlov¹, D.V. Denisova², E.V. Shakhtshneider^{1, 2}

¹ Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
10, Academician Lavrentiev av., Novosibirsk, 630090, Russia

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

Abstract

Violation of lipid metabolism is one of the main risk factors for the atherosclerosis in humans. In the course of genome-wide association studies, dozens of gene variants have been identified, to be responsible for predisposition to dyslipidemias. However, many of the associations are either not confirmed by replication or turn out to be specific for certain populations. The aim of the study was to assess the prevalence of one of the most pleiotropic polymorphisms of the human genome – rs13107325 – in a population sample of adolescents in Novosibirsk and to analyze its association with lipid metabolism. The study used blood samples and data from examinations of 1582 adolescents collected during a standardized medical examination at the Institute of Internal and Preventive Medicine – branch of ICG SB RAS. Genotyping for rs13107325 of the *SLC39A8* gene was carried out using real-time PCR. A one-way ANOVA was used to assess the correlation of genotypes with lipid levels and body mass index. It was shown that the frequencies of the rs13107325 variant among whites of Western Siberia are lower than the European ones ($p = 0.05 \pm 0.004$). An association with lipid metabolism (total cholesterol, triglyceride and high-density lipoprotein cholesterol level) as well as with body mass index was not confirmed either overall or in any of the groups differing in sampling periods (contrasting in the average food intake). This may indicate that the contribution of the rs13107325 variant to dyslipidemia in adolescents in Western Siberia is insignificant, and the average food intake does not affect the penetrance of rs13107325 in relation to lipid metabolism disorders and body mass index.

Keywords: hyperlipidemia, *SLC39A8* gene, rs13107325, high density lipoprotein cholesterol, body mass index, triglycerides.

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

Contribution of the authors: Svetlana V. Mikhailova – contribution to the concept and design of the study, analysis and interpretation of data, preparation of the article or its critical revision, final approval of the version of the article for publication; Dinara E. Ivanoshchuk – contribution to the concept and design of the study, analysis and interpretation of data, preparation of the article or its critical revision; Pavel S. Orlov – data analysis and interpretation; Diana V. Denisova – collection, analysis and interpretation of data; Elena V. Shakhtshneider – preparation of the article or its critical revision, final approval of the version of the article for publication.

Funding. The study was supported by the Russian Science Foundation, grant No. 22-28-00866.

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

Citation: Mikhailova S.V., Ivanoshchuk D.E., Orlov P.S., Denisova D.V., Shakhtshneider E.V. Analysis of the association of the common variant rs13107325 of the divalent cation transporter gene *SLC39A8* with the lipid profile among Novosibirsk adolescents. *Atherosclerosis*, 2022; 18 (4): 354–361. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-4-354-361

Введение

Гиперлипидемия — группа мультифакториальных заболеваний, проявляющихся в повышенном уровне липидов и/или липопротеинов в крови. Нарушение липидного обмена — один из основных факторов риска развития атеросклероза у человека. За исключением моногенных форм (например, семейной гиперхолестеринемии и семейной гипертриглицеридемии), вероятность развития этой патологии определяется как условиями внешней среды, в особенности пищевыми привычками, так и генотипом. В последнее время в изучении болезней человека уделяется большое внимание так называемому подходу $G \times E$ (gene $\times$ environment) для анализа взаимодействия генома и внешних факторов при формировании патологического фенотипа, так как для некоторых генетических вариантов показано, что их ассоциация с заболеваниями выявляется только при определенных условиях.

Одним из генов, для которого показана ассоциация с ожирением и нарушениями липидного обмена, является расположенный в локусе 4q24 ген *SLC39A8* (solute carrier family 39 member 8; член 8 семейства 39 переносчиков растворенных веществ). Кодированный им трансмембранный транспортер катионов металлов (Mn, Zn, Fe, Se, Co) ZIP8 преимущественно локализован на плазматической мембране, а также экспрессируется во внутриклеточных органеллах, включая митохондрии [1]. В экзоне 8-го гена расположен однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) rs13107325 (C>T), (chr4:103188709 по версии hg19), определяющий замену неполярной гидрофобной аминокислоты аланина в позиции 391 ZIP8 в трансмембранном домене на полярный гидрофильный треонин, что приводит к укорочению этого домена [2]. Этот ОНП входит в десятку наиболее плейотропных у человека [3], определяемая им замена аминокислот, по разным данным, приводит как к снижению экспрессии гена [4, 5], так и к изменению активности белка [2, 6], нарушая метаболизм микроэлементов, вовлеченных во многие клеточные процессы, включая клеточную адгезию, миграцию и пролиферацию [1]. В частности, измененная концентрация марганца предрасполагает к нарушению развития мозга и функционирования нервной системы [7], с этим связывают наблюдаемую ассоциацию минорного варианта T по rs13107325 с повышенным уровнем стресса, шизофренией, синдромом дефицита внимания/гиперактивности [8–12]. Нарушение транспортировки цинка в случае носительства этого варианта связывают с иммунными нарушениями [11, 13, 14], которые, вероятно, определяют его ассо-

циацию с болезнью Крона, нарушением состава микробиома кишечника [15], а также могут влиять на предрасположенность к шизофрении [16].

Помимо этого в ходе полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) выявлена связь rs13107325 с ожирением как у взрослых, так и у детей [5, 17–19] со снижением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) [3, 4, 20], со стеатогепатитом в целом и содержанием триглицеридов (ТГ) при данной патологии [21], а также с сердечно-сосудистыми заболеваниями [22, 23]. Однако на российской выборке ассоциация с ожирением ранее не подтверждалась [24]. Показана в ходе GWAS, а затем подтверждена на российской выборке ассоциация носительства аллеля C по rs13107325 с гипертензией у мужчин [25–27]. При этом частота минорного аллеля T по rs13107325 составляет в среднем по данным gnomAD (<https://gnomad.broadinstitute.org/>) 1 % у африканцев, 6 % у европейцев и практически отсутствует в азиатских выборках. Исходя из этого, выдвинуто предположение, что в ходе заселения Европы человеком данный вариант подвергся положительному отбору при адаптации к холоду [28], а в настоящее время с изменениями условий жизни перешел в разряд патогенных.

При изучении выборки итальянских детей обнаружено, что ассоциация rs13107325 с поведенческими проблемами, связанными с синдромом дефицита внимания и гиперактивности, зависима от уровня марганца в почве в районе их проживания [29]. Девочки с генотипами, определяющими повышенную концентрацию марганца в крови, оказались особенно чувствительны к его избытку в окружающей среде. Таким образом, взаимодействие $G \times E$ меняет пенетрантность «патологического» генотипа. Исходя из этого, мы предположили, что различия в питании также могут влиять на ассоциацию данного ОНП с показателями липидного обмена и индексом массы тела (ИМТ). Для проверки этого предположения мы оценили частоту варианта rs13107325 в выборках подростков гоорода Новосибирска и его ассоциацию с показателями липидного обмена (содержанием в сыворотке крови общего холестерина, ТГ) и ИМТ в популяционных группах подростков 14–17 лет, образцы крови которых были отобраны в 1999, 2009 и 2019 гг., а также с уровнем ХС ЛПВП в образцах крови, взятых в 2009 и 2019 гг.

Материал и методы

Протокол исследования одобрен этическим комитетом НИИ терапии и профилактической медицины — филиала Института цитологии и генетики СО РАН (г. Новосибирск, Россия),

протокол № 7 от 22.06.2008. Письменное информированное согласие на обследование и участие в исследовании получено от каждого обследуемого или его законного представителя. Материал исследования — замороженные при -20°C образцы венозной крови подростков, полученные лабораторией НИИ терапии и профилактической медицины — филиала Института цитологии и генетики СО РАН в ходе стандартизированного медицинского обследования (мониторинг психического, физического и эмоционального состояния) случайных репрезентативных выборок школьников 14–17 лет обоего пола (отбирались не родственники среди учащихся, в случайно выбранных классах десяти средних общеобразовательных школ Октябрьского района г. Новосибирска). Годы забора крови — 1999 (1-я выборка, 162 мальчика, 279 девочек), 2009 (2-я выборка, 286 мальчиков, 387 девочек) и 2019 (3-я выборка, 184 мальчика, 274 девочки). Каждая из выборок не менее чем на 95 % состояла из представителей европеоидной расы [30]. Для подбора групп с разным уровнем потребления основных продуктов питания использовались данные Росстата для Новосибирской области (https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Potreb_prod_pitan-2021.pdf, стр. 17). ИМТ рассчитывался как масса тела индивидуума в килограммах, деленная на квадрат его роста в метрах.

Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов венозной крови методом фенольной экстракции [31]. Генотипирование по rs13107325 гена *SLC39A8* проводили при помощи ПЦР в режиме реального времени с использованием технологии TaqMan в соответствии с протоколом производителя (Applied Biosystems, США) на приборе LightCycler 96 (Roche, Швейцария).

Для повышения специфичности ПЦР использовали смесь БиоМастер HS-qPCR Hi-ROX (2x) (Биолабмикс, г. Новосибирск, Россия).

Для сравнения частот аллелей применялся метод χ^2 по Фишеру. В качестве фиксированного фактора для дисперсионного анализа выбран генотип, в качестве коварианты — пол, зависимые переменные: ИМТ, содержание ОХС, ХС ЛПВП, ТГ. Все зависимые переменные проверены на нормальность распределения с помощью теста Колмогорова — Смирнова. Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Тест на соответствие частот генотипов равновесию Харди — Вайнберга проводили с помощью метода χ^2 .

Результаты

Частота аллеля rs13107325 в выборке г. Новосибирска не различалась между популяционными группами подростков разных годов рождения и была ниже описанной в базах данных для европеоидов (табл. 1). Равновесие Харди — Вайнберга соблюдалось во всех трех популяционных группах. Межполовой разницы в частотах аллелей не выявлено. Ни в одной из трех изученных групп подростков, а также в суммарной выборке не найдено ассоциации rs13107325 с ИМТ, который составлял $19,3 \pm 2,4$ для образцов 1999 г., $20,5 \pm 3,1$ — для образцов 2009 г. и $21,0 \pm 3,8$ — для образцов 2019 г. Результаты однофакторного дисперсионного анализа ассоциации генотипов по rs13107325 с ОХС, ТГ и ИМТ приведены в табл. 2. Различия в показателях липидного обмена наблюдались только у носителей гомозиготного генотипа ТТ по rs13107325, однако они были статистически незначимы.

Таблица 1

Частота и количество выявленных генотипов и минорного аллеля Т полиморфного локуса rs13107325 в выборках подростков г. Новосибирска ($n = 1582$) в сравнении с базами данных (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs13107325>)

Table 1

The frequency and number of identified genotypes and minor allele T for the rs13107325 in population group of 1582 Novosibirsk adolescents compared to databases (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs13107325>)

Выборка / Group	Частота (количество) / Frequency (n)			
	CC	CT	TT	T
1999 г.	0,90 (395)	0,10 (46)	0	0,05 (46)
2009 г.	0,91 (616)	0,09 (60)	0,004 (3)	0,05 (66)
2019 г.	0,90 (416)	0,10 (44)	0,004 (2)	0,05 (48)
Суммарная выборка г. Новосибирск / Total Novosibirsk group	0,90 (1427)	0,09 (150)	0,003 (5)	0,05 (155)
1000 Genomes				0,079
ALFA project				0,071
gnomAD				0,061

Таблица 2

Результаты однофакторного дисперсионного анализа ассоциации генотипов по rs13107325 с показателями липидного обмена и ИМТ в суммарной выборке подростков

Table 2

Results of one-way ANOVA for the rs13107325 genotypes and lipid metabolism and BMI in the total sample of adolescents

Генотип / Genotype	Содержание ОХС, мг/дл / Total cholesterol content, mg/dl	Содержание ТГ, мг/дл / Triglyceride content, mg/dl	ИМТ, г/м ² / Body mass index, kg/m ²	Содержание ХС ЛПВП, мг/дл / High density lipoprotein cholesterol content, mg/dl
СС	163,2 ± 29,1	80,1 ± 30,9	20,4 ± 3,2	56,8 ± 13,8
СТ	160,1 ± 25,2	80,8 ± 28,2	20,0 ± 3,0	56,8 ± 15,8
ТТ	175,5 ± 48,1	97,9 ± 34,0	21,0 ± 2,3	51,0 ± 13,8
<i>p</i>	0,284	0,179	0,437	0,44

Примечание. Содержание ХС ЛПВП оценивалось только в образцах, отобранных в 2009 и 2019 гг.

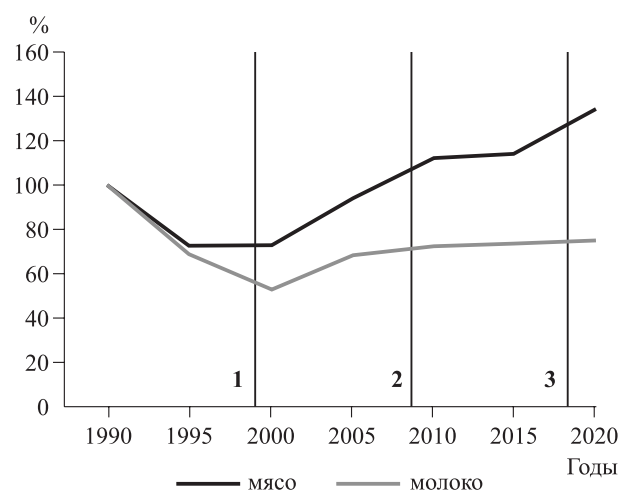
Note. HDL-C was only assessed in samples taken in 2009 and 2019. TC – total cholesterol; TG – triglycerides; BMI – body mass index; C-HDL – high density lipoprotein cholesterol.

Обсуждение

Изученные нами популяционные выборки подростков различались временем рождения и датами сбора показателей липидного обмена относительно социально-экономического кризиса 90-х годов XX в. в России. У группы 1 (рожденные в 1982–1985 гг.) данные о липидном обмене были получены в период кризиса, у групп 2 и 3 (рожденных в 1992–1995 и 2002–2005 гг. соответственно) – после его завершения в период роста потребления всех групп продуктов, в особенности мяса. Согласно данным Росстата (https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Potreb_prod_pitan-2021.pdf, стр. 17) после кризиса 90-х годов XX в. начиная с 2000 г. в Новосибирской области наблюдается рост потребления мяса и мясopодуKтов (рисунок), уровень потребления 1990 г. был достигнут в 2007 г., хотя потребление молока и молочных продуктов так и не вышло на «докризисный» уровень.

Известно, что повышение количества потребляемых калорий приводит к росту нарушений липидного обмена, в том числе и у подростков [32]. В данной работе ни в одной из различающихся по среднему потреблению пищи популяционных групп не найдено ассоциации генотипов по rs13107325 с показателями липидного обмена, свидетельствуя о том, что в подростковом возрасте уровень потребления пищи не является значимым модификатором ассоциации этого ОНП с нарушениями липидного обмена и ИМТ. Возможно, для формирования фенотипа ожирения и дислипидемии более существенно «генетическое окружение» данного варианта, например полиморфизм гена еще одного переносчика катионов *SLC30A10*, для ко-

торого показано совместное с *SLC39A8* участие в формировании фенотипов избытка марганца и стеатогепатита [10, 21, 29]. Показано, что в выборках подростков этнически различающихся групп ген *SLC39A8* ассоциирован с ИМТ только у американцев европейского происхождения, в отличие от афроамериканцев, а также американцев азиатского происхождения и ла-



Потребление мясных и молочных продуктов на душу населения в Новосибирской области в процентах к 1990 г. по данным Росстата; вертикальными линиями обозначены даты сбора данных выборок 1, 2 и 3

Consumption of meat (in black) and dairy (in gray) products per capita in the Novosibirsk region in % by 1990 according to Rosstat data (https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Potreb_prod_pitan-2021.pdf, p. 17, vertical lines indicate the dates of data collection for groups 1, 2 and 3

тиноамериканцев [33]. Полученные нами данные подтвердили показанное ранее для взрослой российской выборки отсутствие ассоциации rs13107325 и ИМТ [24]. Ранее также установлено отсутствие ассоциации rs13107325 с уровнем ТГ [20], однако при исследовании пациентов со стеатогепатитом (без разделения на алкогольный и неалкогольный) у носителей этого варианта обнаружено повышение содержания ТГ [21]. В последнем случае наблюдаемая ассоциация является следствием взаимодействия $G \times E$, при котором генотип, предрасполагающий к нарушениям липидного обмена, взаимодействовал с уровнем употребления алкоголя, так как показана ассоциация rs13107325 с алкоголизмом в европеоидных популяциях [34, 35].

Заключение

Плейотропизм варианта rs13107325 гена *SLC39A8* затрудняет выяснение механизмов его влияния на липидный обмен. Анализ ассоциации этого варианта с показателями липидного обмена и ожирением, для которых ранее в части работ показана корреляция, не выявил достоверных различий между носителями разных генотипов по ИМТ, уровню ТГ и ХС ЛПВН как в отдельных популяционных группах, так и в выборке подростков в целом. Данный факт может говорить о том, что вклад этого варианта в предрасположенность к ожирению и снижению содержания ХС ЛПВН незначителен, а средний уровень потребления пищи не является модификатором пенетрантности rs13107325 по отношению к фенотипам ожирения и дислипидемии у подростков Западной Сибири.

Список литературы / References

1. Nebert D.W., Liu Z. *SLC39A8* gene encoding a metal ion transporter: discovery and bench to bedside. *Hum. Genomics.*, 2019; 13 (Suppl 1): 51. doi: 10.1186/s40246-019-0233-3
2. Zhang R., Witkowska K., Afonso Guerra-Assunção J., Ren M., Ng F.L., Mauro C., Tucker A.T., Caulfield M.J., Ye S. A blood pressure-associated variant of the *SLC39A8* gene influences cellular cadmium accumulation and toxicity. *Hum. Mol. Genet.*, 2016; 25 (18): 4117–4126. doi: 10.1093/hmg/ddw236
3. Pickrell J.K., Berisa T., Liu J.Z., Séguirel L., Tung J.Y., Hinds D.A. Detection and interpretation of shared genetic influences on 42 human traits. *Nat. Genet.*, 2016; 48 (7): 709–717. doi: 10.1038/ng.3570
4. Waterworth D.M., Ricketts S.L., Song K., Chen L., Zhao J.H., Ripatti S., Aulchenko Y.S., Zhang W., Yuan X., Lim N. et al. Genetic variants influencing circulating lipid levels and risk of coronary artery disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2010; 30 (11): 2264–2276. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.201020
5. Speliotes E.K., Willer C.J., Berndt S.I., Monda K.L., Thorleifsson G., Jackson A.U., Lango Allen H., Lindgren C.M., Luan J., Mägi R. et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat. Genet.*, 2010; 42 (11): 937–948. doi: 10.1038/ng.686
6. Fujishiro H., Miyamoto S., Sumi D., Kambe T., Himeno S. Effects of individual amino acid mutations of zinc transporter ZIP8 on manganese- and cadmium-transporting activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2022; 616: 26–32. doi: 10.1016/j.bbrc.2022.05.068
7. Steimle B.L., Smith F.M., Kosman D.J. The solute carriers ZIP8 and ZIP14 regulate manganese accumulation in brain microvascular endothelial cells and control brain manganese levels. *J. Biol. Chem.*, 2019; 294 (50): 19197–19208. doi: 10.1074/jbc.RA119.009371
8. Bruenig D., White M.J., Young R.M., Voisey J. Sub-clinical psychotic experiences in healthy young adults: associations with stress and genetic predisposition. *Genet. Test. Mol. Biomarkers.*, 2014; 18 (10): 683–689. doi: 10.1089/gtmb.2014.0111
9. Carrera N., Arrojo M., Sanjuán J., Ramos-Ríos R., Paz E., Suárez-Rama J.J., Páramo M., Agra S., Brenlla J., Martínez S. et al. Association study of nonsynonymous single nucleotide polymorphisms in schizophrenia. *Biol. Psychiat.*, 2012; 71 (2): 169–177. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.09.032
10. Wahlberg K.E., Guazzetti S., Pineda D., Larson S.C., Fedrighi C., Cagna G., Zoni S., Placidi D., Wright R.O., Smith D.R. et al. Polymorphisms in manganese transporters *slc30a10* and *slc39a8* are associated with children's neurodevelopment by influencing manganese homeostasis. *Front. Genet.*, 2018; 9: 664. doi: 10.3389/fgene.2018.00664
11. Costas J. The highly pleiotropic gene *SLC39A8* as an opportunity to gain insight into the molecular pathogenesis of schizophrenia. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.*, 2018; 177 (2): 274–283. doi: 10.1002/ajmg.b.32545
12. Sunuwar L., Frkatović A., Sharapov S., Wang Q., Neu H.M., Wu X., Haritunians T., Wan F., Michel S., Wu S. et al. Pleiotropic ZIP8 A391T implicates abnormal manganese homeostasis in complex human disease. *JCI Insight.*, 2020; 5 (20): e140978. doi: 10.1172/jci.insight.140978
13. Liu M.-J., Bao S., Gálvez-Peralta M., Pyle C.J., Rudawsky A.C., Pavlovicz R.E. ZIP8 regulates host defense through zinc-mediated inhibition of NF- κ B. *Cell Rep.*, 2013; 3 (2): 386–400. doi: 10.1016/j.celrep.2013.01.009
14. Kraja A.T., Chasman D.I., North K.E., Reiner A.P., Yanek L.R., Kilpeläinen T.O., Smith J.A., Dehghan A., Dupuis J., Johnson A.D. et al. Pleiotropic genes for metabolic syndrome and inflammation. *Mol. Genet. Metab.*, 2014; 112 (4): 317–338. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.04.007
15. Li D., Achkar J.P., Haritunians T., Jacobs J.P., Hui K.Y., D'Amato M., Brand S., Radford-Smith G., Halfvarson J., Niess J.H. et al. A pleiotropic missense variant in *slc39a8* is associated with crohn's disease and human gut microbiome composition. *Gastroenterology*, 2016; 151 (4): 724–732. doi: 10.1053/j.gastro.2016.06.051

16. Tseng W.C., Reinhart V., Lanz T.A., Weber M.L., Pang J., Le K.X.V., Bell R.D., O'Donnell P., Buhl D.L. Schizophrenia-associated SLC39A8 polymorphism is a loss-of-function allele altering glutamate receptor and innate immune signaling. *Transl. Psychiat.*, 2021; 11 (1): 136. doi: 10.1038/s41398-021-01262-5
17. Felix J.F., Bradfield J.P., Monnereau C., van der Valk R.J., Stergiakouli E., Chesi A., Gailard R., Feenstra B., Thiering E., Kreiner-Møller E. et al. Genome-wide association analysis identifies three new susceptibility loci for childhood body mass index. *Hum. Mol. Genet.*, 2016; 25 (2): 389–403. doi: 10.1093/hmg/ddv472
18. Vogelezang S., Bradfield J.P., Ahluwalia T.S., Curtin J.A., Lakka T.A., Grarup N., Scholz M., van der Most P.J., Monnereau C., Stergiakouli E. et al. Novel loci for childhood body mass index and shared heritability with adult cardiometabolic traits. *PLoS Genet.*, 2020; 16 (10): e1008718. doi: 10.1371/journal.pgen.1008718
19. Mägi R., Manning S., Youssef A., Pucci A., Santini F., Karra E., Querci G., Pelosini C., McCarthy M.I., Lindgren C.M. et al. Contribution of 32 GWAS-identified common variants to severe obesity in European adults referred for bariatric surgery. *PLoS One*, 2013; 8 (8): e70735. doi: 10.1371/journal.pone.0070735
20. Willer C.J., Schmidt E.M., Sengupta S., Peloso G.M., Gustafsson S., Kanoni S., Ganna A., Chen J., Buchkovich M.L., Mora S. et al. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat Genet.*, 2013; 45: 1274–1283. doi: 10.1038/ng.2797
21. Parisinos C.A., Wilman H.R., Thomas E.L., Kelly M., Nicholls R.C., McGonigle J., Neubauer S., Hingorani A.D., Patel R.S., Hemingway H. et al. Genome-wide and Mendelian randomisation studies of liver MRI yield insights into the pathogenesis of steatohepatitis. *J. Hepatol.*, 2020; 73 (2): 241–251. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.032
22. Esslinger U., Garnier S., Korniat A., Proust C., Kararigas G., Müller-Nurasyid M., Empana J.P., Morley M.P., Perret C., Stark K. et al. Exome-wide association study reveals novel susceptibility genes to sporadic dilated cardiomyopathy. *PLoS One*, 2017; 12 (3): e0172995. doi: 10.1371/journal.pone.0172995
23. Johansson Å., Eriksson N., Lindholm D., Varenhorst C., James S., Syvänen A.C., Axelsson T., Siegbahn A., Barratt B.J., Becker R.C. et al. Genome-wide association and Mendelian randomization study of NT-proBNP in patients with acute coronary syndrome. *Hum. Mol. Genet.*, 2016; 25 (7): 1447–1456. doi: 10.1093/hmg/ddw012
24. Trifonova E.A., Popovich A.A., Makeeva O.A., Minaycheva L.I., Bocharova A.V., Vagaitseva K.V., Stepanov V.A. Replicative association analysis of genetic markers of obesity in the Russian population. *Russ. J. Genet.*, 2021; 57 (5): 620–625. doi: 10.1134/S1022795421050136 (In Russ.) [Трифонов Е.А., Попович А.А., Макеева О.А., Минайчева Л.И., Бочарова А.В., Вагайцева К.В., Степанов В.А. Репликативный анализ ассоциаций генетических маркеров с ожирением в российской популяции. *Генетика*, 2021; 57 (5): 604–610. doi: 10.31857/S0016675821050131].
25. International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies, Ehret G.B., Munroe P.B., Rice K.M., Bochud M., Johnson A.D., Chasman D.I., Smith A.V., Tobin M.D., Verwoert G.C. et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature*, 2011; 478 (7367): 103–109. doi: 10.1038/nature10405
26. Johnson A.D., Newton-Cheh C., Chasman D.I., Ehret G.B., Johnson T., Rose L., Rice K., Verwoert G.C., Launer L.J., Gudnason V. et al. Association of hypertension drug target genes with blood pressure and hypertension in 86,588 individuals. *Hypertension*, 2011; 57 (5): 903–910. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.158667
27. Malyutina S.K., Maksimov V.N., Orlov P.S., Mazdorova E.V., Ryabikov A.N., Nikitin Yu.P., Voevoda M.I. The association of blood pressure and hypertension with genetic markers identified in genome-wide association studies. *Rus. J. Cardiol.*, 2018; 23 (10): 8–13. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-8-13> (In Russ.) [Малютин С.К., Максимов В.Н., Орлов П.С., Маздорова Е.В., Рябиков А.Н., Никитин Ю.П., Воевода М.И. Ассоциации артериального давления и артериальной гипертензии с генетическими маркерами, отобранными по данным полногеномных исследований. *Рос. кардиол. журн.*, 2018; 23 (10): 8–13. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-8-13>].
28. Li M., Wu D.D., Yao Y.G., Huo Y.X., Liu J.W., Su B., Chasman D.I., Chu A.Y., Huang T., Qi L. et al. Recent positive selection drives the expansion of a schizophrenia risk nonsynonymous variant at SLC39A8 in Europeans. *Schizophr. Bull.*, 2016; 42 (1): 178–190. doi: 10.1093/schbul/sbv070
29. Broberg K., Taj T., Guazzetti S., Peli M., Cagna G., Pineda D., Placidi D., Wright R.O., Smith D.R., Lucchini R.G., Wahlberg K. Manganese transporter genetics and sex modify the association between environmental manganese exposure and neurobehavioral outcomes in children. *Environ. Int.*, 2019; 130: 104908. doi: 10.1016/j.envint.2019.104908
30. Denisova D.V., Zavalova L.G. Long-term trends in selected indicators of physical development of adolescent population in Novosibirsk (population-based study 1989–2009). *The Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences*. 2011; 31 (5): 84–89. (In Russ.) [Денисова Д.В., Завьялова Л.Г. Многолетние тренды показателей физического развития подростков Новосибирска (популяционные исследования 1989–2009 гг.). *Бюл. СО РАМН*, 2011; 31 (5): 84–89].
31. Sambrook J., Russell D.W. Purification of nucleic acids by extraction with phenol:chloroform. *CSH Protoc.*, 2006; 2006 (1): pdb.prot4455. doi: 10.1101/pdb.prot4455
32. Stryukova E.V., Troshina M.S., Denisova D.V., Sukhanov A.V. Dynamics of blood lipid profile indicators in a prospective sample of young people aging 19–22 years in Novosibirsk for the fifth year period (2014–2019). *Atherosclerosis*, 2020; 16 (3): 39–44. doi: 10.15372/ATER20200305 (In Russ.) [Стрюкова Е.В., Трошина М.С., Денисова Д.В., Суханов А.В. Динамика показателей липидного профиля крови в

- проспективной выборке лиц молодого возраста 19–22 лет в г. Новосибирске за пятилетний период (2014–2019 гг.) *Атеросклероз*, 2020; 16 (3): 39–44. doi: 10.15372/ATER20200305].
33. Graff M., North K.E., Mohlke K.L., Lange L.A., Luo J., Harris K.M., Young K.L., Richardson A.S., Lange E.M., Gordon-Larsen P. Estimation of genetic effects on BMI during adolescence in an ethnically diverse cohort: The National Longitudinal Study of Adolescent Health. *Nutr. Diabetes*, 2012 Sep 24; 2 (9): e47. doi: 10.1038/nutd.2012.20
34. Kranzler H.R., Zhou H., Kember R.L., Vickers Smith R., Justice A.C., Damrauer S., Tsao P.S., Klarin D., Baras A., Reid J., Overton J., Rader D.J., Cheng Z., Tate J.P., Becker W.C., Concato J., Xu K., Polimanti R., Zhao H., Gelernter J. Genome-wide association study of alcohol consumption and use disorder in 274,424 individuals from multiple populations. *Nat. Commun.*, 2019 Apr 2; 10 (1): 1499. doi: 10.1038/s41467-019-09480-8
35. Thompson A., Cook J., Choquet H., Jorgenson E., Yin J., Kinnunen T., Barclay J., Morris A.P., Pirmohamed M. Functional validity, role, and implications of heavy alcohol consumption genetic loci. *Sci. Adv.*, 2020 Jan 15; 6 (3): eaay5034. doi: 10.1126/sciadv.aay5034

Сведения об авторах:

Светлана Владимировна Михайлова, канд. биол. наук, научный сотрудник, зав. лабораторией генетической динамики популяции, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-0897-5473

Динара Евгеньевна Иванощук, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-0403-545X

Павел Сергеевич Орлов, младший научный сотрудник лаборатории генетической динамики популяции, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-9371-2178

Диана Вахтанговна Денисова, д-р мед. наук, главный научный сотрудник лаборатории профилактической медицины, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-2470-2133

Елена Владимировна Шахтшнейдер, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, зав. сектором изучения моногенных форм распространенных заболеваний человека, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-6108-1025

Information about the authors:

Svetlana V. Mikhailova, doctor of medical sciences, head of the laboratory of human molecular genetics, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-0897-5473

Dinara E. Ivanoshchuk, junior researcher at the laboratory of human molecular genetics, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-0403-545X

Pavel S. Orlov, junior researcher at the laboratory of human molecular genetics, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-9371-2178

Diana V. Denisova, doctor of medical sciences, MD, chief researcher, laboratory of preventive medicine, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-2470-2133

Elena V. Shakhtshneider, candidate of biological sciences, MD, leading researcher, head of the division of monogenic forms of human common disease, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-6108-1025

Статья поступила 18.11.2022

После доработки 29.11.2022

Принята к печати 01.12.2022

Received

Revision received

Accepted

18.11.2022

29.11.2022

01.12.2022



**Жирные кислоты мембран эритроцитов как биомаркеры
неалкогольной жировой болезни печени у мужчин**
М.В. Кручинина^{1, 2}, М.В. Паруликова¹, Н.Е. Першина¹, Э.В. Кручинина²

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

Аннотация

Цель исследования – выявление жирных кислот (ЖК) мембран эритроцитов, значимых для различения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) от здоровых мужчин, исследование их индексов и установление ассоциаций уровней жирных кислот с клинико-биохимическими параметрами. Обследованы 30 мужчин (возраст $48,7 \pm 3,4$ года) с НАЖБП по данным УЗИ органов брюшной полости, подтвержденной индексом NLFS, степень фиброза печени, установленная методом непрямо́й эластометрии, не превышала 1-й степени. В качестве группы сравнения обследованы 28 условно здоровых мужчин (возраст $47,3 \pm 2,7$ года). Уровень ЖК мембран эритроцитов исследован с помощью газохроматографо-масс-спектрометрической системы на основе трех квадруполей. Установлено статистически значимо более высокое содержание ряда насыщенных ЖК (НЖК) (лауриновой, маргариновой, пентадекановой), мононенасыщенных ЖК (МНЖК) (пальмитолеиновой, олеиновой, элаидиновой, суммарного уровня мононенасыщенных ЖК), линолевой кислоты, соотношения омега-6 к омега-3 полиненасыщенных ЖК (ПНЖК) у пациентов с НАЖБП по сравнению с группой контроля. Напротив, концентрация двух НЖК (арахиновой, стеариновой), омега-3 полиненасыщенной ЖК (докозагексаеновой, ДНА), суммарное содержание эйкозапентаеновой ЖК (ЕРА) и ДНА, а также всех омега-3 ПНЖК и соотношение НЖК и ненасыщенных жирных кислот (НЖК/ННЖК) оказались меньше у больных с НАЖБП, чем у здоровых мужчин. Анализ индексов жирных кислот, отражающих их метаболизм, выявил повышение активности элонгазы (белка ELOVL6) – C18:0/C16:0 ($p < 0,001$), показателя липогенеза *de novo* – C16:0/C18:2n-6 ($p = 0,03$) и снижение активности стеарил-КоА-десатуразы-1 (C16:1;7/C16:0 ($p = 0,004$); C18:1;9/C18:0 ($p < 0,0001$)), дельта-5-десатуразы (C20:4n-6/C20:3n-6) ($p = 0,022$) у пациентов с НАЖБП по сравнению с группой контроля. Использование содержания отдельных ЖК как маркеров для различения пациентов с НАЖБП от здоровых лиц показало высокую диагностическую точность: для пальмитолеиновой кислоты – площадь под кривой AUC 0,877, чувствительность 87 %, специфичность 83 %; для арахидиновой кислоты – AUC 0,825, чувствительность 84 %, специфичность 78 %; для суммарного содержания МНЖК – AUC 0,821, чувствительность 81 %, специфичность 78 %. Использование «панели» ЖК (C16:1;9, сумма МНЖК, C20:0, n6/n3 ПНЖК, C18:0) обеспечило повышение чувствительности (91 %) и специфичности (95 %) (AUC 0,915). Выявлены разнонаправленные ассоциации уровня ЖК мембран эритроцитов с проявлениями метаболического синдрома, показателями печеночных проб.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, жирные кислоты, мембраны эритроцитов, маркеры, индексы жирных кислот.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках темы государственного задания «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению», Рег. № 122031700094-5.

Благодарности. Авторы выражают глубокую благодарность Соколовой А.С., к.х.н., научному сотруднику лаборатории физиологически активных веществ ФГБУН «Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН» за помощь в подготовке образцов для проведения исследования ЖК эритроцитов; Шашкову М.В., к.х.н., научному сотруднику аналитической лаборатории ФГБУН «Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН» за исследование уровня ЖК; Шестову А.А., PhD, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA за помощь в статистической обработке данных.

Автор для переписки: Кручинина М.В., e-mail: kruchmargo@yandex.ru

Для цитирования: Кручинина М.В., Паруликова М.В., Першина Н.Е., Кручинина Э.В. Жирные кислоты мембран эритроцитов как биомаркеры неалкогольной жировой болезни печени у мужчин. *Атеросклероз*, 2022; 18 (4): 362–380. doi: 10. 52727/2078-256X-2022-18-4-362-380

Fatty acids of erythrocyte membranes as biomarkers of non-alcoholic fatty liver disease in men

M.V. Kruchinina^{1,2}, M.V. Parulikova¹, N.E. Pershina¹, E.V. Kruchinina²

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

²Novosibirsk State Medical University
52, Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia

Abstract

The aim of the study was to identify fatty acids of erythrocyte membranes that are significant for distinguishing patients with non-alcoholic fatty liver disease from healthy men, to study their indices and to establish associations of fatty acid levels with clinical and biochemical parameters. 30 men (48.7 ± 3.4 years) with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) were examined according to ultrasound of the abdominal cavity, confirmed by the NLFS index, the degree of liver fibrosis established by indirect elastometry did not exceed 1 degree. As a comparison group – 28 conditionally healthy men (47.3 ± 2.7 years). The levels of fatty acids of erythrocyte membranes were studied using GC/MS systems based on three quadrupoles. A higher content of a number of saturated (lauric, margarine, pentadecanoic), monounsaturated fatty acids (palmitoleic, oleic, elaidic, the total level of monounsaturated), linoleic acid, the ratio of omega-6 to omega-3 polyunsaturated fatty acids was found in patients with non-alcoholic fatty liver disease compared with those for the control group. On the contrary, the levels of two saturated fatty acids – arachinic acid, stearic acid, omega-3 polyunsaturated fatty acid – docosahexaenoic acid, the total content of sum eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid, the total level of all omega-3 polyunsaturated fatty acids and the ratio of saturated and unsaturated fatty acids were lower in patients with NAFLD than in healthy men ($p=0.004-0.05$). Analysis of fatty acid indices reflecting their metabolism revealed an increase in the activity of elongase (protein ELOVL6) – C18:0/C16:0 ($p < 0.001$), de novo lipogenesis index – C16:0/C18:2n-6 ($p = 0.03$) and a decrease in the activity of stearyl-CoA desaturase 1 (C16:1;7/C16:0 ($p = 0.004$); C18:1;9/C18:0 ($p < 0.0001$)), delta-5-desaturase (C20:4n-6/C20:3n-6) ($p = 0.022$) for patients with NAFLD compared with the control group. The use of individual fatty acid levels as markers to distinguish patients with NAFLD from healthy individuals showed high diagnostic accuracy – for palmitoleic acid area under the curve (AUC) 0.877, sensitivity 87 %, specificity 83 %; for arachinic acid AUC 0.825, sensitivity 84 %, specificity 78 %; for the total content of monounsaturated FA AUC 0.821, sensitivity 81 %, specificity 78 %. The use of the “panel” of fatty acids (C16:1;9, total MUFA, C20:0, n6/n3 PUFA, C18:0) provided an increase in sensitivity (91 %) and specificity (95 %) (AUC 0.915). The multidirectional associations of the levels of fatty acids of erythrocyte membranes with the manifestations of metabolic syndrome, indicators of liver tests were revealed.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, fatty acids, erythrocyte membranes, markers, fatty acid indices.

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

Funding: The work was carried out within the framework of the topic of the state task “Epidemiological monitoring of the health status of the population and the study of molecular genetic and molecular biological mechanisms of the development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their diagnosis, prevention and treatment”, Reg. No. 122031700094-5.

Acknowledgments: The authors express their deep gratitude to Sokolova A.S., Ph.D., researcher of the Laboratory of Physiologically Active Substances of the Novosibirsk Institute of Organic Chemistry named after N.N. Vorozhtsov SB RAS for assistance in preparing samples for the study of erythrocyte LC; Shashkov M.V., Ph.D., researcher of the analytical laboratory of the “Institute G.K. Boreskov Catalysis SB RAS” for the study of the LC level; A.A. Shestov, PhD, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA for assistance in statistical data processing.

Correspondence: Kruchinina M.V., e-mail: kruchmargo@yandex.ru

Citation: Kruchinina M.V., Parulikova M.V., Pershina N.E., Kruchinina E.V. Fatty acids of erythrocyte membranes as biomarkers of non-alcoholic fatty liver disease in men. *Atherosclerosis*, 2022; 18 (4): 362–380. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-4-362-380

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является самым распространенным хроническим заболеванием печени и приобрела масштаб эпидемии, так же как ожирение и сахарный диабет 2 типа (СД2) [1]. НАЖБП включает в себя спектр заболеваний от жирового гепатоза без признаков воспаления до неалкогольного стеатогепатита, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [2]. Согласно критериям установления диагноза (Клинические рекомендации 2021 г.), первичная НАЖБП предполагает выявление избыточного количества жировых отложений в печени (определенное гистологическим исследованием или визуализирующими методами), отрицание в анамнезе хронического употребления алкоголя в токсичных дозах и исключение других причин жировой инфильтрации печени (гепатотропные вирусы, генетически детерминированные заболевания, лекарственное поражение печени) [3].

Распространенность НАЖБП в общей популяции в мире колеблется в пределах 6,3–33,0 %, патология выявляется во всех возрастных категориях, но значительно чаще у лиц с ожирением (до 62–93 %). В России в настоящее время НАЖБП занимает лидирующее место в структуре заболеваний внутренних органов [3]. По данным российского исследования DIREG 1, в 2007 г. распространенность НАЖБП у пациентов амбулаторных лечебно-профилактических учреждений составляла 27 %, при этом у 80,3 % диагностирован стеатоз, у 16,8 % – стеатогепатит, у 2,9 % – цирроз печени [4]. В 2015 году результаты исследования DIREG 2 показали, что среди лиц, обращающихся за амбулаторной помощью, НАЖБП встречалась уже в 37,3 % случаев, т.е. наблюдался существенный рост показателя [5].

У 90 % пациентов с НАЖБП выявляется один компонент метаболического синдрома и более, а у 30 % – все его составляющие [3]. Показано, что НАЖБП служит независимым фактором риска развития и прогрессирования забо-

леваний сердечно-сосудистой системы и определяет их исход даже в большей степени, чем исход заболеваний печени, поэтому активное лечение стеатоза позволит улучшить жизненный прогноз у этих больных [6]. Установлено, что даже самая ранняя стадия НАЖБП – стеатоз, знаменует собой глубокое метаболическое нарушение, которое может отражаться не только на сердечно-сосудистых рисках, но даже на объеме мозга (данные МРТ, Фрамингемское исследование) [7].

Патогенез прогрессирования заболевания от стеатоза до фиброза и цирроза в настоящее время описывается теорией «множественных ударов», первым из которых является инсулин-резистентность. Гиперинсулинемия, вызванная инсулинрезистентностью, приводит к избыточному липогенезу *de novo* в печени и нарушению ингибирования липолиза в жировой ткани, что в свою очередь влечет за собой избыточное поступление свободных жирных кислот (ЖК) из жировой ткани в печень. После накопления ЖК в печени она становится более восприимчивой к действию последующих «ударов», приводящих к печеночному повреждению и прогрессированию до стадии неалкогольного стеатогепатита с фиброзом или без него. К этим «ударам» относятся окислительное повреждение, апоптоз гепатоцитов, активация профиброгенных факторов, дисрегуляция адипокинов и активация стеллатных клеток [8].

