

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

# АТЕРОСКЛЕРОЗ

Научно-практический журнал

---

2026

Основан в 2004 г.

Том 22

---

# ATHEROSCLEROSIS

№ 1

**«АТЕРОСКЛЕРОЗ» («ATHEROSCLEROS»)**  
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. Бориса Богаткова, 175/1  
НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН  
Тел.: (383) 373-09-81  
Тел.-факс: (383) 264-25-16  
E-mail: atherosclerоз@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 зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций за серией ПИ № ФС77-75466 от 5 апреля 2019 г.

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

- 1.5.4. Биохимия (биологические науки),
- 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки),
- 3.1.20. Кардиология (медицинские науки),
- 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия (медицинские науки),
- 3.3.3. Патологическая физиология (биологические науки)
- 1.5.3. Молекулярная биология (биологические науки)
- 1.5.7. Генетика (медицинские науки)

Журнал включен в Белый список 2-го уровня. Полнотекстовые версии всех номеров размещены на веб-сайте журнала в разделе архив (<https://ateroskleroz.elpub.ru/jour/issue/archive>)

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

Выход в свет 31.03.2026. Формат 60 × 84/8.  
Уч.-изд. л. 13,3. Усл. печ. л. 14,18  
Тираж 50 экз. Заказ № 54. 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)

*В.В. Генкель* – д.м.н. (Челябинск, РФ)

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

*М.В. Ежов* – д.м.н. (Москва, РФ)

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

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

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

*В.А. Метельская* – д.б.н., проф. (Москва, 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)

*Д.А. Тянянский* – д.м.н. (Санкт-Петербург, РФ)

*Л.Д. Хидирова* – д.м.н., доцент (Новосибирск, РФ)

*А.М. Чернявский* – чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

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

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

*Г.П. Арутюнов* – чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, РФ)

*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)

*Ю.А. Карпов* – д.м.н., проф. (Москва, 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)

*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. Катано* – 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. Чэпмен* – 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: atherosclerоз@gmail.com

The main goal of the journal “Atherosclerоз” is to summarize scientific and practical achievements in the study of atherosclerosis and related diseases. The scientific concept of the journal involves the publication of modern achievements in the diagnosis, treatment and prevention of atherosclerosis, the results of national and international clinical and epidemiological studies.

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

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

- 1.5.4. Biochemistry (biological sciences),
- 3.1.18. Internal Medicine (Medical Sciences),
- 3.1.20. Cardiology (medical sciences),
- 3.1.15. Cardiovascular Surgery (Medical Sciences),
- 3.3.3. Pathological physiology (biological sciences)
- 1.5.3. Molecular biology (biological sciences),
- 1.5.7. Genetics (medical sciences)

Atherosclerоз included to Whitelist 2nd level.

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

For subscription write to editor (aterosclerоз@gmail.com)

Publication: 31.03.2026. Size 60×84 1/8. Conditionally Printed Sheet 13,3. Registration Sheet 14,18. Circulation of 50. Order No. 54. 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)

**V.V. Genkel** – Dr. of Med. Sci., (Chelyabinsk, 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)

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

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

**V.A. Metelskaya** – Dr of Biol. Sci, Prof. (Moscow, 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. Sergiyenko** – Dr. of Med. Sci., Prof. (Moscow, Russia)

**D.A. Tanyansky** – Dr. of Med. Sci., (St. Petersburg, Russia)

**L.D. Khidirova** – Dr. of Med. Sci., assistant prof. (Novosibirsk, Russia)

**A.M. Chernyavskiy** – RAS cor. member, Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

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

### EDITORIAL COUNCIL

**G.P. Arutyunov** – RAS cor. member, Dr. of Med. Sci., Prof. (Moscow, Russia)

**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)

**Yu.A. Karpov** – Dr. of Med. Sci., Prof. (Moscow, 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. Puzryev** – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof. (Tomsk, 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. Dzhishambaev** – Dr. of Med. Sci. (Bishkek, Kyrgyzstan)

**A. Catapano** – Prof. (Milan, Italy)

**K. Kuulasmaa** – Prof. (Helsinki, Finland)

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

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

**P. Puska** – Prof. (Helsinki, Finland)

**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

2026

Научно-практический журнал

Том 22, № 1

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Семаев С.Е., Орлов П.С., Щербакова Л.В., Иваношук Д.Е., Малютина С.К., Гафаров В.В., Рагино Ю.И., Шахтшнейдер Е.В.**  
Отсутствие ассоциации варианта rs2954029 гена *TRIB1* с липидными параметрами крови и инфарктом миокарда в группе европеоидного населения Западной Сибири..... 6
- Гафаров В.В., Громова Е.А., Гагулин И.В., Максимов В.Н., Гафарова А.В.**  
Связь варианта нуклеотидной последовательности rs1799864 (*V64I*) гена *CCR2* и депрессии как фактора риска атеросклероз-связанных заболеваний сердечно-сосудистой системы среди мужчин в популяции 25–64 лет (Международная программа ВОЗ «MONICA-MOPSY»)..... 20
- Исмаилова М.А., Афанасьева А.Д., Гарбузова Е.В., Шрамко В.С., Симонова Г.И.**  
Артериальная гипертензия у мужчин 35–74 лет, проживающих в сельской местности Новосибирской области..... 28
- Симонова Г.И., Щербакова Л.В., Каширина А.П., Малютина С.К.**  
Ассоциации холестерина, не входящего в состав липопротеинов высокой плотности, с наличием и риском сахарного диабета 2 типа в городской сибирской популяции ..... 41
- Тузовская О.В., Щербакова Л.В., Полонская Я.В., Каштанова Е.В., Рагино Ю.И.**  
Ассоциации адипокинов и метаболических гормонов в сыворотке крови с метаболическими индексами при абдоминальном ожирении..... 60
- Шрамко В.С., Стахнёва Е.М., Щербакова Л.В., Каштанова Е.В., Афанасьева А.Д., Гарбузова Е.В., Рагино Ю.И.**  
Жирно-кислотный профиль плазмы крови у мужчин из сельских районов Новосибирской области с артериальной гипертензией ..... 73

### ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- Шестак А.Г., Дорофеева О.Д., Широкова Н.С., Иваношук Д.Е.**  
Молекулярно-генетические детерминанты рефрактерной гиперхолестеринемии..... 84

### ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

- Арустамян В.А., Михайлов И.П.**  
Жак Удо (1913–1953): хирург, спасший Аннапурну и открывший новую эру в ангиохирургии ..... 99

### ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ

- Клиническое консенсусное заявление ESC 2025 года по вопросам психического здоровья и сердечно-сосудистых заболеваний: основные положения ..... 104

# ATEROSCLEROZ

Since 2004

Quarterly

2026

Research and Practical Journal

Volume 22, No. 1

## CONTENTS

### ORIGINAL ARTICLES

- Semaev S.E., Orlov P.S., Shcherbakova L.V., Ivanoshchuk D.E., Malyutina S.K., Gafarov V.V., Ragino Yu.I., Shakhtshneider E.V.**  
No association of the rs2954029 variant of the *TRIB1* gene with blood lipid parameters and myocardial infarction in the Caucasian population of Western Siberia..... 6
- Gafarov V.V., Gromova E.A., Gagulin I.V., Maksimov V.N., Gafarova A.V.**  
Association of variant of the nucleotide sequence rs1799864 (*V64I*) of the *CCR2* gene and depression, as a risk factor for atherosclerosis-related cardiovascular diseases, among men aged 25–64 years (WHO international MONICA-MOPSY programme)..... 20
- Ismailova M.A., Afanasyeva A.D., Garbuzova E.V., Shramko V.S., Simonova G.I.**  
Arterial hypertension in men aged 35–74 years living in rural areas of the Novosibirsk region ..... 28
- Simonova G.I., Shcherbakova L.V., Kashirina A.P., Malyutina S.K.**  
Associations of non-high-density lipoprotein cholesterol with the prevalence and risk of type 2 diabetes mellitus in an urban siberian population..... 41
- Tuzovskaya O.V., Shcherbakova L.V., Polonskaya Ya.V., Kashtanova E.V., Ragino Yu.I.**  
Associations of serum adipokines and metabolic hormones with metabolic indices in abdominal obesity ..... 60
- Shramko V.S., Stakhneva E.M., Shcherbakova L.V., Kashtanova E.V., Afanasyeva A.D., Garbuzova E.V., Ragino Yu.I.**  
The fatty acid profile of blood plasma in men from rural areas of Novosibirsk region with arterial hypertension ..... 73

### REVIEWES

- Shestak A.G., Dorofeeva O.D., Shirokova N.S., Ivanoshchuk D.E.**  
Molecular genetic determinants of refractory hypercholesterolemia..... 84

### HISTORY OF MEDICINE

- Arustamyan V.A., Mikhailov I.P.**  
Jacques Oudot (1913–1953): The surgeon who saved Annapurna and ushered in a new era in angiosurgery..... 99

### INFORMATIONAL MATERIALS

- The 2025 ESC Clinical consensus statement on mental health and cardiovascular diseases: key points ..... 104

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ / ORIGINAL ARTICLES

DOI: 10.52727/2078-256X-2026-22-1-6-19

**Отсутствие ассоциации варианта rs2954029 гена *TRIB1* с липидными параметрами крови и инфарктом миокарда в группе европеоидного населения Западной Сибири****С.Е. Семаев<sup>1,2</sup>, П.С. Орлов<sup>1,2</sup>, Л.В. Щербакова<sup>1</sup>, Д.Е. Иваношук<sup>1,2</sup>, С.К. Малютина<sup>1</sup>, В.В. Гафаров<sup>1</sup>, Ю.И. Рагино<sup>1</sup>, Е.В. Шахтшнейдер<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> 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»  
Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»  
Россия, 630090, Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 10

**Аннотация**

Сердечно-сосудистые заболевания в настоящее время являются одной из ведущих причин заболеваемости и инвалидизации населения в Российской Федерации. Помимо факторов образа жизни индивидуальный риск неблагоприятного сердечно-сосудистого исхода определяется генетическими факторами. Цель работы – изучить ассоциацию варианта rs2954029 гена *TRIB1* с рядом клинических и биохимических параметров, а также риском развития инфаркта миокарда (ИМ) в европеоидной популяции Западной Сибири. **Материал и методы.** В исследование включен 1301 участник проекта НАРИЕЕ (57,0 ± 0,2 года; мужчин 46,3 %, женщин 53,7 %). Сбор данных о новых случаях ИМ в наблюдаемой когорте проводился на основе повторного обследования выборки и Новосибирского городского регистра инфаркта миокарда. Генотипирование rs2954029 проводили с помощью ПЦР в реальном времени. **Результаты.** Частота аллелей в европеоидной популяционной группе Западной Сибири составила А = 0,495, Т = 0,505 и статистически значимо отличается от других европейских, не финно-угорских, популяций ( $p = 0,008$ ). Частота генотипов – АА = 0,24, АТ = 0,52 и ТТ = 0,24. Не выявлено статистически значимой ассоциации данного варианта с параметрами липидного профиля, уровнем глюкозы крови и ИМ как в общей группе, так и в подгруппах мужчин и женщин. **Заключение.** По частоте аллеля Т rs2954029 гена *TRIB1* популяционная группа европеоидного населения Западной Сибири занимает промежуточное положение между европейскими популяциями и популяциями Центральной и Восточной Азии. В рамках данной работы не выявлено статистически значимой ассоциации варианта rs2954029 гена *TRIB1* с клиническими и биохимическими параметрами, а также с риском развития ИМ в европеоидной популяции Западной Сибири.

**Ключевые слова:** *TRIB1*, rs2954029, инфаркт миокарда, ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Молекулярно-генетические исследования выполнены в рамках темы Государственного задания FWNR-2025-0006.

**Вклад авторов.** Семаев С.Е. — концепция и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание. Орлов П.С. — получение, анализ и интерпретация генетических данных исследования, корректировка статьи. Щербакова Л.В. — концепция и дизайн исследования, анализ и статистическая обработка данных исследования, написание статьи. Иваношук Д.Е. — анализ и интерпретация генетических данных исследования, корректировка статьи. Малютина С.К. — концепция и дизайн исследования, предоставление данных / материалов. Гафаров В.В. — концепция и дизайн исследования, предоставление данных / материалов. Рагино Ю.И. — концепция и дизайн исследования, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание. Шахтшнейдер Е.В. — концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

**Автор для переписки.** Семаев С.Е., e-mail: sse281985@yandex.ru, semaev@bionet.nsc.ru

**Для цитирования.** Семаев С.Е., Орлов П.С., Щербакова Л.В., Иваношук Д.Е., Малютина С.К., Гафаров В.В., Рагино Ю.И., Шахтшнейдер Е.В. Отсутствие ассоциации варианта rs2954029 гена *TRIB1* с липидными параметрами крови и инфарктом миокарда в группе европеоидного населения Западной Сибири. *Атеросклероз*. 2026; 22 (1): 6–19. doi: 10.52727/2078-256X-2026-22-1- 6-19

## No association of the rs2954029 variant of the *TRIB1* gene with blood lipid parameters and myocardial infarction in the Caucasian population of Western Siberia

S.E. Semaev<sup>1,2</sup>, P.S. Orlov<sup>1,2</sup>, L.V. Shcherbakova<sup>1</sup>, D.E. Ivanoshchuk<sup>1,2</sup>, S.K. Malyutina<sup>1</sup>, V.V. Gafarov<sup>1</sup>, Yu.I. Ragino<sup>1</sup>, E.V. Shakhshneider<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> *Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences 175/1, Borisa Bogatkova st., Novosibirsk, 630089, Russia*

<sup>2</sup> *Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences 10, Akademika Lavrentyeva ave., Novosibirsk, 630090, Russia*

### Abstract

Cardiovascular diseases (CVD) are currently one of the leading causes of morbidity and disability in the Russian Federation. In addition to lifestyle factors, individual risk of adverse cardiovascular outcomes is determined by genetic factors. The aim of this study was to investigate the association of the rs2954029 variant of the *TRIB1* gene with a number of clinical and biochemical parameters, as well as the risk of myocardial infarction (MI), in the Caucasian population of Western Siberia. **Material and methods.** The study included 1,301 participants in the HAPIEE project (57,0±0,2 years; 46.3 % men). Data on new cases of myocardial infarction in the observed cohort were collected based on the Novosibirsk City Registry of Myocardial Infarction. Genotyping of rs2954029 was performed using Real-Time PCR. **Results.** The allele frequency in the Caucasian population group of Western Siberia was A = 0.495, T = 0.505 and significantly differs from other European, non-Finnish, populations ( $p = 0.008$ ). The genotype frequency was AA = 0.24, AT = 0.52, and TT = 0.24. No statistically significant association was found between this variant and lipid profile parameters and MI either in the overall group or in the subgroups of men and women. **Conclusions.** In terms of T allele frequency of rs2954029 of the *TRIB1* gene, the Caucasian population of Western Siberia occupies an intermediate position between European populations and populations of Central and East Asia. This study revealed no statistically significant association between the rs2954029 variant of the *TRIB1* gene and clinical and biochemical parameters, or with the risk of developing myocardial infarction in the Caucasian population of Western Siberia.

**Keywords:** *TRIB1*, rs2954029, myocardial infarction, TC, LDL-C, HDL-C, TG.

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

**Funding.** Molecular genetic studies were carried out within the framework of the State Assignment FWNR-2025-0006.

**Contribution of the authors.** Sergey E. Semaev – contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content. Pavel S. Orlov – collection, analysis and interpretation of the genetic data of the study, manuscript editing. Liliya V. Scherbakova – contribution to the concept and design of the study, analysis and statistical processing of research data, manuscript writing. Dinara E. Ivanoshchuk – analysis and interpretation of the genetic data of the study, manuscript editing. Sofia K. Malyutina – contribution to the concept and design of the study, provision of data/materials. Valery V. Gafarov – contribution to the concept and design of the study, provision of data/materials. Yulia I. Ragino – contribution to the concept and design of the study, approval of the final version, fully responsible for the content. Elena V. Shakhtshneider – contribution to the concept and design of the study, data analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content.

**Correspondence.** Semaev S.E., e-mail: sse281985@yandex.ru, semaev@bionet.nsc.ru

**Citation.** Semaev S.E., Orlov P.S., Shcherbakova L.V., Ivanoshchuk D.E., Malyutina S.K., Gafarov V.V., Ragino Yu.I., Shakhtshneider E.V. No association of the rs2954029 variant of the *TRIB1* gene with blood lipid parameters and myocardial infarction in the Caucasian population of Western Siberia. *Atherosclerоз.* 2026; 22 (1): 6–19. doi: 10.52727/2078-256X-2026-22-1-6-19

## Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в настоящее время являются одной из ведущих причин заболеваемости и смертности населения в Российской Федерации [1]. Одним из основных факторов риска развития ССЗ является патология липидного обмена, которая лежит в основе атеросклеротического процесса [2]. Для ранней диагностики и разработки программ первичной профилактики ССЗ могут быть использованы генетические маркеры предрасположенности к развитию нарушений липидного обмена.

Семейство белков Tribbles (*TRIB1*, 2 и 3 у человека) представляет собой псевдокиназы, обладающие высокой степенью гомологии с серин/треонин-киназами, но не имеющие каталитической активности, необходимой для фосфорилирования [3]. Тем не менее белки Tribbles могут связываться с предполагаемыми «субстратами», и таким образом они могут модулировать функцию белков, выступая в качестве белков-скелетов, сближая соответствующие белковые партнеры или связывая целевые белки [4–8]. Белки Tribbles участвуют в регуляции разнообразного списка клеточных процессов (деление и миграция клеток, апоптоз, воспаление и дифференцировка), сигнальных путей (MAP-киназа, АКТ, ATF4, СНОР, С/ЕВР $\alpha$ ) и заболеваний человека, таких как онкологические заболевания и ишемическая болезнь сердца [9].

Интерес к гену *TRIB1* резко возрос после публикации результатов двух полногеномных ассоциативных исследований (GWAS), проведенных примерно на 10 000 человек, которые показали, что некодирующие варианты нуклеотидной последовательности (ВНП) вблизи гена *TRIB1* связаны с уровнем триглицеридов (ТГ) в плазме крови человека [10, 11]. *TRIB1* и другие новые локусы были идентифицированы наряду с хорошо известными генами, такими как *LDLR*, *APOB*, *HMGCR* и *CETP*, что подчеркивает их потенциальную важность в регуляции липидов плазмы крови. Впоследствии многочисленными GWAS с гораздо большими когортами пациентов установлено, что минорный аллель ведущего ВНП (наименьшее значение *p*) в локусе *TRIB1* ассоциируется с терапевтически благоприятным профилем снижения общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и ТГ, а также повышения холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) [12–14]. Интересно, что из 157 локусов, идентифицированных в исследовании Global Lipids Genetics Consortium (GLGC) 2013 г., *TRIB1* был одним из четырех локусов, ассоциированных со всеми показателями липидного обмена, и из этих четырех только два (*TRIB1* и локус *APOA1-C3-A4-A5*) также ассоциированы с ишемической болезнью сердца (ИБС) [13]. Ассоциация между локусом *TRIB1* и ИБС была независимо подтверждена во многих исследованиях [12, 15–17].

По данным GWAS ген *TRIB1* был аннотирован в локусе 8q24 из-за его близкого расположения к ведущему ВНП (rs2954029) [9]. Локус *TRIB1* в рамках GWAS был ассоциирован с другими метаболическими параметрами, помимо липидов плазмы. В одном исследовании обнаружена связь локуса *TRIB1* с циркулирующим адипонектином у человека [18]. Другое исследование GWAS, изучавшее циркулирующие ферменты печени, показало, что варианты локуса *TRIB1* значимо связаны с уровнями циркулирующей аланинтрансаминазы (АЛТ) в плазме [19]. АЛТ — это фермент, секретируемый исключительно гепатоцитами, и повышенные уровни АЛТ в плазме часто являются ранним биомаркером, используемым для предварительной диагностики метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЗБП) [20]. Вслед за этим первоначальным открытием два других исследования непосредственно изучили связь вариантов в локусе *TRIB1* с жировой дистрофией печени. Вариант rs6982502 был статистически значимо ассоциирован с МАЗБП, диагностированной с помощью ультразвукового исследования, в популяции из 5570 человек [21]. В другом исследовании провели сравнение популяции Японии из 540 пациентов с МАЗБП и 1012 контрольных субъектов и обнаружили, что rs2954021 статистически значимо связан с МАЗБП [22]. Оба ВНП ассоциированы в исследованиях GWAS с параметрами липидов плазмы и ИБС [9]. В. Wei et al. в своей работе пришли к выводу, что rs2954029 гена *TRIB1* ассоциирован с дислипидемией и ИБС в азиатской популяции [23]. В исследовании D. Malinowski et al. показана ассоциация rs2954029 с липидными параметрами у пациентов с ИБС [24]. Также показана ассоциация rs2954029 с острым коронарным синдромом [25].

J. Jiang et al. провели систематический обзор литературы и метаанализ вариантов в гене *TRIB1* и предрасположенности к ИБС и инсульта [26]. В различных генетических моделях вариант rs2954029 значительно увеличивал риск ИБС и инсульта. В кодоминантной модели генотип AA увеличивал риск ИБС и инсульта (отношение шансов (ОШ) = 1,74, 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,39–2,17,  $p < 0,001$ ); генотип ТА также увеличивал распространенность риска ИБС и инсульта (ОШ = 1,39, 95 % ДИ 1,18–1,64,  $p < 0,001$ ). По сравнению с контрольной группой генотип ТТ+ТА повышал риск ИБС и инсульта в доминантной генетической модели (ОШ = 1,46, 95 % ДИ 1,25–1,71,  $p < 0,001$ ), а в рецес-

сивной модели генотип ТА+АА повышал риск ИБС и инсульта (ОШ = 1,41, 95 % ДИ 1,15–1,72,  $p < 0,001$ ). Согласно результатам метаанализа, проведенного J. Jiang et al., аллель А rs2954029 был статистически значимо ассоциирован с повышенным риском ИБС и инсульта [26].

Цель исследования — выполнить анализ ассоциации rs2954029 с клиническими и биохимическими параметрами, а также с риском развития инфаркта миокарда (ИМ) в европейской популяции Западной Сибири (Россия).

## Материал и методы

Одномоментное эпидемиологическое обследование взрослого населения выполнено в г. Новосибирске (Западная Сибирь, Россия). Состав жителей обследованных районов типичен для г. Новосибирска по национальному, возрастному составу и занятости населения. Из жителей г. Новосибирска, обследованных в рамках Международного многоцентрового проекта «Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе» HAPIEE [27], с помощью таблицы случайных чисел сформирована основная репрезентативная выборка (9360 человек, 45–69 лет, средний возраст  $53,8 \pm 7$ , мужчины/женщины — 50:50, европеоиды > 90 %). Исследование одобрено этическим комитетом НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН (№ 7, 22.06.2008). От каждого пациента получено информированное согласие на обследование, а также на забор и исследование биологических материалов.

Программа обследования: регистрация социально-демографических данных; стандартный опросник по курению и употреблению алкоголя; история хронических заболеваний; употребление медикаментов; кардиологический опрос по Роуз; антропометрия (рост, масса тела, окружность талии); трехкратное измерение АД; спирометрия; запись ЭКГ; выявление «Определенной ИБС» по валидизированным эпидемиологическим (либо ИМ, определенный по ЭКГ, либо безболевого форма ИБС по ЭКГ, либо стабильная стенокардия напряжения ФК II–IV по опроснику Роуз) и клинико-функциональным критериям (по данным расшифровки ЭКГ по Миннесотскому коду); исследование биохимических показателей сыворотки крови (ОХС, ХС ЛПВП, ТГ, глюкозы натощак). Кровь из локтевой вены забирали утром натощак и через 12 ч после приема пищи. Показатели липидного профиля крови (ОХС, ТГ,

ХС ЛПВП, ХС ЛПНП) измеряли энзиматическими методами с использованием стандартных реактивов Biocon Fluitest (Lichtenfels, Germany) на биохимическом анализаторе Labsystem FP-901 (Helsinki, Finland). Индекс атерогенности (ИА) рассчитывали по формуле:  $ИА = (ОХС - ХС ЛПВП) / ХС ЛПНП$ .

Сбор данных о конечных точках в когорте выполнен на основе нескольких источников информации: при проведении повторных скринингов той же выборки, на основе базы данных Новосибирского городского регистра инфаркта миокарда, базы данных Новосибирского городского регистра инсульта и базы данных регистра смертности.

Группа пациентов с инфарктом миокарда состояла из 119 человек (74 мужчины, 45 женщин). Критериями включения были: инфаркт миокарда, произошедший в течение периода наблюдения (согласно всем регистрам); инфаркт миокарда с госпитализацией в анамнезе. Критерием невключения был анамнез инфаркта миокарда со слов обследованных, не подтвержденный сопутствующей госпитализацией.

Для молекулярно-генетического исследования из основной выборки методом случайных чисел отобран 1301 человек. Для выделения ДНК

из крови использовали метод фенол-хлороформной экстракции [28]. Качество извлеченной ДНК оценено с помощью системы капиллярного электрофореза Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent Tec.Inc., USA).

Генотипирование rs2954029 проводили с помощью Real-Time PCR с применением технологии TaqMan (Биолабмикс, Новосибирск, Россия) на приборе CFX-96 Real-Time PCR System (Bio-Rad Laboratories, Inc, USA). Персонал лаборатории, проводивший генотипирование, не имел доступа к результатам физикального и клинического обследования.

Статистическую значимость различий частоты аллелей исследованных групп и тест на соблюдение равновесия Харди-Вайнберга рассчитывали с использованием критерия  $\chi^2$ . Оценку различий средних значений количественных показателей между разными генотипами проводили после стандартизации по полу, возрасту и индексу массы тела в модели GLM пакета статистических программ SPSS для Windows.

## Результаты

Основные характеристики обследованных пациентов представлены в табл. 1. Соотношение

Таблица 1

### Основные показатели обследованных пациентов

Table 1

#### Baseline characteristics of the examined patients

Показатель / Indicator	Мужчины / Males	Женщины / Females	Оба пола / Both Sexes
Количество субъектов / Number of Subjects	603 (46,3 %)	698 (53,7 %)	1301
Возраст, лет / Age, years	57,8 ± 0,3	58,0 ± 0,3	57,9 ± 0,2
ОХС мг/дл / TC, mg/dL	242,6 ± 2,5	265,5 ± 1,5	254,9 ± 1,9
ХС ЛПВП, мг/дл / HDL-C, mg/dL	59,3 ± 0,7	61,6 ± 0,6	60,5 ± 0,4
ХС ЛПНП, мг/дл / LDL-C, mg/dL	155,9 ± 2,2	174,1 ± 2,4	165,7 ± 1,7
ТГ, мг/дл / TG, mg/dL	137,1 ± 3,5	147,5 ± 3,6	142,8 ± 2,5
ИА / Atherogenic coefficient	3,3 ± 0,06	3,5 ± 0,06	3,4 ± 0,04
Глюкоза натощак, ммоль/л / Fasting glucose, mmol/L	5,9 ± 0,06	5,8 ± 0,06	5,9 ± 0,04
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> / Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	26,5 ± 0,2	30,2 ± 0,2	28,5 ± 0,2
Окружность талии, см / Waste, cm	93,8 ± 0,5	92,3 ± 0,5	93,0 ± 0,3
САД, мм рт. ст. / Mean systolic BP, mm Hg	143,3 ± 0,9	143,9 ± 0,9	143,7 ± 0,7
ДАД, мм рт. ст. / Mean diastolic BP, mm Hg	90,3 ± 0,5	90,4 ± 0,5	90,4 ± 0,4
Средняя ЧСС, уд/мин / Average heart rate, bpm	71,5 ± 0,5	71,3 ± 0,4	71,4 ± 0,3

Примечание. Представлены средние значения переменных ± стандартная ошибка. ОХС – общий холестерин; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ – триглицериды; АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Note. The mean values of the variables are presented ± standard error. TC – total cholesterol; HDL-C – high-density lipoprotein; LDL-C – low-density lipoprotein; TG – triglycerides; BP – blood pressure; HR – heart rate.

Таблица 2

## Частота аллелей и генотипов rs2954029

Table 2

## Frequencies of alleles and genotypes pf rs2954029

Аллель	Мужчины / Males	Женщины / Females	Оба пола / Both sexes
	%	%	%
Генотипы / Genotypes			
AA	26,4; <i>n</i> = 159	21,1; <i>n</i> = 147	23,5; <i>n</i> = 306
AT	52; <i>n</i> = 294	54,9; <i>n</i> = 383	52; <i>n</i> = 677
TT	12,2; <i>n</i> = 150	24,1; <i>n</i> = 168	24,4; <i>n</i> = 318
Аллель / Allele			
A	50,7	48,5	49,5
T	49,3	51,5	50,5

Примечание. *n* – число индивидов.

Note. *n* – number of subjects.

мужчин и женщин составило 46,3 и 53,7 % соответственно.

Согласно данным базы gnomAD (Genomes European (non-Finnish)), частота аллеля T в европеоидных популяциях составляет 46,4 % (<https://gnomad.broadinstitute.org>). Частота аллеля T rs2954029 у европеоидного населения Западной Сибири отличается от таковой в европеоидных популяциях (табл. 2). В исследуемой выборке аллель T (49,3 %) встречается чаще ( $p = 0,008$ ).

Для rs2954029 в популяции Западной Сибири наблюдалось соответствие частоты генотипов равновесию Харди–Вайнберга:  $\chi^2 = 2,16$ .

Выполнен анализ ассоциации rs2954029 с показателями липидного профиля крови – ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ, а также с ИА (табл. 3). Во всех группах максимальное среднее значение индекса атерогенности наблюдалось у лиц с генотипом TT, но не являлось статистически значимым.

Таблица 3

## Анализ ассоциации rs2954029 с основными показателями обследуемой группы

Table 3

## Analysis of the association of rs2954029 with the main indicators of the examined group

Пол / Sex	Генотип / Genotype	ОХС, мг/дл / TC, mg/dL	ХС ЛПВП, мг/дл / HDL-C, mg/dL	ХС ЛПНП, мг/дл / LDL-C, mg/dL	ТГ, мг/дл / TG, mg/dL	ИА / IA
Мужчины / Males	AA	239,1 ± 4,4	58,9 ± 1,2	154,8 ± 3,8	126,9 ± 6,4	3,26 ± 0,10
	AT	241,3 ± 3,8	58,7 ± 0,9	155,3 ± 3,3	136,7 ± 4,8	3,32 ± 0,08
	TT	248,9 ± 5,2	60,7 ± 1,4	158,4 ± 4,7	148,6 ± 7,7	3,37 ± 0,14
<i>p</i>		0,344	0,419	0,808	0,081	0,817
Женщины / Females	AA	269,7 ± 6,4	62,9 ± 1,3	177,5 ± 5,4	146,1 ± 8,8	3,48 ± 0,13
	AT	262,8 ± 3,7	61,2 ± 0,8	171,9 ± 3,2	148,3 ± 4,9	3,53 ± 0,09
	TT	267,9 ± 5,4	61,2 ± 1,1	176,0 ± 4,7	147 ± 6,2	3,55 ± 0,12
<i>p</i>		0,545	0,432	0,595	0,968	0,919
Оба пола / Both sexes	AA	253,8 ± 3,9	60,9 ± 1	165,7 ± 3,3	136,1 ± 5,4	3,36 ± 0,08
	AT	253,5 ± 2,7	60,1 ± 0,6	164,7 ± 2,3	143,2 ± 3,5	3,44 ± 0,06
	TT	258,9 ± 1,9	60,9 ± 0,9	167,7 ± 3,3	147,8 ± 4,9	3,46 ± 0,09
<i>p</i>		0,480	0,606	0,764	0,266	0,707

Примечание. Значение ± стандартная ошибка.

Note. Mean ± standard error.

В общей факторной модели изученных групп статистически значимая ассоциация rs2954029 с показателями ОХС, ХС ЛПНП, ТГ не выявлена (см. табл. 3). Определялась тенденция к ассоциации максимального среднего значения уровня ТГ в подгруппе мужчин с генотипом ТТ, однако она не достигала уровня статистической значимости ( $p = 0,081$ ).

Выполненный анализ ассоциации rs2954029 с уровнем глюкозы натощак, ИМТ, САД, ДАД и ЧСС в общей факторной модели изученных групп не выявил статистически значимой ассоциации (табл. 4).

Таким образом, нами не обнаружено статистически значимой ассоциации между генотипами rs2954029 и клиническими и биохимическими параметрами в европеоидной популяции Западно-Сибирского региона.

В течение 10 лет (2005–2015 гг.) в наблюдаемой когорте проводился сбор данных о новых случаях инфаркта миокарда на основе Новосибирского городского регистра инфаркта миокарда [29]. Всего за период наблюдения зарегистрировано 509 новых случаев ИМ. В подвыборке из 1301 человека, для которой выполнено генотипирование rs2954029, зарегистрировано 119 случаев ИМ. В европеоидной популяции Западной Сибири не выявлено ассо-

циации rs2954029 с риском развития ИМ как в общей группе, так и в подгруппах мужчин и женщин (табл. 5).

При анализе доминантной и рецессивной генетической модели не выявлено статистически значимых различий для изученных в работе параметров.

### Обсуждение

Частота аллеля Т rs2954029 у европеоидно-го населения Западной Сибири отличается от частоты в европеоидных популяциях: в исследуемой выборке аллель Т (49,3 %) встречается чаще ( $p = 0,008$ ). По частоте аллеля Т популяционная группа европеоидного населения Западной Сибири занимает промежуточное положение между европейскими популяциями (аллель Т 45,9–46,4 %) и популяциями Центральной и Восточной Азии (аллель Т 52,2–56,6 %). Частота аллеля Т в популяциях Африки, Южной Азии и Латинской Америки не превышает 40 % (<https://gnomad.broadinstitute.org>).

Уровень индивидуального риска развития сердечно-сосудистых заболеваний обусловлен как генетическими факторами, так и факторами образа жизни. Ген *TRIB1* кодирует белок Trib1, который, по результатам ряда исследований, ас-

Таблица 4

Анализ ассоциации rs2954029 с основными показателями обследуемой группы

Table 4

Analysis of the association of rs2954029 with the main indicators of the examined group

Пол / Sex	Генотип / Genotype	Глюкоза натощак, ммоль/л / Fasting glucose, mmol/L	ИМТ, кг/м <sup>2</sup> / BMI, kg/m <sup>2</sup>	САД, мм рт. ст. / Mean SBP, mm Hg	ДАД, мм рт. ст. / Mean DBP, mm Hg	ЧСС, уд/мин / HR, bpm
Мужчины / Males	АА	5,81 ± 0,11	26,8 ± 0,3	142,9 ± 1,8	90,1 ± 0,9	70,5 ± 0,9
	АТ	5,87 ± 0,09	26,5 ± 0,3	143,2 ± 1,4	90,3 ± 0,8	71,3 ± 0,8
	ТТ	6,06 ± 0,15	26,3 ± 0,4	143,7 ± 1,9	90,6 ± 1,1	72,7 ± 0,9
<i>p</i>		0,367	0,670	0,955	0,941	0,289
Женщины / Females	АА	5,97 ± 0,13	30,8 ± 0,5	145,9 ± 2,5	90,5 ± 1,2	72,0 ± 0,9
	АТ	5,81 ± 0,08	30,1 ± 0,3	143,4 ± 1,3	90,3 ± 0,7	70,7 ± 0,6
	ТТ	5,75 ± 0,09	30,1 ± 0,5	143,6 ± 1,9	90,7 ± 0,9	71,8 ± 0,7
<i>p</i>		0,364	0,353	0,597	0,954	0,331
Оба пола / Both Sexes	АА	5,89 ± 0,09	28,7 ± 0,3	144,4 ± 1,5	90,2 ± 0,8	71,2 ± 0,6
	АТ	5,83 ± 0,06	28,5 ± 0,2	143,3 ± 0,9	90,3 ± 0,5	70,9 ± 0,5
	ТТ	5,89 ± 0,08	28,3 ± 0,3	143,7 ± 1,4	90,6 ± 0,7	72,2 ± 0,6
<i>p</i>		0,785	0,665	0,817	0,917	0,252

Примечание. Значение ± стандартная ошибка.

Note. Mean ± standard error.

## Ассоциация rs2954029 с инфарктом миокарда в популяции Западной Сибири

## Association of rs2954029 with myocardial infarction in the population of Western Siberia

Пол / Sex	Генотип / Genotype	Популяция / Population		ИМ / MI		ОШ(ДИ) / OR(CI)	p
		n	%	n	%		
Мужчины / Males	AA	140	26,5	19	25,7	0,960 (0,550–1,674)	0,885
	AT	259	49,0	35	47,3	0,936 (0,575–1,523)	0,789
	TT	130	24,6	20	27,0	1,137 (0,656–1,970)	0,648
Женщины / Females	AA	138	21,1	9	20,0	0,933 (0,439–1,983)	0,857
	AT	361	55,3	22	48,9	0,774 (0,423–1,416)	0,404
	TT	154	23,6	14	31,1	1,463 (0,759–2,821)	0,253
Оба пола / Both sexes	AA	278	23,5	28	23,5	1,001 (0,642–1,560)	0,998
	AT	620	52,5	57	47,9	0,833 (0,571–1,215)	0,343
	TT	284	24,0	34	28,6	1,265 (0,831–1,924)	0,272

социирован с предрасположенностью к ИБС, а также с уровнями липидов плазмы крови в различных популяциях [25]. В рамках настоящей работы представлены результаты исследования ассоциации rs2954029 гена *TRIB1* с ИМ, а также клиническими и биохимическими параметрами у европеоидного населения Западной Сибири.

Предыдущие исследования показали, что ингибирование *Trib1* вызывает атерогенную дислипидемию [30], в то время как гиперэкспрессия [21] изменяет гомеостаз липидного обмена. Следовательно, rs2954029 может влиять на уровень липидов, воздействуя на экспрессию *Trib1* [21, 23, 30].

В работе G. Vargas-Alarcyn et al. анализ rs2954029 А/Т показал, что наличие двух копий аллеля Т ассоциировано с острым коронарным синдромом (ОКС) и при этом с более высокими уровнями ХС ЛПВП [25]. Недавние исследования показали, что аллель Т связан с распространенностью дислипидемии [9, 12, 24, 25, 31] и ИБС или ИМ [9, 12, 24, 25, 31]. Кроме того, ассоциация аллеля Т с более высокими уровнями ХС ЛПВП является устойчивой в популяциях с различной этнической принадлежностью [24, 25]. В нашем исследовании не выявлено статистически значимой ассоциации аллеля Т с уровнями ХС ЛПВП как в общей группе, так и в подгруппах мужчин и женщин. С другой стороны, более ранние исследования показали, что аллель А влияет на уровень ОХС, ТГ и ХС ЛПНП и связан с более высоким риском развития ИБС и ишемического инсульта [25, 26, 32]. Такие результаты подчеркивают предполагаемое функциональное воздействие

этого ВНП на синтез липидов в печени [25]. В рамках нашей работы максимальные средние значения ХС ЛПВП наблюдались в подгруппе женщин с генотипом АА, но не достигали уровня статистической значимости. Также в рамках работы G. Vargas-Alarcyn et al. анализ гаплотипов показал, что гаплотип «ТА», образованный вариантами *TRSP1* (rs231150 А/Т и rs2737229 А/С), и гаплотип «СТ», образованный вариантами *TRIB1* (rs2980880 Т/С и rs2954029 Т/А), были ассоциированы с риском развития ОКС. Эти результаты подтверждают потенциальную ценность аллелей rs2737229 А, rs2980880 С и rs2954029 Т в качестве генетических маркеров риска ОКС [25].

В исследовании D. Malinowski et al. показано, что уровни ХС ЛПВП плазмы крови значительно снижены у носителей генотипов АА+ТТ rs2954029 в сравнении с ТТ. По результатам работы авторы пришли к выводу, что вариант rs2954029 не является фактором риска нестабильной стенокардии в польской популяции, однако была выявлена ассоциация этого ВНП с липидными параметрами у пациентов с ИБС [24].

Ассоциация rs2954029 с липидными параметрами в разных популяциях неоднородна. Так, в работе Q.-H. Zhang et al. показано, что данный вариант ассоциирован с уровнями ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, но не с ХС ЛПВП [32]. В данной работе установлена ассоциация rs2954029 с повышенным риском ИБС и ишемическим инсультом [32]. В нашем исследовании статистически значимых ассоциаций генотипов rs2954029 как с липидными параметрами, так и с ИМ в популяции Западной Сибири не выявлено. Полученные

результаты могут свидетельствовать о специфичности ассоциации rs2954029 с клиническими и биохимическими параметрами, а также с риском развития ИМ в различных популяциях.

Данное исследование имеет ряд ограничений. Мы рассмотрели только rs2954029 гена *TRIB1* и традиционные сердечно-сосудистые факторы риска и, таким образом, не могли исключить влияние других факторов, которые могут играть роль в наблюдательных исследованиях.

### Заключение

Частота аллеля T rs2954029 у европеоидного населения Западной Сибири отличается от частоты в других европеоидных популяциях. Для rs2954029 гена *TRIB1* не выявлены ассоциации с уровнями липидов крови и риском инфаркта миокарда у европеоидного населения Западной Сибири в отличие от ряда предыдущих исследований в различных популяционных группах.

Ишемическая болезнь сердца обусловлена многочисленными факторами, влияющими на параметры липидного обмена, процессы свертывания крови и агрегации тромбоцитов, а также на развитие воспаления в кровеносных сосудах. Некоторые генетические варианты связаны с повышенным риском развития инфаркта миокарда [33–35]. Ввиду сложности развития фенотипа ИБС влияние отдельных вариантов на ее развитие представляется незначительным. Вклад генетических вариантов в развитие ИБС необходимо рассматривать наряду с другими факторами, влияющими на ее патогенез [24]. Для демонстрации влияния генетических вариантов на риск ИБС часто требуются многоцентровые исследования GWAS с участием значительного числа пациентов. В настоящее время оценивается информативность шкал генетического риска, ранее разработанных на европейских популяционных выборках, у представителей российской популяции. В работе А.И. Ершовой и соавт. проведена валидация шкалы генетического риска ИБС [36]. С учетом популяционной специфичности валидированные у представителей российской популяции шкалы генетического риска могут найти потенциальное применение в клинической практике. Разработка полигенных шкал риска развития хронических неинфекционных заболеваний, в том числе ССЗ [37], является одним из направлений в рамках исследования ЭССЕ-РФ [38]. Дополнительная ценность исследований «случай – контроль» может заключаться в демонстрации наличия или отсутствия

ассоциаций между изучаемыми вариантами и некоторыми клиническими и биохимическими параметрами, что стимулирует дальнейшие исследования [39, 40].

### Список литературы / References

1. Российский статистический ежегодник. 2024: Статистический сборник / Росстат. М., 2024. 630 с. [Russian Statistical Yearbook. 2024: Statistical Collection / Rosstat. Moscow, 2024. 630 p. (In Russ.)]
2. Atar D., Jukema J.W., Molemans B., Taub P.R., Shinya S., Mach F., CerezoOlmos C., Underberg J., Keech A., Tokgözoğlu L., Bonaca M.P. New cardiovascular prevention guidelines: How to optimally manage dyslipidaemia and cardiovascular risk in 2021 in patients needing secondary prevention? *Atherosclerosis*. 2021; 319: 51–61. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.12.013
3. Evers P.A., Keeshan K., Kannan N. Tribbles in the 21st Century: The Evolving Roles of Tribbles Pseudokinases in Biology and Disease. *Trends in Cell. Biol.* 2017; 27: 284–298. doi: 10.1016/j.tcb.2016.11.002
4. Lohan F., Keeshan K. The functionally diverse roles of tribbles. *Biochem. Soc. Trans.* 2013; 41: 1096–1100. doi: 10.1074/jbc.M703735200
5. Salazar M., Lorente M., García-Taboada E., Pérez Gómez E., Dávila D., Zúñiga-García P., María Flores J., Rodríguez A., Hegedus Z., Mosén-Ansorena D., Aransay A.M., Hernández-Tiedra S., López-Valero I., Quintanilla M., Sánchez C., Iovanna J.L., Dusetti N., Guzmán M., Francis S.E., Caracedo A., Kiss-Toth E., Velasco G. Loss of Tribbles pseudokinase-3 promotes Akt-driven tumorigenesis via FOXO inactivation. *Cell. Death. Differ.* 2015; 22: 131–144. doi: 10.1038/cdd.2014.133
6. Hegedus Z., Czibula A., Kiss-Toth E. Tribbles: a family of kinase-like proteins with potent signalling regulatory function. *Cell. Signal.* 2007; 19: 238–250. doi: 10.1016/j.cellsig.2006.06.010
7. Du K., Herzig S., Kulkarni R.N., Montminy M. TRB3: A tribbles Homolog That Inhibits Akt/PKB Activation by Insulin in Liver. *Science*. 2003; 300: 1574–1577. doi: 10.1126/science.1079817
8. Zanella F., Renner O., García B., Callejas S., Dopazo A., Peregrina S., Carnero A., Link W. Human TRIB2 is a repressor of FOXO that contributes to the malignant phenotype of melanoma cells. *Oncogene*. 2010; 29: 2973–2982. doi: 10.1038/onc.2010.58
9. Jadhav K.S., Bauer R.C. Trouble With Tribbles-1. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2019; 39 (6): 998–1005. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311573
10. Kathiresan S., Melander O., Guiducci C., Surti A., Burt N.P., Rieder M.J., Cooper G.M., Roos C., Voight B.F., Havulinna A.S., Wahlstrand B., Hedner T., Corella D., Tai E.S., Ordovas J.M., Berglund G., Vartiainen E., Jousilahti P., Hedblad B., Taskinen M.-R., Newton-Cheh C., Salomaa V., Peltonen L., Groop L., Altschuler D.M., Orho-Melander M. Six new loci associated with blood low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol or

- triglycerides in humans. *Nat. Genet.* 2008; 40 (2): 189–97. doi: 10.1038/ng.75
11. Willer C.J., Sanna S., Jackson A.U., Scuteri A., Bonnycastle L.L., Clarke R., Heath S.C., Timpson N.J., Najjar S.S., Stringham H.M., Strait J., Duren W.L., Maschio A., Busonero F., Mulas A., Albai G., Swift A.J., Morken M.A., Narisu N., Bennett D., Parish S., Shen H., Galan P., Meneton P., Hercberg S., Zelenika D., Chen W.-M., Li Y., Scott L.J., Scheet P.A., Sundvall J., Watanabe R.M., Nagaraja R., Ebrahim S., Lawlor D.A., Ben-Shlomo Y., Davey-Smith G., Shuldiner A.R., Collins R., Bergman R.N., Uda M., Tuomilehto J., Cao A., Collins F.C., Lakatta E., Lathrop G.M., Boehnke M., Schlessinger D., Mohlke K.L., Abecasis G.R. Newly identified loci that influence lipid concentrations and risk of coronary artery disease. *Nat. Genet.* 2008; 40 (2): 161–169. doi: 10.1038/ng.76
  12. Teslovich T.M., Musunuru K., Smith A.V., Edmondson A.C., Stylianou I.M., Koseki M., Pirruccello J.P., Ripatti S., Chasman D.I., Willer C.J., Johansen C.T., Fouchier S.W., Isaacs A., Peloso G.M., Barbalic M., Ricketts S.L., Bis J.C., Aulchenko Y.S., Thorleifsson G., Feitosa M.F., Chambers J., Orho-Melandar M., Melander O., Johnson T., Li X., Guo X., Li M., Shin Cho Y., Jin Go M., Jin Kim Y., Lee J.Y., Park T., Kim K., Sim X., Tzee-Hee Ong R., Croteau-Chonka D.C., Lange L.A., Smith J.D., Song K., Hua Zhao J., Yuan X., Luan J., Lamina C., Ziegler A., Zhang W., Zee R.Y., Wright A.F., Witteman J.C., Wilson J.F., Willemsen G., Wichmann H.E., Whitfield J.B., Waterworth D.M., Wareham N.J., Waeber G., Vollenweider P., Voight B.F., Vitart V., Uitterlinden A.G., Uda M., Tuomilehto J., Thompson J.R., Tanaka T., Surakka I., Stringham H.M., Spector T.D., Soranzo N., Smit J.H., Sinisalo J., Silander K., Sijbrands E.J., Scuteri A., Scott J., Schlessinger D., Sanna S., Salomaa V., Saharinen J., Sabatti C., Ruukonen A., Rudan I., Rose L.M., Roberts R., Rieder M., Psaty B.M., Pramstaller P.P., Pichler I., Perola M., Penninx B.W., Pedersen N.L., Pattaro C., Parker A.N., Pare G., Oostra B.A., O'Donnell C.J., Nieminen M.S., Nickerson D.A., Montgomery G.W., Meitinger T., McPherson R., McCarthy M.I., McArdle W., Masson D., Martin N.G., Marroni F., Mangino M., Magnusson P.K.E., Lucas G., Luben R., Loos R.J.F., Lokki M.-L., Lettre G., Langenberg C., Launer L.J., Lakatta E.G., Laaksonen R., Kyvik K.O., Kronenberg F., König I.R., Khaw K.-T., Kaprio J., Kaplan L.M., Johansson A., Jarvelin M.-R., Janssens C.J.W., Ingelsson E., Igl W., Hovingh G.K., Hottenga J.-J., Hofman A., Hicks A.A., Hengstenberg C., Heid I.M., Hayward C., Havulinna A.S., Hastie N.D., Harris T.B., Haritunians T., Hall A.S., Gyllensten U., Guiducci C., Groop L.C., Gonzalez E., Gieger C., Freimer N.B., Ferrucci L., Erdmann J., Elliott P., Ejebe K.G., Döring A., Dominiczak A.F., Demissie S., Deloukas P., de Geus E.J.C., de Faire U., Crawford G., Collins F.S., Chen Y.I., Caulfield M.J., Campbell H., Burt N.P., Bonnycastle L.L., Boomsma D.I., Boekholdt S.M., Bergman R.N., Barroso I., Bandinelli S., Ballantyne C.M., Assimes T.L., Quertermous T., Alshuler D., Seielstad M., Wong T.Y., Tai E.-S., Feranil A.B., Kuzawa C.W., Adair L.S., Taylor H.A. Jr., Borecki I.B., Gabriel S.B., Wilson J.G., Holm H., Thorsteinsdottir U., Gudnason V., Krauss R.M., Mohlke K.L., Ordovas J.M., Munroe P.B., Kooner J.S., Tall A.R., Hegele R.A., Kastelein J.J.P., Schadt E.E., Rotter J.I., Borewinkle E., Strachan D.P., Mooser V., Stefansson K., Reilly M.P., Samani N.J., Schunkert H., Cupples L.A., Sandhu M.S., Ridker P.M., Rader D.J., van Duijn C.M., Peltonen L., Abecasis G.R., Boehnke M., Kathiresan S. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature.* 2010; 466: 707–713. doi: 10.1038/nature09270
  13. Willer C.J., Schmidt E.M., Sengupta S., Peloso G.M., Gustafsson S., Kanoni S., Ganna A., Chen J., Buchkovich M.L., Mora S., Beckmann J.S., Bragg-Gresham J.L., Chang H.Y., Demirkan A., Den Hertog H.M., Do R., Donnelly L.A., Ehret G.B., Esko T., Feitosa M.F., Ferreira T., Fischer K., Fontanillas P., Fraser R.M., Freitag D.F., Gurdasani D., Heikkilä K., Hyppönen E., Isaacs A., Jackson A.U., Johansson Å., Johnson T., Kaakinen M., Kettunen J., Kleber M.E., Li X., Luan J., Lyytikäinen L.P., Magnusson P.K.E., Mangino M., Mihailov E., Montasser M.E., Müller-Nurasyid M., Nolte I.M., O'Connell J.R., Palmer C.D., Perola M., Petersen A.K., Sanna S., Saxena R., Service S.K., Shah S., Shungin D., Sidore C., Song C., Strawbridge R.J., Surakka I., Tanaka T., Teslovich T.M., Thorleifsson G., van den Herik E.G., Voight B.F., Volcik K.A., Waite L.L., Wong A., Wu Y., Zhang W., Absher D., Asiki G., Barroso I., Been L.F., Bolton J.L., Bonnycastle L.L., Brambilla P., Burnett M.S., Cesana G., Dimitriou M., Doney A.S.F., Döring A., Elliott P., Epstein S.E., Ingi Eyjolfsson G., Gigante B., Goodarzi M.O., Grallert H., Gravito M.L., Groves C.J., Hallmans G., Hartikainen A.L., Hayward C., Hernandez D., Hicks A.A., Holm H., Hung Y.J., Illig T., Jones M.R., Kaleebu P., Kastelein J.J.P., Khaw K.T., Kim E., Klopp N., Komulainen P., Kumari M., Langenberg C., Lehtimäki T., Lin S.-Y., Lindström J., Loos R.J.F., Mach F., McArdle W.L., Meisinger C., Mitchell B.D., Müller G., Nagaraja R., Narisu N., Nieminen T.V.M., Nsubuga R.N., Olafsson I., Ong K.K., Palotie A., Papamarkou T., Pomilla C., Pouta A., Rader D.J., Reilly M.P., Ridker P.M., Rivadeneira F., Rudan I., Ruukonen A., Samani N., Scharnagl H., Seeley J., Silander K., Stančáková A., Stirrups K., Swift A.J., Tiret L., Uitterlinden A.G., van Pelt L.J., Vedantam S., Wainwright N., Wijmenga C., Wild S.H., Willemsen G., Wilsgaard T., Wilson J.F., Young E.H., Zhao J.H., Adair L.S., Arveiler D., Assimes T.L., Bandinelli S., Bennett F., Bochud F., Boehm B.O., Boomsma D.I., Borecki I.B., Bornstein S.R., Bovet P., Burnier M., Campbell H., Chakravarti A., Chambers J.C., Chen Y.-D.I., Collins F.S., Cooper R.S., Danesh J., Dedoussis G., de Faire U., Feranil A.B., Ferrières J., Ferrucci L., Freimer N.B., Gieger C., Groop L.C., Gudnason V., Gyllensten U., Hamsten A., Harris T.B., Hingorani A., Hirschhorn J.N., Hofman A., Hovingh G.K., Hsiung C.A., Humphries S.E., Hunt S.C., Hveem K., Iribarren C., Järvelin M.-R., Jula A., Kähönen M., Kaprio J., Kesäniemi A., Kivimäki M., Kooner J.S., Koudstaal P.J., Krauss R.M., Kuh D., Kuusisto J., Kyvik K.O., Laakso M., Lakka T.A., Lind L., Lindgren C.M., Martin N.G., März W., McCarthy M.I., McKenzie C.A., Meneton P., Metspalu A., Moilanen L., Morris A.D., Munroe P.B., Njølstad I., Pedersen N.L., Power C., Pramstaller P.P., Price J.F., Psaty B.M., Quertermous T., Rau-

- ramaa R., Saleheen D., Salomaa V., Sanghera D.K., Sarma J., Schwarz P.E.H., Sheu W.H.-H., Shuldiner A.R., Siegbahn A., Spector T.D., Stefansson K., Strachan D.P., Tayo B.O., Tremoli E., Tuomilehto J., Uusitupa M., van Duijn C.M., Vollenweider P., Wallentin L., Wareham N.J., Whitfield J.B., Wolfenbittel B.H.R., Ordovas J.M., Boerwinkle E., Palmer C.N.A., Thorsteinsdottir U., Chasman D.I., Rotter J.I., Franks P.W., Ripatti S., Cupples L.A., Sandhu M.S., Rich S.S., Boehnke M., Deloukas P., Kathiresan S., Mohlke K.L., Ingelsson E., Abecasis G.R.; Global Lipids Genetics Consortium. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat. Genet.* 2013; 45: 1274–1283. doi: 10.1038/ng.2797
14. Klarin D., Damrauer S.M., Cho K., Sun Y.V., Teslovich T.M., Honerlaw J., Gagnon D.R., DuVall S.L., Li J., Peloso G.M., Chaffin M., Small A.M., Huang J., Tang H., Lynch J.A., Ho Y.L., Liu D.J., Emdin C.A., Li A.H., Huffman J.E., Lee J.S., Natarajan P., Chowdhury R., Saleheen D., Vujkovic M., Baras A., Pyarajan S., Di Angelantonio E., Neale B.M., Naheed A., Khera A.V., Danesh J., Chang K.M., Abecasis G., Willer C., Dewey F.E., Carey D.J.; Global Lipids Genetics Consortium; Myocardial Infarction Genetics (MIGen) Consortium; Geisinger-Regeneron DiscovEHR Collaboration; VA Million Veteran Program; Concato J., Gaziano J.M., O'Donnell C.J., Tsao P.S., Kathiresan S., Rader D.J., Wilson P.W.F., Assimes T.L. Genetics of blood lipids among ~300,000 multi-ethnic participants of the Million Veteran Program. *Nat. Genet.* 2018; 50: 1–14. doi: 10.1038/s41588-018-0222-9
  15. CARDIoGRAMplusC4D Consortium, Deloukas P., Kannoni S., Willenborg C., Farrall M., Assimes T.L., Thompson J.R., Ingelsson E., Saleheen D., Erdmann J., Goldstein B.A., Stirrups K., König I.R., Cazier J.B., Johansson A., Hall A.S., Lee J.Y., Willer C.J., Chambers J.C., Esko T., Folkersen L., Goel A., Grundberg E., Havulinna A.S., Ho W.K., Hopewell J.C., Eriksson N., Kleber M.E., Kristiansson K., Lundmark P., Lyytikäinen L.P., Raffelt S., Shungin D., Strawbridge R.J., Thorleifsson G., Tikkanen E., Van Zuydam N., Voight B.F., Waite L.L., Zhang W., Ziegler A., Absher D., Altshuler D., Balmforth A.J., Barroso I., Braund P.S., Burgdorf C., Claudi-Boehm S., Cox D., Dimitriou M., Do R.; DIAGRAM Consortium, CARDIOGENICS Consortium, Doney A.S., El Mokhtari N., Eriksson P., Fischer K., Fontanillas P., Franco-Cereceda A., Gigante B., Groop L., Gustafsson S., Hager J., Hallmans G., Han B.G., Hunt S.E., Kang H.M., Illig T., Kessler T., Knowles J.W., Kolovou G., Kuusisto J., Langenberg C., Langford C., Leander K., Lokki M.L., Lundmark A., McCarthy M.I., Meisinger C., Melander O., Mihailov E., Maouche S., Morris A.D., Müller-Nurasyid M.; MuTHER Consortium, Nikus K., Peden J.F., Rayner N.W., Rasheed A., Rosinger S., Rubin D., Rumpf M.P., Schäfer A., Sivananthan M., Song C., Stewart A.F., Tan S.T., Thorgeirsson G., van der Schoot C.E., Wagner P.J., Wellcome Trust Case Control Consortium, Wells G.A., Wild P.S., Yang T.-P., Amouyel P., Arveiler D., Basart H., Boehnke M., Boerwinkle E., Brambilla P., Cambien F., Cupples A.L., de Faire U., Dehghan A., Diemert P., Epstein S.E., Evans A., Ferrario M.M., Ferrières J., Gauguier D., Go A.S., Goodall A.H., Gudnason V., Hazen S.L., Holm H., Iribarren C., Jang Y., Kähönen M., Kee F., Kim H.-S., Klopp N., Koenig W., Kratzer W., Kuulasmaa K., Laakso M., Laaksonen R., Lee J.-Y., Lind L., Ouwehand W.H., Parish S., Park J.E., Pedersen N.L., Peters A., Quertermous T., Rader D.J., Salomaa V., Schadt E., Shah S.H., Sinisalo J., Stark K., Stefansson K., Tréguouët D.-A., Virtamo J., Wallentin L., Wareham N., Zimmermann M.E., Nieminen M.S., Hengstenberg C., Sandhu M.S., Pastinen T., Syvänen A.-C., Hovingh G.K., Dedoussis G., Franks P.W., Lehtimäki T., Metspalu A., Zalloua P.A., Siegbahn A., Schreiber S., Ripatti S., Blankenberg S.S., Perola M., Clarke R., Boehm B.O., O'Donnell C., Reilly M.P., März W., Collins R., Kathiresan S., Hamsten A., Kooner J.S., Thorsteinsdottir U., Danesh J., Palmer C.N.A., Roberts R., Watkins H., Schunkert H., Samani N.J. Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease. *Nat. Genet.* 2013; 45: 25–33. doi: 10.1038/ng.2480
  16. Nikpay M., Goel A., Won H.H., Hall L.M., Willenborg C., Kanoni S., Saleheen D., Kyriakou T., Nelson C.P., Hopewell J.C., Webb T.R., Zeng L., Dehghan A., Alver M., Armas S.M., Auro K., Björnes A., Chasman D.I., Chen S., Ford I., Franceschini N., Gieger C., Grace C., Gustafsson S., Huang J., Hwang S.J., Kim Y.K., Kleber M.E., Lau K.W., Lu X., Lu Y., Lyytikäinen L.P., Mihailov E., Morrison A.C., Pervjakova N., Qu L., Rose L.M., Salfati E., Saxena R., Scholz M., Smith A.V., Tikkanen E., Uitterlinden A., Yang X., Zhang W., Zhao W., de Andrade M., de Vries P.S., van Zuydam N.R., Anand S.S., Bertram L., Beutner F., Dedoussis G., Frossard P., Gauguier D., Goodall A.H., Gottesman O., Haber M., Han B.G., Huang J., Jalilzadeh S., Kessler T., König I.R., Lannfelt L., Lieb W., Lind L., Lindgren C.M., Lokki M.L., Magnusson P.K., Mallick N.H., Mehra N., Meitinger T., Memon F.U., Morris A.P., Nieminen M.S., Pedersen N.L., Peters A., Rallidis L.S., Rasheed A., Samuel M., Shah S.H., Sinisalo J., Stirrups K.E., Trompet S., Wang L., Zaman K.S., Ardicino D., Boerwinkle E., Borecki I.B., Bottinger E.P., Buring J.E., Chambers J.C., Collins R., Cupples L.A., Danesh J., Demuth I., Elosua R., Epstein S.E., Esko T., Feitosa M.F., Franco O.H., Franzosi M.G., Granger C.B., Gu D., Gudnason V., Hall A.S., Hamsten A., Harris T.B., Hazen S.L., Hengstenberg C., Hofman A., Ingelsson E., Iribarren C., Jukema J.W., Karhunen P.J., Kim B.-J., Kooner J.S., Kullo I.J., Lehtimäki T., Loos R.J.F., Melander O., Metspalu A., März W., Palmer C.N., Perola M., Quertermous T., Rader D.J., Ridker P.M., Ripatti S., Roberts R., Salomaa V., Sanghera D.K., Schwartz S.M., Seedorf U., Stewart A.F., Stott D.J., Thiery J., Zalloua P.A., O'Donnell C.J., Reilly M.P., Assimes T.L., Thompson J.R., Erdmann J., Clarke R., Watkins H., Kathiresan S., McPherson R., Deloukas P., Schunkert H., Samani N.J., Farrall M. A comprehensive 1,000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. *Nat. Genet.* 2015; 47: 1121–1130. doi: 10.1038/ng.3396
  17. van der Harst P., Verweij N. Identification of 64 Novel Genetic Loci Provides an Expanded View on the Genetic Architecture of Coronary Artery Disease. *Circulat. Res.* 2018; 122: 433–443. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.312086
  18. Dastani Z., Hivert M.-F., Timpson N., Perry J.R.B., Yuan X., Scott R.A., Henneman P., Heid I.M., Kizer J.R., Lyytikäinen L.-P., Fuchsberger C., Tanaka T., Morris A.P., Small K., Isaacs A., Beekman M., Coassin S., Lohman K.,

- Qi L., Kanoni S., Pankow J.S., Uh H.-W., Wu Y., Bidulescu A., Rasmussen-Torvik L.J., Greenwood C.M.T., Ladouceur M., Grimsby J., Manning A.K., Liu C.-T., Kooner J., Mooser V.E., Vollenweider P., Kapur K.A., Chambers J., Wareham N.J., Langenberg C., Frants R., Willems-Vandijk K., Oostra B.A., Willems S.M., Lamina C., Winkler T.W., Psaty B.M., Tracy R.P., Brody J., Chen I., Viikari J., Kähönen M., Pramstaller P.P., Evans D.M., Pourcain B.St., Sattar N., Wood A.R., Bandinelli S., Carlson O.D., Egan J.M., Böhringer S., van Hemst D., Kedenko L., Kristiansson K., Nuotio M.-L., Loo B.-M., Harris T., Garcia M., Kanaya A., Haun M., Klopp N., Wichmann H.-E., Deloukas P., Katsareli E., Couper D.J., Duncan B.B., Kloppenburg M., Adair L.S., Borja J.B., DIAGRAM+ Consortium, MAGIC Consortium, GLGC Investigators, MuTHER Consortium, Wilson J.G., Musani S., Guo X., Johnson T., Semple R., Teslovich T.M., Allison M.A., Redline S., Buxbaum S.G., Mohlke K.L., Meulenbelt I., Ballantyne C.M., Dedoussis G.V., Hu F.B., Liu Y., Paulweber B., Spector T.D., Slagboom P.E., Ferrucci L., Jula A., Perola M., Raitakar O., Florez J.C., Salomaa V., Eriksson J.G., Frayling T.M., Hicks A.A., Lehtimäki T., Smith G.D., Siscovick D.S., Kronenberg F., van Duijn C., Loos R.J.F., Waterworth D.M., Meigs J.B., Dupuis J., Richards J.B. Novel loci for adiponectin levels and their influence on type 2 diabetes and metabolic traits: a multi-ethnic meta-analysis of 45,891 individuals. *PLoS Genet.* 2012; 8: e1002607. doi: 10.1371/journal.pgen.1002607
19. Chambers J.C., Zhang W., Sehmi J., Li X., Wass M.N., van der Harst P., Holm H., Sanna S., Kavousi M., Baumeister S.E., Coin L.J., Deng G., Gieger C., Heard-Costa N.L., Hottenga J.J., Kühnel B., Kumar V., Lagou V., Liang L., Luan J., Vidal P.M., Mateo Leach I., O'Reilly P.F., Peden J.F., Rahmioglu N., Soininen P., Speliotes E.K., Yuan X., Thorleifsson G., Alizadeh B.Z., Atwood L.D., Borecki I.B., Brown M.J., Charoen P., Cucca F., Das D., de Geus E.J., Dixon A.L., Döring A., Ehret G., Eyjolfsson G.I., Farrall M., Forouhi N.G., Friedrich N., Goessling W., Gudbjartsson D.F., Harris T.B., Hartikainen A.L., Heath S., Hirschfield G.M., Hofman A., Homuth G., Hypönen E., Janssen H.L., Johnson T., Kangas A.J., Kema I.P., Kühn J.P., Lai S., Lathrop M., Lerch M.M., Li Y., Liang T.J., Lin J.P., Loos R.J., Martin N.G., Moffatt M.F., Montgomery G.W., Munroe P.B., Musunuru K., Nakamura Y., O'Donnell C.J., Olafsson I., Penninx B.W., Pouta A., Prins B.P., Prokopenko I., Puls R., Ruukonen A., Savolainen M.J., Schlessinger D., Schouten J.N., Seedorf U., Sen-Chowdhry S., Siminovitch K.A., Smit J.H., Spector T.D., Tan W., Teslovich T.M., Tukiainen T., Uitterlinden A.G., van der Klauw M.M., Vasan R.S., Wallace C., Wallaschofski H., Wichmann H.E., Willemsen G., Würtz P., Xu C., Yerges-Armstrong L.M.; Alcohol Genome-wide Association (AlcGen) Consortium; Diabetes Genetics Replication and Meta-analyses (DIAGRAM+) Study; Genetic Investigation of Anthropometric Traits (GIANT) Consortium; Global Lipids Genetics Consortium; Genetics of Liver Disease (GOLD) Consortium; International Consortium for Blood Pressure (ICBP-GWAS); Meta-analyses of Glucose and Insulin-Related Traits Consortium (MAGIC); Abecasis G.R., Ahmadi K.R., Boomsma D.I., Caulfield M., Cookson W.O., van Duijn C.M., Froguel P., Matsuda K., McCarthy M.I., Meisinger C., Mooser V., Pietiläinen K.H., Schumann G., Snieder H., Sternberg M.J.E., Stolk R.P., Thomas H.C., Thorsteinsdottir U., Uda M., Waeber G., Wareham N.J., Waterworth D.M., Watkins H., Whitfield J.B., Wittman J.C.M., Wolfenbittel B.H.R., Fox C.S., Ala-Korpela M., Stefansson K., Vollenweider P., Völzke H., Schadt E.E., Scott J., Järvelin M.-R., Elliott P., Kooner J.S. Genome-wide association study identifies loci influencing concentrations of liver enzymes in plasma. *Nat. Genet.* 2011; 43: 1131–1138. doi: 10.1038/ng.970
  20. Neuman M.G., Cohen L.B., Nanau R.M. Biomarkers in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Can. J. Gastroenterol. and Hepatol.* 2014; 28: 607–618. doi: 10.1155/2014/757929
  21. Ishizuka Y., Nakayama K., Ogawa A., Makishima S., Boonvisut S., Hirao A., Iwasaki Y., Yada T., Yanagisawa Y., Miyashita H., Takahashi M., Iwamoto S., Jichi Medical University Promotion Team of Large-Scale Human Genome Bank for All over Japan. TRIB1 downregulates hepatic lipogenesis and glycogenesis via multiple molecular interactions. *J. Mol. Endocrinol.* 2014; 52: 145–158. doi: 10.1530/JME-13-0243
  22. Kitamoto A., Kitamoto T., Nakamura T., Ogawa Y., Yoneda M., Hyogo H., Ochi H., Mizusawa S., Ueno T., Nakao K., Sekine A., Chayama K., Nakajima A., Hotta K. Association of polymorphisms in GCKR and TRIB1 with nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome traits. *Endocr. J.* 2014; 61: 683–689. doi: 10.1507/endocrj.ej14-0052
  23. Wei B., Liu Y., Li H., Peng Y., Luo Z. Effect of TRIB1 Variant on Lipid Profile and Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc. Ther.* 2023; 9:2023:4444708. doi: 10.1155/2023/4444708
  24. Malinowski D., Safranow K., Pawlik A. PONI rs662, rs854560 and TRIB1 rs17321515, rs2954029 Gene Polymorphisms Are Associated with Lipid Parameters in Patients with Unstable Angina. *Genes (Basel).* 2024; 15 (7): 871. doi: 10.3390/genes15070871
  25. Vargas-Alarcón G., Pérez-Méndez O., Posadas-Sánchez R., González-Pacheco H., Juárez-Cedillo T., Escobedo G., López-Olmos V., Fragoso J.M. TRIB1 and TRPS1 Gene Polymorphisms Are Associated with the Incidence of Acute Coronary Syndrome and Plasma Lipid Concentrations. *Biology (Basel).* 2025; 14 (6): 606. doi: 10.3390/biology14060606
  26. Jiang J., Chen X., Li C., Du X., Zhou H. Polymorphisms of TRIB1 genes for coronary artery disease and stroke risk: A systematic review and meta-analysis. *Gene*, 2023; 880: 147613. doi: 10.1016/j.gene.2023.147613
  27. Peasey A., Bobak M., Kubinova R., Malyutina S., Pajak A., Tamosiunas A., Pikhart H., Nicholson A., Marmot M. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: Rationale and Design of the HAPIEE study. *BMC Public Health.* 2006; 6: 255. doi: 10.1186/1471-2458-6-255
  28. Sambrook J., Russel D.W. Purification of nucleic acids by extraction with phenol: chloroform. *CSH Protoc.* 2006; 2006 (1): pdb.prot4455. doi: 10.1101/pdb.prot4455
  29. Gafarov V., Gafarova A. Who programs: «register acute myocardial infarction», «monica» – dynamics acute cardiovascular accident at years 1977–2009 in general population aged 25–64 years in Russia. *Russ. J. Cardiol.* 2016; (4-eng): 129–134. doi: 10.15829/1560-4071-2016-4-eng-129-134

30. Quiroz-Figueroa K., Vitali C., Conlon D.M., Millar J.S., Tobias J.W., Bauer R.C., Hand N.J., Rader D.J. TRIB1 regulates LDL metabolism through CEBP $\alpha$ -mediated effects on the LDL receptor in hepatocytes. *J. Clin. Invest.* 2021; 131 (22): e146775. doi: 10.1172/JCI146775
31. Karimi Z., Daneshmoghdam J., Ghaedi H., Khalili E., Panahi G., Shanaki M. Association of rs2954029 and rs6982502 Variants with Coronary Artery Disease by HRM Technique: A GWAS Replication Study in an Iranian Population. *Rep. Biochem. Mol. Biol.* 2022; 10 (4): 580–588. doi: 10.52547/rbmb.10.4.580
32. Zhang Q.-H., Yin R.-X., Chen W.-X., Cao X.-L., Wu J.-Z. TRIB1 and TRPS1 variants, G  $\times$  G and G  $\times$  E interactions on serum lipid levels, the risk of coronary heart disease and ischemic stroke. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1): 2376. doi: 10.1038/s41598-019-38765-7
33. Semaev S., Shakhshneider E., Shcherbakova L., Ivanoshchuk D., Orlov P., Malyutina S., Gafarov V., Ragino Y., Voevoda M. Associations of APOE Gene Variants rs429358 and rs7412 with Parameters of the Blood Lipid Profile and the Risk of Myocardial Infarction and Death in a White Population of Western Siberia. *Curr. Issues. Mol. Biol.* 2022; 44 (4): 1713–1724. doi: 10.3390/cimb44040118
34. Semaev S., Shakhshneider E., Shcherbakova L., Orlov P., Ivanoshchuk D., Malyutina S., Gafarov V., Voevoda M., Ragino Y. Association of Common Variants of APOE, CETP, and the 9p21.3 Chromosomal Region with the Risk of Myocardial Infarction: A Prospective Study. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (13): 10908. doi: 10.3390/ijms241310908
35. Семаев С.Е., Щербакова Л.В., Орлов П.С., Иваношчук Д.Е., Малютина С.К., Гафаров В.В., Воевода М.И., Рагино Ю.И., Шахтшнейдер Е.В. Ассоциация вариантов генов APOE, CETP и хромосомного региона 9P21.3 с ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда и острой сердечной недостаточностью. *Атеросклероз.* 2024; 20 (2): 121–135. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-2-121-135 [Semaev S.E., Shcherbakova L.V., Orlov P.S., Ivanoshchuk D.E., Malyutina S.K., Gafarov V.V., Voevoda M.I., Ragino Yu.I., Shakhshneider E.V. Association of variants of the APOE, CETP genes and the 9P21.3 chromosomal region with coronary heart disease, myocardial infarction and acute heart failure. *Atherosclerоз.* 2024; 20 (2): 121–135. (In Russ.) doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-2-121-135]
36. Ершова А.И., Мешков А.Н., Куценко В.А., Вяткин Ю.В., Киселева А.В., Сотникова Е.А., Лимонова А.С., Гарбузова Е.В., Муромцева Г.А., Зайченко М., Жарикова А.А., Раменский В.Е., Белова О.А., Рачкова С.А., Покровская М.С., Шальнова С.А., Бойцов С.А., Драпкина О.М. Валидация шкал генетического риска ишемической болезни сердца, разработанных на европейской популяционных выборках, у представителей российской популяции. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика.* 2023; 22 (12): 3856. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3856 [Ershova A.I., Meshkov A.N., Kutsenko V.A., Vyatkin Yu.V., Kiseleva A.V., Sotnikova E.A., Limonova A.S., Garbuzova E.V., Muromtseva G.A., Zayichenoka M., Zharikova A.A., Ramenskiy V.E., Belova O.A., Rachkova S.A., Pokrovskaya M.S., Shalnova S.A., Boytsov S.A., Drapkina O.M. Validation of genetic risk scores for coronary artery disease, developed on European population samples, in Russian population. *Cardiovasc. Ther. and Prevent.* 2023; 22 (12): 3856. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3856]
37. Зайченко М., Мешков А.Н., Киселева А.В., Ершова А.И., Сотникова Е.А., Жарикова А.А., Вяткин Ю.В., Михайлина В.И., Букаева А.А., Покровская М.С., Раменский В.Е., Драпкина О.М. Использование шкал генетического риска для дифференциальной диагностики у лиц с клиническим диагнозом семейной гиперхолестеринемии. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика.* 2024; 23 (12): 4251. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4251 EDN: UYQMBM [Zayichenoka M., Meshkov A.N., Kiseleva A.V., Ershova A.I., Sotnikova E.A., Zharikova A.A., Vyatkin Yu.V., Mikhailina V.I., Bukaeva A.A., Pokrovskaya M.S., Ramenskiy V.E., Drapkina O.M. Use of polygenic risk scores for differential diagnostics for patients with clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Cardiovasc. Ther. and Prevent.* 2024; 23 (12): 4251. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2024-4251 EDN: UYQMBM]
38. Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шляхто Е.В., Конради А.О., Баланова Ю.А., Жернакова Ю.В., Метельская В.А., Ощепкова Е.В., Ротарь О.П., Шальнова С.А. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика.* 2021; 20 (5): 3007. doi: 10.15829/1728-8800-2021-3007 [Boytsov S.A., Drapkina O.M., Shlyakhto E.V., Konradi A.O., Balanova Yu.A., Zhernakova Yu.V., Metelskaya V.A., Oshchepkova E.V., Rotar O.P., Shalnova S.A. Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. Ten years later. *Cardiovasc. Ther. and Prevent.* 2021; 20 (5): 3007. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2021-3007]
39. Зайченко М., Ершова А.И., Киселева А.В., Сотникова Е.А., Вяткин Ю.В., Жарикова А.А., Покровская М.С., Шальнова С.А., Раменский В.Е., Мешков А.Н., Драпкина О.М. Поиск и репликация ассоциаций вариантов генома с уровнями липидов в выборке из представителей российской популяции. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика.* 2023; 22 (12): 3871. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3871. EDN: GTFBBS [Zayichenoka M., Ershova A.I., Kiseleva A.V., Sotnikova E.A., Vyatkin Yu.V., Zharikova A.A., Pokrovskaya M.S., Shalnova S.A., Ramenskiy V.E., Meshkov A.N., Drapkina O.M. Search and replication of associations of genome variants with lipid levels in a Russian sample. *Cardiovasc. Therapy and Prevent.* 2023; 22 (12): 3871. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2023-3871]
40. Зайченко М., Раменский В.Е., Киселева А.В., Букаева А.А., Ершова А.И., Мешков А.Н., Драпкина О.М. Исследование свойств не полностью пенетрантных вариантов генома, ассоциированных с кардиомиопатиями. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика.* 2024; 23(12): 4262. doi: 10.15829/1728-8800-20244262 [Zayichenoka M., Ramenskiy V.E., Kiseleva A.V., Bukaeva A.A., Ershova A.I., Meshkov A.N., Drapkina O.M. Properties of incompletely penetrant cardiomyopathy-associated genome variants. *Cardiovasc. Therapy and Prevent.* 2024; 23 (12): 4262. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-20244262.]

**Сведения об авторах:**

**Сергей Евгеньевич Семаев**, младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний; младший научный сотрудник сектора изучения моногенных форм распространенных заболеваний человека, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-3999-8501, e-mail: sse281985@yandex.ru, semaev@bionet.nsc.ru

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

**Лилия Валерьевна Щербакова**, старший научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-9270-9188, e-mail: scherbakovalv@bionet.nsc.ru

**Динара Евгеньевна Иваношук**, научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний; младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-0403-545X, e-mail: dinara2084@mail.ru

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

**Валерий Васильевич Гафаров**, д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник, зав. лабораторией психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-5701-7856, e-mail: valery.gafarov@gmail.com

**Юлия Игоревна Рагино**, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, главный научный сотрудник, руководитель Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-4936-8362, e-mail: ragino@mail.ru

**Елена Владимировна Шахтшнейдер**, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний; зав. сектором изучения моногенных форм распространенных заболеваний человека, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-6108-1025, e-mail: 2117409@mail.ru

**Information about the authors:**

**Sergey E. Semaev**, junior researcher at the laboratory of molecular genetic investigations of therapeutic diseases; junior researcher at the laboratory of the study of monogenic forms of common human diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-3999-8501, e-mail: sse281985@yandex.ru, semaev@bionet.nsc.ru

**Pavel S. Orlov**, researcher at the laboratory of molecular genetic investigations of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia; junior researcher at the laboratory of human molecular genetics of Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-9371-2178, e-mail: orlovpavel86@gmail.com

**Liliya V. Shcherbakova**, researcher in the laboratory of clinical-populational and prophylactic studies on internal and endocrine diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-9270-9188, e-mail: scherbakovalv@bionet.nsc.ru

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

**Sofia K. Maljutina**, doctor of medical sciences, professor, head of the laboratory of etiopathogenesis and clinics of internal diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-6539-0466, e-mail: smalyutina@hotmail.com

**Valery V. Gafarov**, doctor of medical sciences, professor, head of the laboratory psychological and sociological problems of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-5701-7856, e-mail: valery.gafarov@gmail.com

**Yulia I. Ragino**, doctor of medical sciences, professor, corresponding member of the RAS, head of the Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-4936-8362, e-mail: ragino@mail.ru

**Elena V. Shakhshneider**, doctor of medical sciences, leading researcher, head of the laboratory of the study of monogenic forms of common human diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-6108-1025, e-mail: 2117409@mail.ru

*Статья поступила 06.02.2026  
После доработки 26.02.2026  
Принята к печати 03.03.2026*

*Received 06.02.2026  
Revision received 26.02.2026  
Accepted 03.03.2026*



DOI: 10.52727/2078-256X-2026-22-1-20-27

## Связь варианта нуклеотидной последовательности rs1799864 (V64I) гена CCR2 и депрессии как фактора риска атеросклероз-связанных заболеваний сердечно-сосудистой системы среди мужчин в популяции 25–64 лет (Международная программа ВОЗ «MONICA-MOPSY»)

В.В. Гафаров, Е.А. Громова, И.В. Гагулин, В.Н. Максимов, А.В. Гафарова

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

### Аннотация

Цель – определить ассоциации варианта нуклеотидной последовательности rs1799864 (V64I) гена CCR2 и депрессии как фактора риска атеросклероз-связанных заболеваний сердечно-сосудистой системы среди мужчин в популяции 25–64 лет г. Новосибирска. **Материал и методы.** Представленная работа выполнена в 1994–1995 гг. в рамках программы ВОЗ «MONICA-MOPSY». Обследована репрезентативная выборка мужчин 25–64 лет, проживающих в Октябрьском районе г. Новосибирска ( $n = 657$  мужчин, средний возраст  $44,3 \pm 0,4$  года, отклик 82,1 %). Для оценки депрессии предлагался бланк шкалы депрессии (тест MOPSY). Генотипирование изучаемого варианта нуклеотидной последовательности rs1799864 (V64I) гена CCR2 проводилось с помощью полимеразной цепной реакции. **Результаты.** Распространенность депрессии среди мужчин в популяции составила 29 %, причем у 3,1 % – высокий уровень депрессии, а у 25,9 % – умеренный. Наиболее часто встречаемым генотипом оказался GG гена CCR2 – у 78,8 % мужчин в репрезентативной выборке, генотип GA – у 19 %, генотип AA – у 2,2 % мужчин. Соответственно, аллель G встречался у 88,3 % мужчин, а аллель A – у 11,7 %. Среди мужчин с депрессией генотипы GA rs1799864 гена CCR2 (47,6 %) и AA (2,9 %) встречались чаще, чем среди мужчин без депрессии (2,4 и 1,7 % соответственно). Напротив, среди мужчин без депрессии (у 95,9 %) чаще всего встречался гомозиготный генотип GG rs1799864 гена CCR2 ( $p < 0,0001$ ). Среди мужчин с депрессией аллель A (26,8 %) наблюдался чаще, чем среди лиц без депрессии – 2,9 % ( $p < 0,0001$ ). Сравнительный анализ показал, что встречаемость депрессии выше среди носителей генотипа GA (49,1 %), GA+AA (50,6 %), чем среди мужчин носителей генотипа GG (2,4 %) (для всех  $p < 0,0001$ ). **Заключение.** Установлено, что встречаемость депрессии выше среди мужчин носителей генотипа GA rs1799864 гена CCR2 (49,1 %), чем среди носителей других генотипов.

**Ключевые слова:** rs1799864 ген CCR2, депрессия, мужчины, популяция.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках бюджетной темы № FWNR-2024-0002.

**Автор для переписки.** Гафаров В.В., e-mail: valery.gafarov@gmail.com

**Для цитирования.** Гафаров В.В., Громова Е.А., Гагулин И.В., Максимов В.Н., Гафарова А.В. Связь варианта нуклеотидной последовательности rs1799864 (V64I) гена CCR2 и депрессии как фактора риска атеросклероз-связанных заболеваний сердечно-сосудистой системы среди мужчин в популяции 25–64 лет (Международная программа ВОЗ «MONICA-MOPSY»). *Атеросклероз.* 2026; 22 (1): 20–27. doi: 10.52727/2078-256X-2026-22-1-20-27

**Association of variant of the nucleotide sequence rs1799864 (*V64I*) of the *CCR2* gene and depression, as a risk factor for atherosclerosis-related cardiovascular diseases, among men aged 25–64 years (WHO international MONICA-MOPSY programme)**

V.V. Gafarov, E.A. Gromova, I.V. Gagulin, V.N. Maksimov, A.V. Gafarova

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

**Abstract**

Objective – to determine associations between variant nucleotide sequence of rs1799864 (*V64I*) the *CCR2* gene and depression, a risk factor for atherosclerosis-related cardiovascular diseases, among men aged 25–64 in Novosibirsk. **Material and methods.** This study was conducted in 1994–1995 as part of the WHO MONICA-MOPSY program. A representative sample of men aged 25–64 living in the Oktyabrsky district of Novosibirsk was examined ( $n = 657$  men, mean age  $44.3 \pm 0.4$  years, response rate 82.1 %). The MOPSY depression scale was administered to assess depression. Genotyping of the studied nucleotide sequence variant rs1799864 (*V64I*) of the *CCR2* gene was performed using polymerase chain reaction (PCR). **Results.** The prevalence of depression among men in the population was 29 %, with 3.1 % having high depression and 25.9 % having moderate depression. The most common genotype of the *CCR2* gene was GG, occurring in 78.8 % of men in representative sample, the GA genotype in 19 %, and the AA genotype in 2.2 %. The G allele was found in 88.3 % of men, and the A allele in 11.7 %. Among men with depression, the GA (47.6 %) and AA (2.9 %) genotypes of the *CCR2* gene were more common than among men without depression (2.4 % and 1.7 %, respectively). In contrast, among men without depression, the homozygous GG genotype of rs1799864 the *CCR2* gene was most common, with 95.9 % of men ( $p < 0.0001$ ). Among men with depression, the A allele (26.8 %) was observed more often than among individuals without depression – 2.9 % ( $p < 0.0001$ ). Comparative analysis showed that the incidence of depression was higher among carriers of the GA genotype (49.1 %) and GA+AA (50.6 %) than among men of the GG genotype (2.4 %) (all  $p < 0.0001$ ). **Conclusions.** We found that the incidence of depression was higher among carriers of the GA genotype of rs1799864 the *CCR2* gene (49.1 %) than among carriers of other genotypes.

**Keywords:** rs1799864 *CCR2* gene, depression, men, population.

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

**Funding.** The research was carried out within the budget theme № FWNR-2024-0002.

**Correspondence.** Gafarov V.V., e-mail: valery.gafarov@gmail.com

**Citation.** Gafarov V.V., Gromova E.A., Gagulin I.V., Maksimov V.N., Gafarova A.V. Association of variant of the nucleotide sequence rs1799864 (*V64I*) of the *CCR2* gene and depression, as a risk factor for atherosclerosis-related cardiovascular diseases, among men aged 25–64 years (WHO international MONICA-MOPSY programme). *Atherosclerosis*. 2026; 22 (1): 20–27. doi: 10.52727/2078-256X-2026-22-1-20-27

**Введение**

Нарушения иммунной функции могут быть вовлечены в патофизиологические механизмы возникновения депрессии. Основные доказательства связи иммунной функции с депрессией получены в исследованиях цитокинов [1]. Подобно цитокинам, другой группой

иммунных молекул, участвующих в патофизиологии депрессии, являются хемокины (известные также как хемотаксические цитокины) [2]. Хемокины представляют собой небольшие полипептиды, участвующие в миграции и перемещении лейкоцитов. Они играют важную роль в функционировании иммунной системы как

при физиологических, так и при патологических состояниях [3]. Хемокины и их рецепторы присутствуют и продуцируются клетками центральной нервной системы, включая астроциты, микроглию и нейроны [4]. Семейство хемокинов состоит из более чем 50 хемокинов и 20 рецепторов, разделенных на четыре основных подсемейства: СХС ( $\alpha$ -хемокины), СС ( $\beta$ -хемокины), СХЗС ( $\delta$ -хемокины) и С ( $\gamma$ -хемокины). СС и СХС – две самые большие группы. Было идентифицировано несколько рецепторов хемокинов, и несколько хемокинов могут использовать одни и те же рецепторы, или один рецептор может взаимодействовать с несколькими хемокинами [5]. Несколько линий доказательств предполагают участие хемокинов в депрессивных расстройствах. Это в первую очередь базируется на выявленных изменениях уровней некоторых хемокинов в плазме у пациентов с депрессией [6]. В последнем случае представляет интерес роль продукта гена *CCR2*, входящего в СС субсемейство хемокиновых рецепторов. Ген картирован на хромосоме 3p21.3, занимает примерно 7 тыс. п.н. и имеет три экзона [7]. Показано, что хемокин *CCL2* и его основной рецептор *CCR2* опосредуют нейровоспаление и усиливают синаптическую передачу в задних рогах спинного мозга при нейропатической боли [8]. В головном мозге *CCL2* способствует болезни Паркинсона в полосатом теле, а также лежит в основе наркомании в префронтальной коре и прилежащем ядре (NAc) [9]. NAc является критически важной областью мозга, опосредующей вознаграждение и мотивацию, также вовлеченной в патофизиологию депрессии [10]. Описано несколько полиморфных сайтов гена *CCR2*. Наиболее изучен полиморфизм, обусловленный нуклеотидной заменой G на A в 190-й позиции кодирующей части гена, приводящей к замене валина (V) на изолейцин (I) в 64-й позиции трансмембранного домена. Аллельный вариант 64I встречается в различных этнических группах с частотой от 10 до 30 % [11].

С другой стороны, депрессия признана независимым и значимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), связанных с атеросклерозом, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инсульт. Ее влияние сопоставимо по силе с традиционными факторами, включая курение и высокий уровень холестерина [12, 13].

Учитывая вышеизложенное, целью нашего исследования стало определение ассоциации варианта нуклеотидной последовательности

rs1799864 (V64I) гена *CCR2* и депрессии как фактора риска атеросклероз-связанных ССЗ среди мужчин в популяции 25–64 лет г. Новосибирска.

## Материал и методы

Представленная работа выполнена с использованием материалов III скрининга программы ВОЗ «MONICA-MOPSY» Multinational Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease – Optional Psychosocial Substudy». В 1994–1995 гг. обследована репрезентативная выборка мужчин 25–64 лет, проживающих в Октябрьском районе г. Новосибирска ( $n = 657$  мужчин, средний возраст –  $44,3 \pm 0,4$  года, отклик – 82,1 %). Программа скринингового обследования включала регистрацию социально-демографических данных в соответствии с требованием протокола программы<sup>1</sup>.

Для проведения оценки депрессии предлагался бланк шкалы депрессии (тест MOPSY), состоящий из 15 утверждений. Для ответа на каждое утверждение предусмотрено две градации: «согласен», «не согласен». Уровень депрессии оценивался по следующим категориям: нет депрессии (НД), умеренная (УД) и большая депрессия (БД). Испытуемым предложено самостоятельно ответить на вопросы шкал согласно инструкциям, помещенным в опроснике. За анализируемый уровень фактора риска принимали значение его в исходном исследовании и не учитывали вклад временной динамики. Методики были строго стандартизированы и соответствовали требованиям протоколов проекта ВОЗ «MONICA». ДНК выделяли стандартным методом с фенол-хлороформной экстракцией. Генотипирование изучаемого варианта нуклеотидной последовательности rs1799864 (V64I) гена *CCR2* проводилось с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) по опубликованной методике [14].

Статистический анализ проводился с помощью пакета программ SPSS версии 19 [15]. Для проверки статистической значимости различий между группами использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона [15]. Достоверность во всех видах анализа принимали при уровне значимости  $p < 0,05$  [15].

<sup>1</sup> World Health Organization. MONICA Psychosocial Optional Study. Suggested Measurement Instruments. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 1988.

## Результаты

Распространенность депрессии среди мужчин в популяции составила 29 %, причем у 3,1 % был высокий уровень депрессии, а у 25,9 % – умеренный.

В табл. 1 представлены частоты аллелей, генотипов варианта нуклеотидной последовательности rs1799864 (V64I) гена CCR2 среди мужчин в популяции 25–64 лет г. Новосибирска. Наиболее часто встречаемым генотипом rs1799864 гена CCR2 оказался GG – у 78,8 % мужчин в популяции, гетерозиготный генотип GA – у 19 % лиц, и генотип AA – у 2,2 % мужчин. Соответственно, аллель G встречался у 88,3 % мужчин, а аллель A – у 11,7 % лиц в популяции.

Среди мужчин с депрессией генотипы GA (47,6 %) и AA (2,9 %) встречались чаще, чем среди мужчин без депрессии (2,4 и 1,7 % соответственно). Напротив, среди мужчин без депрессии чаще всего встречался гомозиготный генотип GG (у 95,9 %) ( $\chi^2 = 146,19$ ,  $df = 2$ ,  $p < 0,0001$ ). Среди мужчин с депрессией аллель A (26,8 %) наблюдался чаще, чем среди лиц без депрессии (только у 2,9 %). Аллель G выявлен у 97,1 % мужчин без депрессии и 73,2 % – с депрессией ( $\chi^2 = 118,92$ ,  $df = 1$ ,  $p < 0,0001$ ) (табл. 2).

Сравнительный анализ показал, что встречаемость депрессии выше среди носителей генотипа GA (49,1 %), чем среди лиц носителей генотипа GG (97,6 %) без депрессии ( $\chi^2 = 145,9$ ,  $df = 1$ ,  $p < 0,0001$ ). При дальнейшем сравнительном анализе оказалось, что вероятность наличия депрессии выше у носителей GA+AA (50,6 %) против GG (49,1 %) (табл. 3).

## Обсуждение

В нашей популяции треть мужчин испытывали депрессию. Депрессивные расстройства в настоящее время являются третьей ведущей причиной потери трудоспособности во всем мире, поднимаясь на второе место среди лиц трудоспособного возраста [16]. Современное понимание депрессии, ее диагностики и лечения основано на гипотезе моноаминов. Тем не менее 30 % пациентов не реагируют на такие антидепрессанты, а среди тех, кто ответил, только треть достигает ремиссии [17]. Такой высокий уровень неэффективности лечения, вероятно, отражает неполное понимание патогенеза депрессивных расстройств. Усилия сосредоточены на эффективной стратификации гетерогенной популяции и новых терапевтических направлениях [6].

Таблица 1  
Частоты генотипов и аллелей варианта нуклеотидной последовательности rs1799864 (V64I) гена CCR2 среди мужчин в популяции 25–64 лет г. Новосибирска

Table 1  
Frequencies of genotypes and alleles of variants of the nucleotide sequence rs1799864 (V64I) of the CCR2 gene among men aged 25–64 years in Novosibirsk

Ген CCR2, V64I, rs1799864 / CCR2 gene, V64I, rs1799864	n	%
GG	365	78,8
GA	88	19,0
AA	10	2,2
Итого / All	463	100,0
Равновесие Харди–Вайнберга, $\chi^2 = 3,04$ , частота аллеля G = 0,88, частота аллеля A = 0,11 / Hardy–Weinberg equilibrium $\chi^2 = 3.04$ , G allele frequency = 0.88, A allele frequency = 0.11		
G	818	88,3
A	108	11,7
Итого / All	926	100,0

Таблица 2  
Частоты генотипов и аллелей варианта нуклеотидной последовательности rs1799864 (V64I) гена CCR2 и депрессия среди мужчин в популяции 25–64 лет

Table 2  
Frequencies of genotypes and alleles of variant of the nucleotide sequence of the rs1799864 (V64I) CCR2 gene and depression among men aged 25–64 years

Ген CCR2, V64I, rs1799864 / CCR2 gene, V64I, rs1799864	Нет депрессии / No depression		Депрессия / Depression	
	n	%	n	%
GG	281	95,9	84	49,4
GA	7	2,4	81	47,6
AA	5	1,7	5	2,9
	293	100	170	100
$\chi^2 = 146,19$ , $df = 2$ , $p < 0,0001$				
G	569	97,1	249	73,2
A	17	2,9	91	26,8
	586	100	340	100
$\chi^2 = 118,92$ , $df = 1$ , $p < 0,0001$				

Таблица 3

Сравнительный анализ среди носителей генотипов варианта нуклеотидной последовательности rs1799864 (V64I) гена CCR2 и депрессия среди мужчин в популяции 25–64 лет

Table 3

Comparative analysis of genotypes of the rs1799864 (V64I) nucleotide sequence variant of the CCR2 gene and depression among men in the population aged 25–64 years

Ген CCR2, V64I, rs1799864 / CCR2 gene, V64I, rs1799864	Нет депрессии / No depression		Депрессия / Depression	
	n	%	n	%
GG	281	97,6	84	50,9
GA	7	2,4	81	49,1
$\chi^2$ Пирсона / Pearson's $\chi^2$	$\chi^2 = 145,9, df = 1, p < 0,0001$			
Двусторонний тест Фишера / Two-Tailed Fisher Test	0,0001			
ОШ (95 % ДИ) / OR (95 % CI)	9,678 (4,744–19,743)			
GG	281	95,9	84	49,4
GA+AA	12	4,1	86	50,6
$\chi^2$ Пирсона / Pearson's $\chi^2$	$\chi^2 = 139,363, df = 1, p < 0,0001$			
Двусторонний тест Фишера / Two-Tailed Fisher Test	0,0001			
ОШ (95 % ДИ) / OR (95 % CI)	6,287 (3,69–10,713)			

Примечание. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Note. OR – odds ratio; CI – confidence interval.

За последнюю четверть века появляется все больше убедительных доказательств, связывающих воспаление с депрессией [18–20]:

У трети людей с депрессией наблюдается повышенный уровень воспалительных цитокинов при отсутствии соматических заболеваний.

Воспалительные заболевания связаны с большей частотой депрессии, чем невоспалительные заболевания.

У 40 % пациентов, получавших цитокиновую терапию, развивается клиническая депрессия.

Более высокий исходный уровень воспаления связан с отсутствием ответа на лечение антидепрессантами [18–20].

В настоящее время считается, что участие иммунных факторов в патофизиологии депрессии намного больше, чем участие только врожденной иммунной системы, воспаления и глии [21]. Действительно, предполагается, что в центральной нервной системе (ЦНС) происходит сложное взаимодействие между частями врожденной и адаптивной иммунной системы [22], все чаще полагают, что хемокины участвуют в патофизиологии депрессии, вероятно, благодаря

нейромодулирующим и нейротрансмиттерным эффектам, а также регуляции нейрогенеза и прорастания аксонов [23, 24]. Недавние достижения в фундаментальной неврологии позволили описать новые роли хемокинов в нейробиологических процессах, связанных с депрессией [23, 24]. Помимо традиционных ролей в хемотаксисе иммунных клеток, эти новые процессы могут включать регуляцию миграции, пролиферации и дифференцировки нейрональных стволовых клеток/клеток-предшественников; регуляцию прорастания и удлинения аксонов; регулирование состояний инфильтрации и активации центральных и периферических иммунных клеток; контроль проницаемости гематоэнцефалического барьера; регуляцию нейроэндокринных функций; пре- и постсинаптическую модуляцию традиционных нейромедиаторных систем и, возможно, прямые нейротрансмиттероподобные эффекты [25]. Нарушение этих функций в жизненно важные периоды развития нервной системы или в более позднем возрасте может иметь механистическое значение для патогенеза и патофизиологии депрессии, в то время как

восстановление гомеостаза этих функций может иметь значение для выздоровления [26].

Учитывая вышеуказанное, мы проанализировали ассоциативную связь между вариантом нуклеотидной последовательности rs1799864 (*V64I*) гена *CCR2* и депрессией среди мужчин в популяции 25–64 лет г. Новосибирска. В нашей популяции наиболее часто встречаемым генотипом оказался GG – у 78,8 % мужчин, генотип GA – у 19 % лиц, генотип AA наблюдался у 2,2 % мужчин. Соответственно, аллель G встречался у 88,3 % мужчин, а аллель A – у 11,7 % лиц в популяции, что приближается к результатам, полученных в европеоидных популяциях, где аллельная частота *CCR2-64I* составляет 9,8 % [27], а в группе этнических русских – 15,2 % [28].

Среди мужчин с депрессией чаще встречались генотипы GA (47,6 %) и AA (2,9 %) rs1799864 гена *CCR2*, преобладал аллель A (26,8 %). Сравнительный анализ показал, что депрессия наблюдается чаще среди носителей генотипов GA и GA+AA, чем среди носителей генотипа GG.

В подкрепление результатов нашего исследования можно привести некоторые данные из мировой литературы. Например, обнаружено, что уровень *CCL2* был снижен в сыворотке пациентов с большим депрессивным расстройством [29]. В другом исследовании сообщали об аналогичной связи между большим депрессивным расстройством и низкими уровнями *CCL2* [30]. Он хорошо отреагировал на лечение антидепрессантами, поднявшись до уровня, аналогичного контрольной группе здоровых людей. Авторы предположили, что *CCL2* может действовать как нейропротекторный хемокин, положительно влияя на центральные дофаминергические пути [30]. Более того, S. Janelidze et al. обнаружили, что уровни *CCL2* в плазме и спинно-мозговой жидкости значительно снижены у лиц, пытавшихся покончить жизнь самоубийством [31]. С другой стороны, опубликованы различные противоречивые результаты, коррелирующие повышенные уровни *CCL2* в сыворотке с развитием большого депрессивного расстройства. Например, N.M. Simon et al. исследовали уровень 20 цитокинов в сыворотке крови, и *CCL2* был одним из многих повышенных уровней у пациентов с большим депрессивным расстройством [32]. Используя другую методологию, Z. Zhou et al. обнаружили аналогичную связь между высокими уровнями *CCL2* в плазме и развитием депрессии на ранних сроках беременности. Авторы сопо-

ставили его уровни в плазме с уровнями маркера микробной транслокации (появление кишечных микроорганизмов вне кишечника) [33]. Эти противоречивые сообщения указывают на то, что роли *CCL2* являются плейотропными, поэтому окончательная интерпретация его центрального и периферического уровней у пациентов с депрессией должна быть подкреплена более надежным набором данных. Согласно обзору К. Cuzzytek и М. Leśkiewicz, хемотаксическая активность оси *CCL2-CCR2* (ось рецептор–лиганд) является лишь частью картины. Это может с такой же вероятностью способствовать нейродегенерации и нейровоспалению, как и нейрорегенерации и нейротрансмиссии [34, 35].

### Заключение

Подводя итог, можно констатировать, что хемотаксические цитокины играют важную роль в патофизиологии депрессии. Хемокины и их рецепторы, широко экспрессируемые в ЦНС, могут стать новыми диагностическими маркерами или терапевтическими мишенями для лечения депрессии. Однако необходимы дополнительные исследования на более крупных популяциях, включая лонгитюдные исследования.

### Список литературы / References

1. Pandey G.N., Rizavi H.S., Bhaumik R., Zhang H. Chemokines gene expression in the prefrontal cortex of depressed suicide victims and normal control subjects. *Brain, Behavior, and Immun.* 2021; 94: 266–273. doi: 10.1016/j.bbi.2021.01.033
2. Rollins B.J. Monocyte chemoattractant protein 1: a potential regulator of monocyte recruitment in inflammatory disease. *Mol. Med. Today.* 1996; 2 (5): 198–204. doi: 10.1016/1357-4310(96)88772-7
3. Wu X.B., Jing P.B., Zhang Z.J., Cao D.L., Gao M.H., Jiang B.C., Gao Y.-J. Chemokine receptor *CCR2* contributes to neuropathic pain and the associated depression via increasing NR2B-mediated currents in both D1 and D2 dopamine receptor-containing medium spiny neurons in the nucleus accumbens shell. *Neuropsychopharmacology.* 2018; 43 (11): 2320–2330. doi: 10.1038/s41386-018-0115-8
4. Pawlik K., Ciapała K., Ciechanowska A., Kwiatkowski K., Mika J. Pharmacological Evidence of the Important Roles of *CCR1* and *CCR3* and Their Endogenous Ligands *CCL2/7/8* in Hypersensitivity Based on a Murine Model of Neuropathic Pain. *Cells.* 2022; 12 (1): 98. doi: 10.3390/cells12010098
5. Zhang Z.J., Jiang B.C., Gao Y.-J. Chemokines in neuronal-glia cell interaction and pathogenesis of neuropathic pain. *Cell. Mol. Life Sci.* 2017; 74 (18): 3275–3291. doi: 10.1007/s00018-017-2513-1
6. Leighton S.P., Nerurkar L., Krishnadas R., Johnman C., Graham G.J., Cavanagh J. Chemokines in depression in health

- and in inflammatory illness: a systematic review and meta-analysis. *Mol. Psych.* 2018; 23 (1): 48–58. doi: 10.1038/mp.2017.205
7. Gao Y.-J., Zhang L., Samad O.A., Suter M.R., Kawasaki Yasuhiko, Zhen-Zhong Xu, Jong-Yeon Park, Anne-Li Lind, Qifu Ma, and Ru-Rong Ji. JNK-induced MCP-1 production in spinal cord astrocytes contributes to central sensitization and neuropathic pain. *J. Neurosci.* 2009; 29: 4096–4108. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3623-08.2009
  8. Guyon A., Skrzydelski D., Giry D., Rovère C., Conductier G., Trocello J.M., Daugé V., Kitabgi P., Rostène W., Nahon J.L., Parsadaniantz S.M.. Long term exposure to the chemokine *CCL2* activates the nigrostriatal dopamine system: a novel mechanism for the control of dopamine release. *Neuroscience*. 2009; 162: 1072–1080. doi:10.1016/j.neuroscience.2009.05.048
  9. Wakida N., Kiguchi N., Saika F., Nishiue H., Kobayashi Y., Kishioka S. CC-chemokine ligand 2 facilitates conditioned place preference to methamphetamine through the activation of dopamine systems. *J. Pharmacol. Sci.* 2014; 125: 68–73. doi: 10.1254/jphs.14032FP
  10. Lim B.K., Huang K.W., Grueter B.A., Rothwell P.E., Malenka R.C. Anhedonia requires MC4R-mediated synaptic adaptations in nucleus accumbens. *Nature*. 2012; 487: 183–189. doi: 10.1038/nature11160
  11. Ngoufack M.N., Nkenfou C.N., Tiedeu B.A., Nguéfack-Tsague G., Mouafé L.C.M., Dambaya B., Nguéfeu C.N., Ndzi E.N., Billong S.C., Mbacham W.F., Ndjolo A. *CCR2* polymorphism and HIV: mutation in both mother and child is associated with higher transmission. *Int. J. Biochem. Mol. Biol.* 2019; 10 (4): 42–48.
  12. Colotto M., Rubini G., Savoriti C., D’Adduogo N., Mercuri S. Impact of depression syndrome in the management of cardiovascular risk factors in primary prevention: State of the art. *Clin. Ter.* 2010; 161 (3): 105–110.
  13. van der Kooy K., van Hout H., Marwijk H., Marten H., Stehouwer C., Beekman A. Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta analysis. *Int. J. Geriatr. Psych.* 2007; 22 (7): 613–626.
  14. González P., Alvarez R., Batalla A., Reguero J.R., Alvarez V., Astudillo A., Cubero G.I., Cortina A., Coto E. Genetic variation at the chemokine receptors *CCR5/CCR2* in myocardial infarction. *Genes Immun.* 2001, Jun; 2 (4): 191–195. doi: 10.1038/sj.gene.6363760
  15. Bühl A., Zöfel P. SPSS, Version 10. Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows, 2005. 608 p.
  16. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) GBD Compare Data Visualization Seattle. IHME, University of Washington: WA, 2016. Available from <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>
  17. Song J., Ma Z., Zhang H., Liang T., Zhang J. Identification of novel biomarkers linking depressive disorder and Alzheimer’s disease based on an integrative bioinformatics analysis. *BMC Genom Data.* 2023; 24 (1): 22. doi: 10.1186/s12863-023-01120-x
  18. Goldsmith D.R., Rapaport M.H., Miller B.J. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia bipolar disorder and depression. *Mol. Psych.* 2016; 21 (12): 1696–1709. doi: 10.1038/mp.2016.3
  19. Bhattacharya A., Drevets W.C. Role of Neuro-Immunological Factors in the Pathophysiology of Mood Disorders: Implications for Novel Therapeutics for Treatment Resistant Depression. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2017; 31: 339–356. doi: 10.1007/7854\_2016\_43 PMID: 27677784
  20. Максимова Н.М., Русяев В.Ю., Узбеков М.Г. Нейробиологические механизмы развития резистентных депрессий. *Соц. и клин. психиатрия.* 2021. 31 (4): 71–79. [Максимова Н.М., Русяев В.Ю., Узбеков М.Г. Neurobiological mechanisms of development of resistant depressions. *Soc. and Clin. Psych.* 2021; 31 (4): 71–79. (In Russ.)].
  21. Eyre H., Air T., Proctor S., Rositano S., Baune B.T. A critical review of the efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in depression. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psych.* 2015; 57: 11–16. doi: 10.1016/j.pnpbp.2014.10.003
  22. Ransohoff R.M., Brown M.A. Innate immunity in the central nervous system. *J. Clin. Invest.* 2012; 122: 1164–1171.
  23. Stuart M.J., Baune B.T. Chemokines and chemokine receptors in mood disorders, schizophrenia, and cognitive impairment: a systematic review of biomarker studies. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2014; 42: 93–115.
  24. Stuart M.J., Singhal G., Baune B.T. Systematic review of the neurobiological relevance of chemokines to psychiatric disorders. *Front. Cell. Neurosci.* 2015; 9: 357.
  25. Reaux-Le Goazigo A., van Steenwinckel J., Rostene W., Melik Parsadaniantz S. Current status of chemokines in the adult CNS. *Prog. Neurobiol.* 2013; 104: 67–92.
  26. Eyre H.A., Air T., Pradhan A., Johnston J., Lavretsky H., Stuart M.J., Baune B.T. A meta-analysis of chemokines in major depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psych.* 2016, Jul 4; 68: 1–8. doi: 10.1016/j.pnpbp.2016.02.006
  27. Амаржаргал Я., Рудко А.А. Полиморфизм генов *CCR5*, *CCR2*, *SDF1* в популяции Монголии. *Мед. генетика.* 2007; 5: 30–33. [Amarjargal Ya., Rudko A.A. Polymorphism of the *CCR5*, *CCR2*, and *SDF1* genes in the Mongolian population. *Med. Genetika.* 2007; 5: 30–33. (In Russ.)].
  28. Воевода М.И., Устинов С.Н., Юдин Н.С., Долгих М.М., Кузнецова Т.Н., Максимов В.Н., Куликов И.В., Громов А.А., Шабалин А.В., Семаева Е.В., Кобзев В.Ф., Баум С.Р., Гафаров В.В., Малюткина С.К., Ромашченко А.Г., Никитин Ю.П. Связь полиморфизма гена хемокинового рецептора *CCR2* с инфарктом миокарда. *Докл. АН.* 2002; 385 (2): 367–370. [Voevoda M.I., Ustinov S.N., Yudin N.S., Dolgikh M.M., Kuznetsova T.N., Maksimov V.N., Kulikov I.V., Gromov A.A., Shabalin A.V., Semaeva E.V., Kobzev V.F., Baum S.R., Gafarov V.V., Maljutina S.K., Romashchenko A.G., Nikitin Yu.P. Association of polymorphism of the *CCR2* chemokine receptor gene with myocardial infarction. *Dokl. AS.* 2002; 385 (2): 367–370. (In Russ.)].
  29. Proma M.A., Daria S., Nahar Z., Ashraf Islam S.M., Bhuiyan M.A., Islam M.R. Monocyte Chemoattractant Protein-1 Levels Are Associated with Major Depressive Disorder. *J. Basic Clin. Physiol. Pharm.* 2022; 33: 735–741. doi: 10.1515/jbcp-2021-0132
  30. Myung W., Lim S.-W., Woo H.L., Park J.H., Shim S., Lee S.-Y., Kim D.K. Serum Cytokine Levels in Major Depressive

- Disorder and Its Role in Antidepressant Response. *Psych. Investig.* 2016; 13: 644–651. doi: 10.4306/pi.2016.13.6.644
31. Janelidze S., Ventorp F., Erhardt S., Hansson O., Minthon L., Flax J., Samuelsson M., Traskman-Bendz L., Brundin L. Altered Chemokine Levels in the Cerebrospinal Fluid and Plasma of Suicide Attempters. *Psychoneuroendocrinology.* 2013; 38: 853–862. doi: 10.1016/j.psyneuen.2012.09.010
32. Simon N.M., McNamara K., Chow C.W., Maser R.S., Papakostas G.I., Pollack M.H., Nierenberg A.A., Fava M., Wong K.K. A Detailed Examination of Cytokine Abnormalities in Major Depressive Disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2008; 18: 230–233. doi: 10.1016/j.euro-neuro.2007.06.004
33. Zhou Z., Guille C., Ogunrinde E., Liu R., Luo Z., Powell A., Jiang W. Increased Systemic Microbial Translocation Is Associated with Depression during Early Pregnancy. *J. Psychiatr. Res.* 2018; 97: 54–57. doi: 10.1016/j.jpsy-chires.2017.11.009
34. Curzytek K., Leśkiewicz M. Targeting the CCL2-CCR2 Axis in Depressive Disorders. *Pharm. Rep.* 2021; 73: 1052–1062. doi: 10.1007/s43440-021-00280-w
35. Harsanyi S., Kupcova I., Danisovic L., Klein M. Selected Biomarkers of Depression: What Are the Effects of Cytokines and Inflammation? *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 24 (1): 578. doi: 10.3390/ijms24010578

#### Сведения об авторах:

**Валерий Васильевич Гафаров**, д-р мед. наук, проф., руководитель лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-5701-7856, e-mail: valery.gafarov@gmail.com

**Елена Алексеевна Громова**, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-8313-3893

**Игорь Вячеславович Гагулин**, старший научный сотрудник лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-5255-5647

**Владимир Николаевич Максимов**, д-р мед. наук, проф., руководитель лаборатории молекулярно-генетических исследований, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-7165-4496

**Альмира Валерьевна Гафарова**, старший научный сотрудник лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-5380-9434

#### Information about the authors:

**Valery V. Gafarov**, doctor of medical sciences, professor, head laboratory of psychological and sociological problems of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-5701-7856, e-mail: valery.gafarov@gmail.com

**Elena A. Gromova**, doctor of medical sciences, leading researcher laboratory of psychological and sociological problems of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-8313-3893

**Igor V. Gagulin**, senior researcher at the laboratory of psychological and sociological problems of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-5255-5647

**Vladimir N. Maksimov**, doctor of medical sciences, professor, head of the laboratory of molecular genetical research, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-7165-4496

**Almira V. Gafarova**, senior researcher at the laboratory of psychological and sociological problems of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-5380-9434

Статья поступила 15.12.2025

После доработки 14.02.2026

Принята к печати 25.02.2026

Received 15.12.2025

Revision received 14.02.2026

Accepted 25.02.2026



DOI: 10.52727/2078-256X-2026-22-1-28-40

## Артериальная гипертензия у мужчин 35–74 лет, проживающих в сельской местности Новосибирской области

М.А. Исмаилова, А.Д. Афанасьева, Е.В. Гарбузова, В.С. Шрамко, Г.И. Симонова

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

### Аннотация

Цель – изучение частоты артериальной гипертензии (АГ) и ее факторов риска, охвата лечением, его структуры и контроля артериального давления (АД) у мужчин 35–74 лет, проживающих в сельской местности Новосибирской области. **Материал и методы.** На базе НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН в 2021–2023 гг. проведено одномоментное обследование мужчин и женщин, прикрепленных к терапевтическим участкам центральных районных больниц Ордынского и Коченевского районов Новосибирской области. Всего обследовано 600 человек в возрасте 35–74 лет. В анализ вошли 300 мужчин. Все обследованные были разделены на четыре возрастные группы: 35–44 года ( $n = 33$ ), 45–54 года ( $n = 50$ ), 55–64 года ( $n = 109$ ), 65–74 года ( $n = 108$ ). Медианный возраст участников составил 62,0 года [53,3; 67,0]. АГ верифицировалась при значениях систолического артериального давления не менее 140 мм рт. ст. либо диастолического – не менее 90 мм рт. ст., а также в случаях регулярного приема антигипертензивных препаратов (АГП). **Результаты.** Частота АГ среди мужчин, проживающих в сельской местности Новосибирской области, составила 69,3 %. У мужчин с АГ встречались в 2,8 раза чаще ожирение ( $p = 0,0001$ ), в 2 раза – абдоминальное ожирение ( $p = 0,0001$ ), и в 2,3 раза – гипергликемия ( $p < 0,005$ ), в сравнении с мужчинами без АГ. Кроме того, у мужчин с АГ в 1,1 раза был выше уровень глюкозы плазмы натощак ( $p = 0,0001$ ), и они в 1,6 раза реже курили ( $p = 0,0001$ ), чем мужчины без АГ. Осведомленность мужчин о наличии у них АГ составила 91,8 %. Среди мужчин с АГ 79,8 % принимали АГП. Структуру антигипертензивной терапии составили: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – 41,6 %, блокаторы рецепторов ангиотензина – 50,6 %, блокаторы кальциевых каналов – 25,9 %, диуретики – 38,0 %, бета-блокаторы – 26,5 %. Эффективный контроль АД был достигнут у 16,3 % обследованных мужчин, принимающих АГП. У мужчин с АГ неэффективность лечения положительно ассоциировалась с гиперхолестеринемией. В то же время выявлена отрицательная ассоциация неэффективности лечения с уровнем глюкозы плазмы натощак. **Заключение.** Частота АГ среди мужчин, проживающих в сельской местности Новосибирской области, достигла достаточно высоких значений. Среди факторов риска преобладали ожирение, абдоминальное ожирение, повышенный уровень глюкозы плазмы натощак. Осведомленность и охват лечением находились на высоком уровне, тогда как показатели контроля заболевания оказались недостаточными. Установлено, что у мужчин с АГ неэффективность лечения прямо ассоциировалась с гиперхолестеринемией.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, осведомленность, охват лечением, эффективность лечения, контроль, систолическое артериальное давление.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания «Формирование когорт населения для изучения механизмов и особенностей жизненного цикла человека в российской популяции» №FWNR-2025-0001.

**Автор для переписки.** Исмаилова М.А., e-mail: mary1998lac@gmail.com

Для цитирования. Исмаилова М.А., Афанасьева А.Д., Гарбузова Е.В., Шрамко В.С., Симонова Г.И. Артериальная гипертензия у мужчин 35–74 лет, проживающих в сельской местности Новосибирской области. *Атеросклероз*. 2026; 22 (1): 28–40. doi: 10.52727/2078-256X-2026-22-1-28-40

## Arterial hypertension in men aged 35–74 years living in rural areas of the Novosibirsk region

М.А. Ismailova, A.D. Afanasyeva, E.V. Garbuzova, V.S. Shramko, G.I. Simonova

*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 st., Novosibirsk, 630089, Russia*

### Abstract

Aim – to study the incidence of arterial hypertension (HTN) and its risk factors, treatment coverage, its structure and effectiveness in men aged 35–74 years living in rural areas of the Novosibirsk region. **Material and methods.** In 2021–2023, a simultaneous examination of men and women assigned to the therapeutic sites of the central district hospitals of the Ordynsky and Kochenevsky districts of the Novosibirsk Region was conducted on the basis of the NIITPM branch of the ICiG SB RAS. A total of 600 people aged 35–74 years were examined. The analysis included all men in the number of 300 people. All the surveyed were divided into 4 age groups: 35–44 years old ( $n = 33$ ), 45–54 years old ( $n = 50$ ), 55–64 years old ( $n = 109$ ), 65–74 years old ( $n = 108$ ). The median age of the participants was 62.0 years [53.3;67.0]. HTN was verified when systolic blood pressure was at least 140 mmHg or diastolic blood pressure was at least 90 mmHg. art., as well as in cases of regular use of antihypertensive drugs. **Results.** The incidence of HTN among men living in rural areas of the Novosibirsk region was 69.3 %. Men with HTN were 2.8 times more likely to have obesity ( $p = 0.0001$ ), abdominal obesity was 2 times more common ( $p = 0.0001$ ), and hyperglycemia was 2.3 times more common ( $p < 0.005$ ), compared with men without HTN. In addition, men with HTN had 1.1 times higher fasting plasma glucose levels ( $p = 0.0001$ ), and they were 1.6 times less likely to smoke ( $p = 0.0001$ ) than men without HTN. The awareness of men about their HTN was 91.8 %. Among men with HTN, 79.8 % took antihypertensive drugs. The structure of antihypertensive therapy consisted of: angiotensin converting enzyme inhibitors – 41.6 %, angiotensin receptor blockers – 50.6 %, calcium channel blockers – 25.9 %, diuretics – 38.0 %, beta blockers – 26.5 %. Effective control of HTN was achieved in 16.3 % of the surveyed men taking antihypertensive drugs. In men with HTN, treatment ineffectiveness was positively associated with hypercholesterolemia. At the same time, a negative association of treatment ineffectiveness with fasting plasma glucose levels was revealed. **Conclusions.** The incidence of HTN among men living in rural areas of the Novosibirsk region has reached quite high values. Obesity, abdominal obesity, and elevated fasting plasma glucose prevailed among the risk factors. Awareness and coverage of treatment were at a high level, while the effective control of HTN were insufficient. It was found that in men with HTN, treatment inefficiency was directly associated with hypercholesterolemia.

**Keywords:** arterial hypertension, awareness, treatment, effectiveness of treatment, systolic blood pressure.

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

**Funding.** The work was carried out within the framework of the state task: «Formation of cohorts of the population to study the mechanisms and features of the human life cycle in the Russian Federation» FWNR-2025-0001.

**Correspondence.** Ismailova M.A., e-mail: mary1998lac@gmail.com

**Citation.** Ismailova M.A., Afanasyeva A.D., Garbuzova E.V., Shramko V.S., Simonova G.I. Arterial hypertension in men aged 35–74 years living in rural areas of the Novosibirsk region. *Atherosclerosis*. 2026; 22 (1): 28–40. doi: 10.52727/2078-256X-2026-22-1-28-40

## Введение

В 2011 г. артериальная гипертензия (АГ) стала причиной смерти 11 млн человек, что составило 16 % смертей от всех причин в мире<sup>1</sup>. Спустя более чем 20 лет АГ по-прежнему является ведущим причинным фактором сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и основной причиной смерти во всем мире [1]. Кроме того, по данным исследования, проведенного в США, смертность от ССЗ, возникших вследствие АГ, была достоверно выше среди мужчин, чем женщин (25,7 % vs 20,3 %) [2].

Несмотря на то что на сегодняшний день имеется достаточное количество эффективных лекарственных препаратов, среди 1,4 млрд людей с АГ контролируют заболевание лишь пятая часть из них (320 миллионов человек)<sup>1</sup>. Очевидно, что проблема АГ является глобальной задачей для всемирного здравоохранения и ее решение требует комплексного подхода на всех уровнях.

В различных исследованиях все чаще обсуждается роль социально-экономических факторов в развитии и течении АГ, и в настоящее время особое внимание уделяется типу поселения [3]. По данным метаанализа, охватившего период 1990–2020 гг. (66 стран с низким и средним уровнем дохода), в сельской местности увеличение распространенности АГ происходит с большей скоростью по сравнению с городскими районами [4].

По данным Росстата на 1 января 2023 г. численность сельского населения в РФ составила 36 791 900 человек, т. е. около 25 % от всего населения России. В Новосибирской области в сельской местности проживали около 20 % населения (566 500 человек) [5]. Как правило, большая часть ресурсов здравоохранения сконцентрирована в городах России, что накладывает отпечаток на здоровье и уровень заболеваемости сельского населения.

Изучение АГ в России берет истоки с проекта ВОЗ MONICA, начавшегося в 1984 г., однако в этой и всех последующих работах обследовалось лишь городское население. Таким образом, долгое время проблема АГ в сельской местности оставалась без должного внимания. АГ у сельского населения России впервые была масштабно изучена только в 2012–2014 гг. в исследовании ЭССЕ-РФ, в котором приня-

ли участие 13 регионов России, далее в 2017 г. в ЭССЕ-РФ2 (4 региона) и ЭССЕ-РФ3 в 2021–2022 гг. (30 регионов).

Целью настоящего исследования стало изучение частоты АГ и ее факторов риска (ФР), охвата лечением, его структуры и контроля артериального давления (АД) у мужчин 35–74 лет, проживающих в сельской местности Новосибирской области.

## Материал и методы

На базе НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН в 2021–2023 гг. проведено одномоментное обследование мужчин и женщин, прикрепленных к терапевтическим участкам центральных районных больниц Ордынского и Коченевского районов Новосибирской области. Всего обследовано 600 человек в возрасте 35–74 лет. В анализ вошли все мужчины в количестве 300 человек. Все обследованные были разделены на четыре возрастные группы: 35–44 года ( $n = 33$ ), 45–54 года ( $n = 50$ ), 55–64 года ( $n = 109$ ), 65–74 года ( $n = 108$ ). Медианный возраст участников составил 62,0 года, при этом межквартильный размах варьировался в пределах от 53,3 до 67,0 года. Уровень отклика в исследовании достиг 70 %. Все участники предварительно подписали информированное добровольное согласие на участие, а сам проект получил положительное заключение локального этического комитета (протокол № 69 от 29.09.2020).

Программа обследования носила комплексный характер и предусматривала проведение стандартизированного опроса с использованием унифицированной анкеты, выполнение антропометрических измерений (рост, масса тела, окружность талии), трехкратное определение уровня артериального давления в положении сидя с применением электронного тонометра Omron (с интервалом между измерениями 2–3 мин), а также однократный забор венозной крови из локтевой вены. Биологический материал брали строго натощак – не ранее чем через 12 ч после последнего приема пищи.

Диагностические критерии формировались с опорой на актуальные клинические рекомендации. АГ верифицировалась при значениях систолического артериального давления (САД) не менее 140 мм рт. ст. либо диастолического (ДАД) – не менее 90 мм рт. ст., а также в случаях регулярного приема антигипертензивных препаратов (АГП). Осведомленность рассчитывалась

<sup>1</sup> World Health Organization. Global report on hypertension 2025: high stakes – turning evidence into action. Geneva: World Health Organization; 2025. ISBN 978-92-4-011556-9.

как доля лиц с АГ, которым ранее врач сообщал о наличии у них АГ. Эффективный контроль АД — доля лиц, достигших целевых значений АД на фоне приема АГП. Для оценки статуса избыточной массы тела и ожирения рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) по классической формуле: отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах. При этом избыточная масса тела констатировалась при значениях ИМТ от 25,0 до 29,9 кг/м<sup>2</sup>, а ожирение — при ИМТ  $\geq 30,0$  кг/м<sup>2</sup>. Абдоминальное ожирение у мужчин диагностировалось при окружности талии от 94 см [6].

Лабораторный этап включал определение показателей липидного профиля энзиматическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i (производитель ThermoFisher, Финляндия) с применением стандартных реактивов. Повышенным считался уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП)  $\geq 3,0$  ммоль/л, холестерина не липопротеинов высокой плотности (ХС неЛПВП)  $\geq 3,5$  ммоль/л и триглицеридов (ТГ)  $\geq 1,7$  ммоль/л.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программного пакета SPSS версии 13.0. Для проверки гипотезы о нормальности распределения применялся критерий Колмогорова — Смирнова. Учитывая, что большинство изучаемых показателей демонстрировало непараметрическое распределение, итоговые результаты для непрерывных переменных представлялись в виде медианы и межквартильного размаха — Me [25; 75], а для категориальных — в абсолютных значениях и процентных долях ( $n$ , %). При сравнении двух независимых групп использовался непараметрический U-критерий Манна — Уитни, для анализа различий в долях — критерий хи-квадрат Пирсона.

Для оценки взаимосвязей между признаками проводился множественный логистический регрессионный анализ. Процедура выполнялась при соблюдении ряда предпосылок: дихотомический характер зависимой переменной (наличие или отсутствие артериальной гипертензии), независимость наблюдений, отсутствие выраженной мультиколлинеарности (коэффициент корреляции между независимыми переменными не превышал 0,7), линейная зависимость между каждой независимой переменной и логарифмом отношения шансов, а также независимость остатков. Результаты регрессионного моделирования представлены в виде отношения шансов (ОШ) с указанием 95%-го доверительного интервала

(95 % ДИ). Статистически значимыми признавались различия и ассоциации при уровне  $p \leq 0,05$ .

## Результаты

Частота АГ среди обследованных мужчин составила 69,3 % ( $n = 208$ ), достигнув в возрастных группах 35–44 лет 42,4 % ( $n = 14$ ), 45–54 лет — 68,0 % ( $n = 34$ ), 55–64 лет — 73,4 % ( $n = 80$ ), 65–74 лет — 74,1 % ( $n = 80$ ).

В зависимости от наличия или отсутствия АГ все обследованные мужчины были разделены на две группы: группа 1 — лица без АГ (92 мужчины), группа 2 — лица с АГ (208 мужчин). Анализ данных показал, что среди мужчин с АГ в 2,8 раза чаще встречалось ожирение ( $p = 0,0001$ ), в 2 раза — абдоминальное ожирение ( $p = 0,0001$ ), и в 2,3 раза — гипергликемия ( $p < 0,005$ ), в сравнении с мужчинами без АГ. Кроме того, у мужчин с АГ в 1,1 раза был выше уровень глюкозы плазмы натощак ( $p = 0,0001$ ), и они в 1,6 раза реже курили, чем мужчины без АГ ( $p = 0,0001$ ) (табл. 1).