В патогенезе НАЖБП ключевую роль играет увеличение поступления свободных жирных кислот в печень, снижение скорости их β -окисления и повышение синтеза ЖК в митохондриях печени. Свободные ЖК являются высокоактивным субстратом перекисного окисления липидов. Основанием рассматривать его как универсальный патогенетический механизм развития неалкогольного стеатогепатита служит тот факт, что эффектами перекисного окисления липидов можно объяснить основную часть наблюдаемых при стеатогепатите воспалительных-некротических изменений в печени [9]. Неалкогольный стеатогепатит может прогрессиро-

вать до развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [10], поэтому усилия по диагностике и лечению должны быть направлены на людей с этой патологией [10, 11].

Вместе с тем остается неясным, какие именно ЖК наиболее значимы в патогенезе, прогрессировании НАЖБП, насколько существенным является вклад диетических ЖК по сравнению с синтезированными *de novo*. Информация о жирнокислотном составе сыворотки, мембран эритроцитов, предоставляемая различными исследователями, зачастую не совпадает, поскольку уровни и соотношения ЖК зависят от этнических, демографических факторов, нозологической формы НАЖБП, сопутствующей патологии, проводимой терапии, использования разных биологических образцов для анализа, особенностей пробоподготовки и анализа полученных результатов [12].

Целью настоящего исследования было выявление ЖК мембран эритроцитов, значимых для различения пациентов с НАЖБП от здоровых мужчин, исследование их индексов и установление ассоциаций уровня ЖК с клинико-биохимическими параметрами.

Для исследования использованы мембраны эритроцитов, поскольку они более точно отражают метаболический статус обследуемого в период 3–4 месяцев и менее зависимы от особенностей диеты [13].

Материал и методы

Дизайн исследования — сравнительное нерандомизированное открытое исследование «серия случаев». Обследованы 30 мужчин ($48,7 \pm 3,4$ года) с НАЖБП по данным УЗИ органов брюшной полости, подтвержденной индексом NAFLD liver fat score. Термин «неалкогольная жировая болезнь печени» соответствовал коду К 76.0 — жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках [3].

Вирусная этиология заболевания исключена на основании отсутствия серологических маркеров, выявляемых методом иммуноферментного анализа, и/или ДНК и РНК вирусов, обнаруживаемых методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Пациенты эпизодически (1–4 раза в год) потребляли низкие дозы алкоголя (в среднем $15,8 \pm 3,9$ г в сутки в пересчете на чистый этанол) или не потребляли спиртные напитки вообще. Данные опросников AUDIT, CAGE и биохимические показатели позволили исключить алкогольную этиологию ЖБП. У пациентов были исключены генетически детерминированные заболевания, ассоциированные с ЖБП:

болезнь Вильсона—Коновалова (исследован уровень церулоплазмينا крови), врожденная недостаточность альфа1-антитрипсина (выявление двух мутаций гена *SERPINA1* — G264V и G342L), гемахроматоз (наличие мутаций в гене *HFE* (в локусах 187 C>G (H63D) и 845 G>A (C282Y)). Определение антител ANA, SMA и AT-LKM-1 позволило исключить аутоиммунный гепатит. Лекарственный анамнез и отмена возможного препарата, формирующего липопротеины промежуточной плотности, обеспечили исключение лекарственного гепатита. У пациентов не было длительного (более двух недель) парентерального питания как возможной причины развития НАЖБП.

У больных НАЖБП выявлены проявления метаболического синдрома, которые были оценены по следующим критериям: основной критерий — центральный (абдоминальный) тип ожирения, окружность талии более 94 см; дополнительные критерии — артериальное давление $>130/85$ мм рт. ст. или лечение артериальной гипертензии препаратами; повышение уровня триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л); снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) ($<1,0$ ммоль/л); повышение содержания ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) $>3,0$ ммоль/л; концентрация глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1$ или 7,8 ммоль/л через 2 часа после нагрузки глюкозой. Достоверным метаболический синдром считали при наличии трех критериев: одного основного и двух дополнительных [14].

В качестве группы сравнения отобраны 28 мужчин, проходивших профилактическое обследование (средний возраст $47,3 \pm 2,7$ года), ведущих здоровый образ жизни, употребляющих алкоголь не чаще 1–2 раза в месяц в дозах, не превышающих 20 г в сутки в пересчете на чистый этанол, без манифестирующей патологии внутренних органов и проявлений метаболического синдрома.

Пациенты и мужчины группы сравнения исключались из исследования, если они получали какие-либо добавки омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) или статины, имели гиперлипидемию, которая могла потребовать лекарственной коррекции, значительные отклонения по данным исследования общего анализа крови или биохимии крови или имели холестериновые камни в желчном пузыре, поскольку эти факторы оказывают существенное влияние на профиль ЖК мембран эритроцитов [12].

Всем мужчинам выполнено исследование биохимических показателей, включая определение печеночных проб, параметров липидного профиля; определены индексы NAFLD liver fat

score, Caro. Индекс NAFLD liver fat score подсчитан по формуле: $\text{NAFLD-LFS} = -2,89 + 1,18 \times (\text{метаболический синдром: да} - 1, \text{нет} - 0) + 0,45 \times (\text{СД2: да} - 2, \text{нет} - 0) + 0,15 \times (\text{содержание инсулина, мкЕд/мл}) + 0,04 \times (\text{активность АсАТ, Ед/л}) - 0,94 \times \text{АсАТ/АлАТ}$ [15]. Индекс Caro подсчитан как соотношение содержания глюкозы (ммоль/л) и инсулина (мкМЕ/мл) в плазме крови натощак [16].

У всех обследованных методом непрямого эластометрии на аппарате FibroScan® 502 (Echosens, Франция) определена степень выраженности фиброза печени с разграничением стадии фиброза по шкале METAVIR от F0 до F4 [17]. У пациентов с НАЖБП она не превышала I степени, в группе сравнения соответствовала F0.

Исследование состава ЖК мембран эритроцитов (Эр) проведено с помощью газовой хроматографии/масс-спектрометрии — системы на основе трех квадруполей Agilent 7000B (США). Концентрации ЖК выражали в относительных процентах. Предел обнаружения ЖК ~ 1 мкг на образец. Подробное описание пробоподготовки для исследования ЖК и процесса их определения представлено в работе [18].

Кроме определения уровня ЖК проведены расчет индексов ЖК и оценка активности ферментов, участвующих в их метаболизме. Ферментативную активность рассчитывали как отношение продукта к предшественнику отдельных ЖК в мембранах эритроцитов: активность элонгазы длинноцепочечных ЖК (белка ELOVL6) — как соотношение C18:0/C16:0; активность стеароил-КоА-десатуразы-1 (SCD1) — как соотношение C16:1;7/C16:0 и C18:1;9/C18:0; активность дельта-5-десатуразы (D5D) — как соотношение C20:4n-6/C20:3n-6; активность дельта-6-десатуразы (D6D) — как соотношение C18:3n-6/C18:2n-6. Кроме того, в качестве индекса липогенеза *de novo* использовалось соотношение C16:0/C18:2n-6 [19].

При выполнении статистической обработки данных определялся характер распределения количественных признаков методом Колмогорова — Смирнова. В случае нормального распределения вычислялось среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего значения (m) ($M \pm m$). При сравнении двух нормально распределенных выборок использовался t -тест Стьюдента. При отсутствии нормального распределения вычислялась медиана (Me) и 25 и 75 процентиля [25 %; 75 %], достоверность различия показателей оценивали с помощью непараметрических критериев (U -критерий Манна — Уитни, критерий Краскела — Уоллиса, критерий χ^2). Содержание ЖК мембран эритроцитов перед проведением статистической обработки

было подвергнуто процедуре нормализации. Для выявления значимых различий в уровнях метаболитов между группами и их ранжирования использовали методы Volcano plot, дискриминантный анализ (метод наименьших квадратов). Диагностическую точность различения пациентов с НАЖБП от мужчин группы сравнения с использованием уровня ЖК мембран эритроцитов оценивали с помощью ROC-анализа. Ранговые коэффициенты корреляции Спирмена использовались для оценки корреляций между дискретными переменными. При выполнении статистической обработки материала применена система методов машинного обучения (RandomForest) с использованием программного обеспечения MATLAB (R2019a, MathWorks) и языка программирования R с применением стандартных библиотек обучающих классификаций и наборов инструментов статистики [20]. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой гипотезы (p) принимался равным 0,05.

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины» (протокол заседания № 122 от 29.11.2016). Все обследованные дали информированное согласие на участие в работе в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266.

Результаты

Клинико-биохимическая характеристика обследованных групп представлена в табл. 1. Все пациенты с НАЖБП продемонстрировали наличие признаков метаболического синдрома — абдоминального ожирения, артериальной гипертензии, гипертриглицеридемии, гиперхолестеринемии, установлено достоверное повышение содержания инсулина, глюкозы крови натощак, мочевой кислоты (см. табл. 1). Величина индекса Caro менее 0,33 свидетельствовала о наличии инсулинрезистентности у всех пациентов с НАЖБП. Значения шкалы содержания жира в группе с НАЖБП (NAFLD liver fat score), связанной с инсулинрезистентностью, превышающие 0,64, подтверждали наличие стеатоза [21].

Активность большей части печеночных ферментов (трансаминаз, ГГТП, щелочной фосфатазы), содержание общего билирубина, железа сыворотки крови, отражающих повреждение печени, оказались выше, чем в группе сравнения,

Таблица 1

Клинико-биохимические показатели у пациентов с НАЖБП и лиц группы сравнения

Table 1

Clinical and biochemical parameters in patients with fatty liver disease and in comparison group ($M \pm m$)

Показатель / Indicators	Группа сравнения / The control group ($n=28$)	Группа пациентов с НАЖБП / The group of patients with NAFLD ($n=30$)	p
Возраст, лет / Age, years	44,34 $\pm$ 2,6	43,51 $\pm$ 2,34	0,544
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст. / Systolic blood pressure, mmHg	121,8 $\pm$ 2,6	142,2 $\pm$ 3,4	0,000014
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст. / Diastolic blood pressure, mmHg	78,5 $\pm$ 2,4	87,2 $\pm$ 2,7	0,019
Индекс массы тела, кг/м ² / Body mass index, kg/m ²	24,2 $\pm$ 1,3	32,94 $\pm$ 0,92	0,000001
Окружность талии, см / Waist circumference, cm	92,71 $\pm$ 0,97	113,77 $\pm$ 3,72	0,000001
Содержание инсулина, мкЕд/мл / Insulin content, mcU/ml	9,57 $\pm$ 1,24	34,82 $\pm$ 1,98	0,000001
Содержание общего холестерина, мг/дл / Total cholesterol content, mg/dl	165,7 $\pm$ 6,3	259 $\pm$ 8,2	0,000001
Содержание ХС ЛПВП, мг/дл / HDL cholesterol content, mg/dl	53,20 $\pm$ 1,41	38,57 $\pm$ 1,97	0,000001
Содержание ХС ЛПНП, мг/дл / LDL cholesterol content, mg/dl	112,72 $\pm$ 6,94	185,34 $\pm$ 8,27	0,000001
Содержание триглицеридов, мг/дл / Triglyceride content, mg/dl	145,56 $\pm$ 11,64	219,61 $\pm$ 13,9	0,00014
Содержание глюкозы в крови натощак, ммоль/л / Fasting blood glucose, mmol/l	4,5 $\pm$ 0,9	6,57 $\pm$ 0,49	0,048
Содержание общего белка, г/л / Total protein content, g/l	74,5 $\pm$ 0,94	73,5 $\pm$ 0,62	0,369
Содержание альбумина, г/л / Albumin content, g/l	44,61 $\pm$ 0,82	45,34 $\pm$ 0,52	0,455
Активность АЛТ, Ед/л / ALT activity, Units/l	14,24 $\pm$ 1,43	38,84 $\pm$ 4,67	0,000005
Активность АсАТ, Ед/л / AST activity, Units/l	12,29 $\pm$ 2,28	29,45 $\pm$ 2,94	0,00002
Коэффициент де Ритиса (АСТ/АЛТ) / De Ritis Coefficient (AST/ALT)	0,87 $\pm$ 0,04	0,79 $\pm$ 0,05	0,216
Активность гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), Ед/л / Gamma-glutamyltranspeptidase (GGTP) activity, Units/l	15,3 $\pm$ 1,8	29,5 $\pm$ 2,92	0,0001
Активность щелочной фосфатазы, Ед/л / Alkaline phosphatase activity, Units/l	124,2 $\pm$ 5,3	140,94 $\pm$ 6,9	0,059
Содержание общего билирубина, мкмоль/л / Total bilirubin content, mmol/l	11,9 $\pm$ 0,9	14,67 $\pm$ 0,84	0,028
Содержание прямого билирубина, мкмоль/л / The content of direct bilirubin, mmol/l	3,60 $\pm$ 0,54	3,97 $\pm$ 0,64	0,660
Содержание мочевой кислоты, мг/дл / Uric acid content, mg/dl	167,7 $\pm$ 11,5	427,9 $\pm$ 8,73	0,000001
Содержание креатинина, мкмоль/л / Creatinine content, mmol/l	67,7 $\pm$ 1,84	77,32 $\pm$ 2,85	0,0001
Содержание мочевины, ммоль/л / Urea content, mmol/l	5,30 $\pm$ 1,8	6,62 $\pm$ 0,9	0,514
Содержание железа в сыворотке, мкмоль/л / Iron content in serum, mmol/l	10,37 $\pm$ 1,42	16,42 $\pm$ 0,84	0,0005
Эластичность печени, кПа / Elasticity of the liver, kPa	4,43 $\pm$ 0,22	5,21 $\pm$ 0,34	0,059
Индекс NAFLD liver fat score / Index of NAFLD liver fat score	-1,78 $\pm$ 0,33	2,77 $\pm$ 0,41	0,00001
Индекс Caro / Caro index	0,46 $\pm$ 0,02	0,20 $\pm$ 0,03	0,00004

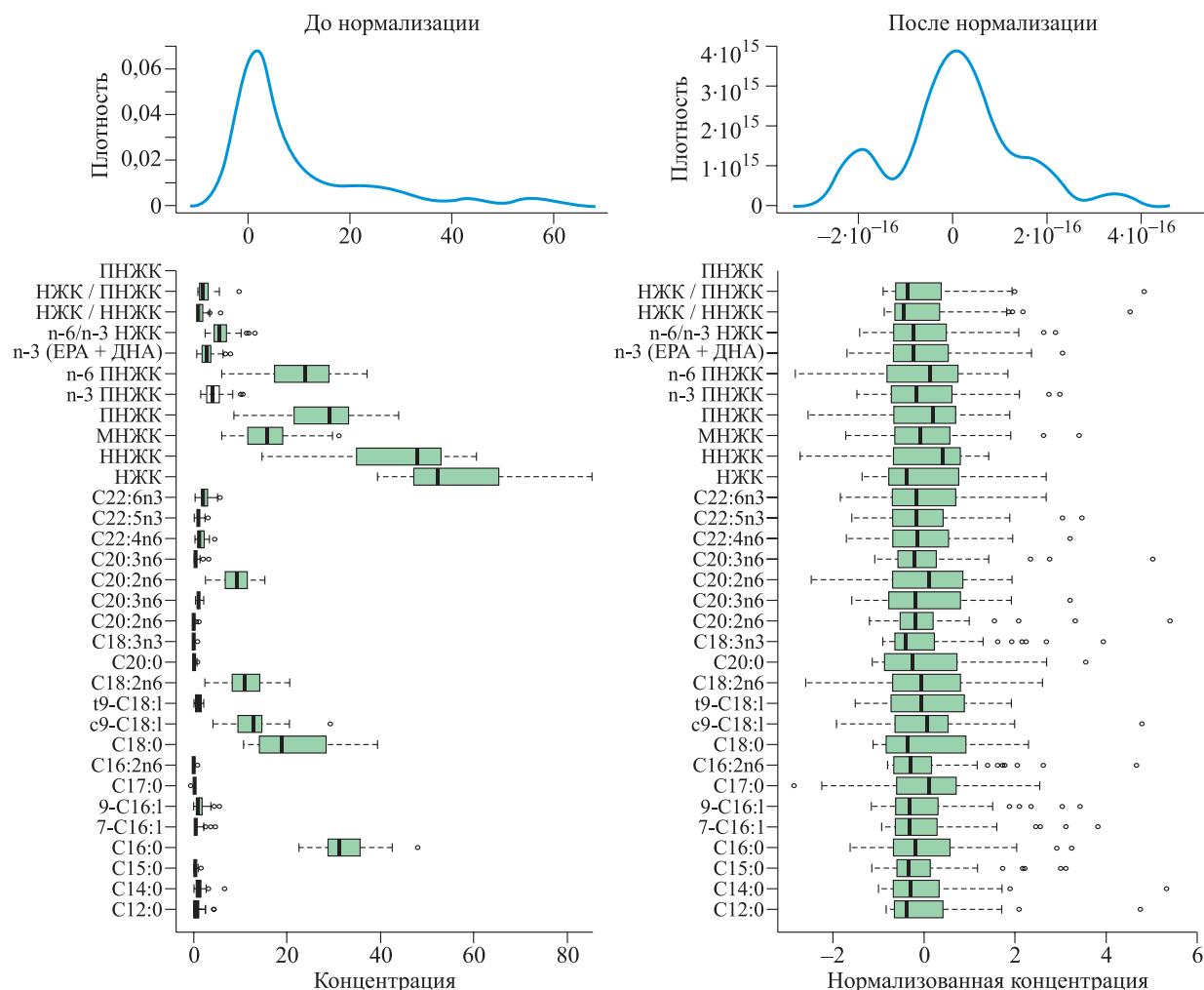


Рис. 1. Нормализация уровня ЖК мембран эритроцитов в обследованных группах
Fig. 1. Normalization of fatty acid levels of erythrocyte membranes in the examined groups

находясь в пределах референтных значений. Данный факт не исключает наличие НАЖБП, в том числе стеатогепатита [22]. Содержание общего белка и альбумина у пациентов с НАЖБП было сопоставимо со значениями у мужчин группы сравнения, что свидетельствует о сохранности белково-синтетической функции печени. Исследованная с помощью метода непрямо́й эластометрии эластичность печени имела тенденцию к увеличению у пациентов с НАЖБП по сравнению с группой здоровых мужчин ($p = 0,059$), что не исключает наличие начальных стадий фиброза с учетом применения в данной группе для исследования датчика XL [23, 24].

Пациентам обеих групп проведено определение относительного уровня ЖК мембран эритроцитов, после чего полученные значения подверглись нормализации (рис. 1). Для выявления различий в нормализованных уровнях ЖК у

пациентов с НАЖБП и здоровых обследуемых был выполнен дискриминантный анализ методом наименьших квадратов (ortho PLS-DA), который продемонстрировал наличие перечня ЖК мембран эритроцитов, по уровню которых группы достоверно различаются (рис. 2).

Метод Volcano plot обеспечил установление ЖК мембран эритроцитов, которые могут быть рассмотрены как потенциальные биомаркеры для различения пациентов с НАЖБП от здоровых лиц (табл. 2). Среди наиболее значимых для дифференцирования оказались мононенасыщенная пальмитолеиновая, суммарное содержание мононенасыщенных ЖК (МНЖК), насыщенная арахиновая, отношение омега-6/омега-3 ПНЖК, стеариновая, омега-3 ДНА, омега-6 линолевая, маргариновая, олеиновая, лауриновая, пентадекановая, элаидиновая кислоты. Определенный потенциал для различения имели сум-

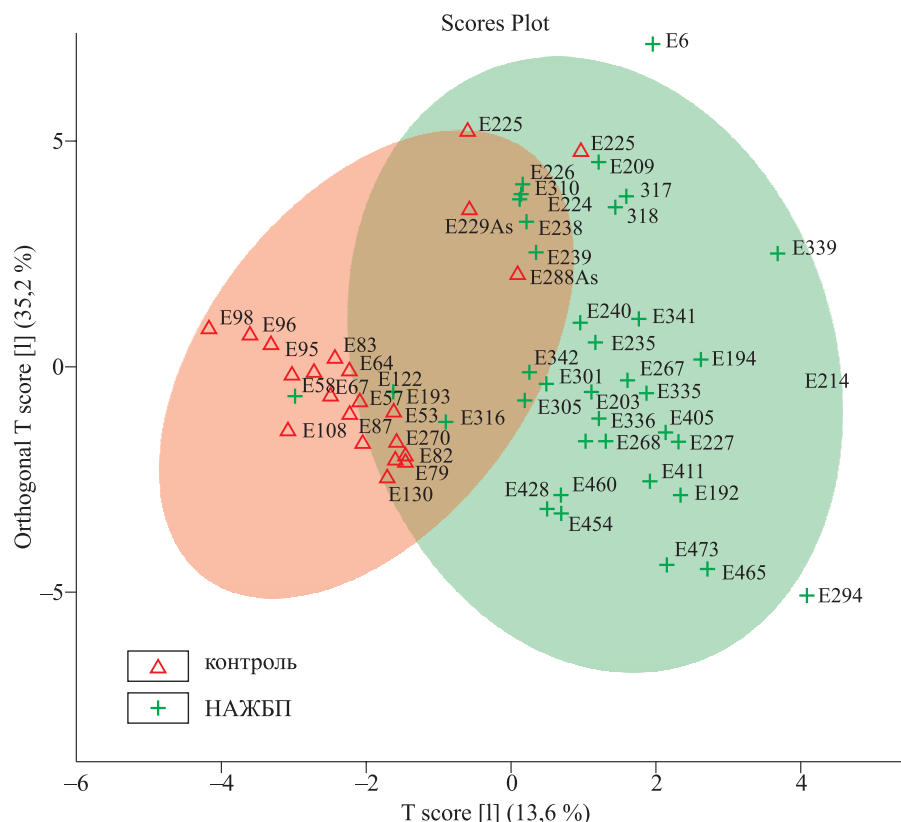


Рис. 2. Дискриминантный анализ для различия уровня ЖК мембран эритроцитов пациентов с НАЖБП и здоровых лиц (розовое облако, красные треугольники – содержание ЖК в группе сравнения, зеленое облако, зеленые крестики – в группе пациентов с НАЖБП)

Fig. 2. Discriminant analysis by the least squares method (ortho PLS-DA) to distinguish the fatty acid levels of erythrocyte membranes in patients with NAFLD and healthy men (pink cloud, red triangles – fatty acid levels in the control group, green cloud, green crosses – in the group of patients with NAFLD)

марное содержание двух ПНЖК – ЕРА и ДНА, общее содержание всех омега-3 ПНЖК и соотношение насыщенных (НЖК) и ненасыщенных ЖК (НЖК/ННЖК). Можно предположить, что их роль в различии пациентов с НАЖБП от здоровых лиц возрастет при увеличении численности групп обследованных. Следует отметить, что содержание пальмитолеиновой, линолевой, маргариновой, олеиновой, лауриновой, пентадекановой, элаидиновой, суммы МНЖК, отношения п-6/п-3 оказалось больше, а концентрация арахидиновой, стеариновой, ДНА, суммы ЕРА и ДНА, суммарное содержание всех омега-3 ПНЖК и отношение НЖК/ННЖК – меньше у пациентов с НАЖБП, чем у мужчин группы сравнения.

На рис. 3 визуализировано ранжирование уровней ЖК мембран эритроцитов по степени вклада в различение пациентов с НАЖБП от здоровых лиц.

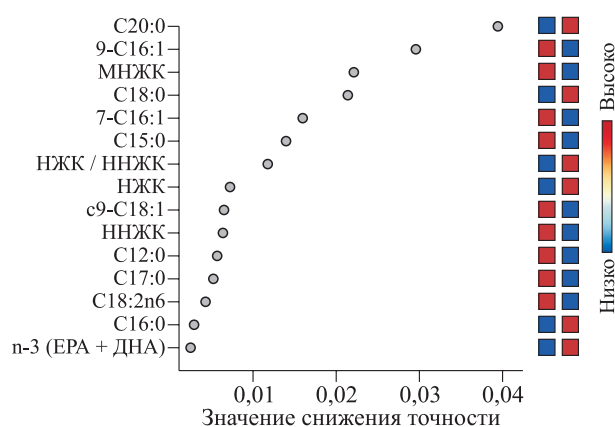


Рис. 3. Ранжирование уровней ЖК мембран эритроцитов в различении пациентов с НАЖБП от здоровых лиц (непарная статистика, Random Forest)

Fig. 3. Ranking of fatty acid levels of erythrocyte membranes in distinguishing patients with NAFLD from healthy individuals (unpaired statistics, Random Forest)

Таблица 2

ЖК мембран эритроцитов и их соотношения – потенциальные биомаркеры для различения пациентов с НАЖБП и здоровых лиц (данные получены при использовании Volcano plot)

Table 2

Fatty acids of erythrocyte membranes and their ratios are potential biomarkers for distinguishing patients with NAFLD and healthy men (data obtained using Volcano plot)

ЖК / FAs	Кратность изменений / Fold change (FC)	log2(FC)	Значения «p» / «p» values (raw.p val.)	–log10(p)
C16:1;9 Цис-9-гексадекановая (9-Пальмитолеиновая) / Cis-9-Hexadecanoic (9-Palmitoleic) Acid	0,39609	–1,3361	6,5E-06	5,1872
Сумма МНЖК / Total MUFA	0,74774	–0,41939	0,000244	3,6134
C20:0 (Эйкозановая, Арахидовая) / (Eicosanoic, Arachidic) acid	2,5978	1,3773	0,000319	3,4966
n-6/n-3 ПНЖК / n-6/n-3 PUFA	0,7417	–0,43109	0,003076	2,512
C18:0 Октадекановая (Стеариновая) / Octadecanoic (Stearic) acid	1,428	0,51396	0,004564	2,3407
C22:6;4,7,10,13,16,19 (n-3) Докозагексаеновая / Docosahexaenoic acid (DHA)	1,3837	0,46854	0,007578	2,1204
C18:2;9,12 (n-6) Октадекадиеновая (Линолевая) / Octadecadienoic (Linoleic) acid	0,82551	–0,27664	0,009851	2,0065
C16:1;7 Цис-7-гексадекановая (7-Пальмитолеиновая) / Cis-7-Hexadecanoic (7-Palmitoleic) Acid	0,50858	–0,97545	0,011713	1,9313
C17:0 Гептадекановая (Маргаритовая) / Heptadecanoic (Margaric) acid	0,80938	–0,30512	0,016584	1,7803
C18:1;c9 Цис-9-октадекановая (Олеиновая) / Cis-9-Octadecanoic (Oleic)	0,83094	–0,26718	0,020457	1,6892
C12:0 Додекановая (Лауриновая) / Dodecanoic (Lauric) acid	0,51798	–0,94902	0,026746	1,5727
C15:0 Пентадекановая / Pentadecanoic acid	0,62464	–0,6789	0,028319	1,5479
C18:1;t9 Транс-9-октадекановая (Элаидиновая) / Trans-9-Octadecanoic (Elaidic) acid	0,69544	–0,524	0,031128	1,5068
Эйкозапентаеновая + докозагексаеновая ЖК / Eicosapentaenoic + Docosahexaenoic FAs / EPA + DHA	1,2836	0,3602	0,051526	1,288
Сумма омега-3 ПНЖК / Total n-3 PUFA	1,2442	0,31526	0,05776	1,2384
НЖК/МНЖК / SFA/MUFA	1,4667	0,55255	0,058043	1,2362

Проведение ROC-анализа с использованием содержания ряда отдельных ЖК обеспечило высокий уровень чувствительности и специфичности при различении пациентов с НАЖБП от здоровых лиц: для пальмитолеиновой кислоты площадь под кривой (AUC) составила 0,877, чувствительность 87 %, специфичность 83 % (рис. 4, а); для арахидовой кислоты – AUC 0,825, чувствительность 84 %, специфичность 78 % (рис. 4, б); для суммарного содержания МНЖК – AUC 0,821, чувствительность 81 %, специфичность 78 % (рис. 4, в). Диагностические возможности других ЖК оказались несколько ниже – с AUC от 0,739 до 0,777 (рис. 4, г). При использовании «панели» ЖК, наиболее значимых для различения пациентов с НАЖБП от здоровых лиц (C16:1;9, сумма

МНЖК, C20:0, n6/n3 ПНЖК, C18:0), диагностическая точность повысилась – AUC 0,915, чувствительность 91 %, специфичность 95 % (см. рис. 4, г).

Анализ индексов ЖК, отражающих их метаболизм, выявил повышение активности элонгазы (белка ELOVL6) – C18:0/C16:0, показателя липогенеза *de novo* – C16:0/C18:2n-6 ($p = 0,03$) и снижение активности стеариол-КоА-десатуразы-1 (C16:1;7/C16:0; C18:1;c9/C18:0), D5D (C20:4n-6/C20:3n-6) ($p = 0,022$) у пациентов с НАЖБП по сравнению с группой контроля (табл. 3).

Выявлены ассоциации между содержанием ЖК в мембранах эритроцитов и проявлениями метаболического синдрома: окружность талии прямо коррелировала с содержанием пальмитолеиновой кислоты C16:1;9 ($r = 0,421$;

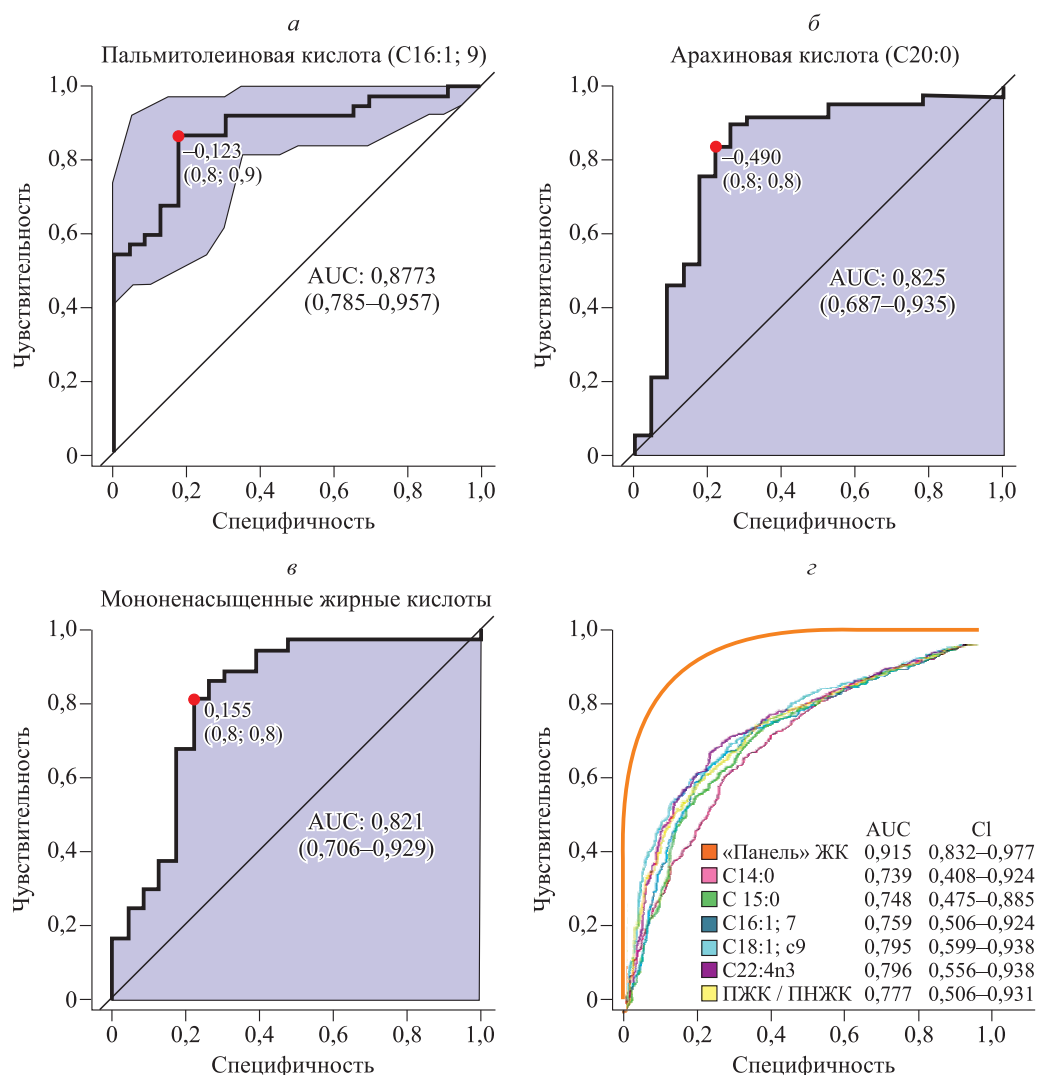


Рис. 4. ROC-анализ при использовании уровня ЖК мембран эритроцитов для дифференцирования пациентов с НАЖБП от здоровых лиц

Fig. 4. ROC analysis using the levels of fatty acids of erythrocyte membranes to differentiate patients with NAFLD from healthy men

Таблица 3

Индексы ЖК мембран эритроцитов у пациентов с НАЖБП и лиц группы сравнения

Table 3

Indices of fatty acids of erythrocyte membranes in the examined groups and comparison group (Me [25 %; 75 %])

Индекс ЖК / FA index	Группа сравнения / The control group, <i>n</i> = 28	Группа пациентов с НАЖБП / The group of patients with NAFLD, <i>n</i> = 30	<i>p</i>
C18:0/C16:0	0,485 [0,375; 0,600]	0,72 [0,609; 0,873]	0,001
C16:1;7/C16:0	0,028 [0,018; 0,049]	0,013 [0,006; 0,035]	0,004
C18:1;c9/C18:0	1,044 [0,912; 1,27]	0,465 [0,268; 0,811]	0,0001
C20:4n-6/C20:3n-6	11,12 [8,71; 15,06]	8,75 [7,69; 10,39]	0,022
C18:3n-6/C18:2n-6	0,0095 [0,0052; 0,0166]	0,0069 [0,0039; 0,0211]	0,589
C16:0/C18:2n-6	2,32 [1,91; 3,01]	3,29 [2,06; 4,99]	0,03

$p = 0,002$) и обратно — с уровнем маргариновой С17:0 ($r = -0,398$; $p = 0,006$), пентадекановой С15:0 ($r = -0,353$; $p = 0,04$), ДНА С22:6 n3 ($r = -0,421$; $p = 0,003$), суммарным содержанием омега-3 ПНЖК ($r = -0,407$; $p < 0,001$); концентрация инсулина сыворотки крови оказалась обратно связанной с суммарным содержанием ЕРА и ДНА ($r = -0,417$; $p = 0,03$), с уровнем С15:0 ($r = -0,374$; $p < 0,01$); уровень общего ХС ассоциирован с содержанием элаидиновой кислоты С18:1;t9; ХС ЛПВП — с концентрацией стеариновой кислоты С18:0, С16:1;7, НЖК/ННЖК; ХС ЛПНП — с С16:1;9, С16:1;7, С18:2n6, С15:0; уровень триглицеридов в виде тенденций связан с содержанием С18:0 и НЖК/ННЖК (табл. 4). Суммарное содержание омега-3 ПНЖК обратно коррелировало с концентрацией глюкозы плазмы натощак ($r = -0,474$; $p = 0,012$), индексом Саго. Уровень большей части ЖК мембран эритроцитов имел ассоциации с содержанием мочевой кислоты, наиболее значимыми оказались связи с содержанием линолевой С18:2n6 и элаидиновой кислоты С18:1;t9, а также НЖК/ННЖК.

Установлены корреляции печеночных проб с содержанием ряда ЖК. Активность трансаминаз прямо коррелировала с суммарным содержанием МНЖК, соотношением НЖК/ННЖК и обратно — с уровнем пентадекановой, маргариновой и стеариновой кислот (см. табл. 4). Кроме того, установлена прямая ассоциация активности АсАТ с содержанием пальмитолеиновой кислоты. Для активности ГГТП отмечена связь на уровне тенденции с суммарным содержанием омега-3 ПНЖК. Концентрация лауриновой кислоты С12:0 коррелировала с активностью щелочной фосфатазы. Уровень сывороточного железа оказался связанным с содержанием МНЖК и олеиновой кислоты. Концентрация общего белка обратно коррелировала с содержанием С12:0, С20:2 n6 ($r = -0,589$; $p = 0,027$), а альбумина — с уровнем арахидиновой кислотой С20:4 n6 ($r = -0,411$; $p = 0,04$), С22:4 n6 ($r = -0,398$; $p = 0,037$), суммарным содержанием омега-6 ПНЖК ($r = -0,403$; $p = 0,026$). Обнаружена зависимость между концентрацией прямого билирубина и арахидиновой кислоты (см. табл. 4). Выявлены прямые корреляции эластичности печени с содержанием пальмитолеиновой, элаидиновой, лауриновой, линолевой кислот и обратная — с уровнем маргариновой ЖК.

Обсуждение

Исследование жирнокислотного профиля при НАЖБП продолжает оставаться актуальным в связи с участием ЖК в патогенезе данной па-

тологии. Наличие абдоминального ожирения у пациентов с НАЖБП может способствовать увеличению поступления неэтерифицированных ЖК в печень [25].

В настоящем исследовании выявлены ЖК мембран эритроцитов, содержание которых значимо отличается у мужчин с первичной неалкогольной болезнью печени и здоровых лиц, корреляции полученных уровней ЖК с биохимическими параметрами повреждения печени, проявлениями метаболического синдрома. Установлено более высокое содержание ряда насыщенных (лауриновой, маргариновой, пентадекановой), мононенасыщенных (пальмитолеиновой, олеиновой, элаидиновой, суммарного уровня МНЖК), омега 6 полиненасыщенной линолевой кислоты, соотношения омега-6 к омега-3 ПНЖК у пациентов с НАЖБП по сравнению с группой контроля. Напротив, концентрация двух НЖК (арахиновой, стеариновой), омега-3 ПНЖК (ДНА), суммарного содержания ЕРА и ДНА, суммарного уровня всех омега-3 ПНЖК и отношения НЖК/ННЖК оказались меньше у больных с НАЖБП, чем у здоровых мужчин. У лиц с НАЖБП выявлены косвенные признаки повышения активности элонгазы (ELOVL6), активации липогенеза *de novo* и снижения активности стеарил-КоА-десатуразы-1, D5D.

Более высокий уровень соотношения С18:0/С16:0 у пациентов с НАЖБП по сравнению с контролем свидетельствует об увеличении активности ELOVL6, удлиняющей пальмитиновую кислоту до стеариновой. Рядом авторов показано, что прогрессирование фиброза печени у пациентов с НАЖБП ассоциировано со снижением этого соотношения [19, 26], т.е. накоплением пальмитиновой кислоты, которая считается наиболее цитотоксичной для клеток печени [27]. Показано, что пальмитиновая кислота активирует звездчатые клетки печени через инфламмосомы и сигнальный путь Hedgehog, что приводит к прогрессированию фиброза печени [28]. В нашей работе преобладали мужчины с НАЖБП с начальной степенью фиброза печени, с чем, вероятно, связан повышенный уровень отношения С18:0/С16:0.

Начальные степени фиброза печени у пациентов с НАЖБП в настоящем исследовании, очевидно, ассоциированы с более низким уровнем стеариновой (С18:0) и арахидиновой (С20:0) кислот в мембранах эритроцитов, поскольку К. Sansanzgo et al. [19], Р. Puri et al. [29] показали высокий цитотоксический потенциал стеариновой кислоты, способствующей прогрессированию фиброза печени при НАЖБП.

На жирнокислотный состав мембран эритроцитов может влиять поступление липидов в

Таблица 4

Корреляции содержания ЖК мембран эритроцитов с клинико-биохимическими показателями

Table 4

Correlations of fatty acid levels of erythrocyte membranes with clinical and biochemical parameters

Содержание ЖК / FA content	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Индекс массы тела, кг/м ² / Body mass index, kg/m ²			Эластичность печени, кПа / Elasticity of the liver, kPa	Содержание общего ХС, мг/дл / Total cholesterol content, mg/dl	Содержание ХС ЛПВП, мг/дл / HDL cholesterol content, mg/dl	Содержание ХС ЛПНП, мг/дл / LDL cholesterol content, mg/dl	Содержание триглицеридов, мг/дл / Triglyceride content, mg/dl	Содержание глюкозы, ммоль/л / Fasting blood glucose, mmol/l	Активность АЛТ, Ед/л / ALT activity, Units/l	Активность АсАТ, Ед/л / AST activity, Units/l	Активность ГГТП, Ед/л / GGTP activity, Units/l	Активность щелочной фосфатазы, Ед/л / Alkaline phosphatase activity, Units/l	Содержание железа, мкмоль/л / Iron content in serum, mmol/l	Содержание прямого билирубина, мкмоль/л / The content of direct bilirubin, mmol/l	Содержание мочевой кислоты, мг/дл / Uric acid content, mg/dl
C16:1:9 Пальмитолеиновая / Palmitoleic acid		0,358 (0,056)	0,357 (0,041)	н	н	0,745 (0,013)	н	н	н	0,412 (0,05)	н	н	н	н	0,54 (0,07)
Сумма МНЖК / Total MUFA		н	н	н	н	н	н	н	0,401 (0,058)	0,461 (0,027)	н	н	0,75 (0,052)	н	0,545 (0,067)
C20:0 Арахидоновая / Arachidonic acid		н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	-0,632 (0,05)	н
C18:0 Стеариновая / Stearic acid		н	н	н	н	н	-0,48 (0,06)	-0,375 (0,094)	-0,432 (0,04)	-0,427 (0,042)	н	н	н	н	-0,517 (0,085)
C22:6 n-3 Докозагексаеновая / Docosahexaenoic acid		н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	-0,524 (0,08)
C18:2 n-6 Линолевая / Linoleic acid		н	0,373 (0,032)	н	н	0,609 (0,062)	н	н	н	н	н	н	н	н	0,58 (0,048)
C16:1:7 Цис-7-гексадекановая / Cis-7-hexadecanoic acid		н	н	н	-0,508 (0,064)	0,855 (0,002)	н	н	0,369 (0,083)	0,362 (0,089)	н	н	н	н	н

Окончание табл. 4
Ending Table 4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
C17:0 Маргаритовая / Margaric acid	-0,365 (0,05)	-0,319 (0,071)	н	н	н	н	н	-0,354 (0,097)	н	н	н	н	н	н
C18:1;с9 Олеиновая / Oleic acid	н	н	н	н	н	н	н	0,375 (0,078)	н	н	н	0,466 (0,069)	н	0,562 (0,057)
C12:0 Лауриновая / Lauric acid	0,316 (0,095)	0,383 (0,028)	н	н	н	н	н	н	н	н	0,529 (0,024)	н	н	н
C15:0 Пентадекановая / Pentadecanoic acid	н	н	н	н	-0,564 (0,09)	н	н	-0,41 (0,05)	-0,429 (0,041)	н	н	н	н	н
C18:1;т9 Элаидиновая / Elaidic acid	н	0,355 (0,042)	0,419 (0,074)	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	0,652 (0,022)
омега-3 ПНЖК (EPA+DHA) / n-3PUFA (EPA+DHA)	н	н	н	н	н	н	н	н	-0,376 (0,077)	н	н	н	н	н
омега-3 ПНЖК / Total n-3PUFA	н	н	н	н	н	н	-0,474 (0,012)	н	-0,391 (0,065)	-0,414 (0,087)	-0,416 (0,086)	н	н	н
НЖК/ННЖК / SFA/USFA	н	0,307 (0,082)	н	-0,543 (0,045)	н	0,458 (0,075)	н	0,448 (0,032)	0,425 (0,043)	н	н	н	н	0,685 (0,014)

Примечание. В скобках указан показатель достоверности данного коэффициента корреляции; н – корреляция статистически незначима.

Note. The reliability indicator of this correlation coefficient is indicated in parentheses, the «n» – correlation is statistically insignificant.

организм с пищей, их эндогенный метаболизм с помощью десатураз, которые катализируют образование НЖК, а также синтез ЖК *de novo* [30]. Повышение уровня ряда НЖК, МНЖК, омега-6 ПНЖК в мембранах эритроцитов у пациентов с НАЖБП может быть связано с особенностями диеты [31, 32]. Однако К. Cansanção et al. обнаружили слабые ассоциации жирнокислотного состава пищи и содержания НЖК и МНЖК в мембранах эритроцитов у пациентов с НАЖБП с разными степенями фиброза [19], более того, потребление МНЖК, включая олеиновую, у обследуемых с жировой болезнью печени было ниже максимально рекомендуемых значений. S.D. Poppitt et al. продемонстрировали, что количество НЖК в мембранах эритроцитах не связано с потреблением пищи [33].

Вероятно, большее значение для объяснения повышенного уровня ряда ЖК в нашем исследовании имеет их синтез *de novo*, что подтверждается возрастанием отношения C16:0/C18:2n-6. Наблюдаемое увеличение суммарного содержания МНЖК может быть связано с увеличением эндогенной продукции олеиновой кислоты, которая является основным субстратом для синтеза триглицеридов в печени [32].

Результаты недавних исследований показали, что биосинтез ЖК с нечетным числом атомов углерода может происходить путем β -окисления в жировой ткани. Установлено, что уровень как C15:0, так и C17:0 прямо ассоциирован с состоянием здоровья, в частности с риском развития СД2 и кардиоваскулярной патологии [34–37]. W. Yoo et al. на мышинной модели неалкогольного стеатогепатита показали, что эти кислоты модулируют апоптоз, диета с их добавлением снижает выраженность баллонной дистрофии гепатоцитов [38]. Авторы продемонстрировали, что C15:0 является регулятором повреждения печени, подтвержденного уровнем активности АсАТ, и что добавление C15:0 в диету снижает число цероид-нагруженных макрофагов. Возможно, повышение содержания пентадекановой и маргариновой ЖК является значимым фактором, предотвращающим прогрессию стеатоза в стеатогепатит. Очевидно, не случайными являются выявленные в настоящей работе обратные корреляции уровня данных ЖК с проявлениями метаболического синдрома (окружность талии, индекс массы тела, уровень инсулина, ХС ЛПНП), показателями цитолиза (активность АлАТ, АсАТ), эластичности печени.

Нами установлено снижение расчетной активности D5D у пациентов с НАЖБП по сравнению со здоровыми мужчинами с соответствующим уменьшением процентного содержания ЕРА и DНА в мембранах эритроцитов. Наши

результаты подтверждают данные, полученные в исследовании P. Walle et al. [39] с включением пациентов с НАЖБП, диагностированной с помощью биопсии печени, у которых активность D5D была значительно меньше в случае неалкогольного стеатогепатита по сравнению со здоровыми обследуемыми. К. Cansanção et al. выявили у пациентов с НАЖБП более низкую активность фермента при прогрессирующем фиброзе по сравнению с невыраженным [19]. Показано, что падение активности D5D связано с повышенным риском развития СД2 и увеличением уровня триглицеридов в плазме [40–42]. По данным P. Puri et al., в липидных фракциях триглицеридов печени пациентов с НАЖБП выявлено снижение содержания арахидоновой кислоты (C20:4n6), ЕРА (C20:5n3) и DНА (C22:6n3) [43].

В настоящей работе обнаружено уменьшение содержания ряда омега-3 ПНЖК в мембранах эритроцитов у пациентов НАЖБП, что согласуется с данными Y. Zhou et al. и W. Yoo et al., которые установили снижение уровня C20:5n3 и C22:6n3 в ткани печени при НАЖБП [40], и циркулирующей C22:5n3, ассоциированное со степенью фиброза печени [38]. В ряде недавних исследований изучены эффекты омега-3 ПНЖК у пациентов с НАЖБП, которые следует считать перспективными [44, 45]. Показано, что длинноцепочечные омега-3 ПНЖК снижают доступность арахидоновой кислоты в качестве субстрата для синтеза провоспалительных, прокоагулянтных эйкозаноидов, а также ингибируют ее метаболизм, поскольку конкурируют с омега-6 ПНЖК в качестве субстрата целого ряда ферментов, включая элонгазы, десатуразы, циклооксигеназы, липоксигеназы [46]. Из ЕРА и DНА синтезируется целый ряд липидных медиаторов, в том числе, резольвинов и протектинов, с высоким противовоспалительным, иммуномодулирующим, нейропротекторным потенциалом [47–49].

В нескольких работах продемонстрировано, что добавление омега-3 ПНЖК в диету может снизить уровень жира в ткани печени [50, 51]. Но в данных исследованиях не установлено влияние этих кислот на снижение степени фиброза печени или иные метаболические нарушения [51, 52]. Поскольку авторами исследованы преимущественно ЕРА и DНА, остается открытым вопрос определения оптимального состава омега-3 ПНЖК (с использованием и других соединений) в качестве средств терапии. Особенно интересно оценить эффект подобного назначения при различных вариантах компонентов НАЖБП (стеатоз, воспаление, фиброз). Выявленные в настоящей работе обратные ассо-

циации содержания омега-3 ПНЖК с проявлениями метаболического синдрома (окружностью талии, уровнем глюкозы, инсулина, индексом Саго), показателями повреждения печени у пациентов с НАЖБП свидетельствуют о вероятности позитивного воздействия данных метаболитов.

По данным настоящей работы в мембранах эритроцитов пациентов с НАЖБП выявлено повышенное содержание линолевой кислоты C18:2 n-6 по сравнению со здоровыми лицами. Известно, что линолевая кислота расходуется на синтез арахидоновой, которая может метаболизироваться до биоактивных эйкозаноидов, таких как простагландины, лейкотриены, тромбоксаны и липоксины, участвующие в воспалении и агрегации тромбоцитов [53]. Повышение уровня линолевой кислоты, как и соотношения омега-6/омега-3 ПНЖК у пациентов с НАЖБП, демонстрирует наличие провоспалительного потенциала подобного метаболического профиля, хотя по активности D6D, оцениваемой по соотношению C18:3n-6/C18:2n-6, достоверных различий между больными НАЖБП и здоровыми мужчинами не обнаружено. Прямая ассоциация концентрации линолевой кислоты с эластичностью печени косвенно свидетельствует о возможном профиброгенном потенциале данной ЖК.

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. С одной стороны, небольшое количество наблюдений привело к обнаружению лишь тенденций для ряда ЖК, их ассоциаций с клинико-биохимическими показателями у пациентов с НАЖБП и здоровых лиц при их дифференцировании. В исследование были включены только мужчины, вероятно, что при обследовании женщин состав значимых ЖК будет другим. Кроме того, пациенты не различались по степени фиброза печени, биохимическим показателям. В перспективе включение в работу разнородных групп с НАЖБП обеспечит получение значимой информации о маркерах прогрессирования заболевания при наблюдении за пациентами в динамике. Изучение профиля ЖК в мембранах эритроцитов в определенной степени отражает состав и соотношение сывороточных циркулирующих ЖК, тем более что между пулами ЖК происходит обмен метаболитами. Для оценки применимости выявленных ЖК, созданных из них «панелей» как маркеров НАЖБП, необходимо проведение популяционных исследований.

Заключение

Исследование уровня ЖК мембран эритроцитов у пациентов с НАЖБП позволило выявить перечень метаболитов, значимо отличающихся

от таковых у здоровых мужчин. Установлено более высокое содержание ряда НЖК (лауриновой, маргариновой, пентадекановой), МНЖК (пальмитолеиновой, олеиновой, элаидиновой, суммарного уровня мононенасыщенных), линолевой кислоты, соотношения омега-6 к омега-3 ПНЖК у пациентов с НАЖБП по сравнению с группой контроля. Напротив, концентрация двух НЖК (арахиновой, стеариновой), омега-3 ПНЖК (DHA), суммарное содержание EPA и DHA, суммарный уровень всех омега-3 ПНЖК и отношение НЖК/МНЖК оказались меньше у больных НАЖБП, чем у здоровых мужчин. Анализ индексов ЖК, отражающих их метаболизм, выявил повышение активности элонгазы (белка ELOVL6) – C18:0/C16:0, показателя липогенеза *de novo* – C16:0/C18:2n-6 ($p = 0,03$) и снижение активности стеарил-КоА-деацетилазы-1 (C16:1;7/C16:0 ($p = 0,004$); C18:1;c9/C18:0 ($p < 0,0001$)), D5D (C20:4n-6/C20:3n-6) ($p = 0,022$) у пациентов с НАЖБП по сравнению с группой контроля.

Использование уровней отдельных ЖК как маркеров для различения пациентов с НАЖБП от здоровых лиц показало высокую диагностическую точность: для пальмитолеиновой кислоты – AUC 0,877, чувствительность 87 %, специфичность 83 %; для арахидоновой кислоты – AUC 0,825, чувствительность 84 %, специфичность 78 %; для суммарного содержания МНЖК – AUC 0,821, чувствительность 81 %, специфичность 78 %. Использование «панели» ЖК (C16:1;9, сумма МНЖК, C20:0, n6/n3 ПНЖК, C18:0) обеспечило повышение чувствительности (91 %) и специфичности (95 %) (AUC 0,915).

Выявлены разнонаправленные ассоциации уровня ЖК мембран эритроцитов с проявлениями метаболического синдрома, показателями печеночных проб.

Список литературы / References

1. Sanyal A.J. NASH: A global health problem. *Hepatology Res.*, 2011; 41 (7): 670–674. doi: 10.1111/j.1872-034X.2011.00824.x
2. Ahmed A., Wong R.J., Harrison S.A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Review: Diagnosis, Treatment, and Outcomes. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2015; 13 (12): 2062–2070. doi: 10.1016/j.cgh.2015.07.029
3. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В., Райхельсон К.Л., Оковитый С.В., Драпкина О.М., Маев И.В., Мартынов А.И., Ройтберг Г.Е., Хлынова О.В., Абдулганиева Д.И., Алексеенко С.А., Ардатская М.Д., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Буеверов А.О., Виницкая Е.В., Вольнец Г.В., Еремина Е.Ю., Гриневич В.Б., Долгушина А.И., Казюлин А.Н., Кашкина Е.И., Козлова И.В., Конев Ю.В., Корочанская Н.В., Кравчук Ю.А.,

- Ли Е.Д., Лоранская И.Д., Махов В.М., Мехтиев С.Н., Новикова В.П., Остроумова О.Д., Павлов Ч.С., Радченко В.Г., Самсонов А.А., Сарсенбаева А.С., Сайфутдинов Р.Г., Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Стефанюк О.В., Тарасова Л.В., Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Хавкин А.И., Цыганова Ю.В., Шархун О.О. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*, 2021; 185 (1): 4–52. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52 [Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Turkina S.V., Raikhelson K.L., Okovity S.V., Drapkina O.M., Mayev I.V., Martynov A.I., Roitberg G.E., Khlynova O.V., Abdalganieva D.I., Alekseenko S.A., Ardatskaya M.D., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Bueverov A.O., Vinit-skaya E.V., Volynets G.V., Eremina E.Yu., Grinevich V.B., Dolgushina A.I., Kazyulin A.N., Kashkina E.I., Kozlova I.V., Konev Yu.V., Korochanskaya N.V., Kravchuk Yu.A., Li E.D., Loran-skaya I.D., Makhov V.M., Mekhtiev S.N., Novikova V.P., Ostroumova O.D., Pavlov Ch.S., Radchenko V.G., Samsonov A.A., Sarsenbayeva A.S., Sayfutdinov R.G., Seliverstov P.V., Sitkin S.I., Stefan-yuk O.V., Tarasova L.V., Tkachenko E.I., Uspensky Yu.P., Fominykh Yu.A., Khavkin A.I., Tsyganova Yu.V., Sharkun O.O. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnosis, treatment. Recommendations for therapists, the third version. *Exp. and Clin. Gastroenterol.*, 2021; 185 (1): 4–52. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52 (In Russ.)].
4. Drapkina O., Evsyutina Y., Ivashkin V. Prevalence of Non-alcoholic Fatty Liver Disease in the Russian Federation: the Open, Multicenter, Prospective Study, DIREG 1. *Am. J. Clin. Med. Res.*, 2015; 3 (2): 31–36. doi: 10.12691/ajcmr-3-2-3
5. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., Трухманов А.С., Блинов Д.В., Пальгова Л.К., Цуканов В.В., Ушакова Т.И. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2015; 6: 31–41 [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Mayev I.V., Trukhmanov A.S., Bli-nov D.V., Palgova L.K., Tsukanov V.V., Ushakova T.I. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in patients of outpatient practice in the Russian Federation: results of the study DIREG 2. *Rus. J. Gastroenterolo, Hepatol., Coloproctol.*, 2015; 6: 31–41. (In Russ.)].
6. Niederseer D., Wernly S., Bachmayer S., Wernly B., Bakula A., Huber-Schönauer U., Semmler G., Schmied C., Aigner E., Datz C. Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is independently associated with cardiovascular risk in a large austrian screening cohort. *J. Clin. Med.*, 2020; 9: 1065–1067. doi.org/10.3390/jcm9041065
7. Weinstein G., Zelber-Sagi S., Preis S.R., Beiser A.S., DeCarli Ch., Speliotes E.K., Satizabal C.L., Vasan R.S., Seshadri S. Association of nonalcoholic fatty liver disease with lower brain volume in healthy middle-aged adults in the framingham study. *JAMA Neurol.*, 2017; 75 (1): 97–104. doi: 10.1001/jama-neurol.2017.3229
8. Мишина Е.Е., Майоров А.Ю., Богомолов П.О., Мациевич М.В., Кокина К.Ю., Боголюбова А.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: причина или следствие инсулинорезистентности? *Сахарный диабет*, 2017; 20 (5): 335–342. doi: 10.14341/DM9372 [Mishina E.E., Mayorov A.Yu., Bogomolov P.O., Matsievich M.V., Kokina K.Yu., Bogolyubova A.V. Nonalcoholic fatty liver disease: cause or consequence of insulin resistance? *Diabetes Mellitus*, 2017; 20 (5): 335–342. doi: 10.14341/DM9372 (In Russ.)].
9. Болезни печени: Руководство для врачей / С.Д. Подымова. 5-е изд., перераб. и доп. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2018. 984 с. [Liver diseases: A guide for doctors / S.D. Podymova. Ed. 5th, reprint, and add. Moscow: Medical Information Agency LLC, 2018. 984 p. (In Russ.)].
10. Paredes A.H., Torres D.M., Harrison S.A. Nonalcoholic fatty liver disease. *Clinics in Liver Disease*, 2012; 16 (2): 397–419.
11. Sanyal A.J., Abdelmalek M.F., Suzuki A., Cummings O.W., Chojkier M.; EPE-A Study Group. No significant effects of ethyl-eicosapentanoic acid on histologic features of nonalcoholic steatohepatitis in a phase 2 trial. *Gastroenterology*, 2014; 147 (2): 377–384.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2014.04.046
12. Arab L., Akbar J. Biomarkers and the measurement of fatty acids. *Public Health Nutr.*, 2002; 5 (6A): 865–871. doi: 10.1079/phn2002391
13. Zeleniuch-Jacquotte A., Chajès V., van Kappel A.L., Riboli E., Toniolo P. Reliability of fatty acid composition in human serum phospholipids. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2000; 54 (5): 367–372. doi: 10.1038/sj.ejcn.1600964
14. Рекомендации экспертов ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр). *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*, 2009; 6 (2). [Recommendations of the VNOK experts on the diagnosis and treatment of metabolic syndrome (second revision). *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2009; 6 (2). (In Russ.)].
15. Khang A.R., Lee H.W., Yi D.W., Kang Y.H., Son S.M. The fatty liver index, a simple and useful predictor of metabolic syndrome: analysis of the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2010–2011. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.*, 2019; 12: 181–190. https://doi.org/10.2147/DMSO.S189544
16. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Бугверов А.О., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О., Цуканов В.В., Маммаев С.Н., Маев И.В., Пальгова Л.К. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2016; 26 (2): 24–42. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42 [Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Tikhonov I.N., Shirokova E.N., Bueverov A.O., Drapkina O.M., Shulpekova Yu.O., Tsukanov V.V., Mammaev S.N., Mayev I.V.,

- Palgova L.K. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease The Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association. *Rus. J. Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016; 26 (2): 24–42. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42> (In Russ.).]
17. Dietrich C.F., Bamber J., Berzigotti A., Bota S., Cantisani V., Castera L., Cosgrove D., Ferraioli G., Friedrich-Rust M., Gilja O.H., Goertz R.S., Karlas T., de Knecht R., de Ledinghen V., Piscaglia F., Procopet B., Saftoiu A., Sidhu P.S., Sporea I., Thiele M. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version). *Ultraschall. Med.*, 2017; 38 (4): e16–e47. doi: 10.1055/s-0043-103952
18. Кручинина М.В., Кручинин В.Н., Прудникова Я.И., Громов А.А., Шашков М.В., Соколова А.С. Исследование уровня жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови у пациентов с колоректальным раком г. Новосибирска. *Ученые мол. онкологии*, 2018; 5 (2): 50–61. doi: 10.17650/2313-805X-2018-5-2-50-61 [Kruchinina M.V., Kruchinin V.N., Prudnikova Ya.I., Gromov A.A., Shashkov M.V., Sokolova A.S. Investigation of the level of fatty acids of erythrocyte membranes and blood serum in patients with colorectal cancer in Novosibirsk. *Adv. Mol. Oncol.*, 2018; 5 (2): 50–61. doi:10.17650/2313-805X-2018-5-2-50-61 (In Russ.)].
19. Cansanção K., Silva Monteiro L., Carvalho Leite N., Dávalos A., Tavares do Carmo MDG, Arantes Ferreira Peres W. Advanced Liver Fibrosis Is Independently Associated with Palmitic Acid and Insulin Levels in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients*, 2018; 10 (11): 1586. doi: 10.3390/nu10111586
20. Breiman L. Random Forests. *Machine Learning*, 2001; 45: 5–32. <https://doi.org/10.1023/A:1010933404324>
21. Fedchuk L., Nascimbeni F., Pais R., Charlotte F., Housset C., Ratzu V. LIDO Study Group. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2014; 40 (10): 1209–1222. doi: 10.1111/apt.12963
22. Leoni S., Tovoli F., Napoli L., Serio I., Ferri S., Bolondi L. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World J. Gastroenterol.*, 2018; 24 (30): 3361–3373. doi: 10.3748/wjg.v24.i30.3361
23. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J. Hepatol.*, 2015; 63: j237–j264. doi: 10.1016/j.jhep.2015.04.006
24. Zhang X., Wong G.L., Wong V.W. Application of transient elastography in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin. Mol. Hepatol.*, 2020; 26 (2): 128–141. doi: 10.3350/cmh.2019.0001n
25. Tamura S., Shimomura I. Contribution of adipose tissue and de novo lipogenesis to nonalcoholic fatty liver disease. *J. Clin. Invest.*, 2005; 115 (5): 1139–1142. doi: 10.1172/JCI24930
26. Yamada K., Mizukoshi E., Sunagozaka H., Arai K., Yamashita T., Takeshita Y., Misu H., Takamura T., Kitamura S., Zen Y., Nakanuma Y., Honda M., Kaneko S. Characteristics of hepatic fatty acid compositions in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int.*, 2015; 35 (2): 582–590. doi: 10.1111/liv.12685
27. Arain S.Q., Talpur F.N., Channa N.A., Ali M.S., Afridi H.I. Serum lipid profile as a marker of liver impairment in hepatitis B Cirrhosis patients. *Lipids Health Dis.*, 2017; 16 (1): 51. doi: 10.1186/s12944-017-0437-2
28. Duan N.N., Liu X.J., Wu J. Palmitic acid elicits hepatic stellate cell activation through inflammasomes and hedgehog signaling. *Life Sci.*, 2017; 176: 42–53. doi: 10.1016/j.lfs.2017.03.012
29. Puri P., Wiest M.M., Cheung O., Mirshahi F., Sargeant C., Min H.K., Contos M.J., Sterling R.K., Fuchs M., Zhou H., Watkins S.M., Sanyal A.J. The plasma lipidomic signature of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 2009; 50 (6): 1827–1838. doi: 10.1002/hep.23229
30. Lee J.J., Lambert J.E., Hovhannisyan Y., Ramos-Roman M.A., Trombold J.R., Wagner D.A., Parks E.J. Palmitoleic acid is elevated in fatty liver disease and reflects hepatic lipogenesis. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2015; 101 (1): 34–43. doi: 10.3945/ajcn.114.092262
31. Marin-Alejandro B.A., Abete I., Monreal J.I., Elorz M., Benito-Boillos A., Herrero J.I., Navarro-Blasco I., Tur J.A., Bandarra N.M., Zulet M.A., Martinez J.A. Effects of a 6-month dietary-induced weight loss on erythrocyte membrane omega-3 fatty acids and hepatic status of subjects with nonalcoholic fatty liver disease: The Fatty Liver in Obesity study. *J. Clin. Lipidol.*, 2020; 14 (6): 837–849.e2. doi: 10.1016/j.jacl.2020.08.007
32. Allard J.P., Aghdassi E., Mohammed S., Raman M., Avand G., Arendt B.M., Jalali P., Kandasamy T., Prayitno N., Sherman M., Guindi M., Ma D.W., Heathcote J.E. Nutritional assessment and hepatic fatty acid composition in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a cross-sectional study. *J. Hepatol.*, 2008; 48 (2): 300–307. doi: 10.1016/j.jhep.2007.09.009
33. Poppitt S.D., Kilmartin P., Butler P., Keogh G.F. Assessment of erythrocyte phospholipid fatty acid composition as a biomarker for dietary MUFA, PUFA or saturated fatty acid intake in a controlled cross-over intervention trial. *Lipids Health Dis.*, 2005; 4: 30. doi: 10.1186/1476-511X-4-30
34. Jenkins B., West J.A., Koulman A. A review of odd-chain fatty acid metabolism and the role of pentadecanoic Acid (c15:0) and heptadecanoic Acid (c17:0) in health and disease. *Molecules*, 2015; 20 (2): 2425–2444. doi: 10.3390/molecules20022425
35. Khaw K.T., Friesen M.D., Riboli E., Luben R., Wareham N. Plasma phospholipid fatty acid concentration and incident coronary heart disease in men and women: the EPIC-Norfolk prospective study. *PLoS Med.*, 2012; 9 (7): e1001255. doi: 10.1371/journal.pmed.1001255
36. Meikle P.J., Wong G., Barlow C.K., Weir J.M., Greeve M.A., MacIntosh G.L., Almasy L., Comuzie A.G., Mahaney M.C., Kowalczyk A., Haviv I., Grantham N., Magliano D.J., Jowett J.B., Zimmet P., Curran J.E., Blangero J., Shaw J. Plasma lipid profiling shows similar associations with prediabetes

- and type 2 diabetes. *PLoS One*, 2013; 8 (9): e74341. doi: 10.1371/journal.pone.0074341
37. Forouhi N.G., Koulman A., Sharp S.J., Imamura F., Kröger J., Schulze M.B., Crowe F.L., Huerta J.M., Guevara M., Beulens J.W., van Woudenberg G.J., Wang L., Summerhill K., Griffin J.L., Feskens E.J., Amiano P., Boeing H., Clavel-Chapelon F., Dar-tois L., Fagherazzi G., Franks P.W., Gonzalez C., Jakobsen M.U., Kaaks R., Key T.J., Khaw K.T., Kühn T., Mattiello A., Nilsson P.M., Overvad K., Pala V., Palli D., Quirós J.R., Rolandsson O., Roswall N., Sacerdote C., Sánchez M.J., Slimani N., Spijkerman A.M., Tjønneland A., Tormo M.J., Tumino R., van der A D.L., van der Schouw Y.T., Langenberg C., Riboli E., Wareham N.J. Differences in the prospective association between individual plasma phospholipid saturated fatty acids and incident type 2 diabetes: the EPIC-InterAct case-cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2014; 2 (10): 810–818. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70146-9
38. Yoo W., Gjuka D., Stevenson H.L., Song X., Shen H., Yoo S.Y., Wang J., Fallon M., Ioannou G.N., Harrison S.A., Beretta L. Fatty acids in non-alcoholic steatohepatitis: Focus on pentadecanoic acid. *PLoS One*, 2017; 12 (12): e0189965. doi: 10.1371/journal.pone.0189965
39. Walle P., Takkunen M., Männistö V., Vaitinen M., Lankinen M., Kärjä V., Käkälä P., Ågren J., Tiainen M., Schwab U., Kuusisto J., Laakso M., Pihlajamäki J. Fatty acid metabolism is altered in non-alcoholic steatohepatitis independent of obesity. *Metabolism*, 2016; 65 (5): 655–666. doi: 10.1016/j.metabol.2016.01.011
40. Zhou Y., Orešič M., Leivonen M., Gopalacharyulu P., Hyysalo J., Arola J., Verrijken A., Franque S., van Gaal L., Hyötyläinen T., Yki-Järvinen H. Non-invasive detection of nonalcoholic steatohepatitis using clinical markers and circulating levels of lipids and metabolites. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2016; 14 (10): 1463–1472.e6. doi: 10.1016/j.cgh.2016.05.046
41. Pereira S., Breen D.M., Naassan A.E., Wang P.Y., Uchino H., Fantus I.G., Carpentier A.C., Gutierrez-Juarez R., Brindley D.N., Lam T.K., Giacca A. *In vivo* effects of polyunsaturated, monounsaturated, and saturated fatty acids on hepatic and peripheral insulin sensitivity. *Metabolism: Clin. and Exp.*, 2015; 64: 315–322. doi: 10.1016/J.Metabol.2014.10.019
42. Hudgins L.C., Hellerstein M., Seidman C., Neese R., Diakun J., Hirsch J. Human fatty acid synthesis is stimulated by a eucaloric low fat, high carbohydrate diet. *J. Clin. Invest.*, 1996; 97 (9): 2081–2091. doi: 10.1172/JCI118645
43. Puri P., Baillie R.A., Wiest M.M., Mirshahi F., Choudhury J., Cheung O., Sargeant C., Contos M.J., Sanyal A.J. A lipidomic analysis of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 2007; 46 (4): 1081–1090. doi: 10.1002/hep.21763
44. Scorletti E., Byrne C.D. Omega-3 fatty acids, hepatic lipid metabolism, and nonalcoholic fatty liver disease. *Annu Rev. Nutr.*, 2013; 33: 231–248. doi: 10.1146/annurev-nutr-071812-161230
45. Nobili V., Carpino G., Alisi A., de Vito R., Franchitto A., Alpini G., Onori P., Gaudio E. Role of docosahexaenoic acid treatment in improving liver histology in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One*, 2014; 9 (2): e88005. doi: 10.1371/journal.pone.0088005
46. Serhan C.N., Clish C.B., Brannon J., Colgan S.P., Chiang N., Gronert K. Novel functional sets of lipid-derived mediators with antiinflammatory actions generated from omega-3 fatty acids via cyclooxygenase 2-nonsteroidal antiinflammatory drugs and transcellular processing. *J. Exp. Med.*, 2000; 192 (8): 1197–1204. doi: 10.1084/jem.192.8.1197
47. Serhan C.N., Hong S., Gronert K., Colgan S.P., Devchand P.R., Mirick G., Moussignac R.L. Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals. *J. Exp. Med.*, 2002; 196 (8): 1025–1037. doi: 10.1084/jem.20020760. PMID: 12391014
48. Serhan C.N., Chiang N., van Dyke T.E. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat. Rev. Immunol.*, 2008; 8 (5): 349–361. doi: 10.1038/nri2294
49. Bazan N.G. Cellular and molecular events mediated by docosahexaenoic acid-derived neuroprotectin D1 signaling in photoreceptor cell survival and brain protection. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2009; 81 (2-3): 205–211. doi: 10.1016/j.plefa.2009.05.024
50. Parker H.M., Johnson N.A., Burdon C.A., Cohn J.S., O'Connor H.T., George J. Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J. Hepatol.*, 2012; 56 (4): 944–951. doi: 10.1016/j.jhep.2011.08.018
51. Scorletti E., Bhatia L., McCormick K.G., Clough G.F., Nash K., Hodson L., Moyses H.E., Calder P.C., Byrne C.D.; WELCOME Study. Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in nonalcoholic fatty liver disease: results from the Welcome* study. *Hepatology*, 2014; 60 (4): 1211–1221. doi: 10.1002/hep.27289
52. Argo C.K., Patrie J.T., Lackner C., Henry T.D., de Lange E.E., Weltman A.L., Shah N.L., Al-Osaimi A.M., Pramoonjago P., Jayakumar S., Binder L.P., Simmons-Egolf W.D., Burks S.G., Bao Y., Taylor A.G., Rodriguez J., Caldwell S.H. Effects of n-3 fish oil on metabolic and histological parameters in NASH: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J. Hepatol.*, 2015; 62 (1): 190–197. doi: 10.1016/j.jhep.2014.08.036
53. Таганович А.Д., Олецкий Э.И., Котович И.Л. Патологическая биохимия. Под общ. ред. А.Д. Тагановича. М.: Изд-во БИНОМ, 2013. 448 с. [Taganovich A.D., Oletsky E.I., Kotovich I.L. Pathological biochemistry. Under the general ed. A.D. Taganovicha. Moscow: BINOM Publishing House, 2013. 448 p. (in Russ.)].

Сведения об авторах:

Маргарита Витальевна Кручинина, д-р мед. наук, доцент, ведущий научный сотрудник, зав. лабораторией гастроэнтерологии, НИИТПМ филиал ИЦиГ СО РАН; профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней НГМУ, Новосибирск, Россия, SC: 5881-3315, AID: 155918, ORCID: 0000-0003-0077-3823, e-mail: kruchmargo@yandex.ru

Марина Владимировна Паруликова, врач-гастроэнтеролог, зав. гастроэнтерологическим центром ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Новосибирск, старший преподаватель отдела образования, НИИТПМ филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия, e-mail: m_parulikova@mail.ru

Наталья Евгеньевна Першина, ординатор, Новосибирск, Россия, e-mail: 16041997nata@mail.ru

Элина Владимировна Кручинина, ординатор, Новосибирск, Россия, e-mail: elinakruch@yandex.ru

Information about the authors:

Margarita V. Kruchinina, doctor of medical sciences, associate professor, leading researcher, head of laboratory of gastroenterology of Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-0077-3823, e-mail: kruchmargo@yandex.ru

Marina V. Parulikova, e-mail: m_parulikova@mail.ru

Natalia E. Pershina, e-mail: 16041997nata@mail.ru

Elina V. Kruchinina, e-mail: linakruchininaaa1998@gmail.com

Статья поступила 07.11.2022

После доработки 23.11.2022

Принята к печати 04.12.2022

Received

Revision received

Accepted

07.11.2022

23.11.2022

04.12.2022



Влияние приверженности к медикаментозному лечению на показатели физической активности пациентов, перенесших инфаркт миокарда

К.Ю. Николаев¹, А.В. Акиншин², Е.А. Недрага¹, Г.И. Лифшиц³

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 национальный исследовательский государственный университет»
630090, Россия, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1

³ Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук
630090, Россия, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 8

Аннотация

Цель исследования: изучить влияние приверженности к медикаментозной терапии на показатели физической активности, оцениваемой по тесту шестиминутной ходьбы, у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. **Материал и методы.** Общеклинические методы обследования, анкетирование пациентов с помощью опросника Мориски – Грина (MMAS-4), выполнение теста шестиминутной ходьбы, статистические методы анализа. **Результаты.** По результатам оценки приверженности к медикаментозной терапии 28 пациентов (62,2 %) отнесены к категории высокоприверженных (уровень по опроснику Мориски – Грина 4 балла из 4), а 17 пациентов (37,8 %) были низкоприверженны (уровень менее 4 баллов по опроснику Мориски – Грина). Обнаружена положительная корреляционная связь между уровнем приверженности к медикаментозной терапии и пройденной дистанцией при тесте шестиминутной ходьбы у пациентов, перенесших инфаркт миокарда ($r = 0,345$; $p = 0,020$). **Выводы.** Приверженность к назначенной медикаментозной терапии прямо влияет на показатели физической активности пациентов, перенесших инфаркт миокарда, оцениваемые по величине пройденной дистанции во время теста шестиминутной ходьбы.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, приверженность лечению, физическая активность, тест шестиминутной ходьбы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках ПНИ НИИТПМ – филиал ИЦИГ СО РАН «Совершенствование методов реабилитации больных в позднем периоде инфаркта миокарда в Сибири», № FWNR-2022-0028.

Автор для переписки. Николаев К.Ю., e-mail: nikolaevky@yandex.ru

Для цитирования. Николаев К.Ю., Акиншин А.В., Недрага Е.А., Лифшиц Г.И. Влияние приверженности к медикаментозному лечению на показатели физической активности пациентов, перенесших инфаркт миокарда. *Атеросклероз*, 2022; 18 (4): 381–387. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-4-381-387

Influence of adherence to drug treatment on indicators of physical activity in patients after myocardial infarction

K.Yu. Nikolaev¹, A.V. Akinshin², E.A. Nedraga¹, G.I. Lifshits³

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

² Novosibirsk State University
1, Pirogov str., Novosibirsk, 630090, Russia

³ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine
8, ave. Academician Lavrentiev, Novosibirsk, 630090, Russia

Abstract

Aim of the study: to determine the effect of adherence to drug therapy on physical activity measures, assessed by the six-minute walk test, in patients with myocardial infarction. **Methods.** General physical examination methods, evaluation of medication adherence by the use of Morisky-Green (MMAS-4) questionnaire, six minute walk test, statistical methods of data analysis. **Results.** According to the results of the assessment of adherence to drug therapy, 28 patients (62.2 %) were classified as highly adherent (the Morisky – Green score was 4 points out of 4), and 17 patients (37.8 %) were low-adherent (the level less than 4 points on the Morisky – Green questionnaire). A positive correlation was found between the level of adherence to drug therapy and the distance traveled during the six-minute walk test in patients who had myocardial infarction ($r = 0.345$; $p = 0.020$). **Conclusion.** The adherence to the prescribed drug therapy directly affects the indicators of physical activity of patients who have had myocardial infarction, assessed by the distance traveled during the six-minute walk test.

Keywords: acute myocardial infarction, medication adherence, physical activity, six-minute walk test.

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

Funding: The study was carried out within the framework of applied scientific research in Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences “Improvement of methods for the rehabilitation of patients in the late period of myocardial infarction in Siberia”, N FWNR-2022-0028.

Correspondence: Nikolaev K.Yu., e-mail: nikolaevky@yandex.ru

Citation: Nikolaev K.Yu., Akinshin A.V., Nedraga E.A., Lifshits G.I. Influence of adherence to drug treatment on indicators of physical activity in patients after myocardial infarction. *Atherosclerosis*, 2022; 18 (4): 381–387. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-4-381-387

Введение

Инфаркт миокарда – важная медико-социальная проблема. В России достаточно высок показатель заболеваемости инфарктом миокарда, который составляет 129,2 случая на 100 тыс. населения. В 2016 г. смертность от острого инфаркта в России составила 66,4 на 100 тыс. населения [1]. Для сравнения, смертность от острого инфаркта миокарда в США за аналогичный период была на уровне 36,9 на 100 тыс. населения [2].

Снижение риска смертности, повторного инфаркта миокарда напрямую связано с приверженностью к медикаментозной терапии. Во многих исследованиях показано, что увеличение приверженности к каждому классу препаратов (бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотен-

зин-превращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II, статины, антиагреганты) и комбинированной терапии связано со снижением риска смертности от всех причин и новых сердечно-сосудистых событий у больных, перенесших инфаркт миокарда [3].

Приверженность к медикаментозной терапии в наши дни остается на недостаточном уровне. К примеру, существуют работы, в которых показано, что приверженность к сердечно-сосудистой терапии спустя один год после выписки из стационара пациентов, перенесших инфаркт миокарда, была недостаточной, и доля пациентов, имеющих высокую приверженность ко всем классам комбинированной терапии, была менее 30 % [4].

В настоящее время имеются единичные работы, которые оценивают связь функциональ-

ного статуса пациентов, перенесших инфаркт миокарда, и приверженности к медикаментозной терапии [5].

Среди нагрузочных проб, используемых для оценки результатов кардиореабилитации, наиболее безопасным, хорошо переносимым пациентами и простым в использовании является тест шестиминутной ходьбы [6].

Цель данной работы — изучить влияние приверженности к медикаментозной терапии на показатели физической активности, оцениваемой по тесту шестиминутной ходьбы, у пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

Материал и методы

Проведение исследования одобрено этическим комитетом Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины (НИИТПМ). Исследование проводилось на клинических базах НИИТПМ — в отделении восстановительного лечения городской клинической больницы № 19 г. Новосибирска и кардиологическом отделении городской клинической больницы № 34 г. Новосибирска. Дизайн исследования — наблюдательное исследование по типу «серия случаев».

Пациенты в отделении восстановительного лечения городской клинической больницы № 19 г. Новосибирска находились на позднем этапе постинфарктной реабилитации (не ранее трех месяцев после перенесенного инфаркта миокарда), проходили комплекс реабилитационных мероприятий, который включал в себя прием медикаментозной терапии, физиотерапевтические процедуры, лечебную физкультуру, консультацию психотерапевта, а также контролируемые аэробные физические нагрузки в соответствии с рекомендациями ESC по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (2012 г.).

У пациентов из кардиологического отделения городской клинической больницы № 34 г. Новосибирска реабилитационные мероприятия предполагали прием медикаментозной терапии, расширение режима двигательной активности после перевода пациентов из блока реанимации и интенсивной терапии, консультирование пациентов по поводу их заболевания.

Возраст пациентов, включенных в исследование, составил от 42 до 83 лет.

Критерии включения: пациенты мужского и женского пола, проходящие физическую реабилитацию после перенесенного инфаркта миокарда; возраст пациентов старше 40 лет; подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критериями исключения были тяжелые декомпенсированные заболевания печени, почек, бронхолегочной системы, тяжелые нарушения функции опорно-двигательного аппарата, исключающие возможность проведения теста шестиминутной ходьбы, когнитивные нарушения и психические расстройства пациентов, алкогольная и наркотическая зависимость, беременность.

Всем участникам исследования проводилось клиническое обследование, которое включало сбор паспортных данных, краткий сбор жалоб и анамнеза, проведение антропометрии. Для оценки физической активности проводился тест шестиминутной ходьбы [7]. До начала тестирования оценивались противопоказания к его выполнению, измерялось артериальное давление, определялась частота сердечных сокращений, проводился инструктаж пациента. Пациенту предлагалось ходить в спокойном темпе по пути длиной 30 м, размеченному через каждые 10 м, в течение 6 минут. Затем фиксировалась пройденная пациентом дистанция. При возникновении усталости, слабовыраженной одышки пациенту предлагалось приостановить выполнение теста, чтобы отдохнуть, а затем возобновить ходьбу. При появлении чувства дискомфорта или боли в грудной клетке, выраженной одышки, сильного потоотделения выполнение теста прекращалось, пройденная дистанция фиксировалась. После проведения теста также измерялось артериальное давление, оценивалась частота сердечных сокращений [7].

Уровень приверженности к комбинированной сердечно-сосудистой терапии определялся с помощью валидного опросника Morisky Medication Adherence Scale — 4 (MMAS-4). Шкала MMAS-4 состоит из четырех вопросов касательно исправности приема лекарственных средств пациентом, соблюдения временного режима приема лекарств, прекращения приема лекарственной терапии в случае улучшения/ухудшения самочувствия. На вопросы шкалы предусмотрены ответы «да», «нет». Максимальное количество баллов по шкале — 4 (соответствует наиболее высокой приверженности) [8]. Для определения уровня приверженности к медикаментозной терапии пациенты из общей выборки подразделялись на две группы: высоко- и низкоприверженных. Высокоприверженными считались пациенты, набравшие 4 из 4 баллов по опроснику Мориски — Грин, низкоприверженными считались пациенты, набравшие 3 балла и менее по опроснику Мориски — Грин.

Статистический анализ проводился с помощью пакета статистических программ SPSS, версия 26.0. Характер распределения количественных признаков определялся с помощью

критерия Колмогорова — Смирнова. В случае нормального распределения исследуемых параметров вычислялось среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD). При отсутствии нормального распределения вычислялись медиана (Me), 25-й и 75-й процентиля. Для сравнения двух выборок использовался критерий Манна — Уитни. Связи между признаками оценивались с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимался равным 0,05.

Результаты

В табл. 1 представлены клинические характеристики пациентов, включенных в исследование.

Средний возраст пациентов, принявших участие в исследовании, составил $63,8 \pm 7,8$ года. Среди пациентов, включенных в исследование, было 75,6 % пациентов мужского пола, а 95,6 % имели артериальную гипертензию. Медиана давности перенесенного инфаркта миокарда составила 28,9 месяца.

Более 80 % обследованных пациентов принимали антитромбоцитарные препараты (91,1 %), бета-адреноблокаторы (88,9 %) и статины (91,1 %). Препараты, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, принимали 86,7 % пациентов, в том числе ингибиторы АПФ (46,7 %), а также блокаторы рецепторов ангиотензина II (40,0 %). Блокаторы кальциевых каналов принимали 24,4 % пациентов. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов посто-

янно принимали 15,6 % пациентов. Диуретики принимали 31,1 % обследованных пациентов, в том числе тиазидные диуретики (22,2 %), петлевые диуретики (8,9 %) (табл. 2).

По результатам оценки приверженности к медикаментозной терапии, 28 пациентов (62,2 %) отнесены к категории высокоприверженных (уровень по опроснику Мориски — Грина 4 балла из 4), а 17 пациентов (37,8 %) были низкоприверженными (уровень менее 4 баллов по опроснику Мориски — Грина).

В табл. 3 показаны результаты теста шестиминутной ходьбы у пациентов, включенных в исследование.

Медиана пройденной пациентами дистанции в тесте шестиминутной ходьбы (ТШХ) составила 290 м.