Среди мужчин доля лиц, имеющих на момент обследования САД  $\geq 140$  и/или ДАД  $\geq 90$  мм рт. ст., независимо от факта приема АГ составила 60,3 % ( $n = 181$ ). Частота САД  $\geq 140$  и ДАД  $\geq 90$  мм рт. ст. закономерно увеличивалась с возрастом, достигнув максимума в группе 55–64 лет (рис. 1). Среди мужчин молодого возраста (35–44 лет) преобладали повышенные значения ДАД, в среднем возрасте (45–54 лет) частота повышения САД и ДАД сравнялась, а в пожилом и старческом возрастах преобладали повышенные значения САД.

При этом у лиц, не принимающих АГП, оптимальное АД ( $< 120/80$  мм рт. ст.) встречалось у 4,3 % ( $n = 13$ ) обследованных мужчин; нормальное АД (120–129/80–84 мм рт. ст.) — у 7,3 % ( $n = 22$ ); высокое нормальное АД (130–139/85–89 мм рт. ст.) — у 28,0 % ( $n = 84$ ). АГ 1-й степени встречалась у 19,7 % ( $n = 59$ ) мужчин, АГ 2-й степени — у 21,0 % ( $n = 63$ ) обследованных, АГ 3-й степени — у 19,7 % ( $n = 59$ ) мужчин (см. рис. 1).

Осведомленность мужчин о наличии у них АГ составила 91,8 % ( $n = 191$ ). Наименее осведомленными о наличии у них АГ оказались более молодые мужчины 35–44 лет (78,6 %) (рис. 2).

79,8 % ( $n = 166$ ) мужчин с АГ принимали АГП. С увеличением возраста большее количество мужчин получали АГП, достигая пика в 55–64 года, при этом мужчины 65–74 лет принимали АГП несколько реже (рис. 3).

Таблица 1

## Характеристика групп

Table 1

## Groups characteristics

Показатель / Indicator	Группа 2, мужчины без АГ, <i>n</i> = 92; 30,7 %	Группа 1, мужчины с АГ, <i>n</i> = 208; 69,3 %	<i>p</i>
Возраст, лет / Age, years Me [25;75]	58,5 [45,5;66,0]	62,0 [55,3;68,0]	<b>0,003</b>
САД, мм рт. ст. / Systolic BP, mmHg Me [25;75]	135,5 [126,5;139,0]	156,5 [144,5;172,6]	<b>0,0001</b>
ДАД, мм рт. ст. / Diastolic BP, mmHg Me [25;75]	88,0 [82,5;89,0]	98,3 [89,6;108,0]	<b>0,0001</b>
Ожирение / Obesity, % ( <i>n</i> )	19,6 (18)	55,8 (116)	<b>0,0001</b>
АО / Abdominal obesity, % ( <i>n</i> )	40,2 (37)	79,8 (166)	<b>0,0001</b>
Избыточная масса тела / Excess body weight, % ( <i>n</i> )	39,1 (36)	32,2 (67)	0,245
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л / Fasting blood glucose, mmol/L Me[25;75]	5,5 [4,9;5,9]	5,9 [5,3;7,0]	<b>0,0001</b>
Гипергликемия / Hyperglycemia, % ( <i>n</i> )	10,9 (10)	25,0 (52)	<b>0,005</b>
ГиперОХС / Hypercholesterolemia, % ( <i>n</i> )	63,0 (58)	51,9 (108)	0,075
ГиперХС ЛПНП / Hyper-LDL cholesterolemia, % ( <i>n</i> )	51,1 (47)	48,6 (101)	0,669
ГиперТГ / Hypertriglyceridemia, % ( <i>n</i> )	35,9 (33)	43,3 (90)	0,230
Курение / Smoking, % ( <i>n</i> )	59,8 (55)	37,5 (78)	<b>0,0001</b>
Досаливание пищи / Adding more salt to food, % ( <i>n</i> )	30,4 (28)	30,8 (64)	0,939
Наследственность по АГ / Negative family history of HTN, % ( <i>n</i> )	48,9 (45)	56,9 (124)	0,085
ФА < 3 ч/нед / Physical activity less than 3 hours, per week, % ( <i>n</i> )	37,0 (34)	47,1 (98)	0,103
Употребление алкоголя / Alcohol, % ( <i>n</i> )	66,3 (61)	63,0 (131)	0,581

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; АО – абдоминальное ожирение, гиперОХС – гиперхолестеринемия; гиперХС ЛПНП – гиперлиппротеинемия низкой плотности; гиперТГ – гипертриглицеридемия; ФА – физическая активность.

Note: BP – blood pressure; HTN – hypertension; LDL-C – low-density lipoprotein.

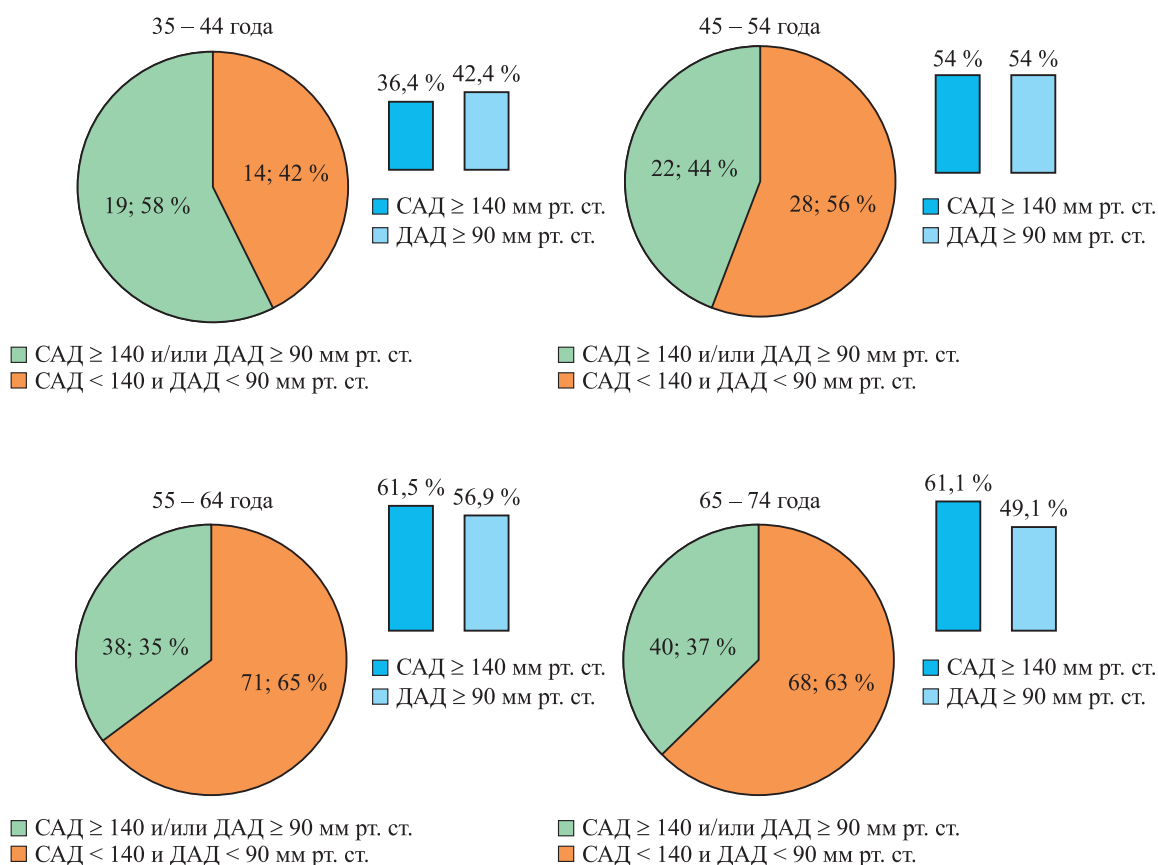
Структуру антигипертензивной терапии составили: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) – 41,6 % (*n* = 69), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) – 50,6 % (*n* = 84), блокаторы кальциевых каналов (БКК) – 25,9 % (*n* = 43), диуретики – 38,0 % (*n* = 63), бета-блокаторы (ББ) – 26,5 % (*n* = 44). Во всех возрастных группах, за исключением мужчин 35–44 лет, чаще всего мужчины принимали БРА, а наиболее редко – БКК (табл. 2).

Эффективный контроль АД был достигнут у 16,3 % (*n* = 27) мужчин, принимающих

АГП. Наименее эффективно лечились мужчины 35–44 лет, а наиболее эффективно мужчины 45–54 лет (табл. 3).

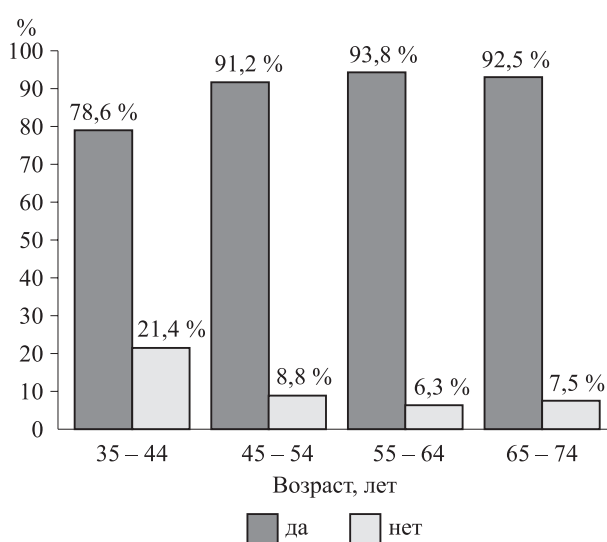
Несмотря на то что с возрастом все больше мужчин принимали АГП, доля неэффективно лечатся также возрастала, несколько снижаясь среди мужчин 65–74 лет (рис. 4).

Была разработана модель множественной регрессии, в которой представлены факторы, ассоциированные с неэффективным контролем АД среди мужчин, принимающих АГП. Получена достоверная положительная ассоциация неэф-



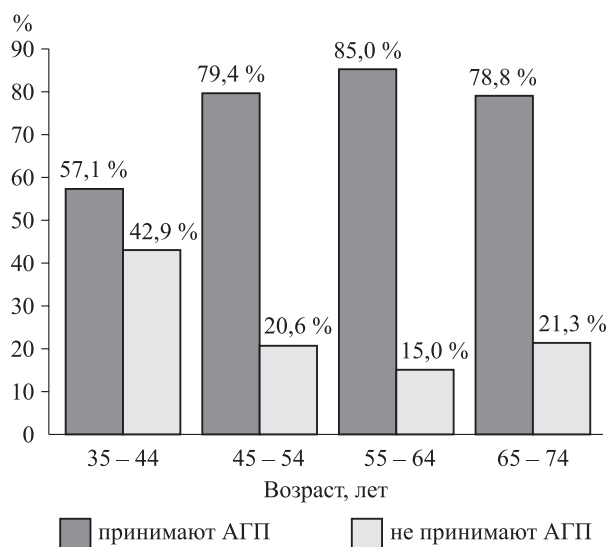
**Рис. 1.** Частота САД ≥ 140 мм рт. ст. и ДАД ≥ 90 мм рт. ст. у мужчин. САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление

**Fig. 1.** Frequency of SBP ≥ 140 mmHg and DBP ≥ 90 mmHg in men. SBP – systolic blood pressure, DBP – diastolic blood pressure



**Рис. 2.** Осведомленность мужчин о наличии у них артериальной гипертензии

**Fig. 2.** Men's awareness of hypertension



**Рис. 3.** Прием антигипертензивных препаратов (АГП) среди мужчин с артериальной гипертензией

**Fig. 3.** Treatment among men with hypertension

Таблица 2

Структура антигипертензивного лечения (среди лиц с АГ)

Table 2

Structure of antihypertensive treatment (among men with hypertension)

Терапия	Возраст, лет, % / Age, years, %			
	35–44	45–54	55–64	65–74
иАПФ /ACEI	37,5	40,7	42,6	41,3
БРА / ARBs	37,5	51,9	51,9	50,8
БКК / CCBs	37,5	14,8	19,1	36,5
Диуретики / Diuretics	12,5	40,7	39,7	38,1
ББ / BB	25	29,6	23,5	28,6

Примечание. АГ – артериальная гипертензия; ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина; БКК – блокаторы кальциевых каналов; ББ – бета-блокаторы.

Note. ACEI – Angiotensin-Converting Enzyme inhibitors; ARBs – Angiotensin II Receptor Blockers; CCBs – Calcium channel blockers; BB – beta-blockers.

Таблица 3

Эффективный контроль АД среди мужчин, принимающих АГП

Table 3

Effective control of hypertension among men taking antihypertensive drugs

Возрастная группа, лет / age groups, years	Эффективный контроль АД / Effective BP control	
	n	%
Все / All	27	16,3
35–44 лет / 35–44 years	0	0
45–54 лет / 45–54 years	6	22,2
55–64 лет / 55–64 years	9	13,2
65–74 лет / 65–74 years	12	19,0

Примечание. АГ – артериальная гипертензия.

Note. BP – blood pressure.

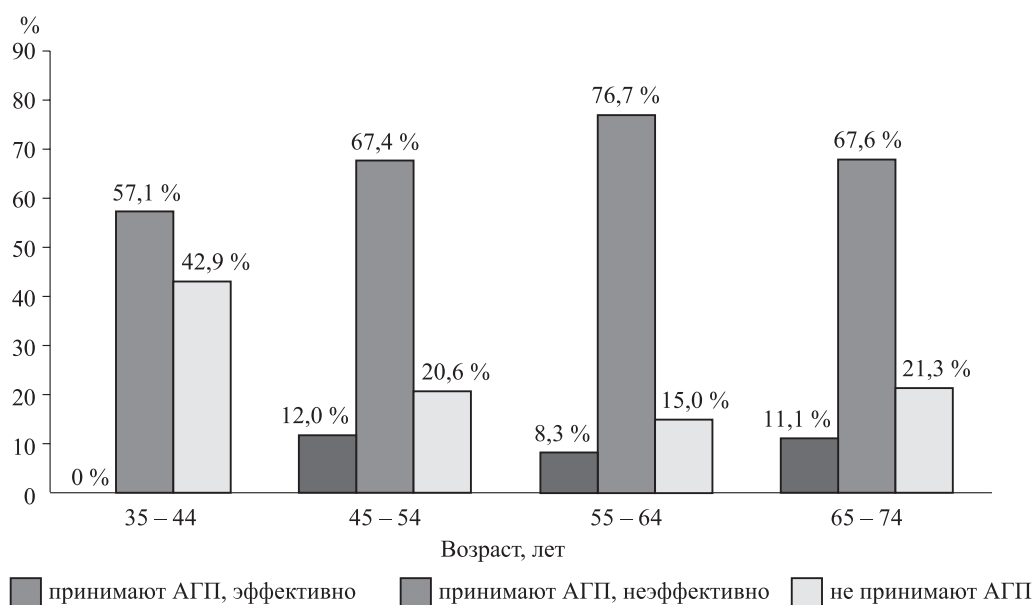
эффективного контроля АД с гиперхолестеринемией (гиперОХС). В то же время выявлена отрицательная ассоциация с уровнем глюкозы плазмы натощак: так, при снижении уровня гликемии неэффективность лечения возрастала (табл. 4).

**Обсуждение**

Анализ данных ЭССЕ-РФ в 2012–2014 гг. показал, что среднее значение САД у мужчин, проживающих в сельской местности, составило 136,9 мм рт. ст., ЭССЕ-РФ3 – 135,7 мм рт. ст. В Новосибирской области медиана САД оказа-

лась выше, составив 145,5 [136,1;164,4] мм рт. ст. [7, 8]. Среди обследованных мужчин также прослеживалась среднероссийская тенденция к росту САД с возрастом, но во всех возрастных группах доля лиц с САД  $\geq 140$  мм рт. ст. и/или ДАД  $\geq 90$  мм рт. ст. превышала средние значения по РФ [8].

Достаточно крупные данные о распространенности АГ в мире с учетом типа поселения представлены в исследовании PURE (2003–2009 гг.). По данным PURE, распространенность АГ в сельской местности среди лиц 35–70 лет составила 39,6 %, и самой высокой она оказалась в странах с доходом выше среднего – 50,9 %, тогда как самой низкой – в странах с низким доходом (26,4 %) [3]. По результатам метаанализа за период 1990–2020 гг., охватившего 66 стран с низким и средним уровнем дохода, распространенность АГ среди мужчин сельской местности (средний возраст 45,4 года) в 1990–2004 гг. составила 21,4 %, а в 2005–2020 гг. уже достигла 29,7 % и превышала таковую у женщин [4]. В исследовании ЭССЕ-РФ АГ встречалась у 51,8 % мужчин (25–64 лет), проживающих в сельской местности. С этими данными сопоставимы результаты, представленные в ЭССЕ-РФ2 (25–64 лет) – 50,1 %, а в исследовании ЭССЕ-РФ3 АГ встречалась у 57,6 % лиц, что, судя по всему, обусловлено включением в исследование лиц более старшего возраста (35–74 лет) [7–9]. Анализируя данные отдельных регионов, в Тюменском регионе распространенность АГ составила 55,6 % (25–64 лет), в Красноярском крае – 63,4 % (25–64 лет), в Алтайском крае – 42,0 % (25–64 лет)



**Рис. 4.** Структура лечения среди обследованных мужчин с АГ  
**Fig. 4.** Structure of treatment among examined men with hypertension

[10–12]. Частота АГ, полученная при обследовании мужчин, проживающих в сельской местности Новосибирской области, несколько превышает значения в других регионах (69,3 %) и является наиболее приближенной к данным Красноярского края.

В попытках объяснить полученную частоту АГ среди мужчин Новосибирской области, проанализированы различные ФР АГ. У 47,1 % лиц с АГ встречалась низкая физическая активность, что значительно больше, чем, к примеру, в исследовании ЭССЕ-РФ, где низкая физическая

активность встречалась среди 30,4 % обследованных [7]. Частота других ФР, таких как прием алкоголя, курение, досаливание пищи, не превышала средних значений по РФ [13]. В сравнении с данными исследования сельского населения, проживающего в Алтайском крае, в Новосибирской области среди мужчин чаще встречались ожирение (44,7 и 22,4 % соответственно) и гиперОХС (55,3 и 45,9 % соответственно) [12].

Осведомленность мужчин о наличии у них АГ, как правило, ниже, чем у женщин. Данный показатель очень важен, так как с ростом осве-

**Факторы, ассоциированные с неэффективным контролем АД среди принимающих АГП мужчин**  
**Table 4**  
**Factors associated with ineffective control of hypertension among men taking antihypertensive drugs**

Показатель / Indicator	ОШ/OR	95 % доверительный интервал (ДИ) / 95 % Confidence Interval (95% CI)		p
		Нижняя граница	Верхняя граница	
Возраст, на 1 год / Years, per year	0,991	0,935	1,051	0,766
АО, есть vs нет / Abdominal obesity, yes vs no	1,105	0,364	3,351	0,860
ГиперОХС, на 1 ммоль/л / Hypercholesterolemia, per 1 mmol/L	3,619	1,273	10,290	<b>0,016</b>
Курение, да vs нет / Smoking, yes vs no	0,487	0,187	1,270	0,141
Употребление алкоголя, да vs нет / Alcohol, yes vs no	2,559	0,972	6,737	0,057
Глюкоза плазмы натощак, на 1 ммоль/л / Fasting blood glucose, per 1 mmol/L	0,859	0,770	0,958	<b>0,006</b>

домленности увеличивается и охват лечением, что потенциально ведет к повышению показателей контроля заболевания. По данным исследования PURE, осведомленность о наличии АГ среди людей, проживающих в сельской местности, составила 41,9 % и была наиболее высокой среди мужчин, проживающих в странах с высоким доходом и доходом выше среднего [3]. В материалах ЭССЕ-РФ продемонстрированы более высокие цифры: так, среди сельского мужского населения России 25–64 лет осведомленность о наличии АГ составила 60,6 %, а в ЭССЕ-РФ3, в котором были обследованы мужчины 35–74 лет, – 56,0 % [7, 8]. Таким образом, осведомленность мужчин, проживающих в сельской местности Новосибирской области, превышала среднероссийский уровень.

По данным исследования PURE, охват лечением среди сельского населения составил 35,5 %, варьируясь от 24,1 % в странах с низким доходом до 48,0 % в странах с высоким доходом [3]. С этими значениями согласовываются результаты исследования ЭССЕ-РФ, по данным которого в 2012–2014 гг. лишь 38,1 % мужчин с АГ, проживающих в сельской местности, принимали АГП [7]. По последним данным лечением охвачено 56,0 % мужского сельского населения России [8]. В Новосибирской области охват лечением также превысил все перечисленные значения, составив 79,8 %.

Как правило, среди больных АГ количество лечатся лиц с возрастом закономерно возрастает [7]. Этой тенденции соответствуют данные, полученные в Новосибирской области: так, если в группе 35–44 лет АГП принимали 57,1 % мужчин, то в группе 64–75 лет – 85,0 %. Необходимо отметить, что в самой молодой возрастной группе (35–44 лет), несмотря на высокие значения

осведомленности (78,6 %), охват лечением оказался гораздо ниже, что может указывать на низкую мотивацию к лечению, недостаточную информированность об осложнениях АГ именно среди наиболее молодых пациентов с этим заболеванием.

В России как в 2012–2014 гг., так и в 2020–2022 гг. среди составляющих антигипертензивной терапии лидировали ИАПФ и ББ, тогда как среди мужчин, проживающих в сельской местности Новосибирской области, в структуре назначений преобладали БРА (50,6 %) и ИАПФ (41,6 %), а ББ принимали лишь 26,5 % обследованных [7, 14]. По данным исследования PURE в странах с доходом выше среднего и высоким в структуре лечения также преобладали ИАПФ и БРА [3].

Контроль АД является одной из самых важных характеристик АГ, однако не только в РФ, но и во всем мире улучшение данного показателя является наиболее труднодостижимой задачей: по данным доклада ВОЗ от 2025 г., на сегодняшний день лишь 23 % лиц с АГ эффективно контролируют заболевание, причем мужчинам это удается хуже, чем женщинам. В Новосибирской области среди обследованных мужчин, принимающих АГП, эффективный контроль АД был достигнут у 16,3 %, что наиболее сопоставимо с результатами исследования PURE, полученными для стран с низким доходом, где контроль АД достиг 12,54 %. Среди всех мужчин, обследованных в PURE, данный показатель был еще ниже, составив лишь 10,66 % [3]. В России эффективность контроля АД, как правило, выше: по данным ЭССЕ-РФ среди лиц 25–64 лет, принимающих АГП, эффективность лечения составляла 36,5 %, ЭССЕ-РФ2 (25–64 лет) – 40,3 %, ЭССЕ-



Рис. 5. Схема осведомленности, лечения и контроля АД среди мужчин с АГ  
Fig. 5. The scheme of awareness, treatment and BP control among men with hypertension

РФ3 (35–74 лет) – 37,6 % [7–9]. В попытках объяснить причины низких показателей контроля заболевания среди обследованных мужчин Новосибирской области в ходе многофакторного регрессионного анализа обнаружена положительная ассоциация неэффективного контроля АД с гиперОХС и отрицательная – с уровнем глюкозы плазмы натощак. В ходе аналогичного анализа, выполненного в исследовании ЭССЕ-РФ, у мужчин с неэффективностью лечения были прямо ассоциированы гипергликемия, гипертриглицеридемия, ожирение и высокая частота сердечных сокращений [15].

### Заключение

В проведенном исследовании впервые изучена проблема АГ среди мужчин, проживающих в сельской местности Новосибирской области. В ходе исследования оказалось, что частота АГ в сельских районах области достаточно высока, тогда как показатели контроля заболевания оказались недостаточными. Выяснилось, что неэффективный контроль АД был ассоциирован с гиперОХС, которая, в свою очередь, является модифицируемым ФР. Полученные данные подчеркивают необходимость усиления мер по стабилизации АГ, к которым относятся увеличение числа пунктов диспансерного наблюдения в сельской местности Новосибирской области, регулярные медицинские осмотры, контроль эффективности терапии и своевременная коррекция лечения, внедрение программ по борьбе с ФР АГ.

### Список литературы / References

1. Magnussen C., Ojeda F.M., Leong D.P., Alegre-Diaz J., Amouyel P., Aviles-Santa L., de Bacquer D., Ballantyne C.M., Bernabé-Ortiz A., Bobak M., Brenner H., Carrillo-Larco R.M., de Lemos J., Dobson A., Dörr M., Donfrancesco C., Drygas W., Dullaart R.P., Engström G., Ferrario M.M., Ferrières J., de Gaetano G., Goldbourt U., Gonzalez C., Grassi G., Hodge A.M., Hveem K., Iacoviello L., Ikram M.K., Irazola V., Jobe M., Jousilahti P., Kaleebu P., Kavousi M., Kee F., Khalili D., Koenig W., Kontsevaya A., Kuulasmaa K., Lackner K.J., Leistner D.M., Lind L., Linneberg A., Lorenz T., Lyngbakken M.N., Malekzadeh R., Malyutina S., Mathiesen E.B., Melander O., Metspalu A., Miranda J.J., Moitry M., Mugisha J., Nalini M., Nambi V., Ninomiya T., Oppermann K., d'Orsi E., Pajak A., Palmieri L., Panagiotakos D., Perianayagam A., Peters A., Poustchi H., Prentice A.M., Prescott E., Risérus U., Salomaa V., Sans S., Sakata S., Schöttker B., Schutte A.E., Sepanlou S.G., Sharma S.K., Shaw J.E., Simons L.A., Söderberg S., Tamosiunas A., Thorand B., Tunstall-Pedoe H., Twerenbold R., Vanuzzo D., Veronesi G., Waibel J., Wannamethee S.G., Watanabe M., Wild P.S., Yao Y., Zeng Y., Ziegler A., Blankenberg S. Global Effect of Modifiable Risk Factors on Cardiovascular Disease and Mortality. *N. Engl. J. Med.* 2023. Oct 5; 389 (14): 1273–1285. doi: 10.1056/NEJMoa2206916
2. Nambiar L., LeWinter M.M., VanBuren P.C., Dauerman H.L. Decade-Long Temporal Trends in U.S. Hypertension-Related Cardiovascular Mortality. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020. May 26; 75 (20): 2644–2646. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.009
3. Chow C.K., Teo K.K., Rangarajan S., Islam S., Gupta R., Avezum A., Bahonar A., Chifamba J., Dagenais G., Diaz R., Kazmi K., Lanas F., Wei L., Lopez-Jaramillo P., Fanghong L., Ismail N.H., Puoane T., Rosengren A., Szuba A., Temizhan A., Wielgosz A., Yusuf R., Yusufali A., McKee M., Liu L., Mony P., Yusuf S. PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) Study investigators. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in Rural and Urban Communities in High-, Middle-, and Low-Income Countries. *JAMA.* 2013; 310 (9): 959–968. doi: 10.1001/jama.2013.184182
4. Ranzani O.T., Kalra A., di Girolamo C., Curto A., Valerio F., Halonen J.I., Basagaña X., Tonne C. Urban-rural differences in hypertension prevalence in low-income and middle-income countries. 1990–2020: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2022, Aug 25; 19 (8): e1004079. doi: 10.1371/journal.pmed.1004079
5. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту на 1 января 2023 года. Стат. бюл. М., 2023 [Federal State Statistics Service (Rosstat). Population of the Russian Federation by sex and age as of January 1, 2023. Statistical Bulletin. М., 2023. (In Russ.)]
6. 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., Бордан Н.С., Бардымова Т.П., Вагапова Г.Р., Волкова А.Р., Волкова Н.И., Волынкина А.П., Выучнова Е.С., Демидова Т.Ю., Дзгоева Ф.Х., Киселева Т.П., Маев И.В., Маркова Т.Н., Неймарк А.Е., Остроумова О.Д., Романцова Т.И., Руяткина Л.А., Суплотова Л.А., Халимов Ю.Ш., Хацев Б.Б., Шестакова Е.А., Яшков Ю.И. Клинические рекомендации «Ожирение» Минздрава России. Версия 2024 года. *Вестн. репродуктивного здоровья.* 2025; 4 (2): 14–30. doi: 10.14341/brh12763 [Dedov I.I., Mokrysheva N.G., Melnichenko G.A., Troshina E.A., Mazurina N.V., Ershova E.V., Komshilova K.A., Andreeva E.N., Antsiferov M.B., Bordan N.S., Bardymova T.P., Vagapova G.R., Volkova A.R., Volkova N.I., Volynkina A.P., Vyuchnova E.S., Demidova T.Yu., Dzgoeva F.Kh., Kiseleva T.P., Maev I.V., Markova T.N., Neymark A.E., Ostroumova O.D., Romantsova T.I., Ruyatkina L.A., Suplotova L.A., Khalimov Yu.Sh., Khatsiev B.B., Shestakova E.A., Yashkov Yu.I. Clinical recommendations «Gestational diabetes mellitus» of the Russian Ministry of Health. Version of the year 2024. *Bull. Reproduc. Health.* 2025; 4 (2): 14–30. (In Russ.) doi: 10.14341/brh12763]
7. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гагагонова Т.М., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В., Конради А.О., Либис Р.А.,

- Минаков А.В., Недогода С.В., Ощепкова Е.В., Романчук С.А., Ротарь О.П., Трубочева И.А., Чазова И.Е., Шляхто Е.В., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е., Капустина А.В., Константинов В.В., Оганов Р.Г., Мамедов М.Н., Баранова Е.И., Назарова О.А., Шутемова О.А., Фурменко Г.И., Бабенко Н.И., Азарин О.Г., Бондарцов Л.В., Хвостикова А.Е., Ледяева А.А., Чумачек Е.В., Исаева Е.Н., Басырова И.Р., Кондратенко В.Ю., Лопина Е.А., Сафонова Д.В., Скрипченко А.Е., Индукаева Е.В., Черкас Н.В., Максимов С.А., Данильченко Я.В., Мулерова Т.А., Шалаев С.В., Медведева И.В., Шава В.П., Сторожок М.А., Толпаров Г.В., Астахова З.Т., Тогузова З.А., Кавешников В.С., Карпов Р.С., Серебрякова В.Н. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*. 2014; 13 (4): 4–14. doi: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14 [Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Shalnova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V., Gatagonova T.M., Duplyakov D.V., Efanov A.Yu., Zhernakova Yu.V., Konradi A.O., Libis R.A., Minakov A.V., Nedogoda S.V., Oshchepkova E.V., Romanchuk S.A., Rotar O.P., Trubacheva I.A., Chazova I.E., Shlyakhto E.V., Muromtseva G.A., Evstifeeva S.E., Kapustina A.V., Konstantinov V.V., Oganov R.G., Mamedov M.N., Baranova E.I., Nazarova O.A., Shutemova O.A., Furmenko G.I., Babenko N.I., Azarin O.G., Bondartsov L.V., Khvostikova A.E., Ledyayeva A.A., Chumachek E.V., Isaeva E.N., Basyrova I.R., Kondratenko V.Yu., Lopina E.A., Safonova D.V., Skripchenko A.E., Indukaeva E.V., Cherkass N.V., Maksimov S.A., Danilchenko Ya.V., Muleroval T.A., Shalaev S.V., Medvedeva I.V., Shava V.G., Storozhok M.A., Tolparov G.V., Astakhova Z.T., Toguzova Z.A., Kaveshnikov V.S., Karpov R.S., Serebryakova V.N. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular. Ther. and Prevention*, 2014; 13 (4): 4–14. (In Russ.). doi: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14]
8. Баланова Ю.А., Драпкина О.М., Куценко В.А., Имаева А.Э., Концевая М.В., Максимов С.А., Муромцева Г.А., Котова М.Б., Карамнова Н.С., Евстифеева С.Е., Капустина А.В., Литинская О.А., Покровская М.С., Филичкина Е.М., Ивлев О.Е., Гоманова Л.И., Долудин Ю.В., Ефимова И.А., Борисова А.Л., Назаров Б.М., Яровая Е.Б., Репкина Т.В., Гоношилова Т.О., Кудрявцев А.В., Белова Н.М., Шагров А.Л., Самотруева М.А., Ясенявская А.Л., Чернышева Е.Н., Глуховская С.В., Левина И.А., Ширшова Е.А., Доржиева Е.Б., Урбанова Е.З., Боровкова Ю.Н., Курашин В.К., Токарева А.С., Рагино Ю.И., Симонова Г.И., Худякова А.Д., Никулин В.Н., Аслямов О.Р., Хохлова Г.В., Соловьева В.А., Родионов А.А., Крячкова О.В., Шамурова Ю.Ю., Танцырева И.В., Барышникова И.Н., Атаев М.Г., Раджабов М.О., Исаханова М.М., Уметов М.А., Эльгарова Л.В., Хакуашева И.А., Ямашкина Е.И., Есина М.В., Куныяева Т.А., Никитина А.М., Саввина Н.В., Спиридонова Ю.Е., Наумова Е.А., Кескинов А.А., Каштанова Д.А., Юдин В.С., Юдин С.М., Шальнова С.А. Артериальная гипертензия в российской популяции в период пандемии COVID-19: гендерные различия в распространенности, лечении и его эффективности. Данные исследования ЭССЕ-РФ3. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*. 2023; 22 (8S): 3785. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3785 [Balanova Yu.A., Drapkina O.M., Kutsenko V.A., Imaeva A.E., Kontsevaya A.V., Maksimov S.A., Muromtseva G.A., Kotova M.B., Karamnova N.S., Evstifeeva S.E., Kapustina A.V., Litinskaya O.A., Pokrovskaya M.S., Filichkina E.M., Ivlev O.E., Gomanova L.I., Doludin Yu.V., Efimova I.A., Borisova A.L., Nazarov B.M., Yaroyava E.B., Repkina T.V., Gonoshilova T.O., Kudryavtsev A.V., Belova N.I., Shagrov L.L., Samotrueva M.A., Yasyenyavskaya A.L., Chernysheva E.N., Glukhovskaya S.V., Levina I.A., Shirshova E.A., Dorzhieva E.B., Urbanova E.Z., Borovkova N.Yu., Kurashin V.K., Tokareva A.S., Ragino Yu.I., Simonova G.I., Khudyakova A.D., Nikulin V.N., Aslyamov O.R., Khokhlova G.V., Solovyova A.V., Rodionov A.A., Kryachkova O.V., Shamurova Yu.Yu., Tantsyreva I.V., Baryshnikova I.N., Ataev M.G., Radjabov M.O., Isakhanova M.M., Umetov M.A., Elgarova L.V., Khakuasheva I.A., Yamashkina E.I., Esina M.V., Kunyayeva T.A., Nikitina A.M., Savvina N.V., Spiridonova Yu.E., Naumova E.A., Keskinov A.A., Kashtanova D.A., Yudin V.S., Yudin S.M., Shalnova S.A. Hypertension in the Russian population during the COVID-19 pandemic: sex differences in prevalence, treatment and its effectiveness. Data from the ESSE-RF3 study. *Cardiovascular. Ther. and Prevention*. 2023; 22 (8S): 3785. (In Russ.). doi: 10.15829/1728-8800-2023-3785]
  9. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е., Тарасов В.И., Редько А.Н., Викторова И.А., Прищепа Н.Н., Якушин С.С., Бойцов С.А., Драпкина О.М. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2019; 15 (4): 450–466. doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466 [Balanova Yu.A., Shalnova S.A., Imaeva A.E., Kapustina A.V., Muromtseva G.A., Evstifeeva S.V., Tarasov V.I., Redko A.N., Viktorova I.A., Prishchepa N.N., Yakushin S.S., Boytsov S.A., Drapkina O.M. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSE-RF-2 Study). *Rational Pharmacother. Cardiol*. 2019; 15 (4): 450–466. (In Russ.). doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466]
  10. Ефанов А.Ю., Сторожок М.А., Шоломов И.Ф., Медведева И.В., Шалаев С.В. Особенности распространенности артериальной гипертензии и эффективности ее лечения среди лиц 25–64 лет в Тюменском регионе. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*. 2017; 16 (1): 27–33. doi: 10.15829/1728-8800-2017-1-27-33 [Efanov A.Yu., Storozhok M.A., Sholomov I.F., Medvedeva I.V., Shalaev S.V. The specifics of hypertension prevalence in Tyumenskaya region and its treatment efficacy among inhabitants of 25-64-year-old. *Cardiovascular. Ther. and Prevention*. 2017; 16 (1): 27–33. (In Russ.). doi: 10.15829/1728-8800-2017-1-27-33]
  11. Гринштейн Ю.И., Петрова М.М., Шабалин В.В., Руф Р.Р., Баланова Ю.А., Евстифеева С.Е., Евсюков А.А.,

- Данилова Л.К., Топольская Н.В., Косинова А.А., Штрих А.Ю., Шульмин А.В. Распространенность артериальной гипертензии в Красноярском крае по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. *Артериальная гипертензия*. 2016; 22 (6): 551–559. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-6-551-559 [Grinshtein Yu.I., Petrova M.M., Shabalin V.V., Ruf R.R., Balanova Yu.A., Evstifeeva S.E., Evsyukov A.A., Danilova L.K., Topolskaya N.V., Kossinova A.A., Shtrikh A.Yu., Shulmin A.V. The prevalence of arterial hypertension in Krasnoyarsky territory: the data from the epidemiology study ESSE-RF. *Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension)*. 2016; 22 (6): 551–559. (In Russ.). doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-6-551-559]
12. Алексеева А.В., Осипова И.В., Репкина Т.В. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний сельских жителей Алтайского края (по результатам исследования ЭССЕ-РФ). *Рос. кардиол. журн.* 2021; 26 (5): 4374. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4374 [Aleksentseva A.V., Osipova I.V., Repkina T.V. Risk factors for cardiovascular diseases in rural residents of the Altai Krai: data from the ESSE-RF study. *Russ. J. Cardiol.* 2021; 26 (5): 4374. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2021-4374]
13. Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гагагонова Т.М., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В., Ильин В.А., Конради А.О., Либис Р.А., Минаков А.В., Недогода С.В., Оганов Р.Г., Ощепкова Е.В., Романчук С.А., Ротарь О.П., Трубочева И.А., Шляхто Е.В., Бойцов С.А. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ. *Профилактик. медицина*. 2014; 17 (5): 42–52 [Balanova Yu.A., Kontsevaya A.V., Shalnova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V., Gatagonova T.M., Duplyakov D.V., Efanov A.Yu., Zhernakova Yu.V., Ilyin V.A., Konradi A.O., Libis R.A., Minakov A.V., Nedogoda S.V., Oganov R.G., Oshchepkova E.V., Romanchuk S.A., Rotar O.P., Trubacheva I.A., Shlyakhto E.V., Boytsov S.A. on behalf of the participants of the ESSE-RF study. Prevalence of behavioral risk factors for cardiovascular disease in the Russian population: Results of the ESSE-RF epidemiological study. *Prevent. Med.* 2014; (5): 42–52. (In Russ.)]
14. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Куценко В.А., Имаева А.Э., Ивлев О.Е., Евстифеева С.Е., Капустина А.В., Котова М.Б., Максимов С.А., Муромцева Г.А., Репкина Т.В., Гоношилова Т.О., Кудрявцев А.В., Белова Н.И., Шагров Л.Л., Самотруева М.А., Ясенявская А.Л., Башкина О.А., Глуховская С.В., Левина И.А., Доржиева Е.Б., Урбанова Е.З., Боровкова Н.Ю., Курашин В.К., Токарева А.С., Рагино Ю.И., Симонова Г.И., Худякова А.Д., Никулин В.Н., Аслямов О.Р., Хохлова Г.В., Соловьева А.В., Родионов А.А., Крячкова О.В., Шамурова Ю.Ю., Михайлов Е.В., Тарабрина Ю.О., Атаев М.Г., Раджабов М.О., Гасанова З.М., Уметов М.А., Хакуашева И.А., Эльгарова Л.В., Ямашкина Е.И., Балыкова Л.А., Усанова А.А., Никитина А.М., Саввина Н.В., Спиридонова Ю.Е., Наумова Е.А., Юдин В.С., Кескинов А.А., Юдин С.М., Концевая А.В., Драпкина О.М. Особенности антигипертензивной терапии в российской популяции: данные исследования ЭССЕ-РФ3. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2024; 20 (1): 4–12. doi: 10.20996/1819-6446-2024-3010 [Balanova Yu. A., Shalnova S.A., Kutsenko V.A., Imaeva A.E., Ivlev O.E., Evstifeeva S.E., Kapustina A.V., Kotova M.B., Maksimov S.A., Muromtseva G.A., Repkina T.V., Gonoshilova T.O., Kudryavtsev A.V., Belova N.I., Shagrov L.L., Samotrueva M.A., Yasenyavskaya A.L., Bashkina O.A., Glukhovskaya S.V., Levina I.A., Dorzhieva E.B., Urbanova E.Z., Borovkova N.Yu., Kurashin V.K., Tokareva A.S., Ragino Yu.I., Simonov G.I., Khudyakova A.D., Nikulin V.N., Aslyamov O.R., Khokhlova G.V., Solovieva A.V., Rodionov A.A., Kryachkova O.V., Shamurova Yu.Yu., Mikhailov E.V., Tarabrina Yu. O., Ataev M.G., Radzhabov M.O., Gasanova Z.M., Umetov M.A., Hakuasheva I.A., Elgarova L.V., Yamashkina E.I., Balykova L.A., Usanova A.A., Nikitina A.M., Savvina N.V., Spiridonova Yu.E., Naumova E.A., Yudin V.S., Keskinov A.A., Yudin S.M., Kontsevaya A.V., Drapkina O.M. Features of antihypertensive therapy in the Russian population: data from the ESSE-RF3 study. *Rational Pharmacother. Cardiol.* 2024; 20 (1): 4–12. (In Russ.). doi: 10.20996/1819-6446-2024-3010]
15. Шальнова С.А., Конради А.О., Баланова Ю.А., Деев А.Д., Имаева А.Э., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е., Капустина А.В., Шляхто Е.В., Бойцов С.А., Драпкина О.М. Какие факторы влияют на контроль артериальной гипертензии в России. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*. 2018; 17 (4): 53–60. doi:10.15829/1728-8800-2018-4-53-60 [Shalnova S.A., Konradi A.O., Balanova Yu.A. et al. What factors do influence arterial hypertension control in Russia. *Cardiovascular. Ther. and Prevent.* 2018; 17 (4): 53–60. (In Russ.). doi:10.15829/1728-8800-2018-4-53-60]

#### Сведения об авторах:

**Мария Андреевна Исмаилова**, младший научный сотрудник лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, Новосибирск, Россия, ORCID: 0009-0001-0081-1503, e-mail: mary1998lac@gmail.com

**Алена Дмитриевна Афанасьева**, канд. мед. наук, зав. лабораторией генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-7875-1566, e-mail: alene.elene@gmail.com

**Евгения Витальевна Гарбузова**, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-5316-4664, e-mail: strukova.j@mail.ru

**Виктория Сергеевна Шрамко**, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-0436-2549, e-mail: nosova@211.ru

**Галина Ильинична Симонова**, д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-4030-6130, e-mail: g.simonova2019@gmail.com

**Information about the authors:**

**Mariia A. Ismailova**, junior researcher at the laboratory of genetic and environmental determinants of the human life cycle, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0009-0001-0081-1503, e-mail: mary1998lac@gmail.com

**Alena D. Afanasyeva**, candidate of medical sciences, head of the laboratory of genetic and environmental determinants of the human life cycle, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-7875-1566, e-mail: alene.elene@gmail.com

**Evgeniia V. Garbuzova**, candidate of medical sciences, researcher at the laboratory of genetic and environmental determinants of the human life cycle, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-5316-4664, e-mail: strukova.j@mail.ru

**Viktoria S. Shramko**, candidate of medical sciences, researcher at the laboratory of clinical biochemical and hormonal studies of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-0436-2549, e-mail: nosova@211.ru

**Galina I. Simonova**, doctor of medical sciences, professor, chief researcher of the laboratory of etiopathogenesis and the clinic of internal diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-4030-6130, e-mail: g.simonova2019@gmail.com

*Статья поступила 17.01.2026*

*После доработки 10.02.2026*

*Принята к печати 20.02.2026*

*Received 17.01.2026*

*Revision received 10.02.2026*

*Accepted 20.02.2026*



DOI: 10.52727/2078-256X-2026-22-1-41-59

## Ассоциации холестерина, не входящего в состав липопротеинов высокой плотности, с наличием и риском сахарного диабета 2 типа в городской сибирской популяции

Г.И. Симонова, Л.В. Щербакова, А.П. Каширина, С.К. Малютина

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

### Аннотация

Цель – изучить ассоциации уровней холестерина липопротеинов невысокой плотности (ХС неЛПВП) и коэффициента атерогенности (КА = ХС неЛПВП/ХС ЛПВП) с наличием и риском развития сахарного диабета 2 типа (СД2) в популяции 45–69 лет г. Новосибирска. **Материал и методы.** На материалах проекта НАРИЕЕ (2003–2005 гг.) оценен шанс (ОШ) наличия СД2 в кросс-секционном исследовании ( $n = 9360$ ) и риск (ОР) новых случаев СД2 в когорте ( $n = 3048$ , период наблюдения –  $14,6 \pm 0,7$  года) при разных уровнях ХС неЛПВП. Риск СД2 оценивался с помощью многофакторного логистического регрессионного анализа с последовательной стандартизацией в квартилях ( $Q_i$ ) липидных показателей. **Результаты.** В кросс-секционном анализе ХС неЛПВП  $\geq 4,5$  ммоль/л ассоциирован с повышенным шансом наличия СД2 при сопутствующей гипертриглицеридемии (ОШ = 1,31;  $p = 0,001$ ), независимо от пола, возраста и индекса массы тела (ИМТ). В проспективном когортном анализе повышение ХС неЛПВП на 1 ммоль/л увеличивало риск СД2 на 25 % у мужчин и 14 % у женщин; рост КА на 1 единицу – на 41 и 28 % соответственно. При квартильном сравнении у мужчин ХС неЛПВП  $\geq 4,5$  против  $< 3,6$  ммоль/л повышал риск развития СД2 в 1,7 раза после коррекции на возраст, курение, потребление алкоголя, семейный анамнез СД, артериальную гипертензию (АГ), за исключением окружности талии (ОТ). У женщин ХС неЛПВП  $\geq 5,6$  против  $< 3,9$  ммоль/л в 1,4 раза после поправки на аналогичные факторы, за исключением АГ и ОТ. У мужчин КА  $\geq 3,2$  против  $< 2,4$  удваивал риск СД2, у женщин показатели  $\geq 3,1$  против  $< 2,4$  повышали его в 1,6 раза при стандартизации по возрасту, по факторам риска закономерности сохранялись, за исключением ОТ. **Заключение.** В одномоментном исследовании уровни ХС неЛПВП  $\geq 4,5$  ммоль/л ассоциированы с ростом шанса наличия СД2 при гипертриглицеридемии  $\geq 1,7$  ммоль/л независимо от пола, возраста и ИМТ. В проспективном исследовании гиперхолестеринемия неЛПВП ассоциирована с повышенным риском развития СД2 при поправке на множественные факторы, за исключением ОТ у мужчин, АГ и ОТ – у женщин. Аналогичная закономерность получена по связи КА с риском СД2 при коррекции по тем же ковариатам, за исключением ОТ для обоих полов.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности, ХС неЛПВП, коэффициент атерогенности, ХС неЛПВП/ХС ЛПВП.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Проект НАРИЕЕ поддержан грантами Wellcome Trust, UK064947/Z/01/Z; 081081/Z/06/Z, грантом РНФ 14-45-00030. Настоящий анализ поддержан бюджетной темой НИИТПМ – филиала ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН» «Эпидемиологический мониторинг распространенных терапевтических заболеваний, их факторов риска и осложнений в Сибири для совершенствования подходов к их профилактике и рискометрии», 2024–2028 гг. (FWNR-2024-0002).

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность сотрудникам НИИТПМ – филиала ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН», участвовавшим в скрининге пациентов.

**Автор для переписки.** Симонова Г.И., e-mail: g.simonova2019@gmail.com

**Для цитирования.** Симонова Г.И., Щербаклова Л.В., Каширина А.П., Малюткина С.К. Ассоциации холестерина, не входящего в состав липопротеинов высокой плотности, с наличием и риском сахарного диабета 2 типа в городской сибирской популяции. *Атеросклероз.* 2026; 22 (1): 41–59. doi: 10.52727/2078-256X-2026-22-1-41-59

## **Associations of non-high-density lipoprotein cholesterol with the prevalence and risk of type 2 diabetes mellitus in an urban siberian population**

**G.I. Simonova, L.V. Shcherbakova, A.P. Kashirina, S.K. Malyutina**

*Research 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 st., Novosibirsk, 630089, Russia*

### **Abstract**

The aim – to investigate the associations of non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) levels and atherogenic coefficient (AC) – defined as the ratio of non-HDL-C to HDL-C – with the prevalence and risk of developing type 2 diabetes (T2D) in a population aged 45–69 years in Novosibirsk. **Material and methods.** Using data from the HAPIEE project (2003–2005), we assessed the odds ratio (OR) for prevalent T2DM in a cross-sectional analysis ( $n = 9.360$ ) and the risk (OR) of incident T2DM in a prospective cohort ( $n = 3.048$ ) across different non-HDL-C levels. Mean follow-up duration was  $14.6 \pm 0.7$  years. T2DM risk was evaluated using multivariate logistic regression analysis with sequential adjustment for confounders and quartile (Q)-based standardization of lipid parameters. **Results.** In the cross-sectional analysis, non-HDL-C  $\geq 4.5$  mmol/L was associated with an increased odds of prevalent T2DM in the presence of concomitant hypertriglyceridemia (OR = 1.31;  $p = 0.001$ ), independently of sex, age, and BMI. In the prospective cohort analysis, each 1 mmol/L increase in non-HDL-C elevated T2DM risk by 25 % in men and 14 % in women; each 1-unit increase in AC raised the risk by 41 % and 28 %, respectively. In quartile comparisons, men with non-HDL-C  $\geq 4.5$  versus  $< 3.6$  mmol/L had a 1.7-fold higher risk of incident T2DM after adjustment for age, smoking, alcohol consumption, family history of diabetes, and arterial hypertension, except for waist circumference (WC). Women with non-HDL-C  $\geq 5.6$  versus  $< 3.9$  mmol/L had a 1.4-fold increased risk after similar adjustments, except for hypertension and WC. For AC, values  $\geq 3.2$  versus  $< 2.4$  doubled T2DM risk in men, while values  $\geq 3.1$  versus  $< 2.4$  increased risk 1.6-fold in women. These associations persisted after adjustment for age and conventional risk factors, except for WC. **Conclusions.** In the cross-sectional analysis, non-HDL-C levels  $\geq 4.5$  mmol/L were associated with increased odds of prevalent T2DM in the presence of hypertriglyceridemia  $\geq 1.7$  mmol/L, independently of sex, age, and BMI. In the prospective analysis, elevated non-HDL-C was associated with higher risk of incident T2DM after multivariable adjustment, with the exception of WC in men and hypertension and WC in women. Similar patterns were observed for the association between AC and T2DM risk after adjustment for the same covariates, except for WC in both sexes.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, non-high-density lipoprotein cholesterol, non-HDL-C, atherogenic coefficient, non-HDL-C / HDL-C ratio.

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

**Funding.** The HAPIEE project is supported by grants from the Wellcome Trust, UK064947/Z/01/Z; 081081/Z/06/Z, grant from the Russian Foundation for Basic Research 14-45-00030. This analysis is supported by the budget theme of the NIITPM branch of the Federal State Budgetary Institution «FITSIG SB RAS» «Epidemiological monitoring of common therapeutic diseases, their risk factors and complications in Siberia to improve approaches to their prevention and risk management», 2024–2028 (FWNR-2024-0002).

**Acknowledgments.** The authors express their gratitude to the staff of NIITPM, a branch of the Federal State Budgetary Institution «FITZ ITsIG SB RAS», who participated in the screening of patients.

**Correspondence.** Simonova G.I., e-mail: g.simonova2019@gmail.com

**Citation.** Simonova G.I., Shcherbakova L.V., Kashirina A.P., Malyutina S.K. Associations of non-high-density lipoprotein cholesterol with the prevalence and risk of type 2 diabetes mellitus in an urban siberian population. *Atherosclerosis*. 2026; 22 (1): 41–59. doi: 10.52727/2078-256X-2026-22-1-41-59

## Введение

В исследованиях по контролю липидных нарушений показано, что при достижении целевых значений холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) не исключено возникновение новых фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Традиционные липидные показатели, в том числе ХС ЛПНП, не в полной мере отражают атерогенную нагрузку. В то же время холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности (ХС неЛПВП), и коэффициент атерогенности на его основе ( $КА = ХС\ неЛПВП / ХС\ ЛПВП$ ) [2, 3] демонстрируют более высокую прогностическую ценность, поскольку учитывают как общий атерогенный профиль, так и протективный компонент липидного спектра крови – ХС ЛПВП. Оба показателя легко рассчитываются по стандартному липидному профилю, без необходимости строгого соблюдения условий натошак [4]. Повышенные значения ХС неЛПВП могут вносить дополнительный негативный вклад в сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность населения категорий высокого риска при метаболическом синдроме (МС) и сахарном диабете (СД2) за счет холестерина ремнантов триглицерид-богатых частиц [4, 5], которые, как известно, ассоциированы с инсулинорезистентностью (ИР) и индексом массы тела (ИМТ) [6, 7]. Таким образом, ХС неЛПВП – интегральный показатель, объединяющий общий пул холестерина в атерогенных фракциях липопротеинов (ЛП), включая ХС ЛПНП, очень низкой (ЛПОНП), промежуточной плотности (ЛППП), ремнантов и, следовательно, отражающий наличие метаболических нарушений. В этой связи ХС неЛПВП является более точным предиктором не только ССЗ и сердечно-сосудистой смертности, но, возможно, МС, его ключевых компонентов, а также СД2. Такого рода предположение основано на том, что при СД2 и МС наблюдается специфический липидный профиль, тесно связанный с накоплением триглицерид-богатых липопротеинов, биохимическими маркерами которых являются повышенные уровни триглицеридов

(ТГ) со снижением ХС ЛПВП, накоплением мелких плотных субфракций ЛПНП и остаточных частиц ЛОНП [8]. В определенном смысле высокие уровни ХС неЛПВП при невысоких значениях ХС ЛПНП могут быть индикатором увеличения триглицерид-богатых ЛП. Общие метаболические пути развития нарушений углеводного и липидного обмена, связанные с ИР, являются основной причиной сочетания МС, его отдельных компонентов и СД2 с ССЗ и фатальными сердечно-сосудистыми исходами.

Если прогностическая ценность ХС неЛПВП для оценки популяционного риска ССЗ достаточно изучена и легла в основу шкалы SCORE2 [5, 9], то специально спланированные эпидемиологические исследования, как кросс-секционные, так и проспективные в когортах высокого риска с МС и СД2, немногочисленны за рубежом и ранее не проводились в России [10–12]. Мало изучены показатели ХС неЛПВП, КА и распространенность их высоких значений при различных уровнях кардиометаболических нарушений, что является актуальной научной задачей. Кроме того, пороговые значения ХС неЛПВП для определения нарушений углеводного обмена при МС и СД2 типа имеют региональные особенности в связи с различиями в распространенности и в эффективности контроля поведенческих и метаболических факторов риска в различных странах.

Учитывая эпидемический характер роста ожирения, МС и СД2, возрастает потребность в простых, доступных и прогностически значимых биомаркерах, способных выявлять лиц с риском СД2 до развития гипергликемии, а также при неполном МС. Подобные исследования немногочисленны в мировой литературе, отдельные работы на крупных когортах продемонстрировали ассоциацию между повышенными уровнями ХС неЛПВП и КА и риском развития СД2 [6, 7, 13]. В России до настоящего времени не проводились эпидемиологические проспективные когортные исследования, направленные на оценку прогностической значимости ХС неЛПВП и КА в отношении СД2.

Цель исследования – изучить ассоциации уровней ХС неЛПВП и КА с наличием и риском развития СД2 в популяции 45–69 лет г. Новосибирска.

### Материал и методы

Эпидемиологическое исследование проведено на материалах Международного проекта НАРИЕЕ («Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe» – «Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе: когортное исследование»), выполненного в крупном промышленном центре Западной Сибири в г. Новосибирске (руководители – академик РАН Ю.П. Никитин и профессор С.К. Малютина).

Дизайн исследования 1 – кросс-секционное эпидемиологическое исследование; дизайн 2 – проспективное когортное исследование

В соответствии с дизайном 1 сформирована репрезентативная популяционная выборка на основе избирательных списков жителей двух типичных районов Новосибирска по таблице случайных чисел в 2003–2005 гг. В исследование включено 9360 мужчин и женщин в возрасте 45–69 лет, отклик составил 61 %. Дизайн и протокол исследования описаны ранее [14].

Для дизайна 2 отобрана когорта лиц без СД2 на базовом скрининге ( $n = 3048$ ). Медиана периода наблюдения – с 2003–2005 гг. по 31.12.2018 составила 14,7 года. За этот период зарегистрировано 550 новых случаев СД2 при уровнях ГПН  $\geq 7,0$  ммоль/л или при установленном диагнозе СД2 по данным повторного обследования, или при наличии гипогликемической терапии и/или по выборке из Городского регистра сахарного диабета (руководитель – к. м. н. О.В. Сазонова).

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской декларации. Протокол одобрен локальным этическим комитетом НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФИЦ ИЦиГ СО РАН. Все обследуемые подписали информированное согласие на участие в исследовании. В соответствии с протоколом НАРИЕЕ, программа скрининга включала оценку социально-демографических характеристик, сбор анамнеза в отношении артериальной гипертензии (АГ), СД2 и дислипидемии (ДЛП) – по стандартным эпидемиологическим вопросам. Объективные данные включали измерение артериального давления (АД), антропометрию, ряд биохимических параметров, в частности глюкозы плазмы натощак (ГПН), уровней липидов [14].

Измерение АД проводили трехкратно аппаратом OMRON M 5-I (Japan) на правой руке в положении сидя после пятиминутного отдыха с интервалами 2 минуты между измерениями. Рассчитывали среднее значение трех измерений АД.

Кровь для биохимических исследований брали путем венопункции с помощью вакутейнеров после 12-часового голодания. Содержание общего холестерина (ОХС), ТГ и ХС ЛПВП определяли энзиматическими методами на автоанализаторе Kone Lab 30i (Thermo Fisher Scientific Inc). Концентрация ХС ЛПНП вычислена по формуле W.T. Friedewald (1972):  $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ТГ} / 2,2 + \text{ХС ЛПВП})$  (мг/дл) с последующим переводом в ммоль/л при концентрации триглицеридов не выше 4,5 ммоль/л. ДЛП устанавливали по общепринятым эпидемиологическим критериям [14, 15] при значениях  $\text{ОХС} \geq 5$  ммоль/л, или/и  $\text{ХС ЛПНП} \geq 3,0$  ммоль/л, или/и  $\text{ТГ} \geq 1,7$  ммоль/л, или/и  $\text{ХС ЛПВП} < 1,0$  ммоль/л у мужчин и  $< 1,2$  ммоль/л у женщин. Уровень ХС неЛПВП определяли вычитанием ХС ЛПВП из ОХС [4]. В качестве критериев повышенных значений ХС неЛПВП (гиперхолестеринемии неЛПВП) для сопоставимости результатов использованы пороговые уровни  $\geq 3,4$  ммоль/л и  $\geq 3,7$  ммоль/л, которые являются отрезными точками для лиц с умеренным риском ССЗ по шкалам SCORE и SCORE2 в российских [16] и зарубежных [5, 17] исследованиях [18–20]. Коэффициент атерогенности рассчитывали по формуле  $\text{ХС неЛПВП} / \text{ХС ЛПВП}$  [2, 3].

Пересчет глюкозы сыворотки крови в глюкозу плазмы натощак (ГПН) выполняли по формуле Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD), 2007:  $\text{ГПН (ммоль/л)} = -0,137 + 1,047 \times \text{Глюкоза сыворотки (ммоль/л)}$ . СД2 выявляли при уровнях ГПН крови натощак  $\geq 7,0$  ммоль/л с использованием критериев Европейской ассоциации по изучению диабета [21] и/или при нормогликемии у лиц с установленным СД2 в анамнезе и получающих сахароснижающую терапию.

Артериальную гипертензию (АГ) определяли при систолическом АД (САД)  $\geq 140$  мм рт. ст., диастолическом (ДАД)  $\geq 90$  мм рт. ст. и/или в случае приема антигипертензивных препаратов (АГП). К курящим относили лиц, выкуривающих хотя бы одну сигарету в день. Оценка потребления алкоголя проводилась с помощью вопросника градуированной частоты Graded Frequency Questionnaire [22].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программного пакета SPSS (версия 13.0). Проверка на нормальность распределения признаков проводилась с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Данные представлены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее значение,  $SD$  – стандартное отклонение. Количественные признаки, распределение которых было отличным от нормального, представлены в виде медианы ( $Me$ ) и 25 и 75 перцентилей, категориальные показатели в виде абсолютных и относительных значений  $n$  (%). При нормальном распределении уровень статистической значимости в двух группах оценивали по критерию Стьюдента ( $t$ ), при анализе более двух групп применялся дисперсный анализ с поправкой Бонферони. Для сравнения двух независимых выборок в случае ненормального распределения использовался непараметрический  $U$ -критерий Манна–Уитни, в случае более двух групп – непараметрический критерий Краскела–Уоллиса. Для сравнения долей использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона.

В рамках кросс-секционного исследования расчет порогового значения ХС неЛПВП для идентификации наличия СД2 проводился с помощью ROC-анализа с расчетом площади под кривой (AUC), определением чувствительности и специфичности теста. Критерием выбора оптимального порога отсека уровней ХС неЛПВП, влияющего на соотношение чувствительности и специфичности модели, взят максимальный индекс Юдена. Значения AUC 0,9–1,0 рассматривались как отличное качество модели, 0,8–0,9 – очень хорошее, 0,7–0,8 – хорошее, 0,6–0,7 – удовлетворительное, 0,5–0,6 – неудовлетворительное.

Результаты множественного логистического регрессионного анализа представлены как отношение шансов (ОШ) и 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) для ОШ в кросс-секционном исследовании. Построено шесть прогностических моделей, каждая из которых включала пол, возраст и категории ИМТ ( $< 25,0$  кг/м<sup>2</sup> – референс;  $25,0$ – $29,9$ ;  $\geq 30,0$  кг/м<sup>2</sup>) в комбинации с разными уровнями липидов крови: ХС неЛПВП  $\geq 3,4$ ,  $\geq 3,7$  или  $\geq 4,5$  ммоль/л и ТГ  $\geq 1,7$  или  $\geq 2,3$  ммоль/л.

В проспективном исследовании построено квартильное распределение отдельно по показателю ХС неЛПВП и по КА. Для каждого квартиля ХС неЛПВП, так и КА, были определены диапазоны значений в ммоль/л. Далее

проведена оценка относительного риска развития новых случаев СД2 в течение 15 лет наблюдения в зависимости от квартилей ХС неЛПВП и ХС неЛПВП / ХС ЛПВП в популяционных выборках мужчин ( $n = 1154$ ) и женщин ( $n = 1894$ ). Ассоциации оценивались с помощью множественного логистического регрессионного анализа, выполненного при следующих условиях: зависимость переменная, является дихотомической «наличие/отсутствие СД2»; независимость наблюдений; отсутствие мультиколлинеарности. В проспективном анализе результаты представлены как относительный риск (ОР) и 95 % ДИ для ОР в зависимости от квартиля ХС неЛПВП и КА. Отдельно для каждого пола построено пять последовательных многофакторных моделей, различающихся набором ковариат, что позволило оценить влияние включения новых факторов на связь между липидными показателями и риском СД2. Для анализа ассоциаций квартильного распределения ХС неЛПВП и риска развития СД2 модели выстраивались следующим образом: Модель 1 включала 1-й, 2-й, 3-й, 4-й квартили ХС неЛПВП и возраст, модель 2 дополнялась поведенческими факторами – курением и потреблением алкоголя, модель 3 расширялась за счет включения семейного анамнеза СД2, модель 4 дополнялась наличием АГ, модель 5 дополнительно включала окружность талии. Для анализа ассоциаций квартильного распределения коэффициента атерогенности и риска развития СД2 структура моделей была аналогичной. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В рамках кросс-секционного исследования определены пороговые значения ХС неЛПВП для наличия СД2. Площадь (AUC) составила 0,60, что соответствует среднему качеству моделей. Отрезная точка ХС неЛПВП для выявления СД2 в популяционной выборке составила 4,5 ммоль/л. При стратификации по полу пороговые значения различались – 4,5 ммоль/л у мужчин и 5,0 ммоль/л у женщин.