Выявлена статистически значимая прямая корреляционная связь между баллами приверженности к медикаментозной терапии по опроснику Мориски — Грина (MMAS-4) и пройденной дистанцией теста шестиминутной ходьбы ($r = 0,345$; $p = 0,020$).

При сравнении групп высоко- и низкоприверженных пациентов выявлены статистически значимые различия по величине пройденной дистанции теста шестиминутной ходьбы ($p = 0,023$). Медиана пройденной дистанции теста шестиминутной ходьбы составила 293,5 м (285,3; 321,3) для высокоприверженных пациентов и 284,0 м (257,5; 295,0) для низкоприверженных пациентов. Пациенты, которые имели более высокую приверженность к медикаментозной терапии, проходили большую дистанцию, чем пациенты с низкой приверженностью.

Таблица 1

Клинические характеристики пациентов, включенных в исследование

Table 1

Clinical characteristics of patients included in the study

Показатель / Indicator	<i>n</i>	Значение / Value
Возраст (лет), ($M \pm SD$) / Age (years), ($M \pm SD$)	45	$63,8 \pm 7,8$
Мужской пол, <i>n</i> (%) / Male gender, <i>n</i> (%)	34	75,6
Артериальная гипертензия, <i>n</i> (%) / Arterial hypertension, <i>n</i> (%)	43	95,6
Инфаркт миокарда, <i>n</i> (%) / Myocardial infarction, <i>n</i> (%)	45	100
Давность инфаркта миокарда (в месяцах), Me (25 %, 75 %) / The duration of myocardial infarction (in months), Me (25 %, 75 %)	45	28,9 (0,6; 75,8)
Повторный инфаркт миокарда, <i>n</i> (%) / Recurrent myocardial infarction, <i>n</i> (%)	12	27,3
Крупноочаговый инфаркт миокарда, <i>n</i> (%) / Large-focal myocardial infarction, <i>n</i> (%)	29	74,4
Чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика со стентированием, <i>n</i> (%) / Percutaneous transluminal coronary angioplasty with stenting, <i>n</i> (%)	34	77,3
Коронарное шунтирование, <i>n</i> (%) / Coronary bypass surgery, <i>n</i> (%)	4	9,1
Ожирение, <i>n</i> (%) / Obesity, <i>n</i> (%)	19	42,2
Сахарный диабет 2 типа, <i>n</i> (%) / Type 2 diabetes mellitus, <i>n</i> (%)	11	24,4

Таблица 2

Применение лекарственных препаратов пациентами

Table 2

The use of medicines by patients

Группа препаратов / Medications groups		n	%
Антитромбоцитарная терапия / Antiplatelet medications		41	91,1
Бета-адреноблокаторы / Beta blockers		40	88,9
Статины / Statins		41	91,1
Ингибиторы АПФ / ACE inhibitors		21	46,7
Блокаторы рецепторов ангиотензина II (человек) / Angiotensin II receptor blockers		18	40,0
Блокаторы кальциевых каналов (БКК) / Calcium channel blockers (CCBs)	Дигидропиридиновые БКК / Dihydropyridine CCBs	9	20,0
	Недигидропиридиновые БКК / Nondihydropyridine CCBs	2	4,4
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов / Mineralocorticoid receptor antagonists		7	15,6
Тиазидовые диуретики / Thiazide diuretics		10	22,2
Петлевые диуретики / Loop diuretics		4	8,9
Гипотензивные препараты центрального действия / Centrally acting antihypertensive medications		2	4,4
Антиаритмические препараты / Antiarrhythmic medications		1	2,2
Нитраты / Nitrates		3	6,7
Прямые пероральные антикоагулянты / Direct oral anticoagulants		2	4,4
Непрямые пероральные антикоагулянты / Indirect oral anticoagulants		1	2,2

Таблица 3

Результаты теста шестиминутной ходьбы

Table 3

Six Minute Walk Test Results

Параметр / Indicator	Значение / Value
Пройденная дистанция (м), Ме (25 %, 75 %) / Distance traveled (m), Me (25 %, 75 %)	290 (270; 300)
Систолическое артериальное давление до выполнения теста (мм рт. ст.), ($M \pm SD$) / Systolic blood pressure before the test (mmHg), ($M \pm SD$)	134,3 $\pm$ 16,0
Диастолическое артериальное давление до выполнения теста (мм рт. ст.), ($M \pm SD$) / Diastolic blood pressure before test (mmHg), ($M \pm SD$)	80,3 $\pm$ 12,3
Частота сердечных сокращений до выполнения теста шестиминутной ходьбы (уд./мин), ($M \pm SD$) / Heart rate before the six-minute walk test (bpm), ($M \pm SD$)	64,5 $\pm$ 8,6
Систолическое артериальное давление после выполнения теста (мм рт. ст.), ($M \pm SD$) / Systolic blood pressure after the test (mmHg), ($M \pm SD$)	138,0 $\pm$ 20,0
Диастолическое артериальное давление после выполнения теста (мм рт. ст.), ($M \pm SD$) / Post-test diastolic blood pressure (mmHg), ($M \pm SD$)	80,8 $\pm$ 12,5
Частота сердечных сокращений после выполнения теста (уд./мин), ($M \pm SD$) / Heart rate after test (bpm), ($M \pm SD$)	69,0 $\pm$ 8,7

Обсуждение

По результатам настоящего исследования доля высокоприверженных пациентов среди больных, перенесших инфаркт миокарда, составила 62,2 %. В доступной литературе не было найдено публикаций, которые бы оценивали приверженность к медикаментозной терапии на стационарном этапе реабилитации у паци-

ентов, перенесших инфаркт миокарда. Во всех представленных в Medline исследованиях оценивалась приверженность к медикаментозной терапии у пациентов, перенесших инфаркт миокарда только на амбулаторном этапе реабилитации. В схожем по дизайну европейском исследовании доля высокоприверженных пациентов среди больных, перенесших инфаркт миокарда, спустя две недели после выписки из стационара

составила 64 % [9]. В другом крупном европейском исследовании доля высокоприверженных пациентов, перенесших инфаркт миокарда, спустя шесть недель после выписки из стационара составила 71 % [10].

Таким образом, результат оценки приверженности к медикаментозной терапии у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, в настоящем исследовании оказался близок или несколько хуже результатов оценки приверженности после выписки из стационара в других европейских исследованиях. Вероятно, отсутствие надлежащего контроля за приемом лекарств у части пациентов, включенных в данное исследование на амбулаторном этапе реабилитации, является причиной относительно низкой доли высокоприверженных пациентов.

В настоящее время имеются лишь единичные работы, в которых продемонстрирована связь приверженности к лечению с результатами пройденной дистанции при тесте шестиминутной ходьбы у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Полученные в настоящем исследовании результаты коррелируют с показателями одного, близкого по дизайну, исследования, в котором у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, с увеличением приверженности к медикаментозной терапии возрастала физическая активность, оцениваемая по пройденной дистанции при тесте шестиминутной ходьбы [5].

Заключение

Таким образом, приверженность к назначенной медикаментозной терапии прямо влияет на показатели физической активности пациентов, перенесших инфаркт миокарда, оцениваемые по величине пройденной дистанции во время теста шестиминутной ходьбы, и это обуславливает необходимость разработки мероприятий для повышения приверженности к медикаментозной терапии у вышеуказанной категории пациентов и улучшения, таким образом, показателей физической активности.

Список литературы / References

- Okrugin S.A., Kuzheleva E.A., Garganeeva A.A. World Health Organization projects «Acute Myocardial Infarction Registry»: epidemiological monitoring of acute coronary catastrophes. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*, 2018; 7 (1): 76–83. doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-76-83 (In Russ.) [Округин С.А., Кужелева Е.А., Гарганеева А.А. Программа ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда»: эпидемиологический мониторинг острых коронарных катастроф. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*, 2018; 7 (1): 76–83. doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-76-83].
- Xu J., Murphy S.L., Kochanek K.D., Bastian B.A. Deaths: Final Data for 2013. *Natl. Vital. Stat. Rep.*, 2016 Feb 16; 64 (2): 1–119.
- Tuppin P., Neumann A., Danchin N., de Peretti C., Weill A., Ricordeau P., Allemand H. Evidence-based pharmacotherapy after myocardial infarction in France: adherence-associated factors and relationship with 30-month mortality and rehospitalization. *Arch. Cardiovasc. Dis.*, 2010; 103 (6-7): 363–375. doi: 10.1016/j.acvd.2010.05.003
- Pietrzykowski L., Michalski P., Kosobucka A., Kasprzak M., Fabiszak T., Stolarek W., Siller-Matula J.M., Kubica A. Medication adherence and its determinants in patients after myocardial infarction. *Sci. Rep.*, 2020; 10 (1): 12028. doi: 10.1038/s41598-020-68915-1
- Uysal H., Ozcan S. The effect of individual education on patients' physical activity capacity after myocardial infarction. *Int. J. Nurs. Pract.*, 2015; 21 (1): 18–28. doi: 10.1111/ijn.12193
- Bubnova M.G., Persyanova-Dubrova A.L. Six-minute walk test in cardiac rehabilitation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2020; 19 (4): 2561. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2020-2561 [Бубнова М.Г., Персиянова-Дуброва А.Л. Применение теста с шестиминутной ходьбой в кардиореабилитации. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*, 2020; 19 (4): 2561].
- ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2002; 166 (1): 111–117. doi: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102
- Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med. Care*, 1986; 24 (1): 67–74. doi: 10.1097/00005650-198601000-00007
- Presseau J., Schwalm J.D., Grimshaw J.M., Witteman H.O., Natarajan M.K., Linklater S., Sullivan K., Ivers N.M. Identifying determinants of medication adherence following myocardial infarction using the Theoretical Domains Framework and the Health Action Process Approach. *Psychol Health*, 2017; 32 (10): 1176–1194. doi: 10.1080/08870446.2016.1260724
- Mathews R., Peterson E.D., Honeycutt E., Chin C.T., Effron M.B., Zettler M., Fonarow G.C., Henry T.D., Wang T.Y. Early Medication Nonadherence After Acute Myocardial Infarction: Insights into Actionable Opportunities From the Treatment with ADP receptor iNhibitorS: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events after Acute Coronary Syndrome (TRANSLATE-ACS) Study. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.*, 2015; 8 (4): 347–356. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001223

Сведения об авторах:

Константин Юрьевич Николаев, д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией неотложной терапии, Новосибирск, Россия, e-mail: nikolaevky@yandex.ru

Андрей Владимирович Акиншин, клинический ординатор, Новосибирск, Россия, e-mail: a.akinshin@g.nsu.ru

Елена Александровна Недрага, клинический ординатор, Новосибирск, Россия, e-mail: nedragaalyona@gmail.com

Галина Израилевна Лифшиц, д-р мед. наук, доцент, зав. лабораторией персонализированной медицины, Новосибирск, Россия, e-mail: gl62@mail.ru

Information about the authors:

Konstantin Yu. Nikolaev, doctor of medical sciences, professor, head of the laboratory of emergency therapy, Novosibirsk, Russia, e-mail: nikolaevky@yandex.ru

Andrey V. Akinshin, clinical resident, Novosibirsk, Russia, e-mail: a.akinshin@g.nsu.ru

Elena A. Nedraga, clinical intern, Novosibirsk, Russia, e-mail: nedragaalyona@gmail.com

Galina I. Lifshitz, doctor of medical sciences, associate professor, head of the laboratory of personalized medicine, Novosibirsk, Russia, e-mail: gl62@mail.ru

Статья поступила 15.08.2022

После доработки 11.10.2022

Принята к печати 22.11.2022

Received 15.08.2022

Revision received 11.10.2022

Accepted 22.11.2022



ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ / REVIEWS

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-4-388-394

**Роль адипокинов в формировании
кардиометаболических нарушений у человека****В.И. Алфёрова, С.В. Мустафина**

*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*

Аннотация

В обзоре представлены результаты исследований возможных механизмов, посредством которых реализуется влияние адипокинов на сердечно-сосудистую систему. Проанализированы такие адипокины и цитокины, как адипонектин, лептин, резистин, адипсин, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α . Приводятся данные о патогенетических и клинических особенностях выработки данных биологически активных веществ и их влияния на метаболизм. Проанализированы тематические источники из баз данных PubMed, РИНЦ.

Ключевые слова: адипокины, цитокины, ожирение, сахарный диабет, адипонектин, лептин, резистин, адипсин, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли альфа.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа проведена в рамках бюджетной темы, рег. № 122031700094-5 «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению».

Автор для переписки: Алфёрова В.И., e-mail: lady.alfyorova2009@yandex.ru

Для цитирования: Алфёрова В.И., Мустафина С.В. Роль адипокинов в формировании кардиометаболических нарушений у человека. *Атеросклероз*, 2022; 18 (4): 388–394. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-4-388-394

**The role of adipokines in the development
of cardiometabolic disorders in humans****V.I. Alferova, S.V. Mustafina**

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

Abstract

The review presents the results of studies of possible mechanisms through which the effect of adipokines on the cardiovascular system is realized. Such adipokines and cytokines as adiponectin, leptin, resistin, adipsin, interleukin 6, tumor necrosis factor α are analyzed. Data are given on the pathogenetic and clinical features of the production of these biologically active substances and their effect on metabolism. Thematic sources from PubMed and RSCI databases are analyzed.

Keywords: adipokines, cytokines, obesity, diabetes mellitus, adiponectin, leptin, resistin, adipsin, interleukin 6, tumor necrosis factor alpha.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest

Funding. The work was carried out within the framework of the budgetary theme of research work Reg. No. 122031700094-5 “Epidemiological monitoring of the health status of the population and the study of genetic and molecular biological mechanisms for the development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their diagnosis, prevention and treatment”.

Correspondence: Alferova V.I., e-mail: lady.alfyorova2009@yandex.ru

Citation: Alferova V.I., Mustafina S.V. The role of adipokines in the development of cardiometabolic disorders in humans. *Atherosclerosis*, 2022; 18 (4): 388–394. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-4-388-394

Введение

Распространенность ожирения в России и мире высока и продолжает увеличиваться [1], также возрастает частота кардиоваскулярной патологии и нарушений углеводного обмена [2]. В настоящее время в научном сообществе жировая ткань рассматривается как крупнейший эндокринный орган, продуцирующий большое количество различных веществ — адипокинов (адипоцитокинов) [3]. Изучение природы адипокинов и механизмов их действия привело к разработке концепции низкоинтенсивного (мезенхимального) воспаления [4]. При чрезмерном отложении жира, особенно в абдоминальной области, возникает дисфункция жировой ткани, способствующая нарушению выработки адипокинов и цитокинов, некоторые из них обладают способностью напрямую влиять на сердечно-сосудистую систему и метаболизм [5]. В настоящем обзоре рассмотрены некоторые ключевые адипоцитокины (адипонектин, лептин, резистин, адипсин, интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли альфа (ФНО α)) в контексте формирования кардиометаболического профиля.

Цель обзора — изучить механизмы, посредством которых реализуется влияние адипоцитокинов на кардиометаболический профиль человека, по данным литературы.

Адипонектин

Адипонектин представляет собой пептид с молекулярной массой около 28 кДа [6], который вырабатывается клетками белой жировой ткани преимущественно абдоминальной области непосредственно в кровь и связывается со своими рецепторами, экспрессирующимися в эндотелиальных клетках, миокарде, скелетных мышцах, синовиальных оболочках, печени, жировой ткани [7, 8]. На экспериментальных моделях показано, что основные эффекты этого адипокина реализуются благодаря ингибированию адгезии моноцитов к эндотелию и трансформации макрофагов в пенистые клетки [8]. Вероятно, основным механизмом действия адипонектина

является активация АМФ-активируемой протеинкиназы и рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом альфа (PPAR- α), что делает возможным реализацию большей части его биологических эффектов [9].

Концентрация адипонектина в крови обратно пропорциональна жировой массе. Однако стоит отметить, что в дифференцирующихся адипоцитах его синтез, напротив, возрастает, таким образом, он обладает способностью стимулировать дифференцировку адипоцитов [7, 9]. Поэтому некоторые исследователи предлагают считать снижение концентрации адипонектина при ожирении компенсаторной реакцией, направленной на замедление гипертрофии жировой ткани [9].

Влияние адипонектина на метаболизм чрезвычайно широко. Сообщалось, что он обеспечивает усвоение глюкозы и жирных кислот адипоцитами [10], а также тормозит липолиз, что приводит к утилизации липидов в жировой ткани [9]. Опубликованы данные о том, что адипонектин стимулирует секрецию липопротеинлипазы в адипоцитах и способствует расщеплению триглицеридов [10]. Помимо этого он способствует более качественной утилизации жирных кислот и глюкозы клетками поперечнополосатой мускулатуры [11] и жировой тканью, тем самым снижая инсулинрезистентность (ИР) [9]. Также адипонектин подавляет липолиз и глюконеогенез в гепатоцитах и адипоцитах [12], а также оказывает противовоспалительный эффект за счет ингибирования экспрессии молекул адгезии и пролиферации гладкомышечных клеток вазальной стенки [13]. Таким образом, адипонектин обеспечивает утилизацию высокоэнергетических субстратов, таких как глюкоза и жирные кислоты, из крови, а также способен улучшать чувствительность к инсулину.

Лептин

Лептин — адипокин с молекулярной массой 16 кДа, продукт гена *LEP*, вырабатываемый преимущественно адипоцитами белой жировой ткани (а также в яичниках, костном мозге, лимфоидной ткани, желудке) [14]. Попадая в кро-

веносное русло, молекулы лептина проникают через гематоэнцефалический барьер и достигают своих рецепторов, локализованных в дугобразном ядре гипоталамуса. Это приводит к ингибированию синтеза орексигенов (нейропептид Y и агуты — родственный пептид) и стимуляции синтеза анорексигенов (гормон, стимулирующий α -меланоциты). Таким образом, регуляция пищевого поведения — основная функция лептина [14].

В отличие от, например, инсулина, который хранится в гранулах и немедленно высвобождается в ответ на соответствующий стимул, скорость высвобождения лептина в первую очередь зависит от скорости транскрипции и трансляции гена *LEP*. В адипоцитах отсутствует классический экзоцитарный путь: они высвобождают адипокины, которые задерживаются на уровне эндоплазматического ретикулума от нескольких минут до нескольких часов [15]. Другими словами, уровень лептина в кровотоке относительно стабилен в интервалах между приемами пищи, и в физиологических условиях требуется достаточно длительное время для ответа на различные метаболические стимулы. Остается загадкой, как лептин регулирует потребление пищи изо дня в день. Повышение содержания инсулина и глюкокортикоидов стимулирует секрецию лептина, а симпатическая нервная система, напротив, посредством активации адренергических рецепторов значительно подавляет его высвобождение [14].

Концентрация лептина прямо пропорциональна массе жировой ткани [14] и отражает тем самым общие энергетические запасы организма. Редкие случаи врожденного дефицита лептина вследствие мутации его рецептора приводят к развитию гиперфагии и тяжелого ожирения с раннего возраста, которое хорошо поддается терапии введением экзогенного гормона [14, 15]. Однако большинство случаев типичного на сегодняшний день ожирения, напротив, демонстрирует повышенный уровень лептина (гиперлептинемия) [14]. Данное состояние называется лептинорезистентностью — по аналогии с ИР, однако точные причины ее развития являются предметом дискуссий [14]. В качестве вероятных механизмов предлагается дефект транспорта лептина через гематоэнцефалический барьер [16], а также нарушение внутриклеточного каскада сигналов, запускаемых при его взаимодействии с рецептором [17]. В литературе приводятся данные, как подтверждающие, так и опровергающие каждый из этих механизмов [14, 15], исследования этого вопроса все еще продолжаются.

Мы уже говорили, что регуляция пищевого поведения (в паре с грелином — гормоном-антагонистом лептина) — основная функция лептина, направленная на обеспечение стабильной массы тела и в конечном итоге — гомеостаза [14]. Кроме того, лептин оказывает стимулирующее воздействие на центр терморегуляции, усиливая потребление кислорода клетками и ускоряя основной обмен, также данный адипокин активирует симпатическую нервную систему [18]. Среди основных периферических эффектов лептина стоит выделить разобщение окисления и фосфорилирования в жировой ткани, что приводит к липолизу и, как следствие, усилению выработки тепла [15, 18]. Описано стимулирующее влияние лептина на процессы апоптоза в жировой ткани за счет высвобождения каспазозависимых белков и образования активных форм кислорода [19].

Резистин

Резистин — богатый цистеином пептид с молекулярной массой 12,5 кДа. Основным источником его секреции — жировая ткань и, в меньшей степени, — макрофаги [20]. Резистин был выделен в качестве вещества, при введении которого лабораторным мышам у последних наблюдалось развитие ИР (отсюда и его название) [21]. В человеческом организме резистин является одним из важнейших регуляторов иммунной системы, индуцируя секрецию ФНО α и некоторых интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12), обладающих провоспалительными свойствами [21]. Сообщалось, что резистин способствует развитию эндотелиальной дисфункции путем активации синтеза эндотелина-1, снижения экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и уровня оксида азота, а также увеличению продукции молекул клеточной адгезии (сосудистая молекула клеточной адгезии-1 (VCAM-1), моноцитарный хемотаксический протеин-1 (MCP-1)) [21]. Доказана связь резистина с атеросклерозом, ожирением и СД2 [21].

Адипсин

Адипсин является гомологом сериновой протеазы, имеет молекулярную массу около 28 кДа [22]. В некоторых источниках адипсин также называют фактором комплемента D, поскольку он участвует в запуске каскада реакций альтернативного пути системы комплемента [22, 23], что приводит к увеличению секреции инсулина в ответ на повышение уровня глюкозы [23]. Адипсин играет важную роль в формировании мембранатакующего комплекса C5-C9, а

также в секреции различных сигнальных молекул, таких как анафилотоксины, а также факторов комплемента С3а и С5а [24, 25]. При запуске этих сигнальных молекул сначала фактор комплемента В расщепляется адипсином, затем катализируется синтез конвертазы С3, что индуцирует каскад гидролитических реакций, в ходе которых происходит синтез различных компонентов системы комплемента [25].

При ожирении уровень адипсина выше, чем при нормальной массе тела [26]. Однако стоит отметить, что в литературе существуют данные, согласно которым у больных СД2 концентрация адипсина ниже, чем у лиц без СД2 [22], хотя в данном отношении встречаются достаточно противоречивые результаты. Так, например, В.В. Климонтов и соавт. сообщали, что у пациентов с СД2 содержание адипсина в крови достоверно больше, чем в контрольной группе без диабета [27].

В лабораторных исследованиях установлено, что нарушение толерантности к глюкозе, наблюдаемое у мышей с нокаутом гена адипсина, обусловлено инсулиноопением, а в островках Лангерганса у таких мышей отмечалось снижение глюкозоопосредованной секреции инсулина [24]. Существуют данные, что адипсин способен замедлять апоптоз β -клеток поджелудочной железы, данный факт может послужить объяснением того, что понижение концентрации адипсина при СД2 потенциально приводит к уменьшению массы β -клеточного аппарата поджелудочной железы [22, 23]. Так, сообщалось, что длительное введение адипсина мышам с СД2 тормозит гибель и нарушение дифференцировки β -клеток, приводя к повышению концентрации инсулина, снижению уровня глюкозы в плазме и, следовательно, уменьшению ИР [23].

Интерлейкин-6

ИЛ-6 – цитокин с мощным провоспалительным действием, молекулярная масса 26 кДа. Он является одним из основных регуляторов выработки белков острофазовых белков (фибриноген, С-реактивный белок) [23, 28]. Выработка ИЛ-6 происходит преимущественно активированными моноцитами и макрофагами, в меньшей степени фибробластами и клетками эндотелия, в ответ на воспаление различной этиологии (травма, ожог, гипоксия, бактериальные эндотоксины), причем основными молекулами, стимулирующими секрецию ИЛ-6, являются ИЛ-1 и ФНО α [23]. В качестве цитокина ИЛ-6 способствует активации и дифференцировке Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, синтезу С-реактивного белка, стимуляции гемопоэза [28]. При этом адипоци-

ты, особенно локализованные в абдоминальной области, секретируют порядка 30 % ИЛ-6 [23]. По данным литературы, ИЛ-6 – один из главных индукторов ИР. Он вызывает фосфорилирование серина в рецепторе инсулина, что приводит к снижению чувствительности к инсулину. Также ИЛ-6 (при участии ИЛ-1 β) замедляет трансформацию белых адипоцитов в бурые, что усугубляет окислительный стресс в жировой ткани [29].

Продолжая рассмотрение ИЛ-6 с точки зрения развития ожирения, необходимо сказать о том, что по данным литературы концентрация ИЛ-6 прямо пропорциональна индексу массы тела, также показано, что уровень ИЛ-6 у людей с ожирением, метаболическим синдромом и СД2 выше, чем у условно здоровых лиц [23]. Помимо этого сообщалось, что концентрация ИЛ-6 кратковременно повышается после приема пищи независимо от массы тела и интенсивности воспаления [30]. Однако также в литературе встречаются данные о том, что ИЛ-6 потенцирует развитие ИР только на уровне гепатоцитов и адипоцитов, тогда как в нервной и мышечной ткани чувствительность к инсулину под действием ИЛ-6, напротив, может улучшаться [23].

Существует теория, согласно которой ИЛ-6 является необходимым участником снижения массы висцеральной жировой ткани при физических нагрузках. В ее пользу свидетельствует тот факт, что у пациентов с ожирением, у которых наблюдалось уменьшение висцеральной жировой массы на фоне интенсивных физических упражнений, при блокаде активности ИЛ-6 с помощью тоцилизумаба (антитела к рецептору ИЛ-6) потеря веса прекращалась [31].

Фактор некроза опухоли альфа

ФНО α – макрофагальный цитокин, представляющий собой мембранный белок с молекулярной массой 17 кДа [32]. Известно, что ФНО α участвует в процессах физиологической пролиферации и дифференцировки В-лимфоцитов, однако его системное применение у пациентов с онкологическими заболеваниями ограничивается мощными провоспалительными свойствами данного цитокина. Перечень биологических эффектов ФНО α чрезвычайно широк, этот цитокин активно изучается в самых разных разделах медицины: в онкологии, кардиологии, ревматологии, эндокринологии, пульмонологии, неврологии и психиатрии [32]. Мы не ставили целью настоящего обзора рассмотрение полного спектра функций адипоцитокинов, поэтому сосредоточимся лишь на тех функциях ФНО α , которые реализуются в рамках изучаемой нами темы.

По данным литературы влияние ФНО α на метаболическое здоровье преимущественно негативное. Еще в конце XX в. сообщалось, что ФНО α активно экспрессируется и секретируется жировой тканью и циркулирует в крови в концентрациях, коррелирующих с жировой массой и наличием ИР [23]. Известно, что ФНО α участвует в процессе фосфорилирования серина, нарушая тем самым передачу сигналов инсулина, а также способствует выработке активных форм кислорода, что в итоге приводит к развитию в жировой ткани мезенхимального воспаления и ИР [33]. Так, К. Indulekha et al. сообщали, что пациенты с МС имеют более высокий уровень ФНО α , чем лица без МС (соответственно 4,47 и 3,89 пг/мл, $p < 0,05$) [34]. Кроме того, крупный систематический обзор показал, что увеличение содержания ФНО α ассоциировано с ИР, а также с гипертриглицеридемией — основными патогенетическими звеньями развития МС [35].

Взаимодействие адипокинов в организме

Зачастую, по крайней мере в контексте ожирения и нарушений углеводного обмена, лептин и адипонектин в литературе рассматриваются в качестве антагонистов. Так, Д.А. Танянский с соавт. показали, что по мере усугубления ИР отмечается значительное повышение концентрации лептина и снижение содержания адипонектина, причем авторы замечают, что лептин играет более значимую роль в развитии ИР у лиц с ожирением, тогда как адипонектин — при нормальной массе тела [36]. В.Н. Титов предполагает, что лептин регулирует объем адипоцитов, тогда как адипонектин — их количество в подкожном жировом депо [37].

В литературе приводятся данные о значимом антагонистическом влиянии адипонектина на ФНО α : он способен подавлять эндотелиоциты, активированные ФНО α и некоторыми другими провоспалительными цитокинами [38]. О.Н. Белоусова с соавт. сообщали о наличии синергического взаимодействия ФНО α с лептином и ИЛ-6, ИЛ-1 β , а также о стимуляции ФНО α секреции лептина [39]. Интересно, что существуют данные и о противоположной связи, а именно о стимулирующем влиянии лептина на секрецию ФНО α и ИЛ-6 [40]. А.Ф. Вербовой с соавт. показали наличие ассоциации гиперрезистинемии с высоким уровнем провоспалительных цитокинов, в том числе ФНО α и ИЛ-6, а также о прямом воздействии резистина на экспрессию этих молекул [21]. В отношении ИЛ-6 представлены данные о его способности угнетать синтез ФНО α , тем самым реализуются противовоспалительные свойства ИЛ-6 [40].

Таким образом, адипоцитокины представляют собой многокомпонентную систему, находящуюся в сложном равновесии. Одним из важнейших направлений изучения этой темы является установление пороговых уровней адипокинов, ассоциированных с развитием кардиометаболических нарушений.

Заключение

Жировая ткань не является биологически инертным запасом энергии в организме, в ней происходит выработка большого количества разнообразных адипоцитокинов, дисбаланс которых при развитии ожирения обуславливает развитие мезенхимального воспаления и инсулинрезистентности. Литературные данные в отношении роли различных адипокинов в развитии метаболических нарушений при ожирении весьма противоречивы, однако можно выделить два основных направления, по которым разделяется большинство результатов, полученных в исследованиях адипокиновой регуляции метаболизма по всему миру. Адипонектин и адипсин оказывают в основном благоприятный эффект на углеводный и липидный обмен, их уровень при ожирении, метаболическом синдроме и диабете ниже, чем у условно здоровых лиц. Лептин, ФНО α , резистин и ИЛ-6 ассоциированы с неблагоприятными для здоровья кардиометаболическими нарушениями.

Механизмы взаимодействия адипоцитокинов сложны и недостаточно изучены, эти вещества находятся в сложном равновесии друг с другом. Ввиду отсутствия конкретных референсных значений адипоцитокинов для лиц с разной массой тела и метаболическим статусом интересен поиск пороговых значений различных адипоцитокинов, ассоциированных с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений. Изучение этой темы позволит в будущем использовать накопленные знания для разработки новых препаратов для медикаментозного лечения ожирения и кардиометаболических нарушений, а также персонифицировать подходы к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Список литературы / References

1. Алферова В.И., Мустафина С.В. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы). *Ожирение и метаболизм*, 2022; 19 (1): 96–105. [Alferova V.I., Mustafina S.V. The prevalence of obesity in the adult population of the Russian Federation (literature review). *Obesity and Metabolism*, 2022; 19 (1): 96–105. (In Russ.)]. doi: 10.14341/omet12809

2. Мустафина С.В., Малютина С.К., Рымар О.Д. и др. Эпидемиология ожирения и развитие нарушений углеводного обмена по данным проспективного исследования в Сибири. *Ожирение и метаболизм*, 2015; 12 (4): 14–28. [Mustafina S.V., Malyutina S.K., Ryamar O.D. et al. The epidemiology of obesity and the development of disorders of glucose metabolism according to a prospective study in Siberia. *Obesity and Metabolism*, 2015; 12 (4): 24–28. (In Russ.)]. doi: 10.14341/OMET2015424-28
3. Романцова Т.И., Островская Е.В. Метаболически здоровое ожирение: дефиниции, протективные факторы, клиническая значимость. *Альманах клинической медицины*, 2015; 1 (1): 75–86. [Romanstova T.I., Ostrovskaya E.V. Metabolically healthy obesity: definitions, protective factors, clinical relevance. *Almanac of Clinical Medicine*, 2015; 1 (1): 75–86. (In Russ.)]. doi: 10.18786/2072-0505-2015-1-75-86
4. Phillips C.M. Metabolically healthy obesity across the life course: epidemiology, determinants, and implications. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2017; 1391 (1): 85–100. doi: 10.1111/nyas.13230
5. Спиридонов А.Н., Худякова А.Д., Рагино Ю.И. Адипокины/цитокины и нарушения липидного обмена. *Атеросклероз*, 2022; 18 (2): 157–164. [Spiridonov A.N., Khudiakova A.D., Ragino Yu.I. Adipokines/cytokines and disturbances in lipid metabolism. *Atherosclerosis*, 2022; 18 (2): 157–164. (In Russ.)]. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-2-157-164
6. 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. [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 Russ.)]. doi: 10.52727/2078-256X-2021-17-4-101-110
7. Khoramipour K., Chamari K., Hekmatikar A.A. et al. Adiponectin: structure, physiological functions, role in diseases, and effects of nutrition. *Nutrients*, 2021; 13 (4): 1180. doi: 10.3390/nu13041180
8. Francisco V., Pino J., Gonzalez-Gay M.A. et al. Adipokines and inflammation: is it a question of weight? *British J. Pharmacol.*, 2018; 175: 1569–1579. doi: 10.1111/bph.14181
9. Таянский Д.А., Денисенко А.Д. Влияние адипонектина на обмен углеводов, липидов и липопротеинов: анализ сигнальных механизмов. *Ожирение и метаболизм*, 2021; 18 (2): 103–111. [Tanyanskiy D.A., Denisenko A.D. The influence of adiponectin on carbohydrates, lipids, and lipoproteins metabolism: analysis of signaling mechanisms. *Obesity and Metabolism*, 2021; 18 (2): 103–111]. doi: 10.14341/omet12754
10. Fu Y., Luo N., Klein R.L., Garvey W.T. Adiponectin promotes adipocyte differentiation, insulin sensitivity, and lipid accumulation. *J. Lipid. Res.*, 2005; 46 (7): 1369–1379. doi: 10.1194/jlr.M400373-JLR200
11. Ritchie I.R., Dyck D.J. Rapid loss of adiponectin-stimulated fatty acid oxidation in skeletal muscle of rats fed a high fat diet is not due to altered muscle redox state. *PLoS One*, 2012; 7 (12): e52193. doi: 10.1371/journal.pone.0052193
12. Jung T.W., Choi H.Y., Lee S.Y. et al. Salsalate and adiponectin improve palmitate-induced insulin resistance via inhibition of selenoprotein P through the AMPK-FOXO1 α pathway. *PLoS One*, 2013; 8 (6): e66529. doi: 10.1371/journal.pone.0066529
13. Косыгина А.В. Адипоцитокины в научной и клинической практике. *Ожирение и метаболизм*, 2011; 8 (1): 32–39. [Kosygina A.V. Adipotsitokiny v nauchnoy i klinicheskoy praktike. *Obesity and Metabolism*, 2011; 8 (1): 32–39. (In Russ.)]. doi: 10.14341/2071-8713-5189
14. Farr O.M., Gavrieli A., Mantzoros C.S. Leptin applications in 2015: what have we learned about leptin and obesity? *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, 2015; 22 (5): 353–359. doi: 10.1097/MED.0000000000000184
15. Zhao S., Kusminski C.M., Elmquist J.K. et al. Leptin: less is more. *Diabetes*, 2020; 69 (5): 823–829. doi: 10.2337/dbi19-0018
16. Banks W.A. Role of the blood-brain barrier in the evolution of feeding and cognition. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2012; 1264 (1): 13–19. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06568.x
17. Jung C.H., Kim M.S. Molecular mechanisms of central leptin resistance in obesity. *Arch. Pharm. Res.*, 2013; 36 (2): 201–207. doi: 10.1007/s12272-013-0020-y
18. Красильникова Е.И., Благосклонная Я.Б., Быстрова А.А. Адипозопатия — ключевое звено развития состояния инсулинорезистентности. *Артериал. гипертензия*, 2012; 18 (2): 164–176. [Krasilnikova E.I., Blagosklonnaya Ya.B., Bystrova A.A. Adiposopathy as a key factor in the development of insulin resistance. *Arterialnaya gipertenziya*, 2012; 18 (2): 164–176. (In Russ.)].
19. Baral A., Park P.H. Leptin induces apoptotic and pyroptotic cell death via NLRP3 inflammasome activation in rat hepatocytes. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021; 22 (22): 12589. doi: 10.3390/ijms222212589
20. Macchi C., Greco M.F., Botta M. et al. Leptin, resistin, and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9: the role of STAT3. *Am. J. Pathol.*, 2020; 19 (11): 2226–2236. doi: 10.1016/j.ajpath.2020.07.016
21. Вербовой А.Ф., Цанавы И.А., Вербовая Н.И., Галкин Р.А. Резистин — маркер сердечно-сосудистых заболеваний. *Ожирение и метаболизм*, 2017; 14 (4): 5–9. [Verbovoy A.F., Tsanova I.A., Verbovaya N.I., Galkin R.A. Resistin — a marker of cardiovascular diseases. *Obesity and Metabolism*, 2017; 14 (4): 5–9. (In Russ.)]. doi: 10.14341/omet201745-9
22. Tafere G.G., Wondafrash D.Z., Zewdie K.A. et al. Plasma adiponin as a biomarker and its implication in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.*, 2020; 13: 1855–1861. doi: 10.2147/DMSO.S253967
23. Шварц В. Жировая ткань как эндокринный орган. *Проблемы эндокринологии*, 2009; 55 (1): 38–43. [Shvarts V. Adipose tissue as an endocrine organ. *Problems of Endocrinology*, 2009; 55 (1): 38–43. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl200955138-43
24. Lo J.C., Ljubicic S., Leibiger B. et al. Adiponin is an adipokine that improves β cell function in diabetes. *Cell*, 2014; 158 (1): 41–53. doi: 10.1016/j.cell.2014.06.005
25. Baas T. Adiponin meets β cells. *Sci. Bus. Exch.*, 2014; 7 (30): 883–886. doi: 10.1038/scibx.2014.883

26. Guo D., Liu J., Zhang P. et al. Adiposity measurements and metabolic syndrome are linked through circulating neuregulin 4 and adipon levels in obese adults. *Front. Physiol.*, 2021; 12: 667330. doi: 10.3389/fphys.2021.667330
27. Климонтов В.В., Булумаева Д.М., Бгатов Н.П. и др. Концентрации адипокинов в сыворотке крови у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: взаимосвязи с распределением, гипертрофией и васкуляризацией подкожной жировой ткани. *Сахарный диабет*, 2019; 22 (4): 336–347. [Klimontov V.V., Bulumbaeva D.M., Bgatova N.P. et al. Serum adipokine concentrations in patients with type 2 diabetes: the relationships with distribution, hypertrophy and vascularization of subcutaneous adipose tissue. *Diabetes Mellitus*, 2019; 22 (4): 336–347. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/DM10129>
28. Kang S., Narazaki M., Metwally H. et al. Historical overview of the interleukin-6 family cytokine. *J. Exp. Med.*, 2020; 217 (5): e20190347. doi: 10.1084/jem.20190347
29. Kristóf E., Klusóczy Á., Veress R. et al. Interleukin-6 released from differentiating human beige adipocytes improves browning. *Exp. Cell Res.*, 2019; 377 (1–2): 47–55. doi: 10.1016/j.yexcr.2019.02.015
30. Schönknecht Y.B., Crommen S., Stoffel-Wagner B. et al. Influence of a proinflammatory state on postprandial outcomes in elderly subjects with a risk phenotype for cardiometabolic diseases. *Eur. J. Nutr.*, 2022; 61 (6): 3077–3083. doi: 10.1007/s00394-022-02870-7
31. Wedell-Neergaard A.S., Lang Lehrskov L., Christensen R.H. et al. Exercise-induced changes in visceral adipose tissue mass are regulated by IL-6 signaling: a randomized controlled trial. *Cell Metab.*, 2019; 29 (4): 844–855. doi: 10.1016/j.cmet.2018.12.007
32. Aggarwal B.B., Gupta S.C., Kim J.H. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey. *Blood*, 2012; 119 (3): 651–665. doi: 10.1182/blood-2011-04-325225
33. Akash M.S.H., Rehman K., Liaqat A. Tumor necrosis factor- α : role in development of insulin resistance and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J. Cell Biochem.*, 2018; 119 (1): 105–110. doi: 10.1002/jcb.26174
34. Indulekha K., Surendar J., Mohan V. High sensitivity C-reactive protein, tumor necrosis factor- α , interleukin-6, and vascular cell adhesion molecule-1 levels in Asian Indians with metabolic syndrome and insulin resistance (CURES-105). *J. Diabetes Sci. Technol.*, 2011; 5 (4): 982–988. doi: 10.1177/193229681100500421
35. Srikanthan K., Feyh A., Visweshwar H. et al. Systematic review of metabolic syndrome biomarkers: a panel for early detection, management, and risk stratification in the west virginian population. *Int. J. Med. Sci.*, 2016; 13 (1): 25–38. doi: 10.7150/ijms.13800
36. Тянянский Д.А., Фирова Э.М., Шатилина Л.В., Денисенко А.Д. Роль адипокинов и неэстерифицированных жирных кислот в развитии инсулинорезистентности. *Проблемы эндокринологии*, 2009; 55 (3): 13–16. [Tanyanskiy D.A., Firova E.M., Shatilina L.V., Denisenko A.D. Role of adipokines and nonesterified fatty acids in the development of insulin resistance. *Problems of Endocrinology*, 2009; 55 (3): 13–16. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl200955313-16
37. Титов В.Н. Лептин и адипонектин в патогенезе метаболического синдрома. *Клин. эндокринология*, 2014; 92 (4): 20–29. [Titov V.N. Leptin and adiponectin in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Clinical Medicine*, 2014; 92 (4): 20–29. (In Russ.)].
38. Маркова Т.Н., Мищенко Н.К., Петина Д.В. Адипоцитокينات: современный взгляд на дефиницию, классификацию и роль в организме. *Проблемы эндокринологии*, 2022; 68 (1): 73–80. [Markova T.N., Mishchenko N.K., Petina D.V. Adipocytokines: modern definition, classification and physiological role. *Problems of Endocrinology*, 2022; 68 (1): 73–80. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl12805
39. Белоусова О.Н., Сиротина С.С., Якунченко Т.И., Жернакова Н.И. Молекулярные и генетические механизмы патогенеза сахарного диабета 2-го типа. *Науч. ведомости Белгородского гос. ун-та. Серия: Медицина. Фармация*, 2015; 31 (16): 213. [Belousova O.N., Sirotnina S.S., Yakunchenko T.I., Zhernakova N.I. Molecular and genetic mechanisms of the pathogenesis of type 2 diabetes. *Nauch. statements of the Belgorod state. university Series: Medicine. Pharmacy*, 2015; 31 (16): 213. (In Russ.)].
40. Вавилова Т.П., Плетень А.П., Михеев Р.К. Биологическая роль адипокинов как маркеров патологических состояний. *Вопросы питания*, 2017; 86 (2): 5–13. [Vavilova T.P., Pleten A.P., Mikheev R.K. Biological role of adipokines as markers of pathological conditions. *Nutrition Issues*, 2017; 86 (2): 5–13].

Сведения об авторах:

Влада Игоревна Алфёрова, аспирант, Новосибирск, Россия, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1645-5523>; eLibrary SPIN: 1129-0599, e-mail: lady.alfyorova2009@yandex.ru

Светлана Владимировна Мустафина, д-р мед. наук, Новосибирск, Россия, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4716-876X>; eLibrary SPIN: 8395-1395, e-mail: svetlana3548@gmail.com

Information about the authors:

Vlada I. Alferova, MD, postgraduate student, Novosibirsk, Russia, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1645-5523>, eLibrary SPIN: 1129-0599, e-mail: lady.alfyorova2009@yandex.ru

Svetlana V. Mustafina, doctor of medical sciences, Novosibirsk, Russia, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4716-876X>, eLibrary SPIN: 8395-1395, e-mail: svetlana3548@gmail.com

Статья поступила 19.10.2022

После доработки 14.11.2022

Принята к печати 30.11.2022

Received

Revision received

Accepted

19.10.2022

14.11.2022

30.11.2022



**Ассоциации некоторых психосоциальных факторов
с сердечно-сосудистыми заболеваниями и приверженностью
к медикаментозному лечению у пациентов,
перенесших инфаркт миокарда**

О.С. Котелкина¹, К.Ю. Николаев², Г.И. Лифшиц³

¹ Сургутский государственный университет
628412, Россия, Ханты-Мансийский автономный округ — Югра, г. Сургут, просп. Ленина, 1

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

³ Институт химической биологии и фундаментальной медицины
Сибирского отделения Российской академии наук
630090, Россия, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 8

Аннотация

Целью данной статьи является обобщение сведений о связях наиболее значимых психосоциальных факторов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и приверженностью к медикаментозному лечению у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. В многочисленных исследованиях установлены прямые ассоциации депрессии, личностной тревожности, а также враждебности и невротических расстройств с риском развития инфаркта миокарда и наступлением сердечно-сосудистых событий. Жизненное истощение способствует развитию ишемической болезни сердца и является одним из наиболее важных факторов риска как для мужчин, так и для женщин, а также относительно кратковременным прогностическим маркером возникновения инфаркта миокарда. Определено, что изолированные и одинокие люди подвержены повышенному риску инфаркта миокарда и инсульта, а среди лиц с инфарктом миокарда или инсультом в анамнезе — повышенному риску смерти. Представлены убедительные сведения о том, что узкое социальное окружение и неудовлетворительная социальная поддержка повышают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и ухудшают их прогноз. В ряде исследований установлено, что депрессия и тревожность прямо ассоциированы с низкой приверженностью к медикаментозной терапии у лиц, перенесших инфаркт миокарда. Определено, что социальная поддержка пациентов, перенесших инфаркт миокарда, прямо связана с приверженностью к выполнению рекомендаций по вторичной профилактике и медикаментозному лечению.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, сердечно-сосудистые заболевания, психосоциальные факторы, приверженность к медикаментозной терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках ПНИ НИИ терапии и профилактической медицины — филиала Института цитологии и генетики СО РАН «Совершенствование методов реабилитации больных в позднем периоде инфаркта миокарда в Сибири», № FWNR-2022-0028.

Автор для переписки. Котелкина О.С., e-mail: kotelkina_os@edu.surgu.ru

Для цитирования: Котелкина О.С., Николаев К.Ю., Лифшиц Г.И. Ассоциации некоторых психосоциальных факторов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и приверженностью к медикаментозному лечению у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. *Атеросклероз*, 2022; 18 (4): 395—404. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-4-395-404

Associations of psychosocial factors with adherence for medicament treatment in post-myocardial infarction patients

O.S. Kotelkina¹, K.Yu. Nikolaev², G.I. Lifshits³

¹ Surgut State University

1, Lenina ave., Surgut, Khanty-Mansi Autonomous District – Yugra, 628412, Russia

² Research Institute of Internal and Preventive Medicine –

Branch of the Institute of Cytology and Genetics,

Siberian Branch of Russian Academy of Sciences

175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russia

³ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine

8, ave. Academician Lavrentiev, Novosibirsk, 630090, Russia

Abstract

The aim of this article is to summarize information about the relationship of the most significant psychosocial factors with cardiovascular disease and adherence to medicament treatment in patients with myocardial infarction. Numerous studies have established direct associations of depression, personal anxiety, as well as hostility and neurotic disorders with the risk of developing myocardial infarction and the onset of cardiovascular events. Exhaustion contributes to the development of coronary heart disease and is one of the most important risk factors for both men and women, as well as a relatively short-term prognostic marker for the occurrence of myocardial infarction. It has been determined that isolated and lonely people are at increased risk of myocardial infarction and stroke, and among those with a history of myocardial infarction or stroke, an increased risk of death. There is convincing evidence that a narrow social environment and poor social support increase the risk of developing cardiovascular diseases and worsen their prognosis. A number of studies have found that depression and anxiety are directly associated with low adherence to drug treatment in patients who have had myocardial infarction. It has been determined that social support for patients who have had myocardial infarction is directly related to adherence to the implementation of recommendations for secondary prevention and drug treatment.

Keywords: myocardial infarction, cardiovascular diseases, psychosocial factors, adherence to drug treatment.

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

Funding: The study was carried out within the framework of applied scientific research in Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences “Improvement of methods for the rehabilitation of patients in the late period of myocardial infarction in Siberia”, N FWNR-2022-0028.

Correspondence: Kotelkina O.S., e-mail: kotelkina_os@edu.surgu.ru

Citation: Kotelkina O.S., Nikolaev K.Yu., Lifshits G.I. Associations of psychosocial factors with adherence for medicament treatment in post-myocardial infarction patients. *Atherosclerosis*, 2022; 18 (4): 395–404. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-4-395-404

Введение

Многочисленные исследования последних лет свидетельствуют о том, что различные не-конвенционные факторы риска оказывают существенное влияние на развитие, течение и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2]. Значительное количество исследовательских работ, выполненных в течение последних 20 лет, свидетельствует об интересе исследователей к проблеме влияния психосоциальных факторов на возникновение и течение острых коронарных событий [3, 4].

Существует мнение, что наиболее значимыми факторами риска являются депрессия, тревога, а также личностные факторы и черты характера, социальная изоляция и стресс [5]. При рассмотрении патофизиологических механизмов, лежащих в основе их воздействия на сердечно-сосудистую систему, выделяют прямой (физиологический) и косвенный (поведенческий). Прямой механизм выражается преимущественно через изменения функционирования нейроэндокринной системы, косвенный – через паттерны деструктивного поведения (нарушения пищевого поведения, вредные привычки, такие

как курение, алкоголизм) [6]. Считается, что возможные патофизиологические механизмы влияния психосоциальных факторов, в частности хронического стресса, на развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) заключаются в избыточной активации симпатической нервной системы, повышении уровня кортизола, запуске ишемии миокарда, активации аритмогенеза, стимулировании функции тромбоцитов, повышении вязкости крови, расстройстве функций эндотелия. Описанный каскад адаптационных реакций на стресс может служить пусковым механизмом развития острых коронарных событий [5, 6]. В настоящее время благодаря возможностям выполнения современных высокотехнологичных исследований понимание механизмов влияния психосоциальных факторов на возникновение и течение ССЗ стало существенно шире, но, к сожалению, до сих пор не полным [7–9]. При этом мало изучены связи психосоциальных факторов с приверженностью к медикаментозному лечению пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ).

Целью данной статьи является обобщение сведений о связях наиболее значимых психосоциальных факторов с ССЗ и приверженностью к медикаментозному лечению у пациентов, перенесших ИМ. В соответствии с поставленной целью поиск научных публикаций осуществлялся с помощью Medline по ключевым словам «психосоциальные факторы, сердечно-сосудистые заболевания, ассоциации» и «приверженность к медикаментозному лечению, инфаркт миокарда, ассоциации». По результатам поиска определено и проанализировано соответственно 24592 и 390 литературных источников.

Ассоциации депрессии и личностной тревожности с ССЗ

Клиническая депрессия характеризуется подавленным настроением, потерей интереса к жизнедеятельности, утратой ощущения удовольствия, выраженной утомляемостью, «упадком сил», продолжающимся не менее двух недель, и присутствием хотя бы трех дополнительных симптомов из следующих: изменение аппетита, бессонница или сонливость, психомоторное возбуждение или заторможенность, заниженная самооценка, ощущение собственной никчемности или вины, сниженная способность думать и концентрироваться, суицидальные мысли [10].

С начала XX в. вероятность подвергнуться депрессии постоянно возрастала, а в XXI в. вылилась в настоящую эпидемию [11]. Установлено, что в России субклиническая и клиническая депрессия встречается у 18,4 % мужчин и

26,9 % женщин в возрасте 25–64 лет [12], при этом отмечено, что даже субклинические проявления депрессии повышают риск развития и ухудшают прогноз течения ССЗ [13]. Исследования последних десятилетий показали повсеместное распространение депрессии среди пациентов с различными ССЗ (ишемической болезнью сердца (ИБС), нестабильной стенокардией, острым ИМ, застойной сердечной недостаточностью, врожденным и приобретенным пороками сердца) [14–16]. Отмечается, что проявления депрессивной симптоматики не связаны с тяжестью ССЗ; причины депрессии у больных ССЗ многофакторны и включают в себя генетическую предрасположенность, стрессовое воздействие в прошлом, неблагоприятные биологические и психологические факторы в настоящем [17].

Исследование, проведенное в России, показало, что депрессивные расстройства как индикаторы психосоциального стресса встречаются у 46 % пациентов, их связывают с социально-экономическими и поведенческими факторами [18]. Большая распространенность личностной тревожности и депрессии среди населения отражает ослабление социальной поддержки и высокий уровень социального стресса в обществе [13], который влияет на развитие ССЗ, в связи с чем данные факторы риска рассматриваются как независимые в развитии ССЗ, а не как вторичные эмоциональные реакции на заболевание. Таким образом, депрессия и личностная тревожность могут спровоцировать соматическое заболевание или явиться фактором, ухудшающим прогноз инфаркта миокарда, инсульта и т.д. [19].

Установлено, что у пациентов с депрессией, перенесших ИМ, риск смерти от сердечно-сосудистых причин увеличивается в 3 раза независимо от возраста и других факторов риска [20]. Симптомы депрессии являются неблагоприятными прогностическими факторами развития сердечно-сосудистых осложнений. У больных ИБС симптомы депрессии связаны с увеличением числа ИМ, инсультов, необходимостью выполнения хирургического вмешательства на коронарных артериях и сердечно-сосудистой смертностью, депрессия способствует развитию нарушений сердечного ритма и ишемии миокарда [20, 21]. Выявлена прямая зависимость между количеством симптомов депрессии и риском развития ИБС: в 2,6 раза при наличии 1–4 симптомов депрессии и в 4,0 раза при пяти и более [22].

Определены следующие потенциальные патофизиологические механизмы, связывающие депрессию и неблагоприятные исходы при ИМ:

повышенный уровень катехоламинов, нарушение сердечного ритма, эндотелиальная дисфункция, воспаление и гиперагрегация тромбоцитов [22–24]. Сочетание гиперкортизолемии и активации тромбоцитов теоретически объясняет ряд соматических нарушений при ИМ на фоне депрессий [25].

Личностная тревожность также повсеместно распространена среди различных групп и популяций людей во всем мире. Тревога имеет когнитивную, нейрофизиологическую, эмоциональную, поведенческую составляющие. Тревога рассматривается как адаптивная реакция до тех пор, пока ее уровень способствует приспособлению к ситуации и имеет мобилизующее свойство. При достижении слишком высокого уровня тревога дезорганизует поведение и не способствует адаптации [26].

Среди тревожных расстройств выделяют паническое расстройство (спонтанные приступы паники), генерализованное тревожное расстройство (хроническая тревога, сохраняющаяся более одного месяца), специфическую фобию (иррациональный страх), обсессивно-компульсивное расстройство (повторяющиеся навязчивые идеи), посттравматическое стрессорное расстройство и острую реакцию на стресс (тревога, вызванная значительным жизненным стрессом) [27]. Тревожные расстройства в течение жизни развиваются примерно у 25 % популяции, а симптомы патологической тревоги выявляются у 30–40 % больных, обращающихся к врачам общей практики. Соотношение мужчин и женщин, страдающих тревожными расстройствами, составляет примерно 1 : 4. Вероятно, это связано с низкой частотой обращаемости мужчин за медицинской помощью по причине социально-культурных предпосылок [28]. Среди больных ССЗ выше распространенность тревоги, чем депрессии; ее величина колеблется между 70–80 % непосредственно после сердечного приступа и 25 % при хроническом течении ССЗ. Тревога при сердечном приступе – нормальная реакция, если ее уровень не становится слишком высоким, однако во время эпидемиологических исследований определено, что у большого количества больных ССЗ она больше оптимальной [26].

Высокий уровень личностной тревожности существенно увеличивает риск возникновения ИБС, ИМ и его осложнений [20, 29, 30]. У мужчин с высоким уровнем тревожности риск развития фатальной ИБС возрастает в 2,3 раза, а риск внезапной коронарной смерти – в 5,7 раза. В среднем подтверждено увеличение риска развития ИБС в 1,5–3,8 раза при выявлении тревожных расстройств или умеренной/сильной тревоги по специальным шкалам [31].

Ассоциации личностных факторов с ССЗ

Враждебность – это свойство личности, которое объединяет в себе личностные черты (цинизм, недоверие к окружающим), эмоциональные (гнев) и поведенческие (стиль жизни, вредные привычки) компоненты. Давно замечено, что люди с определенными чертами характера и паттернами поведения более подвержены ССЗ. J.C. Barefoot et al., изучая феномен враждебности, подтвердили, что эта черта стабильна во времени и помогает точно прогнозировать сердечно-сосудистую и общую смертность [32]. Враждебность является компонентом синдрома психологического дистресса и значительно ухудшает прогноз у пациентов со стабильной ИБС, особенно у женщин [33]. В исследовании Air Force Health Study продемонстрировано, что совокупное влияние враждебности, гнева, депрессии и беспокойства существенно увеличивает риск развития ИБС [34]. В исследовании CARDIA определено, что более вероятно умерли бы от ССЗ мужчины с высоким уровнем враждебности, чем с низким [35], а результаты исследования GAZEL подтвердили значение высокого уровня враждебности в увеличении риска летальности от ССЗ [36]. По результатам восьмилетнего наблюдения выявлено, что наличие высокого уровня враждебности повышает общий риск развития ИМ в 4 раза; враждебность определена у 73,7 % лиц, госпитализированных по поводу этого заболевания, а в 44,7 % случаев установлена враждебность высокой степени. У мужчин с выраженной враждебностью риск смертности от всех причин увеличен более чем в 2 раза, от ССЗ – почти в 3 раза в сравнении с мужчинами с низким уровнем враждебности, риск развития ИМ возрастает 2,2 раза [37].

Невротизация и личностная тревожность также значительно повышают риск развития сердечно-сосудистых событий. Определено, что наличие невротических расстройств увеличивает риск возникновения ИМ в 1,2 раза [38]. Личностная тревожность повсеместно распространена среди различных групп и популяций людей во всем мире. Тревожные расстройства в течение жизни развиваются у 25 % лиц в популяции, а симптомы патологической тревоги выявляются у 30–40 % больных, обращающихся к врачам общей практики. Показатели частоты распространения тревожных расстройств у населения варьируют от 0,6 до 2,7 % и даже до 10,4 %. Эмоциональная лабильность и повышенный уровень тревожности, равно как и повышенная реактивность сердечно-сосудистой системы в ответ на умственное напряжение,

играют значительную роль в развитии артериальной гипертензии, а впоследствии могут стать причиной ИМ и инсульта [39]. Высокая тревожность в сочетании с микроальбуминурией существенно увеличивает риск возникновения ИМ у лиц без ССЗ при многолетнем наблюдении [40]. У пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) показатель тревожности обратно ассоциирован с содержанием общего холестерина и триглицеридов [41], и это, возможно, служит проявлением влияния повышенной тревожности на развитие дислипидемий, атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений.

Жизненное («витальное») истощение — умственное состояние, характеризующееся необычной усталостью, чувством подавленности или ощущением крушения надежд и возрастанием раздражительности. Данное состояние может быть описано как малая депрессия или как состояние деморализации [39]. Термин «витальное истощение» впервые применили А. Appels и Р. Mulder, разработчики данной концепции, с целью подчеркнуть, что это состояние охватывает все сферы жизни человека. Эпизоды изнеможения как правило длятся несколько месяцев, реже — более двух лет. Совокупность сочетания «избыточной усталости», недостатка энергии, чувства безнадежности, отсутствия либидо и повышенной раздражительности считается индикатором риска развития ИБС. Перечисленные ощущения часто встречаются у лиц с ИМ и ИБС. Гипотеза А. Appels et al. базируется на том, что жизненное истощение повышает риск развития ИМ в популяции вследствие длительного психологического дистресса. Определено, что жизненное истощение представляет собой относительно кратковременный прогностический фактор возникновения ИМ [42] и способствует развитию ИБС, являясь одним из наиболее важных факторов риска как для мужчин, так и для женщин [43]. Анализ жизненного истощения у лиц с развившимся ОКС показал, что у 75 % пациентов с острым ИМ и нестабильной стенокардией наблюдался более высокий уровень психологического истощения, чем без патологии [34].

Ассоциации социальной изоляции, одиночества, социальной поддержки и стресса с ССЗ

Социальная изоляция и одиночество являются распространенными психосоциальными процессами среди взрослых и связаны с повышенным риском ССЗ. Более четверти взрослых в возрасте 65 лет и старше социально изолированы, а одна треть взрослых в возрасте 45 лет

или старше сообщают об одиночестве [44]. Установлено, что женщины с высокой социальной изоляцией и высокими показателями одиночества имеют на 13,0–27,0 % более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний, чем женщины с низкой социальной изоляцией и низкими показателями одиночества [45]. Определено, что изолированные и одинокие люди подвержены повышенному риску ИМ и инсульта, а среди лиц с ИМ или инсультом в анамнезе — повышенному риску смерти [46]. Среди здоровых пожилых людей социальная изоляция и низкая социальная поддержка могут быть более важными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, чем одиночество [47]. Социальная поддержка как сеть социальных контактов, система межличностных отношений, выступающих в роли ресурса для личности в трудных жизненных ситуациях, являются важной характеристикой функционирования личности. Признаки личностной автономии в противовес социальной направленности личности служат важными предикторами депрессии у больных ИБС [48]. Представлены убедительные доказательства того, что узкое социальное окружение и неудовлетворительная социальная поддержка повышают риск развития ССЗ и ухудшают их прогноз. Так, установлено, что риск коронарных осложнений у лиц, перенесших ИМ и не имеющих должной социальной поддержки, возрастает в 3 раза [49]. Есть данные о связи отсутствия социальной поддержки с повышением частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое. С другой стороны, наличие эмоциональной поддержки снижает артериальное давление и ЧСС в ответ на стрессогенный фактор [50].

Роли стресса в возникновении ССЗ посвящено большое количество исследований и публикаций. Напряженная работа («job strain») играет важную роль в этиологии и патогенезе ИМ. У работающих мужчин в возрасте 45–64 лет достоверно чаще увеличивался риск развития первого ИМ при условии выраженной рабочей нагрузки и при низком диапазоне возможностей принятия решений. Риск немного уменьшался после стандартизации по другим факторам риска, включая наличие приступов стенокардии и принадлежности к социальному классу. Таким образом, модель «высокое требование/низкий контроль» является независимым предиктором возникновения ИМ [51]. Исходя из этого, можно сделать вывод о том, что хронический стресс на работе оказывает значительное влияние на развитие и течение ССЗ [52]. Острый стресс также повышает риск коронарной смерти. При обследовании лиц, перенесших тяжелую утрату, выяснилось, что непосредственно после данного

события риск смерти повышен в 2 раза среди мужчин и в 3 раза среди женщин [50].

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе негативного влияния стресса, могут реализовываться опосредованно, через саморазрушающее поведение (например, курение) или напрямую, путем воздействия на тромбоциты или нейроэндокринную активность организма. Результаты применения современных технологий в исследованиях свидетельствуют о том, что острый стресс с учетом индивидуальной реактивности симпатической нервной системы запускает ишемию миокарда, способствует возникновению аритмий, а также активирует тромбоциты и увеличивает вязкость крови. Исследования указывают на предшествующие эффекты дисфункции и повреждения эндотелия сосудов, вызванные острым стрессом [53, 54]. Способность стресса вызывать ишемию миокарда подтверждена современными высокочувствительными методами визуализации миокарда: радионуклидной вентрикулографией, эхокардиографией, позитронно-эмиссионной томографией, сцинтиграфией миокарда. При этом показано, что примерно у 50 % больных ИБС ишемия миокарда индуцируется психическими нагрузками. Коронарная недостаточность в ответ на психическую нагрузку проявляется в виде так называемой «немой» ишемии и возникает при незначительном увеличении ЧСС. Наряду с увеличением ЧСС при депрессии может отмечаться повышение артериального давления, что так же, как и тахикардия, обусловлено гиперпродукцией норадреналина. При этом возрастает потребность миокарда в кислороде. Другим механизмом развития ишемии является стресс-индуцированная коронарная вазоконстрикция. Последняя обычно возникает в тех же отделах коронарного русла, в которых была зафиксирована аналогичная вазоконстрикция в ответ на интракоронарное введение ацетилхолина (общепризнанный критерий эндотелиальной дисфункции коронарного русла) [55].

Ассоциации психосоциальных факторов с приверженностью к медикаментозному лечению пациентов, перенесших инфаркт миокарда

В нескольких исследованиях продемонстрирована прямая связь депрессии с низким уровнем приверженности к медикаментозной терапии у пациентов, перенесших ОКС [56–58]. По сведениям N. Rieckmann et al., среди пациентов с ОКС, не имеющих депрессивной симптоматики, лиц с низкой приверженностью к назначенному режиму приема лекарственной те-

рапии было 15 %, среди больных с нетяжелой депрессией – 29 %, а среди пациентов с тяжелой депрессией – 37 %. Улучшение депрессивной симптоматики в первый месяц после ОКС прямо связано с улучшением приверженности к медикаментозной терапии в последующем [56]. Пациенты, перенесшие ОКС, с постоянной депрессивной симптоматикой менее привержены к медикаментозному лечению, чем лица, у которых депрессивная симптоматика носила непостоянный характер или отсутствовала [59]. В структуре депрессивного состояния смена социальных ролей и межличностный конфликт являлись предикторами плохой приверженности к медикаментозной терапии у больных с ОКС [60].

Тревожность также прямо ассоциирована с низкой приверженностью к медикаментозной терапии у пациентов, перенесших ИМ [58, 61]. Больные, испытывающие симптомы тревоги, психоэмоциональный стресс, менее привержены к программе сердечной реабилитации по сравнению с не испытывающими подобных симптомов [58]. В одном из исследований продемонстрировано, что эмоциональный дистресс у пациентов, перенесших ИМ, отрицательно влияет на долгосрочную приверженность к лечению препаратами из группы статинов [62]. Выявлена прямая связь оптимизма и благодарности спустя две недели после ОКС с последующей приверженностью к назначенной медикаментозной терапии [63]. Определено, что социальная поддержка пациентов, перенесших ИМ, прямо ассоциирована с приверженностью к выполнению рекомендаций по вторичной профилактике и медикаментозному лечению [64]. При этом больные с ССЗ и невысокой социальной поддержкой менее восприимчивы к мероприятиям по увеличению приверженности к медикаментозному лечению и адаптации к изменению образа жизни [65].

Заключение

В многочисленных исследованиях установлены прямые ассоциации депрессии, личностной тревожности, а также враждебности и невротических расстройств с риском развития ИМ и наступлением сердечно-сосудистых событий. Жизненное истощение способствует развитию ИБС и является одним из наиболее важных факторов риска как для мужчин, так и для женщин, а также относительно кратковременным прогностическим маркером возникновения ИМ. Изолированные и одинокие люди подвержены повышенному риску ИМ и инсульта, а среди лиц с ИМ или инсультом в анамнезе – повышенному риску смерти. Узкое социальное

окружение и неудовлетворительная социальная поддержка повышают риск развития ССЗ и ухудшают их прогноз. Депрессия и тревожность прямо ассоциированы с низкой приверженностью к медикаментозной терапии у пациентов, перенесших ИМ. Социальная поддержка пациентов, перенесших ИМ, прямо связана с приверженностью к выполнению рекомендаций по вторичной профилактике и медикаментозному лечению.

Список литературы / References

- Manfrini O., Cenko E., Bugiardini R. Gender differences in residual risk factors for major adverse cardiovascular events following ACS and how to bridge the gap. *Curr. Atheroscler. Rep.*, 2020; 22 (11): 65. doi: 10.1007/s11883-020-00882-4
- Huang X., Redfors B., Chen S., Huang X., Redfors B., Chen S., Gersh B.J., Mehran R., Zhang Y., McAndrew T., Ben-Yehuda O., Mintz G.S., Stone G.W. Predictors of mortality in patients with non-anterior ST-segment elevation myocardial infarction: Analysis from the HORIZONS-AMI trial. *Catheter Cardiovasc. Interv.*, 2019; 94 (2): 172–180. doi: 10.1002/ccd.28096
- Barth J., Jacob T., Dahan I., Critchley J.A. Psychosocial interventions for smoking cessation in patients with coronary heart disease. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2015; 6 (7): CD006886. doi: 10.1002/14651858.CD006886
- Guimarães P.O., Granger C.B., Stebbins A., Chiswell K., Held C., Hochman J.S., Krug-Gourley S., Lonn E., Lopes R.D., Stewart R.A.H., Vinereanu D., Wallentin L., White H.D., Hagström E., Danchin N. Sex differences in clinical characteristics, psychosocial factors, and outcomes among patients with stable coronary heart disease: insights from the STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy). *Trial. J. Am. Heart Assoc.*, 2017; 6 (9): e006695. doi: 10.1161/JAHA.117.006695
- Xu T., Li W., Teo K., Wang X.Y., Liu L.S., Yusuf S., INTER-HEART China Investigators. Association of psychological risk factors and acute myocardial infarction in China: the INTER-HEART China study. *Chin. Med. J. (Engl.)*, 2011; 124 (14): 2083–2088.
- Carney R.M., Freedland K.E., Veith R.C. Depression, the autonomic nervous system, and coronary heart disease. *Psychosom. Med.*, 2005; 67 Suppl. 1: S29–S33. doi: 10.1097/01.psy.0000162254.61556.d5
- Correia A.T.L., Lipinska G., Rauch H.G.L., Forshaw P.E., Roden L.C., Rae D.E. Associations between sleep-related heart rate variability and both sleep and symptoms of depression and anxiety: A systematic review. *Sleep Med.*, 2022; 101: 106–117. doi: 10.1016/j.sleep.2022.10.018
- Füller D., Jaehn P., Andresen-Bundus H., Pagonas N., Holmberg C., Christ M., Ritter O., Sasko B. Impact of the educational level on non-fatal health outcomes following myocardial infarction. *Curr. Probl. Cardiol.*, 2022; 47 (11): 101340. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101340
- Roohafza H., Noohi F., Hosseini S.G., Alemzadeh-Ansari M., Bagherieh S., Marateb H., Mansouri-an M., Mousavi A.F., Seyedhosseini M., Farshidi H., Ahmadi N., Yazdani A., Sadeghi M.A. Cardiovascular risk assessment model according to behavioral, psychosocial and traditional factors in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (CRAS-MI): review of literature and methodology of a multi-center cohort study. *Curr. Probl. Cardiol.*, 2022: 101158. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101158
- Dmitrieva T.B. Psychiatry. National leadership. Brief edition / ed. T.B. Dmitrieva, V.N. Krasnova, N.G. Neznanova, V.Ya. Semka, A.S. Tiganova; resp. ed. Yu.A. Alexandrovsky. Moscow: GEOTAR-Media, 2021. 624 p. (In Russ.) [Дмитриева Т.Б. Психиатрия. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Т.Б. Дмитриевой, В.Н. Краснова, Н.Г. Незнанова, В.Я. Семке, А.С. Тиганова; отв. ред. Ю.А. Александровский. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 624 с.]
- Dmitrieva T.B. Psychiatry. National leadership / ed. T.B. Dmitrieva, V.N. Krasnova, N.G. Neznanova, V.Ya. Semka, A.S. Tiganova. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. 1000 p. (In Russ.) [Дмитриева Т.Б. Психиатрия. Национальное руководство / под ред. Т.Б. Дмитриевой, В.Н. Краснова, Н.Г. Незнанова, В.Я. Семке, А.С. Тиганова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1000 с.]
- Shal'nova S.A., Evstifeeva S.E., Deev A.D., Artamonova G.V., Gatagonova T.M., Dupliakov D.V., Efanov A.Iu., Zhernakova Iu.V., Konradi A.O., Libis R.A., Minakov E.V., Nedogoda S.V., Oshchepkova E.V., Romanchuk S.V., Rotar' O.P., Trubacheva I.A., Shliakhto E.V., Boitsov S.A. The prevalence of anxiety and depression in different regions of the Russian Federation and its association with socio-demographic factors (according to the data of the ESSE-RF study)]. *Ter. Arkh.*, 2014; 86 (12): 53–60. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh2014861253-60 [Шальнова С.А., Евстифеева С.Е., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В., Конради А.О., Либис Р.А., Минаков Е.В., Недогода С.В., Ощепкова Е.В., Романчук С.В., Ротарь О.П., Трубачева И.А., Шляхто Е.В., Бойцов С.А. Распространенность тревоги и депрессии в различных регионах Российской Федерации и ее ассоциации с социально-демографическими факторами (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Терапевт. архив*, 2014; 86 (12): 53–60]
- Pignay-Demaria V., Lespérance F., Demaria R.G., Frasure-Smith N., Perrault L.P. Depression and anxiety and outcomes of coronary artery bypass surgery. *Ann. Thorac. Surg.*, 2003; 75 (1): 314–321. doi: 10.1016/s0003-4975(02)04391-6
- Gafarov V.V., Gromova E.A., Gagulin I.V. Eight-year study of the effect of depression on the risk of myocardial infarction in a population of men aged 25–64. *Therapeutic archive*, 2005; 77 (9): 60–64. (In Russ.) [Гафаров В.В., Громова Е.А., Гагулин И.В. Восьмилетнее изучение влияния депрессии на риск возникновения инфаркта миокарда в популяции мужчин 25–64 лет. *Терапевт. архив*, 2005; 77 (9): 60–64]

15. Akimova E.V., Gafarov V.V., Gakova E.I., Akimov A.M., Kayumova M.M. Relationship between depression and coronary artery disease in an open female and male population of a middle-urbanized city of Western Siberia. *Cardiovascular. Therapy and Prevention*, 2021; 20 (2): 19–25. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2557 (In Russ.) [Акимова Е.В., Гафаров В.В., Гакова Е.И., Акимов А.М., Каюмова М.М. Изучение связи депрессии и ишемической болезни сердца у мужчин и женщин открытой популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*, 2021; 20 (2): 19–25. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2557].
16. Connerney I., Sloan R.P., Shapiro P.A., Bagiella E., Seckman C. Depression is associated with increased mortality 10 years after coronary artery bypass surgery. *Psychosom. Med.*, 2010; 72 (9): 874–881. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181f65fc1
17. Rozanski A., Blumenthal J.A., Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation*, 1999; 99 (16): 2192–2217. doi: 10.1161/01.cir.99.16.2192
18. Oganov R.G., Maslennikova G.Ya. Demographic trends in the Russian Federation: the impact of cardiovascular disease. *Cardiovascular. Therapy and Prevention*, 2012; 11 (1): 5–10. (In Russ.) [Оганов Р.Г., Масленикова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*, 2012; 11 (1): 5–10].
19. Evsyukov A.A., Petrova M.M., Kaskaeva D.S. Relationship between cardiovascular and psychosocial risk factors in patients with coronary heart disease. *Postgraduate doctor*, 2013; 1 (1): 149–155. (In Russ.) [Евсюков А.А., Петрова М.М., Каскаева Д.С. Взаимосвязь сердечно-сосудистых и психосоциальных факторов риска у больных ишемической болезнью сердца. *Врач-аспирант*, 2013; 1 (1): 149–155].
20. Roest A.M., Martens E.J., de Jonge P., Denollet J. Anxiety and risk of incident coronary heart disease: a meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2010; 56 (1): 38–46. doi: 10.1016/j.jacc.2010.03.034
21. Celano C.M., Huffman J.C. Depression and cardiac disease: a review. *Cardiol. Rev.*, 2011; 19 (3): 130–142. doi: 10.1097/CRD.0b013e31820e8106
22. von Ammon Cavanaugh S., Furlanetto L.M., Creech S.D., Powell L.H. Medical illness, past depression, and present depression: a predictive triad for in-hospital mortality. *Am. J. Psychiatry*, 2001; 158 (1): 43–48. doi: 10.1176/appi.ajp.158.1.43
23. Lippi G., Montagnana M., Favaloro E.J., Franchini M. Mental depression and cardiovascular disease: a multifaceted, bidirectional association. *Semin. Thromb. Hemost.*, 2009; 35 (3): 325–336. doi: 10.1055/s-0029-1222611
24. Lima B.B., Hammadah M., Kim J.H., Uphoff I., Shah A., Levantsevych O., Almuwaqqat Z., Moazzami K., Sullivan S., Ward L., Kutner M., Ko Y.A., Sheps D.S., Bremner J.D., Quyyumi A.A., Vaccarino V. Association of transient endothelial dysfunction induced by mental stress with major adverse cardiovascular events in men and women with coronary artery disease. *JAMA Cardiol.*, 2019; 4 (10): 988–996. doi: 10.1001/jamacardio.2019.3252
25. von Känel R., Schmid J.P., Abbas C.C., Gander M.L., Saner H., Bégre S. Stress hormones in patients with posttraumatic stress disorder caused by myocardial infarction and role of comorbid depression. *J. Affect. Disord.*, 2010; 121 (1–2): 73–79. doi: 10.1016/j.jad.2009.05.016
26. Kiseleva M.G. Psychological factors and the course of cardiovascular diseases. *Nat. Psychol. J.*, 2012; 1 (7): 124–130. (In Russ.) [Киселева М.Г. Психологические факторы и течение сердечно-сосудистых заболеваний. *Нац. психол. журн.*, 2012; 1 (7): 124–130].
27. Dmitrieva T.B. Clinical psychiatry. Moscow: GEOTAR Medicine, 1998. (In Russ.) [Дмитриева Т.Б. Клиническая психиатрия. М.: ГЕОТАР Медицина, 1998].
28. Akarachkova G.S., Shvarkov S.B. Anxiety in neurological and general somatic practice. Modern aspects of therapy. *Rus. Med. J.*, 2007; 15 (5): 440–445. (In Russ.) [Акарачкова Г.С., Шварков С.Б. Тревога в неврологической и общесоматической практике. Современные аспекты терапии. *Рус. мед. журн.*, 2007; 15 (5): 440–445].
29. Williams J.E., Mosley T.H.Jr., Kop W.J., Cuper D.J., Welch V.L., Rosamond W.D. Vital exhaustion as a risk factor for adverse cardiac events (from the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study). *Am. J. Cardiol.*, 2010; 105 (12): 1661–1665. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.01.340
30. Liljeroos T., Humphries S., Puthooppambal S.J., Norlund F., Olsson E.M.G. Management of emotional distress following a myocardial infarction: a qualitative content analysis. *Cogn. Behav. Ther.*, 2022: 1–18. doi: 10.1080/16506073.2022.2135591. Epub ahead of print
31. Kawachi I., Sparrow D., Vokonas P.S., Weiss S.T. Symptoms of anxiety and risk of coronary heart disease. The Normative Aging Study. *Circulation*, 1994; 90 (5): 2225–2229. doi: 10.1161/01.cir.90.5.2225
32. Boyle S.H., Williams R.B., Mark D.B., Brummett B.H., Siegler I.C., Barefoot J.C. Hostility, age, and mortality in a sample of cardiac patients. *Am. J. Cardiol.*, 2005; 96 (1): 64–66. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.02.046
33. Pimple P., Lima B.B., Hammadah M., Wilmot K., Ramadan R., Levantsevych O., Sullivan S., Kim J.H., Kaseer B., Shah A.J., Ward L., Raggi P., Bremner J.D., Hanfelt J., Lewis T., Quyyumi A.A., Vaccarino V. Psychological distress and subsequent cardiovascular events in individuals with coronary artery disease. *J. Am. Heart Assoc.*, 2019; 8 (9): e011866. doi: 10.1161/JAHA.118.011866
34. Boyle S.H., Michalek J.E., Suarez E.C. Covariation of psychological attributes and incident coronary heart disease in U.S. Air Force veterans of the Vietnam war. *Psychosom. Med.*, 2006; 68 (6): 844–850. doi: 10.1097/01.psy.0000240779.55022.ff
35. Iribarren C., Jacobs D.R., Kiefe C.I., Lewis C.E., Matthews K.A., Roseman J.M., Hulley S.B. Causes and demographic, medical, lifestyle and psychosocial predictors of premature mortality: the CARDIA study. *Soc. Sci. Med.*, 2005; 60 (3): 471–482. doi: 10.1016/j.socscimed.2004.06.007

36. Nabi H., Kivimäki M., Zins M., Elovainio M., Con-
solì S.M., Cordier S., Ducimetière P., Goldberg M.,
Singh-Manoux A. Does personality predict mortality?
Results from the GAZEL French prospective cohort
study. *Int. J. Epidemiol.*, 2008; 37 (2): 386–396. doi:
10.1093/ije/dyn013
37. Barefoot J.C., Dahlstrom W.G., Williams R.B.Jr.
Hostility, CHD incidence, and total mortality: a 25-
year follow-up study of 255 physicians. *Psychosom.
Med.*, 1983; 45 (1): 59–63. doi: 10.1097/00006842-
198303000-00008
38. Karlens H.R., Langvik E. Sex-specific psychological
risk profiles of CVD in the HUNT study: the role of
neuroticism and extraversion. *Psychol. Health.*, 2022:
1–19. doi: 10.1080/08870446.2022.2146113
39. Kozhokar K.G., Urvantseva I.A., Nikolaev K.Yu. The
influence of psychosocial factors on the development of
ischemic heart disease and acute coronary syndrome.
Cardiovascular. Therapy and Prevention, 2016; 15 (3):
58–62. <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-58-62> (In Russ.) [Кожокарь К.Г., Урванцева И.А.,
Николаев К.Ю. Влияние психосоциальных фак-
торов на развитие ишемической болезни сердца
и острого коронарного синдрома. *Кардиоваскуляр.
терапия и профилактика*, 2016; 15 (3): 58–62].
40. Gustad L.T., Myklebust T.Å., Bjerkeset O., Wil-
liams L.J., Laugsand L.E., Dalen H., Berk M., Ro-
mundstad S. Anxiety and depression symptoms, al-
buminuria and risk of acute myocardial infarction in
the Norwegian HUNT cohort study. *BMC Cardiovasc.
Disord.*, 2022; 22 (1): 472. doi: 10.1186/s12872-022-
02921-1
41. Kozhokar K.G., Urvantseva I.A., Nikolaev K.Yu. As-
sociations between psychosocial risk factors and clinical
features of acute coronary syndrome at target LDL
values in patients living in the north. *Complex problems
of cardiovascular diseases*, 2017; 6 (S4): 26. (In Russ.)
[Кожокарь К.Г., Урванцева И.А., Николаев К.Ю.
Ассоциации связи психосоциальных факторов
риска с клиническими особенностями острого
коронарного синдрома при целевых значениях
ЛПНП у пациентов, проживающих в условиях
севера. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых
заболеваний*, 2017; 6 (S4): 26].
42. Schuitemaker G.E., Dinant G.J., van der Pol G.A.,
Appels A. Assessment of vital exhaustion and iden-
tification of subjects at increased risk of myocardial
infarction in general practice. *Psychosomatics*, 2004;
45 (5): 414–418. doi: 10.1176/appi.psy.45.5.414
43. Balog P. A negatív érzelmek és a szív- és érrend-
szeri betegségek összefüggései [Negative emo-
tions associated with cardiovascular diseases]. *Orv.
Hetil.*, 2018; 159 (48): 2005–2010. Hungarian. doi:
10.1556/650.2018.31221
44. National Academies of Sciences, Engineering, and
Medicine. *Social Isolation and Loneliness in Older
Adults: Opportunities for the Health Care System*. Na-
tional Academies Press, 2020.
45. Golaszewski N.M., LaCroix A.Z., Godino J.G., Al-
lison M.A., Manson J.E., King J.J., Weitlauf J.C.,
Bea J.W., Garcia L., Kroenke C.H., Saquib N., Can-
nell B., Nguyen S., Belletiere J. Evaluation of so-
cial isolation, loneliness, and cardiovascular disease
among older women in the US. *JAMA Netw. Open.*,
2022; 5 (2): e2146461. doi: 10.1001/jamanetworko-
pen.2021.46461
46. Hakulinen C., Pulkki-Råback L., Virtanen M., Joke-
la M., Kivimäki M., Elovainio M. Social isolation
and loneliness as risk factors for myocardial infar-
ction, stroke and mortality: UK Biobank cohort study
of 479 054 men and women. *Heart*, 2018; 104 (18):
1536–1542. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312663
47. Freak-Poli R., Ryan J., Neumann J.T., Tonkin A.,
Reid C.M., Woods R.L., Nelson M., Stocks N.,
Berk M., McNeil J.J., Britt C., Owen A.J. Social iso-
lation, social support and loneliness as predictors of
cardiovascular disease incidence and mortality. *BMC
Geriatr.*, 2021; 21 (1): 711. doi: 10.1186/s12877-021-
02602-2
48. Stafford L., Jackson H.J., Berk M. Cognitive-person-
ality style as vulnerability to depression in patients
with coronary artery disease: roles of sociotropy and
autonomy. *Psychosom. Med.*, 2009; 71 (1): 63–69. doi:
10.1097/PSY.0b013e318187c023
49. Vingerhoets G. Perioperative anxiety and depression
in open-heart surgery. *Psychosomatics*, 1998; 39 (1):
30–37. doi: 10.1016/S0033-3182(98)71378-7
50. Carney R.M., Freedland K.E., Veith R.C. Depres-
sion, the autonomic nervous system, and coronary
heart disease. *Psychosom. Med.*, 2005; 67 (Suppl 1):
29–33. doi: 10.1097/01.psy.0000162254.61556.d5
51. Theorell T., Tsutsumi A., Hallquist J., Reuterwall C.,
Hogstedt C., Fredlund P., Emlund N., Johnson J.V.
Decision latitude, job strain, and myocardial infar-
ction: a study of working men in Stockholm. The
SHEEP Study Group. Stockholm Heart epidemiology
Program. *Am. J. Public Health.*, 1998; 88 (3): 382–
388. doi: 10.2105/ajph.88.3.382
52. Hoyer J., Eifert G.H., Einsle F., Zimmermann K.,
Krauss S., Knaut M., Matschke K., Köllner V.
Heart-focused anxiety before and after cardiac sur-
gery. *J. Psychosom. Res.*, 2008; 64 (3): 291–297. doi:
10.1016/j.jpsychores.2007.09.009
53. Nikolaeva A.A., Lifshits G.I., Shterental' I.Sh., Pikovs-
kaia N.B., Nikolaev K.Yu. The characteristics of neu-
roendocrine regulatory disorders in acute myocardial
infarct in relation to the severity of the course of the
disease. *Kardiologiya*, 1993; 33 (11): 60–63. (In Russ.)
[Николаева А.А., Лифшиц Г.И., Штеренталь И.Ш.,
Пиковская Н.Б., Николаев К.Ю. Особенности
нейроэндокринных нарушений регуляции при
остром инфаркте в зависимости от тяжести
течения заболевания. *Кардиология*, 1993; 11 (33):
60–63]
54. Katsarou A., Triposkiadis F., Skoularigis J., Griva E.,
Neroutsos G., Karayannis G., Papageorgiou C.,
Panagiotakos D. Evaluating the role of perceived
stress on the likelihood of having a non – fatal
acute coronary syndrome: a case-control study. *Open
Cardiovasc. Med. J.*, 2014; 8: 68–75. doi: 10.2174/
1874192401408010068
55. Polovov S.F. Stress and behavioral motives: the for-
mation of vicious chains of the pathogenesis of acute
coronary syndrome in military personnel on a long
sea voyage. Own observation. *Health. Medical Ecol-
ogy, The Science*, 2010; 3 (43): 41–44. (In Russ.)
[Половов С.Ф. Стресс и поведенческие мотивы:
формирование порочных цепей патогенеза острого