Для оценки отношения шансов наличия СД2 при различных уровнях ХС неЛПВП проведен многофакторный логистический регрессионный анализ шести моделей с коррекцией по полу, возрасту и категориям ИМТ. Для сопоставления с результатами других исследований в соответствующие модели включено несколько пороговых значений ХС неЛПВП ( $\geq 3,4$ ;  $\geq 3,7$ ;

≥ 4,5 ммоль/л), первые два наиболее часто указывались в литературе для популяций умеренного сердечно-сосудистого риска. Третья отрезная точка получена нами для новосибирской популяционной выборки. В модели включены и разные уровни гипертриглицеридемии (ТГ ≥ 1,7 и ≥ 2,3 ммоль/л). При включении в модель пороговых значений ХС неЛПВП ≥ 3,4 ммоль/л в сочетании с уровнями ТГ ≥ 1,7 и ≥ 2,3 ммоль/л значимой ассоциации ХС неЛПВП с шансом наличия СД2 не обнаружено (модели 1 и 2: ОШ = 0,99 и 1,14 соответственно;  $p > 0,05$ ). В модели 3 при значениях ХС неЛПВП ≥ 3,7 ммоль/л в комбинации с ТГ ≥ 1,7 ммоль/л ассоциация также оставалась незначимой (ОШ = 1,14;  $p = 0,233$ ). В модели 4 при ХС неЛПВП ≥ 3,7 ммоль/л и ТГ ≥ 1,7 ммоль/л шанс наличия СД2 повышался на 28 % (ОШ = 1,28,  $p = 0,024$ ), в модели 5 при ХС неЛПВП ≥ 4,5 ммоль/л и ТГ ≥ 1,7 ммоль/л – на 23 % (ОШ = 1,23,  $p = 0,010$ ), в модели 6 при ХС неЛПВП ≥ 4,5 ммоль/л и ТГ ≥ 2,3 ммоль/л – на 31 % (ОШ = 1,31,  $p = 0,001$ ). Таким образом, уровни ХС неЛПВП при отрезной точке ≥ 4,5 ммоль/л ассоциированы с шансом наличия СД2 при любом уровне гипертриглицеридемии независимо от пола, возраста и ИМТ. Модели 4–6 представлены на рисунке.

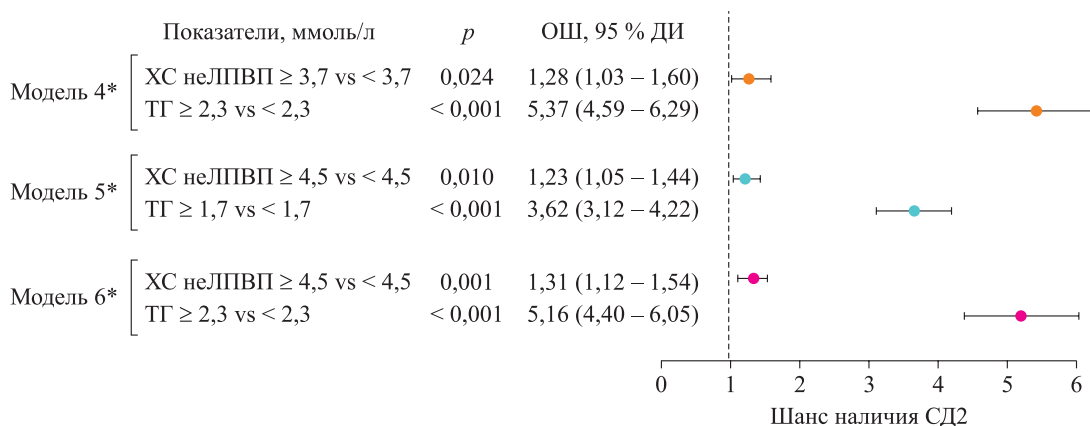
Базовая характеристика когорты без СД2 в проспективном исследовании 2003–2005 гг.,  $n = 3048$ , представлена в табл. 1. Средний возраст участников  $56,6 \pm 6,7$  года. У женщин установ-

лены более высокие значения ИМТ и ГПН, ОХС, ХС ЛПНП, ХС неЛПВП, ТГ и ХС ЛПВП ( $p < 0,0001$ ) по сравнению с мужчинами. Средняя доза алкоголя у мужчин была в 2,4 раза выше, чем у женщин. Показатели АД не различались между полами.

Для обеспечения сопоставимости наших данных с результатами аналогичных исследований проведено квартильное распределение показателей ХС неЛПВП и КА. Уровни ХС неЛПВП у мужчин варьировали от 3,2 в Q1 до 5,8 ммоль/л в Q4, у женщин – от 3,5 до 6,2 ммоль/л соответственно (табл. 2). Значения КА у мужчин – от 2,0 до 4,5, у женщин – от 2,0 до 4,5 соответственно (табл. 3). Концентрации ХС неЛПВП у женщин были выше, чем у мужчин, во всех квартилях, тогда как различия в значениях КА между полами отмечались только для Q1 и Q3. Каждые последующие значения ХС неЛПВП и КА были выше в сравнении с предыдущими и с Q1 ( $p < 0,0001$ ).

По результатам логистического регрессионного анализа со стандартизацией по полу и возрасту повышение уровня ХС неЛПВП на 1 ммоль/л ассоциировалось с увеличением риска развития СД2 на 17 % у лиц обоего пола (ОР = 1,171; 95 % ДИ 1,087–1,262), среди мужчин (с поправкой на возраст) риск возрастал на 25 % (ОР = 1,247; 95 % ДИ 1,094–1,421), у женщин – на 14 % (ОР = 1,137; 95 % ДИ 1,037–1,246).

Более выраженная ассоциация с риском развития СД2 получена для соотношения ХС



Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа ассоциаций различных уровней ХС неЛПВП и ТГ с шансом наличия СД2 у лиц обоего пола 45–69 лет в кросс-секционном исследовании ( $n = 9155$ )

Results of multivariable logistic regression analysis of associations between non-HDL cholesterol and triglyceride levels with odds of prevalent type 2 diabetes mellitus (T2DM) in men and women aged 45–69 years in a cross-sectional study ( $n = 9155$ )

Таблица 1

Базовая клинико-лабораторная характеристика показателей в когорте лиц без СД2 на 2003–2005 гг. ( $n = 3048$ )

Table 1

Basic clinical and laboratory characteristics of indicators in the cohort of people without DM2 in 2003–2005 ( $n = 3048$ )

Показатель / Indicator	Оба пола / Both sexes, $n = 3048$	Мужчины / Men, $n = 1154$	Женщины / Women, $n = 1894$	$p_{M/Ж} / p_{M/W}$
Возраст, лет / Age, years	56,6 ± 6,7	56,4 ± 6,8	56,7 ± 6,7	0,298
ОТ, см / WC, cm	90,8 ± 11,8	93,0 ± 11,0	89,5 ± 12,2	< 0,0001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> / BMI, kg/m <sup>2</sup>	28,2 ± 5,0	26,5 ± 3,9	29,3 ± 5,2	< 0,0001
САД, мм рт. ст. / SBP, mm Hg	140,1 ± 23,4	139,1 ± 21,2	140,8 ± 24,6	0,057
ДАД, мм рт. ст. / DBP, mm Hg	88,9 ± 12,9	88,9 ± 12,6	89,0 ± 13,1	0,788
ГПН, ммоль/л / FPG, mmol/l	5,6 ± 0,6	5,6 ± 0,5	5,6 ± 0,6	0,004
ОХС, ммоль/л / TC, mmol/l	6,2 ± 1,2	5,9 ± 1,1	6,4 ± 1,2	< 0,0001
ХС ЛПНП, ммоль/л / LDL-C, mmol/l	4,0 ± 1,1	3,8 ± 1,0	4,2 ± 1,1	< 0,0001
ХС ЛПВП, ммоль/л / HDL-C, mmol/l	1,5 ± 0,3	1,5 ± 0,4	1,6 ± 0,3	< 0,0001
ХС неЛПВП, ммоль/л / non-HDL-C, mmol/l	4,5 [3,8;5,4]	4,4 [3,6;4,4]	4,7 [4,0;5,6]	< 0,0001
Индекс ХС неЛПВП/ХС ЛПВП / non-HDL-C/HDL-C ratio	3,0 [2,4;3,8]	3,1 [2,4;3,8]	3,0 [2,4;3,8]	0,892
ТГ, ммоль/л / TG, mmol/l	1,3 [1,0;1,7]	1,2 [0,9;1,7]	1,3 [1,0;1,7]	< 0,0001
Средняя доза алкоголя, г / Mean alcohol intake, g	32,8 ± 31,5	51,1 ± 40,8	21,6 ± 16,0	< 0,0001

Примечание. ОТ – окружность талии; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ГПН – глюкоза плазмы натощак; ОХС – общий холестерин; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС неЛПВП – холестерин липопротеинов невысокой плотности; ТГ – триглицериды.

Note. OT – waist circumference; BMI – body mass index; SAD – systolic blood pressure; DAD – diastolic blood pressure; FPG – fasting plasma glucose; TC – total cholesterol; LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol; non-HDL-C – non-high-density lipoprotein cholesterol; TG – triglycerides.

Таблица 2

Квартильное распределение ХС неЛПВП у мужчин и женщин в когорте без СД2 в 2003–2005 гг. ( $n = 3048$ )

Table 2

Quartile distribution of non-HDL-C in men and women in the cohort without type 2 diabetes in 2003–2005 ( $n = 3048$ )

Пол / Sex	Квартили ХС неЛПВП, ммоль/л / non-HDL-C quartiles, mmol/L			
	Квартиль 1 / Quartile 1	Квартиль 2 / Quartile 2	Квартиль 3 / Quartile 3	Квартиль 4 / Quartile 4
Мужчины / Men, $n = 1154$	3,2 [2,9;3,5]	4,0 [3,8;4,2]*	4,7 [4,5;4,9]*	5,8 [5,4;6,3]*
Женщины / Women, $n = 1894$	3,5 [3,1;3,7]	4,3 [4,1;4,5]*	5,1 [4,9;5,3]*	6,2 [5,9;6,9]*
$p_{M/Ж} / p_{M/W}$	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

Примечание. \* –  $p < 0,0001$  – уровень значимости различий между каждым последующим значением ХС неЛПВП в сравнении с предыдущим и с 1-м квартилем;  $p_{M/Ж}$  – уровень значимости различий между мужчинами и женщинами.

Note. \*  $p < 0,0001$  – level of statistical significance for differences between each subsequent non-HDL-C value compared with the previous quartile and with quartile 1;  $p_{M/W}$  –  $p$ -value for differences between men and women.

Квартильное распределение коэффициента атерогенности (ХС неЛПВП/ХС ЛПВП) у мужчин и женщин в когорте без СД2 в 2003–2005 гг. ( $n = 3048$ )

Table 3

Quartile distribution of the atherogenic coefficient (non-HDL-C/HDL-C ratio) in men and women in the cohort without type 2 diabetes at baseline 2003–2005 ( $n = 3048$ )

Пол / Sex	Квартили ХС неЛПВП/ХС ЛПВП / non-HDL-C/HDL-C ratio quartiles			
	Квартиль 1 / Quartile 1	Квартиль 2 / Quartile 2	Квартиль 3 / Quartile 3	Квартиль 4 / Quartile 4
Мужчины / Men, $n = 1154$	2,0 [1,7;2,2]	2,7 [2,5;2,9]*	3,5 [3,3;3,6]*	4,5 [4,1;5,0]*
Женщины / Women, $n = 1894$	2,0 [1,8;2,2]	2,7 [2,5;2,9]*	3,4 [3,2;3,6]*	4,5 [4,1;5,2]*
$p_{M/W} / p_{M/W}$	<b>0,004</b>	0,368	<b>0,001</b>	0,680

Примечание. \* –  $p < 0,0001$  – уровень значимости различий между каждым последующим значением ХС неЛПВП/ХС ЛПВП в сравнении с предыдущим и с 1-м квартилем;  $p_{M/W}$  – уровень значимости различий между мужчинами и женщинами.

Note. \* –  $p < 0,0001$  – level of statistical significance for differences between each subsequent non-HDL-C/HDL-C ratio value compared with the previous quartile and with quartile 1;  $p_{M/W}$  – p-value for differences between men and women.

неЛПВП/ХС ЛПВП, увеличение которого на 1 ммоль/л повышало риск развития СД2 на 32 % у лиц обоего пола (ОР = 1,322; 95 % ДИ 1,225–1,426), на 41 % – у мужчин (ОР = 1,405; 95 % ДИ 1,233–1,600) и на 28 % – у женщин (ОР = 1,281; 95 % ДИ 1,165–1,408).

С целью определения риска развития СД2 у мужчин и женщин в связи с увеличением показателей ХС неЛПВП и КА от Q1 до Q4 использован многофакторный регрессионный анализ.

Для анализа риска развития СД2 в зависимости от квартильного распределения ХС неЛПВП у мужчин выполнено пошаговое включение в модели логистической регрессии ковариат, представленных в разделе «Материалы и методы». При включении в модель только возраста (модель 1) отмечался рост риска СД2 в Q2 (3,6–4,4 ммоль/л) в 1,6 раза, в Q3 (4,4–5,0 ммоль/л) – в 1,8 раза, в Q4 ( $\geq 5,1$  ммоль/л) – в 1,9 раза по сравнению с Q1. Подобная закономерность наблюдалась при включении в модель 2 курения и потребления алкоголя: в Q2 риск СД2 выше в 1,6 раза, в Q3 – 1,8 раза, в Q4 – в 1,9 раза. Наличие семейного анамнеза (модель 3) увеличивало риск СД2 в Q2 в 1,6 раза, в Q3 – в 1,8 раза, в Q4 – в 1,9 раза. При включении в модель АГ (модель 4) риск развития СД2 у мужчин был выше только при уровнях ХС неЛПВП, соответствующих Q3, повышаясь в 1,7 раза. Включение в модель 5 ОТ нивелировало связь риска СД2 с любыми значениями ХС неЛПВП (табл. 4).

У женщин при включении в модель возраста (модель 1) отмечался рост риска СД2 в Q4

( $\geq 5,6$  ммоль/л) в 1,5 раза по сравнению с Q1. При дополнительной коррекции на курение и потребление алкоголя (модель 2) риск развития СД2 повышался в 1,4 раза в Q3 и в 1,5 раза в Q4; при включении в модель семейного анамнеза СД2 (модель 3) – в 1,4 раза в Q4. При добавлении в модель АГ (модель 4) и ОТ (модель 5) значимых ассоциаций с квартильным распределением ХС неЛПВП с риском развития СД2 получено не было (табл. 5).

Пороговые значения ХС неЛПВП для риска развития СД2 составили 4,4 ммоль/л у мужчин (Se 55,3 %, Sp 53,9 %, AUC 0,577; 95 % ДИ 0,535–0,619) и 4,8 ммоль/л у женщин (Se 54,4 %, Sp 54,5 %, AUC 0,552; 95 % ДИ 0,519–0,585). Значения AUC ниже 0,6 свидетельствуют о неудовлетворительном качестве моделей.

При анализе ассоциации коэффициента атерогенности с риском развития СД2 у мужчин в модели 1, скорректированной по возрасту, рост риска отмечался в Q3 (3,2–3,7) и Q4 ( $\geq 3,8$ ) и был выше в 2,1 и 2,8 раза по сравнению с Q1. Подобная закономерность констатирована при включении в модель 2 курения и потребления алкоголя (в Q3 – в 2,0 раза, в Q4 – в 2,8 раза) и семейного анамнеза СД2 (модель 3) (в Q3 – 2,1 раза, в Q4 – 2,7 раза). При включении в модель АГ (модель 4) риск развития СД2 у мужчин был повышен в 2 раза для Q3 и в 2,5 раза для Q4 по сравнению с Q1. Однако в модели 5, дополнительно стандартизованной по ОТ, ассоциации между КА и риском СД2 не обнаружено (табл. 6).

У женщин при анализе ассоциации КА с риском развития СД2 в модели 1, скорректиро-

Таблица 4

Риск развития СД2 в квартильном распределении ХС неЛПВП по результатам многофакторного логистического регрессионного анализа у мужчин ( $n = 1154$ )

Table 4

Risk of incident type 2 diabetes across quartiles of non-HDL cholesterol based on multivariate logistic regression analysis in men ( $n = 1154$ )

Квартили ХС неЛПВП диапазон значений, ммоль/л / Non-HDL-C quartile, value range, mmol/L	Модель 1 / Model 1	Модель 2 / Model 2	Модель 3 / Model 3	Модель 4 / Model 4	Модель 5 / Model 5
Квартиль 1 / Quartile 1 <3,6	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Квартиль 2 / Quartile 2 3,6–4,4	1,612 (1,010–2,575) $p = 0,046$	1,609 (1,006–2,574) $p = 0,047$	1,648 (1,026–2,647) $p = 0,039$	1,527 (0,947–2,462) $p = 0,083$	1,365 (0,830–2,244) $p = 0,220$
Квартиль 3 / Quartile 3 4,5–5,0	1,807 (1,137–2,872) $p = 0,012$	1,799 (1,131–2,862) $p = 0,013$	1,848 (1,156–2,952) $p = 0,010$	1,698 (1,058–2,727) $p = 0,028$	1,250 (0,760–2,057) $p = 0,379$
Квартиль 4 / Quartile 4 $\geq 5,1$	1,897 (1,197–3,007) $p = 0,006$	1,896 (1,194–3,009) $p = 0,007$	1,885 (1,179–3,013) $p = 0,008$	1,606 (0,997–2,589) $p = 0,052$	0,987 (0,596–1,637) $p = 0,961$

Примечание. ОР (95 % ДИ) – относительный риск (95 % доверительный интервал);  $p$  – значимость. Модель 1: стандартизация по возрасту; модель 2: стандартизация по возрасту, курению, потреблению алкоголя; модель 3: стандартизация по возрасту, курению, потреблению алкоголя, семейному анамнезу СД2; модель 4: стандартизация по возрасту, курению, потреблению алкоголя, семейному анамнезу СД2, АГ; модель 5: стандартизация по возрасту, курению, потреблению алкоголя, семейному анамнезу СД2, АГ, ОТ.

Note: RR (95 % CI) – relative risk (95 % confidence interval);  $p$  –  $p$ -value. Model 1: adjustment for age; Model 2: adjustment for age, smoking, and alcohol consumption; Model 3: adjustment for age, smoking, alcohol consumption, and family history of type 2 diabetes; Model 4: adjustment for age, smoking, alcohol consumption, family history of type 2 diabetes, and arterial hypertension; Model 5: adjustment for age, smoking, alcohol consumption, family history of type 2 diabetes, arterial hypertension, and waist circumference.

Таблица 5

Table 5

**Риск развития СД2 в квартильном распределении ХС неЛПВП по результатам многофакторного логистического регрессионного анализа у женщин (n = 1894)**  
**Risk of incident type 2 diabetes mellitus (T2DM) across quartiles of non-HDL cholesterol based on multivariable logistic regression analysis in women (n = 1894)**

Квартили ХС неЛПВП диапазон значений, ммоль/л / Non-HDL-C Quartile, value range, mmol/L	Модель 1 / Model 1	Модель 2 / Model 2	Модель 3 / Model 3	Модель 4 / Model 4	Модель 5 / Model 5
Квартиль 1 / Quartile 1 < 3,9	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Квартиль 2 / Quartile 2 3,9–4,7	1,026 (0,724–1,453) <i>p</i> = 0,886	1,050 (0,740–1,490) <i>p</i> = 0,786	1,031 (0,725–1,465) <i>p</i> = 0,867	0,972 (0,680–1,388) <i>p</i> = 0,875	0,927 (0,640–1,344) <i>p</i> = 0,690
Квартиль 3 / Quartile 3 4,8–5,5	1,370 (0,979–1,917) <i>p</i> = 0,066	1,406 (1,003–1,971) <i>p</i> = 0,048	1,345 (0,957–1,890) <i>p</i> = 0,087	1,196 (0,846–1,689) <i>p</i> = 0,311	1,085 (0,757–1,554) <i>p</i> = 0,658
Квартиль 4 / Quartile 4 ≥ 5,6	<b>1,449</b> <b>(1,035–2,029)</b> <b><i>p</i> = 0,031</b>	<b>1,466</b> <b>(1,046–2,054)</b> <b><i>p</i> = 0,026</b>	<b>1,425</b> <b>(1,015–1,999)</b> <b><i>p</i> = 0,041</b>	1,244 (0,881–1,756) <i>p</i> = 0,216	1,068 (0,745–1,530) <i>p</i> = 0,721

Примечание. ОР (95 % ДИ) – относительный риск (95%-й доверительный интервал), *p* – значимость. Модель 1: стандартизация по возрасту; модель 2: стандартизация по возрасту, курению, потреблению алкоголя; модель 3: стандартизация по возрасту, курению, потреблению алкоголя, семейному анамнезу СД2; модель 4: стандартизация по возрасту, курению, потреблению алкоголя, семейному анамнезу СД2, АГ; модель 5: стандартизация по возрасту, курению, потреблению алкоголя, семейному анамнезу СД2, АГ, ОТ.

Note. RR (95 % CI) – relative risk (95 % confidence interval); *p* – *p*-value. Model 1: adjustment for age; Model 2: adjustment for age, smoking, and alcohol consumption; Model 3: adjustment for age, smoking, alcohol consumption, and family history of type 2 diabetes; Model 4: adjustment for age, smoking, alcohol consumption, family history of type 2 diabetes, and arterial hypertension; Model 5: adjustment for age, smoking, alcohol consumption, family history of type 2 diabetes, arterial hypertension, and waist circumference.

Таблица 6

Table 6

Риск развития СД2 в квартильном распределении коэффициента атерогенности (ХС неЛПВП/ХС ЛПВП) по результатам многофакторного логистического регрессионного анализа у мужчин

Risk of incident type 2 diabetes mellitus (T2DM) across quartiles of the atherogenic coefficient (non-HDL-C/HDL-C) based on multivariable logistic regression analysis in men

Квартили ХС неЛПВП / ХС ЛПВП, диапазон значений / Quartiles of non-HDL-C to HDL-C ratio, range of values	Модель 1 / Model 1	Модель 2 / Model 2	Модель 3 / Model 3	Модель 4 / Model 4	Модель 5 / Model 5
Квартиль 1 / Quartile 1 <2,4	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
	ОР (95 % ДИ), <i>p</i> / RR (95 % CI), <i>p</i>	ОР (95 % ДИ), <i>p</i> / RR (95 % CI), <i>p</i>	ОР (95 % ДИ), <i>p</i> / RR (95 % CI), <i>p</i>	ОР (95 % ДИ), <i>p</i> / RR (95 % CI), <i>p</i>	ОР (95 % ДИ), <i>p</i> / RR (95 % CI), <i>p</i>
Квартиль 2 / Quartile 2 2,4–3,1	1,438 (0,870–2,377) <i>p</i> = 0,156	1,467 (0,886–2,428) <i>p</i> = 0,137	1,422 (0,856–2,361) <i>p</i> = 0,174	1,421 (0,854–2,365) <i>p</i> = 0,177	1,113 (0,658–1,885) <i>p</i> = 0,689
Квартиль 3 / Quartile 3 3,2–3,7	2,065 (1,281–3,330) <i>p</i> = 0,003	2,083 (1,291–3,361) <i>p</i> = 0,003	2,094 (1,294–3,386) <i>p</i> = 0,003	1,950 (1,202–3,164) <i>p</i> = 0,007	1,215 (0,730–2,025) <i>p</i> = 0,454
Квартиль 4 / Quartile 4 ≥ 3,8	2,772 (1,743–4,409) <i>p</i> < 0,0001	2,821 (1,768–4,503) <i>p</i> < 0,0001	2,735 (1,710–4,375) <i>p</i> < 0,0001	2,493 (1,553–4,004) <i>p</i> < 0,0001	1,273 (0,764–2,121) <i>p</i> = 0,354

Примечание. ОР (95 % ДИ) – относительный риск (95%-й доверительный интервал), *p* – значимость. Модель 1: стандартизация по возрасту; модель 2: стандартизация по возрасту, курению, потреблению алкоголя; модель 3: стандартизация по возрасту, курению, потреблению алкоголя, семейному анамнезу СД2; модель 4: стандартизация по возрасту, курению, потреблению алкоголя, семейному анамнезу СД2, АГ; модель 5: стандартизация по возрасту, курению, потреблению алкоголя, семейному анамнезу СД2, АГ, ОТ.

Note. RR (95 % CI) – relative risk (95 % confidence interval); *p* – *p*-value. Model 1: adjustment for age; Model 2: adjustment for age, smoking, and alcohol consumption; Model 3: adjustment for age, smoking, alcohol consumption, and family history of type 2 diabetes; Model 4: adjustment for age, smoking, alcohol consumption, family history of type 2 diabetes, and arterial hypertension; Model 5: adjustment for age, smoking, alcohol consumption, family history of type 2 diabetes, arterial hypertension, and waist circumference.

ванной по возрасту, рост риска отмечался в Q3 (3,1–3,7) – в 1,7 раза и в Q4 ( $\geq 3,8$ ) – в 2,2 раза по сравнению с Q1. Подобный результат получен при включении в модель 2 курения и потребления алкоголя (в Q3 риск СД2 выше в 1,8 раза, в Q4 – в 2,2 раза) и семейного анамнеза СД2 (модель 3) (соответственно в Q3 – 1,7 раза, в Q4 – 2,1 раза). При включении в модель АГ (модель 4) риск развития СД2 у женщин возрастал в 1,6 раза для Q3 и в 1,9 раза – для Q4 по сравнению с Q1. В модели 5, дополнительно стандартизованной по ОТ, ассоциации между коэффициентом атерогенности и риском СД2 не получено (табл. 7).

Пороговое значение КА для риска развития СД2 составило 3,3 как у мужчин (Se 60,9 %, Sp 60,3 %, AUC 0,615; 95 % ДИ 0,573–0,657), так и у женщин (Se 53,0 %, Sp 63,4 %, AUC 0,593; 95 % ДИ 0,560–0,625). У мужчин модель демонстрировала удовлетворительную прогностическую способность (AUC  $>0,6$ ).

Таким образом, по результатам кросс-секционного анализа пороговые значения ХС неЛПВП для выявления СД2 в популяционной выборке и у мужчин составили 4,5 ммоль/л, у женщин – 5,0 ммоль/л. Уровни ХС неЛПВП при отрезной точке  $\geq 4,5$  ммоль/л ассоциированы с шансом наличия СД2 при любом уровне гипертриглицеридемии независимо от пола, возраста и ИМТ.

По результатам проспективного анализа при увеличении ХС неЛПВП на 1 ммоль/л риск развития СД2 увеличивался на 24 % у мужчин, на 14 % у женщин независимо от возраста. Аналогично, при увеличении КА на 1 единицу риск СД2 увеличивался на 41 % у мужчин, на 28 % у женщин независимо от возраста. При квартильном распределении уровни ХС неЛПВП  $\geq 4,5$  (Q3) по сравнению с  $< 3,6$  ммоль/л (Q1) у мужчин повышали риск СД2 в 1,7 раза; у женщин концентрации ХС неЛПВП  $\geq 5,6$  (Q4) по сравнению с  $< 3,9$  ммоль/л (Q1) – в 1,4 раза, с поправкой на множественные факторы, за исключением ОТ у мужчин и АГ и ОТ у женщин. У мужчин показатели КА  $\geq 3,2$  (Q3) по сравнению с  $< 2,4$  (Q1) повышали риск СД2 в 2 раза; у женщин КА  $\geq 3,1$  (Q3) по сравнению с  $< 2,4$  (Q1) – в 1,6 раза, с поправкой на множественные факторы, за исключением ОТ. Пороговое значение КА для определения риска развития СД2 у мужчин составило  $\geq 3,3$ .

### Обсуждение

По литературным данным в кросс-секционных популяционных исследованиях выявлена

вариабельность пороговых уровней ХС неЛПВП, ассоциированных с наличием СД2. В исследовании Z. Zhou et al. (Китай,  $n = 7667$ , медиана возраста 51 год) отмечены более низкие пороговые значения по сравнению с новосибирской популяцией. Отрезная точка ХС неЛПВП для выявления СД2 составила 3,1 ммоль/л при Se 79,4 % и Sp 52,6 %, AUC 0,705 [23]. В работе W. Guo et al. ( $n = 2680$ , средний возраст 60,1 года) пороговое значение ХС неЛПВП оказалось несколько выше – 3,8 ммоль/л (Se 62,1 %, Sp 69,9 %), значение AUC, равное 0,715, было сопоставимым [24].

В отличие от китайских, в новосибирской популяционной выборке пороговое значение ХС неЛПВП для СД2 составило 4,5 ммоль/л. Полученные различия могут быть обусловлены этническими особенностями и уровнями поведенческих факторов риска в данных странах. В иранском исследовании SuRFNCD ( $n = 2125$ ) пороговым значением ХС неЛПВП было 4,0 ммоль/л для выявления МС как предиктора СД2 (AUC = 0,719) [17], что близко к нашим результатам.

Независимая положительная ассоциация ХС неЛПВП с шансом наличия СД2 подтверждалась в ряде кросс-секционных исследований. В китайской когорте повышение ХС неЛПВП на 1 ммоль/л сопровождалось увеличением шансов наличия СД2 на 80,1 % (ОШ = 1,801; 95 % ДИ 1,639–1,980) после многофакторной стандартизации [23]. Аналогичные результаты получены в другом исследовании, где прирост ХС неЛПВП на 1 ммоль/л ассоциировался с повышением шансов СД2 на 82,8 % (ОШ = 1,828; 95 % ДИ 1,280–2,612) [24].

Результаты проспективного когортного анализа данного исследования подтвердили гипотезу о том, что повышенные уровни ХС неЛПВП и коэффициента атерогенности ХС неЛПВП/ХС неЛПВП ассоциированы с риском развития СД2 у жителей Новосибирска 45–69 лет.

Уровень ХС неЛПВП в новосибирской когорте лиц без СД2 составил 4,5 ммоль/л, превышая показатели азиатских популяций: 3,7 ммоль/л – в корейском 12-летнем исследовании ( $n = 7608$ ) [6], 4,2 ммоль/л – в иранской когорте Tehran Lipid and Glucose Study ( $n = 5474$ ) [25], 3,7 ммоль/л – в китайской когорте ( $n = 6700$ ) [26] и 3,4 ммоль/л в более молодой корейской популяции со средним возрастом 38 лет ( $n = 84\ 394$ ) [27]. Более высокие значения в новосибирской когорте, вероятно, обусловлены возрастом участников – в среднем 57 лет, и более высоким ИМТ – 28,2 кг/м<sup>2</sup>.

Таблица 7

Риск развития СД2 в квартильном распределении коэффициента атерогенности (ХС неЛПВП/ХС ЛПВП) по результатам многофакторного логистического регрессионного анализа у женщин

Table 7

Risk of incident type 2 diabetes mellitus (T2DM) across quartiles of the atherogenic coefficient (non-HDL-C/HDL-C) based on multivariable logistic regression analysis in women

Квартили ХС неЛПВП/ХС ЛПВП, диапазон значений / Quartiles of non-HDL-C to HDL-C ratio, range of values	Модель 1 / Model 1	Модель 2 / Model 2	Модель 3 / Model 3	Модель 4 / Model 4	Модель 5 / Model 5
Квартиль 1 / Quartile 1 < 2,4	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Квартиль 2 / Quartile 2 2,4–3,0	1,185 (0,823–1,707) <i>p</i> = 0,362	1,241 (0,859–1,793) <i>p</i> = 0,250	1,199 (0,829–1,736) <i>p</i> = 0,335	1,128 (0,776–1,641) <i>p</i> = 0,528	0,928 (0,627–1,372) <i>p</i> = 0,707
Квартиль 3 / Quartile 3 3,1–3,7	1,723 (1,218–2,437) <i>p</i> = 0,002	1,810 (1,275–2,569) <i>p</i> = 0,001	1,744 (1,226–2,480) <i>p</i> = 0,002	1,582 (1,107–2,261) <i>p</i> = 0,012	1,221 (0,842–1,771) <i>p</i> = 0,292
Квартиль 4 / Quartile 4 ≥ 3,8	2,164 (1,540–3,040) <i>p</i> < 0,0001	2,227 (1,581–3,136) <i>p</i> < 0,0001	2,138 (1,515–3,017) <i>p</i> < 0,0001	1,888 (1,330–2,678) <i>p</i> < 0,0001	1,302 (0,902–1,880) <i>p</i> = 0,159

Примечание. ОР (95 % ДИ) – относительный риск (95%-й доверительный интервал), *p* – значимость. Модель 1: стандартизация по возрасту; модель 2: стандартизация по возрасту, курению, потреблению алкоголя; модель 3: стандартизация по возрасту, курению, потреблению алкоголя, семейному анамнезу СД2; модель 4: стандартизация по возрасту, курению, потреблению алкоголя, семейному анамнезу СД2, АГ; модель 5: стандартизация по возрасту, курению, потреблению алкоголя, семейному анамнезу СД2, АГ, ОТ.

Note. RR (95 % CI) – relative risk (95 % confidence interval); *p* – *p*-value. Model 1: adjustment for age; Model 2: adjustment for age, smoking, and alcohol consumption; Model 3: adjustment for age, smoking, alcohol consumption, and family history of type 2 diabetes; Model 4: adjustment for age, smoking, alcohol consumption, family history of type 2 diabetes, and arterial hypertension; Model 5: adjustment for age, smoking, alcohol consumption, family history of type 2 diabetes, arterial hypertension, and waist circumference.

За 15 лет наблюдения нами установлено, что повышение уровня ХС неЛПВП на 1 ммоль/л ассоциировано с 17 % увеличением риска развития СД2 в общей когорте. При анализе по полу выявлены значимые различия: у мужчин при стандартизации по возрасту риск возрастал на 25 %, у женщин – на 14 %. В крупном метаанализе, включавшем 251 672 участника, повышение ХС неЛПВП ассоциировалось с 16 % ростом риска СД2 (ОР = 1,16; 95 % ДИ 1,07–1,25;  $p < 0,001$ ), скорректированного по ИМТ, АГ, ОТ и семейному анамнезу СД2, подтверждающая его прогностическую значимость в различных популяциях [7].

В отличие от китайского исследования REACTION [28] ( $n = 2830$ , возраст 40–70 лет), где связь между ХС неЛПВП и риском СД2 выявлена исключительно у женщин с увеличением риска на 43 % при росте ХС неЛПВП на 1 стандартное отклонение, в сибирской популяции наиболее выраженный прогностический эффект ХС неЛПВП наблюдался у мужчин. При этом в китайском исследовании пороговые значения ХС неЛПВП составили 3,48 ммоль/л для всей выборки и 3,51 ммоль/л для лиц с ожирением (ИМТ  $\geq 28$  кг/м<sup>2</sup>). Это подчеркивает необходимость продолжения исследований для конкретизации региональных, этнических и гендерных особенностей липидных нарушений и их значение в прогнозе СД2.

Квартильный анализ дополнительно подтвердил прогностическую значимость ХС неЛПВП с сибирской популяции. У мужчин ХС неЛПВП  $\geq 4,5$  ммоль/л в Q3 ассоциирован с 1,7-кратным увеличением риска СД2 по сравнению с Q1; у женщин 1,4-кратное увеличение риска выявлено при уровнях ХС неЛПВП  $\geq 5,6$  ммоль/л. Важно то, что у мужчин ассоциация сохранялась после поправки на возраст, курение, потребление алкоголя, семейный анамнез СД2 и АГ, исчезая только при включении в модель ОТ. У женщин связь с СД2 обнаружена только в Q4 при уровнях ХС неЛПВП  $\geq 5,6$  ммоль/л и не сохранялась при стандартизации по АГ и ОТ.

В исследовании I.H. Seo et al. корейской популяции выявлена ассоциация между повышенными уровнями ХС неЛПВП и риском развития СД2. Данная связь сохранялась после коррекции на индекс НОМА-IR [6]. В ретроспективном когортном исследовании Y.C. Hwang et al. продемонстрировано, что у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе ХС неЛПВП ассоциирован с риском развития СД2 при стандартизации

по гликемии натощак и гликированному гемоглобину (HbA1c) [27]. Авторы объясняют это тем, что ХС неЛПВП отражает совокупную нагрузку всех атерогенных частиц (включая ЛПОНП, ЛППП, мелкие плотные ЛПНП), которые способствуют накоплению холестерина в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы, нарушая секрецию инсулина и усиливая оксидативный стресс.

В то же время ряд исследований ставят под сомнение независимую прогностическую ценность ХС неЛПВП [25, 26]. В частности, V. Li et al. показали, что после поправки на гликемические параметры (включая ГПН и HbA1c) связь ХС неЛПВП с риском развития СД2 не подтверждалась [26]. Подобные результаты получены и в иранской когорте, где после учета уровня ГПН ассоциация ХС неЛПВП с СД2 не определялась [25].

Что касается коэффициента атерогенности, его уровень в нашем исследовании составил 3,0, что согласуется с данными исследований крупных когорт. В японском исследовании NAGALA значение КА в когорте с нормогликемией составило 2,5 [29], в китайском когортном исследовании REACTION среднее значение КА – 2,3 [13].

Соотношение ХС неЛПВП/ХС ЛПВП не имело статистически значимых различий между мужчинами и женщинами в новосибирской популяционной выборке. Также установлено, что каждое увеличение КА на 1 единицу сопровождалось ростом риска СД2 на 32 % независимо от пола и возраста. Кроме того, выявлена положительная связь между повышением КА и риском развития СД2 у обоих полов: после поправки на возраст риск увеличивался на 41 % у мужчин и на 28 % у женщин. При квартильном анализе у мужчин значения КА  $\geq 3,2$  против  $< 2,4$  повышали риск СД2 в 2 раза, у женщин КА  $\geq 3,1$  в 1,6 раза увеличил риск СД2 при стандартизации на множественные факторы риска, за исключением ОТ. Эти данные согласуются с результатами крупных азиатских когортных исследований. В японской когорте NAGALA показатель КА продемонстрировал высокую прогностическую способность среди всех липидных параметров (AUC = 0,7405) и был независимым предиктором СД2 даже после стандартизации по гликемическим факторам [29]. Показатель cut-off составил 2,7, что близко к пороговым значениям, выявленным в нашем исследовании – 3,3.

В проспективном когортном исследовании восточноазиатской популяции (Япония, Китай) с числом участников 95 402 и периодом наблю-

дения 3 года у лиц с ИМТ < 25 кг/м<sup>2</sup> выявлена значимая нелинейная связь между КА и риском развития СД2. Положительная ассоциация сохранилась при стандартизации на возраст, пол, ИМТ, АД и АЛТ. Пороговое значение КА составило < 1,47, при котором наблюдался рост риска в 6 раз (HR = 5,87), тогда как при КА ≥ 1,47 ассоциация оставалась положительной при HR = 1,07 [30].

В двух китайских исследованиях городского и сельского населения ассоциация КА с риском СД2 оставалась значимой даже после поправки на ИМТ и ГПН. Авторы объясняют это накоплением холестерина в β-клетках поджелудочной железы, что нарушает секрецию инсулина [13, 31].

В то же время не все исследования подтверждают независимую прогностическую ценность КА. В крупной китайской когорте связь КА с риском СД2 не подтверждалась после полной стандартизации на гликемические параметры (ГПН, HbA1c) и триглицериды [32]. Авторы объясняют это тем, что КА выступает лишь как «интегральный» маркер, косвенно отражающий основные метаболические нарушения. Это подчеркивает важность популяционного контекста: в группах с уже имеющейся выраженной гипергликемией или гипертриглицеридемией прогностическая добавочная ценность КА может быть ограничена.

Суммируя данные литературы по результатам эпидемиологических исследований, можно предположить, что ассоциация между повышенным уровнем ХС неЛПВП и его производным — коэффициентом ХС неЛПВП/ХС ЛПВП — с риском развития СД2 опосредована несколькими ключевыми патологическими механизмами, лежащими в основе тесной взаимосвязи нарушений липидного и углеводного обмена. Одним из них является ИР [33], при которой нарушается подавление липолиза в жировой ткани, что приводит к избыточному высвобождению свободных жирных кислот (СЖК) в системный кровоток. СЖК поступают в печень, где стимулируют *de novo* липогенез и синтез ТГ, способствуя образованию богатых триглицеридами липопротеинов, в первую очередь ЛОНП. Результатом этого становится увеличение уровня ХС неЛПВП и снижение концентрации ХС ЛПВП, что отражается в росте коэффициента ХС неЛПВП/ХС ЛПВП [1, 34, 35].

Ретроспективное исследование S.W. Kim et al., включавшее более 41 000 взрослых корейцев, продемонстрировало, что соотношение ХС неЛПВП/ХС ЛПВП являлось чувствительным

маркером МС и ИР [36]. У лиц с МС повышенные уровни ХС неЛПВП, соотношения ХС неЛПВП/ХС ЛПВП были ассоциированы с индексом НОМА-IR ( $p < 0,001$ ). Поскольку ИР является ключевым патогенетическим фактором СД2, ХС неЛПВП как интегральный показатель атерогенной дислипидемии может служить биомаркером для раннего выявления лиц с высоким риском развития СД2.

В настоящем исследовании КА демонстрировал более выраженную ассоциацию с риском развития СД2 по сравнению с уровнем ХС неЛПВП. КА отражает баланс между атерогенными и антиатерогенными липопротеидами: ХС неЛПВП характеризует общий пул холестерина, доставляемого к периферическим тканям, тогда как ХС ЛПВП обеспечивает обратный транспорт холестерина в печень. По мнению ряда авторов, повышение КА отражает избыточный транспорт холестерина в периферические ткани, в том числе в β-клетки поджелудочной железы, что может нарушать их функцию и усугублять ИР, повышая риск возникновения СД2 [13, 36]. Избыток холестерина в β-клетках угнетает секрецию инсулина за счет снижения экспрессии транскрипционных факторов (PDX-1, ВЕТА2), подавления активности глюкокиназы и нарушения организации липидных рафтов, необходимых для экзоцитоза инсулиновых гранул [37]. Таким образом, нарушение липидного гомеостаза, особенно патологическое накопление холестерина в β-клетках, может являться одним из ключевых механизмов их дисфункции.

Согласно современным клиническим рекомендациям, у лиц с СД2, МС и ожирением определение уровня ХС неЛПВП является обязательным для снижения сердечно-сосудистой смертности в когорте высокого риска [9]. Особую значимость данный показатель приобретает при нормальном или умеренно повышенном уровне ХС ЛПВП, когда существует риск недооценки остаточного сердечно-сосудистого риска и отсрочки липидснижающей терапии. Ключевым механизмом снижения резидуального риска является коррекция уровня холестерина в триглицерид-богатых частицах (ЛПОНП, ЛППП и ремнантов), концентрация которых полностью отражена в показателе ХС неЛПВП.

Особенно важно, что ХС неЛПВП и КА позволяют выявлять повышенный риск СД2 до манифестации гипергликемии уже при уровнях триглицеридов ≥ 1,2 ммоль/л, а также при неполном метаболическом синдроме с числом

компонентов менее трех. Хотя в некоторых популяционных исследованиях [26, 25, 32] ассоциация ХС неЛПВП и КА с риском СД2 ослабевала после стандартизации на HbA1c, гликемию и ТГ, это не снижает их ценности на доклиническом этапе.

Общие метаболические пути развития нарушений углеводного и липидного обмена, связанные с ИР, являются основной причиной сочетания МС и СД2 с ССЗ. Использование показателя гиперХС неЛПВП в качестве дополнительного фактора выявления СД2 типа обеспечит соблюдение принципов эффективно-го контроля ДЛП: выявлять «как можно раньше» и лечить «как можно дольше», что позволит снизить кумулятивный эффект и преждевременную смертность в популяциях высокого кардиоваскулярного риска.

### Заключение

В кросс-секционном анализе уровни ХС неЛПВП  $\geq 4,5$  ммоль/л ассоциировались с ростом шанса наличия СД2 при гипертриглицеридемии  $\geq 1,7$  ммоль/л независимо от пола, возраста и ИМТ.

Данные проспективного анализа свидетельствуют о том, что повышенные уровни ХС неЛПВП ассоциированы с риском развития СД2 при стандартизации на множественные факторы, однако данная связь не подтверждалась при учете ОТ у мужчин, АГ и ОТ – у женщин. Аналогично, повышенные уровни КА ассоциированы с риском СД2 при коррекции на множественные ковариаты, за исключением ОТ как в мужской, так и в женской когортах. ХС неЛПВП и производный от него коэффициент атерогенности, являются дополнительными индикаторами риска СД2 наряду с конвенционными факторами риска. Неоднозначность литературных данных об ассоциациях ХС неЛПВП и КА с риском развития СД2 указывает на значимость этнического, гендерного, возрастного контекста в их интерпретации и подчеркивает необходимость продолжения исследований, возможно, с большим числом конечных точек.

Ограничения исследования: анализ проводился на репрезентативной выборке городского населения в возрасте 45–69 лет крупного сибирского города – Новосибирска. В связи с этим полученные выводы не могут быть автоматически распространены на более молодые или пожилые возрастные группы, на сельские популяции Российской Федерации, а также на жителей других стран с иными демографическими, гео-

графическими и социально-экономическими характеристиками.

### Список литературы / References

1. Vallejo-Vaz A.J., Fayyad R., Boekholdt S.M., Hovingh G.K., Kastelein J.J., Melamed S., Barter P., Waters D.D., Ray K.K. Triglyceride-rich lipoprotein cholesterol and risk of cardiovascular events among patients receiving statin therapy in the TNT trial. *Circulation*. 2018; 138 (8): 770–781. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032318
2. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. СПб.: Питер Ком, 1999. 512 с. ISBN 5-88782-134-5 [Klimov A.N., Nikul'cheva N.G. Lipid and lipoprotein metabolism and its disorders. SPb.: Piter Kom, 1999. 512 p. ISBN 5-88782-134-5 (In Russ.)].
3. Lin Z., Yi T., Hu F., Chen J., Chen L. U-shaped association between the non-high-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio and mortality risk in obese adults: evidence from NHANES 1999–2018. *Front. Cardiovasc. Med.* 2025; 11: 1524465. doi: 10.3389/fcvm.2024.1524465
4. Langlois M.R., Nordestgaard B.G., Langsted A., Chapman M.J., Aakre K.M., Baum H., Borén J., Bruckert E., Catapano A., Cobbaert C., Collinson P., Descamps O.S., Duff C.J., von Eckardstein A., Hammerer-Lercher A., Kamstrup P.R., Kolovou G., Kronenberg F., Mora S., Pulkki K., Remaley A.T., Rifai N., Ros E., Stankovic S., Stavljenic-Rukavina A., Sypniewska G., Watts G.F., Wiklund O., Laitinen P.; European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020; 58 (4): 496–517. doi: 10.1515/cclm-2019-1253
5. Brunner F.J., Waldeyer C., Ojeda F., Salomaa V., Kee F., Sans S., Thorand B., Giampaoli S., Brambilla P., Tunstall-Pedoe H., Moitry M., Iacoviello L., Veronesi G., Grassi G., Mathiesen E.B., Söderberg S., Linneberg A., Brenner H., Amouyel P., Ferrières J., Tamosiunas A., Nikitin Y.P., Drygas W., Melander O., Jöckel K.H., Leistner D.M., Shaw J.E., Panagiotakos D.B., Simons L.A., Kavousi M., Vasan R.S., Dullaart R.P., Wannamethee S.G., Riserus U., Shea S., de Lemos J.A., Omland T., Kuulasmaa K., Landmesser U., Blankenberg S.; Multinational Cardiovascular Risk Consortium. Application of non-HDL cholesterol for population-based cardiovascular risk stratification: results from the Multinational Cardiovascular Risk Consortium. *Lancet*. 2019; 394 (10215): 2173–2183. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32519-X
6. Seo I.H., Son D.H., Lee H.S., Lee Y.J. Non-HDL cholesterol as a predictor for incident type 2 diabetes in community-dwelling adults: longitudinal findings over 12 years. *Transl. Res.* 2022; 243: 52–59. doi: 10.1016/j.trsl.2021.12.008
7. Han M., Shen Y., Guo X., Hong C., Ji X., Guo H., Jin Y., Yuan H. Association between non-high-density lipoprotein cholesterol and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Endocr. J.* 2025; 72 (1): 43–51. doi: 10.1507/endocrj.EJ24-0189

8. Lazarte J., Hegele R.A. Dyslipidemia Management in Adults With Diabetes. *Can. J. Diabetes*. 2020; 44 (1): 53–60. doi: 10.1016/j.cjcd.2019.07.003
9. Visseren F.L., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D., Koskinas K.C., Böck M., Benetos A., Biffi A., Boavida J.M., Capodanno D., Cosyns B., Crawford C., Davos C.H., Desormais I., di Angelantonio E., Franco O.H., Halvorsen S., Hobbs F.D., Hollander M., Jankowska E.A., Michal M., Sacco S., Sattar N., Tokgozoglu L., Tonstad S., Tsioufis K.P., van Dis I., van Gelder I.C., Wanner C., Williams B.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart J*. 2021; 42 (34): 3227–3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484
10. Lu W., Resnick H.E., Jablonski K.A., Jones K.L., Jain A.K., Howard W.J., Robbins D.C., Howard B.V. Non-HDL cholesterol as a predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetes: the strong heart study. *Diabetes Care*. 2003; 26 (1): 16–23. doi: 10.2337/diacare.26.1.16
11. Cao Y., Yan L., Guo N., Yu N., Wang Y., Cao X., Yang S., Lv F. Non-high-density lipoprotein cholesterol and risk of cardiovascular disease in the general population and patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2019; 147: 1–8. doi: 10.1016/j.diabres.2018.11.002
12. Li C., Ford E.S., Tsai J., Zhao G., Balluz L.S., Gidding S.S. Serum non-high-density lipoprotein cholesterol concentration and risk of death from cardiovascular diseases among U.S. adults with diagnosed diabetes: the Third National Health and Nutrition Examination Survey linked mortality study. *Cardiovasc. Diabetol.* 2011; 23 (10): 46. doi: 10.1186/1475-2840-10-46
13. Zhang N., Hu X., Zhang Q., Bai P., Cai M., Zeng T.S., Zhang J.Y., Tian S.H., Min J., Huang H.T., Zheng J., Peng M.M., Li M.J., Chen L.L. Non-high-density lipoprotein cholesterol: High-density lipoprotein cholesterol ratio is an independent risk factor for diabetes mellitus: Results from a population-based cohort study. *J. Diabetes*. 2018; 10 (9): 708–714. doi: 10.1111/1753-0407.12650
14. Peasey A., Bobak M., Kubinova R., Malyutina S., Pajak A., Tamosiunas A., Pikhart H., Nicholson A., Marmot M. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: rationale and design of the HAPIEE study. *BMC Public Health*. 2006; 18 (6): 255. doi: 10.1186/1471-2458-6-255
15. Graham I.M., Catapano A.L., Wong N.D. Current guidelines on prevention with a focus on dyslipidemias. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2017 (1): 4–10. doi: 10.21037/cdt.2017.04.04
16. Шальнова С.А., Метельская В.А., Куценко В.А., Яровая Е.Б., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Свинин Г.Е., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Евстифеева С.Е., Вилков В.Г., Барбараш О.Л., Белова О.А., Гринштейн Ю.И., Ефанов А.Ю., Калачикова О.Н., Кулакова Н.В., Ротарь О.П., Трубачева И.А., Дупляков Д.В., Либис Р.А., Викторова И.А., Редько А.Н., Якушин С.С., Бойцов С.А., Шляхто Е.В., Драпкина О.М. Холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности: современный ориентир оценки нарушений липидного обмена. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2022; 18 (4): 366–375. doi: 10.20996/1819-6446-2022-07-01 [Shalnova S.A., Metel'skaya V.A., Kutsenko V.A., Yarovaya E.B., Kapustina A.V., Muromtseva G.A., Svinin G.E., Balanova Yu.A., Imaeva A.E., Evstifeeva S.E., Vilkov V.G., Barbarash O.L., Belova O.A., Grinshstein Yu.I., Efanov A.Yu., Kalachikova O.N., Kulakova N.V., Rotar O.P., Trubacheva I.A., Duplyakov D.V., Libis R.A., Viktorova I.A., Redko A.N., Yakushin S.S., Boytsov S.A., Shlyakhto E.V., Drapkina O.M. The non-high density lipoprotein cholesterol: a modern benchmark for assessing lipid metabolism disorders. *Ration. Pharmacother. Cardiol.* 2022; 18 (4): 366–375. (In Russ.). doi: 10.20996/1819-6446-2022-07-01].
17. Ghodsi S., Meysamie A., Abbasi M., Ghalehtaki R., Esteghamati A., Malekzadeh M.M., Asgari F., Gouya M.M. Non-high-density lipoprotein fractions are strongly associated with the presence of metabolic syndrome independent of obesity and diabetes: a population-based study among Iranian adults. *J. Diabetes Metab. Disord.* 2017; 16 (1): 25. doi: 10.1186/s40200-017-0306-6
18. 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.R., Tokgozoglu L., Wiklund O., ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur. Heart J*. 2020; 41 (1): 111–188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455
19. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Бубнова М.Г., Балахонова Т.В., Гуревич В.С., Качковский М.А., Коновалов Г.А., Константинов В.О., Малышев П.П., Покровский С.Д., Соколов А.А., Сумароков А.Б., Горнякова Н.Б., Обрезан А.Г., Шапошник И.И., Антсиферов М.Б., Аншелес А.А., Аронов Д.М., Ахмеджанов Н.М., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Воевода М.И., Галстян Г.Р., Галывич А.С., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Ерегин С.Я., Карпов Р.С., Карпов Ю.А., Козилова Н.А., Космачев Е.Д., Небиеридзе Д.В., Недогода С.В., Олейников В.Э., Рагино Ю.И., Скибицкий В.В., Смоленская О.Г., Филиппов А.Е., Халимов Ю.Ш., Чазова И.Е., Шестакова М.В., Якушин С.С. Атеросклероз и дислипидемии. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. *Российские рекомендации*, VII пересмотр. 2020; 1 (38): 7–42. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.000220 [Kukharchuk V.V., Yezhov M.V., Sergienko I.V., Arabidze G.G., Bubnova M.G., Balakhonova T.V., Gurevich V.S., Kachkovsky M.A., Kononov G.A., Konstantinov V.O., Malyshev P.P., Pokrovsky S.D., Sokolov A.A., Sumarokov A.B., Gornyakova N.B., Obrezan A.G., Shaposhnik I.I., Antsiferov M.B., Ansheles A.A., Aronov D.M., Akhmedzhanov N.M., Barbarash O.L., Boytsov S.A., Voevoda M.I., Galstyan G.R., Galyavich A.S., Drapkina O.M., Duplyakov D.V., Eregina S.Ya., Karpov R.S., Karpov Yu.A., Koziova N.A., Kosmachev E.D., Nebieridze D.V., Nedogoda S.V., Oleinikov V.E., Ragino Yu.I., Skibitsky V.I., Smolenskaya O.G., Filippov A.E., Khalimov Yu.Sh., Chazova I.E., Shestakova M.V., Yakushin S.S. Atherosclerosis and dyslipidemia. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of

- atherosclerosis. *Russian recommendations*. VII Revision. 2020; 1 (38): 7–42. (In Russ.) doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.000220]
20. Гуревич В.С., Козиолова Н.А., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Вавилова Т.В., Панов А.В., Обрезан А.Г., Калашников В.Ю., Арутюнов Г.П., Константинов В.О. Перешенные проблемы дислипидемии и резидуально-сердечно-сосудистого риска. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2022; 1 (46): 31–39. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.01.0003 [Gurevich V.S., Koziolova N.A., Ezhov M.V., Sergienko I.V., Alieva A.S., Vavilova T.V. Panov A.V., Obrezan A.G., Kalashnikov V.Yu., Arutyunov G.P., Konstantinov V.O. Unsolved problems of dyslipidemia and residual cardiovascular risk. *J. Atheroscler. Dyslipidem.* 2022; 1 (46): 31–38. (In Russ.) doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.01.0003]
  21. Rydén L., Grant P.J., Anker S.D., Berne C., Cosentino F., Danchin N., Deaton C., Escaned J., Hammes H.P., Huikuri H., Marre M., Marx N., Mellbin L., Ostergren J., Patrono C., Seferovic P., Uva M.S., Taskinen M.R., Tendera M., Tuomilehto J., Valensi P., Zamorano J.L., Achenbach S., Baumgartner H., Bax J.J., Bueno H., Dean V., Erol C., Fagard R., Ferrari R., Hasdai D., Hoes A.W., Kirchhof P., Knuuti J., Kolh P., Lancellotti P., Linhart A., Nihoyannopoulos P., Piepoli M.F., Ponikowski P., Sirnes P.A., Tamargo J.L., Torbicki A., Wijns W., Windecker S., de Backer G., Ezquerro E.A., Avogaro A., Badimon L., Baranova E., Betteridge J., Ceriello A., Funck-Brentano C., Gulba D.C., Kjekshus J.K., Lev E., Mueller C., Neyses L., Nilsson P.M., Perk J., Reiner Z., Sattar N., Schächinger V., Scheen A., Schirmer H., Strömberg A., Sudzhaeva S., Viigimaa M., Vlachopoulos C., Xuereb R.G. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur. Heart J.* 2013; 34 (39): 3035–3087. doi: 10.1093/eurheartj/eh108
  22. Rehm J. Measuring quantity, frequency, and volume of drinking. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1998; 22 (2): 4–14. doi: 10.1097/00000374-199802001 00002
  23. Zhou Y., Yang G., Qu C., Chen J., Qian Y., Yuan L., Mao T., Xu Y., Li X., Zhen S., Liu S. Predictive performance of lipid parameters in identifying undiagnosed diabetes and prediabetes: a cross-sectional study in eastern China. *BMC Endocr. Disord.* 2022; 22 (1): 76. doi: 10.1186/s12902-022-00984-x
  24. Guo W., Qin P., Lu J., Li X., Zhu W., Xu N., Wang J., Zhang Q. Diagnostic values and appropriate cutoff points of lipid ratios in patients with abnormal glucose tolerance status: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis.* 2019; 18 (1): 130. doi: 10.1186/s12944 019-1070-z
  25. Khaloo P., Hasheminia M., Tohidi M., Abdi H., Mansournia M.A., Azizi F., Hadaegh F. Impact of 3-year changes in lipid parameters and their ratios on incident type 2 diabetes: Tehran lipid and glucose study. *Nutr. Metab. (Lond.)*. 2018; 15 (1): 50. doi: 10.1186/s12986-018-0287-6
  26. Li B., Liu Y., Zhou X., Gu W., Mu Y. Remnant cholesterol, but not other traditional lipids or lipid ratios, is independently and positively related to future diabetes risk in Chinese general population: A 3 year cohort study. *J. Diabetes Investig.* 2024; 15 (8): 1084–1093. doi: 10.1111/jdi.14205
  27. Hwang Y.C., Ahn H.Y., Park S.W., Park C.Y. Apolipoprotein B and non-HDL cholesterol are more powerful predictors for incident type 2 diabetes than fasting glucose or glycated hemoglobin in subjects with normal glucose tolerance: a 3.3-year retrospective longitudinal study. *Acta Diabetol.* 2014; 51 (6): 941–946. doi: 10.1007/s00592-014-0587-x
  28. Liu L., Li Q., Yuan Z., Zhao M., Zhang X., Zhang H., Zheng D., Xu J., Gao L., Guan Q., Zhao J., Proud C.G., Wang X., Hou X., REACTION Study Group. Non-high-density lipoprotein cholesterol is more informative than traditional cholesterol indices in predicting diabetes risk for women with normal glucose tolerance. *J. Diabetes Investig.* 2018; 9 (6): 1304–1311. doi: 10.1111/jdi.12837
  29. Sheng G., Kuang M., Yang R., Zhong Y., Zhang S., Zou Y. Evaluation of the value of conventional and unconventional lipid parameters for predicting the risk of diabetes in a non-diabetic population. *J. Transl. Med.* 2022; 20 (1): 266. doi: 10.1186/s12967-022-03470-z
  30. Cao J., Liu J., Yu K., Huang Z., Lv S., Zeng W. Non-linear relationship between arteriosclerosis index and diabetes risk in non-obese east Asian adults. *Sci. Rep.* 2025; 15 (1): 5649. doi: 10.1038/s41598-025-89849-6
  31. Han M., Li Q., Qie R., Guo C., Zhou Q., Tian G., Huang S., Wu X., Ren Y., Zhao Y., Liu D., Zhang D., Liu L., Liu F., Chen X., Cheng C., Li Y., Yang X., Zhao Y., Feng Y., Liu Y., Li H., Sun X., Qin P., Chen Q., Zhang M., Hu D., Lu J. Association of non-HDL-C/HDL-C ratio and its dynamic changes with incident type 2 diabetes mellitus: The Rural Chinese Cohort Study. *J. Diabet. Complicat.* 2020; 34 (12): 107712. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107712
  32. He L., Zheng W., Li Z., Kong W., Zeng T. Association of four lipid-derived indicators with the risk of developing type 2 diabetes: a Chinese population-based cohort study. *Lipids Health Dis.* 2023; 22 (1): 24. doi: 10.1186/s12944-023-01790-7
  33. Samuel V.T., Shulman G.I. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell.* 2012; 148 (5): 852–871. doi: 10.1016/j.cell.2012.02.017
  34. Nordestgaard B.G. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology. *Circ. Res.* 2016; 118 (4): 547–563. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306249
  35. Mark L., Vallejo-Vaz A.J., Reiber I., Paragh G., Kondapally Seshasai S.R., Ray K.K. Non-HDL cholesterol goal attainment and its relationship with triglyceride concentrations among diabetic subjects with cardiovascular disease: A nationwide survey of 2674 individuals in Hungary. *Atherosclerosis.* 2015; 241 (1): 62–68. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.810
  36. Kim S.W., Jee J.H., Kim H.J., Jin S.M., Suh S., Bae J.C. Non-HDL-cholesterol/HDL-cholesterol is a better predictor of metabolic syndrome and insulin resistance than apolipoprotein B/apolipoprotein. *AI. Int. J. Cardiol.* 2013; 168 (3): 2678–2683. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.03.027
  37. Fryirs M., Barter P.J., Rye K.A. Cholesterol metabolism and pancreatic beta-cell function. *Curr. Opin. Lipidol.* 2009; 20 (3): 159–164. doi: 10.1097/MOL.0b013e328323ac180

**Сведения об авторах:**

**Галина Ильинична Симонова**, д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-4030-6130, e-mail: g.simonova2019@gmail.com

**Лилия Валерьевна Щербакова**, старший научный сотрудник лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-9270-9188, e-mail: 9584792@mail.ru

**Анастасия Петровна Каширина**, младший научный сотрудник лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-1968-9712, e-mail: kashrina\_a\_p\_91@mail.ru

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

**Information about the authors:**

**Galina I. Simonova**, doctor of medical sciences, professor, chief researcher of the laboratory of etiopathogenesis and the clinic of internal diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-4030-6130, e-mail: g.simonova2019@gmail.com

**Lilia V. Shcherbakova**, senior researcher at the laboratory of clinical, population and preventive research of therapeutic and endocrine diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-9270-9188, e-mail: 9584792@mail.ru

**Anastasia P. Kashirina**, junior researcher at the laboratory of genetic and environmental determinants of the human life cycle, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-1968-9712, e-mail: kashrina\_a\_p\_91@mail.ru

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

*Статья поступила 08.01.2026*

*После доработки 17.02.2026*

*Принята к печати 25.02.2026*

*Received 08.01.2026*

*Revision received 17.02.2026*

*Accepted 25.02.2026*



DOI: 10.52727/2078-256X-2026-22-1-60-72

## Ассоциации адипокинов и метаболических гормонов в сыворотке крови с метаболическими индексами при абдоминальном ожирении

О.В. Тузовская, Л.В. Щербакова, Я.В. Полонская, Е.В. Каштанова, Ю.И. Рагино

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

### Аннотация

Целью исследования является выявление ассоциации адипокинов и метаболических гормонов в сыворотке крови с метаболическими индексами при абдоминальном ожирении. **Материал и методы.** В исследование включен 151 человек в возрасте 25–65 лет. Проводились анкетирование, антропометрия, измерение артериального давления, а также забор венозной крови натощак. Энзиматическими методами определены показатели липидного профиля и глюкозы в крови. Методом мультиплексного анализа определялся уровень следующих адипокинов и метаболических гормонов в крови: адипонектин, адипсин, липокалин-2, ингибитор активатора плазминогена 1 типа (PAI-1), резистин, амилин, С-пептид, грелин, глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (GIP), глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1), глюкагон, инсулин, панкреатический полипептид (PP), пептид YY (PYY), интерлейкин-6 (IL-6), лептин, моноцитарно-хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1), фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), секретин. **Результаты.** Обнаружена обратная связь между повышенными индексами TuG, LAP и ТГ/ХС ЛПВП и уровнем адипонектина в сыворотке крови, повышенные индексы LAP и VAI напрямую зависели от уровня лептина в сыворотке крови, повышение индекса LAP  $\geq 32$  напрямую ассоциировано с концентрацией PAI-1 и С-пептида сыворотки крови.

**Ключевые слова:** абдоминальное ожирение, адипокин, метаболический гормон, ТГ/ХС ЛПВП, TuG, LAP, VAI.

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

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках бюджетной темы по Государственному заданию № FWNR-2024-0004.

**Соответствие принципам этики.** Все участники исследования подписали информированное согласие. Исследование одобрено этическим комитетом НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (протокол № 66 от 24.10.2023).