- коронарного синдрома у военнослужащих в условиях дальнего морского похода. Собственное наблюдение. *Здоровье. Медицинская экология. Наука*, 2010; 3 (43): 41–44]
56. Rieckmann N., Gerin W., Kronish I.M. Course of depressive symptoms and medication adherence after acute coronary syndromes: an electronic medication monitoring study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006; 48 (11): 2218–2222. doi: 10.1016/j.jacc.2006.07.063
 57. Bauer L.K., Caro M.A., Beach S.R., Mastromarino C.A., Lenihan E., Januzzi J.L., Huffman J.C. Effects of depression and anxiety improvement on adherence to medication and health behaviors in recently hospitalized cardiac patients. *Am. J. Cardiol.*, 2012; 109 (9): 1266–1271. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.12.017
 58. Rao A., Zecchin R., Newton P.J., Phillips J.L., DiGiacomo M., Denniss A.R., Hickman L.D. The prevalence and impact of depression and anxiety in cardiac rehabilitation: A longitudinal cohort study. *Eur. J. Prev. Cardiol.*, 2020; 27 (5): 478–489. doi: 10.1177/2047487319871716
 59. Rieckmann N., Kronish I.M., Haas D., Gerin W., Chaplin W.F., Burg M.M., Vorchheimer D., Davidson K.W. Persistent depressive symptoms lower aspirin adherence after acute coronary syndromes. *Am. Heart J.*, 2006; 152 (5): 922–927. doi: 10.1016/j.ahj.2006.05.014
 60. Kronish I.M., Rieckmann N., Burg M.M., Alcántara C., Davidson K.W. The psychosocial context impacts medication adherence after acute coronary syndrome. *Ann. Behav. Med.*, 2014; 47 (2): 158–164. doi: 10.1007/s12160-013-9544-0
 61. Crowley M.J., Zullig L.L., Shah B.R., Shaw R.J., Lindquist J.H., Peterson E.D., Bosworth H.B. Medication non-adherence after myocardial infarction: an exploration of modifying factors. *J. Gen. Intern. Med.*, 2015; 30 (1): 83–90. doi: 10.1007/s11606-014-3072-x
 62. Lissåker C.T., Wallert J., Held C., Olsson E. Emotional distress as a predictor of statin non-adherence among Swedish first-time myocardial infarction patients, 2006–2013. *J. Psychosom. Res.*, 2017; 97: 30–37. doi: 10.1016/j.jpsychores.2017.02.015
 63. Millstein R.A., Celano C.M., Beale E.E., Beach S.R., Suarez L., Belcher A.M., Januzzi J.L., Huffman J.C. The effects of optimism and gratitude on adherence, functioning and mental health following an acute coronary syndrome. *Gen. Hosp. Psychiatry*, 2016; 43: 17–22. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2016.08.006
 64. Nachshol M., Lurie I., Benyamini Y., Goldbourt U., Gerber Y. Role of psychosocial factors in long-term adherence to secondary prevention measures after myocardial infarction: a longitudinal analysis. *Ann Epidemiol.*, 2020; 52: 35–41. doi: 10.1016/j.annepidem.2020.09.016
 65. Hald K., Larsen F.B., Nielsen K.M., Meillier L.K., Johansen M.B., Larsen M.L., Christensen B., Nielsen C.V. Medication adherence, biological and lifestyle risk factors in patients with myocardial infarction: a ten-year follow-up on socially differentiated cardiac rehabilitation. *Scand. J. Prim. Health Care*, 2019; 37 (2): 182–190. doi: 10.1080/02813432.2019.1608046

Сведения об авторах:

Ольга Сергеевна Котелкина, аспирант кафедры кардиологии, Сургут, Россия, e-mail: kotelkina_os@edu.surgu.ru
Константин Юрьевич Николаев, д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией неотложной терапии, Новосибирск, Россия, e-mail: nikolaevky@yandex.ru
Галина Израилевна Лифшиц, д-р мед. наук, доцент, зав. лабораторией персонализированной медицины, Новосибирск, Россия, e-mail: gl62@mail.ru

Information about the authors:

Olga S. Kotelkina, postgraduate student, Surgut, Russia, e-mail: kotelkina_os@edu.surgu.ru
Konstantin Yu. Nikolaev, doctor of medical sciences, professor, head of the laboratory of emergency therapy, Novosibirsk, Russia, e-mail: nikolaevky@yandex.ru
Galina I. Lifshitz, doctor of medical sciences, associate professor, head of the laboratory of personalized medicine, Novosibirsk, Russia, e-mail: gl62@mail.ru

Статья поступила 28.11.2022
 После доработки 02.12.2022
 Принята к печати 07.12.2022

Received 28.11.2022
 Revision received 02.12.2022
 Accepted 07.12.2022



ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ / INFORMATION MATERIALS

МАТЕРИАЛЫ ВТОРОЙ РОССИЙСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
В ЭНДОКРИНОЛОГИИ: СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ РАЗВИТИЯ
И ТЕХНОЛОГИИ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ»

г. Новосибирск, 24–25 ноября 2022 г.

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-4-405-407

Анализ вариантов генов адипокинов методом таргетного секвенирования

А. Бейрктар^{1, 3}, Е.В. Шахтшнейдер^{1, 2}, Д.Е. Иваношук^{1, 2}, Рагино Ю.И.²¹ ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН»,
г. Новосибирск, Россия² НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН»,
г. Новосибирск, Россия³ Новосибирский национальный исследовательский государственный университет,
г. Новосибирск, Россия

Ожирение – это хроническое мультифакторное гетерогенное заболевание, проявляющееся избыточным образованием жировой ткани, прогрессирующее при естественном течении и, как правило, имеющее высокий кардиометаболический риск, специфические осложнения и ассоциированные с ним сопутствующие заболевания [1]. Жировая ткань состоит из адипоцитов, составляющих до 90 % объема ткани, но менее 15 % по количеству клеток, а также преадипоцитов, составляющих до 50 % по количеству клеток, фибробластов, эндотелиальных клеток и иммунных клеток (макрофаги, дендритные клетки, Т- и В-клетки, эозинофилы) [2]. Адипоциты разных типов отличаются профилем экспрессии генов [3], в том числе цитокинов CCL2, CCL5, CCL20, колониестимулирующего фактора-1, интерлейкинов IL-1 β , IL-6, IL-8, фактора некроза опухоли (TNF), PAI-1, лептина. Приблизительно 40–70 % вариации избыточной массы тела объясняется генетическими факторами [4].

Цель. Структурно-функциональный анализ вариантов в генах адипокинов: адипонектина (*ADIPOQ*), лептина (*LEP*), висфатина (*NAMPT*), резистина (*RETN*) у европеоидного населения 25–44 лет.

Материал и методы. Исследование проведено на материале выборки жителей г. Новосибирска 25–44 лет, сформированной в период 2013–2016 гг. в НИИТПМ – филиале ИЦиГ СО РАН. Исследование одобрено Этическим комитетом НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, протокол № 6/2013 от 25.06.2013. От каждого участника получено информированное согласие.

В рамках популяционного скрининга обследовано 1512 человек, для таргетного секвенирования генов адипокинов из основной выборки методом случайных чисел отобраны 228 человек с абдоминальным ожирением и 158 человек без него, что составило 25 % обследованных лиц. У лиц европеоидной расы с индексом массы тела $\geq 25,0$ кг/м² проведено измерение окружности талии (ОТ) для диагностики абдоминального ожирения. Значения ОТ ≥ 80 см у женщин и ОТ ≥ 94 см у мужчин соответствуют абдоминальному ожирению и повышенному риску сердечно-сосудистых событий [5]. Из исследования исключены беременные и кормящие женщины ($n = 5$).

Кровь для исследования забирали натошак из локтевой вены вакутейнером. Биохимические исследования проводили в лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН (зав. лабораторией д.б.н. Е.В. Каштанова). Таргетное высокопроизводительное секвенирование (NGS) генов адипокинов выполнено для 192 человек с абдоминальным ожирением и 148 человек без него. Таргетная панель генов, включающая *ADIPOQ*, *RETN*, *LEP*, *NAMPT*, разработана в лаборатории Сектор изучения моногенных форм распространенных заболеваний человека ФГБНУ ФИЦ ИЦиГ СО РАН (зав. лабораторией в.н.с., к.м.н. Е.В. Шахтшнейдер). NGS проведено с использованием наборов Illumina на секвенаторе HiSeq 2000 (Illumina, США). Покрытие составило 97 %.

Ограничение исследования: возраст обследованных от 25 до 44 лет.

Результаты. Ген *ADIPOQ* кодирует белок адипонектин, который обладает сходством с коллагенами X и VIII и фактором компонента C1q. Ген экспрессируется главным образом в жировой ткани, мутации в нем связаны с дефицитом адипонектина. Выявлено множество вариантов, которые ассоциированы с развитием сахарного диабета 2 типа: rs62625753 и rs17366743 в европеоидной популяции Франции [6] и rs185847354 в популяции Японии [7], rs2241766, rs2082940, rs266729 в популяции Финляндии [8]. С развитием ожирения, обычно обусловленным гипoadипонектиемией, ассоциированы rs1391272583 в популяции Бразилии [9], rs17366568 в популяции Малайзии [10], rs266729 в выборке лиц молодого возраста в Нигерии [11], rs266729, rs16861205, rs1501299, rs3821799 и rs6773957 в популяции Финляндии [8]. В нашем исследовании вариант rs1501299 (CS040828 в HGMD) выявлен у пациента с абдоминальным ожирением (таблица).

Ген *LEP* кодирует белок лептин, который секретируется белыми адипоцитами в кровоток и играет важную роль в регуляции энергетического гомеостаза. Циркулирующий лептин связывается с рецептором лептина в головном мозге, активирующим нижестоящие сигнальные пути, которые подавляют потребление пищи и способствуют расходованию энергии. Этот белок также участвует в регуляции иммунных и воспалительных реакций, кроветворении, ангиогенезе, размножении, формировании костей

и заживлении ран. Мутации в гене *LEP* и его регуляторных областях вызывают у пациентов тяжелое ожирение и морбидное ожирение с гипогонадизмом, а также связаны с развитием сахарного диабета 2 типа [12]. В нашем исследовании обнаружен вариант rs28954118 с неопределенным клиническим значением по базе данных ClinVar [13] (см. таблицу).

Ген *NAMPT* кодирует фермент, который катализирует конденсацию никотинамида с 5-фосфорибозил-1-пирофосфатом. Секретируемая форма фермента известна как висфатин. По данным литературы ряд вариантов в гене *NAMPT* (rs9770242 и rs1319501) коррелировал с уровнями глюкозы и инсулина натощак [14]. Ранее упомянутые варианты приводят к изменению уровня висфатина в крови, что, в свою очередь, положительно коррелирует с содержанием инсулина и глюкозы в плазме крови [15].

Ген *RETN* кодирует белок резистин. Сверхэкспрессия резистина или его введение приводит к резистентности к инсулину, а блокада экспрессии или нейтрализация белка улучшают индуцированное инсулином поглощение глюкозы [16]. В гене *RETN* нами определен вариант rs3745367 (см. таблицу). Данный вариант показал ассоциацию в европеоидной популяции Дании с рядом параметров, связанных с развитием ожирения [17].

Заключение. Структурно-функциональный анализ вариантов в генах адипокинов позволяет получить новые данные о патогенезе ожирения.

Финансирование. Работа поддержана грантом РНФ № 21-15-00022.

Варианты в генах *ADIPOQ*, *RETN*, *LEP*, *NAMPT* у лиц 25–44 лет

Ген	dbSNP ID	Нуклеотидная замена	Вариант	Частота редкого аллеля (gnomAD)
<i>ADIPOQ</i>	rs1501299	G/T	Intron	T = 0.269255
	rs3821799	T/C	Intron	T = 0.452948
	rs1501298	G/A	3' UTR	G = 0.00026
	rs56354395	-/A	3' Prime UTR	A = 0.36885
<i>LEP</i>	rs28954118	A/T	3' Prime UTR	T = 0.02800
<i>NAMPT</i>	rs2041681	C/T	Intron	C = 0.43960
	rs2302559	T/C	Synonymous	T = 0.42755
	rs4730153	A/G	Intron	A = 0.42751
	rs35479106	-/T	Intron	= 0.0869
	rs2072457	G/A	Intron	A = 0.22375
	rs17152828	C/T	Intron	T = 0.21498
	rs2058541	A/C	Intron	A = 0.43587
<i>RETN</i>	rs3219177	C/T	Intron	T = 0.17771
	rs3745367	G/A	Intron	A = 0.248110
	rs12981326	C/G	Intron	G = 0.05590
	rs3833230	GATGATGAT/-	3 Prime UTR	= 0.1044

Литература

- Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Ершова Е.В., Комшилова К.А., Андреева Е.Н., Анциферов М.Б., Бирюкова Е.В., Бордан Н.С., Вагапова Г.Р., Волкова А.Р., Волкова Н.И., Волынкина А.П., Дзгоева Ф.Х., Киселева Т.П., Неймарк А.Е., Романцова Т.И., Рюткина Л.А., Суплотова Л.А., Халимов Ю.Ш., Яшков Ю.И. Ожирение. Клинические рекомендации. *Consilium Medicum*, 2021; 23 (4): 311–325. doi: 10.26442/20751753.2021.4.200832
- Corvera S. Cellular heterogeneity in adipose tissues. *Annu. Rev. Physiol.*, 2021; 83: 257–278.
- Chan C.C., Damen M.S.M.A., Alarcon P.C., Sanchez-Gurmaches J., Divanovic S. Inflammation and immunity: From an adipocyte's perspective. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2019; 39: 459–471.
- Tchernof A., Després J.P. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol. Rev.*, 2013; 93: 359–404.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А., Мазурина Н.В., Андреева Е.Н., Бондаренко И.З., Гусова З.Р., Дзгоева Ф.Х., Елисеев М.С., Ершова Е.В., Журавлева М.В., Захарчук Т.А., Исаков В.А., Клепикова М.В., Комшилова К.А., Крысанова В.С., Недогода С.В., Новикова А.М., Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Роживанов Р.В., Романцова Т.И., Рюткина Л.А., Саласюк А.С., Сасунова А.Н., Сметанина С.А., Стародубова А.В., Суплотова Л.А., Ткачева О.Н., Трошина Е.А., Хамошина М.Б., Чечельницкая С.М., Шестакова Е.А., Шереметьева Е.В. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний». *Ожирение и метаболизм*, 2021; 18 (1): 5–99. doi: 10.14341/omet12714
- Vasseur F., Helbecque N., Dina C., Lobbens S., Delannoy V., Gaget S., Boutin P., Vaxillaire M., Leprêtre F., Dupont S., Hara K., Clément K., Bihain B., Kadowaki T., Froguel P. Single-nucleotide polymorphism haplotypes in the both proximal promoter and exon 3 of the APM1 gene modulate adipocyte-secreted adiponectin hormone levels and contribute to the genetic risk for type 2 diabetes in French Caucasians. *Hum. Mol. Genet.*, 2002; 11 (21): 2607–2614. doi: 10.1093/hmg/11.21.2607
- Kondo H., Shimomura I., Matsukawa Y., Kumada M., Takahashi M., Matsuda M., Ouchi N., Kihara S., Kawamoto T., Sumitsuji S., Funahashi T., Matsuzawa Y. Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes: a candidate gene for the insulin resistance syndrome. *Diabetes*, 2002; 51 (7): 2325–2328. doi: 10.2337/diabetes.51.7.2325
- Siitonen N., Pulkkinen L., Lindström J., Kolehmainen M., Eriksson J.G., Venojärvi M., Ilanne-Parikka P., Keinänen-Kiukaanniemi S., Tuomilehto J., Uusitupa M. Association of ADIPOQ gene variants with body weight, type 2 diabetes and serum adiponectin concentrations: the Finnish Diabetes Prevention Study. *BMC Med. Genet.*, 2011; 12: 5. doi: 10.1186/1471-2350-12-5
- Bueno A.C., Sun K., Martins C.S., Elias Junior J., Miranda W., Tao C., Foss-Freitas M.C., Barbieri M.A., Bettiol H., de Castro M., Scherer P.E., Antonini S.R. A novel ADIPOQ mutation (p.M40K) impairs assembly of high-molecular-weight adiponectin and is associated with early-onset obesity and metabolic syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2014; 99 (4): E683–E693. doi: 10.1210/jc.2013-3009
- Apalasy Y.D., Rampal S., Salim A., Moy F.M., Bulgiba A., Mohamed Z. Association of ADIPOQ gene with obesity and adiponectin levels in Malaysian Malays. *Mol. Biol. Rep.*, 2014; 41 (5): 2917–2921. doi: 10.1007/s11033-014-3147-0
- Ogundele O.E., Adekoya K.O., Osinubi A.A.A., Awofala A.A., Oboh B.O. Association of adiponectin gene (ADIPOQ) polymorphisms with measures of obesity in Nigerian young adults. *Egyptian J. Med. Human Genet.*, 2018; 19 (2): 123–127. doi: 10.1016/j.ejmh.2017.08.005
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3952>, от 28.09.2022
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>, от 28.09.2022
- Bailey S.D., Loreda-Osti J.C., Lepage P., Faith J., Fontaine J., Desbiens K.M., Hudson T.J., Bouchard C., Gaudet D., Pérusse L., Vohl M.C., Engert J.C. Common polymorphisms in the promoter of the visfatin gene (PBEF1) influence plasma insulin levels in a French-Canadian population. *Diabetes*, 2006; 55 (10): 2896–2902. doi: 10.2337/db06-0189. PMID: 17003359
- Kim J.-E., Kim J.-S., Jo M.-J., Cho E., Ahn S.-Y., Kwon Y.-J., Ko G.-J. The Roles and associated mechanisms of adipokines in development of metabolic syndrome. *Molecules*, 2022; 27: 334. doi: 10.3390/molecules27020334
- Tripathi D., Kant S., Pandey S., Ehtesham N.Z. Resistin in metabolism, inflammation, and disease. *FEBS J.*, 2020; 287 (15): 3141–3149. doi: 10.1111/febs.15322
- Beckers S., Zegers D., van Camp J.K., Boudin E., Nielsen T.L., Brixen K. et al. Resistin polymorphisms show associations with obesity, but not with bone parameters in men: results from the Odense Androgen Study. *Mol. Biol. Rep.*, 2013; 40 (3): 2467–2472. doi: 10.1007/s11033-012-2327-z

Роль метаболического синдрома в развитии гипертонической болезни и ее ассоциации с ишемической болезнью сердца у мужчин

Д.А. Деев^{1,2}, Б.Б. Пинхасов^{1,3}, В.Г. Селятицкая¹

¹ ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», г. Новосибирск, Россия

² ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», г. Новосибирск, Россия

³ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск, Россия

Заболевания сердечно-сосудистой системы остаются ведущей причиной смертности среди взрослого населения во всем мире, в том числе и в Российской Федерации [1, 2]. Гипертоническая болезнь (ГБ) является одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в развитых странах мира. ГБ — мультифакториальное полиэтиологическое заболевание. Патогенез ГБ и ассоциированных с ней осложнений на сегодняшний день остается предметом активных исследований, несмотря на то что основные механизмы регуляции артериального давления детально изучены и описаны ранее [3]. В последние годы публикуется все больше данных о ведущей роли ожирения в патогенезе ГБ [4, 5]. Абдоминальное ожирение, характеризующееся накоплением не только подкожного, но и висцерального жира, является ведущим компонентом так называемого «метаболического синдрома» (МС), который представляет собой кластер основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа, атеросклероза [6–8]. Кроме того, появляется все больше данных о патогенетической значимости эпикардiallyного жира (ЭЖ) в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Актуальность исследований ЭЖ определяется тем, что его рассматривают как разновидность висцеральной жировой ткани, а также его анатомической близостью к сердцу и отсутствием фасциальных границ. Считают, что ЭЖ оказывает местное воздействие на коронарные сосуды, играя важную роль в развитии ишемической болезни сердца (ИБС) [9].

Цель. Изучить роль метаболического синдрома в развитии ГБ и ее ассоциации с ишемической болезнью сердца у мужчин.

Материал и методы. Обследовано 308 мужчин — пациентов клиники ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (ФИЦ ФТМ), г. Новосибирск. Критерии включения в исследование: пациенты мужского пола в возрасте от 22 до 68 лет, госпитализированные с основным

диагнозом — гипертоническая болезнь. Лица, у которых анамнестически и документально отсутствовала ГБ, составили группу 1 (сравнения), средний возраст — $41,9 \pm 10,7$ года, $n = 50$. Эти пациенты были госпитализированы в связи с обострениями хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта и заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Больные ГБ были разделены на три группы: группу 2 составили пациенты зрелого возраста с ГБ II стадии, чей средний возраст был сопоставим с возрастом лиц группы сравнения — $44,2 \pm 5,6$ года, $n = 117$; группу 3 — пациенты старшего возраста с ГБ II стадии, средний возраст — $55,8 \pm 2,5$ года, $n = 89$; группу 4 — лица старшего возраста с ГБ III стадии и документально подтвержденной ИБС, чей возраст был сопоставим с возрастом больных группы 3 — $54,9 \pm 6,1$ года, $n = 52$. Пациентам проводили антропометрическое обследование, включающее измерение массы тела, роста, окружностей талии и бедер, вычисление индекса массы тела (ИМТ). Биохимическое исследование сыворотки, включающее определение содержания триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), выполняли ферментативными и колориметрическими методами на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i (Thermo Electron Corp., Финляндия). Концентрацию глюкозы в крови измеряли ферментативным методом на анализаторе Photometer 5010 (Boehringer Mannheim, Германия). МС определяли по согласованным критериям Консенсуса международных экспертов в областях кардиологии и эндокринологии — Joint Interim Statement (JIS), 2009 г. [10]. Содержание иммунореактивного инсулина (ИРИ) в сыворотке крови оценивали с использованием иммуноферментного анализа. Рассчитывали индекс инсулинорезистентности (ИР) НОМА по формуле: $[\text{ИРИ (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)}] / 22,5$. Толщину ЭЖ (ТЭЖ) измеряли при ультразвуковом исследовании сердца на аппарате Vivid E9 (GE, США) с использо-

ванием матричного секторного датчика M5S (1,5–4,6 МГц), М-анатомическом, В-режимах с синхронизацией с ЭКГ в стандартных эхографических позициях.

Результаты. На основании полученных клинических, антропометрических и биохимических данных оценивали встречаемость МС, каждый компонент которого является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (табл. 1). Наличие ГБ являлось критерием включения в исследуемые группы, поэтому сравнительный анализ по частоте встречаемости артериальной гипертензии (АГ) между группами 2, 3 и 4 не проводили. У пациентов из группы 2 относительно пациентов из группы 1 достоверно чаще встречались такие компоненты МС, как абдоминальное ожирение (АО), повышение уровня ТГ (см. табл. 1). Гипергликемия натощак также встречалась несколько чаще у пациентов группы 2, чем у группы 1, однако достоверной разницы не обнаружено.

Сравнительный анализ компонентов МС у пациентов 2 и 3 групп выявил тенденцию к увеличению частоты встречаемости низкого уровня ХС ЛПВП. Частота встречаемости других компонентов оказалась примерно одинаковой, достоверных различий не обнаружено. Уменьшение содержания ХС ЛПВП достоверно чаще отмечалось у больных из группы 4 по сравнению с пациентами из группы 3 (см. табл. 1). Гипергликемия натощак встречалась в одинаковой степени у пациентов группы 3 и 4, статистически значимых различий не выявлено. В целом установлено, что у пациентов группы 1 МС встречался достоверно реже, чем у лиц группы 2; группы 2 и 3, а также 3 и 4 по частоте встречаемости МС не различались.

Таким образом, за исключением АГ, которая была у всех лиц с ГБ, структура компонентов

МС не различалась во всех исследуемых группах, включая группу сравнения. Во всех группах доминировало АО, за ним следовали такие компоненты, как повышение уровня ТГ, снижение содержания ХС ЛПВП и гипергликемия натощак. При этом частота встречаемости всех перечисленных компонентов у пациентов с ГБ была существенно больше относительно группы сравнения. Частота встречаемости самого МС в группах 2, 3 и 4 относительно группы сравнения также была выше в 3,6, 3,5 и 3,9 раза соответственно.

В табл. 2 представлены результаты измерения уровня инсулина, адипонектина, индекса ИР и ТЭЖ в исследуемых группах. Проведенный анализ показал, что пациенты группы 2 имели достоверно большее содержание инсулина и значение индекса НОМА, а соответственно, и более выраженную ИР по сравнению с пациентами группы 1. Уровень инсулина и величина показателя индекса НОМА в группах 2 и 3 достоверно не отличались, однако пациенты обеих групп характеризовались гиперинсулинемией, и величина индекса НОМА оказалась значительно выше референсных значений. При сравнении показателей ИР в группах 3 и 4 статистически значимых различий также не обнаружено, пациенты из группы 4 характеризовались гиперинсулинемией и ИР. Таким образом, можно говорить о том, что по мере увеличения возраста и стадии ГБ, обусловленной ее ассоциацией с ИБС, существенного усугубления ИР у лиц с ГБ не происходит.

В ходе исследования также изучали другие факторы, способствующие развитию ГБ и ее ассоциации с ИБС. В качестве таких факторов были выбраны уровень адипонектина и ТЭЖ как объективные маркеры висцерального ожирения (см. табл. 2). Содержание адипонектина в

Таблица 1

Частота выявления компонентов МС и самого МС по системе критериев JIS 2009 г. у мужчин в исследуемых группах, n (%)

Компонент МС	Группа 1, сравнения, $n = 50$	Группа 2, ГБ II стадии, лица младшего возраста, $n = 117$	Группа 3, ГБ II стадии, лица старшего возраста, $n = 89$	Группа 4, ГБ III стадии + ИБС, $n = 52$	P_{1-2}	P_{2-3}	P_{3-4}
АГ	0 (0,0)	117 (100)	89 (100)	52 (100)	0,000	—	—
Повышение уровня ТГ	27 (54,0)	87 (74,4)	68 (76,4)	44 (84,6)	0,016	0,861	0,343
Снижение уровня ХС ЛПВП	13 (26,0)	37 (31,6)	17 (19,1)	26 (50,0)	0,587	0,062	0,000
Гипергликемия натощак	7 (14,0)	32 (27,4)	33 (37,1)	21 (40,3)	0,095	0,181	0,833
АО	35 (70,0)	102 (87,2)	79 (88,8)	47 (90,4)	0,015	0,896	0,985
МС	11 (22,0)	92 (78,6)	69 (77,5)	45 (86,5)	0,000	0,984	0,273

Таблица 2

Оценка уровня инсулина, адипонектина, индекса ИР и ТЭЖ у мужчин в исследуемых группах, $M \pm SD$

Показатель	Группа 1, сравнения, $n = 50$	Группа 2, ГБ II стадии, лица младшего возраста, $n = 117$	Группа 3, ГБ II стадии, лица старшего возраста, $n = 89$	Группа 4, ГБ III стадии + ИБС, $n = 52$	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{3-4}
Содержание инсулина, мкЕд/мл	$11,1 \pm 5,0$	$18,4 \pm 10,6$	$19,4 \pm 11,0$	$17,9 \pm 12,5$	0,001	0,591	0,521
Индекс НОМА, усл. ед.	$2,3 \pm 1,2$	$4,0 \pm 2,8$	$4,6 \pm 3,2$	$4,3 \pm 3,1$	0,004	0,243	0,632
ТЭЖ, мм	$3,1 \pm 1,5$	$3,8 \pm 1,4$	$4,0 \pm 1,3$	$4,9 \pm 2,2$	0,014	0,296	0,027
Содержание адипонектина, мкг/мл	$12,3 \pm 5,8$	$7,7 \pm 2,8$	$7,7 \pm 2,5$	$6,4 \pm 3,0$	0,006	0,977	0,036

сыворотке крови пациентов групп 2 и 3 оказалось достоверно меньше относительно пациентов из группы 1, а его уровень у лиц из группы 4 — значимо ниже относительно больных из группы 3. Также установлено, что у пациентов из группы 1 ТЭЖ была достоверно меньше, чем у лиц такого же возраста из группы 2. У больных групп 2 и 3 статистически значимых различий не обнаружено, в то время как у мужчин из группы 4 ТЭЖ оказалась достоверно больше относительно мужчин из группы 3.

Заключение. На основании полученных результатов можно сделать вывод о том, что МС принадлежит важная роль в патогенезе ГБ. У пациентов без ГБ МС встречается, но его частота в 3,5–4,0 раза ниже относительно пациентов с ГБ. Наиболее часто встречающимся компонентом МС у лиц с ГБ являлось АО. Частоты встречаемости самого МС и его компонентов, кроме сниженного уровня ХС ЛПВП, не зависят от возраста мужчин с ГБ. У пациентов с ГБ АО и увеличение эктопических жировых депо характеризовалось ИР, при этом у лиц с ГБ с увеличением возраста и ассоциацией ГБ с ИБС существенного усугубления ИР не происходит. Прогрессирование ГБ и формирование на ее фоне ИБС ассоциированы в большей степени с увеличением ТЭЖ и снижением уровня адипонектина.

Литература

- Оганов Р.Г. Сосудистая коморбидность: общие подходы к профилактике и лечению. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2015; 11 (1): 4–7.
- G.B.D. DALYs, Hale Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*, 2018; 392 (10159): 1859–1922. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32335-3
- Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О., Баранова Е.И., Фомин В.В., Верткин А.Л., Чумако-

ва Г.А. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению. *Рос. кардиол. журн.*, 2016; 21 (4): 7–13. doi: 10.15829/1560-4071-2016-4-7-13

- Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю. Висцеральное ожирение как фактор риска артериальной гипертензии. *Рос. кардиол. журн.*, 2019; 24 (4): 7–12.
- Chrysant S.G. Pathophysiology and treatment of obesity-related hypertension. *J. Clin. Hypertens.*, 2019; 21 (5): 555–559. doi: 10.2174/1381612043382855
- Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R., Donato K.A., Eckel R.H., Franklin B.A., Gordon D.J., Krauss R.M., Savage P.J., Smith S.C., Jr., Speritus J.A., Costa F., American Heart A., National Heart L., Blood I. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*, 2005; 112 (17): 2735–2752. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404
- Pinkhasov B.B., Selyatitskaya V.G., Karapetyan A.R., Astrakhantseva E.L. Metabolic syndrome in men and women with upper or lower types of body fat distribution. *Health*, 2012; 4 (12A): 1381–1389. doi: 10.4236/health.2012.412A200
- McCracken E., Monaghan M., Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin. Dermatol.*, 2018; 36 (1): 14–20. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.004
- Villasante Fricke A.C., Iacobellis G. Epicardial Adipose Tissue: Clinical Biomarker of Cardio-Metabolic Risk. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019; 20 (23). doi: 10.3390/ijms20235989
- Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z., Cleeman J.I., Donato K.A., Fruchart J.C., James W.P., Loria C.M., Smith S.C., Jr., International Diabetes Federation Task Force on E., Prevention, National Heart L., Blood I., American Heart A., World Heart F., International Atherosclerosis S., International Association for the Study of O. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, 2009; 120 (16): 1640–1645. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644

Выраженность окислительного стресса и энзиматическая активность нейтрофилов крови у пациентов с болезнью Грейвса в зависимости от компенсации гипертиреоза

М.А. Дудина, С.А. Догадин, А.А. Савченко, И.И. Гвоздев

*ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск, Россия
ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»,
обособленное подразделение «НИИ медицинских проблем Севера», г. Красноярск, Россия
КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Красноярск, Россия*

В основе гипертиреоза аутоиммунного генеза при болезни Грейвса лежит образование иммуноглобулинов класса G, которые связываются с рецептором тиреотропного гормона (рТТГ) и являются единственным иммунологическим маркером рецидивирования заболевания [1]. Окислительный стресс при болезни Грейвса может привести к повреждению периферических тканей, способствуя как клиническому проявлению тиреотоксикоза, так и цитопатогенному воздействию на тиреоциты с последующей потерей аутоотолерантности к собственным антигенам щитовидной железы [2, 3]. Имеются противоречивые сообщения о том, что анти-тиреоидные препараты снижают выраженность окислительного стресса за счет восстановления эутиреоза и повышения антиоксидантного потенциала плазмы [4]. Однако до сих пор остается неизученной радикал-продуцирующая способность нейтрофилов при консервативной терапии болезни Грейвса в зависимости от компенсации гипертиреоза. Функционирование NADPH-оксидазного комплекса и интенсивность метаболических процессов в нейтрофилах периферической крови могут определять их функциональные возможности при развитии и последующем поддержании аутоиммунной реакции при болезни Грейвса [5]. Сигнальные взаимодействия между тиреоидными гормонами и уровнем продукции активных форм кислорода (АФК), а также сложные взаимосвязи реакций внутриклеточного метаболизма клеток иммунной системы и их роль в развитии рецидива гипертиреоза при болезни Грейвса определяют необходимость поиска новых маркеров для разработки этиотропных терапевтических подходов к лечению заболевания.

Цель. Изучить выраженность окислительного стресса и энзиматическую активность нейтрофилов крови у пациентов с болезнью Грейвса в зависимости от компенсации гипертиреоза.

Материал и методы. В проспективное исследование включены 126 женщин с лаборатор-

но подтвержденной болезнью Грейвса, средний возраст $40,7 \pm 13,21$ года. Все пациентки наблюдались в Клинике эндокринологического центра КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (г. Красноярск) с дебюта заболевания. Клинико-гормональное обследование пациентов проводилось при манифестации заболевания, до начала тиреостатической терапии, а также через шесть недель консервативной терапии тиамазолом для оценки компенсации гипертиреоза. Через три месяца от начала назначения тиамазола при приеме поддерживающей дозы тиреостатика всем пациентам выполнялось контрольное клинико-иммунологическое обследование. Группы пациентов с компенсированным (медикаментозный эутиреоз) и некомпенсированным гипертиреозом (рецидив) были сформированы согласно критериям диагностики и протоколу консервативного лечения болезни Грейвса национальных клинических рекомендаций [6]. Методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микропластиках на автоматическом анализаторе Architecti1000sr (AbbottDiagnostics, США) определяли уровень ТТГ и свободного тироксина (свТ4) в сыворотке крови, указанный референсный диапазон соответственно 0,4–4,0 мЕд/л и 9,01–19,05 пмоль/л. Содержание свободного трийодтиронина (свТ3) в сыворотке крови измеряли методом энзим-связанного иммуносорбентного анализа (ИФА) с использованием тест-систем «ДС-ИФА-ТИРОИД-Т3свободный» (ООО «НПО «Диагностические системы», Россия), референсный интервал 2,14–6,42 пмоль/л. Уровень антител к рТТГ оценивали методом ИФА при помощи стандартного набора Medizym T.R.A. (MedipanDiagnostics, Германия), рекомендованная точка разделения (cut-off) — 1,5 мЕд/л («серая» зона 1–1,5 мЕд/л). Выраженность окислительного стресса в нейтрофилах крови оценивали методом спонтанной и зимозан-индуцированной хемилюминесценции в течение 90 минут на 36-канальном хемилюминесцентном анализаторе «БЛИМ-3607» (ООО

«МедБиоТех», Красноярск) [7]. Реактивность нейтрофилов периферической крови была охарактеризована следующими показателями: время выхода на максимум ($T_{\max}$ — скорость развития хемилюминесцентной реакции), максимальное значение интенсивности ($I_{\max}$ — максимальный уровень синтеза АФК) и площадь под кривой хемилюминесценции (S — суммарный синтез АФК за 90 минут измерения). В качестве индикаторов хемилюминесцентной реакции использовали люцигенин (реакция светоизлучения только при взаимодействии с супероксид-радикалом) и люминол (реакция светоизлучения при взаимодействии со всеми АФК). С помощью биолуминесцентного анализа в нейтрофилах периферической крови определяли активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (Г3ФДГ), NADP-зависимой декарбоксилирующей малатдегидрогеназы (NADP-МДГ), NAD- и NADH-зависимой реакции лактатдегидрогеназы (ЛДГ и NADH-ЛДГ), NAD- и NADH-зависимой реакции малатдегидрогеназы (МДГ и NADH-МДГ), NADP- и NADPH-зависимой глутаматдегидрогеназы (NADP-ГДГ и NADPH-ГДГ), NAD- и NADH-зависимой глутаматдегидрогеназы (NAD-ГДГ и NADH-ГДГ), NAD- и NADP-зависимых изоцитратдегидрогеназ (NAD-ИЦДГ и NADP-ИЦДГ соответственно) и глутатион-редуктазы (ГР). Активность исследуемых дегидрогеназ выражали в ферментативных единицах ($1\text{Е} = 1\text{ мкмоль/мин на } 10^4\text{ клеток}$). Исследование проводили на ферментативном препарате NAD(P): FMN оксидредуктаза-люцифераза из *Photobacterium leiognatli* (полученном в Институте биофизики СО РАН, г. Красноярск). Активность ферментов измеряли на анализаторе «БЛМ-3607». Результаты представлены в виде медианы и межквартильного интервала.

Результаты. При верификации болезни Грейвса манифестный гипертиреоз диагностировали у 108 (85,71 %) пациентов, субклинический — у 18 (14,28 %), у первых содержание ТТГ составило 0,01 (0,002–0,05) мЕд/л, свТ3 — 6,79 (5,91–8,94) пмоль/л, свТ4 — 21,52 (19,21–32,37) пмоль/л, у последних — соответственно 0,04 мЕд/л (0,003–0,01), 4,12 (2,31–5,43) пмоль/л и 15,01 (10,81–17,33) пмоль/л. Медиана уровня антител к рТТГ у обследованных пациентов с болезнью Грейвса статистически значимо не различалась в зависимости от степени тяжести гипертиреоза на момент манифестации заболевания и составила 15,29 мЕд/л (9,21–24,52). Хемилюминесцентная и энзиматическая активность нейтрофилов крови у обследуемых пациентов на момент верификации болезни Грейвса не различалась в зависимости

от последующей компенсации гипертиреоза и характеризовалась сокращением времени реагирования на стимул ($T_{\max}$) люцигенин-зависимой зимозан-индуцированной хемилюминесценции и увеличением интенсивности образования вторичных АФК в ходе люминол-зависимой спонтанной и зимозан-индуцированной реакции, а также внутриклеточным повышением активности Г6ФДГ, ингибированием анаэробного гликолиза и стимуляцией субстратного потока по циклу трикарбоновых кислот.

При динамическом наблюдении через 6 недель после инициации тиреостатической терапии у всех пациентов диагностировался медикаментозный эутиреоз: концентрация ТТГ = 0,67 (0,42–2,83) мЕд/л, свТ3 = 4,79 (2,15–5,61) пмоль/л, свТ4 = 12,63 (10,23–17,37) пмоль/л. При контрольном обследовании через три месяца от момента начала тиреостатической терапии, при приеме поддерживающей дозы тиреостатика у 93 (73,81 %) пациентов с болезнью Грейвса определялся стойкий медикаментозный эутиреоз, у 33 (26,19 %) человек был диагностирован рецидив тиреотоксикоза. При исследовании активности спонтанной люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов обнаружено, что независимо от компенсации гипертиреоза у пациентов с болезнью Грейвса повышается S хемилюминесцентной кривой. Причем при некомпенсированном гипертиреозе показатель суммарного синтеза АФК значительно возрастает как относительно контрольного диапазона, так и относительно значений, установленных у пациентов с компенсированным гипертиреозом. Похожая кинетика хемилюминесцентного ответа наблюдалась и при зимозан-индуцированной люцигенин-зависимой хемилюминесценции, в ходе которой зафиксировано повышение в 4,35 раза S у пациентов с некомпенсированным гипертиреозом, в сравнении с показателем суммарного синтеза АФК пациентов болезнью Грейвса в состоянии медикаментозного эутиреоза. Независимо от степени компенсации гипертиреоза у пациентов с болезнью Грейвса снижено $T_{\max}$ люцигенин-зависимой зимозан-индуцированной хемилюминесценции. При исследовании параметров спонтанной люминол-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов обнаружено, что у пациентов с компенсированным гипертиреозом повышаются показатели $T_{\max}$ и S . При некомпенсированном гипертиреозе сокращается $T_{\max}$ при увеличении в 7,21 раза показателя суммарного синтеза АФК относительно значений, установленных в группе пациентов с болезнью Грейвса в состоянии медикаментозного эутиреоза. При антигенной стимуляции нейтрофилов у пациен-

тов обеих групп обнаружено повышение показателей $I_{\max}$ и S хемилюминесценции. При некомпенсированном гипертиреозе зафиксировано более чем десятикратное увеличение суммарного синтеза АФК относительно контрольных значений, но не выявлены статически значимые различия с показателями пациентов с болезнью Грейвса в состоянии медикаментозного эутиреоза. Снижение $S_{\text{инд}}/S_{\text{спонт}}$ у пациентов с некомпенсированным гипертиреозом в сравнении с показателями пациентов с болезнью Грейвса в состоянии медикаментозного эутиреоза, при индукции «респираторного взрыва» с помощью опсонизированного зимозана, характеризует отсутствие метаболических резервов для функциональной активации нейтрофилов.

Независимо от компенсации гипертиреоза в нейтрофилах пациентов с болезнью Грейвса повышена активность исследуемых NAD-зависимых оксидоредуктаз (NAD-ГДГ и МДГ), вспомогательных дегидрогеназных реакций (NADP-ГДГ и NADP-ИЦДГ) и NADH-зависимых реакций (NADH-ЛДГ и NADH-МДГ), а также Г6ФДГ и шунтирующей реакции NADP-МДГ. Причем у пациентов с рецидивом заболевания активность Г6ФДГ и NADP-МДГ возростала не только относительно контроля, но и по сравнению с лицами с медикаментозным эутиреозом. Активность аэробной реакции ЛДГ у больных с рецидивом гипертиреоза статистически значимо возростала относительно значений активности фермента, установленных в группе пациентов с медикаментозным эутиреозом, но не отличалась от контрольных показателей. Высокий уровень активности NADH-ГДГ у пациентов с рецидивом гипертиреоза выявлен относительно как контрольного диапазона, так и показателей, установленных в группе лиц с болезнью Грейвса в состоянии медикаментозного эутиреоза. Снижение активности ЛДГ отмечалось у пациентов с медикаментозным эутиреозом. При этом активность Г3ФДГ и ГР не изменялась ни в одной из групп пациентов с болезнью Грейвса. С помощью корреляционного анализа обнаружено, что у пациентов с болезнью Грейвса концентрация свТ4 положительно взаимосвязана с S спонтанной и зимозан-индуцированной люцигенин-зависимой хемилюминесценции: при компенсированном гипертиреозе — $r = 0,62$; $p = 0,009$ и $r = 0,58$; $p = 0,014$, при некомпенсированном гипертиреозе — $r = 0,73$; $p < 0,001$ и $r = 0,72$; $p < 0,001$ соответственно. Только у пациентов с некомпенсированным гипертиреозом обнаружена взаимосвязь между концентрацией свТ4 и $I_{\max}$ спонтанной люминол-зависимой хемилюминесценции ($r = 0,69$; $p = 0,001$). У пациентов обеих групп выявляются

положительные корреляции содержания свТ3 с активностью Г6ФДГ и NADP-МДГ в нейтрофилах: при компенсированном гипертиреозе — соответственно $r = 0,63$; $p = 0,010$ и $r = 0,47$; $p = 0,037$; при некомпенсированном гипертиреозе — соответственно $r = 0,75$; $p < 0,001$ и $r = 0,45$; $p = 0,022$. Только при некомпенсированном гипертиреозе установлена связь между концентрацией свТ4 и внутриклеточной активностью МДГ ($r = 0,52$; $p = 0,021$). При компенсированном гипертиреозе активность Г6ФДГ положительно коррелирует с $I_{\max}$ спонтанной и S зимозан-индуцированной люцигенин-зависимой хемилюминесценции ($r = 0,54$; $p = 0,015$ и $r = 0,49$; $p = 0,020$ соответственно). При некомпенсированном гипертиреозе активность Г6ФДГ и NADP-ГДГ также положительно взаимосвязана с S спонтанной люцигенин-зависимой ХЛ нейтрофилов ($r = 0,74$; $p < 0,001$ в обоих случаях) и $I_{\max}$ спонтанной люминол-зависимой хемилюминесценции ($r = 0,69$; $p = 0,003$ и $r = 0,65$; $p = 0,005$ соответственно). У лиц контрольной группы взаимосвязей между показателями тиреоидного статуса и показателями хемилюминесцентной и метаболической активности нейтрофилов, а также между показателями синтеза АФК и активностью ферментов в нейтрофилах не обнаружено.

Заключение. Установлены особенности свободнорадикальных механизмов и уровень окислительного стресса нейтрофилов у пациентов с болезнью Грейвса при консервативной терапии тиамазолом в зависимости от компенсации гипертиреоза. Выявлено, что при некомпенсированном гипертиреозе активированы ферментативные реакции, характеризующие интенсивность анаэробных и аэробных процессов. Нарушение кислородного метаболизма нейтрофилов крови у пациентов в состоянии медикаментозного эутиреоза преимущественно затрагивают первичное звено генерации АФК — продукцию супероксидных радикалов, что сопряжено с компенсацией гипертиреоза и иммуносупрессивным эффектом тиамазола. У пациентов с рецидивом гипертиреоза, несмотря на снижение уровня антител к рТТГ при консервативной терапии тиамазолом, отмечаются более выраженные изменения в генерации прооксидантов не только на начальном этапе окислительных реакций, но и на уровне продукции вторичных АФК, свидетельствующие об активации иммунологических механизмов системного клеточного реагирования. Цитопатогенное действие нейтрофилов в генерации АФК при болезни Грейвса может рассматриваться как мишень таргетной терапии заболевания.

Литература

1. Chung J.H. Antithyroid drug treatment in Graves' disease. *Endocrinol. Metab. (Seoul)*, 2021; 36 (3): 491–499. doi:10.3803/EnM.2021.1070
2. Morshed S.A., Davies T.F. Understanding Thyroid Cell Stress. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2020; 105 (3). doi: 10.1210/clinem/dgz193
3. Догадин С.А., Дудина М.А., Савченко А.А., Маньковский В.А., Гвоздев И.И. Активность респираторного взрыва нейтрофильных гранулоцитов крови в дебюте болезни Грейвса. *Проблемы эндокринологии*, 2017; 63 (1): 4–8. [Dogadin S.A., Dudina M.A., Savchenko A.A., Man'kovskii V.A., Gvozdev I.I. Respiratory burst activity in neutrophilic granulocytes in the onset of Graves' disease. *Problems of Endocrinology*, 2017; 63 (1): 4–8. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl20176314-8
4. Lanzolla G., Marcocci C., Marinò M. Oxidative stress in Graves disease and Graves orbitopathy. *Eur. Thyroid J.*, 2020; 9 (1): 40–50. doi: 10.1159/000509615
5. Gargouri B., Mseddi M., Mnif F., Abid M., Attia H., Lassoued S. Oxidative stress enhances the immune response to oxidatively modified catalase enzyme in patients with Graves' disease. *J. Clin. Lab. Anal.*, 2020; 34 (2): e23051. doi: 10.1002/jcla.23051
6. Российская Ассоциация Эндокринологов [доступ от 16.05.2021]. Доступ по ссылке https://raeorg.ru/system/files/documents/pdf/kr_versiya_3.0_fin_otredaktirovan_16.05.2021g.pdf
7. Савченко А.А., Кудрявцев И.В., Борисов А.Г. Методы оценки и роль респираторного взрыва в патогенезе инфекционно-воспалительных заболеваний. *Инфекция и иммунитет*, 2017; 7 (4): 327–340. [Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V., Borisov A.G. Methods of estimation and the role of respiratory burst in the pathogenesis of infectious and inflammatory diseases. *Russian Journal of Infection and Immunity*, 2017; 7 (4): 327–340. (In Russ.)]. doi: 10.15789/2220-7619-2017-4-327-340

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-4-414-415

Применение NGS в диагностике наследственных форм сахарного диабета

Д.Е. Иваношук^{1,2}, Е.В. Шахтшнейдер^{1,2}, С.В. Михайлова¹, А.К. Овсянникова²,
О.Д. Рымар², М.И. Воевода¹

¹ ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН»,
г. Новосибирск, Россия

² НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН»,
г. Новосибирск, Россия

Сахарный диабет (СД) – распространенное заболевание, характеризующееся гипергликемией и сопутствующими метаболическими нарушениями. В отличие от наиболее часто встречающихся первого и второго типов СД (СД1 и СД2) с полигенным характером наследования, до 5 % клинических фенотипов минимально подвержены модулирующему действию факторов окружающей среды и ассоциированы, как правило, с носительством специфического варианта одного гена [1]. Менделевские подтипы сахарного диабета включают диабет взрослого типа у молодых, или MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young), неонатальный диабет, а также системные синдромальные формы.

Наличие моногенной формы диабета можно заподозрить, если клинические проявления у пациента не соответствуют классической картине как СД1, так и СД2, а именно: молодой возраст начала, отсутствие зависимости от инсулина, отсутствие титров антител к островкам поджелудочной железы, отсутствие ожирения или других признаков резистентности к инсулину, а также семейный анамнез СД в нескольких поколениях [2, 3].

Верифицировать у пациента моногенную форму СД возможно только при проведении молекулярно-генетического анализа. На основе данных о механизмах формирования менделевских подтипов СД разработаны алгоритмы по выявлению таких пациентов, сформированы персонализированные подходы к назначению сахароснижающих препаратов [4]. Интегрирование в практическую медицину методов секвенирования нового поколения (Next Generation Sequencing, NGS) позволяет быстро и точно выполнять диагностику, корректировать лечение, выявлять группы риска и проводить раннюю профилактику заболевания и его осложнений [5].

Цель. Выявление генетических вариантов, определяющих развитие заболевания, с использованием высокотехнологичного секвенирования нового поколения у 280 пациентов с диагнозом СД и клиническими признаками моногенного типа СД.

Материал и методы. Секвенирование нового поколения проведено у 280 пробандов с диагнозом СД и клиническими признаками MODY-диабета с последующей верификацией обнаруженных вариантов прямым автоматиче-

ским секвенированием по Сэнгеру. В данном исследовании использованы экзомное секвенирование [6] и разработанная нами таргетная панель генов. В таргетную панель включены кодирующие участки и прилегающие сайты сплайсинга генов, ассоциированных с моногенными формами сахарного диабета. Последующий биоинформационный анализ представлял собой удаление ПЦР-дубликатов, поиск однонуклеотидных вариантов с помощью Genome Analysis Toolkit v.3.3 и их аннотацию с использованием программы ANNOVAR. Также были использованы данные баз gnomAD, ClinVar и учтены литературные данные.

Результаты. У 51 пробанда из 280 обнаружены патогенные и вероятно патогенные ранее описанные и новые варианты в генах, ассоциированных с MODY-диабетом. Замены выявлены в генах *GCK*, *HNF1A*, *HNF4A* и *ABCC8*. Кроме этого обнаружены описанные ранее редкие варианты в генах *WFS1* (кодирует трансмембранный белок вольфрамин) у одного пациента и *TRMT10A* (кодирует белок тРНК метилтрансферазы 10 гомолога А, принадлежащий к семейству тРНК (гуанин-1)-метилтрансфераз) также у одного пациента.

Показано, что молекулярно-генетическое тестирование является быстрым и надежным способом диагностики моногенных форм СД, в отличие от СД1 и СД2. Генетическое тестирование в семьях пробандов позволило выявить носителей мутаций среди их родственников с целью проведения первичной профилактики у бессимптомных носителей патогенных вариантов.

Заключение. Представленное исследование демонстрирует перспективность молекулярно-генетического тестирования пациентов с се-

мейными формами СД с помощью технологии секвенирования нового поколения. Персонализированный подход к диагностике и лечению особенно важен при выявлении неклассического течения СД у лиц молодого возраста.

Финансирование. Высокотехнологичное секвенирование нового поколения частично выполнено при поддержке проекта FWNR-2022-0021.

Литература

1. Schwitzgebel V.M. Many faces of monogenic diabetes. *J. Diabetes Investig.*, 2014; 5: 121–133. doi: 10.1111/jdi.12197
2. Fajans S.S., Bell G.I. MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making. *Diabetes Care*, 2011; 34: 1878–1884.
3. Воевода М.И., Рымар О.Д., Шахтштейн Е.В., Овсянникова А.К., Иванюк Д.Е., Малахина Е.С., Сазонова О.В. Диагностика и ведение пациентов с диабетом MODY: методические рекомендации для врачей. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2020.
4. Hattersley A.T., Patel K.A. Precision diabetes: learning from monogenic diabetes. *Diabetologia*, 2017; 60: 769–777.
5. Donath X., Saint-Martin C., Dubois-Laforgue D., Rajasingham R., Mifsud F., Ciangura C., Timsit J., Bellanne-Chantelot C., Monogenic Diabetes Study Group of the Societe Francophone du D. Next-generation sequencing identifies monogenic diabetes in 16 % of patients with late adolescence/adult-onset diabetes selected on a clinical basis: a cross-sectional analysis. *BMC Med.*, 2019; 17 (1): 132. doi: 10.1186/s12916-019-1363-0
6. Шахтштейн Е.В., Иванюк Д.Е., Овсянникова А.К., Рымар О.Д., Орлов П.С., Втюрин К.А., Воевода М.И. Экзомы пациентов с моногенными формами сахарного диабета (ЭМСД). Свидетельство о государственной регистрации базы данных. 2020; № 2020620959.

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-4-415-417

Клинико-анамнестические и лабораторно-инструментальные аспекты прогнозирования развития тиреотоксической кардиомиопатии

Л.В. Квиткова¹, Д.С. Виниченко²

¹ ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово, Россия

² ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница», г. Кемерово, Россия

Цель. Проанализировать влияние клинико-анамнестических, лабораторно-инструментальных показателей и их сочетаний на риск развития тиреотоксической кардиомиопатии (ТТК).

Материал и методы. В исследование включены 113 женщин 25–60 лет с диагнозом «болезнь Грейвса» (БГ) (54,0 % ($n = 61$) со средней степенью тяжести, 46,0 % ($n = 52$) – с тяжелой

степенью), поступившие на оперативное лечение в отделение эндокринной хирургии. Длительность течения БГ со средней степенью тиреотоксикоза (ТТ) в молодом возрасте – 18,5 (14,0; 20,0) месяцев (медиана (Q1; Q3)), в среднем возрасте – 19,0 (15,0; 21,0) ($p = 0,51$), с тяжелой степенью ТТ – соответственно 25,0 (18,0; 30,0) и 25,0 (20,0; 31,0) месяцев ($p = 0,51$). На

момент поступления в хирургическое отделение у всех больных был достигнут субклинический ТТ. Продолжительность периода от начала декомпенсации и до проведения оперативного лечения ТТ составила 2–3 месяца. Критерии включения: установленный согласно критериям Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) от 2014 г. диагноз БГ с манифестным и осложненным тиреотоксикозом; женский пол; возраст 25–60 лет; уровень антител к рецептору тиреотропного гормона (АТ к рТТГ) $>1,0$ МЕ/л; объем щитовидной железы (ЩЖ) по данным УЗИ $> 18,0$ см³; рецидивирующее течение ТТ (два и более рецидива на фоне стандартной тиреостатической терапии тирозолом). Критерии исключения: мужской пол; возраст моложе 25 лет и старше 60 лет; дебют БГ; уровень свободного тироксина (св.Т4) меньше 22,0 пмоль/л в период декомпенсации ТТ; уровень АТ к рТТГ $\leq 1,0$ МЕ/л; объем ЩЖ по результатам визуализации методом УЗИ $< 18,0$ см³ и обнаружение узловых образований в ЩЖ; наличие сердечно-сосудистой патологии, диагностированной до дебюта БГ (ИБС, врожденные и приобретенные пороки сердца, нарушения ритма и проводимости, хроническая сердечная недостаточность (ХСН)); проведение химической окраски волос в последние два месяца; курение; алкоголизм; наличие тяжелой сопутствующей патологии: онкологические, инфекционные, психические заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких, болезни соединительной ткани, почечная и гепатоцеллюлярная недостаточность. Показания к оперативному лечению: рецидивирующее течение ТТ – 100 % случаев, большой размер зоба – 100 %, тяжелые сердечно-сосудистые осложнения у пациентов с тяжелым ТТ – 100 % случаев. Контрольную группу составили 37 женщин без патологии ЩЖ и сердечно-сосудистых заболеваний в возрасте 25–60 лет.

Изучение лабораторно-инструментальных показателей у всех пациентов проводилось как при декомпенсации БГ (по данным выкопировок из амбулаторных карт), так и в момент поступления на оперативное лечение. Оценивали следующие показатели: в крови – содержание ТТГ, св.Т4, АТ к рТТГ методом ИФА, в волосах – уровень селена, цинка, меди методом спектрального анализа. Всем пациентам проведено УЗИ ЩЖ на аппарате DC-3 (Mindray, Китай), ЭКГ на аппарате Cardiovit AT-1 (Schiller, Швейцария), ЭХО-КГ на аппарате Vivid 7 Dimension (GE, США). За референсный диапазон принимали содержание ТТГ 0,4–4,0 мЕд/л, св.Т4 9–22 пмоль/л, АТ к рТТГ $\leq 1,0$ МЕ/л, цинка 180–230 мкг/г, меди 11–17 мкг/г, селена 0,2–1,8 мкг/г, объем ЩЖ по УЗИ 9–18 см³.

Результаты и их обсуждение. В период декомпенсации ТТ у всех пациентов, особенно при осложненном ТТ, наблюдался высокий уровень св.Т4: у молодых – 40,0 (32,0; 46,0) пмоль/л, у лиц среднего возраста – 37,0 (32,0; 44,0) пмоль/л ($p = 0,02$); при манифестном ТТ он составил 36,5 (32,0; 42,0) и 31,0 (29,0; 32,0) пмоль/л ($p = 0,01$) соответственно, будучи ниже, чем при тяжелом ТТ ($p = 0,01$, $p = 0,01$). Увеличение содержания св.Т4 при декомпенсации БГ сопровождалось снижением уровня ТТГ в большей степени у лиц молодого возраста при осложненном ТТ – 0,0014 (0,0007; 0,003) мЕд/л, в среднем возрасте показатель составил 0,003 (0,001; 0,005) мЕд/л ($p = 0,01$). При манифестном ТТ концентрация ТТГ равнялась соответственно 0,005 (0,003; 0,01) и 0,01 (0,009; 0,02) мЕд/л ($p = 0,01$, $p = 0,01$). Содержание АТ к рТТГ было повышено у всех пациентов, особенно молодого возраста. Так, при манифестном ТТ оно равнялось 13,0 (11,0; 16,0) МЕ/л у молодых и 11,0 (7,0; 13,0) МЕ/л у лиц среднего возраста ($p = 0,01$). При осложненном ТТ показатель составил соответственно 23,0 (18,0; 26,5) и 16,0 (12,0; 22,0) МЕ/л ($p = 0,01$, $p = 0,01$). У всех пациентов с БГ, особенно молодого возраста, наблюдалось увеличение объема ЩЖ. В декомпенсации БГ при манифестном ТТ он составил в молодом возрасте 30,0 (24,0; 37,0) см³, в среднем возрасте – 27,5 (22,5; 30,0) см³ ($p = 0,01$), при осложненном ТТ – соответственно 35,0 (29,5; 41,0) и 27,0 (22,0; 37,0) см³ ($p = 0,01$, $p = 0,01$).

В момент поступления в клинику на оперативное лечение все обследованные пациентки находились в состоянии субклинического ТТ, достигнутого на фоне стандартной тиреостатической терапии тиамазолом. Так, у женщин с манифестным ТТ в молодом возрасте содержание ТТГ равнялось 0,06 (0,03; 0,10) мЕд/л, в среднем возрасте – 0,08 (0,05; 0,15) мЕд/л ($p = 0,04$), при осложненном ТТ – соответственно 0,05 (0,03; 0,14) и 0,08 (0,05; 0,1) мЕд/л ($p = 0,04$, $p = 0,03$), уровень св.Т4 – соответственно 19,0 (16,0; 21,0) и 19,0 (16,0; 20,0) пмоль/л ($p > 0,05$), 18,0 (16,5; 19,0) и 19,0 (17,5; 20,0) пмоль/л ($p > 0,05$). Уровень АТ к рТТГ на фоне тиреостатической терапии оставался повышенным, особенно в группе с тяжелым ТТ у лиц молодого возраста – 22,0 (17,0; 25,0) МЕ/л ($p = 0,01$).

У лиц контрольной группы все показатели были в норме: содержание ТТГ в молодом и среднем возрасте – соответственно 2,5 (1,5; 4,0) и 2,5 (2,5; 4,0) мЕд/л, св.Т4 – 11,5 (11,0; 14,0) и 9,0 (9,0; 12,0) пмоль/л, АТ к рТТГ – 0,0 (0,0; 0,0) МЕ/л, объем ЩЖ – 10,0 (8,0; 17,5) и 14,0 (10,0; 18,0) см³ ($p < 0,05$). В период де-

компенсации тяжелого ТТ все пациенты имели ХСН: ХСН I функционального класса (ФК) (классификация NYHA, 1964 г.) зарегистрирована у 17,3 % ($n = 9$) обследованных, ХСН II ФК – у 75,0 % ($n = 39$), ХСН III ФК – у 7,7 % ($n = 4$) ($p_{1-2} = 0,02$, $p_{1-3} = 0,59$, $p_{2-3} = 0,03$). Проводимая тиреостатическая терапия тирозолом, кардиопротективная терапия β -блокаторами, ингибиторами АПФ, блокаторами кальциевых каналов у больных с тяжелым ТТ способствовали не только наступлению субклинического ТТ, но и снижению ФК ХСН. Так, ХСН I ФК зарегистрирована у 13,5 % ($n = 7$) человек, ХСН II ФК – у 55,8 % ($n = 29$) ($p = 0,01$), ХСН III и IV ФК не выявлена. В период декомпенсации тяжелого ТТ у 59,6 % ($n = 31$) пациентов регистрировалась фибрилляция предсердий (ФП): у 19,2 % ($n = 10$) – персистирующей, у 40,4 % ($n = 21$) – пароксизмальной формы ($p = 0,01$). На фоне лечения тиреостатиками пароксизмальная и персистирующая формы ФП были купированы у всех пациентов.

У всех больных БГ зарегистрированы нарушения микроэлементного (МЭ) состава волос, встречавшиеся более часто при тяжелой степени. Так, дефицит цинка имели 82,7 % ($n = 43$), селена – 76,9 % ($n = 40$), меди – 76,9 % ($n = 40$) пациентов с тяжелым ТТ и ХСН. У здоровых добровольцев дефицит цинка встречался реже – в 27,0 % случаев ($n = 10$; $p = 0,01$), дефицит селена – в 15,5 % ($n = 6$; $p = 0,01$), дефицит меди – в 10,8 % ($n = 4$; $p = 0,01$). При средней степени тяжести БГ нарушение МЭ регистрировалось реже, чем при тяжелой степени: дефицит селена – у 42,6 % ($n = 26$); $p = 0,02$), дефицит цинка – у 52,5 % ($n = 32$; $p = 0,01$), однако уровень меди у всех больных был повышен по сравнению с группой контроля и с тяжелым ТТ

($p = 0,01$). Среди больных с ФП дефицит селена зарегистрирован у 70,9 % ($n = 22$), дефицит цинка – у 77,4 % ($n = 24$), дефицит меди – у 67,7 % ($n = 21$) пациентов.

С помощью логистической регрессии и ROC-анализа составлена диагностическая модель и таблица факторов риска тиреотоксической кардиомиопатии в баллах, учитывающая содержание ТТГ, св.Т4, АТ к рТТГ в дебюте БГ, объем ШЖ, длительность течения ТТ, количество рецидивов, длительность периода отсутствия лечения тиреостатиками, обеспеченность селеном, цинком, медью. Таблицу целесообразно использовать у всех больных БГ в дебюте для определения степени риска развития ТТ и персонализированного подхода к ее профилактике. Учитывая значительные нарушения МЭ состава волос при средней и тяжелой степени БГ, больным с высоким и средним риском развития ТТ в схему лечения с профилактической целью целесообразно включать, помимо тиреостатической и кардиопротективной терапии, препараты селена, цинка, меди.

Выводы.

1. У всех больных тяжелой степенью БГ с ХСН в волосах встречался дефицит МЭ: цинка – у 82,7 % ($n = 43$), селена – у 76,9 % ($n = 40$), меди – у 76,9 % ($n = 40$) пациентов.

2. Всем больным БГ целесообразно определение МЭ при постановке диагноза и в динамике заболевания.

3. Разработанная модель позволяет в дебюте БГ оценить риск развития ХСН и дифференцированно подойти к ее профилактике. При среднем и высоком риске развития ХСН в дебюте заболевания в схему лечения БГ помимо тиреостатической, кардиопротективной терапии следует включать препараты цинка, меди, селена.

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-4-417-420

Ассоциация полиморфного варианта гена *PLAUR* и концентрации растворимой формы его продукта *uPAR* в сыворотке крови с тяжестью течения COVID-19

Л.А. Некрасова^{1, 2}, Л.М. Самоходская¹, Е.В. Семина^{1, 3}

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», г. Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», г. Новосибирск, Россия

³ ФГБУ НМИЦ Кардиологии имени академика Е.И. Чазова Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия

Определение факторов, ассоциированных с тяжестью заболевания при COVID-19, может помочь в ранней стратификации пациентов, выборе оптимальной тактики лечения, улучшении

результатов лечения пациентов и снижении нагрузки на систему здравоохранения. В последнее время появились данные о возможной наследственной предрасположенности к определенно-

му варианту течения заболевания COVID-19 [1]. Известно, что полиморфные варианты генов, участвующие в формировании эндотелиальной дисфункции, ассоциированы с тяжестью течения сердечно-сосудистых заболеваний, включая атеросклероз и тромбоз [2]. В норме варианты генов не являются причиной развития серьезных изменений сосудов, однако в случае бактериальных или вирусных инфекций, нарушений гемостаза или при развитии воспалительных реакций это может быть фактором, усиливающим тяжесть заболевания [3, 4]. В этой связи перспективными мишенями для изучения механизмов развития эндотелиальной дисфункции при COVID-19 являются гены, участвующие в формировании коммуникаций между эндотелиальными клетками, клетками стромы и иммунными клетками, а также кровью, и определяющими барьерную функцию эндотелия [1]. Среди таких генов огромную роль играют гены, кодирующие активатор плазминогена uPA (урокиназу) и его рецептор uPAR, ингибитор активатора плазминогена PAI-1, сам плазминоген, эндотелиальную синтазу оксида азота eNOS.

Цель. Изучение взаимосвязи полиморфных вариантов генов системы фибринолиза и генов, кодирующих факторы, регулирующие сосудистый тонус, с тяжестью течения COVID-19.

Материал и методы. В исследование включены пациенты ($n = 151$), проходившие стационарное лечение на базе Медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, с подтвержденным диагнозом COVID-19. Объектом являлись образцы крови и сыворотки крови, а также результаты лабораторных исследований крови пациентов с диагностированным COVID-19 различной степени тяжести заболевания по результатам компьютерной томографии.

Диагноз COVID-19 подтверждали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на SARS-CoV-2. Анализ показателей гемостаза проводился на автоматическом анализаторе Stago STA Compact (Stago, Франция), биохимических показателей крови — с использованием автоматического биохимического анализатора AU480 (Beckman Coulter, Германия). Геномную ДНК экстрагировали из периферической венозной крови с использованием набора для выделения ДНК «ПРОБА-ГС-ГЕНЕТИКА» (ДНК-Технология, Россия). Полиморфные варианты исследуемых генов были генотипированы с использованием наборов с аллель-специфичными праймерами (ДНК-технология, Россия). Количественную ПЦР проводили на устройстве

для ПЦР в реальном времени «ДТ-96» (ДНК-технология, Россия). Генотипы определяли по температурам плавления продуктов амплификации в каналах FAM и HEX. Содержание растворимого uPAR в образцах сыворотки измеряли с помощью иммуноферментного анализа с использованием набора Human uPAR ELISA Kit (Abcam, США). Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программы R (версия 4.2.1) и встроенных пакетов epitools (версии 0.5-10.1), genetics (версия 1.3.8.1.3), haplo.stats (версия 1.8.9), ROCit (версия 2.1.1), forestmodel (версия 0.6.2), ggpubr (версия 0.4.0) и ggplot2 (версия 3.3.6).

Результаты. В настоящем исследовании определяли следующие полиморфные варианты генов: *NOS3* (rs2070744, rs1799983), *SERPINE1* (rs1799768), *PLAU* (rs2227564) и *PLAUR* (rs344781, rs2302524). Не обнаружено существенной связи анализируемых полиморфизмов генов *NOS3*, *SERPINE1*, *PLAU* и однонуклеотидного полиморфного варианта rs344781 гена *PLAUR* с тяжестью поражения легких, обусловленного COVID-19. Вариант rs2302524 гена *PLAUR*, вызывающий миссенс-мутацию Lys220Arg, выявлен как достоверно связанный с определенной тяжестью поражения легких (таблица). Гетерозиготный генотип rs2302524 Т/С продемонстрировал защитный эффект, будучи достоверно более частым в группе пациентов с «легкой» степенью поражения легких при COVID-19, предполагая кодоминантную модель наследования. Для корректировки параметров возраста и пола выполнена логистическая регрессия. Тенденция ассоциации генотипа rs2302524 Т/С с «легкой» степенью поражения легких у больных COVID-19 сохранялась (отношение шансов (ОШ) 0,315 [95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 0,130–0,708] ($p = 0,0069$) в кодоминантной модели наследования (Т/С против Т/Т)). В доминантной модели наследования (Т/С-С/С против Т/Т) прослеживается аналогичная закономерность: ОШ 0,345 [95 % ДИ 0,152–0,741] ($p = 0,0081$). Также в сверхдоминантной модели наследования (Т/С против Т/Т-С/С) определено ОШ 0,321 [95 % ДИ 0,133–0,719] ($p = 0,0077$).

Установлено, что сывороточная концентрация uPAR (продукт гена *PLAUR*) в группе пациентов с «тяжелой» степенью повреждения легких значительно больше, чем у лиц с «легкой» степенью COVID-19 (соответственно $9,40 \pm 0,58$ и $6,20 \pm 0,28$ нг/мл, $p = 3,43 \times 10^{-6}$, t-тест). Уровень uPAR положительно коррелировал с выраженностью поражения легких ($r = 0,45$, $p = 5,5 \times 10^{-8}$). Также ROC-анализ показал, что

Распределение генотипов у пациентов с «легкой» и «тяжелой» степенью поражения легких при COVID-19

Полиморфизм	Генотип	Частота генотипа, n (%)		p (точный критерий Фишера)	ОШ [95 % ДИ]	p (точный критерий Фишера)
		«Легкая» степень COVID-19	«Тяжелая» степень COVID-19			
<i>NOS3</i> : -769 T>C	TT	30 (36)	26 (39)	0,6566	1	
	CT	41 (49)	28 (42)		0,790 [0,385–1,617]	0,5871
	CC	13 (15)	13 (19)		1,152 [0,447–2,972]	0,8151
<i>NOS3</i> , rs1799983	GG	43 (51)	28 (42)	0,3233	1	
	GT	36 (43)	31 (46)		1,319 [0,669–2,614]	0,4918
	TT	5 (6)	8 (12)		2,406 [0,713–8,930]	0,2220
<i>SERPINE1</i> , rs1799768	4G4G	19 (23)	19 (28)	0,6349	1	
	4G5G	45 (54)	31 (46)		0,692 [0,312–1,524]	0,4243
	5G5G	20 (24)	17 (25)		0,852 [0,339–2,131]	0,8185
<i>PLAU</i> , rs2227564	CC	49 (58)	42 (63)	0,1957	1	
	CT	34 (40)	21 (31)		0,723 [0,361–1,430]	0,3909
	TT	1 (1)	4 (6)		4,190 [0,554–117,613]	0,1906
<i>PLAUR</i> , rs344781	TT	45 (54)	37 (55)	0,6836	1	
	TC	33 (39)	23 (34)		0,850 [0,423–1,692]	0,7272
	CC	6 (7)	7 (10)		1,409 [0,422–4,846]	0,5676
<i>PLAUR</i> , rs2302524	TT	53 (63)	55 (82)	0,0199	1	
	TC	28 (33)	10 (15)		0,349 [0,147–0,773]	0,0130
	CC	3 (4)	2 (3)		0,660 [0,074–4,495]	0,6790

концентрация uPAR в крови пациента может быть использована для прогнозирования повреждения легких более 25 % по результатам компьютерной томографии, площадь под кривой AUC 0,738, 95 % ДИ 0,651–0,825 (рис. 1).

В ходе проведенного исследования не обнаружено значимой связи между уровнем uPAR в

сыворотке крови и изучаемыми полиморфными вариантами *PLAUR* (rs344781 и rs2302524) или другими протестированными полиморфизмами (рис. 2).

Выводы.

1. Не выявлено существенной связи анализируемых полиморфизмов генов *NOS3*, *SERPINE1*, *PLAU* и однонуклеотидного полиморфного варианта rs344781 гена *PLAUR* с тяжестью поражения легких, обусловленного COVID-19.

2. Установлено, что гетерозиготный генотип T/C полиморфного варианта гена *PLAUR* rs2302524 ассоциирован с легкой степенью повреждения легких у пациентов с COVID-19.

3. У больных с поражением легких 25 % и более наблюдается достоверно высокий уровень растворимой формы рецептора урокиназы uPAR (продукт гена *PLAUR*) в сыворотке крови. Данный показатель демонстрирует высокую прогностическую значимость при предположении тяжелого течения COVID-19.

4. Не обнаружено существенной связи между носительством полиморфного варианта *PLAUR* rs2302524, ассоциированного с легкой степенью повреждения легких при COVID-19, и уровнем uPAR в сыворотке крови.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова «Разработка методов

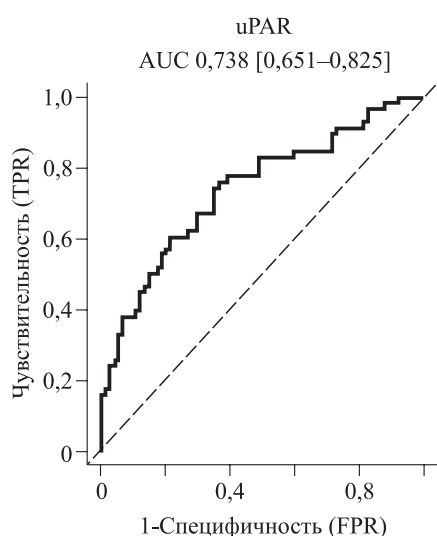


Рис. 1. ROC-кривая сывороточной концентрации uPAR при прогнозировании «тяжелой» степени поражения легких

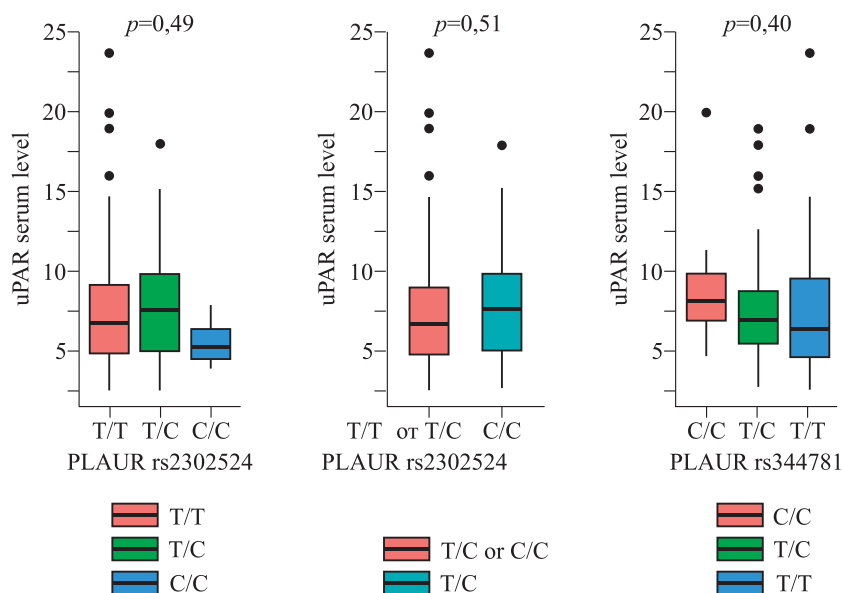


Рис. 2. Ассоциация полиморфизмов гена *PLAUR* с уровнем uPAR в сыворотке крови. Приведены значения *p*, полученные с помощью дисперсионного анализа

диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции на разных этапах развития болезни» № 0908.002, номер ЦИТИС (Центр информационных технологий и систем органов исполнительной власти) 121061800142-0 и при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-04-60029.

Литература

1. Mapping the human genetic architecture of COVID-19. *Nature*, 2021; 600 (7889): 472–477.
2. Zarkasi K.A., Abdul Murad N.A., Ahmad N., Jamal R., Abdullah N. Coronary heart disease in type 2 diabetes mellitus: genetic factors and their mechanisms, gene-gene, and gene-environment interactions in the Asian populations. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2022; 19 (2): 647. doi: 10.3390/ijerph19020647
3. Balta G., Altay C., Gurgey A. *PAI-1* gene 4G/5G genotype: A risk factor for thrombosis in vessels of internal organs. *Am. J. Hematol.*, 2002; 71 (2): 89–93.
4. Guo X., Chen Z., Xia Y., Lin W., Li H. Investigation of the genetic variation in ACE on the structural recognition by the novel coronavirus (SARS-CoV-2). *J. Transl. Med.*, 2020; 18 (2): 321.

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-4-420-421

Биочип для мультиплексного обнаружения биомаркеров изолированных и множественных аутоиммунных эндокринных заболеваний

Е.Н. Савватеева¹, М.Ю. Юкина², Н.Ф. Нуралиева², В.В. Соколова¹,
М.А. Филиппова¹, Е.А. Трошина², Д.А. Грядун¹

¹ Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, г. Москва, Россия

² Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Минздрава России, г. Москва, Россия

Большинство аутоиммунных эндокринных заболеваний являются тяжелыми инвалидизирующими патологиями, манифестирующими на протяжении всей жизни пациента, как правило, комбинацией поражений различных эндокринных желез, что требует комплексной комбинированной терапии. Более того, при данных

нозологиях необходима сложная и в то же время своевременная диагностика, так как многие из них являются потенциально опасными для жизни в отсутствие лечения. Для выявления множественных аутоиммунных заболеваний требуется проведение регулярного дорогостоящего скрининга. В подавляющем большинстве случаев

подобные исследования не проводятся вовсе или ограничиваются небольшим спектром антител.

Цель. Разработка метода мультиплексного иммуноанализа для одновременного выявления аутоантител, характеризующих различные аутоиммунные эндокринопатии, такие как аутоиммунные полигландулярные синдромы 1 и 2 типа (АПС-1 и АПС-2), аутоиммунные заболевания щитовидной железы, сахарный диабет 1 типа, аутоиммунная надпочечниковая недостаточность.

Материал и методы. Разработан гидрогелевый биочип, позволяющий выявлять аутоантитела, ассоциированные с аутоиммунными заболеваниями эндокринного генеза. Биочип включает девять иммобилизованных белков, позволяющих проводить мультиплексное выявление как специфичных для АПС-1 аутоантител к интерферону ω (IFN- ω), IFN- α -2a, интерлейкину 22 (IL-22), так и органоспецифических аутоантител к 21-гидроксилазе (21-ОН), глутаматдекарбоксилазе (GAD-65), цитоплазматическому антигену островковых клеток (ICA), тирозинфосфатазе (IA2), тиреоглобулину (Tg), тиреопероксидазе (ТРО). Процедура анализа включала инкубирование на биочипе образца сыворотки крови, при которой в гидрогелевых элементах происходило образование специфичных бинарных иммунных комплексов иммобилизованных аутоантигенов с аутоантителами, находящимися в образце сыворотки крови, с последующей детекцией комплексов с использованием флуоресцентно-меченных антивидовых антител против иммуноглобулинов человека класса G. Регистрацию флуоресценции элементов биочипа проводили с использованием универсального аппаратно-программного комплекса для анализа биочипов (ИМБ РАН, Россия).

Результаты. Разработанный метод апробирован с использованием 206 образцов сыворотки крови от взрослых пациентов с АПС-1 ($n = 18$), АПС-2 ($n = 39$), изолированными аутоиммунными ($n = 50$) или неаутоиммунными ($n = 71$) эндокринными патологиями, а также от здоровых доноров ($n = 28$). Метод позволил вы-

явить АПС-1 в 18 из 18 случаев (специфичность 99,5 % и чувствительность 100 %). Показано, что для АПС-1 характерно наличие по крайней мере двух специфических аутоантител, в то время как у 89 % пациентов с АПС-1 выявлен характерный триплет аутоантител (IFN- ω + IFN- α -2a + IL22). При этом у пациентов с АПС-2 антицитокиновые антитела обнаружены не были. Совпадение с методом ИФА при детекции органоспецифических аутоантител (21-ОН, GAD-65, ICA, IA2, Tg, ТРО) у пациентов как с изолированными, так и с множественными эндокринопатиями составило от 88,8 до 97,6 %. Установлены различия в частотах выявления аутоантител среди групп здоровых доноров и пациентов с неаутоиммунными, изолированными аутоиммунными и множественными аутоиммунными эндокринопатиями.

Закключение. В дополнение к тестам на аутоантитела к антигенам ткани щитовидной и панкреатической желез, включенным в алгоритм обследования пациентов с аутоиммунными эндокринными заболеваниями и индивидуумов из группы риска, созданный биочип позволяет выявлять аутоантитела к цитокинам, а также к ферменту стероидогенеза 21-ОН. Обнаружение аутоантител к цитокинам значимо при обследовании родственников больных АПС-1, при атипичном течении аутоиммунных полигландулярных синдромов, а также при отсутствии возможности проведения генетического обследования. Кроме того, поскольку в России в настоящее время все еще отсутствует возможность рутинного определения антител к 21-ОН для диагностики аутоиммунной надпочечниковой недостаточности, созданный биочип в данных условиях может быть единственным инструментом подтверждения аутоиммунной природы заболевания. Таким образом, разработанный гидрогелевый биочип является эффективным методом диагностики и прогнозирования развития аутоиммунных эндокринопатий в группах риска.

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Фонда научно-технологического развития Югры № 2022-05-01/2022.

Изучение белков в крови у мужчин с сахарным диабетом 2 типа и без нарушения углеводного обмена и их связь с метаболическими параметрами

О.В. Тимошенко, Ю.И. Рагино, Е.М. Стахнева, В.С. Шрамко

*НИИ терапии и профилактической медицины –
филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр
Институт цитологии и генетики СО РАН», г. Новосибирск, Россия*

В последние годы научный интерес вызывает изучение белка Клото, который связан с патогенезом многих заболеваний и их осложнений. Белок Клото вовлечен в многочисленные сигнальные пути и имеет широкие регуляторные функции. Результаты клинических исследований показывают, что снижение его синтеза сопровождается значительное количество патологических состояний, к которым относится и сахарный диабет [1, 2].

Цель. Изучить содержание белка Клото в крови и его ассоциации с метаболическими параметрами у мужчин с сахарным диабетом 2 типа и без нарушений углеводного обмена.