**Автор для переписки.** Тузовская О.В., e-mail: o-nazarenko@list.ru

**Для цитирования.** Тузовская О.В., Щербакова Л.В., Полонская Я.В., Каштанова Е.В., Рагино Ю.И. Ассоциации адипокинов и метаболических гормонов в сыворотке крови с метаболическими индексами при абдоминальном ожирении. *Атеросклероз*. 2026; 22 (1): 60–72. doi: 10.52727/2078-256X-2026-22-1-60-72

## Associations of serum adipokines and metabolic hormones with metabolic indices in abdominal obesity

O.V. Tuzovskaya, L.V. Shcherbakova, Ya.V. Polonskaya, E.V. Kashtanova, Yu.I. Ragino

*Research 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 st., Novosibirsk, 630089, Russia*

### Abstract

The aim – to identify associations of serum adipokines and metabolic hormones with metabolic indices in abdominal obesity. **Material and methods.** 151 people aged 25–65 years were included in the study. Questionnaires, anthropometry, blood pressure measurements, and fasting venous blood sampling were performed. The parameters of the lipid profile and glucose in the blood were determined using enzymatic methods. Multiplex analysis was used to determine the level of the following adipokines and metabolic hormones in the blood: adiponectin, adipisin, lipocalin-2, plasminogen activator type 1 inhibitor (PAI-1), resistin, amylin, C-peptide, ghrelin, glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP), glucagon-like peptide 1 (GLP-1), glucagon, insulin, pancreatic polypeptide (PP), peptide YY (PYY), interleukin-6 (IL-6), leptin, monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), secretin. **Results.** An inverse relationship was found between elevated TyG, LAP, and TG/HDL-C indices and serum adiponectin levels, elevated LAP and VAI indices directly depended on serum leptin levels, and an increase in the LAP index  $\geq 32$  was directly associated with the concentration of serum PAI-1 and C-peptide.

**Keywords:** abdominal obesity, adipokine, metabolic hormone, TG/HDL-C, TyG, LAP, VAI.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Funding.** The study was carried out within the framework of the budget topic under State Assignment No. FWRN-2024-0004.

**Conformity with the principles of ethics.** All study participants signed an informed consent. The study was approved by the Ethics Committee at the Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Protocol № 66 of 24.10.2023).

**Correspondence.** Tuzovskaya O.V., e-mail: o-nazarenko@list.ru

**Citation.** Tuzovskaya O.V., Shcherbakova L.V., Polonskaya Ya.V., Kashtanova E.V., Ragino Yu.I. Associations of serum adipokines and metabolic hormones with metabolic indices in abdominal obesity. *Atherosclerosis*. 2026; 22 (1): 60–72. doi: 10.52727/2078-256X-2026-22-1-60-72

### Введение

Распространенность избыточной массы тела и ожирения продолжает неуклонно расти. С 1990 по 2021 г. глобальная распространенность ожирения увеличилась на 155,1 % среди мужчин и на 104,9 % среди женщин. Принимая во внимание имеющиеся тенденции, ожидается, что к 2050 г. число людей с избыточной массой тела и ожирением достигнет 3,80 млрд, что составит примерно половину взрослого населения планеты [1]. Абдоминальное ожирение (АО), характеризующееся избыточным накоплением висцерального жира, признано центральным компонентом метаболического синдрома и

ассоциировано с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сахарного диабета 2 типа (СД2) и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Жировая ткань помимо функции энергетического депо является эндокринным органом, который секретирует биомолекулы, носящие название адипокины [2]. Адипокины образуют многообразное семейство сигнальных молекул, что обуславливает широту их биологической роли и функционального потенциала. Так, один из первооткрытых адипокинов, адипонектин, обладает противовоспалительными и антиатерогенными свойствами, улучшает чувствительность к инсулину, тогда как лептин и фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )

способствуют системному воспалению и инсулинорезистентности [3, 4]. При АО наблюдается снижение уровня адипонектина и повышение концентраций провоспалительных адипокинов, что создает порочный круг метаболических нарушений [3].

Целью исследования стало выявление ассоциаций адипокинов в сыворотке крови с метаболическими индексами при АО.

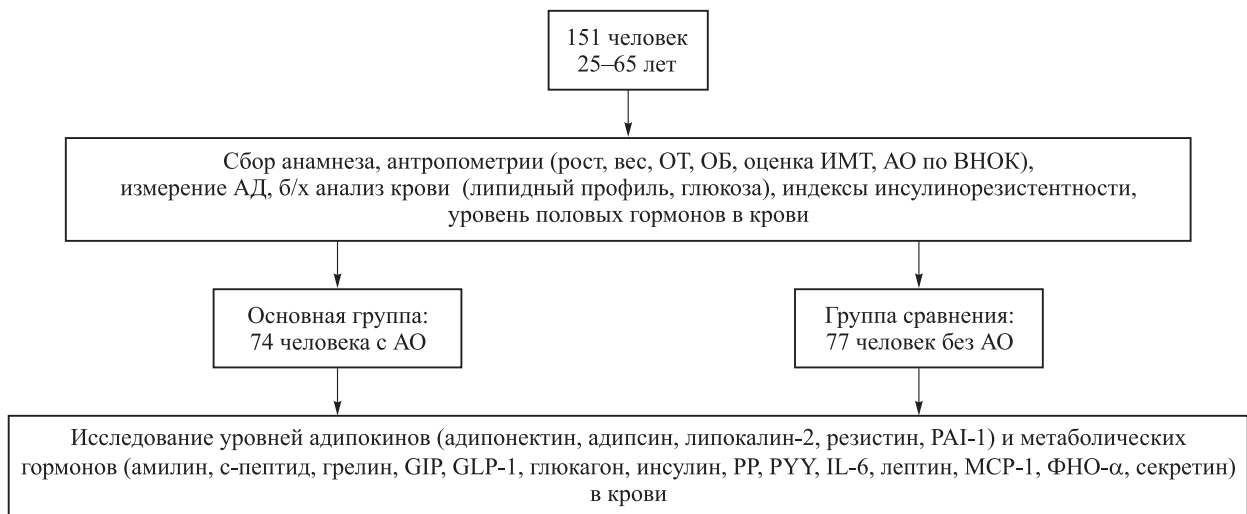
### Материал и методы

В исследование включен 151 человек в возрасте 25–65 лет. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия АО согласно критериям ВНОК (2009) для проведения сравнительного анализа клинических характеристик и концентраций адипокинов и метаболических гормонов в крови. В основную группу включены 74 человека с АО (44 мужчины, 59,5 %), группу сравнения составили 77 человек без АО (36 мужчин, 46,8 %,  $p = 0,119$ ), поступивших в хирургическое отделение ГБУЗ НСО ГКБ № 2 для планового хирургического вмешательства (операции по поводу грыжи передней брюшной стенки, или холецистэктомии при желчнокаменной болезни, или дивертикулов толстой кишки) (рисунок).

Пациентам проводились анкетирование и антропометрия — измерение роста, веса, окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ). Наличие АО оценивалось по критериям ВНОК (2009) — ОТ > 80 см у женщин и > 94 см у мужчин. Индекс массы тела (ИМТ) определяли по формуле:

$ИМТ (кг/м^2) = Вес (кг) / Рост (м^2)$ . Врачом-исследователем проводилось трехкратное измерение артериального давления (АД) с интервалом в две минуты на правой руке в положении сидя после 5-минутного отдыха с помощью автоматического тонометра OMRON с регистрацией среднего значения трех измерений.

Перед операцией у пациентов взяты образцы сыворотки крови натощак после 12-часового ночного периода голодания. Энзиматическими методами с использованием реактивов TermoFisher на автоматическом биохимическом анализаторе KoneLab 30i (Финляндия) в сыворотке крови определены показатели липидного профиля: общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и глюкозы. Уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитаны при помощи формулы Фридвальда [5], холестерин липопротеинов невысокой плотности (ХС неЛПВП) рассчитан по формуле  $ОХС - ХС ЛПВП$ . Рассчитывали соотношение ТГ/ХС ЛПВП [6], индекс инсулинорезистентности TyG по формуле  $Ln (ТГ в мг/дл \times Глюкоза в мг/дл) / 2$  [7], индекс LAP (lipid accumulation product) по следующим формулам: для мужчин:  $(ОТ (в см) - 65) \times ТГ в ммоль/л$ ; для женщин:  $(ОТ (в см) - 58) \times ТГ в ммоль/л$  [8] и индекс VAI (visceral obesity index) (формула для мужчин:  $ОТ/(39,68 + 1,88 \times ИМТ) \times (ТГ/1,03) \times (1,31/ХС ЛПВП)$ ; для женщин  $ОТ/(36,58 + 1,89 \times ИМТ) \times (ТГ/0,81) \times (1,52/ХС ЛПВП)$ , где значения ТГ и ХС ЛПВП в ммоль/л) [9]. В сыворотке крови методом мультиплексного



Дизайн исследования  
Research design

анализа при помощи набора для определения адипокинов человека MILLIPLEX MAP Human Adipokine Panel 1 определялся уровень следующих адипокинов: адипонектин, адипсин, липокалин-2, ингибитор активатора плазминогена 1 типа (PAI-1), резистин, амилин, С-пептид, грелин, глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (GIP), глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1), глюкагон, инсулин, панкреатический полипептид (PP), пептид YY (PYY), интерлейкин-6 (IL-6), лептин, моноцитарно-хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1), фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ), секретин.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программного пакета SPSS (версия 20.0). Характер распределения данных оценивали при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. Категориальные данные представлены в виде абсолютных и относительных значений  $n$  (%), непрерывные – в виде медианы (Me) и первого и третьего квартилей (Q25; Q75). При сравнении групп использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни для непрерывных данных,  $\chi^2$  Пирсона – для дискретных данных. Корреляционный анализ проводился по Спирмену. Для поиска ассоциаций адипокинов и метаболических гормонов с метаболическими индексами проведен логистический регрессионный анализ, зависимые переменные были дихотомизированы на основании медианных значений метаболических индексов. Критический уровень значимости нулевой гипотезы считали при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Пациенты с АО и без АО были сопоставимы по возрасту и полу ( $p > 0,05$ ). Сравнительный анализ клинико-лабораторных характеристик выявил различия между группами пациентов. Выявлены различия в ИМТ: в основной группе ИМТ составил 31,62 [27,66; 35,51] кг/м<sup>2</sup>, в группе сравнения – 24,24 [21,36; 26,49] кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,0001$ ). Группы отличались по уровню систолического артериального давления (САД): в основной группе – 129,75 [120,50; 143,00] мм рт. ст., в группе сравнения – 121,50 [114,00; 132,00] мм рт. ст. ( $p = 0,002$ ). Существенных различий в показателях диастолического артериального давления (ДАД) не наблюдалось, и группы были сопоставимы по статусу курения. По данным анкетирования пациенты с АО чаще положительно отвечали на вопрос о наличии артериальной гипертензии (АГ) (61 % против 18 %,  $p < 0,0001$ ),

ишемической болезни сердца (ИБС) (8 % против 1,3 %,  $p = 0,047$ ), СД2 (13,5 % против 4 %,  $p < 0,035$ ).

Особого внимания заслуживают данные лабораторного обследования. Среди пациентов из основной группы медианные значения ХС ЛПВП были в 1,2 раза ниже ( $p = 0,011$ ), ТГ – в 1,6 раза выше ( $p < 0,0001$ ), а глюкозы – выше в 1,1 раза ( $p = 0,025$ ), чем у пациентов из группы сравнения. Этот специфический дислипидемический паттерн, ассоциированный с инсулинорезистентностью, нашел свое отражение в резком повышении всех рассчитанных метаболических индексов. Значения индексов LAP, VAI, TyG и ТГ/ХС ЛПВП в основной группе превышали таковые в группе сравнения в несколько раз (для всех  $p < 0,0001$ ), что указывает на значительно более высокий риск кардиометаболических осложнений в данной группе.

Таким образом, среди пациентов с АО в сравнении с лицами без АО выявлены ожидаемые метаболические нарушения: более высокие ИМТ и САД, более высокий уровень ТГ и глюкозы, более низкий уровень ХС ЛПВП, а также более высокие метаболические индексы. В группе с АО было больше лиц с АГ, ИБС и СД2 в анамнезе (табл. 1).

У лиц с АО уровень адипонектина в сыворотке крови был ниже в 2,3 раза, чем у лиц без АО: 17,77 [6,24; 33,97] против 40,73 [23,88; 139,48] ( $p < 0,001$ ). PAI-1 отличался более высокими значениями в основной группе – он был выше в 1,6 раза. Уровень С-пептида в группе с АО был выше в 1,6 раза, чем в группе сравнения ( $p = 0,002$ ). GIP, GLP-1, а также MCP-1 отличались более низкими показателями в основной группе: GIP – в 1,7 раза ( $p = 0,009$ ), GLP-1 – в 2,1 раза ( $p < 0,001$ ), MCP-1 – в 1,5 раза ( $p = 0,001$ ) (табл. 2).

Для выявления взаимосвязей между адипокинами и метаболическими гормонами и сурrogатными маркерами висцерального ожирения и сопряженного с ним метаболического риска, каковыми являются индексы TyG, LAP, VAI и ТГ/ХС ЛПВП, последующий анализ проводился на объединенной группе. К тому же объединение групп позволило расширить диапазон изучаемых переменных и увеличить статистическую мощность.

Корреляционный анализ адипокинов и метаболических гормонов в сыворотке крови и клинических характеристик всех обследованных лиц продемонстрировал обратную связь умеренной силы между уровнем адипонектина и ИМТ

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование,  
в зависимости от наличия абдоминального ожиренияClinical characteristics of the patients included in the study depending  
on the presence of abdominal obesity

Параметр / Parameter	Основная группа (АО+) / Main group (AO+), <i>n</i> = 74	Группа сравнения (АО-) / Comparison group (AO-), <i>n</i> = 77	<i>p</i>
Мужчины / Men, <i>n</i> (%)	44 (60)	36 (47)	0,118
Возраст, лет / Age, years, Me [Q25; Q75]	52,50 [41,00; 61,00]	45,42 [44,58; 47,25]	0,059
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> / BMI, kg/m <sup>2</sup> , Me [Q25; Q75]	<b>31,62 [27,66; 35,51]</b>	<b>24,24 [21,36; 26,49]</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
САД, мм рт. ст. / SBP, mmHg, Me [Q25; Q75]	<b>129,75 [120,50; 143,00]</b>	<b>121,50 [114,00; 132,00]</b>	<b>0,002</b>
ДАД, мм рт. ст. / DBP, mmHg, Me [Q25; Q75]	82,25 [77,50; 91,13]	81,00 [74,00; 87,00]	0,063
Курение / Smoking, <i>n</i> (%)	27 (36)	21 (27)	0,224
АГ в анамнезе / history of AH, <i>n</i> (%)	<b>45 (61)</b>	<b>14 (18)</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
ИБС в анамнезе / history of CHD, <i>n</i> (%)	<b>6 (8)</b>	<b>1 (1,3)</b>	<b>0,047</b>
СД2 в анамнезе / history of DM2, <i>n</i> (%)	<b>10 (13,5)</b>	<b>3 (4)</b>	<b>0,035</b>
ОХС, ммоль/л / TC, mmol/l, Me [Q25; Q75]	5,01 [4,04; 5,71]	4,96 [4,40; 5,59]	0,731
ХС ЛПВП, ммоль/л / HDL-C, mmol/l, Me [Q25; Q75]	<b>1,30 [0,98; 1,55]</b>	<b>1,45 [1,14; 1,76]</b>	<b>0,011</b>
ХС ЛПНП, ммоль/л / LDL-C, mmol/l, Me [Q25; Q75]	2,96 [2,07; 3,56]	3,11 [2,48; 3,65]	0,275
ТГ, ммоль/л / TG, mmol/l, Me [Q25; Q75]	<b>1,50 [1,20; 2,01]</b>	<b>0,92 [0,67; 1,26]</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
ХС неЛПВП, ммоль/л / non-HDL-C, mmol/l, Me [Q25; Q75]	3,76 [2,78; 4,51]	3,53 [2,87; 4,15]	0,400
Глюкоза, ммоль/л / glucose, mmol/l, Me [Q25; Q75]	<b>6,05 [5,50; 6,70]</b>	<b>5,73 [5,41; 6,15]</b>	<b>0,025</b>
Индекс ТГ/ХС ЛПВП / TG/HDL-C index, Me [Q25; Q75]	<b>1,23 [0,89; 1,73]</b>	<b>0,67 [0,40; 0,89]</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
Индекс TyG / TyG index, Me [Q25; Q75]	<b>4,38 [4,23; 4,56]</b>	<b>4,35 [4,18; 4,52]</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
Индекс LAP / LAP index, Me [Q25; Q75]	<b>64,40 [37,00; 96,06]</b>	<b>17,22 [10,18; 30,28]</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
Индекс VAI / VAI index, Me [Q25; Q75]	<b>1,80 [1,25; 2,96]</b>	<b>1,04 [0,67; 1,43]</b>	<b>&lt; 0,0001</b>

Примечание. *n* – количество наблюдений; Me – медиана; Q25, Q75 – 1-й и 3-й квартили; *p* – значимость различий между пациентами из основной группы и группы сравнения; АО – абдоминальное ожирение; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД2 – сахарный диабет 2 типа; НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; ОХС – общий холестерин, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ – триглицериды, ХС неЛПВП – холестерин липопротеинов невысокой плотности.

Note. AO – abdominal obesity; BMI – body mass index; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; AH – arterial hypertension; CHD – coronary heart disease; IS – ischemic stroke; DM2 – type 2 diabetes mellitus; NAFLD – non-alcoholic fatty liver disease; TC – total cholesterol; TG – triglycerides; HDL-C – high-density lipoprotein-cholesterol; LDL-C – low-density lipoprotein-cholesterol; non-HDL-C – non-high-density lipoprotein cholesterol; LAP – lipid accumulation product; VAI – visceral obesity index.

**Адипокины и метаболические гормоны в сыворотке крови  
в зависимости от наличия абдоминального ожирения**

Table 2

**Adipokines and metabolic hormones of blood serum  
depending on the presence of abdominal obesity**

Параметр / Parameter	Основная группа (АО+) / Main group (АО+), n = 74 Me [Q25; Q75]	Группа сравнения (АО-) / Comparison group (АО-) n = 77 Me [Q25; Q75]	p
Адипонектин, мкг/мл / Adiponectin, mkg/ml	<b>17,77 [6,24; 33,97]</b>	<b>40,73 [23,88; 139,48]</b>	<b>0,0001</b>
Адипсин, мкг/мл / Adipsin, mkg/ml	7,90 [4,07; 11,77]	9,63 [5,04; 12,69]	0,138
Липокалин-2, мкг/мл / Lipocalin-2, mkg/ml	0,70 [0,45; 1,16]	0,54 [0,26; 1,27]	0,125
РАI-1, нг/мл / PAI-1, ng/ml	<b>36,49 [13,94; 53,59]</b>	<b>22,63 [11,41; 33,44]</b>	<b>0,018</b>
Резистин, нг/мл / Resistin, ng/ml	373,25 [209,45; 635,63]	474,07 [216,57; 599,60]	0,882
Амилин, пг/мл / Amilin, pg/ml	5,14 [3,96; 6,33]	5,82 [5,14; 9,47]	0,051
С-пептид, пг/мл / C-peptide, pg/ml	<b>987,04 [558,55; 1363,68]</b>	<b>615,31 [180,64; 985,05]</b>	<b>0,002</b>
Грелин, пг/мл / Ghrelin, pg/ml	26,49 [13,89; 50,98]	30,82 [13,89; 81,04]	0,299
GIP, пг/мл / GIP, pg/ml	<b>15,08 [9,30; 29,98]</b>	<b>25,92 [14,74; 45,07]</b>	<b>0,009</b>
GLP-1, пг/мл / GLP-1, pg/ml	<b>103,05 [73,85; 131,20]</b>	<b>220,05 [97,72; 454,86]</b>	<b>0,0001</b>
Глюкагон, пг/мл / Glucagon, pg/ml	10,63 [5,60; 18,74]	9,31 [4,97; 11,43]	0,104
IL-6, пг/мл / IL-6, pg/ml	1,59 [0,71; 4,89]	1,18 [0,44; 2,08]	0,068
Инсулин, пг/мл / Insilin, pg/ml	438,94 [297,52; 548,78]	367,35 [70,90; 583,23]	0,353
Лептин, нг/мл / Leptin, ng/ml	3,60 [1,05; 11,04]	2,76 [1,18; 5,03]	0,151
MCP-1, пг/мл / MCP-1, pg/ml	<b>135,18 [73,13; 207,95]</b>	<b>201,16 [123,30; 263,71]</b>	<b>0,001</b>
PP, пг/мл / PP, pg/ml	35,34 [12,70; 57,16]	39,64 [23,07; 78,30]	0,101
PYY, пг/мл / PYY, pg/ml	34,33 [27,61; 52,60]	45,67 [29,82; 64,47]	0,307
Секретин, пг/мл / Secretin, pg/ml	5,81 [2,67; 29,12]	17,85 [2,15; 38,39]	0,581
TNF-α, пг/мл / TNF-α, pg/ml	3,40 [2,29; 4,36]	3,83 [2,72; 6,31]	0,075

Примечание. n – количество наблюдений; Me – медиана; Q25, Q75 – 1-й и 3-й квартили; p – значимость различий между пациентами из основной группы и группы сравнения; АО – абдоминальное ожирение; РАI-1 – ингибитор активатора плазминогена I типа; GIP – глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид; GLP-1 – глюкагоноподобный пептид-1; PP – панкреатический полипептид; PYY – пептид YY; IL-6 – интерлейкин-6; MCP-1 – моноцитарно-хемоаттрактантный протеин-1; TNF-α – фактор некроза опухоли-α.

Note. АО – abdominal obesity.

( $r = -0,357$ ;  $p < 0,001$ ) и метаболическими индексами ТГ/ХС ЛПВП ( $r = -0,355$ ;  $p < 0,001$ ), LAR ( $r = -0,451$ ;  $p < 0,001$ ), VAI ( $r = -0,363$ ;  $p < 0,001$ ). Слабая прямая корреляция прослеживалась для РАI-1 и ИМТ ( $r = 0,265$ ;  $p = 0,004$ ), САД ( $r = 0,209$ ;  $p = 0,023$ ) и индекса LAR ( $r = 0,243$ ;  $p = 0,008$ ). Выявлена слабая прямая связь для амилина и индекса инсулинорезистентности TuG ( $r = 0,198$ ;  $p = 0,029$ ). Для С-пептида и ИМТ обнаружена прямая связь умеренной силы ( $r = 0,434$ ;  $p < 0,001$ ), а также с метаболическими индексами: ТГ/ХС ЛПВП ( $r = 0,203$ ;  $p = 0,025$ ), LAR

( $r = 0,352$ ;  $p < 0,001$ ), VAI ( $r = 0,256$ ;  $p = 0,005$ ). Для GIP была характерна слабая прямая связь с индексом LAR ( $r = -0,231$ ;  $p = 0,014$ ). Корреляция слабой и умеренной силы была характерна для GLP-1 и ИМТ ( $r = -0,226$ ;  $p = 0,017$ ), OT ( $r = -0,242$ ;  $p = 0,011$ ) и метаболических индексов ТГ/ХС ЛПВП ( $r = -0,252$ ;  $p = 0,008$ ), TuG ( $r = 0,375$ ;  $p < 0,001$ ), LAR ( $r = -0,303$ ;  $p = 0,001$ ), VAI ( $r = -0,330$ ;  $p < 0,001$ ). Прямая ассоциация прослеживалась для лептина и ИМТ ( $r = 0,517$ ;  $p < 0,001$ ) и метаболических индексов LAR ( $r = 0,313$ ;  $p = 0,001$ ) и VAI ( $r = 0,258$ ;  $p = 0,006$ ) (табл. 3).

Таблица 3

Table 3

Корреляционный анализ по Спирмену адипокинов сыворотки крови с метаболическими параметрами

Spearman correlation analysis of serum adipokines with metabolic parameters

Адипокины сыворотки крови / Blood serum adipokines	Метаболический параметр / Metabolic parameter					
	ИМТ, кг/м <sup>2</sup> / BMI, kg/m <sup>2</sup>	АО, есть/нет / AO, yes/no	Индекс ТГ/ХС ЛПВП / TG/HDL-C index	Индекс ТуГ / TuG index	Индекс LAR / LAR index	Индекс VAI / VAI index
Адионектин, мкг/мл / Adiponectin / mkcg/ml	<b>-0,357</b> <i>p</i> < <b>0,001</b>	<b>-0,462</b> <i>p</i> < <b>0,001</b>	<b>-0,355</b> <i>p</i> < <b>0,001</b>	<b>-0,390</b> <i>p</i> < <b>0,001</b>	<b>-0,451</b> <i>p</i> < <b>0,001</b>	<b>-0,363</b> <i>p</i> < <b>0,001</b>
Адипсин, мкг/мл / Adipsin, mkcg/ml	0,009 <i>p</i> = 0,912	-0,122 <i>p</i> = 0,139	-0,028 <i>p</i> = 0,736	-0,060 <i>p</i> = 0,465	-0,055 <i>p</i> = 0,508	-0,052 <i>p</i> = 0,527
Липокалин-2, мкг/мл / Lipocalin-2, mkcg/ml	0,096 <i>p</i> = 0,244	0,126 <i>p</i> = 0,125	0,034 <i>p</i> = 0,682	0,007 <i>p</i> = 0,934	0,056 <i>p</i> = 0,499	-0,002 <i>p</i> = 0,984
РАІ-1, нг/мл / RAІ-1, ng/ml	<b>0,265</b> <i>p</i> = <b>0,004</b>	<b>0,218</b> <i>p</i> = <b>0,017</b>	0,134 <i>p</i> = 0,148	0,134 <i>p</i> = 0,145	<b>0,243</b> <i>p</i> = <b>0,008</b>	0,126 <i>p</i> = 0,172
Резистин, нг/мл / Resistin, ng/ml	0,084 <i>p</i> = 0,329	<b>-0,365</b> <i>p</i> < <b>0,001</b>	-0,044 <i>p</i> = 0,614	<b>-0,308</b> <i>p</i> < <b>0,001</b>	0,004 <i>p</i> = 0,960	-0,043 <i>p</i> = 0,619
Амилин, пг/мл / Amlin, pg/ml	-0,106 <i>p</i> = 0,245	<b>-0,222</b> <i>p</i> = <b>0,014</b>	-0,032 <i>p</i> = 0,727	-0,014 <i>p</i> = 0,879	-0,119 <i>p</i> = 0,194	-0,080 <i>p</i> = 0,381
С-пептид, пг/мл / C-peptide, pg/ml	<b>0,434</b> <i>p</i> < <b>0,001</b>	<b>0,281</b> <i>p</i> = <b>0,002</b>	<b>0,203</b> <i>p</i> = <b>0,025</b>	<b>0,213</b> <i>p</i> = <b>0,019</b>	<b>0,352</b> <i>p</i> < <b>0,001</b>	<b>0,256</b> <i>p</i> = <b>0,005</b>
Грелин, пг/мл / Ghrelin, pg/ml	-0,111 <i>p</i> = 0,302	-0,111 <i>p</i> = 0,302	-0,062 <i>p</i> = 0,567	-0,123 <i>p</i> = 0,252	-0,174 <i>p</i> = 0,104	-0,098 <i>p</i> = 0,364
GIP, пг/мл / GIP, pg/ml	-0,184 <i>p</i> = 0,052	<b>-0,248</b> <i>p</i> = <b>0,008</b>	-0,125 <i>p</i> = 0,188	-0,133 <i>p</i> = 0,162	-0,231 <i>p</i> = 0,014	-0,174 <i>p</i> = 0,066
GLP-1, пг/мл / GLP-1, pg/ml	<b>-0,226</b> <i>p</i> = <b>0,017</b>	<b>-0,410</b> <i>p</i> < <b>0,001</b>	<b>-0,252</b> <i>p</i> = <b>0,008</b>	<b>-0,244</b> <i>p</i> = <b>0,010</b>	<b>-0,303</b> <i>p</i> = <b>0,001</b>	<b>-0,330</b> <i>p</i> < <b>0,001</b>
Глюкагон, пг/мл / Glucagon, pg/ml	0,085 <i>p</i> = 0,406	0,166 <i>p</i> = 0,105	0,093 <i>p</i> = 0,366	0,125 <i>p</i> = 0,223	0,099 <i>p</i> = 0,337	0,116 <i>p</i> = 0,260
ІІL-6, пг/мл / ІІL-6, pg/ml	0,114 <i>p</i> = 0,218	0,168 <i>p</i> = 0,068	<b>0,196</b> <i>p</i> = <b>0,032</b>	0,115 <i>p</i> = 0,212	0,140 <i>p</i> = 0,130	0,141 <i>p</i> = 0,127
Инсулин, пг /мл/ Insulin, pg/ml	0,099 <i>p</i> = 0,384	0,105 <i>p</i> = 0,356	0,215 <i>p</i> = 0,057	<b>0,226</b> <i>p</i> = <b>0,046</b>	0,204 <i>p</i> = 0,072	<b>0,236</b> <i>p</i> = <b>0,036</b>

Лептин, нг/мл / Leptin, ng/ml	<b>0,517</b> $p < 0,001$	0,136 $p = 0,152$	0,141 $p = 0,137$	<b>0,184</b> $p = 0,052$	<b>0,313</b> $p = 0,001$	0,258 $p = 0,006$
МСР-1, пг/мл / МСР-1, pg/ml	-0,116 $p = 0,156$	<b>-0,279</b> $p = 0,001$	<b>-0,156</b> $p = 0,056$	-0,196 $p = 0,016$	<b>-0,202</b> $p = 0,013$	<b>-0,185</b> $p = 0,023$
РР, пг/мл / РР, pg/ml	-0,113 $p = 0,216$	-0,149 $p = 0,101$	-0,119 $p = 0,190$	<b>-0,183</b> $p = 0,043$	<b>-0,190</b> $p = 0,036$	-0,170 $p = 0,061$
РУУ, пг/мл / РУУ, pg/ml	-0,116 $p = 0,362$	-0,129 $p = 0,310$	0,096 $p = 0,451$	0,060 $p = 0,638$	-0,005 $p = 0,970$	0,115 $p = 0,367$
Секретин, пг/мл / Secretin, pg/ml	-0,098 $p = 0,407$	-0,065 $p = 0,584$	-0,031 $p = 0,791$	-0,054 $p = 0,648$	-0,095 $p = 0,420$	-0,016 $p = 0,894$
TNF- $\alpha$ , пг/мл / TNF- $\alpha$ , pg/ml	-0,118 $p = 0,162$	-0,151 $p = 0,075$	-0,068 $p = 0,425$	<b>-0,195</b> $p = 0,020$	<b>-0,167</b> $p = 0,048$	-0,093 $p = 0,273$

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1 типа; GIP – глюкозозависимый инсулиноподобный полипептид; GLP-1 – глюкагоноподобный пептид-1; PP – панкреатический полипептид; РУУ – пептид YY; IL-6 – интерлейкин-6; МСР-1 – моноцитарно-хемоаттрактантный протеин-1; TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли- $\alpha$ .

Note. BMI – body mass index; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; LAP – lipid accumulation product; VAI – visceral obesity index.

Ключевым этапом исследования стало проведение многофакторного логистического регрессионного анализа. В качестве независимых переменных указывались адипокины и метаболические гормоны, продемонстрировавшие ассоциации с метаболическими индексами в ходе корреляционного анализа по Спирмену. В связи с отсутствием общепризнанных отрезных точек для метаболических индексов, упомянутых в исследовании, в качестве зависимых переменных были взяты медианы этих индексов, рассчитанные на основе данных обследованных лиц. Для TyG она составила 4,65, для ТГ/ХС ЛПВП – 0,89, для LAP – 32, для VAI – 1,39. Предварительно проведен корреляционный анализ для поиска ассоциаций между адипокинами и метаболическими гормонами в сыворотке крови и полученными медианами метаболических индексов. В дальнейшем полученные ассоциации включались в однофакторный логистический регрессионный анализ со стандартизацией по возрасту и полу, после чего был проведен многофакторный регрессионный анализ.

В результате многофакторного логистического регрессионного анализа установлено, что шанс наличия повышенного индекса TyG ( $\geq 4,65$ ) уменьшается на 1,1 % при увеличении концентрации адипонектина на 1 мкг/мл сыворотки крови (табл. 4).

Проведенный ранее корреляционный анализ выявил сильные двусторонние корреляционные связи между лептином и С-пептидом, что позволило сформировать две модели. Модель 1 включала возраст, пол, адипонектин, PAI-1, С-пептид, GLP-1; модель 2 – возраст, пол, адипонектин, PAI-1, GLP-1, лептин. В модели 1 шанс наличия индекса LAP  $\geq 32$  уменьшается на 2,6 % при увеличении уровня адипонектина на 1 мкг/мл сыворотки крови и на 8,3 % при увеличении концентрации PAI-1 на 1 нг/мл крови и 0,7 % при увеличении концентрации С-пептида на 1 пг/мл крови. В модели 2 шанс наличия индекса LAP  $\geq 32$  уменьшается на 1,7 % при увеличении уровня адипонектина на 1 мкг/мл сыворотки крови и возрастает на 6,2 % при увеличении концентрации PAI-1 на 1 нг/мл сыворотки крови и на 26 % при увеличении концентрации лептина на 1 нг/мл крови (табл. 5).

В табл. 6 показано, что шанс наличия повышенного индекса VAI ( $VAI \geq 1,39$ ) возрастает на

Таблица 4

**Результаты множественного логистического регрессионного анализа ассоциаций адипокинов и метаболических гормонов с шансом наличия повышенного индекса инсулинорезистентности TyG ( $\geq 4,65$ )\***

Table 4

**Results of a multiple logistic regression analysis of associations of adipokines and metabolic hormones with a chance of having an elevated increased TYG insulin resistance index ( $\geq 4.65$ )\***

Показатель / Indicator	ОШ [95 % ДИ] / OR [95 % CI]	<i>p</i>
Адипонектин, на 1 мкг/мл / Adiponectin, by 1 mkg/ml	<b>0,989 [0,979; 0,999]</b>	0,025
Резистин, на 1 нг/мл / Resistin, by 1 ng/ml	1,000 [0,997; 1,002]	0,789
Лептин, на 1 нг/мл / Leptin, by 1 ng/ml	1,101 [0,983; 1,232]	0,097

Примечание. ОШ – отношение шансов; 95 % ДИ – 95 % доверительный интервал; \* – со стандартизацией по полу, возрасту, АГ и курению.

Note. OR – odds ratio; 95 % CI – 95 % confidence interval; \* – with standardization by gender, age, hypertension and smoking.

Таблица 5

**Результаты множественного логистического регрессионного анализа ассоциаций адипокинов и метаболических гормонов с шансом наличия повышенного индекса LAP ( $\geq 32$ )\***

Table 5

**Results of a multiple logistic regression analysis of associations of adipokines and metabolic hormones with a chance of having an elevated LAP index ( $\geq 32$ )\***

Показатель / Indicator	Модель 1 ОШ [95 % ДИ] / OR [95 % CI], <i>p</i>	Модель 2 ОШ [95 % ДИ] / OR [95 % CI], <i>p</i>
Адипонектин, на 1 мкг/мл / Adiponectin, by 1 mkg/ml	<b>0,973 [0,951; 0,995] <i>p</i> = 0,017</b>	<b>0,982 [0,966; 0,998] <i>p</i> = 0,025</b>
РАI-1, на 1 нг/мл / PAI-1, by 1 ng/ml	<b>1,090 [1,012; 1,173] <i>p</i> = 0,023</b>	<b>1,062 [1,008; 1,120] <i>p</i> = 0,025</b>
С-пептид, на 1 пг/мл / C-peptide, by 1 pg/ml	<b>1,006 [1,002; 1,011] <i>p</i> = 0,002</b>	–
GLP-1, на 1 пг/мл / GLP-1, by 1 pg/ml	0,994 [0,986; 1,003] <i>p</i> = 0,201	1,002 [0,996; 1,008] <i>p</i> = 0,543
Лептин, на 1 нг/мл / Leptin, by 1 ng/ml	–	<b>1,293 [1,046; 1,599] <i>p</i> = 0,017</b>

Примечание. ОШ – отношение шансов; 95 % ДИ – 95 % доверительный интервал; РАI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1 типа, GLP-1 – глюкагоноподобный пептид-1; \* – со стандартизацией по полу, возрасту, АГ и курению.

Note. OR – odds ratio; 95 % CI – 95 % confidence interval; \* – with standardization by gender, age, hypertension and smoking.

20 % при увеличении уровня лептина на 1 нг/мл сыворотки крови.

Обнаружено, что шанс наличия индекса ТГ/ХС ЛПВП  $\geq 0,89$  снижается на 0,8 % при увеличении уровня адипонектина на 1 мкг/мл сыворотки

крови (табл. 7). Однако вклад адипонектина в шанс наличия повышенного индекса ТГ/ХС ЛПВП переставал быть статистически значимым после поправки на наличие АГ и статус курения.

Обсуждение

Таблица 6

Результаты множественного логистического регрессионного анализа ассоциаций адипокинов и метаболитических гормонов с шансом наличия повышенного индекса VAI ( $\geq 1,39$ )\*

Table 6

Results of a multiple logistic regression analysis of associations of adipokines and metabolic hormones with a chance of having an elevated VAI index ( $\geq 1.39$ )\*

Показатель / Indicator	ОШ [95 % ДИ] / OR [95 % CI]	p
Адипонектин, на 1 мкг/мл / Adiponectin, by 1 mkg/ml	0,997 [0,993; 1,002]	0,257
С-пептид, на 1 пг/мл / C-peptide, by 1 pg/ml	1,000 [0,999; 1,001]	0,500
GLP-1, на 1 пг/мл / GLP-1, by 1 pg/ml	0,999 [0,996; 1,001]	0,349
Лептин, на 1 нг/мл / Leptin, by 1 ng/ml	<b>1,205 [1,011; 1,436]</b>	0,038

Примечание. ОШ – отношение шансов; 95 % ДИ – 95 % доверительный интервал; GLP-1 – глюкагоноподобный пептид-1; \* – со стандартизацией по полу, возрасту, АГ и курению.

Note. OR – odds ratio; 95 % CI – 95 % confidence interval; \* – with standardization by gender, age, hypertension and smoking.

Таблица 7

Результаты множественного логистического регрессионного анализа ассоциаций адипокинов и метаболитических гормонов с шансом наличия повышенного индекса ТГ/ХС ЛПВП ( $\geq 0,89$ ) со стандартизацией по полу и возрасту

Table 7

Results of a multiple logistic regression analysis of associations of adipokines and metabolic hormones with a chance of having an elevated TG/HDL-C index ( $\geq 0.89$ ) with standardization by gender and age

Показатель / Indicators	ОШ [95 % ДИ] / OR [95 % CI]	p
Адипонектин, на 1 мкг/мл / Adiponectin, by 1 mkg/ml	<b>0,992 [0,985; 0,998]</b>	0,016
С-пептид, на 1 пг/мл / C-peptide, by 1 pg/ml	1,000 [1,000; 1,001]	0,361
Лептин, на 1 нг/мл / Leptin, by 1 ng/ml	1,025 [0,941; 1,116]	0,575

Примечание. ОШ – отношение шансов; 95 % ДИ – 95 % доверительный интервал.

Note. OR – odds ratio; 95 % CI – 95 % confidence interval.

### Обсуждение

Адипонектин – один из первооткрытых и наиболее изученных адипокинов со сложной третичной структурой. Он известен в первую очередь своими инсулинсенсбилизирующим, антиатерогенным и противовоспалительным эффектами. Снижение его уровня наблюдалось при СД2, ожирении и атеросклерозе, состояниях, которые сопровождаются хроническим воспалением. В то же время у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, воспалительные заболевания кишечника, сахарный диабет 1 типа и муковисцидоз, адипонектин выступает как провоспалительный агент, что свидетельствует о его двойственной роли в воспалении [10, 11]. Адипонектин реализует свои эффекты через рецепторы AdipoR1 и AdipoR2. Анализ профиля экспрессии данных рецепторов показал, что AdipoR1 экспрессируется преимущественно в скелетных мышцах, в то время как AdipoR2 – в печени [12, 13]. Механизм адипонектин-индуцированного поглощения глюкозы заключается в связывании адипонектина с рецепторами AdipoR на поверхности клеток, которые в дальнейшем связываются с адаптерным белком APPL1, активируют AMPK и вызывают транслокацию транспортера глюкозы GLUT4 на поверхность клетки [14]. Связь между гипо-

пунктин выступает как провоспалительный агент, что свидетельствует о его двойственной роли в воспалении [10, 11]. Адипонектин реализует свои эффекты через рецепторы AdipoR1 и AdipoR2. Анализ профиля экспрессии данных рецепторов показал, что AdipoR1 экспрессируется преимущественно в скелетных мышцах, в то время как AdipoR2 – в печени [12, 13]. Механизм адипонектин-индуцированного поглощения глюкозы заключается в связывании адипонектина с рецепторами AdipoR на поверхности клеток, которые в дальнейшем связываются с адаптерным белком APPL1, активируют AMPK и вызывают транслокацию транспортера глюкозы GLUT4 на поверхность клетки [14]. Связь между гипо-

адипонектинемией (снижением концентрации адипонектина) и инсулинорезистентностью, нарушением толерантности к глюкозе и СД2 была подтверждена в клинических исследованиях [15–17]. Множественный регрессионный анализ позволил установить, что концентрации адипонектина и лептина в плазме крови выступают независимыми факторами, определяющими уровень инсулинорезистентности [18]. В нашем исследовании получена обратная связь между концентрацией адипонектина в сыворотке крови и повышенными индексами  $TyG$ ,  $LAP$  и  $TG/XC$  ЛПВП, выступающими суррогатными индексами инсулинорезистентности, что подтверждает описанный инсулинсенсibiliзирующий эффект адипонектина, и в то же время применение указанных индексов в качестве маркеров инсулинорезистентности.

Важным патогенетическим звеном инсулинорезистентности может выступать и гиперлептинемия (повышение концентрации лептина), наблюдающаяся при ожирении. Так, гиперлептинемия отмечается у лиц с инсулинорезистентностью и СД2 [19] и ассоциируется с риском развития ожирения и СД2 [20]. Лептин, пептидный гормон, секретируется адипоцитами белой жировой ткани. Его центральная роль заключается в регуляции энергетического гомеостаза, контроле уровня глюкозы и аппетита через нейроны гипоталамуса. Важнейшим патологическим аспектом при ожирении является лептинорезистентность, являющаяся следствием гиперлептинемии. Лептинорезистентность представляет собой состояние, при котором нарушается передача сигнала о насыщении, что усугубляет дисбаланс между потреблением и расходом энергии [4]. В нашем исследовании показано, что шанс наличия повышенных индексов  $LAP$  и  $VAl$  напрямую зависит от уровня лептина в сыворотке крови.

Ингибитор активатора плазминогена 1 типа ( $PAI-1$ ) – это гликопротеин из семейства ингибиторов сериновых протеаз, являющийся одним из основных физиологических регуляторов фибринолитической системы. Он экспрессируется и секретируется различными клетками, среди которых ключевое значение в контексте метаболических нарушений имеют адипоциты, эндотелий сосудов, гепатоциты и тромбоциты (в последних хранится более 90 % всего пула  $PAI-1$ ). Основная функция  $PAI-1$  состоит в ингибировании тканевого ( $t-PA$ ) и урокиназного ( $u-PA$ ) активаторов плазминогена, что

приводит к подавлению фибринолиза и замедлению лизиса тромбов. Устойчиво повышенный уровень  $PAI-1$  в плазме является надежным маркером АО, метаболического синдрома и СД2. В основе повышения уровня  $PAI-1$  при инсулинорезистентности лежит стимуляция инсулином экспрессии гена *SERPINE1* в гепатоцитах и адипоцитах, индукция  $PAI-1$   $TNF-\alpha$ ,  $IL-1\beta$  и  $TGF-\beta$ , секреция которых повышена в дисфункциональной жировой ткани, свободные жирные кислоты, триглицериды и липопротеины очень низкой плотности увеличивают продукцию  $PAI-1$  в эндотелии и печени [21]. Полученная нами ассоциация между уровнем  $PAI-1$  в сыворотке и шансом повышенного индекса  $LAP$  имеет патологическое обоснование.  $LAP$  – индекс, отражающий избыточное накопление липидов, тесно связан с инсулинорезистентностью и висцеральным ожирением. Следовательно,  $PAI-1$  и  $LAP$  являются взаимосвязанными маркерами единого патологического процесса, дисфункции адипоцитов и связанного с ней системного воспаления, дислипидемии и гипофибринолиза. Наши данные подтверждают, что  $PAI-1$  выступает одним из молекулярных звеньев, опосредующих повышенный кардиометаболический риск, который оценивается с помощью индекса  $LAP$ .

$C$ -пептид представляет собой полипептидный фрагмент проинсулина (предшественника инсулина), который высвобождается из  $\beta$ -клеток поджелудочной железы в кровоток в эквивалентном количестве с инсулином. Однако в отличие от инсулина, который быстро элиминируется из кровотока после связывания с рецептором,  $C$ -пептид практически не захватывается печенью при первом прохождении. Это определяет его значительно более длительный период полувыведения из циркуляции [22]. Повышенный уровень  $C$ -пептида в сыворотке крови связан с более высоким риском как сердечно-сосудистых заболеваний, так и смертности от всех причин [23]. Стойкое повышение уровня  $C$ -пептида в крови – прямое свидетельство компенсаторной гиперинсулинемии, которая является классическим ответом на инсулинорезистентность периферических тканей. Обнаруженная нами ассоциация уровня  $C$ -пептида с повышенным индексом  $LAP$  согласуется с первой и наиболее доказанной ролью –  $C$ -пептид классический и стабильный маркер длительной гиперинсулинемии, являющейся компенсаторным ответом на инсулинорезистентность при АО.

### Заключение

Индексы TyG, LAP, VAI и ТГ/ХС ЛПВП являются новыми суррогатными маркерами инсулинорезистентности, доступными для широкого применения в клинической практике. Влияние адипокина, лептина, PAI-1, С-пептида на формирование инсулинорезистентности подтверждено рядом исследований, однако с данными индексами исследование проводилось впервые. В нашем исследовании получена обратная связь между повышенными индексами TyG, LAP и ТГ/ХС ЛПВП и уровнем адипонектина в сыворотке крови, повышенные индексы LAP и VAI напрямую зависели от уровня лептина в сыворотке крови, повышение индекса  $LAP \geq 32$  напрямую зависело от концентрации PAI-1 и С-пептида сыворотки крови.

### Список литературы / References

1. GBD 2021 Adult BMI Collaborators. Global, regional, and national prevalence of adult overweight and obesity, 1990–2021, with forecasts to 2050: a forecasting study for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet (London, England)*. 2025; 405 (10481): 813–838. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00355-1
2. 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* (Basel, Switzerland). 2022. 27 (2): 334. doi: 10.3390/molecules27020334
3. Шкляев С.С., Мельниченко Г.А., Волеводз Н.Н., Фалалева Н.А., Иванов С.А., Каприн А.Д., Мокрышева Н.Г. Адипонектин: плеiotропный гормон с множеством функций. *Пробл. эндокринологии*. 2021; 67 (6): 98–112. doi: 10.14341/probl12827 [Shklyayev S.S., Melnichenko G.A., Volevodz N.N., Falaleeva N.A., Ivanov S.A., Kaprin A.D., Mokrysheva N.G. Adiponectin: a pleiotropic hormone with multifaceted roles. *Problems of Endocrinology*. 2021; 67 (6): 98–112. doi: 10.14341/probl12827]
4. Skoracka K., Hryhorowicz S., Schulz P., Zawada A., Ratajczak-Pawłowska A.E., Rychter A.M., Słomski R., Dobrowolska A., Krela-Kaźmierczak I. The role of leptin and ghrelin in the regulation of appetite in obesity. *Peptides*. 2025; 186: 171367. doi: 10.1016/j.peptides.2025.171367
5. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem*. 1972; 18 (6): 499–502.
6. McLaughlin T., Reaven G., Abbasi F., Lamendola C., Saad M., Waters D., Simon J., Krauss R.M. Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease? *Am. J. Cardiol*. 2005; 96 (3): 399–404. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.03.085>
7. Simental-Mendía L.E., Rodríguez-Morán M., Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab. Syndrome and Relat. Disord*. 2008; 6 (4): 299–304. doi: 10.1089/met.2008.0034
8. Kahn H.S. The «lipid accumulation product» performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BMC Cardiovascular Disord*. 2005; 5: 26. doi: 10.1186/1471-2261-5-26
9. Amato M.C., Giordano C., Galia M., Criscimanna A., Vitabile S., Midiri M., Galluzzo A., AlkaMeSy Study Group. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabet. Care*. 2010; 33 (4): 920–922. doi: 10.2337/dc09-1825
10. Choi H.M., Doss H.M., Kim K.S. Multifaceted Physiological Roles of Adiponectin in Inflammation and Diseases. *Int. J. Mol. Sci*. 2020; 21 (4): 1219. doi: 10.3390/ijms21041219
11. Taylor E.B. The complex role of adipokines in obesity, inflammation, and autoimmunity. *Clin. Sci. (London, England:1979)*. 2021; 135 (6): 731–752. doi: 10.1042/CS20200895
12. Yamauchi T., Kamon J., Ito Y., Tsuchida A., Yokomizo T., Kita S., Sugiyama T., Miyagishi M., Hara K., Tsunoda M., Murakami K., Ohteki T., Uchida S., Takekawa S., Waki H., Tsuno N.H., Shibata Y., Terauchi Y., Froguel P., Tobe K., Koyasu S., Taira K., Kitamura T., Shimizu T., Nagai R., Kadowaki T. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature*. 2003; 423 (6941): 762–769. doi: 10.1038/nature01705
13. Маркова Т.Н., Мищенко Н.К., Петина Д.В. Адипоцитокнины: современный взгляд на дефиницию, классификацию и роль в организме. *Пробл. эндокринологии*. 2022; 68 (1): 73–80. doi: 10.14341/probl12805 [Markova T.N., Mishchenko N.K., Petina D.V. Adipocytokines: modern definition, classification and physiological role. *Probl. Endocrinol*. 2022; 68 (1): 73–80. (In Russ.). doi: 10.14341/probl12805 ]
14. Marette A., Liu Y., Sweeney G. Skeletal muscle glucose metabolism and inflammation in the development of the metabolic syndrome. *Rev. Endocrine & Metab. Disord*. 2014; 15 (4): 299–305. doi: 10.1007/s11154-014-9296-6
15. Baratta R., Amato S., Degano C., Farina M.G., Patanè G., Vigneri R., Frittitta L. Adiponectin relationship with lipid metabolism is independent of body fat mass: evidence from both cross-sectional and intervention studies. *J. Clin. Endocrinol. and Metabol*. 2004; 89 (6): 2665–2671. doi: 10.1210/jc.2003-031777
16. Tschritter O., Fritsche A., Thamer C., Haap M., Shirkavand F., Rahe S., Staiger H., Maerker E., Häring H., Stumvoll M. Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism. *Diabetes*. 2003; 52 (2): 239–243. doi: 10.2337/diabetes.52.2.239
17. Скудаева Е.С., Пашенцева А.В., Вербовой А.Ф. Уровни резистина, адипонектина и инсулинорезистентности у пациентов с разной степенью нарушений углеводного обмена. *Ожирение и метаболизм*. 2011; 8 (3): 57–60. doi: 10.14341/2071-8713-4838 [Skudaeva E.S., Pashentseva A.V., Verbovoy A.F. Urovni rezistina, adiponektinai insulinorezistentnosti u patsientov s raznoy stepen'yu narusheniy uglevodnogo obmena. *Obesity and Metabol*. 2011; 8 (3): 57–60. (In Russ.). doi: 10.14341/2071-8713-4838]

18. Таянский Д.А., Фирова Э.М., Шатилина Л.В., Денисенко А.Д. Роль адипокинов и неэстерифицированных жирных кислот в развитии инсулинорезистентности. *Пробл. эндокринологии*. 2009; 55(3): 13–16. <https://doi.org/10.14341/probl200955313-16> [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. *Probl. Endocrinol.* 2009; 55 (3): 13–16. (In Russ.). doi: 10.14341/probl200955313-16]
19. Bidulescu A., Dinh P.C., Jr, Sarwary S., Forsyth E., Luetke M.C., King D.B., Liu J., Davis S.K., Correa A. Associations of leptin and adiponectin with incident type 2 diabetes and interactions among African Americans: the Jackson heart study. *BMC Endocr. Disord.* 2020; 20 (1): 31. doi: 10.1186/s12902-020-0511-z
20. Ghadge A.A., Khaire A.A. Leptin as a predictive marker for metabolic syndrome. *Цитокине*. 2019; 121: 154735. doi: 10.1016/j.cyto.2019.154735
21. Altalhi R., Pechlivani N., Ajjan R.A. PAI-1 in Diabetes: Pathophysiology and Role as a Therapeutic Target. *Intern. J. Mol. Sci.*, 2021; 22(6): 3170. doi: 10.3390/ijms22063170
22. Steiner D.F. The proinsulin C-peptide – a multi-role model. *Exp. Diabetes Res.* 2004; 5 (1): 7–14. doi: 10.1080/15438600490424389
23. Ahmadi-rad H., Teymoori F., Mokhtari E., Jahromi M. K., Norouzzadeh M., Tavakkoli, S., Shahrokhtabar T., Farhadnejad H., Mirmiran P. Serum C-peptide level and the risk of cardiovascular diseases mortality and all-cause mortality: a meta-analysis and systematic review. *Front. Cardiovasc. Med.* 2023; 10: 1205481. doi: 10.3389/fevm.2023.1205481

#### Сведения об авторах:

**Ольга Викторовна Тузовская**, младший научный сотрудник лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-4936-8362, e-mail: o-nazarenko@list.ru

**Лилия Валерьевна Щербакова**, старший научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-9270-9188, e-mail: 9584792@mail.ru

**Яна Владимировна Полонская**, д-р биол. наук, научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-3538-0280, e-mail: yana-polonskaya@yandex.ru

**Елена Владимировна Каштанова**, д-р биол. наук, доцент, зав. лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-2268-418, e-mail: elekastanova@yandex.ru

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

#### Information about the authors:

**Olga V. Tuzovskaya**, research assistant, laboratory of genetic and environmental determinants of the human life cycle, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-4936-8362, e-mail: o-nazarenko@list.ru

**Lilia V. Shcherbakova**, senior researcher at the laboratory of clinical-population and preventive research of therapeutic and endocrine diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-9270-9188, e-mail: 9584792@mail.ru

**Yana V. Polonskaya**, doctor of biological sciences, senior researcher, laboratory of clinical biochemical and hormonal studies on internal diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-3538-0280, e-mail: yana-polonskaya@yandex.ru

**Elena V. Kashtanova**, doctor of biological sciences, head of the laboratory, laboratory of clinical biochemical and hormonal studies on internal diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-2268-418, e-mail: elekastanova@yandex.ru

**Yulia I. Ragino**, D.Sc. (Biology), corresponding member of the Russian Academy of Sciences, head of the IIPM – Branch of IC&G SB RAS, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-4936-8362, e-mail: ragino@mail.ru

Статья поступила 14.01.2026

После доработки 16.02.2026

Принята к печати 24.02.2026

Received 14.01.2026

Revision received 16.02.2026

Accepted 24.02.2026



## Жирно-кислотный профиль плазмы крови у мужчин из сельских районов Новосибирской области с артериальной гипертензией

В.С. Шрамко, Е.М. Стахнёва, Л.В. Щербакова, Е.В. Каштанова,  
А.Д. Афанасьева, Е.В. Гарбузова, Ю.И. Рагино

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

### Аннотация

Различные жирные кислоты (ЖК) по-разному оказывают влияние на окислительный стресс, резистентность к инсулину, воспаление и дисфункцию эндотелия, что в итоге может способствовать развитию артериальной гипертензии (АГ). Цель исследования – изучить уровни ненасыщенных ЖК (ННЖК) плазмы крови у мужчин 35–74 лет из сельских районов Новосибирской области при наличии у них АГ, а также провести анализ взаимосвязи ННЖК с наличием АГ. **Материал и методы.** В рамках одноцентрового обсервационного одномоментного эпидемиологического исследования по Новосибирской области обследованы жители сельских районов 35–74 лет. Включено 300 мужчин со средним возрастом  $60,4 \pm 10,6$  года. Методом газовой хроматографии с масс-селективным детектированием в плазме крови определяли уровни ННЖК: n-3 (альфа-линоленовой, эйкозапентаеновой, докозагексаеновой), n-6 (линолевой, гамма-линоленовой, дигомо-гамма-линоленовой, арахидоновой, докозатетраеновой, докозапентаеновой), n-9 (гексадеценовой, олеиновой, мидовой, селажолиевой). **Результаты.** При проведении сравнительного анализа изучаемых показателей с использованием теста Крускала–Уоллеса выявлены статистически значимые различия в содержании линолевой кислоты ( $p = 0,043$ ) между подгруппами с АГ 1-й, 2-й и 3-й степени. Данные различия обусловлены преимущественно группой пациентов с АГ 3-й степени. Установлено статистически значимое повышение уровня гамма-линоленовой ЖК на 16 и 21 % в подгруппах с АГ 2-й степени ( $p = 0,046$ ) и АГ 3-й степени ( $p = 0,014$ ) соответственно по сравнению с группой мужчин без АГ. При проведении корреляционного анализа обнаружена прямая взаимосвязь между гамма-линоленовой ЖК и АГ ( $r = 0,152$ ;  $p = 0,008$ ). **Выводы.** В настоящем исследовании обнаружена прямая зависимость между уровнем n-6 гамма-линоленовой ЖК и АГ у мужчин 35–74 лет из сельских районов Новосибирской области.

**Ключевые слова:** ненасыщенные жирные кислоты, кровь, артериальная гипертензия, факторы риска.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа проведена в рамках бюджетной темы по Государственному заданию № FWNР-2024-0004 и при поддержке гранта НСО № 10-2025-034764.

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (протокол № 69 от 29.09.2020). Каждый участник подписал Информированное согласие.

**Вклад авторов.** Шрамко В.С. – критический пересмотр, Стахнёва Е.М. – подготовка статьи, Щербакова Л.В. – анализ данных, Каштанова Е.В. – интерпретация данных, Афанасьева А.Д. – сбор данных, Гарбузова Е.В. – сбор данных, Рагино Ю.И. – окончательное одобрение варианта статьи для опубликования. Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ругаясь за их точность и безупречность.

Автор для переписки. Шрамко В.С., Nosova@211.ru

Для цитирования. Шрамко В.С., Стахнёва Е.М., Щербаклова Л.В., Каштанова Е.В., Афанасьева А.Д., Гарбузова Е.В., Рагино Ю.И. Жирно-кислотный профиль плазмы крови у мужчин из сельских районов Новосибирской области с артериальной гипертензией. *Атеросклероз*. 2026; 22 (1): 73–83. doi: 10.52727/2078-256X-2026-22-1-73-83

## The fatty acid profile of blood plasma in men from rural areas of Novosibirsk region with arterial hypertension

V.S. Shramko, E.M. Stakhneva, L.V. Shcherbakova, E.V. Kashtanova,  
A.D. Afanasyeva, E.V. Garbuzova, Yu.I. Ragino

*Research 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 st., Novosibirsk, 630089, Russia*

### Abstract

Different fatty acids (FA) have different effects on oxidative stress, insulin resistance, inflammation, and endothelial dysfunction, which may eventually contribute to the development of hypertension. Aim – to study the levels of unsaturated FA (UFA) in blood plasma in men aged 35–74 years from rural areas of the Novosibirsk region in the presence of hypertension, as well as to analyze the association of UFA with the presence of hypertension. **Material and methods.** Rural residents aged 35–74 were examined as part of a single-center observational single-stage epidemiological study in the Novosibirsk region. The study included 300 men with an average age of  $60.4 \pm 10.6$  years. The levels of UFA in blood plasma were determined by gas chromatography with mass-selective detection: omega-3 (alpha-linolenic, eicosapentaenoic, docosahexaenoic); omega-6 (linoleic, gamma-linolenic, digomo-gamma-linolenic, arachidonic, docosatetraenoic, docosapentaenoic); omega-9 (hexadecenoic, oleic acid, mead, selacholic). **Results.** A comparative analysis of the studied indicators using the Kruskal-Wallis test revealed statistically significant differences in the content of linoleic acid ( $p = 0.043$ ) between the subgroups with hypertension of 1, 2 and 3 degrees. These differences are mainly due to the group of patients with grade 3 hypertension. A detailed study revealed a statistically significant increase in gamma-linolenic acid levels by 16 % and 21 % in the subgroups with grade 2 hypertension ( $p = 0.046$ ) and grade 3 hypertension ( $p = 0.014$ ), respectively, compared with the control group. A correlation analysis revealed a direct relationship between gamma-linolenic acid and hypertension ( $r = 0.152$ ;  $p = 0.008$ ). **Conclusions.** The present study found a direct relationship between the level of omega-6 gamma-linolenic acid and the severity of hypertension in men aged 35–74 years from rural areas of Novosibirsk region.

**Keywords:** unsaturated fatty acids, blood, hypertension, risk factors.

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

**Funding.** The work was carried out within the framework of the budget theme under the State Assignment No. FWNR-2024-0004 and with the support of a grant from the Government of the Novosibirsk Region No. 10-2025-034764.

**Compliance with ethical standards.** The study was approved by the local Ethics Committee of IIPM – Branch of IC&G SB RAS (Protocol No. 69 dated 09/29/2020). Informed consent was obtained from all participant.

**Contribution of the authors.** Shramko V.S. – revision of the original version of the manuscript, Stakhneva E.M. – writing the first version of the manuscript, Shcherbakova L.V. – statistical data processing, Kashtanova E.V. – data analysis and interpretation, Afanasyeva A.D. – data collection, Garbuzova E.V. – data collection, Ragino Yu.I. – research concept, approval of the final version of the manuscript. All authors have given their final consent to submit the manuscript and have agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and flawlessness.

**Correspondence.** Shramko V.S., e-mail: Nosova@211.ru

**Citation.** Shramko V.S., Stakhneva E.M., Shcherbakova L.V., Kashtanova E.V., Afanasyeva A.D., Garbuzova E.V., Ragino Yu.I. The fatty acid profile of blood plasma in men from rural areas of Novosibirsk region with arterial hypertension. *Atherosclerosis*. 2026; 22 (1): 73–83. doi: 10.52727/2078-256X-2026-22-1-73-83

## Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее распространенным модифицируемым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также основной причиной смертности и инвалидизации во всем мире [1]. Многие люди с АГ не осознают о наличии своего заболевания, а некоторые, даже будучи осведомленными, не предпринимают необходимых мер по его лечению или получают недостаточно эффективную терапию. Этиология АГ обусловлена комплексным взаимодействием как экологических, так и патофизиологических факторов, которые с течением времени постепенно повышают артериальное давление (АД) [2]. Распространенность повышенного АД в России по результатам многоцентрового наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ составила  $33,8 \pm 0,4$  % (среди мужчин –  $41,1 \pm 0,6$  %, среди женщин –  $29,0 \pm 0,4$  %) [3]. Так, даже незначительное повышение среднего АД у населения приводит к значительному увеличению абсолютного числа людей с АГ.

Следует отметить, что АГ редко формируется отдельно и, как правило, связана с другими факторами риска ССЗ, например, с нарушениями липидного обмена [4]. Являясь основными структурными компонентами большинства липидов, жирные кислоты (ЖК), а именно ненасыщенные ЖК (ННЖК), способны оказывать влияние на липидный профиль, окислительный стресс, воспаление, дисфункцию эндотелия, способствуя развитию АГ [5]. Литературные данные о влиянии конкретных ЖК на риски ССЗ противоречивы. В ряде исследований установлено, что прогностическое значение при ССЗ имеет сниженная концентрация в крови n-3 (эйкозапентаеновая, докозагексаеновая) и повышенная концентрация n-6 (линолевая, гамма-линоленовая, дигомо-гамма-линоленовая, арахидоновая, докозатетраеновая, докозапентаеновая) ЖК [6]. Метаанализ 86 рандомизированных контролируемых исследований, посвященных влиянию различных ННЖК на здоровье сердечно-сосудистой системы, показал, что увеличение содержания длинноцепочечных n-3 ЖК немного

снижает риск смертности и событий от ишемической болезни сердца, а также снижает уровень триглицеридов в сыворотке. При этом увеличение альфа-линоленовой ЖК снижает риск ССЗ и аритмии [7]. Метаанализ 19 рандомизированных контролируемых исследований показал, что повышенное потребление некоторых n-6 ННЖК может снизить риск развития инфаркта миокарда (ИМ) (OR 0,88, 95%-й доверительный интервал (ДИ) 0,76 – 1,02) [8].

Поэтому целью нашего исследования было изучение уровней ННЖК n-3/-6/-9 плазмы крови у мужчин из сельских районов Новосибирской области при наличии у них АГ, а также провести анализ взаимосвязи ННЖК с АГ.