Материал и методы. В одномоментном сравнительном исследовании участвовали 37 мужчин с сахарным диабетом 2 типа и 141 мужчина без диабета двух возрастных групп: 50–65 лет

и старше 80 лет. Всем пациентам проведено клиничко-инструментальное и лабораторное обследование. Концентрацию белка Клото в сыворотке крови измеряли натошак с помощью иммуноферментного анализа. Работа выполнена в рамках гранта Президента РФ № МК-1641.2022.3

Результаты. Обнаружено, что у мужчин с сахарным диабетом 2 типа уровень белка Клото значительно ниже, чем у лиц без нарушений углеводного обмена, вне зависимости от статуса курения, употребления алкоголя, наличия ишемической болезни сердца, уровней общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов высокой плотности, триглицеридов, холестерина липопротеинов очень низкой плотности и глюкозы (таблица). У лиц основной группы концентра-

Содержание белка Клото (нг/мл) в крови у мужчин с сахарным диабетом и без него при метаболических факторах риска

Показатель метаболических факторов риска		Группа с сахарным диабетом, n = 37	p_1	Группа без сахарного диабета, n = 141	p_2	p_3
1		2	3	4	5	6
Курение	да	136 [84; 369]	0,068	526 [169; 844]	0,750	0,014
	нет	379 [132; 525]		515 [320; 1050]		0,003
Употребление алкоголя	да	150 [133; 462]	0,224	535 [276; 1064]	0,960	0,027
	нет	389 [122; 529]		515 [322; 978]		0,003
Регулярная физическая активность	нет	343 [111; 500]	0,354	428 [244; 626]	0,0001	0,025
	да	378 [375; 1072]		978 [587; 1502]		0,180
Индекс массы тела, кг/м ²	≥ 30	350 [113; 432]	0,451	401 [122; 716]	0,021	0,245
	< 30	379 [117; 558]		540 [354; 1077]		0,003
Окружность талии, см	> 94	403 [115; 570]	0,104	551 [260; 1095]	0,736	0,099
	≤ 94	239 [109; 442]		501 [320; 983]		0,001
Окружность талии / окружность бедер	> 0,94	350 [111; 466]	0,092	526 [313; 973]	0,704	0,0001
	≤ 0,94	739 [350; 1241]		523 [347; 1191]		0,744
Ишемическая болезнь сердца	да	379 [150; 516]	0,284	471 [312; 844]	0,110	0,049
	нет	241 [107; 464]		676 [323; 1180]		0,004
Артериальная гипертензия	да	377 [114; 528]	0,374	522 [318; 973]	0,971	0,002
	нет	138 [117; 389]		515 [286; 1197]		0,114

Окончание таблицы

1		2	3	4	5	6
Содержание общего холестерина, ммоль/л	≥ 5,0	362 [128; 537]	0,352	537 [380; 967]	0,898	0,003
	< 5,0	360 [103; 441]		514 [312; 1076]		0,008
Содержание холестерина липопротеинов низкой плотности, ммоль/л	> 3,0	379 [110; 441]	0,811	465 [303; 1062]	0,428	0,022
	≤ 3,0	350 [125; 544]		565 [393; 1052]		0,005
Содержание холестерина липопротеинов высокой плотности, ммоль/л	< 1,0	325 [112; 448]	0,778	533 [250; 1227]	0,899	0,022
	≥ 1,0	379 [116; 500]		526 [333; 975]		0,004
Содержание холестерина липопротеинов невысокой плотности, ммоль/л	> 3,8	247 [101; 441]	0,126	587 [322; 1163]	0,320	0,0001
	≤ 3,8	376 [131; 553]		515 [315; 887]		0,064
Триглицериды, ммоль/л	≥ 1,7	360 [115; 475]	0,962	715 [316; 1243]	0,070	0,002
	< 1,7	362 [113; 488]		501 [313; 844]		0,016
Холестерин липопротеинов очень низкой плотности, ммоль/л	≥ 0,77	359 [115; 475]	0,962	716 [315; 1243]	0,071	0,002
	< 0,77	362 [114; 487]		501 [318; 828]		0,016
Коэффициент атерогенности	> 3,5	359 [108; 442]	0,374	676 [358;1300]	0,044	0,0001
	≤ 3,5	375 [125; 601]		501 [290; 775]		0,173
Глюкоза, ммоль/л	≥ 6,1	379 [117; 525]	0,192	515 [313; 1019]	0,849	0,006
	< 6,1	152 [110; 376]		528 [321; 974]		0,005
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 см ²	≥ 60	413 [147; 535]	0,014	609 [359; 1112]	0,068	0,091
	< 60	104 [93; 118]		446 [239; 758]		0,002

Примечание. Результаты представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me [Q1; Q3]); p_1 – значимость различий в зависимости от значения показателя соответствующего фактора риска у мужчин с сахарным диабетом; p_2 – значимость различий в зависимости от значения показателя соответствующего фактора риска у мужчин без сахарного диабета; p_3 – значимость различий между мужчинами с сахарным диабетом и без сахарного диабета в рамках представленного значения фактора риска.

ция изучаемого белка меньше при отсутствии регулярных физических нагрузок, при наличии гипертонии, при уровне холестерина, не связанного с липопротеинами высокой плотности, более 3,8 ммоль/л, при коэффициенте атерогенности > 3,5 и при скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 см² по сравнению с мужчинами без диабета (см. таблицу). При корреляционном анализе в группе с диабетом выявлена отрицательная зависимость между содержанием белка Клото и соотношением окружности талии к окружности бедер ($r = -0,329$; $p = 0,047$). Обнаружено, что в группе сравнения уровень белка Клото положительно коррелирует с наличием регулярной физической нагрузки ($r = 0,429$; $p < 0,0001$), содержанием триглицеридов ($r = 0,209$; $p = 0,014$), холестерина липопротеинов очень низкой плотности ($r = 0,211$; $p = 0,013$) и скоростью клубочковой фильтрации ($r = 0,228$; $p = 0,009$) и отрицательно – с индексом массы тела ($r = -0,200$; $p = 0,018$), соотношением окружности талии к окружности бедер ($r = -0,182$; $p = 0,027$). При многофакторном линейном регрессионном анализе

выявлены обратные ассоциации белка Клото с гипергликемией и наличием ожирения вне зависимости от других изучаемых нами метаболических факторов.

Выводы. Более низкий уровень белка Клото характерен для пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Отрицательная корреляция белка Клото с соотношением окружности талии к окружности бедер, с индексом массы тела 30 кг/м² и более могут свидетельствовать о его вовлеченности в патофизиологию ожирения.

Литература

1. Hua S., Liu Q., Li J., Fan M., Yan K., Ye D. Beta-klotho in type 2 diabetes mellitus: From pathophysiology to therapeutic strategies. *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, 2021; 22 (4): 1091–1109. doi: 10.1007/s11154-021-09661-1
2. Donate-Correa J., Martín-Núñez E., Delgado N.P., de Fuentes M.M., Arduan A.O., Mora-Fernández C., Navarro González J.F. Implications of Fibroblast growth factor/Klotho system in glucose metabolism and diabetes. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2016; 28: 71–77. doi: 10.1016/j.cytogfr.2015.12.003

Индекс НОМА-IR и уровень инсулиноподобного фактора РОСТА-1 как предикторы фолликулярной аденомы щитовидной железы у лиц с висцеральным ожирением

А.С. Халимова¹, Л.В. Квиткова²

¹ ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», г. Кемерово, Россия

² ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии, профессиональных болезней и эндокринологии, г. Кемерово, Россия

Цель. Оценить распространенность инсулинрезистентности и повышенного уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) среди лиц с фолликулярными аденомами (ФА) щитовидной железы (ЩЖ) и без патологии ЩЖ.

Материал и методы. В исследование включены 107 женщин, средний возраст 53 (42; 60) года (медиана (нижний квартиль; верхний квартиль)), с диагнозом ФА ЩЖ. В группу контроля вошли 46 женщин, средний возраст 53 (42; 57) года, без тяжелой соматической и тиреодной патологии. Оценивались антропометрические показатели (рост, масса тела, индекс Кетле, окружность талии (ОТ)), соотношение окружностей талии и бедер (индекс ОТ/ОБ), содержание в плазме крови натощак тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (св.Т4), глюкозы, инсулина, ИФР-1 (иммуноферментный анализ), количественный контрольный индекс чувствительности к инсулину: индекс НОМА-IR, рассчитываемый по формуле: $\text{НОМА-IR} = [\text{Инсулин натощак (мкМЕд/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)}] / 22,5$, УЗИ ЩЖ. Референсные значения: индекс массы тела (ИМТ) 18,5–25 кг/м², ОТ < 80 см, ОТ/ОБ < 0,85, содержание ТТГ 0,4–4,0 мкЕд/мл, св.Т4 9–22 пмоль/л, ИФР-1 в возрасте 20–29 лет – 116–329 нг/мл, 30–49 лет – 109–252 нг/мл, 50–60 лет – 87–225 нг/мл, глюкозы 3,5–6,1 ммоль/л, инсулина 0,7–9,0 мкМЕд/мл, индекс НОМА-IR < 2,77, объем ЩЖ 9–18 см³.

Результаты. Пациенты сравниваемых групп имели клинически и лабораторно подтвержденный эутиреоз. Группы были сопоставимы по ИМТ: большинство пациентов имели избыточную массу тела и ожирение: в группе с ФА ЩЖ – 30,8 и 38,4 %, в группе контроля – 30,4 % ($p = 0,97$) и 41,3 % ($p = 0,38$) соответственно. По показателям ИМТ группы не имели различий: средний ИМТ в группе с ФА ЩЖ составил 28 (23,6; 42) кг/м², в группе контроля – 28,45 (24,7; 32,9) кг/м², $p = 0,22$. Однако характер распределения жировой ткани в группах различался: у больных ФА ЩЖ преобладал висцеральный тип ожирения с высо-

кими показателями ОТ и индекса ОТ/ОБ: более трети (73,8 %) и более половины (61,6 %) случаев соответственно; в группе контроля превышение референсных значений данных показателей встречалось значительно реже: 15,2 % ($p = 0,001$) и 10,9 % ($p = 0,001$) соответственно. При наличии ФА ЩЖ увеличение ОТ и индекса ОТ/ОБ встречалось у лиц как с нормальной (33,3 и 24,2 % соответственно), так и с избыточной массой тела (81,8 и 60,6 %) и ожирением (100 % и 92,6 % соответственно). В группе сравнения при нормальной массе тела данные показатели не были изменены, а при увеличении ИМТ встречалось их повышение, но значительно реже, чем у лиц с ФА ЩЖ: при избыточной массе тела у 7,1 % ($p = 0,006$) и 7,1 % ($p = 0,02$), при ожирении – у 31,5 % ($p = 0,02$) и 21 % ($p = 0,008$) человек соответственно. Примечательно, что средние значения ОТ и индекса ОТ/ОБ у пациентов с ФА ЩЖ были больше, чем в группе контроля: ОТ – соответственно 92 (80; 102) и 77 (74; 80) ($p = 0,000$) см, ОТ/ОБ – 0,862 (0,796; 0,9) и 0,762 (0,731; 0,809) ($p = 0,000$). Пациенты сравниваемых групп имели нормальный уровень глюкозы в крови, однако у лиц с ФА он был достоверно больше, чем в группе контроля, – соответственно 5,0 (4,5; 5,4) и 4,8 (4,3; 5,1) ммоль/л ($p = 0,025$). Среди пациентов с ФА ЩЖ преобладала гиперинсулинемия (содержание инсулина 13,8 (8,25; 17,6)), в группе контроля уровень инсулина был в норме – 7,9 (6,5; 8,7) мкМЕд/мл ($p = 0,000$). При этом у больных ФА ЩЖ гиперинсулинемия регистрировалась не только при избыточной массе тела (48,5 % случаев) и ожирении (70,7 %), но и при нормальной массе тела (27,3 %), тогда как в группе контроля – только при ожирении (5,3 %). На преобладание инсулинрезистентности среди пациентов с ФА ЩЖ также указывал высокий индекс НОМА-IR (3,05 (1,72; 3,97)), в группе контроля он был в норме (1,54 (1,26; 1,86)) ($p = 0,000$). При увеличении ИМТ у лиц с ФА ЩЖ высокие значения индекса НОМА-IR встречались чаще: при нормальной массе тела – у 30,3 %, при избыточной – у

51,5 % ($p = 0,725$), при ожирении — у 75,6 % ($p = 0,0001$). Сравниваемые группы отличались и по уровню ИФР-1: у лиц с ФА ШЖ средний он был больше, чем в группе контроля (251,2 (216,6; 311,4) и 187,8 (167,8; 206,5) нг/мл соответственно, $p = 0,000$). Увеличение содержания ИФР-1 отмечено более чем у половины пациентов с ФА ШЖ (53,3 %), в группе контроля — лишь у 10,9 % человек, $p = 0,000$. У больных ФА ШЖ повышение ИФР-1 наблюдали чаще при избыточной массе тела (45,5 % случаев, $p = 0,618$) и ожирении (46,3 %, $p = 0,548$), чем среди лиц с нормальной массой тела (39,3 %). В группе контроля высокие уровни ИФР-1 встречались редко и только у лиц с ожирением.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о значительной распространенности висцерального типа ожирения среди пациентов с

ФА ШЖ: более 2/3 пациентов имели высокое значение ОТ, более половины — высокий индекс ОТ/ОБ. При этом у 50,5 % пациентов с ФА ШЖ наблюдалась гиперинсулинемия, частота которой нарастала по мере увеличения ИМТ. У 54,2 % пациентов с ФА ШЖ был увеличен индекс НОМА-IR: при нормальной массе тела — 30,3 %, избыточной — 51,5 %, ожирении — 75,6 %; у 53,3 % — уровень ИФР-1, при этом содержание ИФР-1 в данной группе было больше, чем в группе сравнения. Значительная распространенность повышенного значения индекса НОМА-IR и концентрации ИФР-1 позволяет считать их предикторами ФА ШЖ и рекомендовать исследование данных показателей у лиц с висцеральным ожирением для ранней диагностики и первичной профилактики ФА ШЖ.

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-4-425-426

Изучение биомолекул метаболических нарушений у мужчин с коронарным атеросклерозом и избыточной массой тела

В.С. Шрамко, Е.В. Стрюкова, Ю.И. Рагино, Я.В. Полонская,
Е.М. Стахнева, Е.В. Каштанова

*НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН»,
г. Новосибирск, Россия*

Всемирная организация здравоохранения определяет избыточный вес и ожирение как ненормальное или чрезмерное накопление жира, представляющее риск для здоровья [1]. В России с 2012 по 2018 г. частота избыточного веса увеличилась на 7,8 %, составив 40,3 % [2]. Как известно, каждое увеличение индекса массы тела человека на один пункт выше нормы вызывает увеличение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний на 10 % [3]. Вместе с тем установлено, что жировая ткань синтезирует и секретирует большое количество хемокинов, цитокинов и пептидов [4]. При этом возникает дисбаланс адипокинов, который приводит к развитию системного воспаления, риску тромбообразования, эндотелиальной дисфункции, таким образом способствуя формированию и прогрессированию нестабильной атеросклеротической бляшки [5]. Поэтому изучение биомолекул метаболических нарушений и их эффектов является важным направлением в современной медицине.

Цель. Изучить содержание биомолекул метаболических нарушений в крови у мужчин с коронарным атеросклерозом и избыточной массой тела.

Материал и методы. В исследование включены 36 мужчин, средний возраст $62,33 \pm 6,91$ года, с коронарным атеросклерозом и избыточной массой тела, перенесших эндартерэктомию из коронарных артерий в ходе операции коронарного шунтирования. Согласно гистологическому анализу бляшек пациенты разделены на две группы: 18 мужчин со стабильными атеросклеротическими бляшками, 18 мужчин с нестабильными бляшками в коронарных артериях. Методом мультиплексного анализа с использованием панели Human Metabolic Hormone V3 определяли содержание следующих биомолекул метаболических нарушений в крови: С-пептид, глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид, глюкагоноподобный пептид-1, глюкагон, интерлейкин-6 (ИЛ-6), инсулин, лептин, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1), фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α).

Результаты. У мужчин с избыточной массой тела и нестабильными бляшками уровень глюкагоноподобного пептида-1 был в 2 раза выше, чем у пациентов с избыточной массой тела и стабильными бляшками, а содержание глюкагона и инсулина — соответственно в 4,1 и 1,9 раза меньше. Относительный риск (шанс) наличия

нестабильной бляшки в коронарных артериях увеличивается в 4 раза с повышением концентрации глюкогоноподобного пептида-1 в крови у больных с избыточной массой тела.

Заключение. Таким образом, глюкогоноподобный пептид-1 может быть потенциальным биомаркером наличия нестабильной бляшки в коронарных артериях у мужчин с избыточной массой тела.

Финансирование. Работа проведена в рамках гранта Президента РФ № МК-1641.2022.3

Литература

1. World Health Organization Obesity and overweight. Fact sheet no 311 January 2015 [cited 2016 20 April 2016; Available from]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>

2. Мартинчик А.Н., Лайкам К.Э., Козырева Н.А., Кешабянц Э.Э., Михайлов Н.А., Батулин А.К., Смирнова Е.А. Распространение ожирения в различных социально-демографических группах населения России. *Вопросы питания*, 2021; 90 (3): 67–76. doi: 10.33029/0042-8833-2021-90-3-67-76
3. Hu F. Obesity epidemiology. Oxford University Press, 2008. 384 p.
4. Shuster A., Patlas M., Pinthus J.H., Mourtzakis M. The clinical importance of visceral adiposity: a critical review of methods for visceral adipose tissue analysis. *Br. J. Radiol.*, 2012; 85 (1009): 1–10. doi: 10.1259/bjr/38447238
5. Ambeba E.J., Styn M.A., Kuller L.H., Brooks M.M., Evans R.W., Burke L.E. Longitudinal effects of weight loss and regain on cytokine concentration of obese adults. *Metabolism*, 2013; 62: 1218–1222. doi: 10.1016/J.METABOL.2013.04.004

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-4-426-429

Анализ распространенности и заболеваемости надпочечниковой недостаточностью в мире

М.Ю. Юкина, Н.Ф. Нуралиева, Е.А. Трошина

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва, Россия

Надпочечниковая недостаточность (НН) — это тяжелое жизнеугрожающее заболевание, обусловленное дефицитом глюкокортикоидов и (при первичной НН (1НН)) минералокортикоидов. В настоящее время в РФ отсутствует национальный регистр пациентов с данной патологией, информация по пациентам разрозненная, ее объем значительно отличается в зависимости от уровня медучреждения. Наличие регистров пациентов, особенно по редким заболеваниям, крайне актуален для определения текущих потребностей данной когорты больных в медицинской помо-

щи и лекарственном обеспечении. Кроме того, сбор информации о больных (возраст манифестации, наследственность, сопутствующая патология и т.д.) необходим для проведения полноценных научных исследований. В этой связи в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» запланировано создание регистра пациентов с НН. Однако в настоящее время для оценки текущей ситуации в мире относительно распространенности и заболеваемости НН, которые можно экстраполировать на население РФ, актуально проведение метаанализа существующих данных.

Таблица 1

Метаанализ распространенности и заболеваемости НН (1НН, 2НН) в мире

№	НН	Распространенность (на 1 млн населения)	Заболеваемость (на 1 млн населения в год)	Ссылка	Страна
1	1НН	110	5,6–5,8	1	Великобритания
2	1НН	93	—	2	»
3	1НН	117	—	3	Италия
4	1НН	140	6,2	4	Норвегия
5	1НН	144	4,4	5	»
6	1НН	—	5–6	6	Швеция
7	1НН	87	—	7	Германия
1НН в среднем		115	5,5	—	Мир
8	2НН	290–455	42,1	8	Испания
9	2НН	140	—	9	Великобритания
2НН в среднем		256	42,1	—	Мир
НН в среднем		371	47,6	—	»

Таблица 2

**Метаанализ распространенности и заболеваемости (среди новорожденных)
классических форм ВДКН в мире**

№	Распространенность (на 1 млн новорожденных)	Ссылка	Страна
1	67	10	Австралия
2	56–65	11	»
3	67	12	Бразилия
4	50	13	»
5	74	14	»
6	—	15	Китай
7	96	16	Германия
8	53	17	Корея
9	81	18	Швеция
10	—	19	Бразилия
11	64–69	20	Хорватия
12	63	21	Куба
13	84	22	Чехия
14	64	23	Франция
15	80	24	Германия
16	48	25	Япония
17	50	26	»
18	37	27	Новая Зеландия
19	52	28	Швеция
20	56	29	Великобритания
21	111	30	ОАЭ
22	63	31	Уругвай
23	388	32	Индия
24	147	33	»
25	93	34	Швейцария
26	86	35	Швеция
27	39–64	36	Италия
28	86	37	Франция
29	68	38	Нидерланды
30	81–89	39	»
В среднем	83	—	Мир

Цель. Оценить распространенность и заболеваемость НН в мире, согласно литературным данным.

Материал и методы. Выполнен анализ 39 источников литературы, оценивающих распространенность и заболеваемость НН, включая 1НН, вторичную НН (2НН) и классические формы (сольтеряющая и вирильная) врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) [1–39].

Результаты представлены в табл. 1 и 2.

Заключение. В мире средняя распространенность 1НН составляет 115 на 1 млн населения, 2НН — 256 на 1 млн населения, классических форм ВДКН — 83 на 1 млн живорожденных. Экстраполируя эти данные на РФ (в 2020 г. численность населения составила 146,171 млн,

число родившихся — 1,437 млн), можно заключить, что распространенность 1НН составляет 16 810 пациентов, 2НН — 37419 человек, число рожденных с ВДКН в 2020 г. — 119.

Литература

1. Kong M.F., Jeffcoate W. Eighty-six cases of Addison's disease. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 1994; 41 (6): 757–761. doi: 10.1111/j.1365-2265.1994.tb02790.x
2. Willis A.C., Vince F.P. The prevalence of Addison's disease in Coventry, UK. *Postgrad. Med. J.*, 1997; 73 (859): 286–288. doi: 10.1136/pgmj.73.859.286
3. Laureti S., Vecchi L., Santeusano F., Falorni A. Is the prevalence of Addison's disease underestimated? *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999; 84 (5): 1762. doi: 10.1210/jcem.84.5.5677-7

4. Løvås K., Husebye E.S. High prevalence and increasing incidence of Addison's disease in western Norway. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 2002; 56 (6): 787–791. doi: 10.1046/j.1365-2265.2002.t01-1-01552.x
5. Erichsen M.M., Lovas K., Skinningsrud B., Wolff A.B., Undlien D.E., Svartberg J., Fougner K.J., Berg T.J., Bollerslev J., Mella B., Carlson J.A., Erlich H., Husebye E.S. Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009; 94 (12): 4882–4890. doi: 10.1210/jc.2009-1368
6. Björnsdóttir S., Sundström A., Ludvigsson J.F., Blomqvist P., Kampe O., Bensing S. Drug prescription patterns in patients with Addison's disease: a Swedish population-based cohort study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2013; 98 (5): 2009–2018. doi: 10.1210/jc.2012-3561
7. Meyer G., Neumann K., Badenhop K., Linder R. Increasing prevalence of Addison's disease in German females: health insurance data 2008–2012. *Eur. J. Endocrinol.*, 2014; 170 (3): 367–373. doi: 10.1530/EJE-13-0756
8. Regal M., Paramo C., Sierra S.M., Garcia-Mayor R.V. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 2001; 55 (6): 735–740. doi: 10.1046/j.1365-2265.2001.01406.x
9. Tomlinson J.W., Holden N., Hills R.K., Wheatley K., Clayton R.N., Bates A.S., Sheppard M.C., Stewart P.M. Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. *Lancet*, 2001; 357 (9254): 425–431. doi: 10.1016/s0140-6736(00)04006-x
10. Shetty V.B., Bower C., Jones T.W., Lewis B.D., Davis E.A. Ethnic and gender differences in rates of congenital adrenal hyperplasia in Western Australia over a 21 year period. *J. Paediatr. Child. Health*, 2012; 48 (11): 1029–1032. doi: 10.1111/j.1440-1754.2012.02584.x
11. Gleeson H.K., Wiley V., Wilcken B., Elliott E., Cowell C., Thonsett M., Byrne G., Ambler G. Two-year pilot study of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in New South Wales compared with nationwide case surveillance in Australia. *J. Paediatr. Child. Health*, 2008; 44 (10): 554–559. doi: 10.1111/j.1440-1754.2008.01383.x
12. Nascimento M.L., Cristiano A.N.B., Campos T. de, Ohira M., Cechinel E., Simoni G., van de Sande Lee J., Linhares R.M.M., da Silva P.C.A. Avaliação de dez anos de um programa de triagem neonatal para hiperplasia adrenal congênita. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 2014; 58 (7): 765–771. doi: 10.1590/0004-2730000003310
13. Pezzuti I.L., Barra C.B., Mantovani R.M., Januario J.N., Silva I.N. A three-year follow-up of congenital adrenal hyperplasia newborn screening. *J. Pediatr. (Rio J.)*, 2014; 90 (3): 300–307. doi: 10.1016/j.jped.2013.09.007
14. Kopacek C., de Castro S.M., Prado M.J., da Silva C.M., Beltrao L.A., Spritzer P.M. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Southern Brazil: a population based study with 108,409 infants. *BMC Pediatr.*, 2017; 17 (1): 22. doi: 10.1186/s12887-016-0772-x
15. Zhong K., Wang W., He F., Wang Z. The status of neonatal screening in China, 2013. *J. Med. Screen*, 2016; 23 (2): 59–61. doi: 10.1177/0969141315597715
16. Schweizer R., Blumenstock G., Mangelsdorf K., Eehalt S., Rossner L., Dorn T., Binder G., Ranke M.B. Prevalence and incidence of endocrine disorders in children: results of a survey in Baden-Wuerttemberg and Bavaria (EndoPrIn BB) 2000–2001. *Klin. Padiatr.*, 2010; 222 (2): 67–72. doi: 10.1055/s-0029-1241868
17. Kim J.H., Choi S., Lee Y.A., Lee J., Kim S.G. Epidemiology and long-term adverse outcomes in Korean patients with congenital adrenal hyperplasia: a nationwide study. *Endocrinol. Metab. (Seoul)*, 2022; 37 (1): 138–147. doi: 10.3803/EnM.2021.1328
18. Zetterström R.H., Karlsson L., Falhammar H., Lajic S., Nordenström A. Update on the Swedish Newborn Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *Int. J. Neonatal Screening*, 2020; 6 (3): 71. doi: 10.3390/ijns6030071
19. Silveira E.L., Santos E.P., Bachega T.A.S., Nader I.L., Gross J.L., Elencave R.H. The actual incidence of congenital adrenal hyperplasia in Brazil may not be as high as inferred – an estimate based on a public neonatal screening program in the state of Goiás. *J. Pediatr. Endocrinol. and Metab.*, 2008; 21 (5). doi: 10.1515/jpem.2008.21.5.455
20. Dumic K., Krnic N., Skrabic V., Stipancic G., Cvijovic K., Kusec V., Stingl K. Classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in Croatia between 1995 and 2006. *Hormone Research in Paediatrics*, 2009; 72 (5): 310–314. doi: 10.1159/000245933
21. González E.C., Carvajal F., Frómata A., Arteaga A.L., Castells E.M., Espinosa T., Coto R., Pérez P.L., Tejada Y., Del Río L., Segura M.T., Almenares P., Robaina R., Fernández J.L. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Cuba: Six years of experience. *Clin. Chim. Acta*, 2013; 421: 73–78. doi: 10.1016/j.cca.2013.02.020
22. Otava F., Novotná D., Kracmar P., Vinohradská H., Stahlova-Hrabincova E., Vrzalova Z., Neumann D., Malikova J., Lebl J., Matern D. Lessons learned from 5 years of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in the Czech Republic: 17-hydroxyprogesterone, genotypes, and screening performance. *Eur. J. Pediatr.*, 2012; 171 (6): 935–940. doi: 10.1007/s00431-011-1656-6
23. Coulm B. Efficiency of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in children born in Mainland France between 1996 and 2003. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, 2012; 166 (2): 113. doi: 10.1001/archpediatrics.2011.774
24. Odenwald B., Dörr H.G., Bonfig W., Schmidt H., Fingerhut R., Wildner M., Nennstiel-Ratzel U. Classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase-deficiency: 13 years of neonatal screening and follow-up in Bavaria. *Klinische Pädiatrie*, 2015; 227 (05): 278–283. doi: 10.1055/s-0035-1554639
25. Morikawa S., Nakamura A., Fujikura K., Fukushima M., Hotsubo T., Miyata J., Ishizu K., Tajima T. Results from 28 years of newborn screening for congenital

- adrenal hyperplasia in Sapporo. *Clin. Pediatr. Endocrinol.*, 2014; 23 (2): 35–43. doi: 10.1297/cpe.23.35
26. Tsuji A., Konishi K., Hasegawa S., Anazawa A., Onishi T., Ono M., Morio T., Kitagawa T., Kashimada K. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Tokyo, Japan from 1989 to 2013: a retrospective population-based study. *BMC Pediatr.*, 2015; 15: 209–209. doi: 10.1186/s12887-015-0529-y
27. Heather N.L., Seneviratne S.N., Webster D., Deraiik J.G.B., Jefferies C., Carll J., Jiang Y., Cutfield W.S., Hofman P.L. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in New Zealand, 1994–2013. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2015; 100 (3): 1002–1008. doi: 10.1210/jc.2014-3168
28. Gidlöf S., Wedell A., Guthenberg C., von Döbeln U., Nordenström A. Nationwide neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Sweden. *JAMA Pediatr.*, 2014; 168 (6): 567. doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.5321
29. Khalid J.M., Oerton J.M., Dezateux C., Hindmarsh P.C., Kelnar C.J., Knowles R.L. Incidence and clinical features of congenital adrenal hyperplasia in Great Britain. *Archives of Disease in Childhood*, 2012; 97 (2): 101–106. doi: 10.1136/archdischild-2011-300234
30. Al Hosani H., Salah M., Osman H.M., Farag H.M., El Assiouty L., Saade D., Hertecant J. Expanding the comprehensive national neonatal screening programme in the United Arab Emirates from 1995 to 2011. *Eastern Mediterranean Health Journal*, 2014; 20 (1): 17–23. doi: 10.26719/2014.20.1.17
31. Larrandaburu M., Matte U., Noble A., Olivera Z., Sanseverino M.T.V., Nacul L., Schuler-Faccini L. Ethics, genetics and public policies in Uruguay: newborn and infant screening as a paradigm. *J. Commun. Genet.*, 2015; 6 (3): 241–249. doi: 10.1007/s12687-015-0236-2
32. Devi A.R.R., Naushad S.M. Newborn screening in India. *Ind. J. Pediatr.*, 2004; 71 (2): 157–160. doi: 10.1007/bf02723099
33. Kaur G., Srivastav J., Jain S., Chawla D., Chavan B.S., Atwal R., Randhawa G., Kaur A., Prasad R. Preliminary Report on Neonatal Screening for Congenital Hypothyroidism, Congenital Adrenal Hyperplasia and Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency: A Chandigarh Experience. *Ind. J. Pediatr.*, 2010; 77 (9): 969–973. doi: 10.1007/s12098-010-0150-x
34. Steigert M., Schoenle E.J., Biason-Lauber A., Torresani T. High reliability of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Switzerland. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002; 87 (9): 4106–4110. doi: 10.1210/jc.2002-012093
35. Larsson A., Thilén A., Hagenfeldt L., von Döbeln U., Guthenberg C. Screening of half a million Swedish newborn infants for congenital adrenal hyperplasia. *Screening*, 1992; 1 (3): 159–166. doi: 10.1016/0925-6164(92)90011-s
36. Balsamo A., Cacciari E., Piazzi S., Cassio A., Bozza D., Pirazzoli P., Zappulla F. Congenital adrenal hyperplasia: neonatal mass screening compared with clinical diagnosis only in the Emilia-Romagna region of Italy, 1980–1995. *Pediatrics*, 1996; 98 (3 Pt 1): 362–367.
37. Cartigny-Maciejewski M., Guilley N., Vanderbecken S., Gondé S., Stuckens C., Ponté C., Weill J., Farriaux J.P. Neonatal screening of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: Lille experience 1980–1996. *Archives de Pédiatrie*, 1999; 6 (2): 151–158. doi: 10.1016/s0929-693x(99)80202-4
38. Lanting C.I., Verkerk P.H. Evaluatie van de screening op AGS/CHT/PKU bij kinderen geboren in 2002. Leiden: TNO Prevention and Health.
39. Stikkelbroeck M.M.L., van der Kamp H.J., Projectgroep AGS-screening. Neonatale screening op het adrenogenitaal syndroom (AGS), 1998–2001. RIVP rapport 199003063/2002. https://www.rivm.nl/publicaties/neonatale-screening-op-adrenogenitaal-syndroom-ags-1998-2001#abstract_en

ЮБИЛЕИ / ANNIVERSARIES

Академик Воевода Михаил Иванович

К 65-летию со дня рождения



Михаил Иванович Воевода родился 14 ноября 1957 г. в Новосибирске.

Окончил лечебный факультет Новосибирского государственного медицинского института в 1982 г. по специальности «Лечебное дело». Последующая его трудовая деятельность до 2019 г. была связана с Институтом терапии СО РАМН, ныне Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН. С 1982 по 1984 г. обучался в клинической ординатуре по специальности «Внутренние болезни». По окончании ординатуры был зачислен в штат института и последовательно прошел все служебные ступени от старшего лаборанта до заместителя директора по научной работе и директора института.

В 1990 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Популяционно-генетическое изучение уровней липидов крови и артериального давления у коренных жителей Чукотки» по специальности «кардиология»; в 2002 г. — докторскую диссертацию на тему «Полиморфизм и связь с факторами риска некоторых генов предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям в этнических группах Сибири.

Молекулярно-эпидемиологические и эволюционно-генетические аспекты» по специальностям «кардиология» и «генетика». В 2004 г. присвоено ученое звание профессора по специальности «генетика».

В 2005 г. избран членом-корреспондентом РАМН, а в 2016 г. — академиком РАН — Отделение медицинских наук РАН.

В 2019 г. утвержден в должности директора Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины.

С 2003 г. по совместительству — заведующий сектором молекулярной эпидемиологии и эволюции человека, с 2012 г. — заведующий лабораторией молекулярной генетики человека Института цитологии и генетики СО РАН; профессор кафедры клинической биохимии Института медицины и психологии В. Зельмана Новосибирского государственного университета.

М.И. Воевода — специалист в области генетики терапевтических заболеваний, автор и соавтор более 1100 научных публикации и научных статей, в том числе зарубежных и международных, 26 монографий, 22 авторских свидетельств и патентов на изобретения, описывающих новые способы диагностики.

Основные направления научных исследований М.И. Воеводы до конца 90-х годов были связаны с проблемами клиники и эпидемиологии терапевтических заболеваний в различных этнических группах Сибири. Он многократно выезжал в экспедиции и активно участвовал в обследовании населения Чукотки, Бурятии, Горного Алтая, Сахалина, Камчатки. Являлся ответственным исполнителем крупной кооперативной программы стран СЭВ по изучению нарушений липидного обмена у жителей г. Новосибирска. В рамках этого направления М.И. Воевода успешно овладел методами современного математического анализа данных клинических исследований и активно способствовал информатизации научных исследований. Все это время он сочетал научные исследования с работой в качестве практического врача.

В конце 90-х годов М.И. Воевода активно занялся исследованием фундаментальных проблем соматической патологии, изучением роли наследственных факторов при внутренних забо-

леваниях, освоением новых методов молекулярно-генетических исследований. В короткое время он стал квалифицированным специалистом в этой области, сумел наладить сотрудничество с рядом зарубежных лабораторий, неоднократно выезжал в США, Францию, Германию, Канаду и другие страны, в результате чего развиваемая им тематика органически интегрировалась во многие клинические и эпидемиологические исследования НИИ терапии и профилактической медицины. Одним из главных направлений в научной работе Института являлась эпидемиология хронических неинфекционных заболеваний (в основном терапевтического профиля), а также их факторов риска в различных регионах Сибири, при этом использовались строгие стандартизованные подходы в рамках всесоюзных и крупномасштабных международных программ (СИНДИ, MONICA, ИНТАС, ИНКО-КОПЕР-НИКУС, Фонд Wellcome Trust и др.). Коллективом Института под руководством М.И. Воеводы была изучена распространенность в Сибири ожирения и сахарного диабета. Выполнен ряд исследований по оценке распространенности в Сибири злокачественных новообразований, железодефицитных состояний, анемий, желудочно-кишечной патологии (синдром диспепсии). Велись многолетние популяционные исследования среди подростков, которые выявили существенное влияние социально-экономических реформ на многие показатели здоровья подрастающего поколения сибиряков; изучена распространенность в Сибири долгожительства как среди коренного сибирского этноса, так и среди пришлого населения.

Все это позволило установить творческие контакты с многими медицинскими учебными заведениями Сибири (Новосибирский, Кемеровский, Красноярский, Алтайский, Хабаровский медицинские институты и академии, Сибирский государственный университет, Новокузнецкий ГИДУВ), с научно-исследовательскими институтами (НИИ медицинских проблем Севера, НИИ общей патологии и экологии человека, Институт молекулярной патологии и экологической биохимии, НИИ биохимии, НИИ клинической иммунологии, ИЦиГ СО РАН, Институт археологии и этнографии СО РАН, Институт биоорганической химии СО РАН), ГНЦ ВБ «ВЕКТОР», которые развиваются в настоящее время под руководством М.И. Воеводы в рамках деятельности Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины.

М.И. Воевода является основателем научной школы: № НШ – 01152 «Молекулярная эпидемиология заболеваний человека», под его руко-

водством защищены 12 докторских и 20 кандидатских диссертаций.

Последователи и ученики М.И. Воеводы ведут исследования в области изучения роли наследственных факторов при различных заболеваниях человека, разработки новых методов молекулярно-генетических исследований.

В настоящее время основные направления научной деятельности включают: изучение молекулярно-генетических основ мультифакториальных и наследственных заболеваний, молекулярно-эпидемиологическую характеристику разнообразия генофонда населения Северной и Центральной Азии, разработку методов молекулярно-генетического анализа variability генома человека. Развиваемая под руководством М.И. Воеводы тематика органически интегрировалась во все клинические и эпидемиологические исследования ряда институтов Сибири, способствовала привлечению внимания большого числа исследователей Сибири к генетическим проблемам патологии человека.

Получены новые данные о распространенности в различных этнических группах Северной Азии мутаций, ответственных за развитие ряда наследственных заболеваний, и полиморфизме генов, влияющих на формирование предрасположенности к мультифакториальным патологическим состояниям. Установлено наличие выраженных различий генофондов коренного и пришлого населения по этим характеристикам. Показано, что связь генетических маркеров с различными фенотипическими показателями отличается в этнических группах.

Внедрена в клиническую практику система выявления, диагностики и лечения ряда моногенных форм распространенных хронических заболеваний с использованием технологий высокопроизводительного генетического анализа, включая семейную гиперхолестеринемию, сахарный диабет типа MODY и ряд других.

За внедрение методов молекулярно-генетической диагностики и персонализированной терапии наследственных форм сахарного диабета, создание инновационных экспресс-тестов для ранней диагностики острого инфаркта миокарда М.И. Воевода был награжден Государственной премией Новосибирской области в составе авторского коллектива за 2016 и 2020 гг.

С 2019 г. М.И. Воевода возглавляет ФИЦ ФТМ – «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», который был организован путем объединения в своей структуре четырех НИИ, имеющих серьезные научные достижения во взаимодополняющих областях медико-биологической науки и клинической медицины и обладающих

широким спектром научных компетенций. Такое объединение позволило сформулировать качественно новый и более широкий спектр задач для решения научных проблем, увеличить глубину и повысить комплексность их проработки, ускорить получение фундаментальных знаний мирового уровня о патогенезе ряда социально значимых и иных заболеваний, патологических состояний. В настоящее время в структуре ФИЦ ФТМ создан еще один институт — НИИ вирусологии с лабораторным центром для работы с особо опасными вирусными и бактериальными патогенами. Организация ФИЦ ФТМ дала реальную возможность в качестве конечного результата планировать разработку, производство и вывод на рынок новых средств диагностики, профилактики и медикаментозного лечения, новых технологий лечения и их трансляцию в клинику ФИЦ ФТМ и иные медицинские учреждения.

В настоящее время реализуется проект создания Медицинского научно-образовательного центра Сибирского отделения РАН, в рамках которого магистральные направления развития ФИЦ ФТМ — это научный центр мирового уровня по изучению фундаментальных механизмов адаптации человека к неблагоприятным внешним воздействиям и разработка научных основ сохранения здоровья в экстремальных условиях Севера и Сибири; Евразийский центр фундаментальных исследований эволюции и экологии вирусных и бактериальных патогенов; Центр клеточных технологий; Центр научных основ реабилитации. Все они станут элементами Новосибирского медицинского научно-образовательного центра СО РАН. Этот проект входит в программу «Академгородок 2.0». Центр предполагает создание многопрофильной клиники на 400 коек — объединенной интегрированной клинической базы, на которой будут работать учебные подразделения НГУ и станут выполнять научные исследования сотрудники всех профильных институтов.

М.И. Воевода — заместитель Председателя СО РАН, эксперт РАН, РНФ, РФФИ; член Совета Международного общества терапевтов, президент и член Совета Международного общества по приполярной медицине; вице-президент Российского научного медицинского общества терапевтов и Национального общества по изучению атеросклероза; полномочный представитель Российского научного медицинского обще-

ства терапевтов по Сибири и Дальнему Востоку; член Высшей аттестационной комиссии при Минобрнауки России, член диссертационных советов при Новосибирском НИИ патологии кровообращения им. академика Е.Н. Мешалкина и при Институте цитологии и генетики СО РАН.

М.И. Воевода ведет большую научно-организационную работу: является членом редколлегии «Сибирского научного медицинского журнала», «Вавиловского журнала генетики и селекции», журналов «Атеросклероз», «Российский кардиологический журнал», главным редактором журнала «Академия медицины и спорта», членом редакционного совета журнала «Медицинский альянс».

М.И. Воевода неоднократно представлял российскую медицинскую науку за рубежом на конгрессах, симпозиумах, награжден именной медалью имени А. Хилдса в области полярной медицины.

С мая 2020 г. М.И. Воевода является руководителем Межведомственной рабочей группы по коронавирусной инфекции, созданной по инициативе Сибирского отделения РАН, основной задачей которой является эффективное решение проблем диагностики, профилактики, средств индивидуальной защиты, проведение клинических исследований прогнозирование, и разработка вакцины.

Достижения М.И. Воеводы в области науки отмечены многочисленными наградами и премиями, среди которых медаль ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени, медаль «За вклад в реализацию государственной политики в области научно-технологического развития», премия РАН им. академика В.П. Алексеева за научный вклад в антропологию и археологию по проблемам междисциплинарных исследований, почетное звание «Заслуженный деятель науки Новосибирской области».

Его высокий профессионализм, чувство долга, внимательное и доброжелательное отношение к людям снискали авторитет и уважение среди научной общественности, коллег и учеников. Научная деятельность Воеводы Михаила Ивановича вносит значительный вклад в развитие отечественной медицинской науки.

Редакция журнала «Атеросклероз» поздравляет Михаила Ивановича с юбилеем и желает ему дальнейших успехов и свершений на научном поприще, здоровья и благополучия.