## Материал и методы

Набор и обследование участников проводила бригада врачей и медицинских сестер НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН во время скрининг-обследования жителей города Новосибирска и Новосибирской области. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (протокол № 69 от 29.09.2020). Каждый участник подписал информированное согласие. В данное исследование включено 300 мужчин из сельских районов Новосибирской области со средним возрастом  $60,4 \pm 10,6$  года. Все обследованные мужчины поделены на группы: группа 1 – лица с установленным диагнозом АГ в анамнезе или с впервые выявленной АГ (263 человека), группа 2 – лица «без АГ» (37 человек). Все респонденты с установленным диагнозом АГ в анамнезе находились на терапии различными антигипертензивными препаратами в разных дозировках. Диагноз впервые выявленной АГ ставился при среднем уровне систолического АД (САД)  $\geq 140$  мм рт. ст. и диастолического АД (ДАД)  $\geq 90$  мм рт. ст. согласно клиническим рекомендациям «Артериальная гипертензия у взрослых», утвержденным Минздравом России в 2020 г. [9]. Курящих людей среди обследуемых лиц – 43 % (129 мужчин), тех, кто не курит или бросил (более 12 месяцев) – 57 % (171 мужчина, причем тех, кто никогда не курил – 20 % (60 мужчин)).

Кровь брали из локтевой вены натощак после 12 часов голодания. Лабораторная диагностика включала в себя определение в плазме крови методом газовой хроматографии с масс-селективным детектированием на оборудовании Agilent 6850 с детектором AGILENT-MS 5973N следующих ННЖК: п-3 – альфа-линоленовая (С 18:3), эйкозапентаеновая (С 20:5), докозагексаеновая (С 22:6); п-6 – линолевая (С 18:2), гамма-линоленовая (С 18:3), дигомо-гамма-линоленовая (С 20:3), арахидоновая (С 20:4), докозатетраеновая (С 22:4), докозапентаеновая (С 22:5); п-9 – гексадеценивая (С 16:1), олеиновая (С 18:1), миновая (С 20:3), селажолиевая (С 24:1). Уровни показателей липидного профиля сыворотки крови, таких как общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицериды (ТГ), определяли на биохимическом анализаторе Konelab Prime 30i (Thermo Fisher Scientific, Финляндия) с использованием наборов Vital (Россия). Значения концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда.

Клинико-биохимические характеристики участников представлены в табл. 1.

Полученные результаты были статистически обработаны с использованием программного пакета SPSS (версия 13.0). Для оценки характе-

ра распределения признаков использовался тест Колмогорова–Смирнова. Данные представлены в виде медианы (Me) с межквартильным размахом [25 %; 75 %]. Для сравнения нескольких групп использовался непараметрический критерий Крускала–Уоллеса, для сравнения двух независимых групп – U-критерий Манна–Уитни. Наличие связей между ЖК и АГ определяли с помощью корреляционного анализа (корреляционный коэффициент Спирмена (*r*)). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

В ходе анкетирования и статистического анализа полученных данных (см. табл. 1) выявлено, что распространенность АГ среди обследованной выборки сельских мужчин составляет 88 %. При этом значительная часть участников не осведомлены о наличии у них данного заболевания, не проходили регулярные медицинские обследования, а также не получали соответствующую терапию. Кроме того, у лиц, страдающих АГ, фиксировались статистически значимые отклонения в виде повышенного индекса массы тела (ИМТ) и уровня ТГ в крови.

Содержание ННЖК в плазме крови для групп, в зависимости от наличия или отсутствия АГ, представлено в табл. 2.

Клинико-биохимические характеристики участников исследования, Me [25 %; 75 %]

Таблица 1

Clinical and biochemical characteristics of the study participants, Me [25 %; 75 %]

Table 1

Показатель / Indicator	Группа 1 (АГ+) / Group 1 (AG+) (n = 263)	Группа 2 (АГ-) / Group 2 (AG-) (n = 37)	<i>p</i>
САД, мм рт. ст. / SBP, mm Hg	150,50 [140,50; 166,87]	126,00 [117,50; 131,75]	0,0001
ДАД, мм рт. ст. / DBP, mm Hg	96,00 [89,62; 105,00]	81,67 [79,00; 86,00]	0,0001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> / BMI, kg/m <sup>2</sup>	29,63 [26,85; 33,65]	24,19 [21,99; 26,98]	0,0001
ОХС, ммоль/л / TC1, mmol/l	5,07 [4,30; 5,78]	4,97 [4,11; 5,62]	0,362
ХС ЛПВП, ммоль/л / HDL-C, mmol/l	1,21 [1,00; 1,48]	1,32 [1,06; 1,60]	0,070
ХС ЛПНП, ммоль/л / LDL-C, mmol/l	3,01 [2,38; 3,71]	2,83 [2,39; 3,52]	0,610
ТГ, ммоль/л / TG, mmol/l	1,51 [1,15; 2,06]	1,20 [0,86; 1,77]	0,0001

Примечание. ДАД – диастолическое артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление.

Note. DBP – diastolic blood pressure; BMI – body mass index; SBP – systolic blood pressure.

Содержание ненасыщенных жирных кислот плазмы крови в группах, Ме [25 %; 75 %]

The content of unsaturated fatty acids in blood plasma in the groups, Me [25 %; 75 %]

Жирная кислота, нмоль/мл / Fatty acid, nmol/ml	Группа 1 (АГ+) / Group 1 (AG+), n = 263	Группа 2 (АГ-) / Group 2 (AG-), n = 37	p
Альфа-линоленовая, n-3 / Alpha-linolenic acid, n-3	105,00 [80,00; 128,00]	106,00 [84,00; 124,00]	0,643
Эйкозапентаеновая, n-3 / Eicosapentaenoic acid, n-3	55,00 [37,00; 71,75]	57,00 [36,00; 72,00]	0,953
Докозагексаеновая, n-3 / Docosahexaenoic acid, n-3	179,00 [132,25; 221,00]	172,00 [134,00; 228,50]	0,657
Линолевая, n-6 / Linoleic acid, n-6	3488,5 [3213,0; 3731,0]	3484,0 [3261,0; 3985,5]	0,576
Гамма-линоленовая, n-6 / Gamma-linolenic acid, n-6	87,00 [67,00; 106,00]	77,00 [56,00; 97,50]	0,060
Дигомо-гамма-линоленовая, n-6 / Digomo-gamma-linolenic acid, n-6	202,00 [132,25; 281,25]	216,00 [153,00; 261,00]	0,809
Арахидоновая, n-6 / Arachidonic acid, n-6	1233,5 [1065,5; 1331,25]	1143,0 [1018,0; 1340,5]	0,504
Докозатетраеновая, n-6 / Docosatetraenoic acid, n-6	31,00 [26,00; 35,00]	31,00 [26,00; 35,50]	0,511
Докозапентаеновая, n-6 / Docosapentaenoic acid, n-6	34,00 [27,00; 44,00]	36,00 [29,50; 45,50]	0,520
Гексадеценовая, n-9 / Hexadecenoic acid, n-9	71,00 [62,00; 80,00]	65,00 [52,00; 81,00]	0,213
Олеиновая, n-9 / Oleic acid, n-9	1993,5 [1521,0; 2477,0]	1896,0 [1542,5; 2446,0]	0,519
Мидовая, n-9 / Mead acid, n-9	24,00 [20,00; 28,00]	23,00 [17,00; 28,00]	0,562
Селахолиевая, n-9 / Selacholic acid, n-9	88,00 [76,00; 105,00]	90,00 [71,00; 111,50]	0,802

Проанализировав содержание ННЖК, статистически значимых различий получено не было, тем не менее отмечается тенденция к повышению уровня n-6 гамма-линоленовой ЖК в группе мужчин с АГ ( $p = 0,060$ ).

Далее группу мужчин с АГ мы разделили на подгруппы согласно степени повышения их АД (в соответствии с клиническими рекомендациями [9]): Подгруппа 1 – 103 мужчины с АГ 1-й степени, чье САД составляло 140–159 мм рт. ст., ДАД – 90–99 мм рт. ст.; подгруппа 2 – 68 мужчин с АГ 2-й степени, где САД – 160–179 мм рт. ст., ДАД – 100–109 мм рт. ст.; подгруппа 3 – 62 мужчины с АГ 3-й степени, где САД  $\geq 180$  мм рт. ст., ДАД  $\geq 110$  мм рт. ст. Кроме того, выделена подгруппа с компенсированной АГ (КАГ) – 30 мужчин, достигших целевых зна-

чений АД (САД < 140 мм рт. ст., ДАД < 90 мм рт. ст.).

Уровни ННЖК в подгруппах, в зависимости от степени АГ, представлены в табл. 3.

При сравнении изучаемых показателей с использованием теста Крускала–Уоллеса мы получили статистически значимые различия в содержании линолевой ЖК ( $p = 0,043$ ) и тенденцию к различию концентрации гамма-линоленовой ЖК ( $p = 0,061$ ) в подгруппах 1, 2 и 3. Данные различия обусловлены преимущественно группой пациентов с АГ 3-й степени.

Оценивая уровни ННЖК между подгруппой 2 (см. табл. 3) и группой мужчин без АГ (см. табл. 2) получены статистически значимые различия для гамма-линоленовой ЖК. Ее содержание в подгруппе 2 было выше на 16 % ( $p = 0,046$ ). Схожие

Уровни ненасыщенных жирных кислот в плазме крови в подгруппах, Ме [25 %; 75 %]

Plasma levels of unsaturated fatty acids in subgroups, Me [25 %; 75 %]

Жирная кислота, нмоль/мл / Fatty acid, nmol/ml	Подгруппа 1 / subgroup 1, n = 103	Подгруппа 2 / subgroup 2, n = 68	Подгруппа 3 / subgroup 3, n = 62	Подгруппа КАГ / subgroup САН, n = 30
Альфа-линоленовая, n-3 / Alpha-linolenic acid, n-3	103,00 [81,25; 128,00]	113,50 [81,00; 129,75]	109,50 [80,75; 132,25]	97,00 [74,50; 120,50]
Эйкозапентаеновая, n-3 / Eicosapentaenoic acid, n-3	57,00 [37,00; 68,75]	57,50 [39,25; 77,75]	51,50 [36,00; 72,00]	51,00 [34,25; 70,50]
Докозагексаеновая, n-3 / Docosahexaenoic acid, n-3	167,50 [126,5; 217,75]	188,50 [145,00; 227,5]	191,00 [123,25; 222,5]	173,00 [120,0; 199,50]
Линолевая, n-6 / Linoleic acid, n-6	3460,50 [3139,2; 3692,5]	3450,50 [3213,0; 3725,7]	3599,00 [3409,5; 3820,0]	3488,00 [3253,0; 3707,2]
Гамма-линоленовая, n-6 / Gamma-linolenic acid, n-6	81,50 [63,25; 101,75]	89,50 [70,50; 109,00]	93,50 [74,75; 111,25]	85,50 [68,50; 100,50]
Дигомо-гамма-линоленовая, n-6 / Digomo-gamma-linolenic acid, n-6	199,00 [125,0; 260,75]	203,00 [128,25; 293,0]	224,00 [142,0; 305,00]	182,50 [136,0; 262,75]
Арахидоновая, n-6 / Arachidonic acid, n-6	1233,50 [1097,7; 1335,0]	1206,00 [954,25; 1310,5]	1222,00 [1053,7; 1334,2]	1283,00 [1118,0; 1367,7]
Докозатетраеновая, n-6 / Docosatetraenoic acid, n-6	31,00 [26,25; 34,00]	32,50 [27,25; 36,00]	30,00 [24,00; 35,00]	30,00 [21,75; 36,00]
Докозапентаеновая, n-6 / Docosapentaenoic acid, n-6	34,00 [28,00; 42,00]	36,50 [27,25; 44,00]	37,00 [27,75; 45,25]	30,00 [21,00; 41,75]
Гексадеценовая, n-9 / Hexadecenoic acid, n-9	72,50 [63,00; 81,00]	68,50 [60,25; 77,50]	71,50 [62,75; 82,00]	64,50 [56,00; 77,25]
Олеиновая, n-9 / Oleic acid, n-9	1912,50 [1521,0; 2503,5]	2095,50 [1470,2; 2544,5]	1929,50 [1632,5; 2428,2]	2057,00 [1505,0; 2671,5]
Мидовая, n-9 / Mead acid, n-9	24,00 [19,00; 28,00]	24,00 [21,00; 28,00]	24,50 [20,75; 28,00]	22,00 [19,75; 29,00]
Селахолиевая, n-9 / Selacholic acid, n-9	88,00 [77,00; 104,75]	82,50 [71,00; 105,25]	86,00 [76,25; 102,00]	94,00 [78,75; 110,25]

результаты получены при сравнении подгруппы 3 (см. табл. 3) с группой мужчин без АГ (см. табл. 2), где уровень гамма-линоленовой ЖК статистически значимо различался на 21 % ( $p = 0,014$ ). В подгруппе с КАГ (см. табл. 3) уровень данной ЖК был повышен на 11 % по сравнению с группой без АГ (см. табл. 2), а в подгруппе 1 – на 6 %, однако эти различия не достигли уровня статистической значимости.

На следующем этапе был осуществлен корреляционный анализ, в ходе которого выявлена прямая связь между уровнем гамма-линоленовой ЖК и наличием АГ ( $r = 0,152$ ;  $p = 0,008$ ).

Известно, что курение само по себе увеличивает риск развития АГ и данный риск прямо пропорционален количеству выкуриваемых сигарет [10]. Соответственно, мы провели оценку

Таблица 4

Содержание ненасыщенных жирных кислот в плазме крови у курящих/некурящих участников, Ме [25 %; 75 %]

Table 4

The content of unsaturated fatty acids in blood plasma of smokers/non-smokers, Me [25 %; 75 %]

Жирная кислота, нмоль/мл / Fatty acid, nmol/ml	Курящие / Smokers, n = 129	Некурящие / Non-smokers, n = 171	p
Альфа-линоленовая, n-3 / Alpha-linolenic acid, n-3	109,00 [85,00; 126,00]	101,5 [78,75; 128,25]	0,368
Эйкозапентаеновая, n-3 / Eicosapentaenoic acid, n-3	58,00 [37,00; 70,0]	55,00 [38,00; 73,00]	0,951
Докозагексаеновая, n-3 / Docosahexaenoic acid, n-3	175,00 [128,0; 219,00]	180,00 [133,75; 224,5]	0,516
Линолевая, n-6 / Linoleic acid, n-6	3506,0 [3202,0; 3730,0]	3485,0 [3230,0; 3752,2]	0,505
Гамма-линоленовая, n-6 / Gamma-linolenic acid, n-6	80,5 [64,00; 102,00]	80,5 [67,00; 105,25]	0,982
Дигомо-гамма-линоленовая, n-6 / Digomo-gamma-linolenic acid, n-6	215,00 [145,0; 290,0]	197,5 [126,5; 262,5]	0,182
Арахидоновая, n-6 / Arachidonic acid, n-6	1227,0 [1030,0; 1323,0]	1240,0 [1068,5; 1335,5]	0,425
Докозатетраеновая, n-6 / Docosatetraenoic acid, n-6	31,00 [26,00; 34,00]	31,00 [26,00; 36,0]	0,405
Докозапентаеновая, n-6 / Docosapentaenoic acid, n-6	35,00 [28,00; 44,00]	34,00 [27,0; 44,0]	0,775
Гексадеценовая, n-9 / Hexadecenoic acid, n-9	67,00 [56,00; 78,00]	72,00 [63,00; 82,25]	0,003
Олеиновая, n-9 / Oleic acid, n-9	2007,0 [1612,0; 2465,0]	1926,5 [1460,2; 2504,0]	0,372
Мидовая, n-9 / Mead acid, n-9	23,00 [19,00; 28,00]	25,00 [21,00; 28,00]	0,042
Селахолиевая, n-9 / Selacholic acid, n-9	84,00 [74,00; 101,00]	91,00 [77,75; 108,25]	0,049

доли курящих и соответствующие уровни ННЖК у участников исследования (табл. 4).

При анализе содержания ННЖК между курящими и некурящими установлены статистически значимые различия для гексадеценовой ( $p = 0,003$ ), мидовой ( $p = 0,042$ ) и селахолиевой ( $p = 0,049$ ) ЖК. Тем не менее мы не выявили статистически значимых различий в содержании данных ННЖК в плазме крови при сравнении групп с наличием АГ и без нее.

### Обсуждение

Недавние исследования подчеркивают значимую роль ЖК в регулировании воспа-

лительных процессов и функционировании сосудов. Различные ЖК, в том числе ННЖК, по-разному влияют на окислительный стресс, резистентность к инсулину, воспаление и сосудистую дисфункцию, что в итоге может способствовать развитию АГ. Данные результаты подчеркивают важность ЖК в контроле АД и профилактике ССЗ. Однако требуется дальнейшее их изучение, поскольку существующие связи между ННЖК и АД остаются противоречивыми в научной литературе [5].

Изучение клинико-биохимических характеристик участников настоящего исследования показало, что АГ часто сопровождается метаболическими нарушениями – ожирением и

дислипидемией. Результаты подчеркивают необходимость систематического мониторинга ИМТ и параметров липидного профиля (включая ЖК) у пациентов, страдающих АГ.

Незаменимые ННЖК, которые поступают с пищей, такие как линолевая (С18:2, n-6) и альфа-линоленовая (С18:3, n-3), преобразуются в длинноцепочечные метаболиты с помощью ферментов дельта-6-десатуразы, дельта-5-десатуразы и элонгазы. Таким образом, линолевая ЖК превращается в гамма-линоленовую (С18:3, n-6), дигомо-гамма-линоленовую (С20:3, n-6) и арахидоновую (С20:4, n-6), тогда как альфа-линоленовая ЖК превращается в эйкозапентаеновую (С20:5, n-3) и докозагексаеновую (С22:6, n-3) тем же набором ферментов [11]. В нашем исследовании мы получили статистически значимое повышение уровня гамма-линоленовой ЖК (С18:3, n-6) на 16 и 21 % в подгруппах с АГ 2-й и АГ 3-й степени соответственно по сравнению с группой без АГ. В то же время в подгруппе с КАГ уровень гамма-линоленовой ЖК (С18:3, n-6) увеличился на 11 %, а в подгруппе 1 – на 6 %, тем не менее данные изменения в последних двух подгруппах не достигли порога статистической значимости в сравнении с группой без АГ. Схожие результаты получены А.В. Говорином с соавт. [12], где отмечалось статистически значимое повышение концентрации гамма-линоленового в плазме крови больных гипертонической болезнью в сравнении с показателями здоровых лиц. Можно предположить, что продолжительность и/или степень тяжести АГ могут приводить к накоплению гамма-линоленовой ЖК (С18:3, n-6) в крови, которое снижается при нормализации АД. Низкие концентрации гамма-линоленовой ЖК (С18:3, n-6) в циркулирующих липидах, клетках и тканях связаны с быстрым преобразованием в дигомо-гамма-линоленовую ЖК (С20:3, n-6) [13]. В одном из крупных исследований, проведенных в 2025 г., установлено, что повышенное содержание дигомо-гамма-линоленовой ЖК (С20:3, n-6) может быть связано с АГ [5]. Показана положительная корреляция дигомо-гамма-линоленовой ЖК (С20:3, n-6) с АД у взрослых [14], с систолическим АД у детей [15], а также у пациентов с АГ по сравнению с пациентами с нормальным АД [16]. Вместе с тем высокий уровень дигомо-гамма-линоленовой ЖК (С20:3, n-6) в сыворотке крови считается независимым фактором риска развития ССЗ [17]. В ходе проведенного ис-

следования мы наблюдаем повышение уровня дигомо-гамма-линоленовой ЖК (С20:3, n-6) у мужчин с АГ 3-й степени на 4 %, однако эти различия не были признаны статистически значимыми по сравнению с группой без АГ. Нами также установлена прямая корреляционная связь между уровнем гамма-линоленовой ЖК (С18:3, n-6) и наличием АГ, при этом для дигомо-гамма-линоленовой ЖК (С20:3, n-6) достоверной корреляции с АГ не выявлено. Полученные данные частично согласуются с результатами нашего предыдущего исследования по изучению ассоциации между ННЖК и АГ в городской когорте [18]. Сравнительный анализ двух когорт (городских и сельских мужчин) позволил выявить общую тенденцию к нарастанию уровня гамма-линоленовой ЖК (С18:3, n-6) пропорционально тяжести АГ: в городской выборке – у лиц с впервые выявленной АГ, в сельской – статистически значимое повышение уровня данной ЖК при АГ 2-й и 3-й степени. Дополнительно, в рамках многофакторного логистического регрессионного анализа, у городских мужчин показано, что прямая ассоциация уровня гамма-линоленовой ЖК (С18:3, n-6) с наличием АГ сохраняется независимо от традиционных факторов риска (возраста, ИМТ, дислипидемии, курения, гиподинамии, наследственности). Таким образом, гамма-линоленовая ЖК (С 18:3, n-6) может рассматриваться как потенциально значимый биохимический показатель, требующий углубленного научного анализа для определения его диагностической и прогностической значимости у мужчин с АГ.

Частое сочетание АГ и курения существенно повышает риск возникновения ССЗ и преждевременной смерти, особенно среди трудоспособных лиц мужского пола [10]. Существующие данные о влиянии курения на метаболизм ННЖК весьма ограничены, что подчеркивает необходимость проведения исследований в этой области. В нашем исследовании уровни гексадеценовой (С16:1, n-9), мидовой (С20:3, n-9) и селажолиевой (С24:1, n-9) ЖК оказались выше среди мужчин, которые в настоящее время курят. Известно, что данные ННЖК образуются под действием ферментов либо в результате бета-окисления олеиновой ЖК (С18:1, n-9). О биологическом значении этих ННЖК известно немного, однако предполагается, что они обладают выраженным противовоспалительным действием [19, 20]. Можно предположить, что повышение их уровня является важным регуляторным этапом,

необходимым для инициирования процессов, направленных на борьбу с воспалительным повреждением.

### Заключение

В рамках проведенного сравнительного исследования показано, что при различных степенях тяжести АГ наблюдаются изменения уровня ННЖК в плазме крови. Установлено, что у мужчин 35–74 лет, проживающих в сельских районах Новосибирской области, уровень омега-6 гамма-линоленовой кислоты выше на 16 % при АГ 2-й степени и на 21 % при АГ 3-й степени по сравнению с группой мужчин без АГ. Обнаружена прямая корреляционная связь между уровнем гамма-линоленовой ЖК и АГ. Результаты данного исследования согласуются с существующими теоретическими данными и подтверждают ранее установленные прямые ассоциации между уровнем гамма-линоленовой кислоты и риском ССЗ.

### Ограничения

В настоящем исследовании не учитывались данные о рационе питания. Нет сравнения с группой женщин того же возраста. Относительно небольшая численность участников в выделенных подгруппах.

### Список литературы / References

1. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016; 388 (10053): 1659–1724. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31679-8
2. Oparil S., Acelajado M.C., Bakris G.L., Berlowitz D.R., Cifková R., Dominiczak A.F., et al. Hypertension. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2018; 4: 18014. doi: 10.1038/nrdp.2018.14
3. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., Артамонова Г.В., Гагагонова Т.М., Дупляков Д.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*. 2014; 13 (6): 4–11. [Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V., Artamonova G.V., Gatagonova T.M., Duplyakov D.V. et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012–2013 years. the results of ECVD-RF. *Cardiovasc. Ther. Prev.* 2014; 13 (6): 4–11. (In Russ)]. doi: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11
4. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart. J.* 2018; 39 (33): 3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339
5. Arghavani H., Bilodeau J.F., Rudkowska I. Association Between Circulating Fatty Acids and Blood Pressure: A Review. *Curr. Nutr. Rep.* 2025; 14 (1): 15. doi: 10.1007/s13668-024-00602-3
6. Власов А.А., Саликова С.П., Гриневич В.Б., Быстрова О.В., Осипов Г.А., Заплата А.А. Динамика показателей полиненасыщенных жирных кислот в крови больных хронической сердечной недостаточностью. *Рос. кардиол. журн.* 2018; (1): 27–31. [Vlasov A.A., Salikova S.P., Grinevich V.B., Bystrova O.V., Osipov G.A., Zaplatina A.A. Dynamics of polyunsaturated fatty acids in the blood of patients with chronic heart failure. *Russ. J. Cardiol.* 2018; (1): 27–31. (In Russ)]. doi: 10.15829/1560-4071-2018-1-27-31
7. Abdelhamid A.S., Brown T.J., Brainard J.S., Biswas P., Thorpe G.C., Moore H.J. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020; 3 (3): CD003177. doi: 10.1002/14651858.CD003177
8. Hooper L., Al-Khudairy L., Abdelhamid A.S., Rees K., Brainard J.S., Brown T.J., et al. Omega-6 fats for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 11 (11): CD011094. doi: 10.1002/14651858.CD011094.pub4
9. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Рос. кардиол. журн.* 2020; 25 (3): 3786. [Kobalava Z.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russ. J. Cardiol.* 2020; 25 (3): 3786. (In Russ)]. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786]
10. Корнеева Н.В., Гаврилов Е.С. Артериальная гипертензия: курить нельзя бросить. Клинические сложности пунктуации. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*. 2023; 22 (10): 3692. [Korneeva N.V., Gavrilov E.S. Hypertension: smoking or quit. Clinical difficulties. *Cardiovasc. Ther. Prev.* 2023; 22 (10): 3692. (In Russ)]. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3692]
11. Das U.N. Bioactive Lipids in Age-Related Disorders. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2020; 1260: 33–83. doi: 10.1007/978-3-030-42667-5\_3
12. Говорин А.В., Ларева Н.В., Хышиктыев Б.С., Филев А.П. Изменения в жирнокислотном составе липидов плазмы крови у больных гипертонической болезнью. *Рос. кардиол. журн.* 2003; (3): 19–24. [Govorin A.V., Lareva N.V., Hyshiktuyev B.S., Filev A.P. Changes in plasma lipid composition in patients with essential hypertension. *Russ. J. Cardiol.* 2003; (3): 19–24. (In Russ)].
13. Sergeant S., Rahbar E., Chilton F.H. Gamma-linolenic acid, dihommo-gamma linolenic, eicosanoids and inflammatory processes. *Eur. J. Pharmacol.* 2016; 785: 77–86. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.04.020
14. Kaikkonen J.E., Jula A., Viikari J.S.A., Juonala M., Hutri-Kähönen N., Kähönen M., et al. Associations of Serum Fatty Acid Proportions with Obesity, Insulin Resistance, Blood

- Pressure, and Fatty Liver: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *J Nutr.* 2021; 151 (4): 970–978. doi: 10.1093/jn/nxaa409
15. Aristizabal J.C., González-Zapata L.I., Estrada-Restrepo A., Monsalve-Alvarez J., Restrepo-Mesa S.L., Gaitán D. Concentrations of Plasma Free Palmitoleic and Dihomo-Gamma Linoleic Fatty Acids Are Higher in Children with Abdominal Obesity. *Nutrients.* 2018; 10 (1): 31. doi: 10.3390/nu10010031
  16. Yang B., Ding F., Yan J., Ye X.W., Xu X.L., Wang F.L., et al. Exploratory serum fatty acid patterns associated with blood pressure in community-dwelling middle-aged and elderly Chinese. *Lipids Health Dis.* 2016; 15: 58. doi: 10.1186/s12944-016-0226-3
  17. Kharazmi-Khorassani J., Ghafarian Zirak R., Ghazizadeh H., Zare-Feyzabadi R., Kharazmi-Khorassani S., Naji-Reihani-Garmroudi S., et al. The role of serum monounsaturated fatty acids (MUFAs) and polyunsaturated fatty acids (PUFAs) in cardiovascular disease risk. *Acta Biomed.* 2021; 92 (2): e2021049. doi: 10.23750/abm.v92i2.9235
  18. Шрамко В.С., Симонова Г. И., Худякова А.Д., Муромцева Г.А., Имаева А.Э., Баланова Ю.А. и др. Содержание жирных кислот плазмы крови у мужчин с артериальной гипертензией («ЭССЕ-РФ3» в Новосибирской области). *Артер. гипертензия.* 2024; 30 (1): 46–57. [Shramko V.S., Simonova G.I., Khudyakova A.D., Muromtseva G.A., Imayeva A.E., Balanova Yu.A., et al. The content of fatty acids in blood plasma in men with arterial hypertension («ESSE-RF3» in the Novosibirsk region). *Arterial'naya gipertenziya = Arter. Hypertension.* 2024; 30 (1): 46–57 (In Russ)]. doi:10.18705/1607-419X-2024-2364]
  19. Bermúdez M.A., Pereira L., Fraile C., Valerio L., Balboa M.A., Balsinde J. Roles of Palmitoleic Acid and Its Positional Isomers, Hypogeic and Sapienic Acids, in Inflammation, Metabolic Diseases and Cancer. *Cells.* 2022; 11 (14): 2146. doi: 10.3390/cells11142146
  20. Kawashima H., Yoshizawa K. The physiological and pathological properties of Mead acid, an endogenous multifunctional n-9 polyunsaturated fatty acid. *Lipids Health Dis.* 2023; 22 (1): 172. doi: 10.1186/s12944-023-01937-6

#### Сведения об авторах:

**Виктория Сергеевна Шрамко**, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-0436-2549, e-mail: Nosova@211.ru

**Екатерина Михайловна Стахнёва**, канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-0484-6540, e-mail: stahneva@yandex.ru

**Лилия Валерьевна Щербакова**, старший научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-9270-9188, e-mail: 9584792@mail.ru

**Елена Владимировна Каштанова**, д-р биол. наук, доцент, зав. лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-2268-4186, e-mail: elekstanova@yandex.ru

**Алена Дмитриевна Афанасьева**, канд. мед. наук, зав. лабораторией генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-7875-1566, e-mail: alene.elene@gmail.com

**Евгения Витальевна Гарбузова**, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-5316-4664, e-mail: strukova.j@mail.ru

**Юлия Игоревна Рагино**, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, главный научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН; Руководитель НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-4936-8362, e-mail: ragino@mail.ru

#### Information about the authors:

**Viktoriya S. Shramko**, candidate of medical sciences, researcher at the laboratory of clinical biochemical and hormonal studies of therapeutic diseases, head of the department of clinical-biochemical and molecular genetic research methods, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-0436-2549, e-mail: Nosova@211.ru

**Ekaterina M. Stakhneva**, candidate of biological sciences, senior researcher at the laboratory of clinical biochemical and hormonal studies of therapeutic diseases, head of the department of clinical-biochemical and molecular genetic research methods, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-0484-6540, e-mail: stahneva@yandex.ru

**Lilia V. Shcherbakova**, senior researcher at the laboratory of clinical, population and preventive research of therapeutic and endocrine diseases, head of the department of extra-budgetary works, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-9270-9188, e-mail: 9584792@mail.ru

**Elena V. Kashtanova**, doctor of biological sciences, senior researcher at the laboratory of clinical biochemical and hormonal studies of therapeutic diseases, head of the department of clinical-biochemical and molecular genetic research methods, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-2268-4186, e-mail: elekstanova@yandex.ru

**Alena D. Afanasyeva**, candidate of medical sciences, head of the laboratory of genetic and environmental determinants of the human life cycle, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-7875-1566, e-mail: alene.elene@gmail.com

**Evgenia V. Garbuzova**, candidate of medical sciences, senior researcher at the laboratory of genetic and environmental determinants of the human life cycle, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-5316-4664, e-mail: stryukova.j@mail.ru

**Yulia I. Ragino**, doctor of medical sciences, professor, corresponding member of the russian academy of sciences, head of the ИПМ – Branch of Ic&G SB RAS, chief researcher at the laboratory of clinical biochemical and hormonal studies of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-4936-8362, e-mail: ragino@mail.ru

*Статья поступила 25.01.2026*  
*После доработки 15.02.2026*  
*Принята к печати 03.03.2026*

*Received 25.01.2026*  
*Revision received 15.02.2026*  
*Accepted 03.03.2026*



## Молекулярно-генетические детерминанты рефрактерной гиперхолестеринемии

А.Г. Шестак<sup>1</sup>, О.Д. Дорофеева<sup>2</sup>, Н.С. Широкова<sup>3</sup>, Д.Е. Иванощук<sup>3, 4</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»  
Россия, 119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 2

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования  
«Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»  
Россия, 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр  
Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»  
Россия, 630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 10

<sup>4</sup> 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»  
Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

### Аннотация

Цель обзора — анализ современных данных о молекулярно-генетических механизмах формирования устойчивости (рефрактерности) к липидснижающей терапии с акцентом на роль редких функционально значимых генетических вариантов в формировании индивидуального ответа на лечение. **Материал и методы.** Проведен анализ публикаций, представленных в базах данных PubMed и eLibrary.ru, за период с 2019 по 2024 г. Поиск выполнен по ключевым словам: «рефрактерность к гиполипидемической терапии», «резистентность к гиполипидемической терапии», «резистентность к статинам», «непереносимость статинов». Отобрано и проанализировано 68 источников, соответствующих критериям поиска. **Результаты.** В обзоре рассмотрена роль генетических вариантов в генах *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP1*, *NPC1L1*, *HMGCR*, *SLCO1B1*, *CYP3A4*, *ABCB1* и *LPL* в формировании вариативности эффективности и переносимости гиполипидемической терапии. Показано, что редкие и функционально значимые патогенные варианты, особенно в генах *LDLR*-зависимого клиренса, являются ключевым фактором развития рефрактерной гиперхолестеринемии и ограничивают достижение целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности даже при использовании комбинированных схем лечения. **Заключение.** Генетическая гетерогенность гиперхолестеринемии определяет необходимость персонализированного подхода к диагностике и выбору липидснижающей терапии. Дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение спектра молекулярных маркеров резистентности и внедрение новых фармакогенетических стратегий в клиническую практику.

**Ключевые слова:** рефрактерная гиперхолестеринемия, генетика человека, устойчивость к статинам, гиполипидемическая терапия.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках темы Государственного задания FWNР-2024-0004.

**Вклад авторов.** Шестак А.Г. — анализ литературных данных, написание обзора, утверждение,

Дорофеева О.Д. – подбор материала для обзора, анализ литературных данных, Широкова Н.С. – подбор материала для обзора, анализ литературных данных, написание обзора, Иваношук Д.Е. – анализ литературных данных, написание обзора, коррекция статьи, утверждение окончательной версии для публикации.

**Автор для переписки.** Иваношук Д.Е., e-mail: dinara@bionet.nsc.ru

**Для цитирования.** Шестак А.Г., Дорофеева О.Д., Широкова Н.С., Иваношук Д.Е. Молекулярно-генетические детерминанты рефрактерной гиперхолестеринемии. *Атеросклероз*. 2026; 22 (1): 84–98. doi: 10.52727/2078-256X-2026-22-1-84-98

---

## Molecular genetic determinants of refractory hypercholesterolemia

A.G. Shestak<sup>1</sup>, O.D. Dorofeeva<sup>2</sup>, N.S. Shirokova<sup>3</sup>, D.E. Ivanoshchuk<sup>3, 4</sup>

<sup>1</sup> Petrovsky National Research Center of Surgery  
2, Abrikosovsky per., Moscow, 119435, Russia

<sup>2</sup> Novosibirsk State University  
1, Pirogov st., Novosibirsk, 630090, Russia

<sup>3</sup> Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences  
10, Lavrentyeva ave., Novosibirsk, 630090, Russia

<sup>4</sup> Research Institute of Internal and Preventive Medicine –  
Branch of Institute of Cytology and Genetics  
Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences  
175/1, Boris Bogatkov st., Novosibirsk, 630089, Russia

### Abstract

**Objective.** This review aims to synthesize and analyse available evidence on molecular genetic mechanisms associated with inadequate response (refractoriness) to lipid-lowering therapy, with a particular emphasis on rare, functionally relevant genetic variants contributing to interindividual variability in treatment efficacy and tolerability. **Material and methods.** A narrative literature review was conducted using PubMed and elibrary.ru, covering publications from 2019 to 2024. The search strategy included the following terms (and related keywords): «refractory to lipid-lowering therapy», «resistance to lipid-lowering therapy», «statin resistance», «intolerance to statins». In total, 68 sources were included in the qualitative synthesis. **Results.** The review summarizes reported associations between genetic variation in *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP1*, *NPC1L1*, *HMGCR*, *SLCO1B1*, *CYP3A4*, *ABCB1*, and *LPL* and variability in lipid-lowering response and tolerability. Evidence across clinical and mechanistic studies suggests that rare pathogenic variants affecting *LDLR*-mediated LDL clearance are frequently linked to attenuated LDL-C lowering and reduced likelihood of achieving guideline-recommended LDL-C targets, representing a key factor in the development of refractory hypercholesterolemia even with combination treatment regimens. **Conclusions.** The genetic heterogeneity of hypercholesterolemia highlights the need for a personalized approach to diagnosis and selection of lipid-lowering therapy. Further studies should prioritize expanding and clinically validating molecular markers of insufficient response and integrating pharmacogenetic and rare-variant information into routine clinical decision-making.

**Keywords:** refractory hypercholesterolemia, human genetics, statin resistance, lipid-lowering therapy.

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

**Funding.** This research was conducted with the financial support of the State Budget Project FWNR-2024-0004.

**Contribution of the authors.** Shestak A.G. – selection of material for the review, writing of the review, approval, Dorofeeva O.D. – selection of material for the review, Shirokova N.S. – analysis of literature data, writing of the review, Ivanoshchuk D.E. – analysis of literature data, writing of the review, revision of the article, approval of the final version for publication.

**Correspondence.** Ivanoshchuk D.E., e-mail: dinara@bionet.nsc.ru

**Citations.** Shestak A.G., Dorofeeva O.D., Shirokova N.S., Ivanoshchuk D.E. Molecular genetic determinants of refractory hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2026; 22 (1): 84–98. doi: 10.52727/2078-256X-2026-22-1-84-98

## Введение

Одним из факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний является гиперхолестеринемия (уровень общего холестерина  $>5$  ммоль/л, уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП)  $>3,0$  ммоль/л). В России, по данным за 2020–2022 гг., распространенность гиперхолестеринемии составляет 58,8 % [1]. Одной из наиболее тяжелых форм данного заболевания является семейная гиперхолестеринемия (СГХС) – наследственное, преимущественно, аутомно-доминантное заболевание, сопровождающееся стойким повышением уровня ХС ЛПНП с детского возраста и ранним развитием атеросклероза. Для пациентов с СГХС назначается пожизненная липидснижающая терапия с использованием таких групп препаратов, как статины, эзетимиб, моноклональные антитела и др. [2].

При лечении СГХС часто возникает проблема лекарственной устойчивости к терапии (снижение реакции или полное ее отсутствие при приеме липидснижающих препаратов). Такой фенотип называется рефрактерной гиперхолестеринемией (РГХС) [3]. Диагностика РГХС у пациентов необходима для оценки и коррекции эффективности назначенного лечения, а также своевременного определения показаний к дополнительным мерам, направленным на достижение целевого уровня ХС ЛПНП, например аферезу липопротеинов, который может быть назначен при неэффективности лечения после шести месяцев стандартной терапии [2].

Современные представления о молекулярных механизмах рефрактерности к липидснижающим препаратам включают участие генов, отвечающих как за фармакодинамику, так и за фармакокинетику данных препаратов. Наиболее изучены гены *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* и *LDLRAP1*, вклад других генов липидного обмена, включая *NPC1L1*, *HMGCR*, *LPL*, *PPARA*, *PPARG*, *SLCO1B1* и *CYP3A4*, в формировании устойчивости к терапии продолжает активно исследоваться (табл. 1). Накопленные данные указывают на генетическую гетерогенность фенотипа и необходимость комплексного анализа как распространенных, так и редких вариантов [4].

## Материал и методы

Проведен поиск в базах данных PubMed и eLibrary.ru, охваченный период времени с 2019 по 2024 г., используя коды MESH «refractory to lipid-lowering therapy» – «рефрактерность к гиполлипидемической терапии» (35 статей), «resistance to lipid-lowering therapy» – «резистентность к гиполлипидемической терапии» (156), «statin resistance» – «резистентность к статинам» (18), «intolerance to statins» – «непереносимость статинов» (445). Поиск проводился тремя авторами (Шестак А.Г., Широкова Н.С., Дорофеева О.Д.) и был подтвержден консенсусом четырех авторов.

Первичный поиск выявил 654 публикации с данными ключевыми словами. Были исключены публикации из нерцензируемых источников и абстракты. Для подробного рассмотрения выбрано 112 полнотекстовых статей, из которых не вошли в обзор публикации с дублирующей информацией и исследования с данными, не относящимися к теме обзора. Включено в обзор 68 статей, соответствующих критериям поиска.

## Результаты и их обсуждение

Нарушение липидного обмена (дислипидемия) – состояние, когда концентрации липидов и липопротеинов крови выходят за пределы нормальных (физиологических) значений. Дислипидемии могут быть вызваны как наследственными (первичными), так и приобретенными (вторичными) причинами [5].

Дислипидемия может развиваться из-за изменений в количественных показателях (изменение концентрации) и/или в качественных характеристиках (изменения структуры и свойств) липидов и липопротеинов [6]. Вследствие нарушения метаболизма липидов могут развиваться такие заболевания, как атеросклероз, инфаркт миокарда, инсульт, ожирение, метаболическая жировая болезнь печени, инсулинорезистентность, сахарный диабет, панкреатит и др. [7–11].

Одной из самых распространенных патологий липидного обмена у человека является первичная гиперлипидемия. Первичные гиперлипидемии включают гетерогенный набор моногенных и полигенных состояний, характеризующихся значительной семейной агрегацией патологических

Гены, участвующие в регуляции фармакодинамики и фармакокинетики  
липидснижающих препаратов

Table 1

Genes involved in the regulation of pharmacodynamics  
and pharmacokinetics of lipid-lowering drugs

Официальный символ гена / Official symbol of the gene	Официальное HGNC* название гена / Official HGNC name of the gene
<i>LDLR</i>	Рецептор липопротеинов низкой плотности / Low density lipoprotein receptor
<i>APOB</i>	Аполипопротеин В / Apolipoprotein B
<i>PCSK9</i>	Пропотеиновая конвертаза субтилизин/кексинового типа 9 / Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9
<i>LDLRAP1</i>	Адапторный белок 1 рецептора липопротеинов низкой плотности / Low density lipoprotein receptor adaptor protein-1
<i>NPC1L1</i>	NPC1-подобный внутриклеточный транспортер холестерина 1 / NPC1 like intracellular cholesterol transporter-1
<i>HMGCR</i>	3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктаза / 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase
<i>SLCO1B1</i>	Член 1B1 семейства транспортеров органических анионов растворенных веществ / Solute carrier organic anion transporter family member 1B1
<i>CYP3A4</i>	Цитохром P450 семейства 3 подсемейства А член 4 / Cytochrome P450 family 3 subfamily A member 4
<i>ABCB1</i>	АТФ-связывающая кассета подсемейства В член 1 / ATP binding cassette subfamily B member 1
<i>LPL</i>	Липопротеинлипаза / Lipoprotein lipase

признаков, тяжелыми формами гиперхолестеринемии и/или гипертриглицеридемии, появлением в раннем возрасте и высоким риском сердечно-сосудистых событий и/или рецидивирующего панкреатита [12].

Вторичные гиперлипидемии обычно возникают вследствие других заболеваний (сахарного диабета, микседемы, хронической почечной недостаточности), из-за избыточного потребления жирной пищи или приема некоторых лекарств (глюкокортикостероидов, оральных контрацептивов и др.) [13, 14].

### Липидный обмен

Различают два основных метаболических пути синтеза холестерина: экзогенный и эндогенный. Экзогенный путь связан с поступлением липидов с пищей и их обработкой в тонком кишечнике, тогда как эндогенный начинается с синтеза липидов в печени [15]. Поддержание уровня холестерина в клетках обеспечивается сочетанием собственного синтеза, ключевым ферментом которого является 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктаза (ГМГ-КоА-редуктаза, HMGCR), и всасыванием холестерина из кишеч-

ника с участием белка Ниманна–Пика типа С1 (NPC1L1). Основную роль в липогенезе и липолизе играют гепатоциты [16].

Экзогенный путь поступления липидов в организм описывает движение поступающих с пищей жиров от кишечника к печени и периферическим тканям. В просвете тонкой кишки триглицериды расщепляются липазой в присутствии желчных кислот. Свободные жирные кислоты поступают в энтероциты с участием транспортера жирных кислот CD36, а холестерин переносится через апикальную мембрану с помощью NPC1L1. Внутри энтероцита холестерин переходит в эфиры холестерина благодаря ферменту Ацил-КоА-холестерин-ацилтрансфераза (ACAT), после чего вместе с триглицеридами и фосфолипидами упаковывается в хиломикроны. Каркас этих частиц формирует аповВ48, каждая частица хиломикрона содержит одну молекулу аповВ48. Сформированные хиломикроны сначала попадают в лимфатическую систему, а затем в кровотоки [17].

В циркулирующей крови основная часть триглицеридов в составе хиломикронов гидролизуются липопротеинлипазой, расположенной

на поверхности эндотелиальных клеток капилляров жировой и мышечной ткани, в результате высвобождаются жирные кислоты. По мере расщепления триглицеридов состав частиц меняется: они обмениваются липидными компонентами с липопротеинами высокой плотности при участии белка-переносчика эфиров холестерина (СЕТР) и белка-переносчика фосфолипидов (PLTP), обогащаются аполипопротеином Е (apoE) и превращаются в остаточные хиломикроны. Эти ремнантные частицы быстро захватываются печенью через рецептор липопротеинов низкой плотности (LDLR), рецепторы семейства LRP, а также поверхностные протеогликаны. Если работа перечисленных белков нарушена, очищение плазмы от хиломикронов и их ремнантов замедляется, что приводит к постпрандиальной гиперлипидемии [17].

Эндогенный путь синтеза липидов начинается в печени. В гепатоцитах из холестерина синтезируются желчные кислоты, часть холестерина депонируется во внутриклеточных жировых включениях, а оставшаяся его часть включается в состав липопротеинов. Каркас липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) формирует аполипопротеин В100 (apoВ100); сборка частиц, как и в случае хиломикронов, зависит от функции микросомального белка – переносчика триглицеридов (МТТР). ЛПОНП транспортируют триглицериды из печени к периферическим тканям, где триглицериды снова гидролизуются липопротеинлипазой, а высвобожденные жирные кислоты поглощаются адипоцитами и мышечной тканью [17].

По мере потери триглицеридов ЛПОНП постепенно изменяются, обмениваются липидами и аполипопротеинами с липопротеинами высокой плотности и превращаются в остаточные ЛПОНП и липопротеины промежуточной плотности (ЛППП), которые содержат больше холестерина. Часть этих частиц захватывается печенью через рецептор ЛПНП и родственные рецепторы к липопротеинам, богатым триглицеридами, а оставшаяся часть под действием липопротеинлипазы и печеночной липазы превращается в ЛПНП, в составе которых основным аполипопротеином остается apoВ100 [17].

ЛПНП обеспечивают основной поток холестерина к периферическим тканям: у лиц с нормальным липидным обменом на их долю приходится до двух третей плазменного холестерина. Около 70 % частиц ЛПНП удаляется печенью через рецептор ЛПНП, оставшаяся

часть захватывается периферическими клетками тем же механизмом рецептор-опосредованного эндоцитоза [18]. Экспрессия рецептора ЛПНП регулируется внутриклеточным содержанием холестерина через стероид-регулируемые факторы транскрипции семейства SREBP; при избытке холестерина синтез рецепторов снижается, что ограничивает дальнейший захват ЛПНП [19]. Внутриклеточная переработка комплекса «ЛПНП–рецептор» зависит от адаптерного белка LDLRAP1 и протеазы PCSK9, которая направляет часть рецепторов на деградацию в лизосомах. Липидный компонент частиц ЛПНП расщепляется кислой лизосомальной липазой [20].

При избытке ЛПНП и остаточных частиц ЛПОНП в крови и/или при дефектах указанных регуляторных белков эти частицы длительно циркулируют, проникают в сосудистую стенку и накапливаются в субэндотелиальном пространстве, где захватываются макрофагами и инициируют атеросклеротический процесс. С другой стороны, избыточный холестерин может удаляться из периферических тканей с помощью ЛПВП, которые обеспечивают обратный транспорт холестерина в печень и тем самым дополняют баланс между синтезом, всасыванием и выведением липидов [17].

Соответственно, патогенные варианты генов, связанных с метаболизмом липидов, таких как *HMGCR*, *NPC1L1*, *CETP*, *LDLR* и др., приводят к развитию гиперхолестеринемии. Аутосомно-доминантный тип семейной гиперхолестеринемии (СГХС) в значительной доле случаев (когда идентифицирована молекулярно-генетическая причина СГХС) определяется патогенными вариантами в следующих генах: *LDLR* (80–85 %), *APOB* (5–7 %), *PCSK9* (< 5 %). Аутосомно-рецессивный тип наследования встречается в <1 % случаев, основной причиной которых являются генетические варианты гена *LDLRAP1* [21].

Аполипопротеины – белковые компоненты липопротеинов, обеспечивающие их структурную стабильность, растворимость в плазме и взаимодействие с рецепторами и ферментами. Они функционируют как лиганды рецепторов и кофакторы ферментов липидного обмена, определяя транспорт и клиренс холестерина и триглицеридов. Ключевым апобелком является аполипопротеин В (apoВ), присутствующий во всех атерогенных липопротеинах. Каждая частица хиломикронов, ЛПОНП, ЛППП, ЛПНП и липопротеина(а) содержит одну молекулу

ароВ, поэтому его концентрация отражает общее число атерогенных частиц и коррелирует с сердечно-сосудистым риском. Ген *APOB* (2p24.1) кодирует изоформы ароВ48 и ароВ100. Мутации *APOB*, снижающие аффинность ароВ100 к *LDLR* (например rs144467873, мутация R3500W/Q, специфична для азиатского населения), приводят к замедлению клиренса ЛПНП и развитию аутосомно-доминантной гиперхолестеринемии [22]. Другие аполипопротеины выполняют преимущественно регуляторные функции. АроА1 – основной белок ЛПВП, обеспечивающий обратный транспорт холестерина и активацию лецитин-холестерин-ацилтрансферазы. Кластер генов *APOA1/C3/A4/A5* регулирует обмен триглицеридов и холестерина; его полиморфизмы ассоциированы с комбинированной гиперлипидемией [23].

Рецепторы регулируют захват, перераспределение и клиренс липопротеинов, а также активацию сигнальных каскадов, влияющих на экспрессию генов липидного обмена. Основным механизмом клиренса ЛПНП служит *LDLR*, распознающий частицы по ароВ и ароЕ. Белок *LDLRAP1* необходим для интернализации комплекса *LDLR*/ЛПНП; мутации в *LDLR* и *LDLRAP1* вызывают семейную гиперхолестеринемию и вариабельность ответа на гиполипидемическую терапию [21]. Дополнительный контроль осуществляет *PCSK9*, направляющий *LDLR* на лизосомальную деградацию и уменьшающий число функциональных рецепторов [20].

Ядерные рецепторы *PPAR $\alpha$ / $\gamma$ / $\delta$*  регулируют окисление и депонирование жирных кислот, а также уровень триглицеридов и ЛПВП; активация *PPAR $\alpha$*  усиливает экспрессию липопротеинлипазы и ароА5 и снижает ароС3, ускоряя катаболизм триглицерид-богатых липопротеинов. Рецепторы *LXR $\alpha$ / $\beta$*  функционируют как сенсоры холестерина, стимулируя синтез желчных кислот и экспрессию *ABCA1* и *ABCG1*; их дефицит сопровождается печеночной аккумуляцией холестерина и дислипидемией [24].

Транспортеры плазматической мембраны обеспечивают выведение холестерина и транспорт лекарственных средств. Суперсемейство ABC-транспортеров участвует в переносе холестерина и его перераспределении. *ABCA1* и *ABCG1* обеспечивают экспорт холестерина и формирование ЛПВП [16, 25].

Одельное значение имеет *OATP1B1*, кодируемый геном *SLCO1B1*, обеспечивающий печеночный захват желчных кислот, билиру-

бина и эйкозаноидов, а также влияющий на фармакокинетику статинов [26]. В совокупности транспортеры ABC и *SLCO1B1* формируют ключевой регуляторный уровень липидного обмена и индивидуальные особенности липидного профиля.

### Основные классы липидснижающих препаратов

Статины (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы) являются препаратами первой линии для коррекции дислипидемии и снижения сердечно-сосудистого риска. Их назначение рекомендуется сразу после выявления дислипидемии или при наличии высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска с подбором дозы, обеспечивающей достижение целевых значений ХС ЛПНП [3]. Основной молекулярной мишенью статинов является фермент ГМГ-КоА-редуктаза (*HMGCR*), ингибирование которого приводит к снижению внутрипеченочного синтеза холестерина, активации экспрессии рецепторов ЛПНП и усилению клиренса атерогенных липопротеинов [15]. В клинических исследованиях статины снижают концентрацию ХС ЛПНП на 20–60 %, триглицеридов — на 7–45 % и повышают уровень ХС ЛПВП на 2–15 % [27].

Фармакологические свойства статинов различаются в зависимости от липофильности, путей метаболизма и мощности гиполипидемического действия. Розувастатин относится к высокоэффективным гидрофильным статинам, характеризуется высокой гепатоселективностью и минимальной зависимостью от *CYP3A4*; в дозах 10–40 мг он снижает ХС ЛПНП на 46–55 % и ТГ до 28 % при одновременном повышении ХС ЛПВП до 14 % [28]. Аторвастатин и симвастатин являются липофильными статинами и метаболизируются преимущественно системой *CYP3A4*, что обуславливает их чувствительность к лекарственным взаимодействиям [29]. Флувастатин метаболизируется в основном *CYP2C9*, а правастатин характеризуется минимальной зависимостью от системы цитохрома P450, что делает его предпочтительным у пациентов с полипрагмазией [30, 31] (табл. 2).

Генетические факторы существенно влияют на фармакокинетику и фармакодинамику статинов. Полиморфизмы *CYP3A4* и регуляторные микроРНК (*miRNA-27b*, *miRNA-206*) ассоциированы с вариабельностью экспрессии фермента, концентрациями статинов в плазме и выраженностью гиполипидемического эффекта [32, 33]. Варианты *CYP2C9* влияют на скорость ме-

Таблица 2

## Фармакологические свойства статинов [27]

Table 2

## Pharmacological features of statins [27]

	Ловастатин / Lovastatin	Симвастатин / Simvastatin	Правастатин / Pravastatin	Флувастатин / Fluvastatin	Аторвастатин / Atorvastatin
Суточная доза, мг / Daily dose, mg	20–80	5–80	10–40	20–80	10–80
Абсорбция, % / Absorption, %	31	60–85	35	98	–
Связывание белка, % / Protein binding, %	95	98	40–50	99	98
Период полураспада, часы / Half-life, hours	2–3	2–3	1–3	0,5–1	13–15
Растворимость / Solubility	Липофильный	Липофильный	Гидрофильный	Гидрофильный	Липофильный
Снижение ЛПНП, % / LDL reduction, %	20–40	28–45	20–40	22–24	30–60
Снижение ТГ, % / TG reduction, %	10–19	4–19	7–12	7–12	26–45
Увеличение ЛПВП, (%) / HDL, increase (%)	7–10	5–12	2–4	2–4	5–15

таболизма флувастатина [30]. Полиморфизмы *SLCO1B1*, кодирующего транспортер ОАТР1В1, уменьшают захват статинов гепатоцитами, повышают их концентрацию в крови и ассоциированы с риском миопатии и вариабельным снижением ХС ЛПНП [26, 34]. Генетические варианты транспортеров *ABCC2*, *ABCG2* и *ABCB1* определяют интенсивность кишечной и билиарной элиминации статинов и ассоциированы как с различиями в липидснижающем эффекте, так и с риском нежелательных реакций. Полиморфизмы *ABCC2* (rs2002042, rs717620 и др.) ассоциированы как с более выраженным снижением ХС ЛПНП в ответ на статины, так и с необходимостью снижения дозы или смены препарата из-за побочных эффектов [35–37]. Наиболее изученный вариант гена *ABCG2* (rs2231142, частота минорного аллеля T = 9,293 %) снижает транспортную активность, повышает концентрации статинов в плазме и связан с более выраженным снижением ХС ЛПНП, но одновременно с повышенным риском миопатии и других побочных эффектов, хотя данные разных исследований остаются не полностью согласованными [38, 39].

Фармакодинамический ответ на статины определяется также вариациями в генах-мишенях и регуляторах липидного обмена. Полиморфизмы *HMGCR* изменяют чувствительность фермента к ингибированию, а некоторые варианты ассоциированы с повышенным риском статин-зависимой

миопатии [20, 40]. Варианты *LDLR*, *LDLRAP1* и *PCSK9* определяют плотность рецепторов ЛПНП на поверхности гепатоцитов и эффективность клиренса атерогенных частиц [41–43]. Варианты *LPL* одновременно влияют на исходный липидный профиль и на фармакодинамический ответ на статины и фибраты. Описаны варианты *LPL*, связанные как с более выраженным снижением ХС ЛПНП и лучшим ответом на аторвастатин (rs320), так и, напротив, варианты (rs775728208) с резистентностью к фенофибрату и комбинации фибратов со статинами у пациентов с тяжелой гипертриглицеридемией [44–46]. *APOE* дополнительно модулирует липидснижающий ответ, аллельные варианты (ε2, ε3, ε4) ассоциированы с различиями в снижении ХС ЛПНП и триглицеридов на фоне статинов и других липидснижающих препаратов [47].

Эзетимиб применяется в качестве препарата второй линии при недостаточной эффективности статинов или их непереносимости. Его основная молекулярная мишень — транспортный белок NPC1L1, обеспечивающий абсорбцию холестерина в тонком кишечнике. Блокада *NPC1L1* снижает поступление холестерина в печень, что приводит к компенсаторному увеличению экспрессии *LDL*-рецепторов и усилению клиренса ЛПНП [48]. Монотерапия эзетимибом снижает уровень ХС ЛПНП на 15–20 %, а добавление к статинам обеспечивает дополнительное сниже-

ние еще на 20 % [2].

Генетические варианты *NPC1L1* влияют на степень кишечной абсорбции холестерина и определяют индивидуальную чувствительность к эзетимибу, что частично объясняет вариабельность ответа при комбинированной терапии статином и эзетимибом [49, 50].

Секвестранты желчных кислот (холестирамин, колестипол, колесевелам) связывают желчные кислоты в кишечнике, нарушают их энтерогепатическую циркуляцию и стимулируют синтез новых желчных кислот из холестерина, что сопровождается снижением уровня ХС ЛПНП [51]. Они относятся к препаратам третьей линии терапии, как и ингибиторы *PCSK9* — моноклональные антитела (алирокумаб, эволокумаб) и малые интерферирующие РНК (инклизиран). Ингибиторы *PCSK9* предотвращают деградацию рецепторов ЛПНП, увеличивая их плотность на поверхности гепатоцитов и усиливая клиренс атерогенных липопротеинов. Также препараты обеспечивают дополнительное снижение ХС ЛПНП на 50–70 %, а при комбинированной терапии — до 75–85 % [2, 48]. Генетические варианты *LDLR*, *LDLRAP1* и *PCSK9* определяют фармакодинамический ответ на терапию: потеря функции *LDLR* и *LDLRAP1*, а также гиперактивные формы *PCSK9* ограничивают эффективность как статинов, так и ингибиторов *PCSK9* [41–43].

Фибраты применяются преимущественно для лечения гипертриглицеридемии. Их основная мишень — ядерный рецептор *PPAR $\alpha$* , активация которого усиливает экспрессию липопротеинлипазы и *ApoA5* и снижает экспрессию *ApoC3*, что приводит к ускоренному катаболизму триглицерид-богатых липопротеинов [25]. Фенофибрат снижает уровень ХС ЛПНП до 20 % [2]. Фибраты могут назначаться в качестве дополнительной терапии у пациентов с выраженной гипертриглицеридемией, особенно при сочетании с метаболическим синдромом или сахарным диабетом 2 типа, однако их влияние на конечные сердечно-сосудистые точки остается менее однозначным, чем у статинов, что отражено в ряде рандомизированных исследований [25, 52, 53].

Генетические варианты *LPL* существенно влияют на выраженность гипополипидемического эффекта фибратов и определяют вариабельность клинического ответа, включая резистентность при тяжелых формах гипертриглицеридемии [46].

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в дозах 2–4 г/сут уменьшают синтез и секрецию триглицерид-богатых липопротеинов в печени,

что приводит к снижению уровня ТГ на 20–30 %. Влияние на ХС ЛПНП минимально, тогда как уровень ХС ЛПВП может умеренно повышаться. Клиническая вариабельность ответа, вероятно, связана с индивидуальными различиями регуляции липолиза и катаболизма ТГ-богатых частиц [54].

К перспективным направлениям фармакотерапии относятся ингибиторы АТФ-цитратлиазы (бемпедоевая кислота), моноклональные антитела и интерферирующие РНК, антитела к *ANGPTL3* (эвинакумаб), антисмысловые олигонуклеотиды к *ApoB*, *ApoC-III* и ЛП(a), а также ингибиторы микросомального белка переноса триглицеридов — ломитапид [3, 15, 48].

Ломитапид — ингибитор микросомального белка переноса триглицеридов (*MTPP*), блокирующий сборку и секрецию ЛПОНП в печени и хиломикрон в кишечнике. Ломитапид назначается преимущественно больным с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией и способен снижать уровень ЛПНП примерно на 40–50 % при соблюдении низкожировой диеты, однако его использование ограничено частыми желудочно-кишечными побочными эффектами, развитием жировой инфильтрации печени, необходимостью тщательного мониторинга функции печени, высокой стоимостью препарата [48, 55]. Клиническая эффективность ломитапида не зависит от оси *LDLR-PCSK9*, что делает его особенно значимым у пациентов с потерей функции *LDLR* и *LDLRAP1* [55].

#### **Актуальность проблемы рефрактерности и роль редких генетических вариантов**

Рефрактерная гиперхолестеринемия в клиническом контексте означает невозможность достижения целевых уровней ХС ЛПНП на фоне максимально переносимых доз липидснижающих препаратов, в первую очередь статинов — терапии первой линии при семейной и полигенной гиперхолестеринемии. По данным клинических исследований и наблюдательных программ, значимая доля пациентов сохраняет уровни ХС ЛПНП выше рекомендованных даже при высокоинтенсивных режимах терапии, что трактуется как формирование статиновой резистентности [3, 56]. Отдельную проблему составляет непереносимость статинов, прежде всего статин-ассоциированные мышечные симптомы (порядка 10–15 %), приводящие к снижению дозы или отмене препарата и, соответственно, к утрате терапевтического потенциала [56]. Даже

при последовательном усилении терапии (эзетимиб, ингибиторы *PCSK9*) часть пациентов остается вне целевых значений, формируя устойчивую к стандартным схемам группу с высоким остаточным сердечно-сосудистым риском [3].

Ключевым биологическим ограничителем эффективности статинов и *PCSK9*-таргетной терапии является функциональная состоятельность оси *LDLR*-опосредованного клиренса. При тяжелых формах семейной гиперхолестеринемии с крайне низкой или отсутствующей остаточной функцией *LDLR*, особенно у гомозигот, снижение ХС ЛПНП на фоне даже высокоинтенсивной терапии может быть минимальным. В клинических наблюдениях описаны пациенты с СГХС и уровнями ХС ЛПНП до 500 мг/дл, рефрактерные к максимально переносимым дозам статинов и добавлению эзетимиба и ингибиторов *PCSK9* [57–59]. На уровне молекулярной этиологии СГХС доминируют редкие патогенные варианты: по данным молекулярной верификации, редкие варианты *LDLR* выявляются примерно в 75–85 % случаев, тогда как изменения в других генах (*APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP1*, *ABCG5/ABCG8* и др.) встречаются суммарно менее чем у 15 % больных; при этом у 20–40 % пациентов с типичным клиническим фенотипом патогенные варианты в известных генах не обнаруживаются, что подчеркивает гетерогенность заболевания и необходимость расширения исследуемых мишеней [60]. Эти данные прямо связывают проблему резистентности с редкими и/или функционально значимыми генетическими дефектами, ограничивающими эффект терапии, основанной на повышении числа *LDL*-рецепторов.

Даже регуляторные и синонимичные изменения *LDLR* способны модифицировать эффективность статинов. Для гена *LDLR* описан гаплотип L5 в 3'-нетранслируемой области – комбинация аллелей G rs14158, T rs1433099, C rs7254521, A rs5742911, C rs2738467, ассоциированный с более высоким уровнем ХС ЛПНП и менее выраженным ответом на симвастатин [40]. Дополнительно у мужчин с СГХС и генотипом TT rs1433099 отмечено более слабое снижение ЛПНП при терапии правастатином [40, 61]. Распространенный синонимичный вариант rs688 в *LDLR* также связан с меньшим снижением ХС ЛПНП на фоне статинов, а носители генотипа CC rs5925 характеризуются более высоким исходным уровнем ХС ЛПНП и более медленным снижением общего холестерина при приеме правастатина [62–64]. Таким образом, варибель-

ность ответа может формироваться не только грубыми дефектами рецептора, но и сочетаниями «мягких» изменений *LDLR*, влияющих на липидный профиль и чувствительность к терапии.

Наиболее выраженная лекарственная резистентность характерна для редких функционально значимых вариантов *LDLR*, нарушающих ключевые домены рецептора. Вариант сдвига рамки считывания rs875989937 (с.2027del, р.Gly676fs) разрушает критические элементы *LDLR*, необходимые для связывания и рециркуляции частиц ЛПНП; у носителей описана резистентность сразу к нескольким классам препаратов – статинам, эзетимибу и ингибиторам *PCSK9* [65]. Для варианта rs879255000 (с.1729T > C, р.Trp577Arg) показано, что у гомозигот отсутствует эффект статинов, но сохраняется значимое снижение ХС ЛПНП при назначении эзетимиба, тогда как у гетерозигот комбинация симвастатина и эзетимиба остается эффективной [66]. Эти наблюдения демонстрируют, что редкие варианты *LDLR* могут по-разному влиять на ответ на препараты, действующие через один и тот же метаболический путь, и требуют индивидуального подбора схемы лечения.

На эффективность и безопасность статинов заметно влияют вариации генов транспортеров и ферментов биотрансформации. Миссенс-вариант *SLCO1B1* rs4149056 (гаплотип *SLCO1B1*\*5, р.Val174Ala, с.521T > C, частота минорного аллеля около 12 % в gnomAD 3.1.2) снижает активность *OATP1B1*, повышает АУС аторвастатина (препарат дольше и в более высокой концентрации циркулирует в крови) и ассоциирован с повышенным риском статин-ассоциированной миопатии, особенно при приеме симвастатина [67–69]. Другие варианты *SLCO1B1* (rs2306283, rs11045819) также связаны с изменением экспозиции статинов, хотя их вклад оценивается как менее выраженный [26, 70, 71]. Гаплотип *ABCB1* GCG/GCG по полиморфизмам rs1128503, rs2032582, rs1045642 ассоциирован со сниженной функциональной активностью симвастатина, аторвастатина и розувастатина и более высокими уровнями ХС ЛПНП на фоне лечения [72, 73]. Для *CYP3A4* описаны полиморфизмы rs2740574 (промоторная область) и rs35599367 (*CYP3A4*\*22), изменяющие скорость метаболизма аторвастатина и связанные соответственно с ослабленным или усиленным ответом на терапию [34, 49, 74]. Совокупно эти варианты отражают два механизма «резистентности» — истинное фармакодинамическое ограничение (недостаточная функция *LDLR*) и функционально вынужденное ограничение до-

зы из-за повышенного риска токсичности при высокой экспозиции.

Эффективность ингибиторов *PCSK9* также зависит от генетического фона системы клиренса ЛПНП. Повышающие активность (Gain of function variant, GoF – вариант усиления функции) варианты *PCSK9* rs28942111 (p.Ser127Arg) и rs137852912 (p.Asp374Tyr) ведут к аутосомно-доминантной семейной гиперхолестеринемии, тогда как понижающие активность (Loss of function, LoF – вариант потери функции) варианты rs67608943 (p.Tyr142Ter), rs28362286 (p.Cys679Ter) и rs11591147 (p.Arg46Leu) ассоциированы с низким уровнем ХС ЛПНП и сниженным риском сердечно-сосудистых заболеваний [16, 75–77]. GoF-варианты ухудшают чувствительность к статинам, тогда как LOF-мутации связаны с более выраженным ответом на статиновую терапию. Для ингибиторов *PCSK9* предполагается, что повышенная экспрессия *PCSK9* может усиливать ответ на антитела, а LOF-мутации – уменьшать величину эффекта, однако крупных исследований, прямо связывающих конкретные варианты *PCSK9* с отсутствием ответа на ингибиторы, пока недостаточно [42, 58, 78, 79]. Важным фактором эффективности липидснижающей терапии является *LDLRAP1*: варианты rs1019504966 (c.1A>G) и rs1201229554 (c.71del, p.Gly24fs) ассоциированы с ослабленным ответом на эволокумаб, тогда как нонсенс-вариант rs121908325 (c.406C>T, p.Gln136Ter) сопровождался более выраженным снижением ХС ЛПНП [43, 80, 81]. Эти данные показывают, что резистентность при использовании *PCSK9*-ингибиторов может быть обусловлена не только *PCSK9*-вариантами, но и нарушениями рецептор-опосредованного эндоцитоза.

Для пациентов с крайне низкой остаточной функцией *LDLR* и резистентностью к статинам, эзетимибу и ингибиторам *PCSK9* требуются *LDLR*-независимые подходы, например использование таких препаратов, как ломитапид и эвинакумаб. Учитывая ограниченную доступность таких средств, генетически обусловленная резистентность к *LDLR*-зависимым стратегиям сохраняет высокую клиническую значимость.

Таким образом, актуальность проблемы резистентности определяется сочетанием трех факторов:

1) клинической распространенностью недостижения целевых уровней ХС ЛПНП и непереносимости статинов;

2) высокой долей редких и функционально значимых вариантов генов *LDLR*-зависимого

клиренса, ограничивающих эффективность *LDLR*-зависимых стратегий;

3) фармакокинетической вариабельностью, влияющей на экспозицию, безопасность и возможность применения эффективных доз.

Поиск и внедрение генетических маркеров, ассоциированных с недостаточной эффективностью и/или непереносимостью липидснижающей терапии, остается практической задачей персонализированной профилактической кардиологии и молекулярной медицины.

### Заключение

Рефрактерная гиперхолестеринемия остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины, несмотря на значительный прогресс в понимании механизмов липидного обмена и внедрение новых классов липидснижающих препаратов. Современные терапевтические стратегии, включающие высокоинтенсивную терапию статинами, эзетимибом, ингибиторами *PCSK9*, и разработка новых препаратов позволяют существенно снизить уровень ХС ЛПНП у большинства пациентов. Ключевую роль в формировании рефрактерности играет генетическая гетерогенность, обусловленная редкими и функционально значимыми вариантами в генах липидного обмена (*LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP1*, *NPC1L1*, *ABCB1* и *LPL*) и генах, влияющих на фармакокинетику липидснижающих препаратов (*HMGCR*, *SLCO1B1*, *CYP3A4*), что подчеркивает необходимость персонализированного подхода к диагностике и лечению. Современные клинические рекомендации ориентированы на раннюю идентификацию пациентов с высоким риском рефрактерности и использование комбинированных схем терапии. Дальнейшие исследования должны быть направлены на расширение спектра молекулярно-генетических маркеров, совершенствование алгоритмов минимизации риска и внедрение генетически обоснованных стратегий персонализированной липидснижающей терапии в клиническую практику.

### Список литературы / References

1. Драпкина О.М., Имаева А.Э., Куценко В.А., Капустина А.В., Баланова Ю.А., Максимов С.А., Муромцева Г.А., Котова М.Б., Карамнова Н.С., Евстифеева С.Е., Литинская О.А., Покровская М.С., Имаева Н.А., Филичкина Е.М., Ивлев О.Е.,

- Свинин Г.Е., Гоманова Л.И., Долудин Ю.В., Ефимова И.А., Борисова А.Л., Назаров Б.М., Яровая Е.Б., Репкина Т.В., Гоношилова Т.О., Кудрявцев А.В., Белова Н.И., Шагров Л.Л., Самотруева М.А., Ясеньевская А.Л., Чернышева Е.Н., Глуховская С.В., Левина И.А., Ширшова Е.А., Доржиева Е.Б., Урбанова И.З., Боровкова Н.Ю., Курашин В.К., Токарева А.С., Рагино Ю.И., Симонова Г.И., Шрамко В.С., Никулин В.Н., Аслямов О.Р., Хохлова Г.В., Соловьева А.В., Родионов А.А., Крячкова О.В., Шамурова Ю.Ю., Танцырева И.В., Барышникова И.Н., Атаев М.Г., Раджабов М.О., Исаханова М.М., Уметов М.А., Эльгарова Л.В., Хакуашева И.А., Ямашкина Е.И., Есина М.В., Куняева Т.А., Никитина А.М., Саввина Н.В., Спиридонова Ю.Е., Наумова Е.А., Кескинов А.А., Юдин В.С., Юдин С.М., Концевая А.В., Шальнова С.А. Дислипидемии в Российской Федерации: популяционные данные, ассоциации с факторами риска. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*. 2023; 22(8S): 3791. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3791 [Drapkina O.M., Imaeva A.E., Kutsenko V.A., Kapustina A.V., Balanova Yu.A., Maksimov S.A., Muromtseva G.A., Kotova M.B., Karamnova N.S., Evstifeeva S.E., Litinskaya O.A., Pokrovskaya M.S., Imaeva N.A., Filichkina E.M., Ivlev O.E., Svinin G.E., Gomanova L.I., Doludin Yu.V., Efimova I.A., Borisova A.L., Nazarov B.M., Yarovaya E.B., Repkina T.V., Gonoshilova T.O., Kudryavtsev A.V., Belova N.I., Shagrov L.L., Samotrueva M.A., Yasenyavskaya A.L., Chernysheva E.N., Glukhovskaya S.V., Levina I.A., Shirshova E.A., Dorzhieva E.B., Urbanova E.Z., Borovkova N.Yu., Kurashin V.K., Tokareva A.S., Ragino Yu.I., Simonova G.I., Shramko V.S., Nikulin V.N., Aslyamov O.R., Khokhlova G.V., Solovyova A.V., Rodionov A.A., Kryachkova O.V., Shamurova Yu.Yu., Tantsyreva I.V., Baryshnikova I.N., Ataev M.G., Radjabov M.O., Isakhanova M.M., Umetov M.A., Elgarova L.V., Khakuasheva I.A., Yamashkina E.I., Esina M.V., Kunyaeva T.A., Nikitina A.M., Savvina N.V., Spiridonova Yu.E., Naumova E.A., Keskinov A.A., Yudin V.S., Yudin S.M., Kontsevaya A.V., Shalnova S.A. Dyslipidemia in the Russian Federation: population data, associations with risk factors. *Cardiovascular. Therapy and Prevention*. 2023; 22(8S): 3791. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2023-3791]
- Bouhairie V.E., Goldberg A.C. Familial Hypercholesterolemia. *Cardiol. Clin.* 2015; 33(2): 169–179. doi: 10.1016/j.ccl.2015.01.001
  - Pawlos A., Houry E., Gaudet D. Emerging therapies for refractory hypercholesterolemia: a narrative review. *Future Cardiol.* 2024; 20 (5-6): 317–334. doi: 10.1080/14796678.2024.2367860
  - Dron J.S., Hegele R.A. Genetics of Lipid and Lipoprotein Disorders and Traits. *Curr. Gen. Med. Rep.* 2016; 4: 130–141. doi: 10.1007/s40142-016-0097-y
  - Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Анциферов М.Б., Аншелес А.А., Арабидзе Г.Г., Аронов Д.М., Арутонов Г.П., Ахмеджанов Н.М., Балахонова Т.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Бубнова М.Г., Воевода М.И., Галстян Г.Р., Галевич А.С., Горнякова Н.Б., Гуревич В.С., Дедов И.И., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Ерегин С.Я., Ершова А.И., Иртыга О.Б., Карпов С.Р., Карпов Ю.А., Качковский М.А., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Коновалов Г.А., Константинов В.О., Космачева Е.Д., Котовская Ю.В., Мартынов А.И., Мешков А.Н., Небиеридзе Д.В., Недогода С.В., Обрезан А.Г., Олейников В.Э., Покровский С.Н., Рагино Ю.И., Ротарь О.П., Скибицкий В.В., Смоленская О.Г., Соколов А.А., Сумароков А.Б., Филиппов А.Е., Халимов Ю.Ш., Чазова И.Е., Шапошник И.И., Шестакова М.В., Якушин С.С., Шляхто Е.В. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Рос. кардиол. журн.* 2023; 28 (5): 5471. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471 [Ezhov M.V., Kukharчук V.V., Sergienko I.V., Alieva A.S., Antsiferov M.B., Ansheles A.A., Arabidze G.G., Aronov D.M., Arutyunov G.P., Akhmedzhanov N.M., Balakhonova T.V., Barbarash O.L., Boytsov S.A., Bubnova M.G., Voevoda M.I., Galstyan G.R., Galyavich A.S., Gornyakova N.B., Gurevich V.S., Dedov I.I., Drapkina O.M., Duplyakov D.V., Eregin S.Ya., Ershova A.I., Irtyuga O.B., Karpov R.S., Karpov Yu.A., Kachkovsky M.A., Kobalava Zh.D., Koziolova N.A., Konovalov G.A., Konstantinov V.O., Kosmacheva E.D., Kotovskaya Yu.V., Martynov A.I., Meshkov A.N., Nebierize D.V., Nedogoda S.V., Obrezan A.G., Oleinikov V.E., Pokrovsky S.N., Ragino Yu.I., Rotar O.P., Skibitsky V.V., Smolenskaya O.G., Sokolov A.A., Sumarokov A.B., Filippov E., Halimov Yu.Sh., Chazova I.E., Shaposhnik I.I., Shestakova M.V., Yakushin S.S., Shlyakhto E.V. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Russ. J. Cardiol.* 2023; 28 (5): 5471. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471]
  - Vergès B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we?. *Diabetologia*. 2015; 58: 886–899. doi: 10.1007/s00125-015-3525-8
  - Pei K., Gui T., Kan D., Feng H., Jin Y., Yang Y., Zhang Q., Du Z., Gai Z., Wu J., Li Y. An Overview of Lipid Metabolism and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Biomed. Res. International*. 2020; 4020249. doi: 10.1155/2020/4020249
  - Kane J.P., Pullinger C.R., Goldfine I.D., Malloy M.J. Dyslipidemia and diabetes mellitus: Role of lipoprotein species and interrelated pathways of lipid metabolism in diabetes mellitus. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2021; 61: 21–27. doi: 10.1016/j.coph.2021.08.013
  - Yang A.L., McNabb-Baltar J. Hypertriglyceridemia and acute pancreatitis. *Pancreatol.* 2020; 20 (5): 795–800. doi: 10.1016/j.pan.2020.06.005
  - Dias S., Paredes S., Ribeiro L. Drugs Involved in Dyslipidemia and Obesity Treatment: Focus on Adipose Tissue. *Int. J. Endocrinol.* 2018; 2637418. doi: 10.1155/2018/2637418
  - Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019; 292: 160. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014

12. Aguilar-Salinas C.A., Gómez-Díaz R.A., Corral P. New Therapies for Primary Hyperlipidemia. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2022; 107 (5): 1216, doi:1224. doi: 10.1210/clinem/dgab876
13. Vodnala D., Rubenfire M., Brook R.D. Secondary causes of dyslipidemia. *Am. J. Cardiol.* 2012; 110 (6): 823–825. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.04.062
14. Bułdak Ł., Marek B., Kajdaniuk D., Urbanek A., Janyga S., Bołdys A., Basiak M., Maligłowska M., Okopień B. Endocrine diseases as causes of secondary hyperlipidemia. *Endokrynologia Polska.* 2019; 70 (6): 511–519. doi: 10.5603/EP.a2019.0041
15. Abdul-Rahman T., Bukhari S.M.A., Herrera E.C., Awuah W.A., Lawrence J., de Andrade H., Patel N., Shah R., Shaikh R., Capriles C.A.A., Ulasan S., Ahmad S., Corriero A.C., Mares A.C., Goel A., Hajra A., Bandyopadhyay D., Gupta R. Lipid Lowering Therapy: An Era Beyond Statins. *Curr. Probl. Cardiol.* 2022; 47 (12): 101342. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101342
16. Luo J., Yang H., Song B.L. Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2020; 21: 225–245. doi: 10.1038/s41580-019-0190-7
17. Feingold K.R. Lipid and Lipoprotein Metabolism. *Endocrinol. and Metab. Clin. North Am.* 2022; 51 (3): 437–458. doi: 10.1016/j.ecl.2022.02.008
18. Alves-Bezerra M., Cohen D.E. Triglyceride Metabolism in the Liver. *Comprehensive Psychology.* 2017; 8 (1): 1–8. doi: 10.1002/j.2040-4603.2018.tb00008.x
19. Cheng C., Geng F., Cheng X., Guo D. Lipid metabolism reprogramming and its potential targets in cancer. *Cancer Communicat.* 2018; 38 (1): 27. doi: 10.1186/s40880-018-0301-4
20. Chemello K., García-Nafria J., Gallo A., Martín C., Lambert G., Blom D. Lipoprotein metabolism in familial hypercholesterolemia. *J. Lipid Res.* 2021; 62: 10062. doi: 10.1016/j.jlr.2021.100062
21. Иванова О.Н., Васильев П.А., Захарова Е.Ю. Молекулярные основы первичных моногенных дислипидемий. *Мед. генетика.* 2020; 19 (12): 4–17. doi: 10.25557/2073-7998.2020.12.4-17 [Ivanova O.N., Vasiliev P.A., Zakharova E.Yu. Molecular bases of primary monogenic dyslipidemia. *Med. Genet.* 2020; 19 (12): 4–17. (In Rus.). doi: 10.25557/2073-7998.2020.12.4-17]
22. Jang S.J., Tuan W.L., Hsu L.A., Er L.K., Teng M.S., Wu S., Ko Y.L. Pleiotropic Effects of APOB Variants on Lipid Profiles, Metabolic Syndrome, and the Risk of Diabetes Mellitus. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (23): 14963. doi: 10.3390/ijms232314963
23. Eichenbaum-Voline S., Olivier M., Jones E.L., Naoumova R.P., Jones B., Gau B., Patel H.N., Seed M., Betteridge D.J., Galton D.J., Rubin E.M., Scott J., Shoulders C.C., Pennacchio L.A. Linkage and association between distinct variants of the APOA1/C3/A4/A5 gene cluster and familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler. Thrombosis and Vascular Biol.* 2004; 24 (1): 167–174. doi: 10.1161/01.ATV.0000099881.83261.D4
24. Frambach S.J.C.M., de Haas R., Smeitink J.A.M., Rongen G.A., Russel F.G.M., Schirris T.J.J. Brothers in arms: ABCA1- and ABCG1-mediated cholesterol efflux as promising targets in cardiovascular disease treatment. *Pharmacol. Rev.* 2020; 72 (1): 152–190. doi: 10.1124/pr.119.017897
25. Yamashita S., Masuda D., Matsuzawa Y. Pemafibrate, a new selective PPAR $\alpha$  modulator: drug concept and its clinical applications for dyslipidemia and metabolic diseases. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2020; 22 (1): 5. doi: 10.1007/s11883-020-0823-5
26. Niemi M., Pasanen M.K., Neuvonen P.J. Organic anion transporting polypeptide 1B1: a genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake. *Pharmacol. Rev.* 2011; 63 (1): 157–181. doi: 10.1124/pr.110.002857
27. Niazi M., Galehdar N., Jamshidi M., Mohammadi R., Moayyedkazemi A. A Review of the Role of Statins in Heart Failure Treatment. *Curr. Clin. Pharmacol.* 2020; 15 (1): 30–37. doi: 10.2174/1574884714666190802125627
28. Rosenson R.S. Rosuvastatin: a new inhibitor of HMG-CoA reductase for the treatment of dyslipidemia. *Exp. Rev. Cardiovascular. Ther.* 2003; 1 (4): 495–505. doi: 10.1586/14779072.1.4.495
29. Ming E.E., Davidson M.H., Gandhi S.K., Marotti M., Miles C.G., Ke X., McKenney J.M. Concomitant use of statins and CYP3A4 inhibitors in administrative claims and electronic medical records databases. *J. Clin. Lipidol.* 2008; 2 (6): 453–463. doi: 10.1016/j.jacl.2008.10.007
30. Kirchheiner J., Kudlicz D., Meisel C., Bauer S., Meineke I., Roots I., Brockmüller J. Influence of CYP2C9 polymorphisms on the pharmacokinetics and cholesterol-lowering activity of (-)-3S,5R-fluvastatin and (+)-3R,5S-fluvastatin in healthy volunteers. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2003; 74(2): 186–194. doi: 10.1016/S0009-9236(03)00121-8
31. el Sol A.I., Nanayakkara P.W. Pravastatin: an evidence-based statin? Expert opinion on drug. *Metab. Toxicol.* 2008; 4(6): 821–825. doi: 10.1517/17425255.4.6.821.
32. Liu J.E., Ren B., Tang L., Tang Q.J., Liu X.Y., Li X., Bai X., Zhong W.P., Meng J.X., Lin H.M., Wu H., Chen J.Y., Zhong S.L. The independent contribution of miRNAs to the missing heritability in CYP3A4/5 functionality and the metabolism of atorvastatin. *Sci. Rep.* 2016; 6: 26544. doi: 10.1038/srep26544
33. Pan Y.Z., Gao W., Yu A.M. MicroRNAs regulate CYP3A4 expression via direct and indirect targeting. *Drug Metabol. Disposit.* 2009; 37 (10): 2112–2117. doi: 10.1124/dmd.109.027680
34. Luzum J.A., Theusch E., Taylor K.D., Wang A., Sadee W., Binkley P.F., Krauss R.M., Medina M.W., Kitzmiller J.P. Individual and Combined Associations of Genetic Variants in CYP3A4, CYP3A5, and SLCO1B1 With Simvastatin and Simvastatin Acid Plasma Concentrations. *J. Cardiovascular. Pharmacol.* 2015; 66 (1): 80–85. doi: 10.1097/FJC.0000000000000246
35. Ito K., Oleschuk C.J., Westlake C., Vasa M.Z., Deeley R.G., Cole S.P. Mutation of Trp1254 in the multispecific organic anion transporter, multidrug resistance protein 2 (MRP2) (ABCC2), alters substrate specificity and results in loss of

- methotrexate transport activity. *J. Biol. Chem.* 2001; 276 (41): 38108–38114. doi: 10.1074/jbc.M105160200
36. Liu N., Yang G., Hu M., Cai Y., Hu Z., Jia C., Zhang M. Association of ABCC2 polymorphism and gender with high-density lipoprotein cholesterol re-sponse to simvastatin. *Pharmacogenomics.* 2018; 19 (14): 1125–1132. doi: 10.2217/pgs-2018-0084
  37. Ciuculete D.M., Bandstein M., Benedict C., Waeber G., Vollenweider P., Lind L., Schiöth H.B., Mwinyi J. A genetic risk score is significantly associated with statin therapy response in the elderly population. *Clin. Genet.* 2017; 91 (3): 379–385. doi: 10.1111/cge.12890
  38. Alrajeh K., Roman Y.M. The frequency of rs2231142 in ABCG2 among Asian subgroups: implications for personalized rosuvastatin dosing. *Pharmacogenomics.* 2023; 24 (1): 15–26. doi: 10.2217/pgs-2022-0155
  39. Song Y., Lim H.H., Yee J., Yoon H.Y., Gwak H.S. The Association between ABCG2 421C>A (rs2231142) polymorphism and rosuvastatin pharmacokinetics: a systematic review and meta-analysis. *Pharmaceutics.* 2022; 14 (3): 501. doi: 10.3390/pharmaceutics14030501
  40. Mangravite L.M., Medina M.W., Cui J., Pressman S., Smith J.D., Rieder M.J., Guo X., Nickerson D.A., Rotter J.I., Krauss R.M. Combined influence of LDLR and HMGCR sequence variation on lipid-lowering response to simvastatin. *Arterioscler. Thrombosis, and Vascular. Biol.* 2010; 30 (7): 1485–1492. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.20327
  41. Sotnikova E., Petukhova A., Zharikova A., Malyshev P., Rozhkova T., Blokhina A., Limonova A., Ramensky V., Divashuk M., Khasanova Z., Bukaeva A., Kurilova O., Skirko O., Pokrovskaya M., Mikhova V., Snigir E., Akinshina A., Mitrofanov S., Kashtanova D., Makarov V., Kukharchuk V., Boytsov S., Yudin S., Drapkina O. The LDLR, APOB, and PCSK9 Variants of Index Patients with Familial Hypercholesterolemia in Russia. *Genes.* 2021; 12 (1): 66. doi: 10.3390/genes12010066
  42. Berge K.E., Ose L., Leren T.P. Missense mutations in the PCSK9 gene are associated with hypocholesterolemia and possibly increased response to statin therapy. *Arterioscler. Thrombosis and Vascular. Biol.* 2006; 26 (5): 1094–1100. doi: 10.1161/01.ATV.0000204337.81286.1c
  43. Rodríguez-Jiménez C., Gómez-Coronado D., Frías M.V., Cerrato F., Lahoz C., Saban-Ruiz J., González-Nieto D., Lasunción M.A., Mostaza J.M., Rodríguez-Nóvoa S. A new variant (c.1A>G) in LDLRAP1 causing autosomal recessive hypercholesterolemia: Characterization of the defect and response to PCSK9 inhibition. *Atherosclerosis.* 2019; 284: 223–229. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.01.010
  44. Yue Y.H., Bai X.D., Zhang H.J., Li Y.M., Hu L., Liu L.Y., Mao J.P., Yang X.Y., Dila N.M. Gene Polymorphisms Affect the Effectiveness of Atorvastatin in Treating Ischemic Stroke Patients. *Cell. Physiol. Biochem.* 2016; 39 (2): 630–638. doi: 10.1159/000445654
  45. Brahm A., Hegele R. Chylomicronaemia – current diagnosis and future therapies. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2015; 11: 352–362. doi: 10.1038/nrendo.2015.26
  46. Zhang X., Chen Y., Tong N., Shao Q., Zhou Y., Mu T., Yang X., Zhang Y. Maternally inherited diabetes and deafness coexists with lipoprotein lipase gene mutation-associated severe hyperlipidemia that was resistant to fenofibrate and atorvastatin, but sensitive to bezafibrate: A case report. *J. Diabet. Investigat.* 2022; 13 (2): 397–401. doi: 10.1111/jdi.13651
  47. Dayar E., Pechanova O. Targeted Strategy in Lipid-Lowering Therapy. *Biomedicines.* 2022; 10 (5):1090. doi: 10.3390/biomedicines10051090
  48. Michaeli D.T., Michaeli J.C., Albers S., Boch T., Michaeli T. Established and emerging lipid-lowering drugs for primary and secondary cardiovascular prevention. *Am. J. Cardiovascular. Drugs.* 2023; 23 (5): 477–495. doi: 10.1007/s40256-023-00594-5
  49. Wang D., Guo Y., Wrighton S.A., Cooke G.E., Sadee W. Intronic poly-morphism in CYP3A4 affects hepatic expression and response to statin drugs. *Pharmacogenom. J.* 2011; 11 (4): 274–286. doi: 10.1038/tpj.2010.28
  50. Huang C.S., Yu X., Fordstrom P., Choi K., Chung B.C., Roh S.H., Chiu W., Zhou M., Min X., Wang Z. Cryo-EM structures of NPC1L1 reveal mechanisms of cholesterol transport and ezetimibe inhibition. *Sci. Advances.* 2020; 6 (25): eabb1989. doi: 10.1126/sciadv.abb1989
  51. Feng Y., Li Q., Ou G., Yang M., Du L. Bile acid sequestrants: a review of mechanism and design. *J. Pharm. Pharmacol.* 2021; 73 (7): 855–861. doi: 10.1093/jpp/rgab002
  52. Elam M.B., Ginsberg H.N., Lovato L.C., Corson M., Largay J., Leiter L.A., Lopez C., O'Connor P.J., Sweeney M.E., Weiss D., Friedewald W.T., Buse J.B., Gerstein H.C., Probstfield J., Grimm R., Ismail-Beigi F., Goff D.C. Jr, Fleg J.L., Rosenberg Y., Byington R.P.; ACCORDION Study Investigators. Association of Fenofibrate Therapy With Long-term Cardiovascular Risk in Statin-Treated Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Cardiol.* 2017; 2 (4): 370–380. doi: 10.1001/jamacardio.2016.4828
  53. Keech A., Simes R.J., Barter P., Best J., Scott R., Taskinen M.R., Forder P., Pillai A., Davis T., Glasziou P., Drury P., Kesäniemi Y.A., Sullivan D., Hunt D., Colman P., d'Emden M., Whiting M., Ehnholm C., Laakso M.; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005; 366 (9500): 1849–1861. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67667-2
  54. Kastelein J.J., Maki K.C., Susekov A., Ezhov M., Nordestgaard B.G., Machielse B.N., Kling D., Davidson M.H. Omega-3 free fatty acids for the treatment of severe hypertriglyceridemia: the EpanoVa for Lowering Very high triglyceridEs (EVOLVE) trial. *J. Clin. Lipidol.* 2014; 8 (1): 94–106. doi: 10.1016/j.jacl.2013.10.003
  55. Lomitapide. *Am. J. Cardiovascular. Drugs.* 2011; 11 (5): 347–352. doi: 10.2165/11533560-000000000-00000
  56. Danilov A., Frishman W.H., Aronow W.S. Antihyperlipidemic treatment options in statin resistance and intolerance. *Cardiol. Rev.* 2024; 32 (1): 51–56. doi: 10.1097/CRD.0000000000000498

57. Rosenson R.S., Burgess L.J., Ebenbichler C.F., Baum S.J., Stroes E.S.G., Ali S., Khilla N., Hamlin R., Porfy R., Dong Y., Son V., Gaudet D. Evi-nacumab in Patients with Refractory Hypercholesterolemia. *New England Journal of Medicine Homepage*, 2020; 383 (24): 2307–2319. doi: 10.1056/NEJMoa2031049
58. Reiner Z. Resistance and intolerance to statins. *Nutrition, Metabol. and Cardiovascular. Diseases*. 2014; 24 (10): 1057–1066. doi: 10.1016/j.numecd.2014.05.009
59. Gidding S.S., Champagne M.A., deFerranti S.D., Defesche J., Ito M.K., Knowles J.W., McCrindle B., Raal F., Rader D., Santos R.D., Lopes-Virella M., Watts G.F., Wierzbicki A.S.; American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Young Committee of Council on Cardiovascular Disease in Young, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Functional Genomics and Translational Biology, and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health. The Agenda for Familial Hypercholesterolemia: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2015; 132 (22): 2167–2192. doi: 10.1161/CIR.0000000000000297
60. Иванощук Д.Е., Колкер А.Б., Тимошенко О.В., Семаев С.Е., Шахтшнейдер Е.В. Поиск новых генов, ассоциированных с фенотипом семейной гиперхолестеринемии, методами полногеномного секвенирования и машинного обучения. *Вавиловский журн. генетики и селекции*, 2023; 27 (5): 522–529. doi: 10.18699/VJGB-23-63 [Ivanoshchuk D.E., Kolker A.B., Timoshchenko O.V., Semaev S.E., Shakhshneider E.V. Searching for new genes associated with the familial hypercholesterolemia phenotype using whole-genome sequencing and machine learning. *Vavilov J. Genet. Breeding*. 2023; 27 (5): 522–529. (In Russ.) doi: 10.18699/VJGB-23-63]
61. Polisecki E., Muallem H., Maeda N., Peter I., Robertson M., McMahon A.D., Ford I., Packard C., Shepherd J., Jukema J.W., Westendorp R.G., de Craen A.J., Buckley B.M., Ordovas J.M., Schaefer E.J.; Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER) Investigators. Genetic variation at the LDL receptor and HMG-CoA reductase gene loci, lipid levels, statin response, and cardiovascular disease incidence in PROSPER. *Atherosclerosis*. 2008; 200 (1): 109–114. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.12.004
62. Rodrigues A.C., Sobrino B., Genvigir F.D., Willrich M.A., Arazi S.S., Dorea E.L, Bernik M.M., Bertolami M., Faludi A.A., Brion M.J., Carracedo A., Hirata M.H., Hirata R.D. Genetic variants in genes related to lipid metabolism and atherosclerosis, dyslipidemia and atorvastatin response. *Clin. Chim. Acta*. 2013; 417: 8–11. doi: 10.1016/j.cca.2012.11.028
63. Chasman D.I., Giulianini F., MacFadyen J., Barratt B.J., Nyberg F., Ridker P.M. Genetic determinants of statin-induced low-density lipoprotein cholesterol reduction: the Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial. *Circulation: Genom. and Precision Med*. 2012; 5 (2): 257–264. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.111.961144
64. Lahoz C., Peña R., Mostaza J.M., Laguna F., García-Iglesias M.F., Taboada M., Pintó X. Baseline levels of low-density lipoprotein cholesterol and lipoprotein (a) and the AvaII polymorphism of the low-density lipoprotein receptor gene influence the response of low-density lipoprotein cholesterol to pravastatin treatment. *Metabolism*. 2005; 54 (6): 741–747. doi: 10.1016/j.metabol.2004.12.020
65. Awan Z.A., Rashidi O.M., Al-Shehri B.A., Jamil K., Elango R., Al-Aama J.Y., Hegele R.A., Banaganapalli B., Shaik N.A. Saudi Familial Hypercholesterolemia Patients With Rare LDLR Stop Gain Variant Showed Variable Clinical Phenotype and Resistance to Multiple Drug Regimen. *Front. Med*. 2021; 8: 694668. doi: 10.3389/fmed.2021.694668
66. Schaefer J.R., Kurt B., Sattler A., Klaus G., Soufi M. Pharmacogenetic aspects in familial hypercholesterolemia with the special focus on FHMarburg (FH p.W556R). *Clin. Res. Cardiol. Suppl*. 2012; 7 (1): 2–6. doi: 10.1007/s11789-012-0041-y
67. The SEARCH Collaborative Group. SLCO1B1 Variants and Statin-Induced Myopathy – A Genomewide Study. *New England J. Med*. 2008; 359 (8): 789–799. doi: 10.1056/NEJMoa0801936
68. Tornio A., Vakkilainen J., Neuvonen M., Backman J.T., Neuvonen P.J., Niemi M. SLCO1B1 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of lovastatin acid. *Pharmacogenet. and Genom*. 2015; 25 (8): 382–387. doi: 10.1097/FPC.0000000000000148
69. Tirona R.G., Leake B.F., Merino G., Kim R.B. Polymorphisms in OATP-C: identification of multiple allelic variants associated with altered transport activity among European- and African-Americans. *J. Biol. Chem*. 2001; 276(38): 35669–35675. doi: 10.1074/jbc.M103792200
70. Mykkänen A.J.H., Taskinen S., Neuvonen M., Paile-Hyvärinen M., Tarkiainen E.K., Lilius T., Tapaninen T., Backman J.T., Tornio A., Niemi M. Genomewide association study of simvastatin pharmacokinetics. *Clin. Pharmacol. Ther*. 2022; 112 (3): 676–686. doi: 10.1002/cpt.2674
71. Farooq T., Naem U., Siddique A., Kausar S., Waheed A., Mumal S. Impact of SLCO1B1 (rs2306283) polymorphism on personalized atorvastatin dosing in a genetically distinct South Asian cohort. *BMC Pharmacol. Toxicol*. 2025; 26 (189). doi: 10.1186/s40360-025-01022-x
72. Zhou Q., Ruan Z.R., Yuan H., Xu D.H., Zeng S. ABCB1 gene polymorphisms, ABCB1 haplotypes and ABCG2 c.421c > A are determinants of inter-subject variability in rosuvastatin pharmacokinetics. *Pharmazie*. 2013; 68 (2): 129–134. doi: 10.1691/ph.2013.2693
73. Keskitalo J.E., Kurkinen K.J., Neuvonen P.J., Niemi M. ABCB1 haplotypes differentially affect the pharmacokinetics of the acid and lactone forms of simvastatin and atorvastatin. *Clin. Pharm. Ther*. 2008; 84 (4): 457–461. doi: 10.1038/clpt.2008.25
74. Kadam P., Ashavaid T.F., Ponde C.K., Rajani R.M. Genetic determinants of lipid-lowering response to atorvastatin therapy in an Indian population. *J. Clin. Pharm. Ther*. 2016; 41 (3): 329–333. doi: 10.1111/jcpt.12369
75. Leren T.P., Bogsrud M.P. Molecular genetic testing for autosomal dominant hypercholesterolemia in 29,449 Norwegian index patients and 14,230 relatives during the

- years 1993–2020. *Atherosclerosis*. 2021; 322: 61–66. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.02.022
76. Huijgen R., Blom D.J., Hartgers M.L., Chemello K., Benito-Vicente A., Uribe K.B., Behardien Z., Blackhurst D.M., Brice B.C., Defesche J.C., de Jong A.G., Jooste R.J., Solomon G.A.E., Wolmarans K.H., Hovingh G.K., Martin C., Lambert G., Marais A.D. Novel PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Type 9) Variants in patients with familial hypercholesterolemia from cape town. *Arterioscler. Thrombosis and Vascular. Biol.* 2021; 41 (2): 934–943. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314482
77. Krittanawong C., Khawaja M., Rosenson R.S., Amos C.I., Nambi V., Lavie C.J., Virani S.S. Association of PCSK9 Variants With the Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Variable Responses to PCSK9 Inhibitor Therapy. *Curr. Probl. Cardiol.* 2022; 47 (7): 101043. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2021.101043
78. Thompson J.F., Hyde C.L., Wood L.S., Paciga S.A., Hinds D.A., Cox D.R., Hovingh G.K., Kastelein J.J. Comprehensive whole-genome and candidate gene analysis for response to statin therapy in the Treating to New Targets (TNT) cohort. *Circulat.: Cardiovascular. Genetics*. 2009; 2 (2): 173–781. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.108.818062
79. Dong B., Wu M., Li H., Kraemer F.B., Adeli K., Seidah N.G., Park S.W., Liu J. Strong induction of PCSK9 gene expression through HNF1alpha and SREBP2: mechanism for the resistance to LDL-cholesterol lowering effect of statins in dyslipidemic hamsters. *J. Lipid Res.* 2010; 51 (6): 1486–1495. doi: 10.1194/jlr.M003566
80. Maurer M.E., Cooper J.A. The adaptor protein Dab2 sorts LDL receptors into coated pits independently of AP-2 and ARH. *J. Cell Sci.* 2006; 119 (Pt 20): 4235–4246. doi: 10.1242/jcs.03217
81. Fahy E.F., McCarthy E., Steinhagen-Thiessen E., Vaughan C.J. A case of autosomal recessive hypercholesterolemia responsive to proprotein convertase subtilisin/kexin 9 inhibition. *J. Clin. Lipidol.* 2017; 11 (1): 287–288. doi: 10.1016/j.jacl.2016.10.002

#### Сведения об авторах:

**Анна Геннадьевна Шестак**, канд. биол. наук, старший научный сотрудник отдела клинической и предиктивной генетики Центра предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии, Москва, Россия, ORCID: 0000-0002-4596-8950, e-mail: anna.shestak87@gmail.com

**Ольга Дмитриевна Дорофеева**, студентка, Новосибирск, Россия, ORCID: 0009-0003-5979-0094, e-mail: olia.dorofeeva@gmail.com

**Нина Сергеевна Широкова**, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-8828-0259, e-mail: shirokovans97@mail.ru

**Динара Евгеньевна Иваношук**, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-0403-545X, e-mail: dinara@bionet.nsc.ru

#### Information about the authors:

**Anna G. Shestak**, senior researcher at the department of clinical and predictive genetics, Moscow, Russia, ORCID: 0000-0002-4596-8950, e-mail: anna.shestak87@gmail.com

**Olga D. Dorofeeva**, student, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0009-0003-5979-0094, e-mail: olia.dorofeeva@gmail.com

**Nina S. Shirokova**, junior researcher at the laboratory of human molecular genetics, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-8828-0259, e-mail: shirokovans97@mail.ru

**Dinara E. Ivanoshchuk**, junior researcher at the laboratory of human molecular genetics, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-0403-545X, e-mail: dinara2084@mail.ru

Статья поступила 20.02.2026  
После доработки 12.03.2026  
Принята к печати 16.03.2026

Received 20.02.2026  
Revision received 12.03.2026  
Accepted 16.03.2026



DOI: 10.52727/2078-256X-2026-22-1-99-103

**Жак Удо (1913–1953): хирург, спасший Аннапурну  
и открывший новую эру в ангиохирургии****В.А. Арустамян, И.П. Михайлов**

*Государственное бюджетное учреждение здравоохранения  
«Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского»  
Департамента здравоохранения города Москвы  
Россия, 127006, г. Москва, Оружейный переулок, 43*

**Аннотация**

Статья посвящена выдающемуся вкладу Жака Удо, одного из пионеров современной сосудистой хирургии. Его новаторские работы в области реконструкции аорты и артерий нижних конечностей заложили фундаментальные принципы, которыми руководствуются хирурги всего мира по сей день. В данной статье описаны ключевые открытия Удо, а также оценивается их влияние на развитие ангиологии. Мы помним Жака Удо не только как автора конкретных техник, но и как ученого, чья страсть к познанию и смелость в эксперименте открыли новую эру в лечении сосудистых заболеваний.

**Ключевые слова:** синдром Лериша, окклюзия терминального отдела аорты, аорто-бедренное бифуркационное протезирование, перекрестное бедренно-бедренное шунтирование.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки.** Арустамян В.А., e-mail: arust\_vlad@mail.ru

**Для цитирования.** Арустамян В.А., Михайлов И.П. Жак Удо (1913–1953): хирург, спасший Аннапурну и открывший новую эру в ангиохирургии. *Атеросклероз*. 2025; 22 (1): 99–103. doi: 10.52727/2078-256X-2026-22-1-99-103

**Jacques Oudot (1913–1953): The surgeon who saved Annapurna  
and ushered in a new era in angiosurgery****V.A. Arustamyan, I.P. Mikhailov**

*Sklifosofsky Research Institute for Emergency Medicine, «Sklifosifsky Institute»  
43, Oruzheyny per., Moscow, 127006, Russia*

**Abstract**

The article focuses on the outstanding contribution of Jacques Oudot, one of the pioneers of modern vascular surgery. His groundbreaking work in aortic and lower limb arterial reconstruction laid the fundamental principles that surgeons around the world still follow today. This article describes Oudot's key discoveries and assesses their impact on the development of angiology. We remember Jacques Oudot not only as the author of specific techniques but also as a scientist whose passion for knowledge and courage in experimentation ushered in a new era in the treatment of vascular diseases.

**Keywords.** Leriche syndrome, terminal aortic occlusion, aortofemoral bifurcation prosthesis, cross-femoral bypass.

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

**Correspondence.** Arustamyan V.A., e-mail: arust\_vlad@mail.ru

**Citation.** Arustamyan V.A., Mikhailov I.P. Jacques Oudot (1913–1953): The surgeon who saved Annapurna and ushered in a new era in angiosurgery. *Atherosclerosis*. 2026; 22 (1): 99–103. doi: 10.52727/2078-256X-2026-22-1-99-103

*После себя ты можешь сохранить на земле: любовь и память родных, тепло в сердцах друзей, учеников, книги, дома, деревья и то многое другое, что сделали твои руки, голова и сердце. Но можешь оставить и разрушенные города, обманутых людей и убитых животных. А можешь вообще ничего не оставить, хотя ты и родился человеком.*

*Г.Л. Ратнер*

В летописи человеческих свершений есть имена, что горят ярче других, освещая путь тем, кто идет следом. Они напоминают нам, что сила духа не знает границ, а призвание может вести человека самыми крутыми и прекрасными тропами. Одно из таких имен – Жак Удо (рис. 1). Хирург, чьи руки спасали жизни в тишине опера-

ционных, и альпинист, бросавший вызов самим небесам в грохоте лавин. Его жизнь – это история о том, как страсть и долг сплелись воедино, создав личность редкой красоты и отваги.

#### **Призвание: скальпель и скалодром**

Жак Удо родился 15 мая 1913 года в местечке Даммари-ле-Лис. С юных лет в нем уживались две, казалось бы, противоположные натуры: пылкий ум будущего ученого и неукротимая тяга к природе, к горам. Он выбрал путь служения жизни, став хирургом. Его руки, способные на тончайшие, почти ювелирные манипуляции, нашли свое призвание в хирургии. Но сердце оставалось в горах.

Альпы стали для него не просто увлечением, а второй стихией. Он взбирался на горы не для рекордов, а для диалога с величием. Каждая вершина была для Удо не покоренной точкой на карте, а прочитанной страницей великой Книги природы. Именно в горах он оттачивал те качества, что делали его блестящим хирургом: хладнокровие, точность расчетов, умение принимать решения в условиях экстренной ситуации и нести ответственность за жизнь – свою и своих товарищей.

#### **Аннапурна: подвиг на краю Земли**

Звездный час Жака Удо-альпиниста наступил в 1950 г., когда он вошел в состав легендарной французской гималайской экспедиции под руководством Мориса Эрцога. Их целью была



**Рис. 1.** Жак Удо (из книги: Steven G. Friedman. A History of Vascular Surgery)

**Fig. 1.** Jacques Oudot (borrowed from A History of Vascular Surgery by Steven G. Friedman)

Аннапурна – грозный гигант высотой 8091 метр, на которую еще не ступала нога человека. Анри Мондор рассказал, как однажды утром Жак Удо пришел к нему и спросил, может ли он взять отпуск, чтобы принять участие в качестве хирурга и члена предполагаемой гималайской экспедиции (рис. 2). Мондор сказал: «Как я мог отказать этому доброму парню из колледжа, который хотел отправиться в такое высококонкурентное и выдающееся место для отдыха?» [1].

Восхождение стало суровым испытанием. Эрцог и Луи Лашеналь достигли вершины, но на спуске произошла трагедия. Обморожения, страшные, несовместимые, казалось, с жизнью... В ледяном аду, на высоте, где организм уже умирает, началась другая битва – битва за жизнь. И главным воином в ней стал Жак Удо.

Используя ограниченные ресурсы полевого лагеря, превращенного в импровизированную операционную, он день за днем боролся со смертью. Его хирургический талант и альпинистская выносливость слились воедино. Он делал переливания крови, ампутировал пораженные гангреной ткани, не давая инфекции забрать своих друзей [2, 3]. Это была не просто медицинская помощь,

это был акт величайшего мужества и самоотверженности. Именно его мастерство и железная воля спасли жизни Эрцога и Лашеналья, позволив экспедиции вернуться домой не с телом погибшего героя, а с историей невероятного спасения.

### Новая вершина: первая операция на брюшной аорте

Но была в его жизни и другая, тихая революция, совершенная не в гималайских снегах, а под ярким светом операционной лампы в больнице Бельфора.

14 ноября 1950 года<sup>1</sup>, всего через несколько месяцев после возвращения с Аннапурны, Жак Удо совершил новый, уже одиночный прорыв [4, 5]. Его пациенткой была 51-летняя женщина с атеросклеротической окклюзией терминального отдела брюшной аорты. Болезнь означала мучительную боль, гангрену и неминуемую смерть. Мировая хирургия считала аорту неприкосновенной, ее реконструкция – фантастикой.

Изюминка той операции была в гениальной простоте и смелости замысла, подкрепленного титанической исследовательской работой. Удо



Рис. 2. Жак Удо (второй слева) в составе знаменитой группы альпинистов, покоривших Аннапурну  
Fig. 2. Jacques Oudot (second from the left) in the famous group of climbers who conquered Annapurna

<sup>1</sup> В собственной публикации Удо от 1951 года [4] указан 1951 год, что породило историографическую путаницу. Однако свидетельство Жана Натали [5] – непосредственного ассистента Удо и участника тех событий – является наиболее авторитетным источником и позволяет точно датировать первую операцию по поводу синдрома Лериша 14 ноября 1950 года.



**Рис. 3.** Послеоперационная ангиография первого трансплантата бифуркации аорты (правые подвздошные артерии не контрастируются, но видна правая общая бедренная артерия). Через несколько недель было выполнено перекрестное шунтирование (о котором впервые сообщалось в литературе) с отличным результатом [5]

**Fig. 3.** Postoperative angiography of the first aortic bifurcation graft (the right iliac arteries are not contrasted, but the right common femoral artery is visible). A few weeks later, a cross-clamp was performed (which was first reported in the literature) with excellent results (the figure is borrowed from the article Jacques Oudot and His Contribution to Surgery of the Aortic Bifurcation, 1992, No 2, *J. Natali*

не стал пытаться сшить хрупкую, пораженную атеросклерозом аорту — это было бы обречено на провал. Вместо этого он применил принцип обходного пути, знакомый любому альпинисту: если прямо не пройти, найди обходной траверс.

Его стратегическим выбором стал надежный забрюшинный доступ — ювелирный «траверс» мимо брюшной полости, сводивший к минимуму риск грозных осложнений. А материал для шунта он нашел не в цеху инженера, а в самой природе.

Но какой? Ответ Удо искал в лаборатории, проводя опыты на собаках. Он доказал, что лучшим материалом является консервированный трупный артериальный трансплантат, обработанный соляным раствором Тироде<sup>2</sup> для сохранения жизнеспособности клеток. Это был не просто кусок ткани, это был биологический протез, идеально приспособленный для принятия новой жизни.

Именно его, заботливо подготовленный, Удо и взял в тот день. И, используя забрюшинный доступ, провел этот мостик в обход заблокированного участка, создав новый путь для крови. Это был первый в мире успешный аорто-подвздошный шунт — триумф не только хирургической интуиции, но и научной мысли.

Но и на этом пути его ждало испытание. Во время наложения дистального анастомоза с правой подвздошной артерией возникла техническая сложность — сосудистая стенка оказалась пораженной и хрупкой. И здесь проявилось его альпинистское хладнокровие: он не стал паниковать, а мастерски адаптировал технику шва.

Операция прошла, однако, неидеально: послеоперационная ангиография подтвердила отсутствие проходимости правой бранши трансплантата (рис. 3) [4].

8 мая 1951 года Удо совершил очередной прорыв, который окончательно поставил крест на догмах прошлого. Он выполнил на той же пациентке первое в мире перекрестное (между двумя наружными подвздошными артериями) шунтирование, расположив трансплантат кпереди от мочевого пузыря, создав путь для крови. Пациентка скончалась три с половиной года спустя. Вскрытие показало, что трансплантат был тромбирован [5].

Эта операция была прямым вызовом самому учению Рене Лериша, который считал подобные реконструкции нефизиологичными. Но Удо-практик мыслил иначе: если кровь может дойти до цели обходным путем — значит, жизнь победила. Его успех доказал: важен не догматический канон, а восстановление кровотока любым возможным способом.

Вторая успешная операция реконструкции бифуркации аорты была проведена Удо 16 мая 1951 года [5]. Именно этот прагматичный и смелый подход и заложил фундамент всей современной сосудистой хирургии.

<sup>2</sup> Раствор Тироде был изобретен Морисом Вежу Тиродом (Maurice Vekju Tyrode, 1878–1930). Этот раствор — модификация раствора Рингера–Локка, используется в физиологических экспериментах и культивировании тканей.

Он совершенствовал технику, накапливал бесценный опыт. В течение следующих двух лет Удо прооперировал еще 11 пациентов. Четверо умерли и семеро выжили с удовлетворительными результатами.

Как он оперировал? Так же, как и восходил: с безграничным уважением к опасности, с ювелирной точностью движений, с ледяным спокойствием и готовностью нести ответственность за каждый свой шаг. Его руки, знавшие вес ледоруба и веревки, теперь держали иглодержатель, чтобы дарить людям второе рождение.

### Наследие: между скалой и жизнью

Его жизнь оборвалась трагически и внезапно 18 апреля 1953 года в результате автомобильной катастрофы [4]. Он не умер на склоне горы, как гласит распространенная легенда, но ушел из жизни на взлете, успев за немногие отпущенные ему годы совершить невозможное и навсегда вписать свое имя в историю медицины и альпинизма.

Жак Удо остался в истории не просто как участник великого восхождения. Он стал олицетворением идеала: бесстрашного исследователя, чье мужество подкреплялось колоссальной ком-

петентностью; верного друга, готового бороться за жизнь товарища до конца; человека, в котором гармонично сочетались сила и милосердие.

Он смотрел на вершины и видел не врага, которого нужно покорить, а учителя, у которого нужно учиться стойкости. Он смотрел на пациента и видел не болезнь, а жизнь, которую нужно защитить. Своим скальпелем он проложил путь в terra incognita человеческого тела, подарив надежду тысячам людей. И в этом – несравненная красота его биографии, написанной среди скал и в свете операционной лампы.

### Список литературы / References

1. Mondor H. Jacques Oudot. *Presse Med.* 1893. 1953; 61 (58): 1181. PMID: 13100308
2. Herzog M. Annapurna Premier 8000. Paris: B. Arthaud. 1951.
3. Devies L., Herzog M., Ichac M. Regards vers l'Annapurna. Paris: B. Arthaud. 1951.
4. Oudot J. La greffe vasculaire dans les thromboses du carrefour aortique. *Pres. Med.* 1951; 59 (12): 234–236. PMID: 14816331
5. Natali J. Jacques Oudot and his contribution to surgery of the aortic bifurcation. *Ann. Vasc. Surg.* 1992; 6 (2): 185–192. PMID: 1599839 <https://doi.org/10.1007/BF02042745>

### Сведения об авторах:

Владислав Александрович Арустамян, Москва, Россия, ORCID: 0000-0002-1114-6238

Игорь Петрович Михайлов, Москва, Россия, ORCID: 0000-0003-0265-8685.

### Information about the authors:

Vladislav A. Arustamyan, Moscow, Russia, ORCID: 0000-0002-1114-6238

Igor P. Mikhailov, Moscow, Russia, ORCID: 0000-0003-0265-8685

Статья поступила 06.02.2026

После доработки 24.02.2026

Принята к печати 02.03.2026

Received 06.02.2026

Revision received 24.02.2026

Accepted 02.03.2026



## ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ / INFORMATION MATERIALS

**Клиническое консенсусное заявление ESC 2025 года по вопросам психического здоровья и сердечно-сосудистых заболеваний: основные положения**

Ключевые положения по материалам: 2025 ESC Clinical Consensus Statement on mental health and cardiovascular disease: developed under the auspices of the ESC Clinical Practice Guidelines Committee: Developed by the task force on mental health and cardiovascular disease of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Federation of Psychologists' Associations AISBL (EFPA), the European Psychiatric Association (EPA), and the International Society of Behavioral Medicine (ISBM)

Разработано рабочей группой по психическому здоровью и сердечно-сосудистым заболеваниям Европейского общества кардиологии (ESC).

Одобрено Европейской федерацией ассоциаций психологов (AISBL, EFPA), Европейской психиатрической ассоциацией (EPA) и Международным обществом поведенческой медицины (ISBM)

**Héctor Bueno (Chairperson) (Spain), Christi Deaton (Chairperson) (United Kingdom), Marta Farrero (Task Force Co-ordinator) (Spain), Faye Forsyth (Task Force Co-ordinator) (United Kingdom), Frieder Braunschweig (Sweden), Sergio Buccheri (Sweden), Simona Dragan (Romania), Sofie Gevaert (Belgium), Claes Held (Sweden), Donata Kurpas (Poland), Karl-Heinz Ladwig (Germany), Christos D. Lionis (Greece), Angela H.E.M. Maas (Netherlands), Caius Ovidiu Merșa (Romania), Richard Mindham (United Kingdom), Susanne S. Pedersen (Denmark), Martina Rojnic Kuzman (Croatia), Sebastian Szmit (Poland), Rod S. Taylor (United Kingdom), Izabella Uchmanowicz (Poland), Noa Vilchinsky (Israel), and ESC Scientific Document Group**

**Ключевые слова:** психическое здоровье, сердечно-сосудистые заболевания, риск сердечно-сосудистых заболеваний, психические расстройства, скрининг психического здоровья, стресс, депрессия, тревога, посттравматическое стрессовое расстройство, тяжелые психические заболевания, психокardiологическая бригада, поэтапная помощь, психологическая терапия, психотропные препараты, стигма.

**Список сокращений:** СН – сердечная недостаточность, ТПЗ – тяжелые психические заболевания, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ОКС – острый коронарный синдром, ФП – фибрилляция предсердий, ПТСР – посттравматическое стрессовое расстройство, SSRI – ингибиторы обратного захвата серотонина, SNRIs – ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина, РКИ – рандомизированные контролируемые исследования, СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, СИОЗСН – ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина, ТЦА – трициклические антидепрессанты, КПТ – когнитивно-поведенческая терапия, АВУРТ – атриовентрикулярная узловатая реципрокная тахикардия, АВРТ – атриовентрикулярная

реципрокная тахикардия, ЕОК – Европейское общество кардиологии, ЧСС – частота сердечных сокращений, ПНЖТ – пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, ЖЭ – желудочковая экстрасистола, ЖТ – желудочковая тахикардия.

**Преамбула и введение**

Психическое здоровье является важнейшей составляющей общего состояния здоровья человека. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), оно характеризуется состоянием психического благополучия, позволяющего человеку справляться со стрессами, реализовывать свои возможности, успешно учиться и работать, а также вносить

вклад в развитие общества. Несмотря на важность темы, четкого и универсального определения психического здоровья пока не существует. Иногда психическое здоровье и психические расстройства рассматриваются как противоположные континуумы, однако в рамках данного документа предполагается широкое понимание этого термина, включающее разные состояния, — от оптимального, характеризующегося такими аспектами, как устойчивость, позитивное настроение и благополучие, до тяжелых психических заболеваний. Расстройства психического здоровья включают тяжелые психические заболевания (ТПЗ), которые существенно нарушают социальное и повседневное функционирование личности.

Взаимодействие психического здоровья и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) носит двунаправленный характер. Например:

- положительные аспекты психического благополучия связаны с улучшением состояния сердечно-сосудистой системы; в то же время наличие психических расстройств увеличивает риск развития ССЗ;
- острые сердечно-сосудистые события или хронические сердечно-сосудистые заболевания влияют на психическое здоровье, ухудшая уже имеющиеся психические состояния или провоцируя новые состояния;
- сочетание сердечно-сосудистых заболеваний и психических расстройств может кумулироваться, ухудшая как психическое здоровье, так и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний;
- люди с психическими расстройствами часто оказываются в наиболее неблагоприятном положении, испытывая социальные и экономические трудности, а также сталкиваясь со стигмой, стереотипами и предрассудками;
- люди с расстройствами психического здоровья, особенно с тяжелыми психическими расстройствами, более уязвимы и реже получают необходимые диагностические и лечебные услуги в сравнении с людьми без психических расстройств.

ОСНОВНЫЕ ПУНКТЫ РАЗДЕЛА	
(i)	Психическое здоровье и психические расстройства разнонаправленно влияют на сердечно-сосудистое здоровье и ССЗ
(ii)	Коморбидность ССЗ и психических расстройств может привести к взаимовлиянию, которое ухудшит как психическое, так и сердечно-сосудистое здоровье, что приведет к ухудшению исходов заболеваний
(iii)	В обычной клинической практике по лечению ССЗ отсутствуют комплексный, систематический и надлежащий скрининг, оценка, информирование и управление психическим здоровьем
(iv)	Существует ограниченное количество фактических данных о наилучших способах общения, поощрения, поддержания и улучшения психического здоровья и жизнестойкости людей с ССЗ и членов их семей
(v)	Существует ограниченный объем научных данных, которые могли бы служить основой для разработки подходов к скринингу и ведению пациентов с психическими расстройствами среди людей, страдающих ССЗ
КОНСЕНСУСНЫЕ ЗАЯВЛЕНИЯ О ПОДХОДАХ К ЛЕЧЕНИЮ	
(i)	Лечение пациентов с ССЗ достигает наилучших результатов, когда оно ориентировано на индивидуальные потребности человека и нацелено на укрепление здоровья в целом, включая не только сердечно-сосудистую систему, но и психическое здоровье как важную составляющую
(ii)	Мультидисциплинарная команда, включающая специалистов в области психического здоровья, психологов и/или психиатров (психокардиологическая команда), необходима при оказании помощи людям с ССЗ. Это необходимо для предоставления практических рекомендаций, проведения надлежащей оценки психического состояния, оказания поддержки и помощи в ведении пациентов с ССЗ лицам, осуществляющим уход за ними
(iii)	Специалистам в области здравоохранения следует стремиться к внедрению интегрированного психокардиологического командного подхода, адаптированного к местным потребностям
(iv)	Принципы ACTIVE (Acknowledge – Признать, Check – Проверить, Tools – Инструменты, Implement – Внедрить, Venture – Действовать, Evaluate – Оценить) можно использовать в качестве практического подхода для интеграции помощи в сфере психического здоровья в кардиологическую практику

#### 4. Взаимосвязь психического здоровья и сердечно-сосудистого риска

ОСНОВНЫЕ ПУНКТЫ РАЗДЕЛА	
(i)	Показатели положительного психического здоровья, такие как оптимизм, счастье и высокая удовлетворенность жизнью, ассоциированы с более низким риском ССЗ
(ii)	Опасные психосоциальные факторы (например, социальная изоляция, финансовая нагрузка и работа) ассоциированы с повышенным риском развития ССЗ
(iii)	Психические расстройства, такие как депрессия, тревожность и ПТСР, ассоциированы с повышенным риском развития ССЗ
(iv)	Медицинские работники обязаны: <ul style="list-style-type: none"> <li>• быть информированными об этих взаимосвязях</li> <li>• быть внимательными к этим факторам риска в ходе консультаций</li> <li>• при необходимости информировать, консультировать и направлять лиц, находящихся в группе риска</li> <li>• при необходимости выступать за системные изменения</li> </ul>
КОНСЕНСУСНЫЕ ЗАЯВЛЕНИЯ О ПОДХОДАХ К ЛЕЧЕНИЮ	
(i)	Важными компонентами комплексной профилактики ССЗ являются управление психосоциальным стрессом и укрепление психического благополучия
(ii)	В рамках оценки сердечно-сосудистого риска рекомендуется проводить скрининг на депрессию, тревожность и ПТСР

#### 5. Психическое здоровье и психические расстройства у людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями

##### 5.2. Влияние сердечно-сосудистых заболеваний на психическое здоровье

Сердечно-сосудистые заболевания могут значительно влиять на психическое здоровье. Острые события, такие как острый коронарный синдром или аритмия, сопровождающиеся угрозой жизни и ощущением беспомощности, вызывают интенсивные негативные эмоции — страх, гнев, грусть и тревогу. Даже при отсутствии признаков диагностированных психических расстройств у пациентов с ССЗ могут возникать экзистенциальные проблемы, такие как страх рецидива, смерти и стресс, связанный с заботой о близких.

Сложности лечения и необходимости кардинальных изменений образа жизни ухудшают качество жизни и требуют значительных усилий для начала и поддержания терапии. Распространенность психических нарушений у больных ССЗ варьирует в зависимости от типа заболевания, индивидуальных характеристик и условий жизни, что влияет на способность контролировать заболевание, соблюдать рекомендации, соблюдать режим и вести здоровый образ жизни. Таким образом, состояние психического здоровья существенно влияет на прогноз и эффективность лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

**5.2.1. Симптомы депрессии и депрессия.** Важно отличать симптомы депрессии от депрессии, поскольку термин «депрессия» имеет различные

значения: от временного чувства подавленности до тяжелых клинических состояний, которые приводят к инвалидности, рецидивируют и являются тяжелыми. Более того, у некоторых людей наблюдается стойкий стресс с определенными депрессивными чертами. Люди, страдающие сердечно-сосудистыми заболеваниями, могут испытывать любой из этих отдельных кластеров симптомов, однако наиболее распространенным типом депрессии, наблюдаемым после ОКС, является «расстройство адаптации с подавленным настроением». Люди, соответствующие критериям большого депрессивного расстройства, подвержены повышенному риску последующих событий и часто испытывают значительное снижение качества жизни. Следовательно, таким людям требуются целенаправленные усилия для выявления, точной диагностики и специализированного лечения депрессии.

**5.2.1.2. Влияние симптомов депрессии и депрессии на прогноз сердечно-сосудистых заболеваний.** Депрессия является признанным фактором риска неблагоприятного прогноза у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Несмотря на одно раннее исследование, не обнаружившее существенного влияния депрессии на сердечно-сосудистую и общую смертность после инфаркта миокарда, последующие метаанализы указывают на обратное. Так, постинфарктная депрессия независимо предсказывает увеличение общей смертности на 22 % и риск повторных сердечно-сосудистых событий на 13 %.

Таблица 1

## Распространенность депрессии/депрессивных симптомов у людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Наименование заболевания	Данные о распространенности
ОКС/перенесенный ИМ	Депрессивные симптомы наблюдались у 31 % лиц, перенесших инфаркт миокарда. Распространенность депрессии на момент госпитализации составила 40 % у женщин младше 60 лет по сравнению с 22 % у мужчин той же возрастной группы. Среди лиц старше 60 лет распространенность составила 21 % у женщин и 15 % у мужчин
ХСН	Клинически значимая депрессия наблюдалась у 21,5 % людей с СН, причем этот показатель варьировался от 33,6 % по данным анкетирования до 19,3 % по данным интервью, и от 11 % в классе I по NYHA до 42 % в классе IV по NYHA. Депрессия чаще встречалась у женщин с хронической СН (32,7 % против 26,1 %), с показателями 11–67 % у женщин и 7–63 % у мужчин, и увеличивалась с более высоким функциональным классом NYHA
Прогрессирующая СН/ посттрансплантационная	Депрессия поражает 25–35 % людей после трансплантации сердца. Депрессия наблюдалась у 35 % людей до трансплантации и у 26,3 % после трансплантации. Депрессия встречается у 15–39 % людей с желудочковыми вспомогательными устройствами, часто превышая клинические пороговые значения, особенно у пожилых людей. Люди, перенесшие трансплантацию сердца, реже страдали депрессией, чем те, у кого были механические вспомогательные устройства
Фибрилляция предсердий	У 38 % людей с ФП наблюдались признаки значительной депрессии по шкале депрессии Бека
Имплантированный кардиовертер-дефибриллятор	Метаанализ случайных эффектов показал клинически значимую депрессию у 15,4 % (95 % ДИ 11,9–18,9 %) пациентов с ИКД во все временные точки после установки. Частота впервые возникшей депрессии в течение двух лет после имплантации ИКД в национальном реестре ИКД составила 11,3 %. Депрессивные симптомы наблюдались у 20 % пациентов с ИКД (12 % – легкие, 6 % – умеренные, 2 % – тяжелые). Умеренная и тяжелая депрессия чаще встречалась при вторичных профилактических показаниях и у пациентов, перенесших ≥5 разрядов ИКД
Врожденный порок сердца у взрослого	У людей с ВПС наблюдаются более высокие показатели депрессии, чем в общей популяции, со средней распространенностью 24 % против 15 %. У людей с ВПС был низкий и сопоставимый риск самоубийства с контрольной группой
Артериальная гипертензия	У 2161 человека с легочной гипертензией общая распространенность депрессии составила 28 % (95 % ДИ 20,5–36,8). В более мелких исследованиях сообщается о распространенности депрессии у людей с легочной гипертензией от 9 до 70 % в зависимости от тяжести заболевания

Депрессия связана с повышенным риском нефатальных сердечно-сосудистых событий и общей смертностью после острых коронарных синдромов (ОКС). Даже спустя десять лет после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), примерно 50 % из которых были плановыми, наличие депрессии ассоциировано с увеличением риска общей смертности. У пациентов с

хронической сердечной недостаточностью (СН) депрессивные симптомы и диагностированные депрессивные расстройства продемонстрировали связь с частыми госпитализациями, рецидивами сердечно-сосудистых событий и смертностью в рамках долгосрочного наблюдения.

В рамках кардиореабилитации, основанной на физической нагрузке, наличие депрессии в начале

## Распространенность тревоги/симптомов тревоги у людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Наименование заболевания	Данные о распространенности
ОКС/перенесенный ИМ	В международной когорте пациентов с аортокоронарным шунтированием (АКШ), чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ), перенесших инфаркт миокарда (ИМ) и острый коронарный синдром (ОКС) спустя $\geq 6$ месяцев после госпитализации, распространенность тревожности варьировалась от 12 до 42 % у мужчин и от 22 до 64 % у женщин, при этом умеренная или выраженная тревожность наблюдалась у 11 % мужчин и 23 % женщин. Через 3 месяца после инфаркта миокарда 10 % пациентов сообщили о высокой тревожности, которая снизилась до референтных показателей популяции в течение 3–18 месяцев
ХСН	До 72 % людей с СН испытывают тревогу: по совокупным оценкам, 56 % испытывают симптомы, 29 % — клинически значимую тревогу и 13,1 % — тревожные расстройства. Распространенность была выше в исследованиях с участием большего количества женщин. Люди с СН подвержены более высокому риску тревожности: 23 % испытывают симптомы, а 32 % — как тревогу, так и депрессию
Прогрессирующая СН/ посттрансплантационная	Общая распространенность тревожности среди людей, перенесших гормональную терапию, составила 11 % (95 % ДИ 3,8–28,5)
Фибрилляция предсердий	У людей с ФП в исходном состоянии наблюдалась 28%-я распространенность тревожности, сопоставимая с контрольной группой, при этом у 37 % людей симптомы сохранялись через 6 месяцев. Среди людей, перенесших кардиоверсию или абляцию, 30 % сообщили о клинически значимой тревожности
Импантированный кардиовертер-дефибриллятор	Среди выживших после ИКД тревожность была зарегистрирована у 36 % женщин против 20 % мужчин, с более высокими показателями у молодых женщин (<55 лет), чем у женщин старшего возраста (43 % против 28 %). Через 18 месяцев после ОНКА у 32 % пациентов наблюдались симптомы тревоги
Врожденный порок сердца у взрослого	Обзор показал, что симптомы тревоги часто встречаются как сразу после сердечно-сосудистых событий или хирургического вмешательства, так и во время последующего наблюдения. Распространенность тревоги была выше у людей с врожденным пороком сердца (ВПС) (13 %) по сравнению с исторической когортой людей с неходжкинской лимфомой и немецкими референтными значениями (6 %)
Артериальная гипертензия	В 24 исследованиях, в которых принял участие 2161 человек с ЛГ, сообщалось об общей распространенности тревожности в 37 % (95 % ДИ 28,7–46,4). В менее масштабных исследованиях сообщалось о распространенности тревожности у людей с ЛАГ, варьирующейся от 9 до 58 % в зависимости от тяжести заболевания

программы значимо связано с худшими показателями толерантности к физической нагрузке и снижением качества жизни. Также депрессия и предшествующие попытки суицида, выявленные до или после трансплантации сердца, могут негативно влиять на долгосрочные исходы, такие как отторжение трансплантата, развитие васкулопатий и смертность, вероятно, через механизм низкой приверженности терапевтическому режиму.

Кроме того, депрессия связана с повышенной частотой побочных эффектов у пациентов, использующих вспомогательные насосные желудочковые устройства, и является одним из факторов неблагоприятных исходов у больных с фибрилляцией предсердий (ФП). Эти данные подчеркивают важность оценки и коррекции депрессивных симптомов для оптимизации клинических результатов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

**5.2.2.1. Распространенность тревожности у людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями.** Систематические обзоры и метаанализы показали, что распространенность тревожности среди людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями составляет от 28,9 до 32,9 %. Более высокие показатели обнаружены при использовании анкет (от 34,8 до 9 %) по сравнению с клиническими диагностическими интервью (17 %). Самые высокие показатели тревожного расстройства на основе диагностических интервью были зарегистрированы у людей с недифференцированной

болью в груди или учащенным сердцебиением (19 %). Тревога, как правило, была более распространена среди женщин по сравнению с мужчинами (43 % против 29,5 %). Как и в случае с депрессией, распространенность тревожности варьируется в зависимости от состояния сердечно-сосудистой системы, метода диагностики и демографических характеристик населения.

**5.2.3.2 Влияние посттравматического стрессового расстройства на прогноз сердечно-сосудистых заболеваний.** Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), вызванное сердечно-сосудистыми заболеваниями, связано с многочисленными неблагоприятными физическими и эмоциональными последствиями, включая усиление общей психопатологии и повышение риска смертности. Однако, учитывая преимущественно поперечный или ретроспективный характер существующих исследований, разграничение эффектов ИКД-ПТСР от эффектов провоцирующего фактора остается сложной задачей. Тем не менее связь между ИКД-ПТСР и повышенным уровнем смертности и сердечно-сосудистых событий подчеркивает необходимость дальнейших исследований.

## 6. Выявление, профилактика и лечение проблем с психическим здоровьем у людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Подходы к скринингу нарушений ментального здоровья представлены на рис. 1.

ОСНОВНЫЕ ПУНКТЫ РАЗДЕЛА	
(i)	Существует разнонаправленная связь между ССЗ и такими психическими расстройствами, как депрессия, тревожность и ПТСР, которые увеличивают риск развития друг друга
(ii)	У людей с ССЗ психические расстройства, такие как депрессия, могут негативно влиять на самоконтроль, включая соблюдение режима приема лекарств и изменение образа жизни, а также могут привести к худшим исходам заболевания
(iii)	Влияние тревожности и ПТСР на соблюдение режима лечения и исходы ССЗ не так однозначно и может меняться со временем
(iv)	Родственники, ухаживающие за членами семьи с ССЗ, помогают им внедрять долгосрочные изменения в образ жизни и следовать медицинским назначениям. Забота об их благополучии приносит пользу как самим ухаживающим, так и тем, за кем они ухаживают
КОНСЕНСУСНЫЕ ЗАЯВЛЕНИЯ О ПОДХОДАХ К ЛЕЧЕНИЮ	
(i)	Целесообразно оценить уровень депрессии, тревожности и ПТСР у людей с диагностированными ССЗ, поскольку они широко распространены и влияют на результаты лечения. При выявлении проблем важно своевременно направлять пациентов к профильным специалистам
(ii)	Длительный стресс и чувство одиночества ассоциируются с неблагоприятными исходами у пациентов с ССЗ. Если такие состояния выявляются при клиническом обследовании, необходимо оперативно направить человека к специалисту
(iii)	При комплексном подходе к психическому и сердечно-сосудистому здоровью целесообразно учитывать оценку благополучия и оказывать поддержку неофициальным лицам, осуществляющим уход

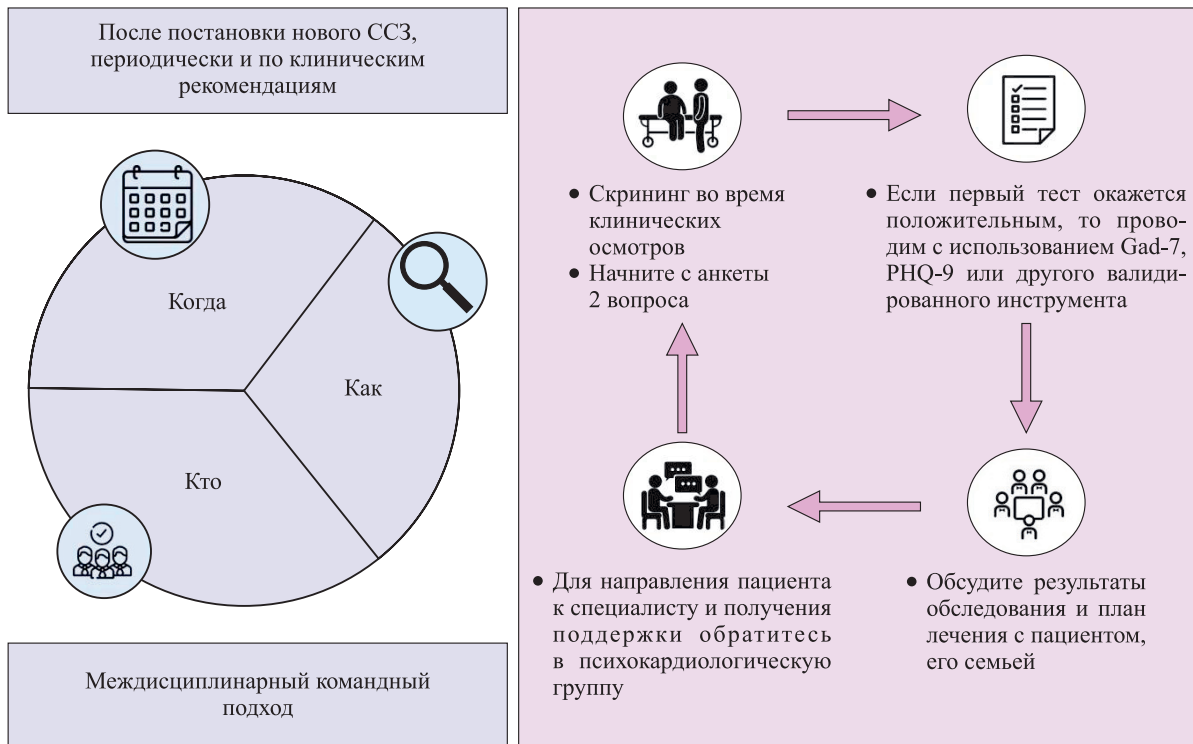


Рис. 1. Подходы к скринингу нарушений ментального здоровья

Скрининг нужно осуществлять при выявлении каждого нового ССЗ, при каждом новом событии (в том числе, вмешательстве), периодически в рамках follow-up (например, ежегодно), а также при очевидной клинической необходимости. Начинать скрининг с двухвопросного теста, далее при положительных ответах хотя бы на 1 вопрос использовать более расширенные валидированные опросники (например, Patient Health Questionnaire (PHQ)-2, Generalized Anxiety Disorder (GAD)-2)).

Двухвопросный тест Whooley:

1) Часто ли в течение последнего месяца вас беспокоило чувство подавленности, депрессии или безнадежности?

2) Часто ли в течение последнего месяца вас беспокоило отсутствие интереса или удовольствия от того, что вы делаете?

**6.2.2. Предлагаемый подход к обследованию людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями на предмет психологического стресса, депрессии и тревожности.** Существует два способа оценки состояния людей: 1) посредством клинического диагностического интервью или 2) скрининга с помощью анкеты, которая может определить уровень симптомов, но не поставить диагноз.

В клинической практике диагностическое интервью может быть длительным, требует специальных знаний и, следовательно, вряд ли может быть проведено в качестве рутинной практики в большинстве клинических учреждений. Однако, учитывая, что высокие баллы по скрининговому опроснику, а также диагноз депрессии или тревожного расстройства повышают риск заболеваемости, смертности и низкого качества жизни, опросники являются разумной отправной точкой.

### 6.3. Лечение психических расстройств у людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями

В документе говорится о необходимости ведения пациентов с нарушениями ментального здоровья силами мультидисциплинарной команды. Подходы к ведению пациентов обозначены на рис. 2.

Из общих профилактических мероприятий для всех пациентов с ССЗ необходимо т.н. психообучение (подробное разъяснение сути болезни, симптомов, подходов к лечению, программы реабилитации и проч.), рекомендации по социализации пациента, снижает риск развития тревоги и депрессии физическая активность, перспективными выглядят техники контроля

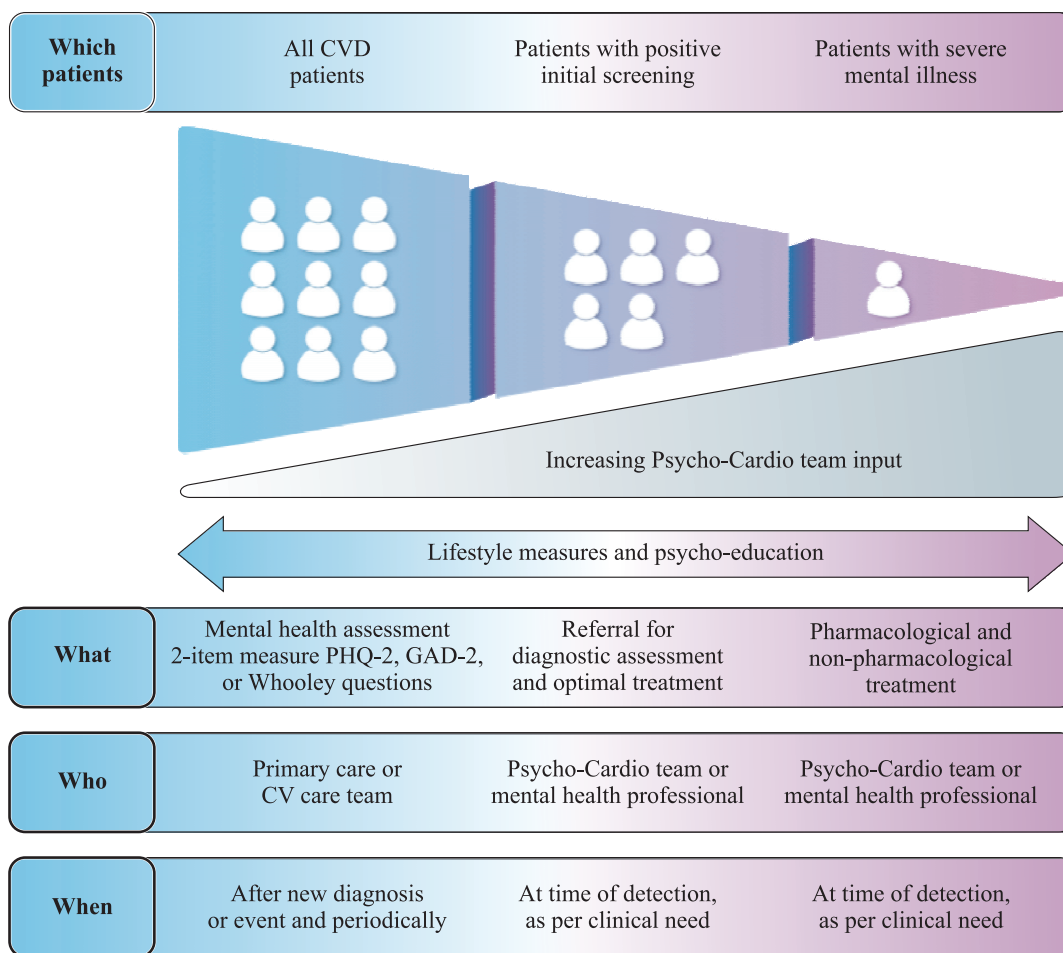


Рис. 2. Подходы к ведению пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и психическими расстройствами

стресса (медитация и проч.), рекомендации по гигиене сна.

### 6.5. Медицинские вмешательства

Медицинские вмешательства, включая фармакотерапию, могут потребоваться для людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), у которых диагностированы психические расстройства, а также для лиц с тяжелыми симптомами депрессии, тревожности или посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР). Тщательная оценка рисков и пользы и открытый диалог помогут в принятии решений.

Назначение медикаментозной терапии требует консультации психиатра, алгоритм назначения представлен на рис. 3.

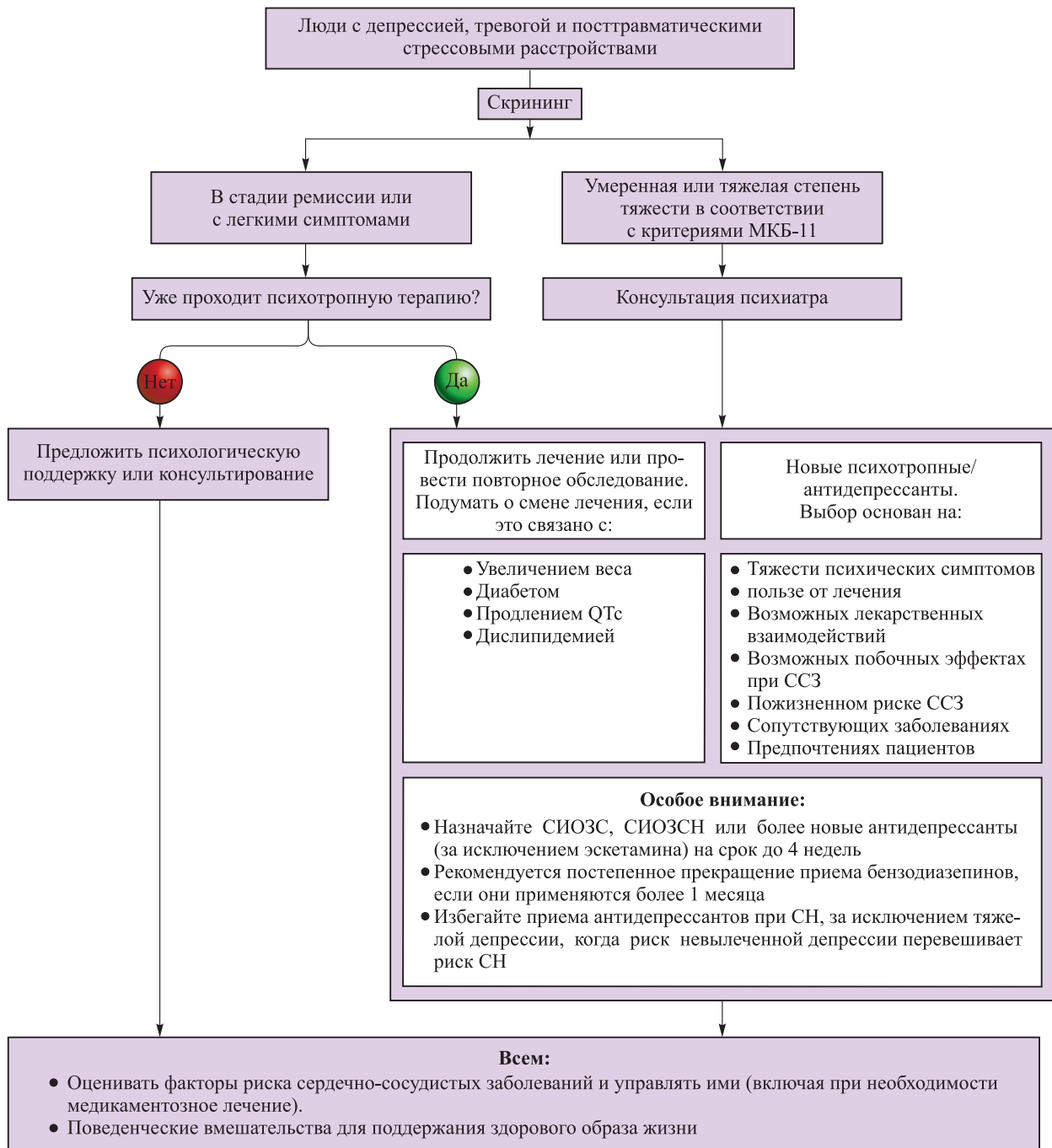
SSRI – ингибиторы обратного захвата серотонина, SNRIs – ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина.

Назначение антидепрессантов должно осуществляться с выбором препарата исходя из

противопоказаний, межлекарственных взаимодействий; необходимо контролировать побочные эффекты.

### 6.5.1. Эффективность и безопасность фармакологического лечения психических расстройств у людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Исследования эффективности фармакологического лечения психических расстройств у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями показывают противоречивые результаты. Систематический обзор и метаанализ 10 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) антидепрессантов после острого коронарного синдрома (ОКС) не выявил общего улучшения по показателям смертности от всех причин и повторных инфарктов миокарда, тогда как риск повторной госпитализации был значительно снижен. Однако у людей с сопутствующим диагнозом депрессии применение антидепрессантов снижало вероятность повторного инфаркта. В другом



**Рис. 3.** Алгоритм назначения медикаментозной терапии пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, у которых диагностированы психические расстройства

обзоре, изучающем психологическое лечение и антидепрессанты у взрослых с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сопутствующей депрессией, пришли к выводу, что фармакологические вмешательства могут значительно уменьшить симптомы депрессии к концу лечения, но их влияние на смертность и кардиоваскулярные исходы остается неопределенным.

Исследования безопасности антидепрессантов при сердечной недостаточности (СН) дают противоречивые данные. Один метаанализ показал, что применение антидепрессантов у людей с СН связано с повышенным риском смерти от всех причин, вне зависимости от наличия клинической депрессии и типа применяемых антидепрессантов. В противоположность этому,

более свежий метаанализ, включающий пациентов с депрессией и СН в условиях стационара и амбулатории, показал, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) выглядят безопасным вариантом лечения. Тем не менее этот анализ ограничен разнообразием дизайнов исследований и смешанными результатами для разных антидепрессантов, существует ясная необходимость в проведении более крупных и надежных РКИ.

**6.5.2. Использование специфических препаратов у людей с депрессией, тревожностью или ПТСР и сердечно-сосудистыми заболеваниями.** При лечении депрессии, тревоги и ПТСР антидепрессанты являются фармакологическим лечением первой линии, а дополнительные препараты, такие как анксиолитики, седативные и снотворные средства, могут использоваться кратковременно. В зависимости от тяжести симптомов могут применяться также стабилизаторы настроения и антипсихотики. Краткое описание наиболее часто используемых лекарств для лечения психических заболеваний представлено в дополнительном онлайн-материале, таблице S9. На рисунке 10 приведен алгоритм фармакологического лечения депрессии, тревоги и ПТСР при ССЗ.

**6.5.3. Применение антидепрессантов.** Использование антидепрессантов у пациентов с ССЗ требует тщательного подбора препаратов, корректировки дозы и внимательного наблюдения из-за возможных побочных эффектов и клинически значимых лекарственных взаимодействий. В целом новые антидепрессанты считаются безопасными и связаны с минимальными серьезными долгосрочными побочными эффектами у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Тем не менее побочные эффекты ССЗ могут проявляться обычно через норадренергическую активацию, вызванную использованием ингибиторов обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН), ингибиторов обратного захвата норэпинефрина, норадренергических и специфических серотонинергических антидепрессантов, которые могут вызвать ортостатическую гипотензию или гипертензию.

Набор веса (например, при приеме миртазапина) может усугубить сердечно-сосудистый риск.

Удлинение интервала QT может увеличить риск полиморфных желудочковых аритмий, что связывают с некоторыми трициклическими антидепрессантами (ТЦА), СИОЗС и други-

ми антидепрессантами, а также бупропионом, хотя данные по этому поводу противоречивы. Крупное популяционное исследование не выявило повышения риска аритмий при использовании циталопрама. Сетевой метаанализ показал низкий риск желудочковой аритмии и внезапной сердечной смерти у людей, использующих антидепрессанты, такие как СИОЗСН, СИОЗС и особенно ТЦА. Некоторые антидепрессанты (миртазапин, венлафаксин, тразодон) не удлиняли интервал QT у здоровых добровольцев.

Снижение вариабельности сердечного ритма связывают с применением ТЦА.

Временное повышение артериального давления сразу после введения эскетамина, назначаемого при резистентной депрессии, описано, но не связано с развитием долгосрочной гипертензии.

Важны фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия между антидепрессантами и сердечно-сосудистыми препаратами, которые могут влиять на эффективность и безопасность терапии. В связи с этим в особых клинических ситуациях рекомендуется терапевтический мониторинг препаратов.

Многие антидепрессанты и сердечно-сосудистые препараты метаболизируются ферментами цитохрома P450 (CYP), что ведет к потенциальным взаимодействиям, зависящим от дозы и усугубляемым курением. Курение — мощный индуктор ферментов CYP1A2, максимальный эффект при 10 и более сигаретах в день; активность ферментов снижается в течение трех дней после отказа от курения.

Риски взаимодействий включают бета-блокаторы и препараты группы блокаторов кальциевых каналов. Например, СИОЗС подавляют активность некоторых изоферментов CYP, уменьшая метаболизм других препаратов, что может привести, например, к повышению плазменной концентрации метопролола с риском брадикардии или гипотензии. Амиодарон ингибирует CYP2C9, CYP2D6 и CYP3A4, приводя к возможным взаимодействиям с СИОЗС и ТЦА, что требует внимательного мониторинга побочных эффектов.

Следует отметить, что СИОЗС и СИОЗСН могут увеличить риск кровотечений. Однако мало доказательств, что СИОЗС повышают риск клинически значимых кровотечений или смертности. Взаимодействия СИОЗС с системой ферментов CYP могут усиливать эффект варфарина и, следовательно, риск опасных кровотечений, что требует тщательного мониторинга и управления

факторами риска у пациентов, принимающих одновременно СИОЗС и антагонисты витамина К, такие как варфарин.

Хотя прямые пероральные антикоагулянты имеют меньший потенциал взаимодействий с СИОЗС, необходимо соблюдать осторожность при их одновременном применении, так как наблюдается похожий повышенный риск серьезных кровотечений, как и при приеме с антагонистами витамина К. Возможные взаимодействия между антидепрессантами и лекарствами для психотических заболеваний суммированы в таблице S9.

**6.5.4. Применение анксиолитиков, седативных и снотворных средств.** Анксиолитики, седативные препараты и снотворные могут использоваться для управления симптомами тревоги и бессонницы, которые часто встречаются у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Однако потенциальные преимущества необходимо сопоставлять с рисками, особенно при длительном или высокодозовом применении. Если они назначены, клиническая оценка должна включать оценку возможности перехода на более безопасные альтернативы, такие как СИОЗС для тревоги или когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) для бессонницы.

Эти препараты широко используются и часто избыточно назначаются во всем мире, особенно среди пожилых и лиц с психическими расстройствами. Назначение бензодиазепинов, особенно при длительном или ежедневном применении, связано с повышением риска смертности от всех причин.

**6.5.5. Фармакологическое лечение психических расстройств при специфических сердечно-сосудистых заболеваниях.** **6.5.5.1. Ишемическая болезнь сердца (ИБС).** Фармакологическое лечение ИБС у людей с психическими расстройствами направлено на снижение симптомов психических заболеваний, улучшение сердечно-сосудистых исходов и снижение модифицируемых факторов риска.

В целом рекомендуется избегать рутинного применения бензодиазепинов для управления острым инфарктом миокарда и быть осторожным с назначением новых препаратов из-за риска взаимодействий и побочных эффектов. У курящих пациентов могут применяться бупропион или варениклин, так как они эффективны и безопасны для кратковременного прекращения курения.

При лечении депрессии у пациентов, принимающих мirtазапин, можно рассмотреть

возможность перехода на антидепрессанты с меньшей склонностью к набору веса после консультации с психиатром.

**6.5.5.2. Желудочковые аритмии.** У пациентов с желудочковыми аритмиями необходимо оценить связь между аритмиями и применяемыми антидепрессантами. При клиническом подозрении предпочтительно перейти на препараты с меньшей вероятностью развития желудочковых аритмий.

Некоторые антидепрессанты способны изменять желудочковую реполяризацию:

- циталопрам/эскиталопрам могут увеличить риск удлинения интервала QT при дозах более 20 мг по сравнению с плацебо;
- трициклические антидепрессанты связаны с повышенным риском удлинения QT по сравнению с новыми антидепрессантами.

**6.5.5.3. Сердечная недостаточность (СН).** Эффективность антидепрессантов и/или антипсихотиков у пациентов с СН не установлена надежно. Поэтому тщательная оценка риска и пользы должна проводиться мультидисциплинарной психокardiологической командой до начала терапии.

Хотя психические расстройства увеличивают риск неблагоприятных исходов и смертности при СН, неразборчивое применение антидепрессантов может повысить риск побочных сердечно-сосудистых эффектов и лекарственных взаимодействий, особенно у пожилых и ослабленных пациентов.

Кроме того, применение антидепрессантов связано с повышенным риском смертности от всех причин и сердечно-сосудистой смертности независимо от наличия клинической депрессии.

**При необходимости применения антидепрессантов следует учитывать:**

- СИОЗС считаются более безопасным классом антидепрессантов при СН, поскольку они ассоциированы с меньшим количеством нежелательных сердечно-сосудистых эффектов (меньше вероятность ортостатической гипотензии или тахикардии, мало влияния на внутрижелудочковую проводимость).
- Однако СИОЗС могут вызывать удлинение интервала QT, особенно циталопрам и эскиталопрам (также сертралин и флуоксетин), могут повышать риск кровотечений у пожилых пациентов, получающих антитромбоцитарные или антикоагулянтные препараты, за счет ингибирования агрегации/активации тромбоцитов и усиливать секрецию желудочного сока.

- Из-за минимального ингибирования ферментов СYP сертралин, циталопрам и эскиталопрам имеют меньший риск лекарственных взаимодействий по сравнению с флувоксамином, флуоксетином и пароксетином.
- Ингибиторы моноаминоксидазы и ТЦА следует избегать для лечения депрессии при СН, так как они могут вызывать ортостатическую гипотензию, ухудшать СН и провоцировать желудочковые аритмии.
- Венлафаксин и дулоксетин следует применять с осторожностью из-за ограниченных и противоречивых данных.

Применение антидепрессантов при СН должно ограничиваться пациентами с тяжелой депрессией, когда риск нелечения депрессии превышает риск приема антидепрессантов.

Применение специфических препаратов для лечения СН также может быть связано с разви-

тием депрессии/тревоги: диуретики и нитратные эфиры связаны с повышенным риском депрессии у пациентов с СН, в то время как бета-блокаторы (особенно гидрофильные, так как они слабо проникают через гематоэнцефалический барьер), статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, аспирин, антагонисты альдостерона и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 не повышают риск депрессии.

*6.5.5.4. Процедуры (аортокоронарное шунтирование, чрескожное коронарное вмешательство).* В целом использование бензодиазепинов не рекомендуется при проведении чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или аортокоронарного шунтирования, хотя это основано на низкокачественных данных. Специфические рекомендации по применению психотропных препаратов в этих случаях отсутствуют.

ОСНОВНЫЕ ПУНКТЫ РАЗДЕЛА	
(i)	Оптимально оценку состояния психического здоровья следует проводить регулярно в рамках клинической практики по борьбе с ССЗ, если для этого есть необходимые ресурсы и условия
(ii)	При стандартном уходе за пациентами с ССЗ депрессию и тревожность нередко упускают из виду или воспринимают как «естественную» реакцию на тяжесть индивидуального клинического состояния и прогноз болезни
(iii)	Клинический анамнез помогает обнаружить симптомы психических расстройств. При наличии клинических подозрений, стоит провести официальное скрининговое обследование с применением проверенных инструментов
(iv)	Психокардиологические команды нужны для разработки подходов к: <ul style="list-style-type: none"> <li>• проведению скрининга;</li> <li>• направлению пациентов;</li> <li>• лечению людей с ССЗ и предполагаемыми или установленными психическими расстройствами</li> </ul>
(v)	Пациентам с ССЗ, у которых выявлены психические расстройства, может быть необходима медицинская помощь, в том числе медикаментозное лечение, особенно при выраженных симптомах депрессии, тревожности или ПТСР
(vi)	У некоторых пациентов с ССЗ эффективным может оказаться сочетание психологической помощи и медикаментозного лечения
КОНСЕНСУСНЫЕ ЗАЯВЛЕНИЯ О ПОДХОДАХ К ЛЕЧЕНИЮ	
(i)	После постановки нового диагноза или перенесенного сердечно-сосудистого события рекомендуется проводить скрининг состояния психического здоровья с помощью проверенных диагностических инструментов – минимум однократно в ходе последующего наблюдения и дополнительно при наличии клинических оснований по решению врача
(ii)	В повседневную практику можно включить первичный экспресс-скрининг с применением простых диагностических инструментов, таких как опросники Whooley, PHQ-2 или GAD-2
(iii)	Учитывая высокую распространенность психических расстройств у людей с ССЗ и их влияние на исходы лечения, рекомендуется низкий порог скрининга психического здоровья для этой группы пациентов
(iv)	При выявлении отклонений на этапе первичного скрининга рекомендуется использовать более подробную скрининговую методику для уточнения степени тяжести расстройства – низкой, умеренной или высокой

(v)	Команды психокardiологов должны определить, кто несет ответственность за оценку состояния психического здоровья, а также как и когда она будет проводиться, адаптируя процесс к конкретным условиям и имеющимся ресурсам
(vi)	При выборе скринингового инструмента каждая команда психокardiологов должна учитывать его валидность, надежность и соответствие целевой группе пациентов; при этом для оценки психического здоровья приоритет отдается стандартизированным скрининговым методикам
(vii)	Лица, набравшие высокие баллы по результатам скринингового опросника, нуждаются в направлении на диагностическое обследование и соответствующее лечение к специалисту в области психического здоровья
(viii)	Поэтапный подход к лечению психических расстройств у лиц с ССЗ является рациональным решением, базирующемся на следующих критериях: предпочтения пациента, тяжесть симптомов и состояния, доступность ресурсов
(ix)	Может оказаться полезной разработка и оценка специализированных программ вмешательства, направленных на снижение уровня стресса у людей, страдающих ССЗ, и у лиц, осуществляющих уход за ними
(x)	Меры по коррекции образа жизни и психообразование полезны для всех пациентов с ССЗ, тогда как психологические методы терапии могут оказаться эффективными для лиц, испытывающих депрессию и/или тревожность
(xi)	Кардиореабилитация предоставляет возможность скрининга пациентов на наличие депрессии и тревоги, способствует улучшению психического здоровья после сердечно-сосудистых событий, а также позволяет выявлять и контролировать психические расстройства
(xii)	При лечении депрессии и тревожного расстройства следует избегать назначения бензодиазепинов в качестве препаратов первой линии
(xiii)	Наблюдается избыточное применение и чрезмерно широкое назначение анксиолитиков, седативных и снотворных средств среди населения, в особенности у пожилых пациентов и лиц с нарушениями психического здоровья; в связи с этим необходимо строго контролировать показания к их назначению
(xiv)	Людам с тревожными расстройствами средней и тяжелой степени и депрессией рекомендуется принимать антидепрессанты под руководством квалифицированных специалистов в области психического здоровья
(xv)	Назначение антидепрессантов пациентам с сердечной недостаточностью допускается исключительно при наличии тяжелых проявлений депрессии, если потенциальный вред от отсутствия терапии превышает возможные риски, связанные с приемом препаратов
(xvi)	У пациентов с желудочковыми аритмиями антидепрессанты, потенциально способные удлинять интервал QTc (трициклические антидепрессанты, циталопрам/эсциталопрам в дозировке свыше 20 мг), следует заменить на более безопасные препараты нового поколения
(xvii)	В связи с высокой вероятностью взаимодействий между антидепрессантами и препаратами для лечения ССЗ, которые могут снижать их эффективность и повышать риск нежелательных реакций, целесообразно проводить терапевтический лекарственный мониторинг. Это позволит оптимизировать схему фармакотерапии и снизить вероятность клинически значимых лекарственных взаимодействий и побочных эффектов

## 7. Тяжелые психические заболевания и сердечно-сосудистые заболевания

### 7.1. Риск сердечно-сосудистых заболеваний у людей с тяжелыми психическими заболеваниями

Тяжелые психические заболевания (ТПЗ) характеризуются значительными нарушениями психосоциального функционирования и обычно включают такие расстройства, как шизофрения, биполярное расстройство и тяжелое рецидивирующее большое депрессивное расстройство (рис. 4). Среди них сердечно-сосудистые за-

болевания занимают важное место в структуре причин смертности, а наличие ТПЗ способствует увеличению заболеваемости и распространенности сердечно-сосудистых патологий. Пациенты с шизофренией имеют в два–три раза более высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, особенно среди молодого населения. Некоторые данные позволяют предположить, что молодые люди с ТПЗ могут находиться в особой группе риска по развитию сердечно-сосудистых событий, что требует особого внимания и разработки целенаправленных мер профилактики и лечения.

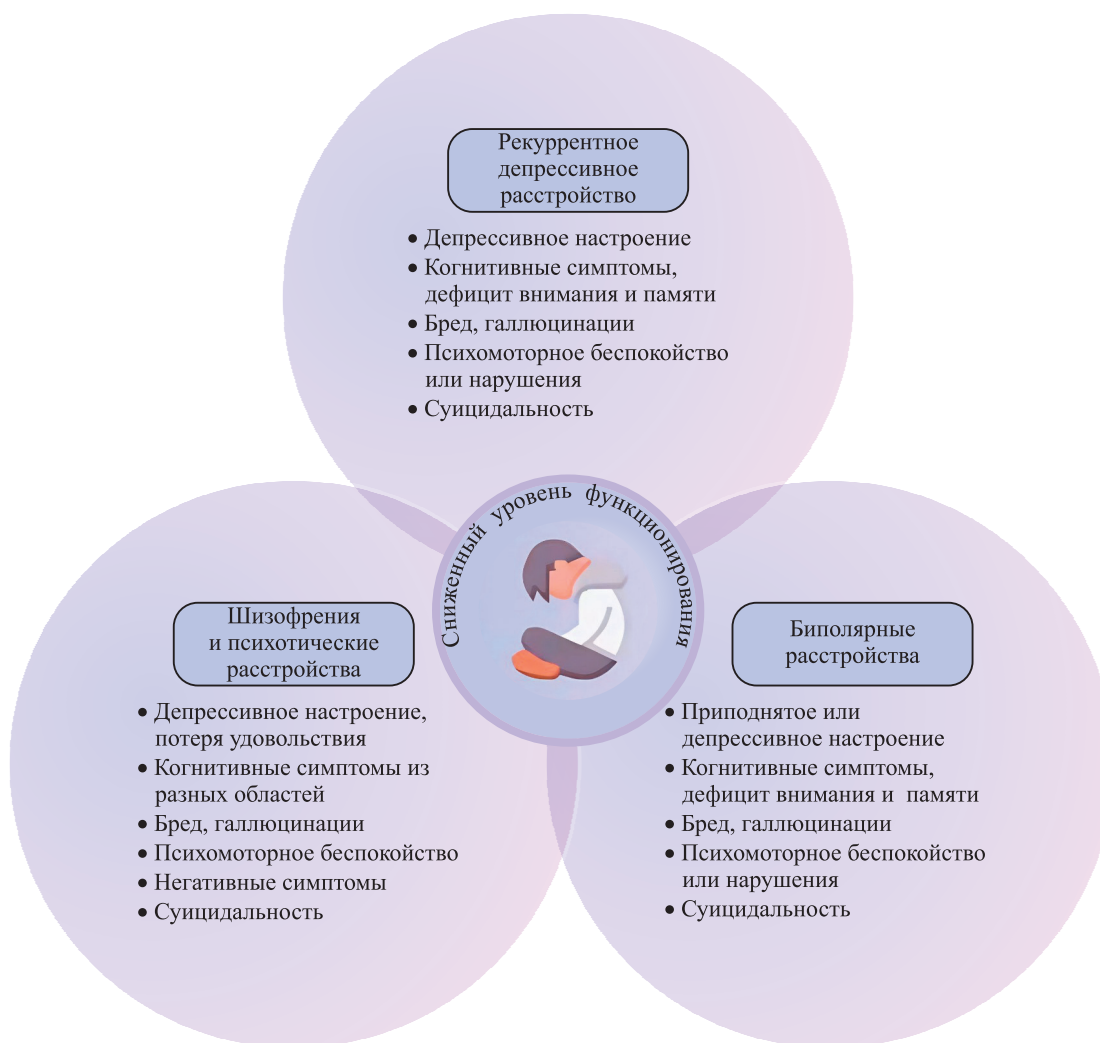


Рис. 4. Тяжелые психические заболевания и нарушения психосоциального функционирования

### 7.2. Прогноз при тяжелых психических и сердечно-сосудистых заболеваниях

Сочетание ССЗ и сердечных заболеваний повышает риск смертности от всех причин и ухудшает сердечно-сосудистый прогноз. Наблюдательные исследования показывают, что среди людей с ССЗ риск ишемической болезни сердца и сердечно-сосудистой смертности в 2,5 раза выше у людей с шизофренией и биполярным расстройством по сравнению с контрольной группой, причем более выраженный эффект наблюдается у молодых людей. Согласно данным датского национального регистра, хотя тенденции в показателях смертности от инфаркта миокарда снижались в течение 1 и 5 лет наблюдения, у людей с шизофренией не наблюдалось такого же снижения смертности после инфаркта миокарда в долгосрочной

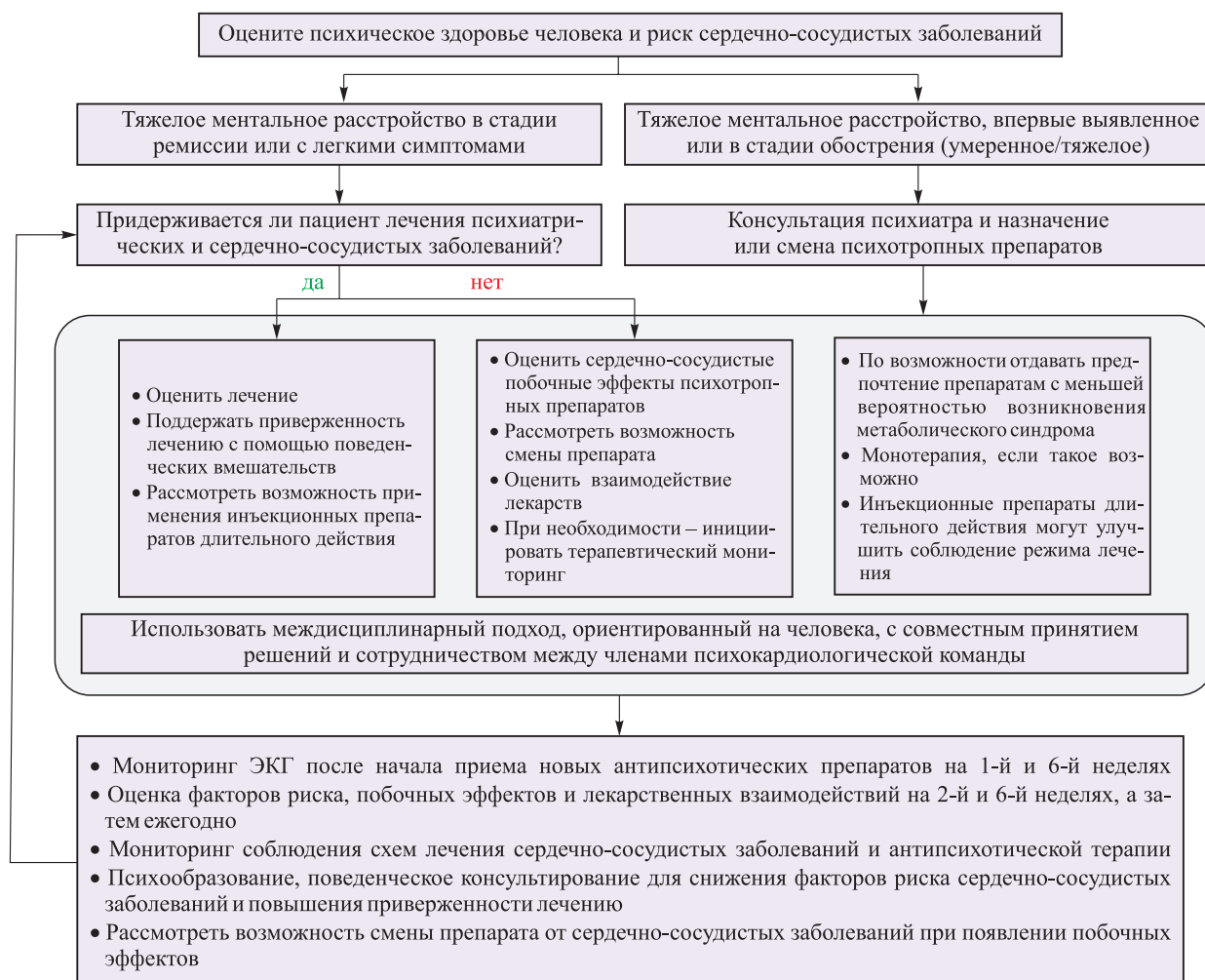
перспективе. У людей с ССЗ клиническая сердечная недостаточность проявляется на 7 лет раньше, чем в общей популяции, а у мужчин с ССЗ и сердечной недостаточностью наблюдается повышенная смертность по сравнению с мужчинами с сердечной недостаточностью без ССЗ. Имплантация ИКД, сердечная ресинхронизационная терапия, имплантация вспомогательного устройства для желудочков сердца и трансплантация сердца применяются с одинаковой частотой у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и инфарктом миокарда, как и у пациентов без инфаркта миокарда, однако у пациентов с инфарктом миокарда наблюдался худший прогноз после сердечной ресинхронизационной терапии, имплантации вспомогательного устройства для желудочков сердца и трансплантации сердца.

**7.6. Лечение сердечно-сосудистых заболеваний у людей с тяжелыми психическими заболеваниями**

Лечение сердечно-сосудистых заболеваний у людей с тяжелыми психическими заболеваниями требует эффективного взаимодействия и сотрудничества между специалистами в области психического здоровья и сердечно-сосудистой патологии. Ниже перечислены несколько факторов, которые могут способствовать улучшению лечения сердечно-сосудистых заболеваний и вторичной профилактике у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также обобщены на рис. 2.

- Повышать осведомленность специалистов и врачей первичной медико-санитарной помощи о важности контроля факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.
- Поощрять соблюдение режима приема психотропных препаратов; могут помочь инъ-

- инъекционные препараты длительного действия.
- По возможности сократите количество психотропных препаратов.
- Перейти на препараты с меньшей склонностью вызывать метаболический синдром, проконсультировавшись с психиатром и оценив риск рецидива.
- Поддерживайте изменения образа жизни и при необходимости назначайте препараты для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.
- Добавление варениклина/бупропиона или других форм никотинзаместительной терапии в сочетании с программой отказа от курения в случае курения (рис. 5).
  - а) Варениклин или бупропион могут использоваться для поддержки поведенческих вмешательств по прекращению курения.
  - б) Монотерапия при ТПС, если это возможно; антипсихотики с меньшей вероятностью



**Рис. 5.** Ведение пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и тяжелыми психическими расстройствами

ухудшения риска ССЗ (консультация психиатра). → выбор на основе тяжести симптомов, риска рецидива, лекарственных взаимодействий, сопутствующих заболеваний и предпочтений в принятии решений, ориентированных на пациента/совместном принятии решений.

с) AP ГПП-1 и ингибиторы SGLT-2 для лечения сахарного диабета; метформин — первая

линия при увеличении веса, связанном с приемом антипсихотиков.

**7.6.1. Нарушения ритма.** У людей с тяжелыми инфарктами миокарда повышен риск развития наджелудочковых и желудочковых аритмий, которые в конечном итоге могут привести к внезапной сердечной смерти. Этот повышенный риск аритмии обусловлен многими факторами, включая

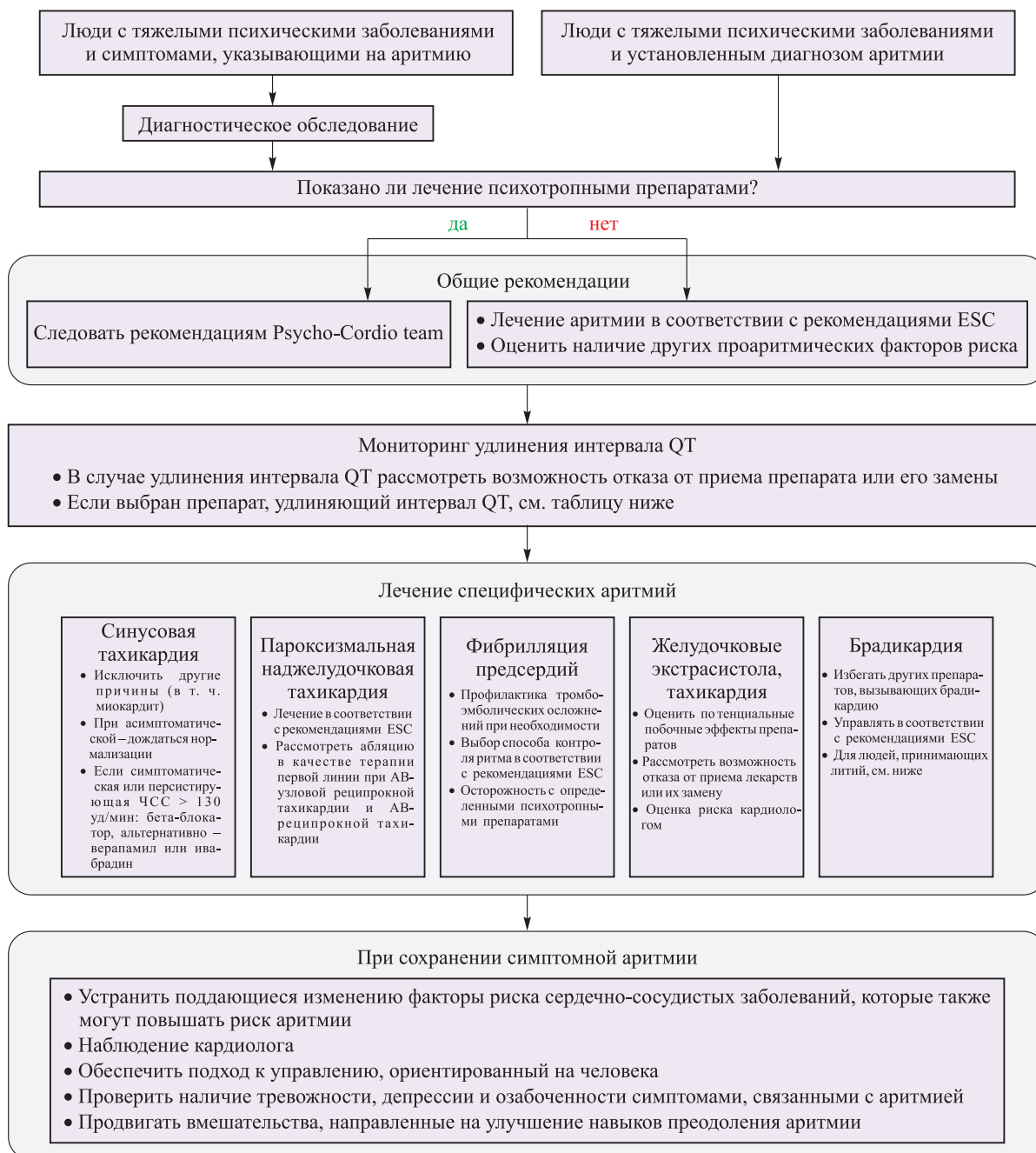


Рис. 6. Ведение пациентов с тяжелыми психическими заболеваниями и аритмиями

стресс, вызванный тяжелым инфарктом миокарда, высокую распространенность факторов риска и нездоровый образ жизни, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, часто наблюдаемые при тяжелых инфарктах миокарда, а также побочные эффекты психотропных препаратов.

- Предшествующие аритмии или их развитие после начала лечения могут представлять значительные трудности при ведении пациентов с тяжелыми инфарктами миокарда. Риск внезапной сердечной смерти у пациентов с тяжелым инфарктом миокарда значительно повышен, по оценкам, в два-четыре раза по сравнению с общей популяцией.
- Илоперидон, хлорпромазин, локсапин, рисперидон, кветиапин и палиперидон повышают риск пароксизмальной тахикардии по сравнению с плацебо.
- Низкоактивные антипсихотики первого поколения и рецептор-таргетные антипси-

хотические препараты второго поколения (в частности, клозапин, хлорпромазин, оланзапин, кветиапин и рисперидон) связаны с повышенным риском ФП, особенно у пациентов с гипертонией, диабетом или ИБС.

- Литий может вызывать электрокардиографические изменения и аритмии, такие как инверсия зубца Т, синусовая брадикардия, синоатриальная блокада, удлинение интервала PR, неполная блокада ножки пучка Гиса, удлинение интервала QTc, увеличение дисперсии интервала QT.
- Интервал QTc может удлиняться при применении ряда антипсихотических препаратов, таких как сертиндол, амисульприд, зипрасидон, илоперидон, рисперидон, оланзапин и кветиапин.
- И тахикардия, и брадикардия являются побочными эффектами антипсихотических препаратов.

Таблица 7

**Применение психотропных препаратов, удлиняющих интервал QT**

Действие	Вспомогательная информация
Оценка симптомов	Обычно протекает бессимптомно. В случае развития пируэтной тахикардии могут наблюдаться: сердцебиение, головокружение, обморок, остановка сердца
Диагностическое обследование	<ul style="list-style-type: none"> <li>• определение QTc по результатам ЭКГ в 12 отведениях при начале терапии и на 1-й, 6-й и 12-й неделе лечения;</li> <li>• при удлинении интервала QT ЭКГ должно выполняться чаще;</li> <li>• при наличии тахикардии коррекцию частоты сердечных сокращений следует проводить по формуле Фредерика;</li> <li>• контроль электролитов: калий, кальций, магний;</li> <li>• у пациентов с наличием симптоматики (пальпитации, головокружение, синкопы, остановка сердца) следует проводить амбулаторный ЭКГ-мониторинг;</li> <li>• исключить врожденный удлиненный интервал QT</li> </ul>
Ведение	<p>С осторожностью следует назначать сертиндол, амисульприд, зипрасидон, илоперидон, рисперидон, оланзапин и кветиапин.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• стараться назначать минимально эффективную дозу препарата;</li> <li>• перед назначением проверять, не принимает ли пациент другие лекарства, способные удлинять интервал QT;</li> <li>• оценивать возможные взаимодействия между принимаемыми препаратами;</li> <li>• при добавлении нового лекарства в схему лечения проявлять особую осторожность и внимательно следить за состоянием пациента;</li> <li>• за подробной информацией о препаратах, влияющих на интервал QT, обращаться на специализированный ресурс – <a href="https://www.crediblemeds.org/">https://www.crediblemeds.org/</a>;</li> <li>• при выявлении нарушений электролитного баланса (калия, магния, кальция) своевременно их корректировать;</li> <li>• уделять внимание другим обратимым факторам, удлиняющим интервал QT (например, брадикардия, гипотиреоз, голодание/расстройства пищевого поведения, злоупотребление алкоголем и психоактивными веществами, ишемия миокарда).</li> </ul> <p>Следует также учитывать необратимые факторы, пролонгирующие интервал QT: сердечная недостаточность, гипертрофия желудочков, недавняя конверсия после фибрилляции предсердий, нарушение печеночной/почечной функции, женский пол, возраст старше 65 лет.</p> <p>Если у пациента изначально имеется удлинение интервала QTc (&gt;470 мс), то начало терапии, как правило, не рекомендовано и должно рассматриваться с учетом индивидуального баланса риска и выгоды</p>
Особые меры предосторожности	Терапию антипсихотиками и другими препаратами, потенциально вызывающими удлинение интервала QT, следует прервать, если QTc >500 мс или при повышении QTc >60–70 мс от начального уровня

ОСНОВНЫЕ ПУНКТЫ РАЗДЕЛА	
(i)	Наличие тяжелых психических расстройств повышает сердечно-сосудистый риск, особенно у лиц молодого возраста
(ii)	Регулярная оценка сердечно-сосудистого риска является обязательной для пациентов с тяжелыми психическими расстройствами вне зависимости от возраста с целью профилактики развития или прогрессирования ССЗ. Идеально проводить такую оценку до назначения антипсихотиков, а в дальнейшем — периодически на всех стадиях течения заболевания
(iii)	Ведение ССЗ у пациентов с тяжелыми психическими расстройствами направлено на снижение модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска, в том числе: набора веса, сахарного диабета, артериальной гипертензии, дислипидемии, курения, нездорового питания и малоподвижного образа жизни
(iv)	Оптимизация фармакотерапии при лечении ССЗ у людей с тяжелыми психическими расстройствами способствует: (i) предпочтению монотерапии, (ii) использованию лекарств, которые с меньшей вероятностью могут вызвать увеличение веса или другие сердечно-сосудистые риски, (iii) мониторингу возможного лекарственного взаимодействия и побочных эффектов и (iv) обеспечению соблюдения режима приема лекарств
(v)	Необходимы целенаправленные усилия по снижению влияния психосоциальных факторов и факторов, связанных со стрессом, у пациентов с тяжелыми психическими расстройствами
КОНСЕНСУСНЫЕ ЗАЯВЛЕНИЯ О ПОДХОДАХ К ЛЕЧЕНИЮ	
(i)	Борьба со стигматизацией и ведение ССЗ у пациентов с тяжелыми психическими расстройствами в соответствии с клиническими рекомендациями по сердечно-сосудистой патологии и передовой клинической практикой является обязанностью всех медицинских работников
(ii)	Качество сердечно-сосудистой помощи пациентам с тяжелыми психическими расстройствами может быть улучшено за счет применения целостного персонифицированного подхода. Он предполагает тесное взаимодействие психокardiологической команды, включающей психиатров, врачей общей практики, а при необходимости — и других специалистов, для активного вовлечения пациентов с ТПС в соответствующие программы лечения и реабилитации

## 8. Психическое здоровье в различных группах населения и ситуациях

ОСНОВНЫЕ ПУНКТЫ РАЗДЕЛА	
(i)	Депрессия, тревожные расстройства и хронический стресс имеют более высокую распространенность среди женщин по сравнению с мужчинами и ассоциированы с повышенным риском ССЗ
(ii)	У женщин с ССЗ отмечается более высокая распространенность психических расстройств, ассоциированных с ухудшением исходов лечения, в особенности с депрессией
(iii)	Половые различия во взаимонаправленной связи между состоянием сердечно-сосудистой системы и психическим здоровьем предполагают влияние биологических и социокультурных компонентов
(iv)	Оценка психического здоровья и состояния хрупкости (старческой астении) у пожилых пациентов с ССЗ имеет первостепенное значение
(v)	Социально и экономически неблагополучные группы населения демонстрируют более высокую распространенность ССЗ и психических расстройств и требуют особого внимания со стороны системы здравоохранения
(vi)	Рак, ССЗ и психические расстройства демонстрируют значимые трехсторонние взаимосвязи, связанные с наличием общих факторов риска
КОНСЕНСУСНЫЕ ЗАЯВЛЕНИЯ О ПОДХОДАХ К ЛЕЧЕНИЮ	
(i)	При планировании вмешательств психокardiологическим командам необходимо учитывать особенности целевой группы пациентов, уделяя особое внимание половым различиям, возрасту, состоянию хрупкости (старческой астении) и социально-экономическому статусу
(ii)	Целесообразность назначения антидепрессантов, возможные лекарственные взаимодействия и побочные эффекты у пожилых пациентов с несколькими хроническими заболеваниями и признаками хрупкости (старческой астении) требуют тщательной оценки междисциплинарной медицинской командой
(iii)	Мигранты и беженцы могут извлечь пользу из целевых проактивных программ по оценке состояния сердечно-сосудистой системы и психического здоровья, что обусловлено высокой распространенностью соответствующих заболеваний в этих группах и потенциальными трудностями доступа к системе здравоохранения

## 9. Ключевые тезисы

(i)	Для обеспечения комплексной и интегрированной медицинской помощи важно понимать и учитывать взаимосвязь между психическим и сердечно-сосудистым здоровьем
(ii)	Медицинским работникам следует внедрять интегрированный подход с участием психокardiологической команды, учитывающий специфику и потребности конкретного региона
(iii)	Принципы ACTIVE (Acknowledge – Признать, Check – Проверить, Tools – Инструменты, Implement – Внедрить, Venture – Действовать, Evaluate – Оценить) могут служить практическим подходом к интеграции комплексной психиатрической помощи в кардиологическую практику
(iv)	Проведение скрининга на наличие психических расстройств, включая тревожные расстройства, депрессию и ПТСР, а также выявление психосоциальных факторов риска, позволяет повысить точность оценки сердечно-сосудистого риска среди здорового населения
(v)	Скрининг психических расстройств у пациентов с ССЗ имеет важное значение, поскольку такие расстройства широко распространены и ассоциированы с ухудшением клинических исходов.
(vi)	Первичный скрининг может включать двухэтапную оценку, после которой при наличии подозрений на психические проблемы применяются более развернутые и проверенные методики.
(vii)	Целесообразно применять поэтапный подход к оказанию психиатрической помощи пациентам с ССЗ: интенсивность вмешательства должна соответствовать индивидуальным потребностям пациента
(viii)	Существуют данные (с низкой или умеренной степенью достоверности) о том, что психологические вмешательства положительно влияют на уровень депрессии, тревожности и качество жизни у пациентов с ССЗ. При этом значимых данных о снижении риска MACE и смертности не представлено
(ix)	Назначение анксиолитиков или антидепрессантов пациентам с ССЗ и психическими расстройствами требует учета возможных рисков, включая лекарственное взаимодействие и побочные эффекты
(x)	Лица, ухаживающие за пациентами с ССЗ, играют важную роль в поддержании их благополучия и соблюдении режима лечения, но часто сами сталкиваются с проблемами психического здоровья. Это подчеркивает необходимость разработки стратегий для оценки и поддержки их ментального состояния
(xi)	У пациентов с тяжелыми психическими расстройствами отмечается более неблагоприятный прогноз в отношении сердечно-сосудистых исходов. В связи с этим требуется реализация мер по снижению стигматизации и предоставлению оптимальной кардиологической помощи согласно действующим клиническим рекомендациям, уделяя особое внимание соблюдению режима приема лекарств и клинически значимым лекарственным взаимодействиям.
(xii)	Такие параметры, как пол, гендер, возраст, состояние здоровья, социально-экономический статус, сопутствующие заболевания и принимаемые лекарства, следует тщательно анализировать, поскольку они могут влиять на взаимосвязь между сердечно-сосудистыми и психическими заболеваниями и требовать индивидуального подхода.

### Выводы

На основании всестороннего анализа установлено, что психическое здоровье и сердечно-сосудистые заболевания объединены двунаправленной причинно-следственной связью, что подтверждается следующими фактами:

- у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) значительно чаще встречаются депрессия и тревожность по сравнению с общим населением;

- депрессия и тревожность ухудшают качество жизни, снижают эффективность лечения и увеличивают риск повторных сердечно-сосудистых событий и смертности;
- систематическое выявление и коррекция психических нарушений у больных ССЗ способствует улучшению их общего состояния и прогноза;
- важно включать ментальную поддержку и психотерапию в комплексное лечение пациентов с ССЗ.

Все эти факты обуславливает необходимость трансформации существующих подходов к оказанию медицинской помощи. Ключевыми направлениями для дальнейшей работы являются:

**Разработка и внедрение интегрированных клинических моделей** путем создания междисциплинарных протоколов ведения пациентов, объединяющих кардиологическую, психиатрическую и первичную помощь, с активным вовлечением пациентов и их семей в процесс разработки.

**Преодоление системных барьеров** за счет образовательных инициатив для медицинских работников и населения, направленных на дестигматизацию психических расстройств, а также создание адаптированных моделей финансирования для поддержки новых форм оказания помощи.

**Интенсификация научных исследований:** приоритетными являются проспективные лонгитюдные исследования и рандомизированные клинические испытания с репрезентативными выборками, нацеленные на изучение патофизиологических механизмов взаимовлияния, а также на оценку эффективности психологических, фармакологических и комплексных интервенций.

Таким образом, оптимизация исходов ССЗ и коморбидных психических расстройств требует скоординированных усилий на клиническом, организационном и научном уровнях, с фокусом на создание персонализированной, холистической системы здравоохранения.

*Перевод Решетовой Е.А., НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, 2026 г.  
Ложкиной Н.Г., д.м.н., проф., ФИЦ ФТМ, 2026 г.  
Воропай Н.Г., к.м.н., АО Медицинский центр «Авиценна», 2026 г.*

